

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU OLAN
BEŞ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA LENFOSİT
DAĞILIMI VE SERUM İMMÜNGLOBULİN
DÜZEYLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

DR. NUSRET ÖREN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU OLAN
BEŞ YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA LENFOSİT
DAĞILIMI VE SERUM İMMÜNGLOBULİN
DÜZEYLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

DR. NUSRET ÖREN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ÖZDEN ANAL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini ve bunun yanında şefkatini ve güler yüzünü hiç esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Özden ANAL'a;

Tez çalışmalarım sırasında ve tüm eğitim sürecimde desteğini yanımda hissettiğim, kapısı her zaman bana açık olan değerli yandal asistanlarımız Uzm. Dr. Özge Atay'a, Uzm. Dr. Burak Deliloğlu'na, Uzm.Dr. Tolga Besci'ye ve akıl hocam Uzm. Dr. Serdar AL'a,

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın işini severek yapan tüm öğretim üyelerine, uzmanlarına, araştırma görevlilerine, sağlık çalışanlarına;

Bana her zaman destek olan anneme, babama ve kardeşlerime; ve beni kendi ailesinden gören benim de ikinci annem, babam ve abim olarak gördüğüm ARDENİZ ailesine,

Her zaman yanımda bulunan ve desteğini ne olursa olsun benden esirgemeyen yol arkadaşım, can yoldaşım, eşim Duygu ARDENİZ ÖREN'e;

Ve varlığıyla dünyamı güzelleştiren oğlum Ural ÖREN'e

Teşekkür ederim

Dr. Nusret ÖREN

İÇİNDEKİLER:

TEŞEKKÜR	i
TABLolar DİZİNİ:	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ:.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İMMÜN SİSTEM	3
2.1.1 Doğal İmmünite	3
2.1.2 Kazanılmış İmmünite	4
2.1.3 İmmünitenin Elemanları	4
2.2 CMV ENFEKSİYONU	9
2.2.1 Sınıflandırma Ve Biyoloji.....	9
2.2.2 Epidemiyoloji	10
2.2.3 Klinik Önemi.....	11
2.2.4 Patoloji, Patogenez.....	14
2.2.5 Tanı	15
2.2.6 Tedavi	18
2.3. CMV ENFEKSİYONU VE İMMÜNİTE	18
3. MATERYAL METOD	21
3.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGULARA UYGULANAN FORM VE PROSEDÜRLER	21
3.2 ÇALIŞMA TASARIMI VE ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGULARIN BELİRLENMESİ	21
3.3 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGULARDA LABORATUVAR İŞLEMLERİ.....	25
3.4 ÇALIŞMANIN İSTATİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ	25
4.BULGULAR:	26
5.TARTIŞMA:	40
6.SONUÇ:	44
7. KAYNAKÇA	46
8.EKLER:	51
EK 1: Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.....	Error! Bookmark not defined.
EK 2: Veri Kayıt Formu Örneği	51

TABLolar DİZİNİ:

Tablo 1: Çocuklarda normal hemoglobin ve hematokrit düzeyleri.....	23
Tablo 2: Sağlıklı Türk çocuklarında normal immünglobulin G, A, M düzeyleri ve Kjellman ın İgE değerleri.....	244
Tablo 3: Sağlıklı Türk çocuklarında lenfosit alt tiplendirmesi normal değerleri	244
Tablo 4: Hastaların cinsiyet dağılımı	26
Tablo 5: Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı	277
Tablo 6: Hastaların yaşa göre İgA düzeyleri	28
Tablo 7: Hastaların yaşa göre İgM düzeyleri	29
Tablo 8: Hastaların yaşa göre İgE düzeyleri	29
Tablo 9: Hastaların yaşa göre İgG düzeyleri.....	30
Tablo 10: Hipogamaglobulinemi görülen hastaların cinsiyet dağılımı	30
Tablo 11: Yaşlara göre CD3+ T hücre değerlendirmesi	31
Tablo 12: Yaşlara göre CD3+CD4+ T Hücrelerin değerlendirmesi	31
Tablo 13: Yaşlara göre CD3+CD8+ T Hücrelerin değerlendirmesi	32
Tablo 14: Yaşlara göre CD19+ B Hücrelerin değerlendirmesi	32
Tablo 15: Yaşlara göre NK Hücrelerin değerlendirmesi.....	33
Tablo 16: Anti-CMV İgM pozitif hastalarda lökosit düzeyinin değerlendirmesi	33
Tablo 17: Lökosit değerine göre CMV DNA PZR sonuçları.....	34
Tablo 18: Lökosit düzeyine göre hepatomegali varlığı.....	34
Tablo 19: Lökosit değerine göre splenomegali varlığı.....	35
Tablo 20: Anti-CMV İgM pozitif hastalarda lökosit sayısının değerlendirmesi.....	35
Tablo 21: Anti-CMV İgM pozitif hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerlendirmesi	36
Tablo 22: Anti-CMV İgM pozitif hastalarda trombosit değerlendirmesi	36
Tablo 23: Anti-CMV İgM pozitif hastalarda lenfdenopati değerlendirmesi.....	36
Tablo 24: Hipogamaglobulinemi görülen vakaların klinik özellikleri	38

SEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1: Antikor oluşum mekanizmaları	6
Şekil 2: Antikorların yapısal şematizasyonu	7
Şekil 3: Antikorların işlevleri.....	8
Şekil 4: CMV virüsü	10
Şekil 5: CMV'nin immünopatolojik etkileri.....	20
Şekil 6: Hastaların yaşlara göre dağılımı	26
Şekil 7: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	27



SİMGELER VE KISALTMALAR

CMV : Sitomegalovirüs

DNA : Deoksiribonükleik asit

İg : İmmünglobulin

İgM : İmmünglobulinM

İgG : İmmünglobulin G

İgA : İmmünglobulin A

İgE : İmmünglobulin E

kb : Kilo baz çifti

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri

MHC : Major Histocompatibility Complex

NK : Natural Killer

HIV : Human İmmunodeficiency Virus

MSS : Merkezi sinir sistemi

TCR : T hücre reseptörü

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu

BCG : Bacillus Calmette-Guérin

CD : Cluster of differentiation (Hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilen moleküler belirleyiciler)

ÖZET

CMV ENFEKSİYONU OLAN 5 YAŞ ALTI ÇOCUKLARDA LENFOSİT DAĞILIMI VE SERUM İMMÜNGLOBULİN DÜZEYLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Nusret ÖREN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Amaç: Viral enfeksiyonların ve canlı viral aşılardan sağlıklı çocuklarda bağışıklık sistemini geçici bir süre baskıladığı bilinmektedir. Sitomegalovirüs (CMV) etkeni ile ciddi enfeksiyon kliniği gözlenebilmesi nedeniyle, bu çalışmada küçük yaştaki çocuklarda akut CMV enfeksiyonunun tam kan sayımı sonuçları, serum immünglobulin düzeyleri ve periferik kan lenfosit alt gruplarının üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine 2009-2019 yılları arasında başvuran ve Anti-CMV İgM ve CMV DNA PZR sonuçları pozitif bulunarak CMV enfeksiyonu tanısı alan beş yaş altı hastaların dosyaları geriye dönük değerlendirildi. Toplam 124 hastanın dosyasına ulaşıldı. Hastaların klinik bulguları (lenfadenopati ve hepatosplenomegali varlığı), laboratuvar değerlerinden tam kan sayımı, serum immünglobulin (İgM, İgG, İgA ve İgE) ölçümleri kaydedildi. Lenfosit paneli bakılmış olan hastaların periferik kan T ve B lenfosit alt grupları incelendi. Sonuçlar, bu yaş gurubu sağlıklı çocuklarda aynı laboratuvar ölçümlerin normal persantiller içindeki ortalamaları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS 24.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 84 hasta dahil edildi. Bu hastaların %45.2'si kız olup, %54.8'i erkekti. Hastaların yaşları en az bir ay, en çok 60 ay olup, ortalama yaş 7.2 ay, ortalama yaş $12,9 \pm 12,2$ ay idi. Anti-CMV İgM+ olan 84 hastanın %59.5'inin plazma örneklerinden PZR testi yapılmıştı, test yapılanların %86'sında CMV DNA pozitifliği saptandı. Hastaların %14'ünde ise viral DNA saptanmadı. CMV DNA pozitifliği lökositozu olan hastalarda olmayanlara göre daha çok görüldü ($p=0,015$). CMV DNA PZR testi negatif olanların hepsi lökositozu olmayan gruptaydı. İmmünglobulin değeri çalışılan hastaların hiçbirinde İgE düşüklüğü saptanmazken, %11.5'inde İgA düşüklüğü, %13.6'sında İgM düşüklüğü, %8.7'sinde İgG düşüklüğü saptandı. Lenfosit alt grupları çalışılmış olan 12 hastadan

hiçbirinde T lenfosit düşüklüğü tespit edilmedi. T helper hücrelerinin; vakaların %16.7 'sinde düşük, %8.3'ünde ise yüksek olduğu görüldü. T Sitotoksik hücrelerin hastaların %8,3'ünde düşük, %8,3'ünde ise yüksek olduğu saptandı. B Lenfosit düzeyleri hastaların %20'sinde düşük olup bu hastaların hiçbirinde hipogamaglobulinemi saptanmadı. Natural Killer düzeyleri %25 hastada düşük bulundu. Hastaların tam kan sayımında lökopeni hiç görülmezken %34.5 hastada lökositoz , %28,6 anemi, %19 trombositopeni, %39.3trombositoz saptandı. İlk muayene sırasında %16,7 hastada hepatomegali, %9,5 splenomegali, %14.3 lenfadenopati görüldü.

Yorum: CMV, yaşamın ilk yıllarında karşılaşılan ve bağışıklık sistemi işlevlerini etkilediği bilinen bir enfeksiyon etkenidir. CMV enfeksiyonu geçiren küçük yaştaki hastaların retrospektif incelenmesinde tam kan sayımı değerleri, serum immünglobulin seviyeleri ve lenfosit alt gruplarında nicelik olarak anlamlı değişikliklerin olmadığı görülmüştür. Bu çocuklarda klinik olarak hepatosplenomegali ve lenfadenopatinin sık görülmediği ortaya konmuştur. Önceden sağlıklı olduğu bilinen çocuklarda CMV enfeksiyonu sürecinde ayrıntılı immünolojik testlere geçilmeden önce yakın klinik izlemin yeterli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: CMV enfeksiyonu, Çocuk, Serum immünglobulinleri

ABSTRACT

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF LYMPHOCYTE DISTRIBUTION AND SERUM IMMÜNGLOBULIN LEVELS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS WITH CMV INFECTION

Nusret ÖREN, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Pediatrics

Objective: Viral infections and live viral vaccines are well known causes of transient suppression in immunity. As CMV causes serious infection in pediatric age group, this study aims to investigate retrospectively, whether there is a suppressive effect on complete blood count, serum immunoglobulin (IgA, IgG, IgM, IgE) and peripheral blood T and B lymphocyte subgroups, during the course of acute CMV infection in young children.

Patient and methods: The study included children younger than five years of age who have presented to outpatient clinics of Children's Hospital, Dokuz Eylül University School of Medicine between years 2009- 2019. The patients who were diagnosed as CMV infection according to CMV IgM and CMV PCR positivity were retrospectively studied from their files, and clinical findings (lymphadenomegaly, hepatosplenomegaly), laboratory values of complete blood count, serum immunoglobulins (IgA, IgG, IgM, IgE), peripheral blood T and B lymphocyte subgroups were evaluated. The results were compared with corresponding laboratory values within the normal percentiles of the same age group in healthy children. SPSS 24.0 program was used for statistical analysis.

Results: A total of 84 patients were included in our study. 45.2% of these patients were girls and 54.8% were boys. The ages of the patients were at least one month, maximum 60 months, and the median age was 7.2 months, and the mean age was 12.9 ± 12.2 months. PCR test was performed from plasma samples of 59.5% of 84 patients with anti-CMV Ig M +, and CMV DNA positivity was detected in 86% of those tested. In 14% of the patients, viral DNA was not detected. CMV DNA positivity was more common in patients with leukocytosis than those without ($p = 0.015$). All of the CMV DNA PCR negative patients were in the group without leukocytosis. In patients whose immunoglobulin value was studied, low IgE was not

found in any of the patients, 11.5% had low IgA, 13.6% low IgM and 8.7% low IgG levels. Lymphocyte subgroups were studied from 12 patients, and none of the patients had low T lymphocyte levels. T helper cells; It was observed that it was low in 16.7% of the cases and high in 8.3%. T cytotoxic cells were found to be low in 8.3% of the patients and high in 8.3% of the patients. Elevation of B lymphocyte levels was not observed in any of the patients, while it was low in 20% of the patients, hypogammaglobulinemia was not found in any of these patients. Natural Killer levels were found to be low in 25% of the patients. While no leukopenia was observed, leukocytosis in 34.5%, anemia in 28.6%, thrombocytopenia in 19%, thrombocytosis was found in 39.3% in the complete blood count of the patients. During the first examination, 16.7% hepatomegaly, 9.5% splenomegaly and 14.3% lymphadenopathy were observed.

Discussion: CMV infection is usually encountered in the first years of life and is known to affect immune functions. In this retrospective study in small children, CMV infection did not cause significant changes in complete blood count parameters, serum immunoglobulin and peripheral blood lymphocyte subgroup levels. Hepatosplenomegaly and lymphadenopathy were not common on examination. These findings suggested that during the course of CMV infection in immunocompetent young children, close clinical observation before detailed immunological investigations would be appropriate.

Keywords: CMV infection, Childhood, Serum immunoglobulins

1. GİRİŞ VE AMAC

Bağıışıklık sistemini ikincil olarak baskılayan başlıca nedenlerin malignensiler, metabolik hastalıklar, ilaçlar, malnütrisyon, ve radyasyon olduğu bilinmektedir. Sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein Barr virüs (EBV) gibi viral etkenler ile geçirilen enfeksiyonlar da bağıışıklığı olumsuz yönde etkilemektedir [1].

CMV Herpesviridae ailesinden mensup, dünyada ve ülkemizde enfeksiyon etkeni olarak sık görülen bir DNA virüsüdür. Dünya Sağlık Örgütünün yaptığı bir çalışmaya göre sağlıklı kan donörlerinde CMV immünglobulin G (İgG) pozitifliği ülkeden ülkeye ve sosyo-ekonomik düzeye göre değişmektedir ve sıklığı %40-%100 aralığında bildirilmektedir[2]. Türkiye’de 2012 yılında 15-49 yaş arası kadınlarda yapılan bir çalışmada seroprevelans %98 olarak bildirilmiştir [3]. Ataman Ş. ve arkadaşlarının Antalya il merkezinde yaptığı bir çalışmada İgG seroprevelansı birinci yaşta %93.3, 2. Yaşta%83.3, 3.Yaşta %76.5, 4. yaşta %71.4 ve 5. yaşta %90.9 bulunmuştur [4].

CMV enfeksiyonu ve hastalığı eş anlamlı kelimeler olmayıp CMV ile enfekte bir kişi hayatı boyunca klinik hastalığı hiç geliştirmeyebilir. CMV enfeksiyonunda hiçbir belirti ve bulgu olmaksızın CMV replikasyonu mevcut olabilir. CMV ile latent olarak enfekte olan hücreler virüs spesifik antijeni yayarlar ve tipik sitomegali veya sitopatik etki göstermeden viral nükleik asitleri taşırlar [5]. CMV hastalığında ise ateş, halsizlik, hepatosplenomegali, lökopeni ve trombositopeni gibi CMV enfeksiyonunu düşündüren belirti ve bulgular veya invazif doku hastalığı kanıtı vardır [6][7]. CMV yenidoğanlarda, T hücre ve NK hücreleri ilgilendiren primer ve sekonder immün yetmezliklerde ve kemoterapi alanlarda ve solid organ/ kemik iliğı alıcılarında, intersitisyel pnömoni, retinit ve hepatit, kolit gibi ciddi klinik tablolara yol açabilir. Farklı hastalık gruplarında görülen CMV hastalık tipleri de farklıdır, ancak tanısal yaklaşımlar aynıdır. CMV hastalığının tanısı, özellikle immünsüprese hastalarda çok önemli olup, öykü ve laboratuvar incelemeleriyle birlikte klinik bulgularına dayanmaktadır. Tanıda seroloji, kalitatif ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), fosfoprotein 65 (pp65) antijenemi testi, kültür ve histopatoloji gibi tanısal yaklaşımlar kullanılmaktadır. Ancak buradaki en temel sorun virüsün, CMV DNA ve CMV antijenlerinin aktif hastalığı olmayan bazı hastalarda da tespit edilebilmesi nedeniyle laboratuvar bulgularının yorumlanmasıdır. Çünkü CMV’nin her yerde yaygın bulunması, asemptomatik viral atılım oranının yüksek olması, enfeksiyonların reaktivasyon sıklığı, bazen reaktivasyon atakları sırasında İmmünglobulinM (İgM) tipi CMV spesifik antikorların gelişmesi ve aynı

anda diğer patojenlerle enfeksiyonun sık olması gibi özellikler, CMV hastalığının tanısını zorlaştırmaktadır.

CMV'nin genomunda 200'den fazla okunma bölgesi saptanmıştır. Bunlardan sadece dörtte biri viral replikasyonla ilgiliyken geri kalan proteinler potansiyel olarak hücresel cevabı düzenlemektedir [8][9][10]. CMV'nin immün sistem üzerindeki etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar vardır. Rinaldo ve arkadaşları CMV mononükleozu olan hastalarda T hücrelerin proliferatif cevabının baskılandığını ve CMV enfekte hastalarda eşlik eden başka hastalıkların da görüldüğü ve CMV'nin immünsüpresan bir virüs olduğunu göstermişlerdir [11]. Özellikle erişkin nakil hastalarında çok sayıda yapılmış çalışmalarda nakil hastalarında CMV profilaksisinin sekonder bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyon oranlarını belirgin oranda azaldığını gösteren meta-analizler mevcuttur [12]. Öte yandan Frascaroli G. ve arkadaşları CMV enfeksiyonunun CD4+ ve CD8+ T hücrelerde proliferasyonu artırdığı göstermişlerdir [13]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda CMV enfeksiyonu olan vakalarda organ reddinin daha az görüldüğü farkedilen bazı çalışmalar mevcuttur [14]. Bu durum CMV enfeksiyonunun immünsüpresyon yaptığını destekler niteliktedir.

