

İnfeksiyon Hastalıkları

Sitomegalovirus Enfeksiyonları

*Dr. Sevda TANRIVERDİ

*Dr. Umut YILMAZEL

Herpesviridae ailesinin bir üyesi olan sitomegalovirus (CMV) hayvan ve insanlarda enfeksiyon etkeni olarak doğada yaygın biçimde bulunur. Yeni doğanlarda en sık görülen konjenital enfeksiyon nedenidir. Değişik toplumlarda yeni doğan bebeklerde CMV enfeksiyonu insidansı %0,2-%2,2 arasında değişmektedir (1).

CMV : herpes simplex tip 1 ve 2, varicella zoster, Epstein Barr ve herpes virus tip 6'yı içeren herpes virüslerden birisidir. CMV 200 polipeptid kodlama kapasitesinde yaklaşık 235 kpb'lık lineer çift zincirli DNA genomuna sahiptir (2). Isıya en dayanıksız hayvan virüslerindendir, 37 derecede 55 dakika yarı ömrü vardır (3). En iyi insan fibroblast doku kültüründe ürer. Antijenik özellikleri birbirine çok benzeyen AD169,C87, Dowis, Colburn, T27 suşlarına sahip bulunmaktadır. İnsan fibroblast kültüründe CMV intra nükleer inklüzyon cisimcikleri ve paranükleer stoplazmik dens cisimler ile karakterli büyük hücreler oluşturur (1,4).

Epidemioloji

CMV enfeksiyonu türe özgüdür, bilinen vektör yoktur. İnsan için rezervuar insandır. Kişiden kişiye direk veya indirek temas ile bulaşır. Çeşitli çevresel faktörlere CMV'nin labilitesi nedeniyle horizontal yayılımı için yakın temas gerekmektedir (1,5). Orofarengeal sekresyonlar, idrar, servikal ve vaginal sıvılar, spermatik sıvı, anne sütü, kan virus kaynağıdır. Virus atılımı konjenital enfeksiyonu izleyerek en uzun 8 yıl, ortalama 4 yıl sürer. Aynı süre perinatal ve erken postnatal enfeksiyonlar içinde doğrudur. CMV'nin uzamış replikasyonu çocuklarda ve genç yetişkinlerde primer enfeksiyonu izleyerek görülür, rekürrensler ise serozpozitif genç yetişkinlerin önemli bir bölümünde intermitan CMV atılımı ile beraberdir (6).

*SB. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
ANKARA

Kongenital etkilenimle değerlendirildiğinde kadınlarda CMV enfeksiyonunun mevsimlerle ilgisi gösterilememiştir. Fakat sosyoekonomik faktörlerin hem vertikal, hemde horizontal geçiş için yüksek enfeksiyon oranlarına predispozisyon oluşturduğu bilinmektedir (1,5).

Bebekler %0,2-2,2 (ortalama %) intrauterin enfektendir. Yaşamın ilk altı ayı sonunda; doğum sırasında veya anne sütü ile enfekte olan bebekler %8-60'a ulaşır. Okul çağı çocuklarda yatılı okullarda geçiş yüksektir.

Gelişmiş ülkelerde enfeksiyon hızı okula giriş yaşına kadar hafifçe artar, sonra hızla artarak pubertede %40-80'e ulaşır. Gelişmekte olan ülkelerde ise popülasyonun %90-100'ü çocukluk çağında hatta ilk 6 yılda enfektendir (1,5). Sosyoekonomik seviyesi düşük olanlarda rekürren enfeksiyon daha olasıdır. Puberteden sonra 30 yaşa kadar virüs atılımı sabit biçimde azalır ve rekürren enfeksiyonlar önemli ölçüde azalır veya kaybolur (1,7).

Patogenez

Enfeksiyon CMV'un çeşitli yollarla alınmasıyla oluşan viremi ile karakterize primer enfeksiyon veya CMV ile karşılaşan herkeste gelişen latent virüs enfeksiyonunun reaktif olması biçiminde gelişmektedir.

Primer enfeksiyon immun olmayan konakta prenatal, perinatal, postnatal dönemde meydana gelebilir. Prenatal veya konjenital enfeksiyonlar hamilelikte viremi sırasında transplasental yolla geçer. Perinatal enfeksiyon enfekte servikal sekresyonla bulaşma sonucu meydana gelir (8).

