



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİTOMEGALOVİRÜS GASTROİNTESTİNAL HASTALIĞININ
TANISINDA PLAZMADA CMV VİRÜS YÜKÜ EŞİK DEĞERİ
ELDE EDİLMESİ, TESTİN TANISAL PERFORMANS
ÖLÇÜTLERİNİN BELİRLENMESİ VE HASTALIĞI TAHMİN
ETMEYE YÖNELİK SKORLAMA SİSTEMİ GELİŞTİRİLMESİ**

Dr. Gizem KARAHAAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2021



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİTOMEGALOVİRÜS GASTROİNTESTİNAL HASTALIĞININ
TANISINDA PLAZMADA CMV VİRÜS YÜKÜ EŞİK DEĞERİ
ELDE EDİLMESİ, TESTİN TANISAL PERFORMANS
ÖLÇÜTLERİNİN BELİRLENMESİ VE HASTALIĞI TAHMİN
ETMEYE YÖNELİK SKORLAMA SİSTEMİ GELİŞTİRİLMESİ**

Dr. Gizem KARAHA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şehnaz ÖZYAVUZ ALP

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Yalnızca akademik anlamda ve tez çalışmamda değil yaşamın her alanında beni tüm samimiyetiyle destekleyen tez danışmanım Doç. Dr. Şehnaz ÖZYAVUZ ALP'e; istatistik analiz aşamasında yaptığı katkılar için Doç. Dr. İrfan KARAHAN'a ve Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü'nden Arş. Gör. Merve KAŞIKÇI'ya; hasta verilerinin taranması aşamasında verdiği emek için Bilgi İşlem Daire Başkanlığı'ndan Tülin SALDIK VURDUM'a; ufkumu genişlettikleri ve her zaman bana güvendikleri için Doç. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA'ya, Uz. Dr. Gülçin TELLİ DİZMAN'a, Uz. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER'e; manevi destekleri için değerli çalışma arkadaşlarım Uz. Dr. Hayriye ALTUNAY'a, Uz. Dr. Gözde KAVGACI'ya ve son olarak COVID-19 pandemisinde büyük özveriyle hizmet veren Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri Enfeksiyon Kontrol Hemşireleri'ne tez çalışmamın yürütülmesi esnasında gösterdikleri sonsuz destek ve hoşgöründen dolayı teşekkürü borç bilirim.