İmmünglobulinlerle olan ilişkisi için yapılan erişkin çalışma ve vaka bildirimleri incelendiğinde, Linde ve arkadaşları CMV enfeksiyonun immünglobulin G ve immünglobulin A izotiplerinin düzeylerinin, enfeksiyonun seyri sırasında değiştiğini göstermişlerdir [15]. Ayrıca Greenberger ve arkadaşları Sitomegalovirüs ile enfekte bir olguda geçici olarak belirgin hipogammaglobulinemi tespit ettiklerini rapor etmişlerdir [16].

Bu araştırma ile immünsüpresyon yaptığı bilinen akut CMV enfeksiyonunun çocuklarda anlamlı hipogammaglobulinemi ya da lenfosit alt gruplarında azalmaya yol açıp açmadığının belirlenmesi; daha çok bu yaş grubunda tanı alan geçici hipogammaglobulinemi ve primer immün yetmezlik gibi diğer nedenlerden ayırt edilebilme sürecinde yakın izlem yapılarak gereksiz yere intravenöz immünglobulin gibi tedavilerin kullanılmasının azaltılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem çok hücreli organizmaları patojenlerden korumak üzere evrilmiştir. İnsan vücudunda 30 nm büyüklüğündeki intraselüler organizmalardan, boyu 1 metreye yaklaşan 10 mm kalınlıktaki parazitlere kadar geniş bir patojen grubunu tanıyıp onlara karşı savaşılabılır. Bu ihtiyacı karşılamak için karmaşık ve dinamik hücrelerarası bağlar, moleküler ve sinyal dizileri gelişmiştir. İmmün sistem ve hücreleri doğal ve kazanılmış mekanizmalarla fonksiyon göstermektedir. İmmün sistem ilk direnci ve cevabı sağlayan doğal immün sistem ve immünojene özgül savunmanın yapılmasını sağlayan kazanılmış immün sistem olarak iki alt başlıkta incelenir.

2.1.1 Doğal İmmünite

Doğal immün sistem doğumla birlikte var olan, çeşitli patojenlere karşı korunmada ilk sırada rol oynayan hücresel ve biyokimyasal savunma mekanizmalarıdır. Bireyin antijenle teması olmaksızın gösterilen direnç mekanizmasıdır. Her immünojene karşı cevap bu yolla başlar, spesifik değildir. İmmünojenlere karşı kritik görevleri vardır. Bunlar; mikroorganizmaların tanınması, invazyon ve enfeksiyona karşı ilk savunmanın yapılması, inflamasyonun başlatılması ve sonlandırılması, kazanılmış immün cevabın düzenlenmesidir. Bu görevleri yerine getirmek için aşağıdaki bileşenler birlikte çalışır.

- Deri, epitel ve müköz membran yüzeylerinde bulunan hücreler arası sıkı bağlantıların ve mukusun oluşturduğu fiziksel bariyer,
- Fagositoz yapan nötröfiller, monositler, makrofajlar
- Sitokin ve inflamatuvar mediatörleri salgılayan makrofajlar, mast hücreleri, doğal killer hücreler doğal lenfoid hücreler ve dentritik hücreler
- Kompleman sistemi
- Epitelde ve fagositik hücrelerde bulunan antimikrobiyal enzimler (örn: lizozim)
- C-reaktif protein, kollektinler (Plazma MBL), sürfaktan proteinleri ve lektinler gibi inflamasyonla ilişkili serum proteinleri,
- Hücre ve epitel yüzeylerinde ve fagositik granüllerde bulunan defensin, kateksidin gibi antimikrobiyal proteinler,

- Toll Like Reseptör(TLR), Lektin reseptörleri gibi hücre yüzey reseptörleri ve NOD Like Reseptörler, RİG Like Reseptörler, sitozolik DNA reseptörü gibi hücre içi reseptörler ve lökosit migrasyonunda görevli formyl peptid reseptörleri
- Mikrobiyata

Doğal immünite elemanları patojenleri etkisiz hale getirirler, hastalık oluşturmadaan yok eder. Bu koruma sağlanmaz ve olay hastalıkla sonuçlanırsa kazanılmış immün sistem aktive olur

2.1.2 Kazanılmış İmmünite

İmmünojen ile ilk karşılaşılma sonrası oluşan, tekrarlayan enfeksiyon durumlarında oluşturulmuş olan bellek aracılığıyla, farklı immünojenlere karşı verilen farklı özgül cevaptan sorumlu olan sistemdir. Kazanılmış immünite lenfositler ve lenfositlerin sentezlediği ürünlerden oluşmaktadır. Bu ürünlerin en önemlisi immünglobulinlerdir. Hücre içi patojenlere verilen cevaptan sorumlu olan T hücre cevabı (hücre sel bağışıklık) ve ekstraselüler patojenlere karşı cevaptan sorumlu olan B hücre cevabı (hü moral bağışıklık) olmak üzere iki alt başlıkta incelenir. Antijenin tanınması B hücrelerinin membrana bağlı antikorları ve T lenfositlerin üzerindeki T hücre reseptörleri (THR) aracılığı ile olur [17]. Dentritik hücreler, makrofaj ve B lenfositler aracılığıyla fagositoza hazırlanan immünojenler T hücrelerine sunulurlar. B lenfositler de bu karşılaşıl an immünojene karşı hü moral yanıtın ana elemanı olan ve bellek görevi gören plazma hücrelerine farklılaşırlar. Plazma hücrelerince üretilen antikorlar solunum sistemi ve gastrointestinal sistem mukoza epitelinde ve kanda karşılaşıl an immünojenleri etkisiz hale getirirler.

2.1.3 İmmünitenin Elemanları

2.1.3.1 T Lenfositler

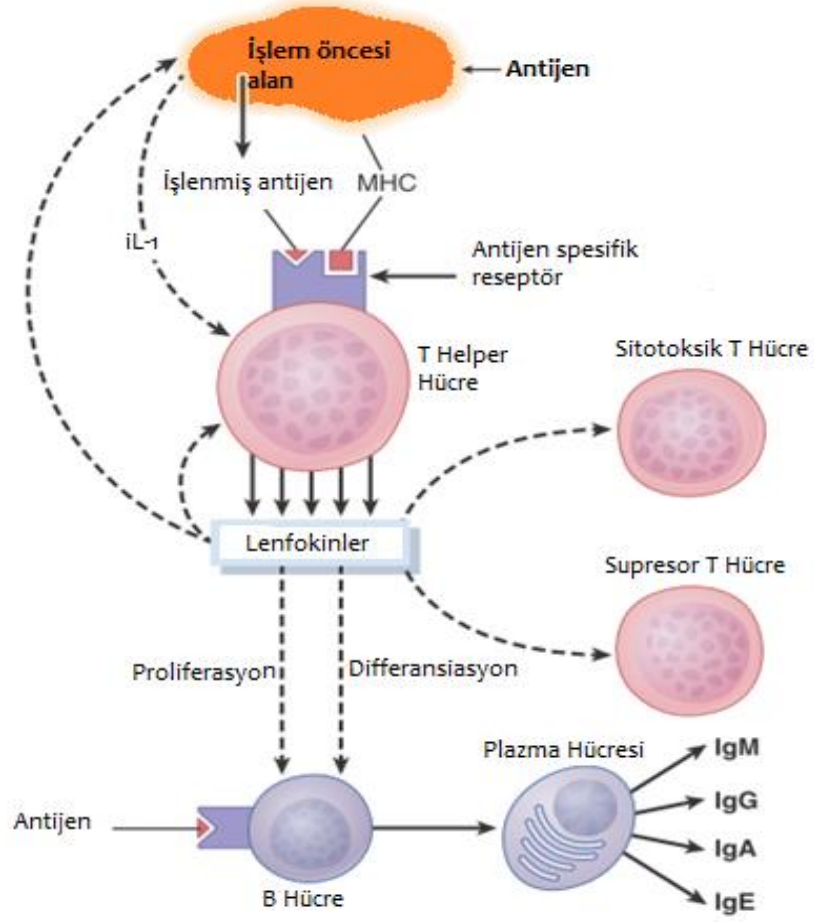
Hücre sel immünitenin temel hücreleri T lenfositlerdir. Spesifik oldukları antijenle karşılaşmamış olan olgun lenfositlere naif (immünolojik olarak deneyimsiz) denir. Periferik lenfoid organlarda antijenlerin tanınmasıyla aktive olduktan sonra, naif lenfositler, patojenleri ortadan kaldırma işlevini yerine getiren ‘efektör hücreler’e farklılaşırlar. Üç farklı T lenfosit

tipi vardır. Bunlardan T helper hücreler, B lenfositlerin antikor üretmesinden ve fagositoz yapan hücreleri aktive etmekten sorumludur. T sitotoksik lenfositler enfekte hücrenin yıkılmasından, T regülatuar lenfositler ise immün cevabın sınırlandırılmasından sorumludur. Hematopoetik kök hücrelerden oluşturulan T lenfositler timusta farklılaşırlar. Olgun T lenfositler kanda ve periferik lenfoid dokuların T hücre kısmında bulunurlar. Her T hücresinde T hücre reseptörü adı verilen spesifik antijenlere karşı cevaptan sorumlu reseptör bölgeleri vardır. THR, alfa ve beta sub-unitleri ile heterodimer yapıda bir yüzey proteinidir, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan 'Major Histocompatibility Complex'(MHC) tarafından sunulan antijenleri tanımakla görevlidir. T hücrelerin yüzeylerinde THR den başka proteinler mevcuttur. Bunlardan en önemlileri T hücrelerin %60'ında bulunan CD4 ve %30'unda bulunan CD8 proteinleridir. Çoğu CD4 + T hücresi, makrofajlara ve B lenfositlerine enfeksiyonlarla mücadelede yardımcı olan sitokin salgılayan yardımcı hücreler olarak işlev görür. Çoğu CD8+ hücresi, enfekte konakçı hücreleri yok etmek için sitotoksik T lenfositleri olarak işlev görür. Antijen tanıma sırasında CD4 molekülleri, antijen sunan MHC sınıf II moleküllerine bağlanır ve CD8 molekülleri, MHC sınıf I moleküllerine bağlanır ve CD4 veya CD8 proteinleri, T hücrelerinin aktivasyonu için gerekli sinyalleri başlatır. T hücrelerin yüzeyinde bulunan bir diğer protein de 'integrinler'dir, T hücrelerinin Antijen Sunan Hücrelere (APC) bağlanmasını destekleyen adezyon molekülleridir.

2.1.3.1 B Lenfositler

Hümmoral immün sistemin asıl düzenleyicileri olan immünglobulinleri sentezleme yeteneğine sahip olan tek hücre tipidir. Öncül hücrelerinden kemik iliğinde gelişirler. Dolaşımdaki lenfositlerin %10-20 sini B lenfositler oluşturur. Lenf nodları, dalak ve mukoza ilişkili lenfoid dokularda da bulunurlar. Antijenleri B hücre antijen reseptör kompleksleri aracılığıyla tanırlar. Tüm olgun B lenfositlerin yüzeyinde bulunan membrana bağlı İgG ve İgM antikorlarının izotopları B hücre reseptörünün antijen bağlayan kısmıdır. Reseptör komplekslerinde CD79a ve CD79b proteinleri antijen kaynaklı uyarının iletiminden sorumludur. B hücre yüzeyinde doğal immün sistem cevabı sırasında oluşturulan kompleman ürünlerini tanıyan CD21 ve T helper hücrelerden gelen sinyalleri tanıyan CD40, sadece B lenfositlerin yüzeyinde bulunan ve B lenfosit aktivasyonunu düzenleyen CD19, olgun B lenfosit belirleyicisi olan ve B hücre aktivasyonunda da aracı rol oynayan CD20 proteinleri

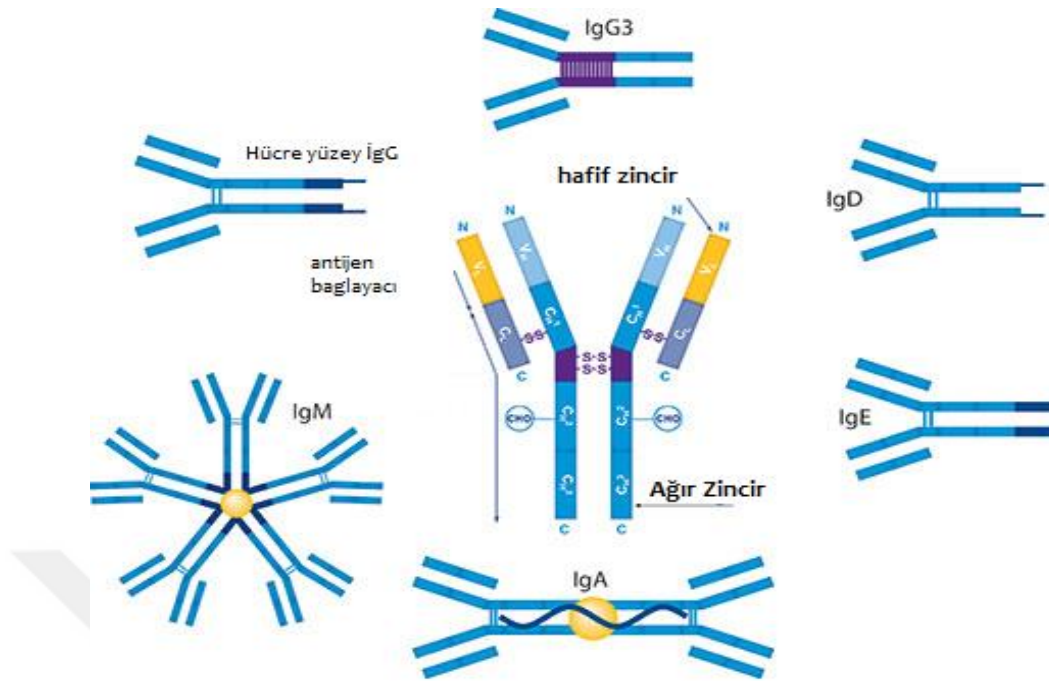
bulunmaktadır. Antijen tarafından uyarılan B lenfositler saniyede yüzlerce ve binlerce antikor proteinleri üretebilen plazma ve bellek hücreleri'ne dönüşürler. (Şekil 1)



Şekil 1:Antikor oluşum mekanizmaları

2.1.3.1 İmmünglobulinler

İmmünglobulinler, 160.000 ila 970.000 arasında moleküler ağırlığa sahip olan ve tüm plazma proteinlerinin yaklaşık yüzde 20'sini oluşturan gamaglobulinlerdir. Her ne kadar immünglobulinler birbirinden farklı yapılara sahip olsalar da, aslında hepsi benzer ana yapı üzerine kurulmuştur. Tüm immünglobulinler, hafif ve ağır polipeptit zincirlerinin kombinasyonlarından oluşur. Çoğu iki hafif ve iki ağır zincirin birleşimidir. Ancak bazıları on hafif on ağır zincir içerebilir. (Şekil 2)



Şekil 2:Antikorların yapısal şematizasyonu

Hafif ve ağır zincirlerin birlikte olduğu uç bölgeleri değişken kısım, kalan bölge ise sabit kısım olarak adlandırılır. Değişken kısım her spesifik antikor için farklıdır ve belirli bir antijene spesifik olarak bağlanan kısımdır. Antikorum sabit kısmı, antikorum dokularda yayılımı, dokulardaki spesifik yapılara bağlanma, kompleman kompleksine tutunma gibi antikorum diğer özelliklerini belirler.

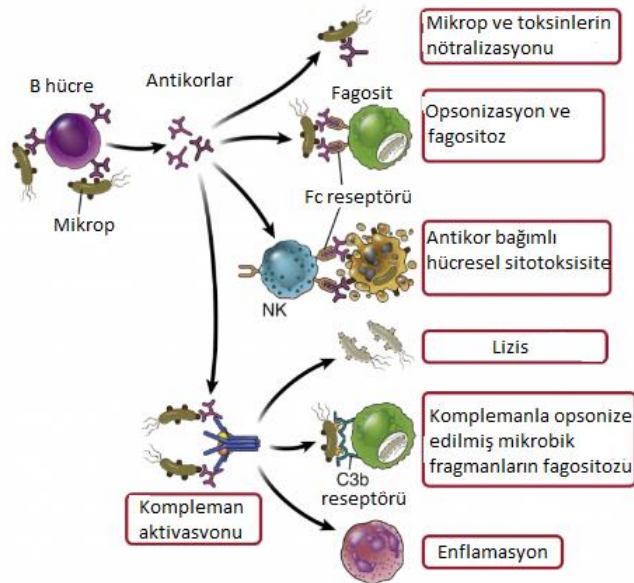
Her antikor belirli bir antijene spesifiktir; bu karakteristik, hem hafif hem de ağır zincirlerin değişken kısımlarındaki aminoasitlerin benzersiz yapısal organizasyonundan kaynaklanır. IgM, IgG, IgA, IgD ve IgE olarak adlandırılan beş genel antikor sınıfı vardır:

- İmmünglobulin G(IgG) serumda yüzde yetmiş beş ile en bol bulunan izotiptir. IgG plasentayı geçen tek izotiptir. IgG, dört alt sınıfa sahiptir. Normal serum seviyesi 700 ve 1600 mg/dL arasındadır. Yarılanma ömrü 21 gündür.
- İmmünglobulin A (IgA), vücudun toplam immünglobulininin neredeyse yüzde 75'ini oluşturan ve en bol miktarda bulunan antikor izotipidir. Serum konsantrasyonu yüzde 10 ila 15 oranıyla IgG'yi takiben ikinci en bol bulunan IgA, solunum, bağırsak ve genitoüriner sistemlerinin mukozal salgılarında bulunur. İki alt sınıfa sahiptir. Normal

serum seviyeleri 61 ila 356 mg/dL arasında olan İgA' nın klinik değeri 4. yaştan itibaren daha anlamlıdır. Yarılma ömrü 6 gündür.