Postnatal enfeksiyonlar CMV idrar, semen, tükürük, süt gözyaşı gibi sekresyonlarla temasta olur

(4). Süt; maternal antikorların varlığına rağmen vektör olarak kabul edilir. Bebek bu yolla virüsü aldığımda uzun süre virüs saçarak fakat nadiren semptom gösterir. Ancak düşük doğum ağırlıklı seronegatif bebek taze banka sütü ile virüsü alırsa pnömoni, nötropeni, trombositopeni, hepatosplenomegali ile karakterli şiddetli enfeksiyon görülür (9). Postnatal CMV enfeksiyonlarının diğer kaynakları; enfekte kanla yapılan transfüzyon veya enfekte organ transplantasyonudur (10).

İmmun konak ekzojen veya endojen CMV enfeksiyon kaynağı ile karşılaştığında reaktivasyon veya reenfeksiyon meydana gelir. Latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu çeşitli fizyolojik, patolojik veya iatrojenik mekanizmalarla oluşabilir. Hamilelik, immunosupresif ilaçlar veya cerrahi girişimler latent enfeksiyonu aktive edebilir.

Bağışık annedeki humoral antikorlar maternal salgıları CMV'den korumaz, bebeğinde enfeksiyonu azaltmaz. Bağışık annelerin bebeklerinde %3,4 CMV ile intrauterin enfeksiyon gösterilmiştir (II). Gebelik sırasında primer enfeksiyon geçiren annelerin bebeklerinin %50'sine CMV geçer ve bu bebeklerin %10'u klinik olarak etkilenmiştir (1,12). Fakat gebelik sırasında latent CMV enfeksiyonu reaktif olsa bile fetusun konjenital enfeksiyonu asemptomatik seyrederek (12).

Patoloji

CMV enfeksiyonunun histolojik lezyonu intranükleer ve sitoplazmik inklüzyon cisimleri içeren multinükleer dev hücrelerle karakterlidir. İntranükleer inklüzyon cisimleri hemotoksilen eozin ile boyandığından kırmızı-nıor, paranükleer sitoplazmik inklüzyon veya dens cisim çok granüler ve çok bazofilik görülür.

İnklüzyonlu hücreler genellikle yaygındır. Tükürük bezi böbrek, karaciğer, akciğer, beyin, pankreas, tiroid bezi, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, dalak, timus, lenf nodları, paratiroid bez, hipofiz, testis, epididim, över, kalp, göz, kas, kemik iliği, deri ve kan damarları etkilenen organlardır. Böbrek tutulumu kronik interstisyel nefrit, akciğer tutulumu kronik interstisyel pnomöniye neden olur. İnterstisyel dokuda fokal olarak mononükleer hücrelerin infiltrasyonu vardır. Karaciğerde fokal nekrozlar olabilir. Beyin nekroze glaiüloamatöz lezyonlar ve yaygın kalifikasyon gösterebilir. Karaciğer ve dalakta ekstrapulmoner hematopoez görülebilir (4).

Klinik Bulgular ve Tanı

CMV enfeksiyonlarının klinik görünüşü geniş spektrum oluşturur, asemptomatik hastalıktan multipl organ tutulumu ile yaygın şiddetli enfeksiyona kadar farklı biçimlerde olabilir (Tablo 1).

Tablo 1. CMV enfeksiyonunun klinik bulguları

- I. Asemptomatik enfeksiyon
 - A. Virus atılımı
 - B. Anti-CMV antikorlarında 4 katın üstünde artış
 - C. Antijen saptayan testlerde pozitiflik (kan, idrar, bronkoalveoler lavaj, doku)
- II. CMV ye bağlı semptomatik enfeksiyon
 - A. Hafif
 1. Ateş
 2. Lökopeni
 3. Halsizlik, miyalji, letarji
 - B. Orta
 1. Pulmoner semptomlar ve interstisyel pnömoni
 2. Gastrointestinal semptomlar ile endoskopide gastrit, duodenit, kolit
 - C. Ağır
 1. Solunum yetmezliği
 2. Şiddetli hipotansiyon
 3. Masif gastrointestinal hemoraji veya perforasyon
 4. Hepaliti
 5. Pankreatiti
- III. CMV ile diğer organizmaların birlikte oluşturduğu semptomatik enfeksiyon
 - A. Bakteriyel sepsis (gram negatif veya gram pozitif)
 - B. Fungal sepsis (Candida sp, Aspergillus sp)

Primer ve rekürren CMV enfeksiyonları olguların çoğunda asemptomatiktir. İnkübasyon periyodu tam olarak tanımlanamamıştır, fakat genellikle 4-8 hafta olduğu gözlenmiştir.