ANKARA-2021

Dr. Gizem Karahan

ÖZET

Dr. Gizem KARAHAN. Sitomegalovirüs Gastrointestinal Hastalığının Tanısında Plazmada CMV Virüs Yüklü Eşik Değeri Elde Edilmesi, Testin Tanısal Performans Ölçütlerinin Belirlenmesi ve Hastalığı Tahmin Etmeye Yönelik Skorlama Sistemi Geliştirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021. Sitomegalovirüs (CMV), Herpesviridae ailesine ait bir DNA virüsüdür. Sağlıklı bireylerde primer CMV enfeksiyonu genellikle belirtisiz ya da çok hafif belirtilerle seyretmektedir. Primer enfeksiyonun ardından CMV doku ve organlarda latent olarak kalıp özel durumların varlığında reaktifte olabilmekte, reenfeksiyon da gelişebilmektedir. Nakil alıcıları ve kazanılmış immün yetmezlik sendromunda olduğu gibi bağışıklık sisteminin kullanılan immünsupresif ilaç veya altta yatan hastalık nedeniyle baskılanmış olduğu durumlarda CMV'ye bağlı ağır seyir gözlenebilmekte, doku ve organ tutulumları hayatı tehdit edebilmektedir. CMV'ye bağlı organ tutulumu, sıklıkla akciğer, gastrointestinal sistem, göz, santral sinir sistemi ve karaciğerde görülebilmektedir. Sitomegalovirüs gastrointestinal hastalığı (CMV-GİH) ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistem mukozasını döşeyen epitelde herhangi bir bölgeyi tutabilmektedir. Kanama ve perforasyon gibi hayatı tehdit edebilecek sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle doğru ve erken tanısı oldukça önemlidir. CMV-GİH tanısında altın standart yöntem endoskopik biyopsi ya da cerrahi olarak çıkarılmış dokuda histopatolojik olarak CMV'ye atfedilen bulguların gösterilmesi ve mümkünse immünohistokimyasal inceleme ile tanının doğrulanmasıdır. Doku örneğinin elde edilmesi için invazif işlem gerekmesi, bazı hastalarda girişim yapılmasına engel teşkil edebilen durumların bulunması, hastanın girişimsel işleme onam vermemesi, histopatolojik incelemenin kısa sürede sonuçlanamaması nedeniyle tanı konulmasında güçlük veya gecikme yaşanabilmektedir. Doku tanısı olmaksızın CMV-GİH tanısını yüksek performans ölçütleriyle öngörmeyi sağlayabilecek ya da histopatolojik inceleme devam ederken preemtif tedavi kararını yönlendirebilecek invaziv olmayan ve erken sonuç veren yöntemlere ve yaklaşımlara gereksinim vardır. Girişimsel işlem gerektirmeyen ve hızlı sonuç verebilen bir yöntem olarak plazmada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV virüs yükünün saptanmasının CMV-GİH tanısında kullanılması üzerinde önemle durulmaktadır. Bu çalışmada, doku örneğinde histopatolojik inceleme sonucuyla CMV-GİH tanısı almış 125 kişinin ve CMV-GİH tanısı almamış 177 kişinin demografik bilgileri, immünsupresif tedavi alma durumları, hastalık yakınmaları, laboratuvar parametreleri, endoskopik muayene bulguları, antiviral tedavi alma durumları ve izlem sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. PCR ile saptanan plazma CMV virüs yükünün CMV-GİH tanısını öngörmeyi sağlayabileceği eşik değeri (cut-off) "Receiver Operating Characteristic" (ROC) analizi ile belirlenmiş, bu eşik değerinin altta yatan hastalık açısından farklı gruplarda gösterebileceği değişim ortaya konmuş ve CMV-GİH'i tahmin etmeye yönelik bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. CMV-GİH tanısı koyabilmek için elde edilen plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri 272 kopya/mL olarak bulunmuştur. Altta yatan hastalıklara göre gruplar oluşturularak her hastalık için ayrı eşik değerler de elde edilmiştir. Hematopoetik kök hücre nakil alıcılarında yüksek duyarlılık ve özgüllükle 290 kopya/mL eşik değeri olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli analizlerde 65 yaşın üzerinde olmak, sistemik steroid kullanımı, azatioprin kullanımı, ikiden fazla immünsupresif ilaç kullanımı; endoskopik muayenede ülser, eksudalı ülser, düzensiz kenarlı ülser, geniş mukozal defekt, makroskopik kanama emaresi, pankolit görülmesi CMV-GİH lehine risk faktörleri ve bulgular olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli analizler sonucunda oluşturulan model ile bir skorlama sistemi önerilmiştir. Buna göre 65 yaşın üzerinde olmak 8 puan; sistemik steroid kullanıyor olmak 5 puan; endoskopide erozyon görülmesi 9 puan, ülser görülmesi 11 puan, pankolit görünümü 6 puan, granüler görünüm olması 10 puan; ardışık alınan iki örnekte plazma CMV virüs yükünde log₁₀ kopya/mL cinsinden bir birimden fazla artış olması 7 puan kazandırmaktadır. CMV-GİH tanısı koyabilmek için gereken skorun optimal değeri 28,1 olarak belirlenmiştir. CMV-GİH tanısı olanların, olmayanlara göre hastanede daha uzun süre kaldıkları ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Antiviral tedavi alan CMV-GİH tanılı hastalarda tedavi almayan gruba kıyasla, klinik belirti ve bulgularda düzelmenin anlamlı biçimde daha sık olduğu gözlenmiştir. Önerilen skorlama sisteminin ve plazma CMV virüs yükü tayininin birlikte kullanılmasının, CMV-GİH tanısının tahmin edilmesine ve erken tanı ile erken tedavinin sağlanmasına katkıda bulunabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirüs, CMV, Sitomegalovirüs Gastrointestinal Hastalığı, CMV-GİH, Polimeraz Zincir Reaksiyonu, PCR, Eşik Değeri, Cut-Off, Receiver Operating Characteristic, ROC, Skorlama Sistemi

ABSTRACT

Karahan G, MD. Determination of CMV Viral Load Cut-off Value in Plasma in the Diagnosis of Cytomegalovirus Gastrointestinal Disease, Evaluation of Diagnostic Performance Measures of the Test and Developing a Scoring System to Predict the Disease. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Specialty Thesis, Ankara, 2021. Cytomegalovirus (CMV) is a DNA virus belonging to the Herpesviridae family. In healthy individuals, CMV usually causes an asymptomatic infection or a mild illness. After primary infection, CMV remains in a latent state in tissues and organs and can be reactivated in the presence of particular circumstances, and reinfection may also occur. A more severe course of CMV infection, tissue and organ involvement can be developed in individuals with severe immunosuppression such as transplant recipients and those with acquired immunodeficiency syndrome due to the immunosuppressive medications or the disease itself. End-organ involvement is usually reported in the retina, gastrointestinal system, central nervous system, liver, and lungs. Cytomegalovirus gastrointestinal disease (CMV-GID) can involve any area of the epithelium lining the gastrointestinal tract mucosa, from the mouth to the anus. Accurate and early diagnosis is very important because it can lead to life-threatening consequences such as bleeding and perforation. The gold standard for the diagnosis of CMV-GID is demonstration of histopathological findings related to CMV in endoscopic biopsy or surgically removed tissue specimens, and confirmation of the diagnosis, if possible, by immunohistochemical examination. Difficulty or delay in diagnosis may be experienced due to the need for an invasive procedure to obtain the tissue sample; the presence of conditions that may hinder intervention in some patients; the patient's refusal to give consent for the interventional procedure; and the turnaround time for histopathological examination reports. There is a need for non-invasive and early yielding methods and approaches that can predict the diagnosis of CMV-GID with optimal diagnostic performance measures that can guide the preemptive treatment decision while pending histopathological examination results. It is emphasized that the detection of CMV viral load in plasma with polymerase chain reaction (PCR) as a method that does not require invasive procedures and can give rapid results should be used in the diagnosis of CMV-GID. In this study, demographic information, immunosuppressive medications, patient complaints, laboratory parameters, endoscopic examination findings, antiviral treatment status, and follow-up results of 125 people diagnosed with CMV-GID and 177 people who were not diagnosed with CMV-GID based on histopathological examination of tissue samples, were retrospectively evaluated. Using "Receiver Operating Characteristic" (ROC) analysis, the cut-off value for plasma CMV viral load detected by PCR which can predict the diagnosis of CMV-GID was determined; the change of this threshold in different groups in terms of the underlying disorder was established; and a scoring system was developed to predict CMV-GID. The optimal cut-off value of plasma CMV viral load for the diagnosis of CMV-GID was found to be 272 copies/mL. Separate threshold values were also obtained for each underlying medical condition. In univariate analyses, being over the age of 65; use of systemic steroids; use of azathioprine; use of more than two immunosuppressive medications; presence of ulcer, exuding ulcer, irregular ulcer, large mucosal defect, macroscopic hemorrhage, and pancolitis in endoscopic examination were determined as risk factors and findings associated with CMV-GID. A scoring system has been proposed with the model using multivariate analysis. Accordingly, 8 points for being over 65 years of age; 5 points for using systemic steroids; 9 points for erosion, 11 points for ulcer, 6 points for pancolitis, 10 points for granular appearance in endoscopic examination; 7 points for an increase of greater than 1 log₁₀ copies/mL in plasma CMV viral load between two consecutive samples. The optimal value of the total score for predicting CMV-GID was determined as 28.1. It has been shown that patients with a diagnosis of CMV-GID have longer hospital stays and higher mortality rates than those without, and improvement in clinical signs and symptoms was significantly common in patients with a diagnosis of CMV-GID who received antiviral treatment as compared to the group that did not receive treatment. The use of the proposed scoring system and determination of plasma CMV viral load can help predict CMV-GID and facilitate early diagnosis and treatment.