- İmmünglobulinM (IgM), serum immünglobulinlerinin yüzde 5 ila 10'unu oluşturur. Çoğunlukla intravaskülerdir. B hücrelerinin yüzeyinde bir monomerdır, ancak salgılandığında bir pentamerdir. IgM'nin normal serum konsantrasyonu 50 ila 400 mg/dL'dir. Yarılma ömrü beş gündür.
- İmmünglobulin E (IgE), çok düşük bir serum konsantrasyonuna sahiptir ve serum immünglobulinlerinin yüzde 1'inden azını oluşturur. Çoğunlukla mast hücrelerinin yüzeyine bağlı halde dokularda bulunur. Normal serum konsantrasyonu 0 ila 250 mcg /L'dir. Yarılma ömrü iki gündür.
- İmmünglobulin D (IgD) bir monomerdır, ancak normal insan serumunda zor tespit edilebilir. IgD esas olarak olgun, saf B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. İşlevi hakkında çok az şey bilinir, ancak yüksek seviyelerde bulunması (hiper-IgD sendromu) otoenflamatuvar bir klinik tablo ile ilişkilidir. Bazofiller ve mast hücrelerini aktive etmede IgD ilişkili bazı veriler vardır. Yarılma ömrü üç gündür.

Antikorlar, esas olarak vücudu enfeksiyöz ajanlara karşı korumak için ya antijenine aglütinasyon, çöktürme, nötralizasyon, lizis mekanizmalarıyla doğrudan saldırarak ya da daha güçlü bir sistem olan kompleman sistemini klasik ve alternatif yollardan aktive ederek korurlar.



Şekil 3:Antikorların işlevleri

Hipogamaglobulinemi, hafif ise asemptomatik olabilen veya daha ağır olursa çeşitli nedenleri ve belirtileri olan değişik klinik tablolar ile ilişkili olabilen bir laboratuvar bulgusu olarak tanımlanır. Klinikte genellikle IgG düzeyleri ile değerlendirilir. Bu durum primer immün yetmezliklerde görülebildiği gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da görülebilmektedir. Eksikliğinde özellikle Streptokokus pnömonia ve Hemofilus influenza'ya bağlı solunum yolu enfeksiyonları sık olarak görülür. Primer eksikliğin görüldüğü bazı durumlarda hastalara intravenöz ya da subkutanöz immünglobulin tedavisi uygulanmaktadır.

Primer hipogamaglobulinemi başlıca nedenleri X-geçişli agammaglobulinemi (Bruton Hastalığı; XLA), yaygın değişken immün yetmezlik, ciddi kombine immün yetmezlik , hiper-IgM sendromu, adenzin deaminidaz eksikliği, Wiskott-Aldrich sendromu ve spesifik antikor eksiklikleridir. Sekonder nedenlere örnek olarak protein kaybettiren enteropati, yanıklar, malnütrisyon, lenfoproliferatif bozukluklar, immünsüpresör kullanımı, sistemik lupus eritematozus, organ transplantasyon alıcıları, kronik böbrek yetmezliği, C3 eksikliği, Toll-like reseptör eksikliği ve diğer doğal immün sistem ile ilişkili eksiklikler, çinko eksikliği sayılabilir.

2.2 CMV ENFEKSİYONU

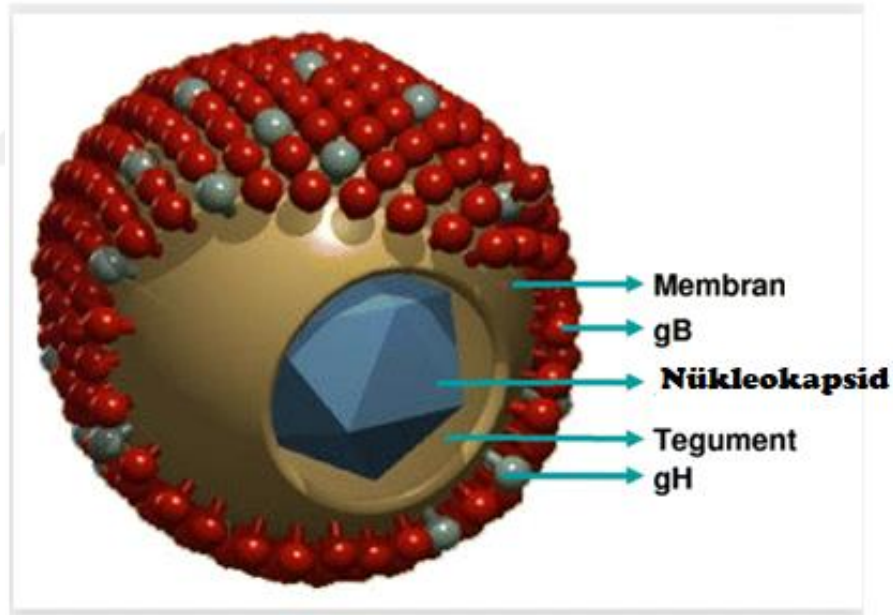
CMV enfeksiyonu dünyanın her bölgesinde, her yaş grubunda ve tüm sosyolojik sınıflarda ayırım gözetmeksizin sık görülen bir enfeksiyon ajanıdır [18]. Genel olarak enfeksiyon asemptomatik seyretse de, bazı risk gruplarında ciddi hastalık tablosu oluşturabilir. Bu enfeksiyonu tanımak epidemiyolojisi virolojisi ve patofizyolojisine hakim olmayı gerektirir ki bu durum tecrübeli klinisyenler için bile zorlayıcı olabilir.

2.2.1 Sınıflandırma Ve Biyoloji

Human Herpes Virus 5 olarak da bilinen CMV çift iplikli zarflı Herpesviridae ailesinden bir DNA virüsüdür. Bu ailenin alfa herpesviridae, beta herpesviridae ve gamma herpesviridae olmak üzere 3 alt grubu mevcuttur. CMV, beta herpesviridae alt grubunda sınıflanmaktadır. Ailenin en büyük üyesidir. Çift iplikli DNA'sı 240 kb

boyutundadır. Virüs 162 kapsomerden oluşan 110 nm ikozahedral yapılı bir kapsid ve etrafında onu saran lipid yapıda zarftan oluşmaktadır. Bu haliyle boyutları 200 nm civarındadır. (Şekil 4)

CMV 24 saat süren replikasyonu ile Herpes Simpleks virüse nispeten yavaştır. CMV genomunun replikasyonu farklı CMV spesifik proteinlerin görülmesine göre, düzenli bir sıra ile ilerler. Replikatif döngü en erken, erken ve geç olarak 3 döneme ayrılır. En erken dönem enfeksiyondan sonraki ilk 4 saati tanımlar. Bu dönemde CMV genomu kısıtlı bir transkripsiyona geçirir ve konak hücrenin makromoleküler sentez yeteneğini ele geçiren düzenleyici proteinleri sentezlenir. Erken dönem ise bu dönemden hemen sonra başlar ve yaklaşık 20 saat sürer. Bu dönem enfekte hücre proteinlerinin sentezlendiği, viral DNA'nın replikasyonunun ve yeni virüslerin DNA'sının üretiminin yapıldığı evredir. Geç evre ise enfeksiyonun ardından 24 saat sonra başlar. Bu evrede virüsün yapısal proteinleri üretilir ve enfeksiyöz virüsler hücreden salınır. CMV tarafından üretilen en erken, erken ve geç dönem proteinlerine karşı üretilen antikorlar hızlı viral tanısal testler olarak kullanılır.



Şekil 4:CMV virüsü

2.2.2 Epidemiyoloji

Seroepidemiolojik çalışmalarla CMV enfeksiyonunun dünyanın tüm bölgelerinde sık görüldüğü gösterilmiştir [19]–[22]. Bulaş enfekte insanlardan vücut salgıları ile horizontal,

vertikal, kan transfüzyonu ile olur. Bir diğer geçiş yolu da solid organ ve kök hücre naklidir. CMV enfeksiyon sonrası myeloid seri hücreleri ve böbrek gibi organlarda latent kalıp, immüsupresyon gibi durumlarda tekrar ortaya çıkabilir [23]. Birçok farklı suşu bulunan CMV enfeksiyonunda başka suşlarla reenfeksiyon da mümkündür.

Genellikle asemptomatik seyreden enfeksiyon yenidoğanlarda, prematüre infantlarda ve immüsupresyonu bulunan çocuklar ve adölesanlarda ciddi seyredebilir [24], [25]. İnsidansı mevsimsel özellik göstermemektedir. Ancak CMV immünglobulin G (İgG)antikoru düzeyi yaş, cinsiyet, coğrafi bölge etnisite, kültürel ve sosyoekonomik durumdan etkilenir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık gibi gelişmiş ülkelerde erişkin bireylerde CMV antikor prevelansı sosyo-ekonomik seviyesi yüksek bireylerde %40-80 arasında iken, düşük sosyo-ekonomik grupta %80 üzerinde pozitiflik saptanmaktadır [26]–[28]. Gelişmekte olan ülkelerde 3 yaşına gelinceye kadar çocukların %80'i, erişkinlerinse nerdeyse tamamı CMV ile karşılaşmaktadır [26], [29]. Human Immundeficiency Virus (HIV) prevelansının yüksek olduğu bölgelerde CMV önemli bir patojendir [20].

2.2.3 Klinik Önemi

CMV enfeksiyonunda klinik tablo hastanın yaşına ve immün direncine bağlıdır. Özellikle çocuklarda asemptomatik enfeksiyon yaygındır. Erişkinlerde ve adölesanlarda heterofil antikorların olmadığı (monospot testinin negatif olduğu) uzamış ateş, hafif seyirli hepatit ile giden mononükleoz benzeri sendrom gelişebilir. Malign kanser tedavisi alanlar, kök hücre ve solid organ transplantasyonu sonrası immüsupresan kullananlar, HIV ile enfekte kişiler gibi immün yetmezlik yaratan durumlarda ise pnömoni, kolit, meningeoensefalit, ya da transvers miyelit gibi bir end-organ hasarı ya da ateş, trombositopeni, lökopeni ve hafif hepatit ile karakterize CMV sendromuna yol açabilir. Daha az sıklıkta retinit ve hepatit gibi end-organ hastalıkları biyolojik cevabı düzenleyen ilaçları kullanan hastalarda da gelişebilir.

Konjenital CMV enfeksiyonu asemptomatik tablodan, tüm sistemlerin etkilendiği sistemik ağır enfeksiyon tablosunda bir spektrum hastalığıdır. Konjenital CMV enfeksiyonu geçiren infantların yaklaşık %10'unda direkt hiperbilirubinemi ile giden sarılık ve trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, hepatosplenomegali, mikrosefali, periventriküler, intraserebral kalsifikasyonlar, sensörinöral işitme kaybı ve retinit gibi semptomları görülür.

Geç dönem infantlarda ve erken çocukluk döneminde enfekte olan çocuklarda ise büyüme gelişme geriliği olarak karşımıza çıkabilir. Semptomatik konjenital CMV hastalığı olanların %3-10'unda yada tüm konjenital enfeksiyonlu infantların %0.3'ünde enfeksiyona bağlı ölüm görülebilir. Konjenital CMV enfeksiyonu sensörinöral işitme kaybının en sık non-genetik sebebidir. İşitme kayıplarının doğum sırasında %25 sebebi, ilk dört yaştaki işitme kaybını ise %20 si konjenital CMV enfeksiyonu sebebiyle gelişmektedir.

Mononükleoz sendromu klasik olarak 20-40 yaş grubunda görülse de infantlar dahil tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Tipik CMV mononükleozunda 1-4 hafta süren ateş ve ileri derecede halsizlik, atipik lenfositoz ve karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) hafif seyirli yükseklik görülür. Bazı hastalarda ise kas ağrısı, ishale seyreden karın ağrısı baş ağrısı belirti semptomlar olabilir. Ancak kan transfüzyonu sonrası CMV mononükleozundan etkilenen prematürelde şok, hepatosplenomegali, pnömoni, trombositopeni ve renal yetmezlik görülebilir[30]. Epstein Barr Virüsün yol açtığı mononükleozdan farklı olarak CMV mononükleozu, farenjite, splenomegaliye ve heterofil antikor oluşumuna nadiren sebep olur [31]. Bununla birlikte iki etkenle de ampicilin kullanımı sonrasında makülopapüler döküntü gelişebilir, eritrosit sedimentasyon hızı artar, poliklonal hipergammaglobulinemi gelişir. Anti-nükleer antikor, romatoid faktör ve soğuk aglütininler gibi diğer antikorların üretimi yapılır. CMV mononükleozun ayırıcı tanısında EBV nin yanı sıra hepatit A, hepatit B,HIV ve toksoplazmozis düşünülmelidir.

CMV immünsüprese hastalarda intersitisyel pnömoninin en sık sebeplerinden biridir. CMV pnömonisi kemik iliği alıcılarının %17-70 inde görülürken 21 yaş altındaki hastalarda %10 oranında görülmektedir [32]. CMV mononükleozu immünkompetan hastalarda da görülebilmektedir ancak benign seyretmektedir. Kemik iliği alıcılarında ise fatalite oranları çok yüksektir.

Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde %17-4'inde koryoretinit, optik atrofi, kortikal körlük ve strabismus görülebilmektedir [31][32]. Retinada karakteristik olarak nekrotik ve hızlı ilerleyen beyaz, perivaskülerin filtrasyon alanları izlenir. Erken dönemde asemptomatik olan hastalık fotofobi, gözde ağrı, ya da konjonktivite yol açmazken progresyon sürecinde bulanık görmeye, görme keskinliğinde azalmaya ve en sonunda maküla etkilendiğinde körlüğe sebep olabilir. CMV ile enfekte immünsüprese çocukların düzenli göz muayenesi ile erken dönemde anti viral tedavisi planlanarak görme kaybı engellenmeye çalışılmalıdır.

Konjenital CMV enfeksiyonu olan neonatalarda, kemik iliği alıcılarında, primer immün yetmezliklerde, immüno kompetan olup ilk enfeksiyon geçirenlerde hepatit seyrinde hafif hepatosplenomegali ve hafif KCFT yüksekliği görülür [35]. T hücre ve NK fonksiyon bozukluğu olan primer immün yetmezlik hastalarında hepatomegali, KCFT yüksekliği progresif seyredip karaciğerde patolojik değişiklikler görülebilir. Hepatite eşlik eden ateş, trombositopeni ve lenfopeni/lenfositoz görülebilir. Ciddi hepatit geçirenlerde sarılık ve hiperbilirubinemi görülebilir. CMV ye bağlı siroz ve ciddi hepatik yetmezlik bildirilmemiştir. Hepatit KC transplantı alıcılarında beklenen ve belirgin bir durumdur. Çoğu vaka transplantasyondan sonraki 1-2 ay içinde semptom gösterir. Karaciğer organ alıcılarında CMV hepatiti uzamış ateş, lökopeni, trombositopeni KCFT yüksekliği, hiperbilirubinemi ve karaciğer yetmezliği ile karakterizedir. Bu sebeple CMV hepatit ile akut rejeksiyonun ayırımını yapmak çoğu zaman zordur. Transplant hastalarında ayrıca CMV ye bağlı asendan kolanjit, kronik rejeksiyon ile ilişkilidir [36].

İmmünsüprese hastalarda CMV' ye bağlı özefajit, gastrit, gastrik ülser, gastrik çıkım obstrüksiyonu, gastroenterit, pilorik ve ince bağırsak obstrüksiyonu, duodenit kolit, proktit, pankreatit, hemoroji ve akalküloz kolesistit gibi ciddi gastrointestinal hastalıklar görülebilir [37]–[39]. CMV mononükleozu olan immüno kompetan hastalarda kendi kendini sınırlayan gastroenterit, kolit ve proktit tabloları görülebilir. Konjenital ve postnatal CMV enfeksiyonu kanlı, inatçı ishale sebep olabilir. Hastaların kesin tanısı endoskopik biyopsi ile konulurken, patolojik incelmede inklüzyon cisimlerinin görülmesi tipiktir. Bu hastaların kanlarında ve gaita örneklerinde de virüs PZR yöntemi ile tespit edilir. Ciddi end-organ tutulumu olan yenidoğanlar mutlaka T hücre ve NK hücre fonksiyonları açısından immünolojik değerlendirmeye alınmalıdır.

Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu göreceli olarak semptomatik olan konjenital CMV enfeksiyonu geçiren infantlarda daha sık görülmektedir. MSS'ye verdiği zararın ciddiyeti çok değişkendir. Beyin parankiminde de bulunup sensorinöral işitme kaybı gibi çeşitli patolojik süreçlere yol açabilir. Ciddi vakalarda yapılan postmortem incelemelerde özellikle periventriküler alanda nekrotizan ensefalit izlenmiştir.

Etkilenebilecek diğer organlar pankreas, adrenal bezler, lenf nodları, kalp, cilt, kemik, genital yollar, özefagus, mide, bağırsaklar ve plasentadır.

2.2.4 Patoloji, Patogenez

CMV'nin replikasyonu diğer herpes virüslerle benzerdir. Viral DNA kapsid içine hücre çekirdeğinde yerleşir. Viral zarf konak hücre zarından oluşturulur. Virüsün çoğalmasıyla farklı derecelerde hücre harabiyeti olur. Latent enfeksiyonda hücre harabiyeti olmaz. Viral genom sirküler yapıda saklanır ve viral antijenlerden bir kısmı eksprese edilir [40]–[42]. CMV replike olurken en erken, erken ve geç dönemler olmak üzere üç aşama görülür. Replikasyon yaklaşık 48-72 saat kadar sürer. En erken gen ürünlerinin ekspresyonu 4 saat içinde olurken erken ve geç gen ürünlerinin ekspresyonu 24-36 saat sonra başlar ve 72 saat sonra en yüksek düzeye ulaşır [40]–[42]. Replikasyonda İlk aşama virüsün zarf glikoproteinleri olan glycoprotein B (gB), gH, gL, gM, gN, ve gO ile hücreye tutunması ve penetrasyonudur. Heparan sülfat tutunmanın ilk aşamasında, beta-2 mikroglobulin molekülü de hücre yüzeyi reseptörleri ile viral glikoproteinler (glycoprotein B (gB), gH, gL, gM, gN, ve gO) arasında köprü oluşturarak rol alır. Daha sonra viral zarf ve hücre zarının füzyonu ile penetrasyon başlar. Kapsid hücre içine girer ve viral DNA çekirdek zarı porlarından çekirdeğe ulaşır. Çekirdekte konak hücrenin RNA polimeraz II enzimi kullanılarak DNA'nın transkripsiyonu gerçekleşir. İlk olarak yeni protein sentezi olmadan eksprese edilen en erken gen ürünleri sentezlenir. En erken antijenler enfeksiyonun geç dönemine kadar etkindirler ve viral genomun sentezini düzenlerler. Erken replikasyon döneminde viral DNA polimeraz tarafından DNA'nın sentezi gerçekleşir. Bu dönemde ayrıca nükleik asit bağlayan proteinler de sentezlenir. Geç dönemde yapısal proteinler sentezlenir. Viral DNA kapsidi bu aşamada sentezlenir. DNA'yı içine alan nükleokapsidler çekirdek zarından perinükleer sisternalara tomurcuklanırlar ve sitoplazmik veziküller içinde hücre zarına taşınır, ekzositoz ile salınırlarken hücre zarından zarf oluştururlar [40]–[42].