Semptomatik primer enfeksiyon virüsün giriş yolu tam olarak tanımlanamamışsada generalizedir. Viremi bir kaç hafta veya bir kaç ay sürer. Kanda CMV'nin ana kaynağı polimorf nükleer lökositlerdir, monositler ve özellikle T lenfositler yeni tanımlanan CMV kaynakları olabilirler (13). Virus idrardan ve boğazdan hastalığın başlangıcında saptanabilir. İdrarla virus atılımı semptomların kaybolmasından sonra bir yıl veya daha fazla süre aralıklı veya sürekli devam edebilir. Virus izolasyonu yardımcıdır, ancak virus reaktivasyonu sonucu asemptomatik bireylerde de çeşitli alanlardan CMV atılımı olduğundan primer enfeksiyon tanısında kesin yardımcı olamaz. Serokonversiyonun gittikçe artışının gösterilmesi primer tutulumu daha iyi belirler.

Maternal Enfeksiyon

Asemptomatik CMV enfeksiyonunun intrauterin geçiş rolü ilginç olduğundan en iyi genç gebe kadınlarda belirlenmiştir. Farklı populasyonlarda primer subklinik enfeksiyon seronegatif gebe kadınlarda %0,7-4 (ortalama %2) bulunmuştur. Orta ve yüksek gelir grubundaki gebe kadınlarda primer enfeksiyon insidansı ve seronegativite daha fazladır (14).

Primer enfeksiyon genellikle çocuklukta veya genç erişkin yaşta geçirildiği için yetişkinlerde subklinik rekürren CMV enfeksiyonları daha çok görülür. CMV herpes simplex gibi primer enfeksiyon sırasında çeşitli organlarda latent olarak yerleşir ve farklı stimuluslara yanıt olarak yeniden aktive olur (7).

Viral DNA'nın enzim analizlerini içeren moleküler epidemiyolojik çalışmalar virüsün reaktivasyon veya persistansının reenfeksiyonda virus multipl alanlardan intennittan olarak salgılanır. Servikai atılım %3-18(%9), üriner salgılanma %3-9(%3,5) ve farengal atılım % 1-2(% 1,8) dir. Postpartum kadınlarda % 14-27 gibi çok yüksek oranda reaktivasyon alanı anne sütüdür. Seropozitif kadınların %30 veya daha fazlasında doğumdan sonraki ilk yıl, en çok postpartum 2-4 aylarda CMV intermittan olarak atılır (15).

Yaş ve gestasyon CMV reaktivasyonunda çok etkindir. CMV atılımı gebeliğin ilk trimesterinde sık değildir, fakat progressif olarak artarak termde en yüksek seviyelere ulaşır. Gebe olmayan kadınlarda temi gebelere benzer biçimde % İO lara ulaşan servikai CMV atılımı saptanmıştır. Gestasyonel etki erken gebelikte enfeksiyonun supresyonu, gestasyonun gelişmesi ile supresyonun zayıflaması biçimindedir. Yaşın artışı ile CMV reaktivasyonu azalır. Kadınlarda genital ve üriner atılım puberteden sonra düzenli olarak azalır. 30 yaşından sonra atılım çok nadirdir (1,7).

CMV'nin intrauterin geçişi primer veya rekürren maternal enfeksiyondan kaynaklanabilir (1,14,16). Bu tip geçişte virüsün maternal kaynağının lökositler ve endometrial hücreler olduğuna inanılmaktadır. Rekürren mateme! CMV ile intrauterin enfeksiyon primer maternal enfeksiyon ile intrauterin geçişten daha siktir (16).