Key words: Cytomegalovirus, CMV, Cytomegalovirus Gastrointestinal Disease, CMV-GID, Polymerase Chain Reaction, PCR, Cut-Off, Receiver Operating Characteristic, ROC, Scoring System

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Mikrobiyoloji	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. CMV Terminolojisi	6
2.4.1. CMV Enfeksiyonu	6
2.4.2. Primer Enfeksiyon	6
2.4.3. Reenfeksiyon	7
2.4.4. Reaktivasyon	7
2.4.5. CMV Hastalığı	7
2.4.6. CMV-GİH	7
2.4.7. Profilaksi	8
2.4.8. Preemptif Tedavi	9
2.4.9. Hibrit Yaklaşım	9
2.5. Tanı	9
2.5.1. Serolojik Yöntemler	9
2.5.2. Antijenemi Tayini	10
2.5.3. Moleküler Yöntemler	11
2.5.4. Hücre Kültürü	11
2.5.5. Hücresel İmmünite Testleri	12
2.5.6. Sitoloji	12
2.5.7. Endoskopik Muayene	12

2.5.8. Histopatoloji ve İmmünohistokimyasal Boyama	13
2.5.9. Elektron Mikroskopi	14
2.5.10. Radyolojik Görüntüleme	14
2.6. Tutulum Yerlerine Göre CMV-GİH Klinik Prezantasyonu	15
2.6.1. Ağız	15
2.6.2. Özofagus	15
2.6.3. Mide	15
2.6.4. İnce Bağırsak (Duodenum, Jejunum, İleum, İleoçekal valv)	15
2.6.5. Apendiks	16
2.6.6. Kolon, Rektum, Anüs	16
2.7. Hasta Gruplarında CMV-GİH Klinik Özellikleri	16
2.7.1. İmmünkompetan Konak	16
2.7.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	17
2.7.3. Solid Organ Nakil Alıcıları	20
2.7.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Alıcıları	21
2.7.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Alıcıları Dışındaki Hematolojik Maligniteler ve Solid Organ Maligniteleri	23
2.7.6. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile Yaşayan Kişiler ve Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)	23
2.7.7. Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar	24
2.8. Tedavi	24
2.8.1. Antiviral Tedaviler	24
2.8.2. Hücresel Tedaviler	26
2.8.3. Fekal Mikrobiyota Transferi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	28
3.2. Araştırma Yöntemi ve Verilerin Toplanması	28
3.3. İstatistiksel Analiz	30
3.4. Yerel Etik Kurul Onayı	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65

7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER	80
EK-1. Veri Toplama Formu	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	Santigrad derece
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ATG	Anti timosit globulin
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CMV	Sitomegalovirüs
CMV-GİH	Sitomegalovirüs gastrointestinal hastalığı
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	C-reaktif protein
DMARDs	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
GCSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GİS	Gastrointestinal sistem
GVHD	<i>Graft-versus-host disease</i>
HCMV	<i>Human Cytomegalovirus</i>
HHV-5	<i>Human Herpes Virus-5</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HSV	Herpes Simpleks Virüs
IFN	İnterferon
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
IL	İnterlökin
IRIS	İmmün rekonstitüsyon sendromu
IU	İnternasyonal ünite
IVIG	İntravenöz immünglobulin
İBH	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
log	Logaritma
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>

mL	Mililitre
mm ³	Milimetreküp
nm	Nanometre
OR	Odds Ratio
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
pp65	Fosfoprotein 65
pUL	UL proteini
ROC	<i>Reciever Operating Characteristic</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2</i>
SON	Solid organ nakli
TNF	Tümör nekrozis faktör