Birçok in vitro çalışma lenfoid hücrelerin CMV latent enfeksiyonlarında virüsün immünsüpresif etkisini göstermektedir. Bu etki virüsün MHC-I ağır zincir homologu olan bir protein (pUL18) sentezlemesi ve bunun hafif zincire ($\beta 2$ mikroglobulin) bağlanması ile olur. Bu sayede CMV ile enfekte hücreler MHC-I molekülü eksprese edemezler. Ayrıca pUL18 $\beta 2$ mikroglobulini sekestre ederek MHC-I molekülünün olgunlaşmasını engeller. Bu da enfekte hücrelerin CD8 lenfositler tarafından tanınmasını önler. Bu mekanizma hem immün baskılanmaya neden, olur hem de latent enfeksiyona zemin hazırlar [42].

CMV enfeksiyonu etkilenen hücrelerde belirgin büyümeye ve intranükleer Cowdry A tipi inklüzyonlarına sebep olur. Etkilenen hücreler normalin 2-4 katına kadar büyürler. CMV

ismini de bu özelliğinden almaktadır. İntranükleer inklüzyon 10 nm boyutlarındadır. Etrafı bir halıyla çevrilidir. Bu enfeksiyonlarda görülen karakteristik’’baykuş gözü’’ görünümünü verir. İntrastoplazmik kısımda da bazofilik granüler birikimler görülebilir. Bu intrastoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimleri viral nükleokapsidlerden ve virüs spesifik antijenlerden oluşur, prodüktif virüs ile enfeksiyonu gösterir.

Ciddi ve yaygın enfeksiyonlarında tüm organlar tutulabilir. Tükürük bezlerinin duktal epiteli ve böbreklerin proksimal tübülepiteli ve intersitisyel hücreler ise hem semptomatik hem de asemptomatik enfeksiyonlarda enfektir. CMV enfeksiyonunda uzamış virüri görülür ancak nadiren renal disfonksiyona sebep olur. Akciğerlerin bronşial epitelinde ve alveolar epitelinde sitomegalik hücreler görülür. Viral antijen sunan hücreler (APC) olan pulmoner makrofajlarda da CMV DNA bulunabilir.

2.2.5 Tanı

Patolojik olarak CMV ile enfekte olan biyopsi veya otopsi materyallerinin Wright-Giemsa, hematoksilen/eozin veya Papanicolaou boyaları ile boyanmasının ardından büyümüş hücreler, tip A Cowdry intranükleer ve bazen de perinükleer inklüzyonlar görülebilir. Bu hücrelerin görünümü karakteristiktir ve’’baykuş gözü’’ ne benzetilmiştir. Bu tipik hücrelerin saptanmasını arttırmak için immünperoksidaz ile immünhistokimyasal boyama kullanılabilir. Bu yöntemlerin spesifitesi yüksek olmasına rağmen sensitiviteyi düşüktür [43]. Patolojik direkt inceleme yöntemleri sensitivitesi ve spesifitesi yüksek yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, zaman ve işgücü gerektirmesi nedeni ile bugün sıklıkla kullanılmamaktadırlar.

CMV enfeksiyon ve hastalıklarının tanısında “altın standart” yöntemler hücre kültürleridir. CMV, en iyi olarak insan embriyosu akciğer fibroblast hücrelerinde (MRC-5) üremektedir. Örnek idrar, tükürük, nazofarengeal ve sinüs yıkamaları, konjonktiva, gözyaşları, orta kulak sıvısı, anne sütü, semen, servikovajinal sekresyonlar, dışkı, BOS, periferik beyaz kan hücreleri ve plazma, amniyotik sıvı, bronş lavaj örnekleri ve biyopsi veya otopsi örneklerinden elde edilebilir. Hücre kültüründe üreme 24 saatten 6 haftaya kadar sürebilir, ancak çoğu kültürde 1-2 hafta içinde üreme görülmektedir. Kültürde üreme olması aktif replikasyonu göstermesine rağmen, hastalık tablosunun geliştiğini söylemek için klinik ile korele edilmelidir. Ancak bu durum yenidoğanların ilk 3 haftasında alınan örnekler için geçerli değildir, bu durumda konjenital CMV enfeksiyonundan bahsedilir. Lipson,

konvansiyonel hücre kültürü yönteminin duyarlılığını %77, özgüllüğünü %100, pozitif prediktif değerini %100 ve negatif prediktif değerini %93 olarak bildirmiştir [44]. Brumbac ise, yöntemin duyarlılığını %46, özgüllüğünü %100 olarak bildirmektedir [45].

Doku kültüründeki sonucun geç sonuçlanması sebebiyle shell-vial yöntemi ile tanı hızlandırılmak istenmiştir. Bu yöntemde hücre kültürünün erken dönemlerinde CMV antijenlerine karşı floresanla işaretlenmiş antikolar kullanılarak antijenler tespit edilir. Bu yöntemle 18-72 saatte sonuç alınabilir. Ancak bu yöntem kültürün yerine değil, kültürle birlikte sensitiviteyi artırmak için kullanılabilir. Frozen örneklerde ve BAL sitolojisinde CMV enfekte hücreler immünofloresan testlerle de gösterilebilir. CMV enfeksiyonlarının ve hastalıklarının tanısında hızlı hücre kültürlerinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri Erice tarafından sırası ile %69, %96, %73 ve %93 [46]; Lipson tarafından ise yine sırası ile %94, %86, %100 ve %100 olarak bildirilmiştir [44]. Özellikle kan kültürlerinde; lökositlerin hem virüse hem de kullanılan hücrelere toksik etkileri nedeni ile hızlı hücre kültürlerinin duyarlılığı azalmaktadır. Duyarlılığı çok yüksek olmasa da, özgüllüğünün yüksek olması ve en geç 48 saat içinde sonuç verilebilmesi nedeni ile tercih edilen yöntemlerdir.

Günümüzde tanı ve tedavi takibinde en çok kullanılan yöntem gerçek zamanlı PZR testleridir. Bu testlerin sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir [47]. Bu yöntemle virüsün DNA'sı ve mRNA'sını niceliksel olarak tespit edilebilir. Tükürük, idrar, kan, amniyotik sıvı, doku ve vitreus örnekleri gibi çeşitli örneklerden çalışılabilmektedir. Bu yöntem aynı zamanda antiviral tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Ancak yüksek sensitivitesi ve niceliksel değerler elde edilmesine rağmen aktif enfeksiyon, latent enfeksiyon ayırımında PZR yönteminin sınırlılıkları mevcuttur. Başarılı tedavi almış olgularda bile 2-4 hafta CMV DNA tespit edilebilir. Buna ek olarak semptomatik hastalığı tahmin etmek ya da preemptif tedaviyi başlatmak için mutlak CMV DNA seviyeleri veya eşik değerleri belirlenmemiştir. Transplantasyonlu hastalarda CMV hastalığını öngören viral yükün 4000-10000 kopya/ml olarak bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır [48].

CMV enfeksiyonu ve hastalığı olan hastaların lökositlerinde CMV'nin tegümentinde bulunan matrix proteini olan fosfoprotein 65 (pp65) antijeni de tespit edilebilir [49], ancak hızlı ve aynı gün taraması olarak kullanılan CMV antijenemi testi lökopenili hastalardaki sınırlılıkları sebebiyle artık klinik laboratuvarlarında yerini PZR testlerine bırakmıştır.

CMV IgG antikor, serumda kompleman fiksasyonu, hemaglutinasyon inhibisyonu, indirekt floresan antikor analizi, anti-kompleman immünofloresan testi, enzime bağlı immünosorban testi (ELISA) , lateks aglutinasyon ve nötralizasyon testleri dahil olmak üzere birkaç farklı yöntemle belirlenebilir. Klinikte en sık ELISA ve indirekt floresan antikor testi kullanılır. CMV IgG antikor genellikle dört-altıncı haftada tespit edilebilir, ömür boyu yüksekliği devam eder. CMV IgG antikor saptanması hastalığın geçirildiğini gösterirken negatif saptanan CMV IgG antikor hastalığın geçirilmediğini göstermekte oldukça faydalıdır. Ancak kemik iliği nakli yapılan vakalarda daha önceden CMV enfeksiyonu geçirilmiş olmasına rağmen CMV IgG antikor üretme yeteneği kaybedilebilir. Reenfeksiyon ve reaktivasyon durumlarında CMV IgG antikor düzeyinde dalgalanmalar olabileceği için, CMV IgG antikorundaki 4 kata kadar olan artışlar aktif enfeksiyonu göstermez.

CMV IgM antikor serumda radyo immünoassay, indirekt antikor testi veya ELISA ile belirlenebilir. Bazı indirekt floresan antikor testlerinde yanlış pozitiflik oranları yüksek olsa da indirekt floresan antikor testi ve ELISA sık kullanılan yöntemlerdir. Spesifik CMV IgG varlığında serum alışılmadık derecede yüksek seviyelerde romatoid faktör içerdiğinde ve EBV enfeksiyonu varlığında yanlış pozitif reaksiyonlar meydana gelir. Yanlış negatif reaksiyonlar, yüksek seviyelerde spesifik IgG antikorları, IgM'nin CMV antijenine bağlanmasını rekabetçi bir şekilde bloke ederse ve immünglobulin sentezi bozuk olan immün yetmezlikli hastalarda meydana gelir. Bu yüzden ölçümden önce serumda IgG ve IgM fraksiyonları ayrılmalıdır. Anti CMV IgM antikor plasmayı geçememesi sebebiyle yenidoğanlarda tanısal bir testken, diğer yaş gruplarında reaktivasyon primer enfeksiyon sonrası uzun süre pozitif kalması sebebiyle önerilmemektedir. Anti CMV IgM antikor genellikle ikinci haftada tespit edilebilir genellikle altı hafta devam eder. Bazı hastalarda birincil enfeksiyondan sonra 3 ila 12 ay, nadiren daha da uzun süre pozitif bulunabilir. Testin sensitivitesi %62.5, spesifitesi %96.5 olarak bildirilmiştir [50].

Geleneksel CMV IgG ve IgM serolojisini desteklemek için immüno blot ve avidite testleri kullanılabilir. Bu test, CMV ile şüpheli bir birincil enfeksiyonun zamanlanmasına yardımcı olmak için kullanılabilir. Düşük avidite indeksi (% 30), genellikle 3 ay içinde yeni bir birincil enfeksiyon olduğunu gösterir, çünkü düşük ila orta CMV avidite anti-CMV antikor, birincil CMV enfeksiyonundan sonra 18 ila 20 hafta sürebilir. Yüksek avidite indeksi (>% 60) geçmiş veya tekrarlayan bir CMV enfeksiyonu olduğunu gösterir.

2.2.6 Tedavi

CMV tedavisinde asiklovirin türevleri olan gansiklovir ve valgansiklovir ayrıca foskarnet ve sidofavir kullanılmaktadır.

2.3. CMV ENFEKSİYONU VE İMMÜNİTE

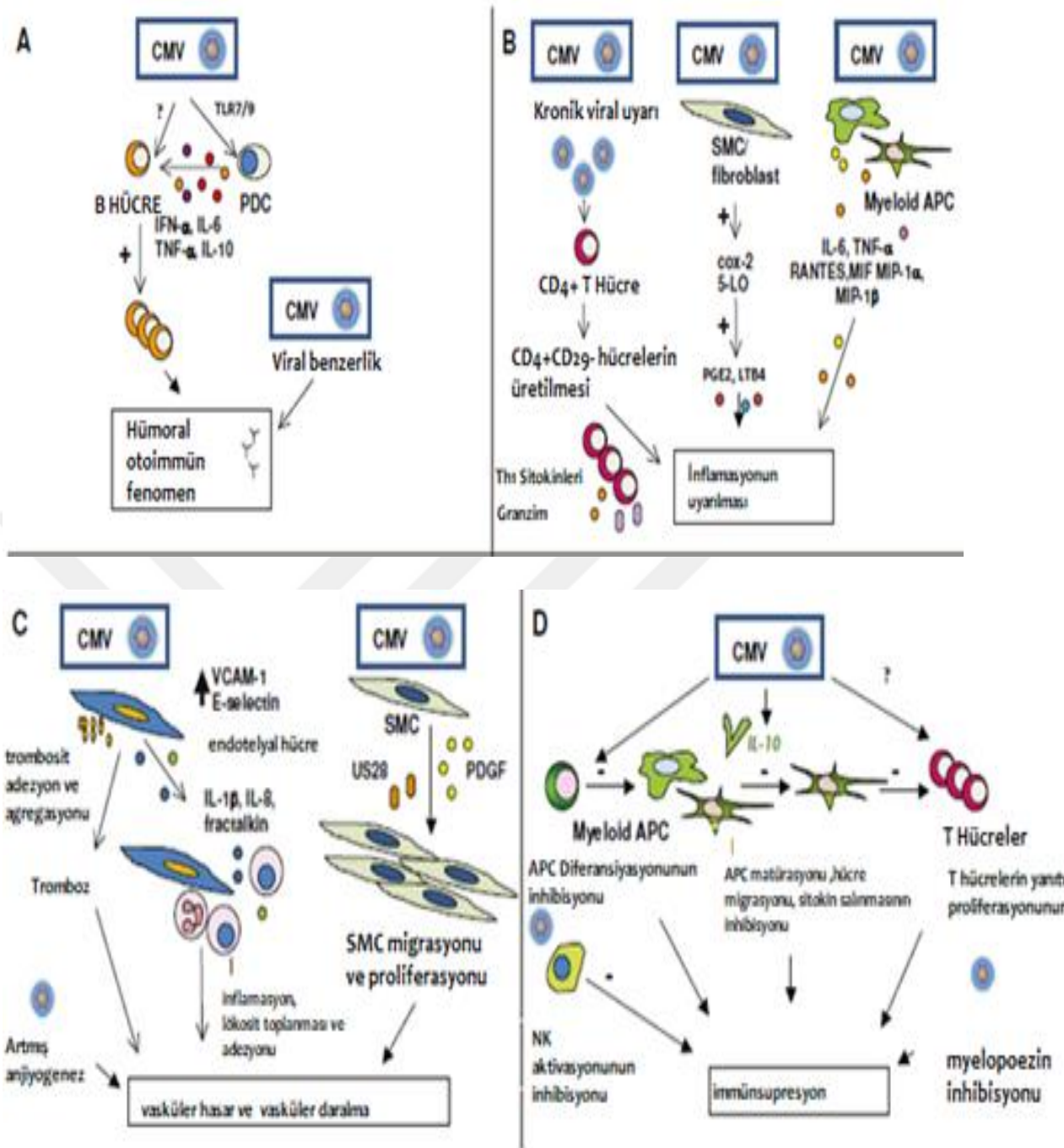
CMV enfeksiyonu latent, asemptomatik fakat prodüktif veya prodüktif ve semptomatik şekillerde kliniğe yol açabilir. İmmün yetmezlikli hastalarda, prematürelerde, yenidoğanlarda kliniğin daha belirgin görülmesi hastalığın virülansında en önemli belirleyicinin immün direnç olduğunu göstermektedir. Konak cevabında spesifik ve non spesifik hücresel cevap önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Virüsün çoğalmasından önce erken dönem antijenlerine karşı natural killer (NK) hücreler ve interferon salgılanmasıyla spesifik cevap verilir. Sitotoksik T hücreleri CMV enfeksiyonun karşı gösterilen en önemli cevaptır. Yapılan çalışmalarda sitotoksik T hücre disfonksiyonu olan hastalarda ciddi CMV enfeksiyon riskinin arttığını göstermişlerdir [51]. Klinik ve laboratuvar kanıtları CMV'nin bağışıklığı baskılayıcı bir virüs olduğunu göstermektedir. CMV mononükleozlu hastalarda CMV antijeniyle oluşan T hücre cevabı baskılanır. Ayrıca aktif CMV enfeksiyonu olan bağışıklığı baskılanmış bireylerde eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar sık görülür[11]. Kemik iliği nakli olanlarda sık görülen CMV pnömonisinin kronik viral replikasyona cevaben alıcı kaynaklı immün cevap nedeniyle olduğu hipotezi öne sürülmektedir. CMV antijenleri ile MHC antijenleri arasında benzerlikler saptanmıştır. Bu moleküler benzerlik CMV pnömonisinde görülen ciddi doku tahribatının bir otoimmün fenomenin parçası olabileceğini düşündürmektedir [52].

Diğer taraftan hümmoral immünite bir miktar katkıda bulunmakla birlikte CMV hastalığına karşı savunmada baskın rol oynamamaktadır. CMV enfekte bir annede reaktivasyon görülmesi sonrası fetüste intrauterin enfeksiyon görülebilir. Ayrıca infantlar doğum kanalından geçerken veya anne sütü aracılığıyla, anne sütündeki antikorları almasına rağmen hastalık geçirebilmektedir [27]. Bunun yanında daha önceden seropozitif olan organ alıcıları CMV'nin donör organ kaynaklı yeni suşları ile enfekte olabilmektedir. Hümmoral immünite hastalıktan korumakta etkin olmasa da hastalığın semptomlarını hafifletmede önemlidir. CMV ile konjenital enfekte olan bebekler genelde semptomatikken, perinatal dönemde enfekte olan infantlar nadiren belirgin semptom görülür. Organ alıcılarında reenfeksiyon ya da

reaktivasyona bağlı tablolar ilk enfeksiyona nazaran daha az semptomatik ilerler. CMV'nin immün defası aşma mekanizması, konak 2-mikroglobuline bağlanarak MHC sınıf I moleküllerinin birleşmesini ve bunların plazma zarına taşınmasını önleyerek antijenik yapısını gizlemesiyle açıklanmaktadır [53].