Primer maternal CMV ile intra uterin enfeksiyon olguların %40'ında oluşur. Fetal dokulara CMV'nin geçişi hematojen yolla olabilir. İnfekte lökositler plasental bariyeri geçerek umblikal venler ile fetal sirkülasyona ulaşırlar. Diğer bir geçiş yolu plasental dokular ve amniotik hücreler virus ile enfekte olur, enfekte hücreler fetus tarafından yutulur, virus orofarenkste replike olur ve hedef organa ulaşmak için fetal sirkülasyona girer. Virus replikasyonun asıl alanı böbrekteki epitel hücreleridir. Her iki geçiş yolundada fetus amniotik sıvı içine idrar yoluyla CMV salgılar (17).

Maternal Enfeksiyonda Tanı: CMV antikorları farklı serolojik yöntemlerle gösterilebilir. IgM ve IgG spesifik antikorlar immunofloresan assay (IFA)-radioimmunassay (RIA), enzimlinked immunoassay (ELISA) ve anticoplemantary immunofloresance

(ACIF) yöntemleriyle saptanabilir (18). IgM antikorların saptanması için bu testler farklı sensitivite ve spesifiteye sahiptirler. En iyi sonuç RIA ile alınır (19). Serokonversiyon bu yöntemlerden her hangi birisiyle gösterilebilir. Fakat kaba antijen içeren kompleman fiksasyon testinde düşük seviyeli serokonversiyon her zaman primer enfeksiyon anlamını taşımaz (6).

IgM antikorlar enfeksiyonun erken seyri sırasında pik yapar ve subklinik enfeksiyonun başlamasından 12-16 hafta sonra kaybolur. Semptomatik enfeksiyonda daha uzun zaman devam edebilir. Nötralizan ve IgG ELISA antikorlar hariç diğer IgG antikorlar enfeksiyonun başlamasından sonraki ilk 4-6 hafta boyunca pik yapar. IgG antikorların çoğu enfeksiyon başlangıcından sonra yıllarca devam etmeye eğilimlidir. Normal bireylerde rekürren enfeksiyonda IgM içeren antikor yanıtı nadirdir (6).

Maternal Enfeksiyonda Hücresel İmmün CevapHücresel immünite antikor cevabından farklı olarak semptomatik primer enfeksiyon ile deprese olur. Perifer kan monositleri CMV spesifik antijenlere hastalığın akut fazında zayıf cevap verir. İyileşme sürecinde cevap yavaşça düzelir. Mononükleosisli hastalarda bu hücrelerin sitotoksik yeteneği azalır. Hastalık sırasında aktive (OKA1a) sitotoksik supresör (OKT8) hücreler artarken, helper hücreler (OKT4) hafif azalır. Atipik lenfositlerdeki aktive sitotoksik supresör hücreler mononükleosis olarak görülür. Semptomatik primer CMV enfeksiyonunun normal bireylerden çok immunsüprese bireşlerde olduğuna ve defektin predispozisyon yarattığına inanılmaktadır. Semptomatik enfeksiyon sırasında B hücre fonksiyonları, polimorf nüveli lökositler, naturel killer hücreler değişmeden kalır (20-22).

Konjenital Enfeksiyon

Sekonder fetal enfeksiyonun spektrumu çok geniştir, fakat totalin %90-95'i subklinik enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Belirgin neonatal hastalıklı olanlarda sınırlar izole organ tutulumu ile yaşamı tehdit eden multipl organ fonksiyon bozukluğuna kadar genişler (Tablo 2). Klasik olarak hasta bebekte hepatosplenomegali, genellikle direkt hiperbilirubinemi, trombositopeni ile peteşi, nadiren purpura, intrauterin büyüme geriliği ve mikrosefalili veya mikrosefalisiz ansefalit görülebilir. Uzamış hepatit dışındaki ektranöral patolojilerin çoğu kendini sınırlar. Fakat pnömoni, miyokardit, şiddetli trombositopeni ve dissémine intravasküler koagülasyon yaşamı tehdit edecek potansiyel taşır. Fulminan ensefalit yaşam süresini etkileyebilir, bu bebeklerde ölüm sebebi sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır (1,7,23).