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
4.1.	Çalışmaya dahil edilen hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	41
4.2.	İBH tanısı olanlarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	45
4.3.	SON alıcılarında plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	46
4.4.	HKHN alıcılarında plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	47
4.5.	Solid organ malignitesi ve HKHN dışı hematopoetik malignitesi olan hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	48
4.6.	HIV/AIDS olgularında plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	49
4.7.	Romatolojik, otoimmün hastalığı olanlarda ve primer immün yetmezlikli hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	50
4.8.	Valasiklovir alan hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	51
4.9.	CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skarlama sistemine ait ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan	54

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri	32
4.2. Hasta özelliklerine göre CMV-GİH tanısı alma durumları*	33
4.3. GİS dışı CMV organ tutulumu olan hastalarda tutulum bölgelerinin sıklık dağılımları	34
4.4. İBH grubunda sistemik steroid kullanımı ve steroid tedavisine yanıtızsızlık durumuna göre CMV-GİH tanısı alma durumları	34
4.5. HKHN alıcısı hasta grubunda GVHD varlığı ve GİS GVHD varlığına göre CMV-GİH tanısı alma durumları	35
4.6. Gastrointestinal sistem yakınmalarına göre CMV-GİH tanısı alma durumları	35
4.7. Endoskopik muayene bulgularına göre CMV-GİH tanısı alma durumları	36
4.8. Gastrointestinal sistem tutulum bölgelerinin dağılım sıklığına göre CMV-GİH tanısı alma durumları	36
4.9. CMV-GİH pozitif hasta grubunda tanısal olarak karakteristik histopatolojik bulguların sıklığı	37
4.10. Hastaların serolojik profiline göre CMV-GİH tanısı alma durumları	37
4.11. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerlerine göre CMV-GİH tanısı alma durumları	38
4.12. CMV-GİH pozitif hastaların tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların kullanım sıklıkları	39
4.13. İzlem sonucunda CMV-GİH pozitif hasta grubunda antiviral tedavi alma durumlarına göre endoskopik muayene bulgularında iyileşme, histopatolojik bulgulara CMV açısından negatifleşme ve klinik bulgulara iyileşme sıklıkları	40
4.14. Cerrahi gereksinimi, hasta yatış günü ve ölüm sonlanım noktalarına göre CMV-GİH tanısı alma durumlarının karşılaştırılması	41
4.15. CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü için belirlenen optimal eşik değerin (272 kopya/mL) performans ölçütleri	42

4.16.	CMV-GİH varlığını maksimum özgüllükle saptayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri (611 kopya/mL) için performans ölçütleri	42
4.17.	CMV-GİH varlığını maksimum duyarlılıkla saptayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri (9 kopya/mL) için performans ölçütleri	43
4.18.	Hastaların altta yatan hastalıklarına göre CMV-GİH açısından dağılımı	43
4.19.	Altta yatan hastalık tanı gruplarına göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri tayininde ROC eğrisi altında kalan alanlar	44
4.20.	Altta yatan hastalık tanı gruplarına özgü alt grup analizlerinde post hoc güç değerleri	44
4.21.	İBH tanısı olanlarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (9 kopya/mL) için testin performans ölçütleri	45
4.22.	SON alıcılarında CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (298 kopya/mL) için testin performans ölçütleri	46
4.23.	HKHN alıcılarında CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (290 ve 875 kopya/mL) için testin performans ölçütleri	47
4.24.	Solid organ malignitesi ve HKHN dışı hematolojik malignitesi olan hastalarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (124 kopya/mL) için testin performans ölçütleri	48
4.25.	HIV/AIDS olgularında CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (1447 kopya/mL) için testin performans ölçütleri	49
4.26.	Romatolojik, otoimmün hastalık ve primer immün yetmezlik tanısı olan hastalarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (86 kopya/mL) için testin performans ölçütleri	50