CMV enfeksiyonunun immünglobulinler üzerine etkisine bakıldığında Greenberger ve arkadaşları CMV ile enfekte bir olguda olarak belirgin hipogamaglobulinemi tespit ettiklerini rapor etmişlerdir [16]. Bununla birlikte tam tersi olarak CMV'nin T helper ve immünglobulin üretimi üzerinde indükleyici etkisinin olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [54].

Varani ve arkadaşları CMV nin immün sistem üzerindeki immünsüpresan etkisini; NK hücrelerinin baskılamasına, APC farklılaşmasının ve matürasyonun engellenmesine, T hücrelerin proliferasyonunu ve salgısal metabolizmasını inhibe etmesine ve myelopoezin baskılanmasına bağlamışlardır [55]. (şekil 5)



Şekil 5: CMV'nin immünopatolojik etkileri

A; CMV ile indüklenen otoantikor üretimi. **B;** Virüsün neden olduğu artmış inflamasyon, **C;** CMV kaynaklı vasküler hasar ve damar kalınlaşması. **D;** CMV ile indüklenen immünesupresyon.

TLR7 / 9; toll-like reseptör 7/9, PDC; plazmatoid dendritik hücre, SMC; düz kas hücresi, 5-LO; 5-lipooksijenaz, cox-2, siklooksijenaz-2, PGE2; prostaglandin E2, LTB4; lökotrien B4, MIF; makrofaj göçü önleyici faktör, MIP-1a; makrofaj enflamatuar protein 1-a, MIP-1b; makrofaj enflamatuar protein 1-b, VCAM-1; vasküler hücre yapışma molekülü-1, PDGF; trombosit kaynaklı büyüme faktörü, vIL-10; viral olarak kodlanmış IL-10 [55]

3. MATERYAL METOD

3.1 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGULARA UYGULANAN FORM VE PROSEDÜRLER

Çalışmanın etik izni Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13.07.2020 tarih ve 2020/16/23 numaralı karar ile alınmıştır. Hastalara sıra numarası verilerek kişisel verileri korunmuş, özgeçmiş bilgileri, yaşı, cinsiyeti, CMV DNA PZR kopya sayısı, anti-CMV İgM düzeyi, hemoglobin hematokrit, beyaz küre, lenfosit, trombosit sayıları, serum İgG, İgM, İgA, İgE düzeyleri, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati varlığı “Hasta Bilgi Formu” na kaydedilmiştir.

3.2 ÇALIŞMA TASARIMI VE ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGULARIN BELİRLENMESİ

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı tip bir çalışma olarak tasarlanmıştır

Çalışmaya dahil edilen olgular Ocak 2009-Aralık 2019 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne herhangi bir polikliniğe başvuran 0-5 yaş arasındaki hastalar arasından anti-CMV İgM pozitif ve/veya DNA PZR pozitif (kopya sayısı ml de 48'den büyük) olan 124 vaka hastane bilgi yönetim sisteminde belirlenmiştir. Bu vakalar içinden çalışmadan dışlanma kriteri olarak

- Bilinen primer immün yetmezliği olanlar,
- Bilinen malignansı olanlar,
- Organ transplantasyonu öyküsü olanlar,
- İzlemede primer immün yetmezlik tanısı almış olanlar,
- Multisistemik kronik hastalığı olanlar,
- EBV enfeksiyonu kanıtı olan hastalar,
- İdiyopatik trombositopenik purpura, aplastik kemik iliği gibi kemik iliği hastalığı olanlar

olarak belirlenmiştir.

Bu kriterlere göre 124 vakadan 14 tanesi EBV enfeksiyonu nedeniyle, 10 hasta onkolojik hastalığının olması, 9 hastaya nakil gerekçesi ile immüsupresif ilaç kullanması, 3 hasta

immün yetmezlik tanısı almış olması, iki hastanın kemik iliğini ilgilendiren hastalığı olması, iki hastada sistemik hastalıkları olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma geriye kalan 84 hasta ile gerçekleştirildi.

Bu hastaların dosyaları retrospektif tarandığında ilk muayenesini yapan klinisyen tarafından saptanan hepatosplenomegali ve lenfadenopati varlığı, tam kan sayımları, immünglobulin düzeyleri, lenfosit panelleri incelendi.

Fizik muayene kriterlerinden ;

Hepatomegali : Yenidoğanlarda sağ alt kostayı 3,5 cm, daha büyük çocuklarda ise 2 cm'den daha fazla geçmesi olarak kabul edildi.

Splenomegali: Tüm yaş gruplarında sol alt kostayı 2 cm'den daha fazla geçmesi olarak kabul edildi.

Lenfadenopati: Palpasyonda servikal lenf bezleri için 1 cm den, inguinal lenf bezleri için 1.5 cm den , epitrokleal, occipital, postaurikular ve aksiller lenf bezleri için 0,5cm'den büyük tespit edilmesi lenfadenopati olarak kabul edildi.

Laboratuvar incelemelerde, hemoglobin ve hematokrit değerleri bir yaş altı için Dallman ve arkadaşları [56], bir yaş üstü için Hallowel ve arkadaşları [57], trombosit değerleri Ishiguro ve arkadaşları [58] tarafından belirlenen, çocuklar için yaşa göre tanımlanan normal değerler üzerinden değerlendirilmiştir (Tablo 1) .

Tablo 1:Çocuklarda normal hemoglobin ve hematokrit düzeyleri

YAŞ	Hb min(g/dl)	Hb max(g/dl)	Hct min(%)	Hct max(%)	YAŞ	Plt Min.(10 ⁹ /L)	Plt Max.(10 ⁹ /L)
1-3gün	14.5	22.5	45	70	2 gün	235	341
1 hafta	13.5	21.5	42	66	5 gün	329	447
2 hafta	12.5	20.5	39	63	1 ay	271	415
1 ay	10.0	18.0	31	55	2-11 ay	316	414
2 ay	9.0	14.0	28	42	1-2 yaş	236	392
3-6 ay	9.5	13.5	29	41	3-4 yaş	238	370
6ay-1 yaş	11.5	15.5	33	39	5-6 yaş	238	368
1-2 yıl	10.4	13,6	32	40			
3-5 yıl	10,8	13,9	33	41			

Serum immünglobulinlerinden İgA, igM ve İgG düzeylerideğerlendirmesi Tezcan ve arkadaşları [59] tarafından tanımlanan Türk çocuklarında normal immünglobulin değerleri üzerinden yapılmıştır (Tablo 2). İgE düzeyleri ise Kjellman ve arkadaşları tarafından bildirilen normal değerler referans alınarak değerlendirildi [60]. Bu referans değerlerin altında ölçülen immünglobulin değeri olan hastalar hipogamaglobulinemik olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2: Sağlıklı Türk çocuklarında normal immünglobulin G, A, M düzeyleri ve* Kjellman'ın İgE değerleri

YAŞ	İg G (mg/dl)	İg M (mg/dl)	İg A(mg/dl)	İg E (U/ml)*
0-30 GÜN	633-1466	22-87	11-14	<0,1- 1,5
31-60 GÜN	376-658	36-77	9-30	<0,1 - 2,8
61 GÜN-5 AY	294-1165	33-154	13,5-72	0,9-28
6-8 AY	304-1231	32-203	7-123	0,7-8,1
9-12 AY	463-1006	46-459	17-69	1,1-10,2
13-24 AY	605-1430	66-228	21-148	1,1-49
25-36 AY	604-1941	71-235	26-296	0,5-7,7
37-48 AY	640-2010	52-297	44-244	2,4-34,8
49-72 AY	745-1804	78261	57-282	1,6-60

Toplam lenfosit sayısı, CD3 + T lenfosit, CD4 + T lenfosit, CD8 + T lenfosit, CD19+ B lenfosit ve CD 16 +56+ NK hücre oranları ve bu hücrelerin mutlak sayıları İkinciöğulları ve arkadaşlarının belirlediği sağlıklı Türk çocuklarında lenfosit alt grupları dağılımı üzerinden değerlendirilmiştir [61]. (Tablo3)

Tablo 3: Sağlıklı Türk çocuklarında lenfosit alt tiplendirmesi normal değerleri

	WBC [x10 ⁹ /L]	LENFOSİT [x10 ⁹ /L]	CD3+ CD16- CD56- %	CD3+ CD4+ %	CD3+ CD8+ %	CD3- CD16+ CD56+ %	CD19+ %	CD20+ HLADR+ %
0-1 yaş	5.6-11.3	3.2-10.8	51-79	31-54	10-31	5-23	14-44	12-39
1-2 yaş	4.4-12,9	2.2-8.1	51-77	29-55	15-33	4-15	17-41	16-40
2-6 yaş	4.0-10.4	1.5-5.2	55-79	26-49	9-35	5-28	11-31	10-28

3.3 ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN OLGULARDA LABORATUVAR İŞLEMLERİ

Tam kan sayımı Coulter LH 780 Hematology Analyzer cihazında (Beckman Coulter. ABD), Serum immünglobulin ve izotipleri türbidimetrik yöntem ile AU5800 Clinical Chemistry Analyzercihazında (Beckman Coulter. ABD) , Periferik lenfosit altgrup analizi (T, B ve NK hücre) dört renkli flowsitometri yöntemi ile (BD FACS Calibur, Becton Dickinson, BD Biosciences, California, ABD) , CMV serolojik testleri kemilüminesans immünoassay yöntemiyle Architect cihazında (Abbott. ABD), Plazmada CMV viral yük testi, analitik duyarlılığı 43 kopya/ml (70 IU/ml), kantitasyon aralığı $80-1 \times 10^8$ kopya/ml olan gerçek zamanlı PCR yöntemiyle (Artus® CMV QS-RGQ Kit, QIAGEN, Almanya) çalışılmıştır. Tüm testler Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarı tarafından belirlenen standardizasyon kuralları içerisinde temin, transfer ve analiz edilmiştir.

3.4 ÇALIŞMANIN İSTATİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmanın bağımlı değişkenleri immünglobulin düzeyleri, lenfosit paneli sonuçları; bağımsız değişkenleri CMV DNA ve anti-CMV İgM Düzeyi, cinsiyet, yaş, hemoglobin, hematokrit, trombosit, lenfosit sayısı, T helper ve T sitotoksik lenfosit sayısı, hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati varlığı olarak belirlendi.

Hipogamaglobulinemisi olan hastalarda tanımlanan bağımsız değişkenlerle ilişkiyi saptamak için homojen dağılım söz konusu ise ki-kare testi, homojen dağılım söz konusu değil ise non-parametrik testlerden Mann Whitney-u testi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS 24.0 programı ile yapıldı.

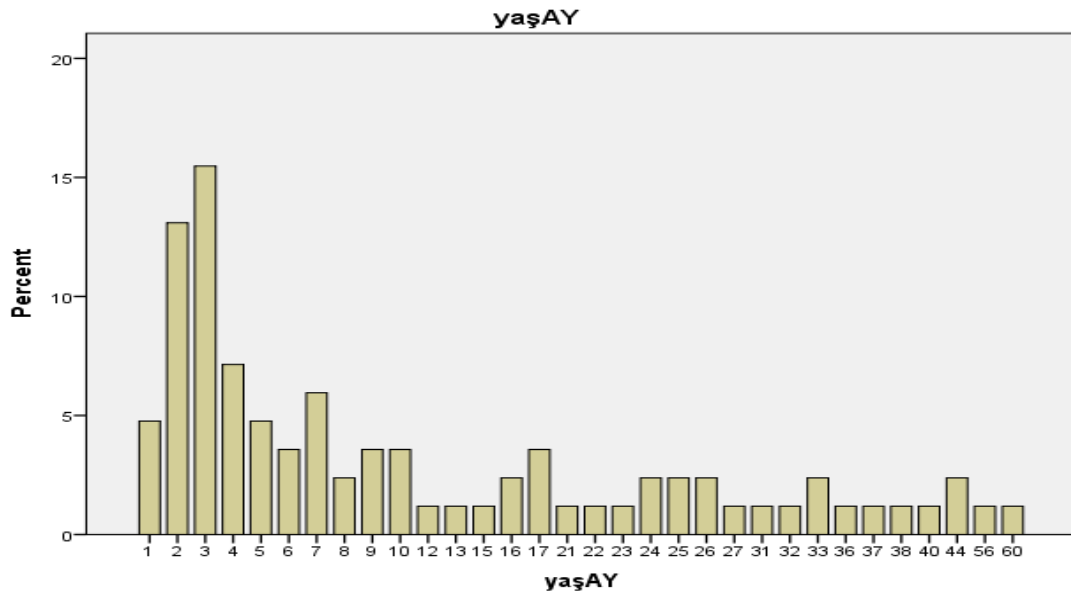
4.BULGULAR:

Çalışmamıza toplam 84 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 38 tanesi (%45.2) kız olup, 46 tanesi (%54.8) erkekti. (Tablo4)

Tablo 4:Hastaların cinsiyet dağılımı

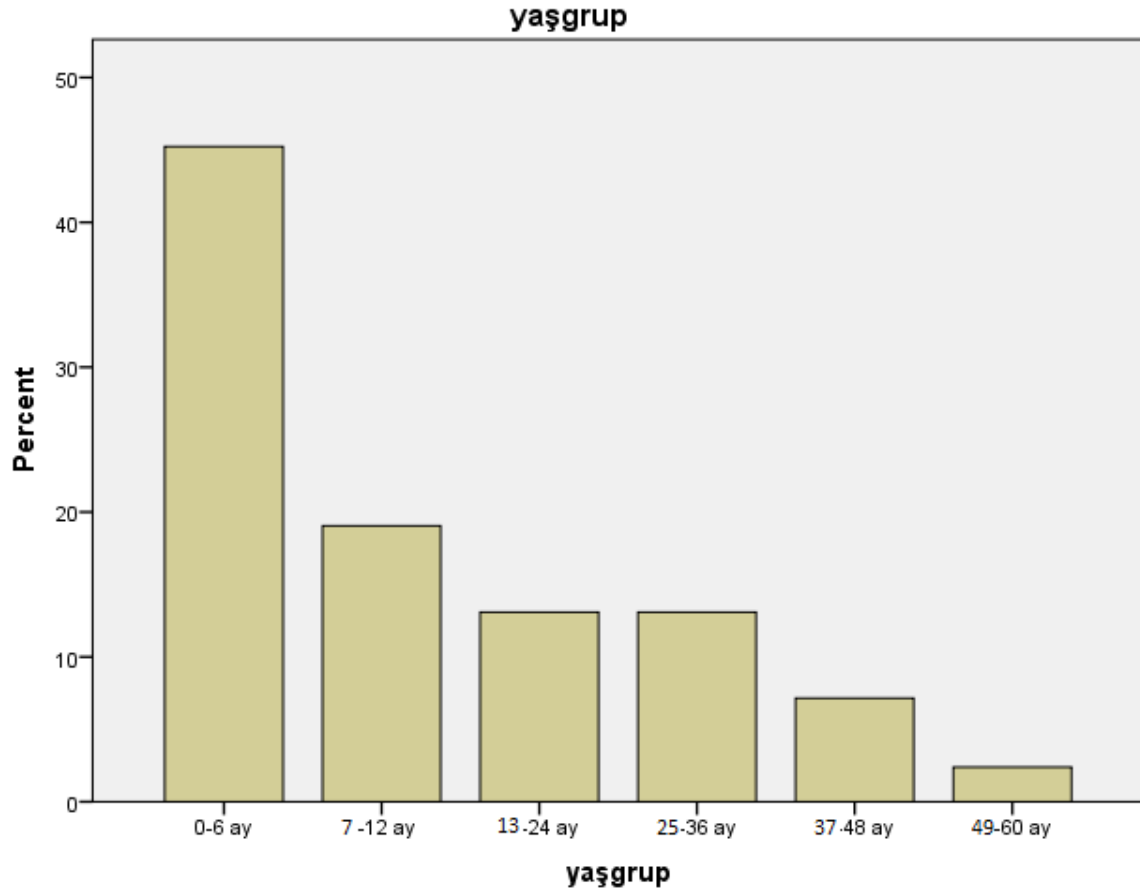
	sayı	%
Kız	38	45,2
Erkek	46	54,8
Toplam	84	100,0

Hastaların yaşları en az bir ay, en çok 60 ay idi. Ortanca yaş 7.2 ay, ortalama $12,9 \pm 12,2$ idi. (Şekil 6).



Şekil 6: Hastaların yaşlara göre dağılımı

Anti-CMV İgM pozitif hastaların yaşları immünglobulin seviye gruplarına göre sınıflandırıldığında hastaların 38 tanesinin (%45.2) 0-6 ay grubunda, 16 tanesinin (%19) 7-12 ay grubunda, 11 tanesinin (%13.1) 13-24 ay grubunda, 11 tanesinin (%13.1) 25-36 ay grubunda, 6 tanesinin (%7,1) 37-48 ay grubunda, 2 tanesinin (%2,4) 49-60 ay grubunda olduğu görüldü. Yaş arttıkça anti-CMV İgM pozitif hasta sayısının azaldığı görüldü.(Şekil 7)



Şekil 7: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Kızların yaş ortalaması 14,05 ay, erkeklerin yaş ortalaması 11,98 aydı. Kız ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlemlenmedi. (p=0,495) (Tablo 5)

Tablo 5:Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı

Cinsiyet	Ortalama(ay)	Sayı	Std. Deviasyon
Kız	14,05	38	15,364
Erkek	11,98	46	12,366
Toplam	12,92	84	13,755

Serolojik testlerinde CMV İgM olan 84 hastadan 50 sine (%59.5) PZR testi yapılmış, 43 tanesinde (%86) CMV DNA pozitifliği saptanmış olduğu görüldü. En düşük ölçülen viral yük mililitrede 79 kopya/ml, en yüksek ölçüm 1,082,868 kopya/ml olarak saptandı. Bu

hastaların 8 tanesinde (%16) kopya sayısı 4000 in üzerinde idi. Yedi hastada (%14) ise PZR testinde CMV DNA saptanmadı. DNA PZR çalışılmayan hastaların immünglobulin ve lenfosit panel tiplendirmesi yapılmamıştı.