Tablo 2. Kongenital CMV enfeksiyonunun klinik bulguları

Bulgular	Sıklık"
intrauterin ölüm	+
Prematüre,	?
intrauterin büyüme geriliği	+ +
Retikuloendotelial sistem	
Hepatit	+ + +
Direk bilirubinemi	+ + +
Hemolitik ve diğer anemiler	+ +
Pctçi-F.khuoz	+ + +
Yaygın damar içi pıhtılaşma	+
Hepatosplenomegali	+ + +
Lenfadenopati	?
Santral sinir sistemi	
Fusefali	+ + +
Mikrosefali	+ +
Hidrocefali	+
İntrakraniyel kalsifikasyon	+ +
Göz:	
Koryoretinil	+
Kongenital uvalforuasyon	
inguinal herni	+ +
Birinci traukial ark derivasyonlan	+
Diğerleri	+
Miyokardil	+
l'uömonii	+
Kemik	
Vertikal radyölüserisi	+
Sekel	
Psikonotor gerilik	+ + +
İşitme kaybı	+ +
Gönne bozukluğu	+
XSikhh	
Nadır	
%0-2n	
%2\~5ü	
%5\~75	
5f76-100	

Mikrosefali mevcut SSS tutulumu kendisini konvülsiyon apne fokal nörolojik bulgular ile gösterir. SSS tutulumunda olguların %40'ında yalnızca BOS ta protein yüksekliği gözlenmiştir. Kord serumunda IgM yükselmesi (%85), atipik lenfositoz (%80) yüksek SOOT (61), trombositopeni (%60) gözlenen laboratuvar bulgularıdır (6).

Neonatal hastalıkta geç SSS bulguları ve algılama kusurları kaçınılmaz değildir. Mental retardasyon, spastik displeji, konvülsiyon, optik, atrofi, körlük, sensörinöral sağırılık gibi defektler SSS bulguları yok ikende görülebilir. Enfekte çocukların % 90'ının asemptomatik olduğu düşünülürse intrauterin CMV enfeksiyonlarının büyük bir hak sağlığı problemi okluğu kabul edilmelidir (1)

Perinatal enfeksiyon: Enfekte servikal sekresyonlar ve anne sütü ile özellikle reaktif maternal enfeksiyon nedeniyle meydana gelen perinatal CMV enfeksiyonu konjenital CMV enfeksiyonundan daha sık görülür (1). Enfeksiyon pnömoni dışında önemli bir morbidite nedeni değildir (24). Perinatal enfeksiyon seropozitif donörden alınmış beyaz küre içeren kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile de oluşabilir (25). Transfüzyon ile enfekte olan seronegatif bebekte gri soluk renk ile birlikte şok benzeri tablo, respiratuar distres, konjenital enfeksiyon hafif formlarında görülene benzer RES tutulumu ile karekterli hastalık tablosu gelişir (26). Hastalık kendi kenidini sınırlar ise de %20 gibi yüksek oranda ölüm bildirilmiştir (6).

Kongenital ve Perinatal Enfeksiyonda Humoral ve Hüresel İmmun Cevap: Konjenital enfeksiyonun tanısı en iyi virüs izolasyonu ile gerçekleşirki yaşamın ilk bir kaç gününde en iyi saptanabilir. Virüs doğumda veya daha sonra alınmışsa en erken üç hafta sıklıkla sekiz hafta yayılım meydana gelir. Hastanın yaşı büyüdükçe bu yöntemin spesifitesi azalmaktadır. Virüs boğazdan, semptomatik bebeklerde konjunktival ve rektal sürüntülerden, beyaz kürelerden izole edilebilirse de virüs izole etmek için idrar tercih edilir. Dondurulduğunda infektivite önemli ölçüde azaldığından ıslak buz ile paketlenerek nakledilmelidir. Kültür dört hafta saklanmalıdır. Fakat çoğunda sitopatik etki yedi gün içinde görülür. Virüs elektron mikroskop ile idarda gösterilebildiği gibi idrarda ELISA tekniği ile gösterilebilir (18). Bu teknikler primer olarak viurs miktarına bağlı %50-90 oranında spesifite ve sensitivite gösterirler. CMV'nin çeşitli komponentleri floresan, radioaktif ve hibridizasyon teknikleri ile doku ve hücrelerde gösterilebilir. Basit ve kolay uygulanabilir bir test olan inklüzyon gösteren hücrelerin saptanması için idrar muayenesi avantaj sağlayabilir. Fakat klasik hastalıklı bebekte bile yüksek oranda yalancı negatiflik, adenovirus ve diğer virüs enfeksiyonlarında benzer hücrelerin olabilmesi değerini azaltmıştır (27).