4.27.	Valasiklovir almakta olan hastalarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (156 kopya/mL) için testin performans ölçütleri	51
4.28.	CMV-GİH varlığı ile olası ilişkileri bulunan faktörlerin tek değişkenli analizlerdeki ağırlıkları	52
4.29.	CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skarlama sistemi	53
4.30.	CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skarlama sistemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	53
4.31.	CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen tanı skorunun optimal eşik değeri (28,1) için testin performans parametreleri	54
4.32.	CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skorun CMV-GİH varlığını maksimum özgüllükle saptayabilecek eşik değeri (37,4) için testin performans parametreleri	55
4.33.	CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skorun CMV-GİH varlığını maksimum duyarlılıkla saptayabilecek eşik değeri (17) için testin performans parametreleri	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sitomegalovirüs (CMV) *Herpesviridae* ailesinin üyeleri arasında yer alan bir DNA virüsüdür. İnsanların büyük bir çoğunluğu hayatlarının erken dönemlerinde veya erişkin çağda bu virüs ile karşılaşmaktadır. Primer CMV enfeksiyonu, bağışıklığı baskılanmamış konakta genellikle asemptomatik seyretmekte, daha az oranda mononükleoz benzeri bir tablo (ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, gece terlemesi, periferik yaymada atipik lenfositlerin görülmesi, transaminaz yüksekliği, lenfadenopati) oluşturabilmektedir. Primer enfeksiyon sonrasında CMV doku ve organlarda latent olarak kalmakta ancak özel durumların varlığında reaktif olabilir. Ayrıca, reenfeksiyon da görülebilmektedir. Özellikle solid organ nakli (SON) veya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitif akkiz immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalar gibi hastalığın kendisine veya kullanılmakta olan immünsupresif ilaçlara bağlı olarak bağışıklık sisteminin baskılanmış olduğu bireylerde CMV enfeksiyonu ağır seyirli olabilmekte, doku ve organ tutulumları ile ölümcül klinik tablolara kadar ilerleyebilmektedir [1-3]. Son organ tutulumu, sıklıkla akciğer, gastrointestinal sistem (GİS), göz, santral sinir sistemi ve karaciğerde görülmektedir. Yenidoğan bebeklerde primer enfeksiyonlar görülebileceği gibi enfeksiyon intrauterin dönemde geçirilirse etkilenen fetusta konjenital hastalık tablosu ve sonrasında nörolojik sekeller karşımıza çıkabilmektedir [4]. Bunların yanı sıra CMV enfeksiyonunun transplante organda kronik rejeksiyon ile greftin kaybı, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının alevlenmesi, koroner arter hastalığına yatkınlık, immün yaşlanma- ‘*immunosenescence*’ ve ‘*inflammaging*’, otoimmünitinin tetiklenmesi, sepsis, konakçı yanıtlarında değişikliklere neden olma, multiple skleroz ve kanser gibi başka hastalıklarla da ilişkili olabileceği yönünde kanıtlar mevcuttur [5-14]. Tüm bunların yanı sıra CMV seropozitifliğinin saptandığı hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu gelişen hastalık tablosu olan COVID-19’un da daha ağır bir klinik tabloyla seyredebileceğine ilişkin bulguların elde edildiği bir çalışma da literatürde göze çarpmaktadır [15]. Hemen her organ sistemini tutabilen bu virüs gastrointestinal sistemi de etkilemekte ve sıklıkla özofajit, gastrit, enterit veya kolit şeklinde kendini gösterebilmektedir. Gastrointestinal tutulumun, immün yetmezliği olan bireylerde veya immünsupresif ilaç kullanan kişilerde ortaya

çıkabildiği bilinmekte, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile de yakın ilişkisi olduğu kabul edilmektedir. İBH’de uzun süre immünsupresif tedavi (özellikle kortikosteroid) alan hastalarda tedaviye rağmen klinik semptomlar ve endoskopik bulgular gerilemiyorsa CMV hastalığının araştırılması önerilmektedir [16]. Gastrointestinal CMV hastalığının tanısı, biyopsi örneklerinde immünohistokimya, kültür temelli yöntemler veya viral nükleik asit amplifikasyon testleri kullanılarak CMV varlığına ilişkin kanıt saptanmasıyla konulmaktadır [17]. Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction: PCR), virüsün genetik materyalini saptama temeline dayanan, kalitatif veya kantitatif olarak hızlı sonuç veren bir yöntemdir. İBH üzerine yapılan çalışmaların derlendiği bir meta analizde doku CMV PCR ve immünohistokimyasal incelemenin birlikte kullanılması ile tanısal başarının arttığı bildirilmiştir [18]. Doku dışında, tam kan, plazma, serum örnekleri veya vücut sıvıları ve salgılarında CMV DNA saptanmasının organ tutulumunun ortaya konulması amacıyla sağladığı katkı konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İnvaziv olmayan, kolay uygulanabilen ve hızlı sonuç veren bir yöntem olması CMV PCR’nin tanısal kullanımı konusundaki çekiciliğini arttırmaktadır. Bununla birlikte, saptanan CMV DNA düzeyleri için farklı eşik değerlerin (cut-off) kullanılmasıyla testin tanısal duyarlılığının ve seçiciliğinin değişebilmekte olduğu da bildirilmiştir [19, 20]. CMV gastrointestinal hastalık (CMV-GİH) tutulumu, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi döşeyen mukozada başlıca epitel hücrelerinde görülen bir durumdur. Kanama, pankolit, tam kat perforasyon gibi cerrahi girişim gerektirecek ve hayatı tehdit edecek boyutlara varan klinik tablolara sebep olabildiğinden önemlidir. Literatürde CMV-GİH tanısını tahmin etmek ya da kesin olarak koymak için önerilen algoritmalar geliştirilmeye ve kan, doku, gayta örneklerindeki kantitatif CMV virüs yükü için eşik değerler (cut-off) bulunmaya çalışılmıştır. Doku örneklerinden CMV virüs yükü için önerilen bazı eşik değerler mevcut olsa da CMV-GİH tanısını tahmin etmeye yarayacak genel kabul görmüş bir plazma CMV virüs yükü eşik değeri belirlenmiş değildir. Kesin tanı koyabilmek için dokuda CMV hastalığı için tipik histopatolojik ya da immünohistokimyasal bulguların gösterilmesi hususunda bir fikir birliği olsa da invaziv işlem gerektirmeyen, hızlı sonuç verebilen pratik yöntemlerle patolojik tanı öncesinde hastalık varlığını yüksek duyarlılık ve özgüllükle tahmin etmeye olanak sağlayan tanısal araçlara ihtiyaç devam etmektedir [18, 21, 22].