İgA değeri çalışılan 26 hastada yapılan değerlendirmede üç vakada (%11.5) İgA düşüklüğü saptanmıştı. 20 vakada (%76.9) normal değerler aralığında saptanırken yine üç vakada (%11.5) yaşa göre yüksek değerler ölçülmüştü. İgA değeri ölçülen vakaların 11 tanesi (%42.3) 0-6 ay aralığında, sekiz tanesi(%30.8) 7-12 ay aralığında, altı tanesi (%23.1) 13-24 ay aralığında, , bir tanesi(%3.8) 37-48 ay aralığında idi. İgA düşük ölçülen vakaların iki tanesi (%66.7) 7-12 ay aralığında, bir tanesi (%33,3) 13-24 ay aralığında tespit edildi. Yüksek ölçülen vakaların iki tanesi (%66.7) 7-12 ay aralığında, bir tanesi (%33.3) 13-24 ay aralığında tespit edildi.(Tablo 7)

Tablo 6:Hastaların yaşa göre İgA düzeyleri

		İgA Düzeyi			Toplam
		Düşük	Normal	Yüksek	
0-6 ay	Sayı	0	9	2	11
	İgA Düzeyine göre %	0,0%	45,0%	66,7%	42,3%
7-12 ay	Sayı	2	5	1	8
	İgA Düzeyine göre %	66,7%	25,0%	33,3%	30,8%
13-24 ay	Sayı	1	5	0	6
	İgA Düzeyine göre %	33,3%	25,0%	0,0%	23,1%
37-48 ay	Sayı	0	1	0	1
	İgA Düzeyine göre %	0,0%	5,0%	0,0%	3,8%
Toplam	Sayı	3	20	3	26
	Toplam%	11,5%	76,9%	11,5%	100,0%

İgM değeri çalışılan 22 hastada yapılan değerlendirmede üç vakada (%13.6) İgM düşüklüğü saptanmıştı. 14 vakada (%63.6) normal değerler aralığında saptanırken beş vakada (%22.7) yaşa göre yüksek değerler ölçülmüştü. İgM değeri ölçülen vakaların 10 tanesi (%45.5) 0-6 ay aralığında, altı tanesi(%27.3) 7-12 ay aralığında, altı tanesi (%27.3) 13-24 ay aralığında idi. İgM düşük ölçülen üç vakanın belirtilen yaş gruplarında eşit dağıldığı tespit edildi. Yüksek ölçülen vakaların dört tanesi (%80.0) 0-6 ay aralığında, bir tanesi (%20.0) 7-12 ay aralığında tespit edildi.(Tablo 7)

Tablo 7: Hastaların yaşa göre İgM düzeyleri

			İgM Düzeyi			Toplam
			Düşük	Normal	Yüksek	
0-6 ay	Sayı		1	5	4	10
	İgM Düzeyine göre %		33,3%	35,7%	80,0%	45,5%
7-12 ay	Sayı		1	4	1	6
	İgM Düzeyine göre %		33,3%	28,5%	20,0%	27,3%
13-24 ay	Sayı		1	5	0	6
	İgM Düzeyine göre %		33,3%	35,7%	0,0%	27,3%
Toplam	Sayı		3	14	5	22
	Toplam %		13,7%	63,6%	22,7%	100,0%

İgE değeri çalışılan 16 hastada yapılan değerlendirmede hiçbir vakada (%0.0) İgE düşüklüğü saptanmadı. 10 vakada (%62.5) normal değerler aralığında saptanırken altı vakada (%37.5) yaşa göre yüksek değerler ölçülmüştü. İgE değeri ölçülen vakaların yedi tanesi (%43.8) 0-6 ay aralığında, beş tanesi(%31.3) 7-12 ay aralığında, dört tanesi (%25.0) 13-24 ay aralığında idi. Yüksek ölçülen vakaların dört tanesi (%66.7) 0-6 ay aralığında, iki tanesi (%33.3) 7-12ay aralığında tespit edildi.(Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların yaşa göre İgE düzeyleri

			İgE Düzeyi			Toplam
			Düşük	Normal	Yüksek	
0-6 ay	Sayı		0	3	4	7
	İgE Düzeyine göre %		0,0%	30,0%	66,7%	43,8%
7-12 ay	Sayı		0	3	2	5
	İgE Düzeyine göre %		0%	30,0%	33,3%	31,3%
13-24 ay	Sayı		0	4	0	4
	İgE Düzeyine göre %		0%	40,0%	0,0%	25,0%
Toplam	Sayı		0	10	6	16
	Toplam %		0%	62,5%	37,5%	100,0%

İgG değeri çalışılan 23 hastada yapılan değerlendirmede 2 vakada (%8.7) hipogamaglobulinemik bulundu. 19 vakada (%82.6) normal değerler aralığında saptanırken yine iki vakada (%8.7) yaşa göre yüksek değerler ölçülmüştü. İgG değeri ölçülen vakaların

10 tanesi (%43,5) 0-6 ay aralığında, 7 tanesi (%30,4) 7-12 ay aralığında, 6 tanesi (%26,1) 13-24 ay aralığında idi. İgG düşük ölçülen vakaların tamamı 7-12 ay aralığında tespit edildi. Yüksek ölçülen vakalar ise infant döneme yayılmıştı.(Tablo 9)

Tablo 9: Hastaların yaşa göre İgG düzeyleri

		İgG Düzeyi			Toplam
		Düşük	Normal	Yüksek	
0-6 ay	Sayı	0	9	1	10
	İgG Düzeyine göre %	0,0%	47,4%	50,0%	43,5%
7-12 ay	Sayı	2	4	1	7
	İgG Düzeyine göre %	100,0%	21,1%	50,0%	30,4%
13-24 ay	Sayı	0	6	0	6
	İgG Düzeyine göre %	0,0%	31,6%	0,0%	26,1%
Toplam	Sayı	2	19	2	23
	Toplam %	8,7%	82,6%	8,7%	100,0%

Cinsiyete göre immünglobulin değerlendirmesi yapıldığında hiçbir vakada düşüklüğü olmayan İgE hariç diğer tüm immünglobulin izotiplerinde düşüklük görülen tüm vakaların hepsi erkek olması dikkat çekti. (Tablo 10)

Tablo 10: Hipogamaglobulinemi görülen hastaların cinsiyet dağılımı

		Cinsiyet- hipogamaglobulinemi			
		İgG	İgM	İgA	İgE
Cinsiyet	Kız	0	0	0	0
	%	0%	0%	0%	0%
Toplam	Erkek	2	3	3	0
	%	100%	100%	100%	0%

CMV enfeksiyonu ile takip edilen 84 hastadan 12 tanesinde (%14,2) DNA PZR pozitifliği sürdüğü süre içinde lenfosit alt grupları çalışılmıştı. Lenfosit alt grupları dağılımı T hücre (CD3+CD16-CD56-) hücreler, T Helper (CD3+CD4+) hücreler, T Sitotoksik hücreler (CD3+CD8+) hücreler, CD19+ hücreler, NK (CD3-CD16+CD56+) hücreler olarak

dağılımları değerlendirildi. Yaşlarına göre sağlıklı Türk çocuklarının daha önce belirenmiş olan normal değerlerine uygun şekilde değerlendirildi.

T Hücrelerine (CD3+) bakıldığında 12 hastadan 11 tanesinde (%91.7) normal aralıkta değerlendirildi. 0-6 ay yaş grubundaki bir hastada ise yükseklik saptandı. Hiçbir hastada T lenfosit düşüklüğü tespit edilmedi. (Tablo 11)

Tablo 11: Yaşlara göre CD3+ T hücre değerlendirmesi

		CD3+ T Hücre Düzeyi		Toplam
		Normal	Yüksek	
0-6 ay	Sayı	5	1	6
	CD3 Düzeyine göre %	45,5%	100,0%	50,0%
7-12 ay	Sayı	3	0	3
	CD3 Düzeyine göre %	27,3%	0,0%	25,0%
13-24 ay	Sayı	3	0	3
	CD3 Düzeyine göre %	27,3%	0,0%	25,0%
Toplam	Sayı	11	1	12
	Toplam %	91,7%	8,3%	100,0%

T Helper Hücrelerine (CD3+CD4+) bakıldığında 12 hastadan 9 tanesinde (%75) normal aralıkta değerlendirildi. 0-6 ay yaş grubundaki iki hastada (%16.7) T Helper sayısında düşüklük saptandı. 7-12 ay yaş grubundaki bir hastada (%8.3) ise T Helper sayısı yüksekti.(Tablo 12)

Tablo 12: Yaşlara göre CD3+CD4+ T Hücrelerin değerlendirmesi

		CD4+ T Hücre Düzeyi			Toplam
		Düşük	Normal	Yüksek	
0-6 ay	Sayı	2	4	0	6
	CD4 Düzeyine göre %	100,0%	44,4%	0,0%	50,0%
7-12 ay	Sayı	0	2	1	3
	CD4 Düzeyine göre %	0,0%	22,2%	100,0%	25,0%
13-24 ay	Sayı	0	3	0	3
	CD4 Düzeyine göre %	0,0%	33,3%	0,0%	25,0%
Toplam	Sayı	2	9	1	12
	Toplam %	16,7%	75,0%	8,3%	100,0%

T Sitotoksik Hücrelerine (CD3+CD8+) bakıldığında 12 hastadan 10 tanesinde (%83.3) normal aralıkta değerlendirildi. 7-12 ay yaş grubundaki bir hastada (%8.3) T Sitotoksik sayısında düşüklük saptandı. 0-6 ay yaş grubundaki bir hastada (%8.3) ise T Helper sayısı yüksekti. (Tablo 13)

Tablo 13: Yaşlara göre CD3+CD8+ T Hücrelerin değerlendirmesi

		CD8+ T Hücre Düzeyi			Toplam
		Düşük	Normal	Yüksek	
0-6 ay	Sayı	0	5	1	6
	CD8 Düzeyine göre %	0,0%	50,0%	100,0%	50,0%
7-12 ay	Sayı	1	2	0	3
	CD8 Düzeyine göre %	100,0%	20,0%	0,0%	25,0%
13-24 ay	Sayı	0	3	0	3
	CD8 Düzeyine göre %	0,0%	30,0%	0,0%	25,0%
Toplam	Sayı	1	10	1	12
	Toplam %	8,3%	83,3%	8,3%	100,0%

B Lenfosit (CD19+) düzeylerine bakıldığında 12 hastadan dokuz tanesinde (%75) normal aralıkta değerlendirildi. 0-6 ay yaş grubundaki iki hastada ve 13-24 ay grubundaki bir hastada (%20) ise B Lenfosit CD19 düzeyleri düşüktü. (Tablo 14)

Tablo 14: Yaşlara göre CD19+ B Hücrelerin değerlendirmesi

		B Lenfosit Düzeyi		Toplam
		Düşük	Normal	
0-6 ay	Sayı	2	4	6
	CD19 Düzeyine göre %	66,7%	44,4%	50,0%
7-12 ay	Sayı	0	3	3
	CD19 Düzeyine göre %	0,0%	33,3%	25,0%
13-24 ay	Sayı	1	2	3
	CD19 Düzeyine göre %	33,3%	22,2%	25,0%
Toplam	Sayı	3	9	12
	Toplam %	25,0%	75,0%	100,0%

Natural Killer (CD16+CD56+) düzeylerine bakıldığında 12 hastadan yedi tanesinde (%58.3) normal aralıkta değerlendirildi. 0-6 ay yaş grubundaki iki hastada ve 7-12 ay grubundaki bir hastada (%25) ise NK hücre düzeyleri düşüktü. 0-6 ay ve 13-24 ay grubundaki birer hastada (%16.7) ise yüksekti. (Tablo 15)

Tablo 15: Yaşlara göre NK Hücrelerin değerlendirmesi

		NK Düzeyi			Toplam
		Düşük	Normal	Yüksek	
0-6 ay	Sayı	2	3	1	6
	NK Düzeyine göre %	66,7%	42,9%	50,0%	50,0%
7-12 ay	Sayı	1	2	0	3
	NK Düzeyine göre %	33,3%	28,6%	0,0%	25,0%
13-24 ay	Sayı	0	2	1	3
	NK Düzeyine göre %	0,0%	28,6%	50,0%	25,0%
Toplam	Sayı	3	7	2	12
	Toplam%	25,0%	58,3%	16,7%	100,0%

Anti-CMV İgM pozitif olan tüm hastalarda tam kan sayımı yapılmıştı. Bu hastaların hiçbirinde lökopeni görülmedi. Hastaların 55 tanesinde (%65.5) normal lökosit değerleri saptanırken, 29 tanesinde (%34.5) lökositoz mevcuttu. Lökositoz olan grupta en düşük değer 10.1 $10^3/uL$, en yüksek değer 40.4 $10^3/uL$ idi.(Tablo 16)

Tablo 16:Anti-CMV İgM pozitif hastalarda lökosit düzeyinin değerlendirmesi

		WBC Düzeyi			Toplam
		Düşük	Normal	Yüksek	
Anti CMV	Sayı	0	55	29	84
IgM +	%	0%	65,5%	34,5%	100,0%

Lökositozu olan Anti-CMV İgM pozitif hastalarda PZR testinde CMV DNA pozitifliği lökosit sayısı normal olanlara göre daha çok görüldü. ($p=0.015$) CMV DNA PZR testi negatif olanların hepsi lökositozu olmayan gruptaydı. (Tablo 17)

Tablo 17: Lökosit değerine göre CMV DNA PZR sonuçları

		CMVDNA		Toplam
		Negatif	Pozitif	
WBC Düzeyi	Normal	Sayı	7	22
		%	24,1%	75,9%
	Yüksek	Sayı	0	21
		%	0,0%	100,0%

Anti-CMV İgM pozitif hastalarda muayene sırasında 14 hastada (%16.7) hepatomegali görüldü. Buna karşın 70 hastada (%83.3) karaciğer boyutları normaldi. Lökositozu olan ve olmayan anti-CMV İgM pozitif hastalarda iki grup arasında hepatomegali açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=1.82$).

Tablo 18: Lökosit düzeyine göre hepatomegali varlığı

			Hepatomegali		
			Var	Yok	Toplam
WBC Düzeyi	Normal	Sayı	7	48	55
		WBC Düzeyine göre%	12,7%	87,3%	100,0%
	Yüksek	Sayı	7	22	29
		WBC Düzeyine göre%	24,1%	75,9%	100,0%
Toplam		Sayı	14	70	84
		Toplam%	16,7%	83,3%	100%

Anti-CMV İgM pozitif hastalarda muayene sırasında sekiz hastada (%9,5) splenomegali görüldü. Buna karşın 76 hastada (%90,5) dalak boyutları normaldi. Lökositozu olan ve olmayan anti-CMV İgM pozitif hastalarda iki grup arasında splenomegali görülme sıklığı arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,333$). (Tablo 19)

Tablo 19: Lökosit değerine göre splenomegali varlığı

			Splenomegali		Toplam
			Var	Yok	
WBC Düzeyi	Normal	Sayı	4	51	55
		WBC Düzeyine göre%	7,3%	92,7%	100,0%
	Yüksek	Sayı	4	25	29
		WBC Düzeyine göre%	13,8%	86,2%	100,0%
Toplam	Sayı		8	76	84
	Toplam %		9,5%	90,5%	100,0%

Anti-CMV İgM pozitif olan hastalarda bakılan tam kan sayımlarında hiç nötropeni görülmemişken, alt grupları incelendiğinde bir hastada lenfopeni tespit edildi. Hastaların 67 tanesinde (%79.8) normal lenfosit değerleri saptanırken, 16 tanesinde(%19)lenfositoz mevcuttu. Lenfosit aralığı 500-14.440 10³/uL idi. (Tablo 20)

Tablo 20:Anti-CMV İgM pozitif hastalarda lökosit sayısının değerlendirilmesi

			Lenfosit Düzeyi			Toplam
			Düşük	Normal	Yüksek	
CMV IgM +	Sayı		1	67	16	84
	%		1,2%	79,8%	19,0%	100,0%

Anti-CMV İgM pozitif olan hastaların hemoglobin ve hematokrit değerleri incelendiğinde 84 hastadan 24 ünde (%28.6) anemi olduğu saptandı. 60 hastanın (%71,4) hemoglobin değerleri normal sınırlardaydı. (Tablo 21)

Tablo 21: Anti-CMV İgM pozitif hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerlendirmesi

			Hemoglobin Düzeyi		Toplam
			Düşük	Normal	
CMV IgM	+	Sayı	24	60	84
		%	28,6%	71,4%	100,0%

			Hematokrit Düzeyi		Toplam
			Düşük	Normal	
CMV IgM	+	Sayı	24	60	84
		%	28,6%	71,4%	100,0%

Hastaların trombosit düzeyleri incelendiğinde 16 hastada (%19) trombositopeni görülürken, 33 hastada (%39,3) trombositoz saptandı. Diğer 35 (41,7) hastada ise trombosit değerleri normal sınırlardaydı.(Tablo 22)

Tablo 22:Anti-CMV İgM pozitif hastalarda trombosit değerlendirmesi

			Trombosit Düzeyi			Toplam
			Düşük	Normal	Yüksek	
CMV IgM	+	Sayı	16	35	33	84
		%	19,0%	41,7%	39,3%	100,0%

Klinik olarak bakıldığında ilk CMV enfeksiyonu testinin yapıldığı günkü muayenesinde patolojik lenfadenopati saptanmış olan hasta sayısı 12 idi (%14,3). 72 hastada lenfadenopati belirtilmemişti. (%85,7) (Tablo 23)

Tablo 23:Anti-CMV İgM pozitif hastalarda lenfadenopati değerlendirmesi

			Lenfadenopati		Toplam
			Var	Yok	
CMV IgM	+	Sayı	12	72	84
		%	14,3%	85,7%	100,0%

“Küçük çocuklarda CMV enfeksiyonu sürecinde immün supresyonu düşündürücü hipogamaglobulinemi gelişmekte midir?” sorusuna bu retrospektif çalışmada cevap anlamlı hipogamaglobulineminin gelişmediği yönünde idi. Aksine yedi aylık kız ve iki aylık erkek iki vakada ise İgG değerleri yaşa göre normal sınırların üstünde saptandı. Bu vakalarda IgA, IgG, IgM, IgE düzeylerinde de yükseklik eşlik ediyordu. Sadece iki hastada hipogamaglobulinemi bulundu. Bu iki vaka ayrıntılı incelendi.

İgG Düşük olan iki vakanın da ilk tanı aldıklarında yaşlarının 9. ayda olduğu ve erkek oldukları izlendi. Bu vakalarda eşlik eden en az bir immünglobulin izotipinde daha düşüklük saptandı.