Gebelikte maternal IgG antikorların plasentadan geçişi ve fetal IgM oluşumu nedeniyle doğumda standart serolojik yöntemler ile kord ve anne kanında antikor miktarı eşittir. Bebekte IgG antikor yapımı başlayıp IgM antikor yapımı devam ederken kord serumunda en büyük komponenti oluşturan anne antikorları azalır. Virüs replikasyonun uzamasına bağlı yaşayan bebeklerde IgG antikor yanıtı yıllarca sürer. Perinatal enfeksiyonlarda anne antikorlarının katabolik periyodundaki uzunluk dışında konjenital enfeksiyona benzer (6).

Intrauterin enfeksiyon serolojik tanısı diğer konjenital enfeksiyonlara benzer olarak doğumdan 6ay-1 yıl sonra antikor varlığının gösterilmesine bağlıdır. Fakat perinatal enfeksiyonun yüksek oranda olması,

olguların çoğunda maternal antikorun varlığı konjenital enfeksiyon için antikor izleminin yorumunu güçleştirmektedir.

Konjenital CMV enfeksiyonun serolojik tanısı kord serum veya yeni doğan bebek serumunda fetal IgM antikorlarının saptanması ile yapılabilir. CMV IGM İFA yöntemiyle ölçülebilir. Fakat bu yöntemin spesifite ve sensitivite problemi henüz çözülenmiştir (27). CMV IgM ELİSA veya RIA ile ölçülmelidir, her ikisinde IgM İFA teste üstündür. Özellikle RIA ile mükemmel sonuçlar alınmıştır (28). Kord ve neonatal kanda IgM antikorların nedeniyle intaruterin enfeksiyonu kanıtlanmanın en iyi yolu idrardan virüs izolasyonudur (18).

CMV ile kronik olarak enfekte bebek ve çocuklarda gözlenen hücresel defekt CMV antijenleri ile karşılaştırıldığında lenfositlerin blastojenik cevabının yetersizliğidir (29). Bu defekt yetişkinde görülenden çok belirgindir ve enfeksiyon semptomatik veya asemptomatik olsun yıllarca sürer (29). Antijen tanıma bu yeteneksizlik CMV'ye spesifiktir ve normal sayıda B ve T hücre, nonnal oranda T hücre alt tipleri, nonnal blastojenik yanıt varlığında oluşur. Natural killer hücre aktivitesi rölatif olarak nonnal gözüktür. Viral atılımın azalması ve kesilmesi ile ilişkili olarak yıllar sonra antijenik tanıma düzelir (29).

Korunma Ve Tedavi

Yaklaşık on yıldır gönüllülerde ve böbrek transplantasyon alıcılarında canlı CMV aşısı uygulanmaktadır. Immunize alıcılarda CMV ile ilişkili morbiditenin azaldığı gösterilmiştir (30). Gebe kadınlarda doğal kazanılmış immunitenin bebeklerde virusa immun cevabı değiştiğinden dolayı aşı ile konjenital CMV enfeksiyonundan korunmada etkili olabileceği düşünülmüşse de doğunna çağındaki kadınlarda canlı virüs aşısının reaktivasyon ve onkojenite dolayısıyla kullanılması tehlikeli olabilir. Virüs zarf proteinlerinden 9B (130/58 kilo dallon) proteinin nötralizan antikor oluşturma yeteneği ve spesifik lenfosit proliferatif cevapları oluşturduğu gösterilmiştir. Bu nedenle aşı ilerisi için ümit verici bir adaydır (17).

Anti CMV immunglobulin verilerek kemik iliği ve böbrek alıcılarında CMV enfeksiyon ve hastalığının insidansı azalmıştır (31). Pasif immunizasyonun

doğumda klinik olarak belirgin enfeksiyonlu hastalarda organ hasarı ve yoğun viral replikasyon mevcut olduğundan yararlı olup olmayacağı belli değildir, pasif immunizasyon konjenital ve perinatal enfeksiyonun kontrolü için kullanılmamıştır.