Endoskopi sırasında kanama riski yüksek olan hastalarda doku örneği alınmasından kaçınılması veya hastanın girişimsel işlem yapılmasına onam vermemesi de kesin tanı için gereken patolojik incelemenin yapılmasına engel oluşturabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, CMV-GİH varlığından şüphelenilen semptomatik hastaların plazma örneklerinde kantitatif CMV viral yük tayini ile hastalık varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek bir eşik değeri belirlenmesi ve hastalığın öngörülmesini sağlayabilecek bir skorlama sistemi geliştirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

CMV'ye ilişkin bugünkü bilgilerimize ulaşma yolculuğumuzun 1881 yılından itibaren başladığını söylemek mümkündür [23]. Bu alandaki çalışmalar 1930 yılından sonra hızlanmış ve bilgi birikimi oluşmaya başlamıştır. Protozoa benzeri büyük ve tuhaf hücreler araştırmacıların ilgisini çekmiş, 1950'li yıllarda araştırmacılar "jeneralize sitomegalik inklüzyon hastalığı" adını verdikleri bir klinik tabloda bahsetmeye başlamışlardır [24]. George H. Fetterman 1952 yılında sarılık, purpura ve hepatosplenomegalisi olan iki günlük bir prematüre yenidoğandan aldığı idrar örneğinde patolojik olarak çok sayıda inklüzyon içeren hücreler göstermiş ve iki gün sonra jeneralize hastalık tablosu ile kaybedilen bebeğin otopsisinin ardından böbrek, beyin, hipofiz, tiroid, akciğer, karaciğer ve pankreas dokusunda da aynı hücreler ve inklüzyon cisimciklerinin bulunduğu belirlenmiştir [25]. Smith ve Rowe 1956 yılında birbirlerinden ayrı fakat eş zamanlı yaptıkları çalışmalarında insan tükürük bezi ve adenoid hücrelerinde sitomegalik hastalığı tanımlamış ve etkenin bir virüs olduğunu ortaya koymuşlardır [26, 27]. Thomas Weller ve arkadaşları tarafından 1957'de sitomegalik inklüzyon hastalığı benzeri bir sendromu olan üç bebeğin idrar ve doku örneklerinden uzun süren uğraşlar sonucu aynı virüs izole edilmiş ve daha sonra bu virüse Cytomegalovirus (CMV) ismi verilmiştir [28]. Weller bugün CMV'nin kaşifi olarak anılmaktadır [29].

2.2. Mikrobiyoloji

CMV aynı zamanda *Human Herpes Virus 5* (HHV-5) veya *Human Cytomegalovirus* (HCMV) olarak da adlandırılır ve beta herpes virüs ailesinin bir üyesidir. Ailenin en karmaşık üyesi olduğu söylenebilir, genomu kübik simetriye sahip büyük boyutlu çift sarmallı DNA içerir [30]. DNA replikasyonu ve kapsid oluşumu hücre çekirdeğinde meydana gelir. Viral DNA önce konak hücre çekirdeğinde RNA polimeraz II tarafından, sonrasında viral DNA polimeraz tarafından sentezlenir. Daha sonraki aşamada, virüsün yapısal proteinleri ve yapısal olmayan proteinleri sentezlenerek nükleokapsid oluşturulur. İkozahedral yapıdaki nükleokapsid yaklaşık 130 nm büyüklüğündedir. Kapsid çekirdekten çıktıktan sonra, konak hücrenin nükleer

membranından ek bir lipid zarf oluşturulur ve kapsidin iç ve dış yüzeyleri korteks proteinleri ile kaplanır. Antijenik yapıları nedeniyle koruyucu antikor yanıtı, antijenemi tayini ve aşı araştırmalarında kullanılabilen yirmiden fazla zarf proteini vardır. Virüsün lipid ve glikoprotein yapıdaki zarfı oldukça karmaşıktır ve viral partikül zarfla kaplandıktan sonra olgun bulaşıcı virion formuna ulaşır. Virüsün zarf yapısındaki protein için geliştirilen antikor virüse karşı koruyucu ve nötralize edici özelliklere sahiptir. Olgun virüs partikülleri; ekzositoz, lizis veya hücreden hücreye komşuluk yoluyla konakçı hücreyi terk eder [31]. Virion yaklaşık 200 nm çapındadır ve yüzden fazla yapısal protein barındırır. Ayrıca yapısal olmayan proteinlere de sahiptir. Bu proteinler, genomun replikasyonu ve viral partiküllerin oluşumuna önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu işlevlerden başlıcaları; adaptif yanıtları bozarak immün sistemi devre dışı bırakmak, hücre döngüsünde apoptozu uyarmak ve viral genom sürekliliğini koruyarak konak hücrede latent olarak hayatta kalmak olarak sayılabilir [32-34]. DNA polimeraz, fosfotransferaz ve terminaz gibi genom replikasyonunda önemli olan bazı proteinler de tedavide kullanılan antiviral ilaçların hedef molekülünü oluşturur [35, 36]. Enfeksiyon başlangıcından yaklaşık iki gün sonra virüsün yapısı tamamlandığında, çeşitli tanısal yöntemlerle virüsün kanda mevcut olduğu kanıtlanabilir. Virüs ile enfekte hücrelerde nükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşur. Bu aşamada hücre zarar görse de virüs konak hücrede persistan döneme girdiğinde genom dairesel hale gelir ve hücreye herhangi bir zarar vermez. Diğer herpes virüslerin vücudun yalnızca belirli bölgelerinde bulunmasının aksine CMV monositler, makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, vasküler endotel hücreleri, böbrek epiteli ve tükürük bezi hücreleri dahil olmak üzere birçok hücrede *'immune evasion'* ya da *'immune escape'* şeklinde nitelendirilen bağışıklık sisteminden kaçış yolu ile ömür boyu latent kalmaktadır. Viral faktörler ve konak faktörlerinin aktivasyon ya da hücrede latent kalma yönünde düzenleyici etki yapma mekanizması üzerinde çalışmalar sürmektedir [37].