Hasta-1 olarak adlandırılan erkek 55. Ayında ve halen hastanemizde izlenmekte olduğu görüldü. Hastamızın hastanemizde ilk bakılan Anti-CMV İgM testi 10. Ayında gerçekleştirilmiş olup CMV DNA kopya sayısı 113 kopya/ml olduğu görülmüş; Bu sırada bakılan hemogram değerlerinde lenfositoz ve trombositoz mevcutken anemi saptanmamıştı. Muayenesinde büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegalisi ve patolojik lenfadenopatisi mevcut değildi. Öyküsünde kusma ve ishal şikayetleri ilk olarak 2,5 aylıkken başlayan hastanın sonrasında kilo alamama şikayeti gelişmiş. CMV enfeksiyonu saptandığında bakılan lenfosit paneli normal, IgG <-2sds, IgA<26 ve IgM normal olarak belirlenip enfeksiyona sekonder geçici hipogamaglobulinemi düşünülerek İVİG tedavisi başlanmıştı. İzleminde kombine immün yetmezlikler ve ağır T hücre fonksiyon bozuklukları dışlanmış; immünglobulin düzeyleri takip edilerek 36 ay boyunca İVİG tedavisi sürdürülmüştü. 36. ayda bakılan plazma CMV DNA testi negatifleşmiş bulundu. 44. Ayda sık tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmaması ve İgM değerleri normal seviyelerde ölçülmesi nedeniyle IVIG siz izlem planlanıp yakın kontrole alındı. Hastamız geçici hipogamaglobulinemiler açısından izlenmektedir. (Tablo 24)

Tablo 24: Hipogamaglobulinemi görülen vakaların klinik özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	9.ay normal değerleri
Yaş (Ay)	9	9	
Cinsiyet	Erkek	erkek	
Anti-CMV İgM	+	+	
CMV DNA	113	79	
IgG	250,00	365	(463-1006)
IgM	39,28	60,4	(46-459)
IgA	15,50	10	(17-69)
IgE	9,71	-	(1,1-10,2)
CD3+	67,8	77,5	(51-79)
CD3+CD4+	35,0	53,5	(31-54)
CD3+CD8+	25,0	21,5	(10-31)
CD19+	27,3	17,5	(14-44)
NK	9,0	4,6	(5-23)
WBC	17,20	8,3	(5,6-11,3)
Lenfosit	12,4	6,9	(3,2-10,8)
HGB	11,10	11,4	(11,5-15,5)
PLT	477,00	351	(316-414)
Hepatomegali	Yok	Yok	
Splenomegali	Yok	Yok	
Patolojik LENFADENOPATİ	Yok	Yok	

Hasta-2 incelendiğinde hastanın erkek olduğu halen 26. Ayında takip altında olduğu görüldü. Hastanın, yaşamın dokuzuncu ayında iken dış merkezde nötropeni nedeniyle yönlendirildiği, daha öncesinde normal nötrofil değerleri olan hastanın etiyolojik incelmesinde Anti-CMV İgM pozitifliği saptandığı görüldü. İlk muayenesinde herhangi bir

şikayetinin olmadığı, anamnezinde sık tekrarlayan enfeksiyon ve akraba evliliği öyküsü bulunmadığı görüldü. Fizik muayenede BCG aşı skarı mevcut, hepatosplenomegali ve patolojik lenfadenopati yoktu. Laboratuvar değerleri incelendiğinde nötropenisi olan hastanın beyaz küre sayısı normal sınırlar aralığında idi. Eşlik eden sitopenisi yoktu. KCFT normaldi. CMV DNA <80 kopya/ml pozitif saptandı. Aşı antikor yanıtları mevcuttu. İgG ve İgA değerleri -2 SDS nin altında idi. Bu sebeple yapılmış olan lenfosit tiplendirmesi, NK hücrelerinde düşüklük haricinde normal bulundu. Antiviral ve İVİG tedavi izlem boyunca hiç verilmemişti. Son yapılan izleminde nötropeni ve immünglobulin G, A, M serilerinde düşüklüğün devam etmekte olduğu görüldü. Hastanın konjenital nötropeni açısından genetik inceleme sonuçları beklenmekte idi. (Tablo 24). İgA düzeyi, İgA nın normal değerlere ulaşma zamanı olan 4 yaş civarında hipogamaglobulinemi sebepleri açısından tekrar değerlendirilme planmakta idi.

5.TARTIŞMA:

CMV enfeksiyonlarının immünite ilişkisi ile ilgili hem baskılayıcı hem şiddetlendirici olduğu yönünde yayınlar mevcuttur.[16], [54]. Linde ve arkadaşları CMV enfeksiyonun immünglobulin G ve immünglobulin A izotiplerinin düzeylerinin, enfeksiyonun seyri sırasında değiştiğini göstermişlerdir[15]. CMV enfeksiyonunda malnütrisyon ve nefrit gibi tablolara sebep olabildiği gibi, immün sistemin elemanlarına hücresel düzeyde etkilerle hipogamaglobulineminin etiyolojisinde rol oynayabileceği öngörüsüyle bu çalışmayı dizayn edilmiştir.

Univer Y. ve arkadaşları tarafından Çin’de yapılan bir çalışmada 15 yaş altı grup CMV antikorları ile taranmıştır. Bu çalışmadaki beş yaş altı katılımcıların antikor pozitifliği %100 olarak raporlanmış[29]. Mevcut çalışmada da anti-CMV İgM + vakaların %65’i 1 yaş altı grupta yoğunlaştığı belirlenmiş. Bu bakımdan CMV enfeksiyonun özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşamın ilk yıllarından itibaren karşılaşılan bir enfeksiyon olduğu literatür bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. [26]

Okur M. ve arkadaşlarının Van havzasında yaptıkları 2127 kişilik çalışmada Anti-CMV İgM pozitif vakaların 93 ünü kız vakalar oluştururken 100 erkek vaka tespit edilmiş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştı[62]. Mevcut çalışmada da 38 kız(%45.2), 46 erkek (%54.8) vaka ile benzer sonuçlar görülmüştür. İstatistiksel olarak cinsiyet ve aktif CMV enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.(p=0,495)

Daha önce yapılan çalışmalarda Garrigue I. ve arkadaşları CMV İgM serolojik testinin pozitif prediktif değerini %75 olarak bildirildi[63]. Bizim çalışmamızda Abott Architect cihazında türbidimetrik yöntemle yapılan serolojik çalışmada PZR ve serolojik testin aynı zamanda yapıldığı 50 hastadan, Anti-CMV İgM pozitif olanların yedisinde CMV DNA negatif olduğu görüldü, testin pozitif prediktif değeri 50 hastalık popülasyonumuzda %86 olarak belirlendi. Ancak bu oranı çalışmaya dahil edilmeyen EBV enfeksiyonu olduğu gösterilmiş olan anti CMV İgM + vakaların elenmiş olması sebebiyle yüksek bulduğumuzu düşünmekteyiz.

Kotton ve arkadaşları CMV DNA kopya sayısının büyük olasılıkla hastalık varlığını gösterdiği eşik değer olarak 4000-10000 kopya/ml’yi gösterdiler[48]. Bu çalışmada CMV DNA 8 hastada 4000 kopya/ml den büyük olarak saptandı. Ancak çalışmamızda istatistiksel olarak değerlendirilmemiş olsa da viral yükü daha düşük olan hastalarda da klinisyene başvurmayı gerektiren tam kan sayımında anormal değerler, lenfadenopati, ishal, uzamış ateş

benzeri klinik tablolara yol açtığı düşünülmüştür. Ancak bu hipotezin savunulabilmesi için ileri araştırmaya gerek vardır.

CMV enfeksiyonun immünsupresyon yaptığı ve bunu da polimorfonükleer hücrelerin fagositoz ve kemotaksisini olumsuz yönde etkilemediğini bildiren yayınlar mevcuttur[64]. Bu durumda immünglobulin sentezinin daha çok etkilenebileceği düşünülebilir. CMV enfeksiyonunun immünglobulin düzeyleri üzerindeki etkisine bakılan çalışmalar incelendiğinde; Greenberger ve arkadaşları tarafından vaka bildirimi şeklinde rapor edilen CMV pnömonisi sonrasında gelişen hipogammaglobulinemi vakasında kronik böbrek yetmezliği sebebiyle diyaliz almakta olan, bu sebeple daha önce serum immünglobulinleri ölçülüp normal düzeylerde olduğu görülen hastanın takiplerinde CMV pnömonisi geliştiği sonrasında T lenfosit sayılarında ve immünglobulin düzeylerinde geçici olarak belirgin düşüş saptandığı bildirildi.[16]. Bunun aksine CMV enfeksiyonunun T helper ve immünglobulin üretimi üzerinde indükleyici etkisinin olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur[54]. Mevcut çalışmada IgA genellikle (%76.9) normal düzeylerde olarak saptandı. Yine IgM düzeyi genellikle (%63.6) normaldi. IgM yüksekliği saptanan hasta sayısı düşüklük saptananlardan fazla idi (4/1). IgE düzeylerinde ise hiç düşüklük saptanmazken vakaların çoğunluğunda (% 62.5) normal sınırlarda değerlendirildi. Daha önceki literatür taramalarında CMV enfeksiyonunun hem CMV spesifik, hem de toplam IgE düzeylerini artırdığını belirten yayınlar mevcuttur [65][66]. Bizim çalışmamızda da bu oran %37,5 IgE yüksekliği ile literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Hipogammaglobulinemi, kanda yeterince gamaglobulinin düzeyinin bulunmadığı bir bağışıklık sistemi sorunudur. Bu antikor sayısının azalmasıyla sonuçlanan, bağışıklık sistemini bozan ve enfeksiyon riskini artıran bir durumdur. Hipogammaglobulinemi, primer olarak yaygın değişken immün yetmezlik gibi çeşitli genetik bağışıklık sistemi kusurlarından kaynaklanabilir ya da sekonder olarak ilaç, lösemi, malnütrisyon veya seçici olmayan glomerüler proteinürilerde olduğu gibi idrardan gamaglobulin kaybı ile olabilir[1]. Hipogammaglobulinemi klinik olarak kendini genellikle sık tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile göstermektedir. Tedavisinde 3 hafta gibi düzenli aralıklarla, yıllar süren intravenöz immünglobulin replasmanı yapılmaktadır. Bu tedavide, ciddi komplikasyon riski yüksek oranda mevcuttur. Ayrıca maliyetinin 2020 yılı itibarıyla pediatrik hasta grubunda sadece ilaç masrafı olarak 637.213 TL/ kg olduğu düşünüldüğünde ülke kaynaklarının verimli harcanması konusunda özen gösterilmesi gerektiği değerlendirilmelidir.

Sağlıklı pediatrik yaş grubunda en düşük IgG düzeyi postnatal 4.-6. ay civarında anneden geçen immünglobulinlerin yıkılmasıyla görülür. Bu dönem ‘fizyolojik hipogamaglobulinemi’ olarak adlandırılır. Bazı infantların ise düşük immünglobulin düzeyleri 18.-36. aya uzar, bu durum ‘süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi’ olarak adlandırılır. Bu sürenin 6-10 yaşa kadar uzadığı vakalar bildirilmiştir [67], [68]. IgG düzeyleri yaşa göre -2SD’nin altındadır ancak aşılara karşı antikor yanıtı normaldir. Beraberinde IgA ve/veya IgM düzeyleri de düşük olabilir. İlerleyen yaşlarda IgG düzeylerinde artış görülür. SÇGH’de diğer primer immün yetmezliklerden farklı olarak B lenfosit ve diğer lenfositlerin sayısı ve fonksiyonları normaldir[1]. CMV enfeksiyonun hipogamaglobulinemi yapıp yapmadığını değerlendirmek ve süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinden (SÇGH) ayırt etmek için en çok önemsemiğimiz parametre olan IgG değerlerine bakıldığında diğer immünglobulin değerleri ile uyumlu olarak vakaların çoğunluğunda (%82.6) normal değerler saptandı. 6-12 ay aralığında olan iki vakada (%8.7) düşüklük saptandı. Bu bulgularla CMV enfeksiyonunun belirgin hipogamaglobulinemi yapmadığı görüldü(%8.7). Çalışmamızda tanıtılan Hasta 1 de görülen hipogammaglobulinemi SÇGH olarak da değerlendirilebilir. Bu sebeple ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Poliklonal hipergammaglobulinemi genellikle altta yatan bir özellikle HIV olmak üzere enfeksiyöz, inflamatuvar veya karsinom gibi neoplastik bir bozukluktan kaynaklanır. Bu durumda spesifik antikor yanıtı baskılanmıştır[69]. Çalışmamızda saptanan en yüksek CMV DNA kopya sayısına sahip olan hastada tüm immünglobulin izotiplerinin düzeyleri yüksekti. Bu hastada anti- HIV antikor bakılmamıştı ancak CD4/CD8 oranı yüksekti. CMV’nin de latent kalıp, aralıklarla rekürrens göstermesi CMV enfeksiyonun da poliklonal hipergammaglobulinemi yapabileceği sorusunu akla getirmektedir. Bu yönde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Varani ve Landini CMV’nin antijen sunan hücreleri, myelopoezi, NK’yı ve T hücre proliferasyonunu inhibe ederek immünsupresyon yaptığını [55], Carney ve arkadaşları da CMV mononükleozlu hastalarda CMV antijeniyle oluşan T hücre cevabının baskılandığını ayrıca aktif CMV enfeksiyonu olan immünsüpreseler de eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar sık görüldüğünü [11] bildirmişler ve CMV nin immünsüpresan bir virüs olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak aksi yönde yayınlar da mevcuttur. Örneğin Frascaroli G. ve arkadaşları CMV enfeksiyonunun CD4+ T hücre ve CD8+ T hücrelerde proliferasyonu artırdığı

göstermişlerdir [13]. Ancak mevcut çalışmada anti-CMV İgM pozitif hastalar lökosit sayısı bakımından incelendiğinde, hastaların yaklaşık %34,5'inde lökositoz görüldü. CMV DNA pozitifliği lökositozu olanlarda lökosit sayısı normal olanlara göre daha yüksek oranda görüldü ($p=0.015$). CMV DNA PZR testi negatif olanların hepsi lökositozu olmayan gruptaydı. CMV enfeksiyonu sürecinde serum immünglobulin düzeylerinde anlamlı düşüklüğün olmadığı, lenfopeni gelişmediği, lenfositlerin sayısal olarak azalmadığı ve alt grup dağılımlarında değişim olmadığı gözlemlendi. Lökopenisi olan hasta hiç görülmemişken ve lenfopenisi olan tek vaka görüldü. İzlemden kendi isteğiyle çıkması nedeniyle lenfopeni ile izlenen hastanın prognozu bilinmemektedir. Çalışmamızda CMV enfeksiyonun lenfositlerin sayısal olarak inhibisyonu yoluyla immünsupresyon yaptığına dair bir bulguyla rastlamamıştır.

CMV'ye özgü CD4+ ve CD8+ T hücresi yanıtları, CMV replikasyonunun kontrolü ve asemptomatik enfeksiyonların başlangıcı için kritiktir[70]. İmmünglobulin üretiminden B lenfositler sorumludur. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların lenfosit alt gruplarında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmamızda CMV DNA + olan 12 hastadan iki tanesinde NK hücre artışı saptanırken daha çok normal (%58.3) ve düşük (%25) seviyede NK yüzdesi görüldü. NK hücre ve B lenfosit düşüklüğü, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, T lenfositlere göre daha belirgindi.

Ülkemizde Kılıçbay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, herhangi bir yakınması olmayansağlıklı500 çocukta anemi prevalansı %31 olarak bildirilmişti[71]. Mevcut çalışmada da hastaların tam kan sayımlarında anemi sıklığı %28.6 olarak saptanmış olup Türk çocuklarının anemi sıklığından farklı değildi.

Işık ve arkadaşlarının CMV enfeksiyonu olgu serisinde %18 vakada trombositoz tespit edilmişti. Daha önce Bekdaş M. tarafından sunulan 7 hastalık seride yalnızca bir vakada trombositoz saptandığı bildirildi [72]. Mevcut çalışmada trombositoz daha sık olarak saptandı.

Hastaların muayene bulgularına bakıldığında LAP (%14.3) , hepatomegali(% 16.7) ve splenomegali (%9.5) sık görülen semptomlar değildi.

6.SONUC:

Dokuz Eylül Üniversitesi Nevvar Salih İşgören Hastanesinde 2009-2019 yılları arasında CMV DNA pozitif ya da anti İgM pozitif vakaların hepsi tarandı.

Hekimlerin genellikle hastaların semptomları, muayenesi ve serolojik testleri sonrasında immünsüprese, yada konjenital enfeksiyon düşünmüyorsa PZR testine gerek duymadıklarını görüldü. Kliniği ağır seyreden vakalarda metabolik hastalıklar, genetik hastalıklar yönünden tanı dışlanması ihtiyacı hissedildiği görüldü.

Tek merkezdeki verilerin kullanıldığı bu çalışmada istenilen verilerin eksiksiz bulunduğu vaka sayısı sadece ağır klinik tablodaki vakalarda çalışılmış olması sebebiyle sınırlı idi. Bu çalışmanın daha verimli hale getirilebilmesi için prospektif ve vaka kontrol şeklinde bir çalışma dizayn edilip, hipogamaglobulineminin saptandığı vakalarda spesifik aşı yanıtları ve immünglobulinlerin normale dönme zamanı takip edilerek daha verimli sonuçlar elde edilebilirdi. Bu zaman ve maliyet gerektiren bir planlama olmasının yanında, CMV hastalığının asemptomatik de seyredebildiği ve immünkompetan vakalarda ağır klinik tablolara yol açmaması nedeniyle sınırlı olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda öne çıkan bulgularımız şöyle sıralanabilir:

- 1) CMV enfeksiyonu özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşamın ilk yıllarından itibaren karşılaşılan bir enfeksiyondur.
- 2) İstatistiksel olarak cinsiyet ve aktif CMV enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
- 3) Türbidimetrik CMV antijen testinin pozitif prediktif değeri 50 hastalık popülasyonumuzda %86 olarak belirlenmiştir.
- 4) CMV DNA kopya sayısı ve hastalığın kliniğinin ağırlığı arasındaki ilişkinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 5) CMV DNA pozitifliği lökositozu olanlarda lökosit sayısı normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

- 6) CMV enfeksiyonunda hepatosplenomegali ve lökositoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- 7) CMV enfeksiyonunun anlamlı hipogamaglobulinemi yapmadığı görülmüştür.
- 8) CMV enfeksiyonun nadir de olsa poliklonal hipergamaglobulinemi yapıp yapamayacağı sorusu cevap aramaktadır. Bu yönde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 9) NK hücre sayısında azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer lenfosit alt tiplerinden daha belirgindir.
- 10) CMV enfeksiyonunun lökositleri ve lenfositleri sayısal olarak azaltmadığı gözlenmiştir.
- 11) CMV enfeksiyonunun T ve B lenfositlere fonksiyonel etkisi değerlendirilmemiştir. Ancak sayısal olarak azaltmak suretiyle immünsupresyon yaptığına dair bir bulguyla rastlanılmamıştır.
- 12) CMV enfeksiyonu geçiren çocuklarda görülen anemi sıklığı sağlıklı Türk çocuklarının anemi sıklığından farklı bulunmamıştır.
- 13) Hastaların muayene bulgularına bakıldığında LAP (%14.3), hepatomegali(% 16.7) ve splenomegali (%9.5) sık görülen semptomlar olarak belirlenmemiştir.