Seropozitif donörlerden alınan kanlar latent olarak enfekte olduğundan özellikle sık ve büyük volumlerde kan transfüzyonu gerekecek olan küçük prematürelerde séronégatif donörlerden alınacak kan transfüzyonları önerilmiştir. Bu yaklaşım kan alınabilecek donör sayısını azalttığı için pratik olarak uygun bulunmamıştır. Sınırlı çalışmalarda dondurulmuş gliserolize eritrositler kullanılarak iyi sonuçlar alınmıştır (28). Bu yöntemin etkinliğini belirlemeden önce çok sayıda çalışma gerekmektedir. Beyazküre transfüzyonu gerektiğinde ve alıcı genel durumu kötü küçük prematüre bebek olduğunda kan séronégatif donörlerden alınmalıdır.

CMV enfeksiyonları immunosupresif kişilerde, organ transplantasyon alıcılarında, malignensili ve AIDS'li hastalarda önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Tedavide antiviral ajanlar kullanılmıştır. Acyclovir DNA polimerazın kompetitif inhibitörüdür ve CMV tedavisinde başarılı olamamıştır. Fakat kemik iliği transplantasyonundan sonra IV ve böbrek transplantasyonundan sonra oral acyclovir tedavisi CMV hastalığının insidansında azalmaya yol açmıştır. Enfekte hücrede fosforilasyon oluşumunu arttırarak DNA polimeraz üzerinden etkili Ganciclovir tedavisi ile AIDS'li hastalar ve transplant alıcılarında mükemmel sonuçlar bildirilmiştir (31). Ganciclovirin CMV eritnitis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Plasentadan geçen bu ilacın doğumdan önce meydana gelen hasarları önlemesi bakımından ve yenidoğanda da kullanılabileceği gösterildiğinden gebe kadınlara verilmesi düşünülebilir (1).

Cytidine analogu antilösemik ilaçların CMV ye karşı antiviral aktivitelerini değerlendiren bir çalışmada I-B-D-arabinofuranosyl cytosine (Ancitabine; Cyclo-C) ve N'-behenoyl-I-B-D-arabinofuranosylcytosine (Enocitabine; BH-AC)'nin antiviral oldukları gösterildi, fakat Ara-C ve Cyclo-C'nin sitotoksik oluşu ve invivo idrarla hızlı atılışı CMV ye karşı kullanımın uygun olmadığını düşündürdü. İnvivo düşük toksite ve uzun süre retansiyon nedeniyle BH-AC'nin lösemili hastalar için anti-cmv ajan olarak ümit verebileceği bildirildi (32).

KAYNAKLAR

1. Alford CA, Birtl WJ. Cytomegalovirus In Fields, BN, Knipe, DM (eds): Virology 2nd ed. New York: Raven Yress, 1990; 1981-2010.
2. Weston K, Barrel BG. Sequences of long repeats and part of human cytomegalovirus. J. Mol. Biol 1986; 192:177-208.
3. Krugman RD, Goodheart CR. Human cytomegalovirus thermal inactivation, Virology 1964; 23:290.
4. Krugman S, Kaz L, Gerson AA, Wilfert CM. Cytomegalovirus infection. In Berger K, Gillilan SL, Fagen P (eds): Infection/LS disease of children. St. Ixnis Mosby Co 1985; 8-18.