2.3. Epidemiyoloji

CMV birçok yolla bulaşabilmekte, insanların büyük bir çoğunluğu hayatlarının erken dönemlerinde veya erişkin çağda bu virüs ile karşılaşmaktadır. Anne karnında, doğum kanalında veya anne sütü yoluyla bebeğe geçebilmekte, çocukluk döneminde

esas olarak virüsle enfekte kişilerden tükürük yoluyla bulaşabilmektedir. Ayrıca cinsel salgılar, kan transfüzyonu ve doku organ nakli yoluyla da bulaşabilir. Virüsün tükürük bezlerine ve lenfositlere tropizmi olsa da diğer birçok vücut sıvısında da bulunabilir [38]. Hem vertikal (aktif virüsü taşıyan enfekte bir kişiyle yakın temas) hem de horizontal bulaş (enfekte anneden bebeğe transplasental bulaş) mümkündür [39]. Enfeksiyöz virionların birçok vücut sıvısında bulunabilmesinden dolayı seropozitiflik oranı oldukça yüksektir. Seroprevalans, sosyoekonomik gelişmişlik durumuna paralel olarak ülkeler arasında ve yaşla değişkenlik göstermektedir [40]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre, CMV enfeksiyonu kanıtı olarak CMV IgG pozitifliği 6-49 yaşları arasındaki bireylerde %51 olarak bulunmuştur [41]. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik araştırmalar, CMV seroprevalansının 0-6 yaş grubunda %68-82; 6-14 yaş grubunda %79,5-92; 15 yaş üstünde ise %90,2-97,8 oranları arasında değişmekte olduğunu, genel olarak erişkin yaş grubunda %95'in üzerinde seyrettiğini ve sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerin verileri ile benzer olduğunu göstermektedir [42, 43].

2.4. CMV Terminolojisi

2.4.1. CMV Enfeksiyonu

Konakta hastalık belirtisi olmaksızın vücut sıvısı veya doku örneğinde virüsün izolasyonu, viral proteinin saptanması veya viral nükleik asidin saptanmasıdır [44]. CMV enfeksiyonu için bilinen tek konak insandır [45].

2.4.2. Primer Enfeksiyon

Daha önce CMV ile karşılaşılıldığına ilişkin kanıt olmayan kişide CMV enfeksiyonunun ilk kez saptanmasıdır [44]. Sağlıklı çocuklarda veya yetişkinlerde genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte ateş, büyümüş lenf nodları ve altı haftaya kadar sürebilen makülopapüler döküntü olarak kendini gösteren enfeksiyöz mononükleoz tablosuna da neden olabilir. Bağışıklığı baskılanmış konakta klinik seyir daha şiddetlidir. Transfüzyon sonrası gelişen enfeksiyonlarda ve bağışıklığı baskılanmış seronegatif konaklarda yaklaşık bir ay içinde ateş, hepatit, splenomegali ve lenfositoz gelişebilir. Son organ tutulumlarındaki direkt etkiler kadar CMV'nin

kolondur. Ağız ve apendiks nadir de olsa tutabilmektedir. Karaciğer, safra kesesi ve pankreas anatomik olarak gastrointestinal sisteme dahil olsa da bu organlardaki tutulum CMV-GİH kapsamında değerlendirilmemektedir. CMV-GİH için genel kabul görmüş bir tanısal algoritma olmadığından ve çalışmalarda araştırmacılar tarafından kabul edilen tanısal kriterler de değişebildiğinden hastalığın prevalansı konusunda net bir bilgi vermek zordur. Ayrıca, örneklemin demografik özelliklerine ve coğrafi bölgelere göre de prevalans değişkenlik göstermektedir [53].

CMV-GİH seyrinde kolumnar epitel, endotel, fibroblast ve miyositler başlıca hasarlanan hücreler olup makroskopik olarak doku yıkımı görülmektedir [38]. Ülser, erozyon, mukozal kanama en sık görülen endoskopik muayene bulgularıdır. Mukozal CMV enfeksiyonu karmaşık bir süreç neticesinde doku nekrozu ve vasküler tıkanıklık ile iskemiye yol açmaktadır. İBH gibi lokal inflamasyon varlığında konağın sindirim sistemi mukozasını döşeyen hücrelerde persistan haldeki virüsün reaktif olmasıyla viremi olmaksızın CMV-GİH gelişebilmektedir [54].