Sonuç olarak önceden sağlıklı olduğu bilinen çocuklarda CMV enfeksiyonu sürecinde ayrıntılı immünolojik testlere geçilmeden önce yakın klinik izlemin yeterli olduğu düşünülmüştür.

7. KAYNAKÇA

- [1] S. G. J. Kliegman Robert, *Nelson Textbook of Pediatrics*, vol. 286, no. 12. 2001.
- [2] U. Krech, "Complement fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world," *Bull. World Health Organ.*, vol. 49, no. 1, pp. 103–106, 1973.
- [3] A. Uysal *et al.*, "Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: Follow-up and results of pregnancy outcome," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 286, no. 3, pp. 605–608, 2012.
- [4] Ş. Ataman *et al.*, "Antalya'da Sitomegalovirus Seroepidemiolojisinin Toplum Kaynaklı Kesitsel Bir Çalışma İle Araştırılması Ve Türkiye Verilerinin Derlenmesi," *Mikrobiyoloji Bülteni*, no. 41, pp. 545–555, 2007.
- [5] P. Ljungman, P. Griffiths, and C. Paya, "Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 34, no. 8, pp. 1094–1097, 2002.
- [6] R. R. Razonable and A. Humar, "Cytomegalovirus in solid organ transplantation," *Am. J. Transplant.*, vol. 13, no. SUPPL.4, pp. 93–106, 2013.
- [7] E. Carraro and C. F. H. Granato, "Single human cytomegalovirus gB genotype shed in multiple sites at the time of diagnosis in renal transplant recipients," *J. Med. Virol.*, vol. 70, no. 2, pp. 240–243, 2003.
- [8] E. Murphy *et al.*, "Coding potential of laboratory and clinical strains of human cytomegalovirus," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 25, pp. 14976–14981, 2003.
- [9] W. Dunn *et al.*, "Functional profiling of a human cytomegalovirus genome," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. SUPPL. 2, pp. 14223–14228, 2003.
- [10] M. Miller-Kittrell and T. E. Sparer, "Feeling manipulated: Cytomegalovirus immune manipulation," *Virol. J.*, vol. 6, pp. 1–20, 2009.
- [11] W. P. Carney and M. S. Hirsch, "Mechanisms of immunosuppression in cytomegaloviral mononucleosis," *J. Infect. Dis.*, vol. 141, no. 4, pp. 488–495, 1980.
- [12] M. R. Jorgenson *et al.*, "Risk of opportunistic infection in kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection and associated outcomes," *Transpl. Infect. Dis.*, vol. 21, no. 3, pp. 1–7, 2019.
- [13] G. Frascaroli *et al.*, "Human macrophages escape inhibition of major histocompatibility complex-dependent antigen presentation by cytomegalovirus and drive proliferation and activation of memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells," *Front. Immunol.*, vol. 9, no. MAY, 2018.
- [14] N. H. R. Litjens, L. van der Wagen, J. Kuball, and J. Kwekkeboom, "Potential beneficial effects of cytomegalovirus infection after transplantation," *Front. Immunol.*, vol. 9, no. Mart, p. 389, 2018.
- [15] G. A. Linde, L. Hammarstrom, M. A. A. Persson, C. I. Smith, V. A. Sundqvist, and B. Wahren, "Virus-specific antibody activity of different subclasses of immunoglobulins G and A in cytomegalovirus infections," *Infect. Immun.*, vol. 42, no. 1, pp. 237–244, 1983.

- [16] P. A. Greenberger *et al.*, "Hypogammaglobulinemia Associated with Cytomegalovirus Pneumonia Published by : Oxford University Press Stable URL : <https://www.jstor.org/stable/30123178> Hypogammaglobulinemia Associated with Cytomegalovirus Pneumonia," *oxford journals*, vol. 163, no. 3, pp. 631–633, 1991.
- [17] E. De Vries, R. De Groot, S. De Bruin-Versteeg, W. M. Comans-Bitter, and J. J. M. Van Dongen, "Analysing the developing lymphocyte system of neonates and infants," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 158, no. 8, pp. 611–617, 1999.
- [18] S. Cherry James D., Harrison Gail J., Kaplan Sheldon L., *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric infectious diseases*, 8th ed., vol. 161, no. 8. 2019.
- [19] M. J. Korndewal *et al.*, "Cytomegalovirus infection in the Netherlands: Seroprevalence, risk factors, and implications," *J. Clin. Virol.*, vol. 63, pp. 53–58, 2015.
- [20] M. Bates and A. B. Brantsaeter, "Human cytomegalovirus (CMV) in Africa: a neglected but important pathogen.," *J. virus Erad.*, vol. 2, no. 3, pp. 136–42, 2016.
- [21] T. Vilibic-Cavlek, B. Kolaric, N. Belder, I. Vrtar, I. Tabain, and G. Mlinaric-Galinovic, "Seroepidemiology of cytomegalovirus infections in Croatia," *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 129, no. 3–4, pp. 129–135, 2017.
- [22] S. Voigt, A. S. Rosario, and A. Mankertz, "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 Infect. Dis.*, vol. 3, no. 1, 2016.
- [23] J. Sinclair and P. Sissons, "Latency and reactivation of human cytomegalovirus," *J. Gen. Virol.*, vol. 87, no. 7, pp. 1763–1779, 2006.
- [24] H. Seale, C. R. MacIntyre, D. E. Dwyer, and H. Wang, "The changing epidemiology of severe cytomegalovirus disease in Australia," *Hum. Vaccin.*, vol. 3, no. 6, pp. 239–244, 2007.
- [25] A. Svahn, J. Berggren, A. Parke, J. Storsaeter, R. Thorstensson, and A. Linde, "Changes in seroprevalence to four herpesviruses over 30 years in Swedish children aged 9-12 years," *J. Clin. Virol.*, vol. 37, no. 2, pp. 118–123, 2006.
- [26] E. J. Plosa, J. C. Esbenshade, M. P. Fuller, and J. H. Weitkamp, "Cytomegalovirus infection," *Pediatr. Rev.*, vol. 33, no. 4, pp. 156–163, 2012.
- [27] S. Stagno *et al.*, "Congenital Cytomegalovirus Infection: The Relative Importance of Primary and Recurrent Maternal Infection," *N. Engl. J. Med.*, vol. 306, no. 16, pp. 945–949, 1982.
- [28] M. D. Yow *et al.*, "Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 158, no. 5, pp. 1189–1195, 1988.
- [29] P. S. Wang and A. S. Evans, "Prevalence of antibodies to epstein-barr virus and cytomegalovirus in sera from a group of children in the people's republic of china," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 153, no. 1. pp. 150–152, 1986.
- [30] S. A. Spector, "Transmission of cytomegalovirus among infants in hospital documented by restriction-endonuclease-digestion analyses," *Lancet*, vol. February, pp. 378–381, 1983.

- [31] Horwitz Charles A, "Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals," *Medicine (Baltimore)*, no. 65, pp. 124–134, 1986.
- [32] R. S. Weiner *et al.*, "Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors," *Ann. Intern. Med.*, vol. 104, no. 2, pp. 168–175, 1986.
- [33] B. Suresh, "Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection," *Pediatr. Infectious Dis.*, vol. 13, pp. 1139–1142, 1994.
- [34] D. K. Coats, G. J. Demmler, E. A. Paysse, and L. T. Du, "Ophthalmologic Findings in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection," *J. AAPOS*, no. April, pp. 110–116, 2000.
- [35] H. Tezer, S. Kanik Yüksek, B. Gülhan, A. N. Özkaya Parlakay, and C. Tuna Kırşacıoğlu, "Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity," *Turkish J. Med. Sci.*, vol. 46, no. 6, pp. 1629–1633, 2016.
- [36] O. Bronshter *et al.*, "Occurrence of cytomegalovirus hepatitis in liver transplant patients," *J. Med. Virol.*, vol. 24, no. 4, pp. 423–434, 1988.
- [37] E. Dolgin and J. G. Larsen, "CMV Enteritis Causing Hemorrhage and Obstruction in an Infant With AIDS," *J. Pediatr. Surg.*, vol. 25, no. 6, pp. 696–698, 1990.
- [38] A. M. Mohammed AA, Benmoussa A, Almeghaiseb I, "Gastric outlet obstruction," *Hepatogastroenterology*, vol. 54, no. 80, pp. 2415–2420, 2007.
- [39] R. Proujansky, S. R. Orenstein, S. A. Kocoshis, E. J. Yunis, and T. E. Starzl, "Cytomegalovirus gastroenteritis after liver transplantation," *J. Pediatr.*, vol. 113, no. 4, pp. 700–703, 1988.
- [40] Bilgiç A. Özacar T, "İnsan Sitomegalovirus," in *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara: Güneş Kitapevi, 1999, pp. 835–843.
- [41] R. L. HODINKA, "Human Cytomegalovirus," in *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed., Washington, 2015, pp. 1718–1732.
- [42] A. C. Britt WJ, "Cytomegalovirus," in *Fields Virology*, 1996, pp. 2493–2523.
- [43] B. R. van der Meer JTM, Drew WL, "Antiviral Research," *Antiviral Res.*, vol. 31, pp. 115–120, 1996.
- [44] S. M. Lipson, A. B. Ashraf, S. H. Lee, M. H. Kaplan, and D. H. Shepp, "Cell culture-PCR technique for detection of infectious cytomegalovirus in peripheral blood," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 33, no. 5, pp. 1411–1413, 1995.
- [45] B. G. Brumback, S. N. Bolejack, M. V. Morris, C. Mohla, and T. E. Shutzbank, "Comparison of culture and the antigenemia assay for detection of cytomegalovirus in blood specimens submitted to a reference laboratory," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 35, no. 7, pp. 1819–1821, 1997.
- [46] A. Erice *et al.*, "Cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay is more sensitive than shell vial cultures for rapid detection of CMV in polymorphonuclear blood leukocytes," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 30, no. 11, pp. 2822–2825, 1992.
- [47] and D. R. van L. Beswick, L., B. Ye, *Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis. Inflammatory bowel diseases*. 2016.

- [48] C. N. Kotton *et al.*, “Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation,” *Transplantation*, vol. 96, no. 4, pp. 333–360, 2013.
- [49] S. M. Varnum *et al.*, “Identification of Proteins in Human Cytomegalovirus (HCMV).pdf,” *J. Virol.*, vol. 78, no. 20, pp. 10960–10966, 2004.
- [50] Y. Torii *et al.*, “Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection,” *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 19, no. 1, pp. 1–7, 2019.
- [51] P. D. Griffiths and J. E. Grundy, “Molecular biology and immunology of cytomegalovirus,” *Biochem. J.*, vol. 241, no. 2, pp. 313–324, 1987.
- [52] G. P. Zaloga, B. Chernow, and C. Eil, “Hypercalcemia and disseminated cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 102, no. 3, pp. 331–333, 1985.
- [53] J. A. McKeating, P. D. Griffiths, and J. E. Grundy, “Cytomegalovirus in urine specimens has host $\beta 2$ microglobulin bound to the viral envelope: A mechanism of evading the host immune response?,” *J. Gen. Virol.*, vol. 68, no. 3, pp. 785–792, 1987.
- [54] A. Yachie, G. Tosato, S. E. Straus, and R. M. Blaese, “Immunostimulation by cytomegalovirus (CMV): Helper T cell-dependent activation of immunoglobulin production in vitro by lymphocytes from CMV-immune donors,” *J. Immunol.*, vol. 135, no. 2, pp. 1395–1400, 1985.
- [55] S. Varani and M. Landini, “Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences,” *Herpesviridae*, vol. 2, no. 1, p. 6, 2011.
- [56] A. C. Looker, P. R. Dallman, M. D. Carroll, E. W. Gunter, and C. L. Johnson, “Prevalence of iron deficiency in the United States,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 277, no. 12, pp. 973–976, 1997.
- [57] J. G. Hollowell, O. W. van Assendelft, E. W. Gunter, B. G. Lewis, M. Najjar, and C. Pfeiffer, “Hematological and iron-related analytes-reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-94,” *Vital Heal. Stat. Ser. 11 Data from Natl. Heal. Surv. Natl. Heal. Nutr. Exam. Surv. Hisp. Heal. Nutr. Exam. Surv.*, vol. 11, no. 247, 2005.
- [58] A. Ishiguro *et al.*, “Age-related changes in thrombopoietin in children: Reference interval for serum thrombopoietin levels,” *Br. J. Haematol.*, vol. 106, no. 4, pp. 884–888, 1999.
- [59] S. O. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, “Sağlıklı Türk çocuklarında ve yetişkinlerinde türbidimetrik yöntemle bakılan serum immünoglobulin düzeyleri,” *Türkiye Çocuk Hast. Derg.*, no. 39, pp. 649–656, 1996.
- [60] N. M. KJELLMAN, S. G. O. JOHANSSON, and A. ROTH, “Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST),” *Clin. Exp. Allergy*, vol. 6, no. 1, pp. 51–59, 1976.
- [61] A. İkinciöğulları, T. Kendirli, F. Doğu, Y. Eğin, and I. Reisli, “Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children,” *Turk. J. Pediatr.*, vol. 46, no. 2, pp. 125–130, 2004.

- [62] M. Okur *et al.*, “Van Gölü Havzasında 0–18 Yaş Grubu Çocuklarda Sitomegalovirus, Rubella ve Toksoplazma Seroprevalansı,” *Konuralp Tıp Derg.*, vol. 4, no. 1, pp. 13–16, 2012.
- [63] I. Garrigue *et al.*, “Whole blood real-time quantitative PCR for cytomegalovirus infection follow-up in transplant recipients,” *J. Clin. Virol.*, vol. 36, no. 1, pp. 72–75, 2006.
- [64] C. R. Rinaldo, “Polymorphonuclear leukocyte function tests,” *Clin. Microbiol. Newsl.*, vol. 1, no. 16, pp. 1–3, 1979.
- [65] S. A. Walker, T. R. Rogers, D. Perry, J. R. Hobbs, and P. G. Riches, “Increased serum IgE concentrations during infection and graft versus host disease after bone marrow transplantation,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 37, no. 4, pp. 460–462, 1984.
- [66] L. Perelmutter, “Immunoglobulin E response during viral infections,” *J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL.*, vol. 64, no. January, pp. 127–130, 2020.
- [67] A. Justiz Vaillant, A.A. Wilson, “Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy,” *StatPearls Publishing*. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544356/>. [Accessed: 27-Aug-2020].
- [68] S. Keles, H. Artac, R. Kara, B. Gokturk, A. Ozen, and I. Reisli, “Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: Similarities and differences,” *Pediatr. Allergy Immunol.*, vol. 21, no. 5, pp. 843–851, 2010.
- [69] O. J. Punt J., Stranford S., Jones P., *Kuby Immunology Eighth Edition*. 2019.
- [70] P. M. Jorgensen James, “Sitomegalovirus,” in *Manual of Clinical Microbiology*, 2015, p. 1730.
- [71] K. FAHRİ, “Bursa ilinde 1-16 yaş çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı,” *Güncel Pediatr. Derg.*, vol. 4, 2006.
- [72] M. Bekdaş, “Evaluation of cytomegalovirus infection cases followed in hospital,” *Med. J. Bakirkoy*, vol. 9, no. 1, pp. 39–41, 2013.

8.EKLER:

EK 1: Veri Kayıt Formu Örneği

Sitomegalovirus enfeksiyonu olan beş yaş altı çocuklarda lenfosit dağılımı ve serum immünglobulin düzeylerinin retrospektif incelenmesi

Olgu Rapor Formu

“Sitomegalovirus enfeksiyonu olan beş yaş altı çocuklarda lenfosit dağılımı ve serum immünglobulin düzeylerinin retrospektif incelenmesi” çalışması için elde edilecek retrospektif verilerinin her hasta için bu formda toplanması amaçlanmıştır.

1.Hasta kodu:

2.Cinsiyeti: Kadın / Erkek :

3.Hasta no:

4.Yaş: .../.../...

5.CMV DNA kopya sayısı:

6. CMV İgM Durumu :

İmmünglobulin Düzeyleri

7.İgA Düzeyi	:	8. İgA Durumu:	:
9.İgM Düzeyi	:	10. İgM Durumu	:
11.İgG Düzeyi	:	12. İgG Durumu:	:
13. İgE Düzeyi	:	14. İgE Durumu	:

Kan Değerleri

15. Hemoglobin düzey	:	16. Hemoglobin durum	:
17.Hemotokrit düzeyi	:	18.Hemotokrit durumu	:
19. Trombosit düzey	:	20. Trombosit durumu	:
21.WBC Düzey	:	22.WBC Durum	:
23. Lenfosit Düzey	:	24.Lenfosit Durum	:
25. T Helper Düzey	:	26. T Helper Durum	:
27.T Sit Düzey	:	28. T Sit Durum	:
29. B Lenfosit Düzey	:	30. B Lenfosit Durum	:
31. NK Hücre Düzeyi	:	32. NK Durum	:
33. CD 3 T Lenfosit Düzeyi	:	34. CD 3 T Lenfosit durum	:

Fiziki Muayene Bulgusu

31. Hepatomegali	:	32.Splenomegali	:	33. Patolojik LAP varlığı	:
------------------	---	-----------------	---	---------------------------	---