5. Gold R, Nakervis OA. Cytomegalovirus. In Evans AS (eds): *Viral Infection! of Humans; Epidemiology and Control*. New York, Plenum Book Company 1982; 167-86.
6. Gordon H, Avary MI), Chronic congenital and perinatal infections, *Patoplysiology and Management of Newborn*. JB Lipincot Company 1987; 889-913.
7. Alford CA, Stagno S, Pass PF et al. Epidemyology of cytomegalo vims. In Nahmians A, DowdJw, SR (eds):*The huntan heqies viruses: An iulerdisciplinary Perspective*. New York, F.sevier Pn-ss 1981; 159-71.
8. Alexander ER *Maternal and Neonatal Infection with cytomegalovirus in taiwan*, *Pedilr Res* 1967; 210,
9. Dworsky M, Yow M, Stagno S. Cytomegaloviurs infection of berast milk and transmission in infancy, *Pediatrics* 1983; 72:295-99.
10. Yaager AS, Jacobs II, Clark J. Nursery-awuired cytomegalovirus infection in two premature infants. *J. Pediatr* 1972; 81:332-5.
11. Stagno S. Congenital cytomegalovirus iufetcion: consecutvi occurrence due to viruses with similar antigenik compositous. *Pediatrics* 1973; 52:788.
12. Freij BJ, Sever JE. Herpes vinLS infetcions in pregnancy risk to embryo, fetus and neonate. *Clin Perinatal* 1988; 15:203-31.
13. Younes M, Podesta A, Helle M. Infection of T but not B lymphocytes by cytomegalovirus in lymph node. *The American Journal of Surgical Pathology* 1991; 15(1):75-80.
14. Stagno S, Pass RF, Dworsky MF. Congenital and perinatal cyotomegalovirus infections: Cliuuiil charecteristics and paüiogenitic factors. *Birth Defects* 1984; 1:65-85.
15. Huang FS, Alford CA, Reynolds DW. Molellecular epidemiology of cytomegalovirus iufetcion in women and their infants. *N Eng J Med* 1980; 303:958-62.
16. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and reccinreit maternal iufetcion. *N Engl. J Med* 1982; 306:945 9.
17. Charles B, Carl P, Weiner MD. Prenatal diagrosis of congenital cytomegalovirus infection. *A J Obstetrics and Gynecology* 1990; 163:8 447-50.
18. Stagno S, Pass RF, Reynolds DW, Alford CA. Diagnosis of cytomegalovirus infections. In Nahmials A, Dowdl W. Schinazi (eds):*The Human Herpes viruses*. New York, Elsevier Press 1981; 363 73.
19. Griffiths PD, Stagno S, Pass RF. Infection with cytomegalovirus during pregnancy: Spesific IgM antibodies as a marker of recent primary infetcion. *J Infect Dis* 1982; 145:647-53.
20. Ho M. *Immunology of cytomegalovirus infection:Immunosupressive effects during infections*. *Birth Defects* 1984; 1:131-47.
21. Hirsch MS. Cytomegalovnnis-leukocyte interaksions. *Birth Defect* 1984; 1:161-73.
22. Reynolds DW, Dean PH., Pass RF, Alford CA. Spesific cell-mediated immuntiy in children with congenital and neonatal cytomegalovirus infection and their mothers. *J infect Dis* 1979; 140:493-99.
23. Pass RF, Satgno S, Myers GJ et al. Outcome of symptomatic congenatl CMV infection:Results of a longterm longitudinal follow-up. *Pediatrics* 1980; 66:758-62.
24. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, chlamydia, pneumonitis and ureaplasma-A prrospective study. *Pediatrics* 1981; 68:322-9.
25. Yeager AS, Grument PC, Hafleigh F.B. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr* 1981; 988:281-7.
26. Ballbard RA, Drew WE, Hufnagle KG et al. Acquired cyotomegalo virus infection in newborn infants. *Am J Dis Child* 1979; 133:482-5.
27. Stagno S, Pass RF, Reynold DW. Comparatie study of diagnostic procedures for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1980; 65:251-7.
28. Griffiths PD, Stagno S, Pass RF. Congetal cytomegalovinis iufetcion diagnostic significance of the detection of spesific IgM antibodies in cord sennit. *Pediatrics* 1982; 69:544-9.
29. Pass RF, Stagno S, Britt WJ et al. Spesific cell-mediated immunity and the nutaral history of congenital infetcion with cytomegalovirus. *J Infect isease* 1983; 148:953-61.
30. Brayman KE, Dafoe DC, Smythe WR et al. Proflaxius of serious cytomegalovinis infection in renal tnakyplant *Candidas* using live human cytomegalovinis vaccine. *Arch Snrg*1988; 128:1502 8.
31. David L, Dunn MD, Jolin S et al. New approaches to the diagnosis, prevention and treatment of cytomegalorvius ifnfection after transplantation. *The Am J of surger* 1991; 161:250-55.
32. Kazuko N, pashito E, Kelko K et al. Antiviral effect of antileukemic dmgs. *J of med Virology* 1990; 31:141-7.