Tüm CMV hastalık tabloları gibi CMV-GİH de immünsupresif konakta daha sık görülmekle beraber immünkompetan bireylerde de karşımıza çıkabilir. İmmünkompetan diyebileceğimiz bireylerde CMV-GİH ile karşılaşıldığında henüz tanı konmamış İBH ya da immün sistem defekti varlığı araştırılmalıdır [55]. Hastalığa ilişkin yakınmalar tutulum yerine bağlıdır. Özellikle altta yatan immünsupresif durum varlığında gastrointestinal yakınması olan kişilerde CMV-GİH akla gelmelidir. Tanı için altın standart yöntem histopatolojik ve/veya immünohistokimyasal olarak dokuda CMV'ye atfedilen karakteristik bulguların ortaya konmasıdır. Antiviral tedavi ile klinik kötüye gidiş ve ölüm gibi sonlanım noktalarında iyileşme sağlanabilmektedir [56].

2.4.7. Profilaksi

CMV hastalığı açısından yüksek risk grubundaki bireyleri CMV enfeksiyonundan korumak amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Nakil alıcılarında erken dönem CMV enfeksiyonunu önleyebilmekte ancak geç dönem CMV enfeksiyonu ile karşılaşma riskinin artışına neden olabilmektedir [44].

2.4.8. Preemptif Tedavi

CMV hastalığı açısından yüksek risk grubundaki bireylerde periyodik olarak kanda CMV virüs yükü veya antijenemi izlemi yapılarak CMV hastalığının gelişimini önlemek amacıyla CMV enfeksiyonunun tedavisini hedefleyen yaklaşımdır [44].

2.4.9. Hibrit Yaklaşım

Nakil sonrası takipte profilaksi ve preemptif yaklaşımdan sonra üçüncü bir yöntemdir ve yüksek riskli nakil alıcılarında profilaksi bitimi sonrası uzun süreli takip için kullanılabilir. Geç dönem CMV hastalığı için yüksek risk altında olduğu belirlenen hasta grubunda profilaktik tedavi kesildikten sonra en az iki üç ay boyunca kan örneğinde haftalık virüs yükü takibi yapılarak hasta izlenir [49]. Viral yük izleminin yanı sıra mevcut literatürde, profilaksi sonrası hücrel immün yanıtın değerlendirilmesi kılavuz olarak alınarak, hastaların immün yanıt geliştiremedikleri durumlarda profilaksi programına devam etmeye karar verilmesi, immün yanıt gelişmişse profilaktik tedavinin durdurulması önerilmektedir [57].

2.5. Tanı

Doğrudan tanı yöntemleriyle vücut sıvılarında ve dokuda virüs antijeni (protein) veya genetik materyali aranmaktadır. Dolaylı tanı yöntemlerinde ise, virüse maruz kalan konağın humoral ve hücrel yanıtları incelenir. Her hastada duruma özgü bazı özellikler mevcuttur ve tanısal yöntemler seçilirken bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır [57].

2.5.1. Serolojik Yöntemler

Enfeksiyona yanıt olarak oluşan antikorların kanda saptanabilir düzeye gelmesi birkaç hafta sürebilir. Enzim immünoassay yöntemi antikor varlığının belirlenmesi için yaygın olarak kullanılır. CMV IgM pozitifliği akut enfeksiyon göstergesidir. İlk hafta IgM pozitif olduktan yaklaşık bir ay sonra IgG antikorlarının oluşmasıyla serokonversiyondan söz edilir. Pozitif CMV IgG, tanısal anlamda yalnızca maruziyet belirtisidir ve her zaman aktif enfeksiyonu göstermez. Akut fazdan sonra iki hafta içinde IgG antikor titresindeki dört kat artış da akut enfeksiyon tanısını destekler niteliktedir. Bazı durumlarda, özellikle hamilelik ve immünsupresyon varlığında,

kanda bir yıla kadar düşük seviyelerde IgM tipi antikorlar tespit edilebilir ve bu da akut enfeksiyon tanısının özgüllüğünü azaltabilir. Bu durumda IgG antikorlarının aviditesini değerlendirmek faydalıdır. Enfeksiyondan sonraki ilk üç ayda aviditenin düşük, 6 ay sonra ise yüksek olması beklenir. IgG antikorları genellikle ömür boyu kanda saptanabilmektedir [58]. Bir yaştan altındaki bebeklerin kanında olası maternal antikor varlığı nedeniyle serolojik test sonuçlarının yorumlanması güç olabilir. Yeniden enfeksiyon durumunda çok düşük düzeyde de olsa kanda IgM antikorlarının yeniden ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SON ve HKHN öncesinde verici ve alıcının CMV serolojileri kontrol edilmelidir. Transplantasyondan önceki son bir ay içinde serolojik testler yapılırsa ve bu dönemde intravenöz immünglobulin (IVIG) veya diğer kan ürünleri kullanılırsa antikor transferiyle test sonuçlarını etkileyerek yalancı pozitifliğe yol açabileceği unutulmamalıdır. Nakil sonrası takip döneminde herhangi bir serolojik inceleme yapılması önerilmemektedir [59].

2.5.2. Antijenemi Tayini

Polimorfonükleer lökositlerde fosfoprotein 65 (pp65) antijeninin belirlenmesine dayanır ve en pratik tanı ve takip yöntemlerinden biridir. İntranükleer pp65 antijeni fosforile edilmiş alt matris CMV korteks proteini UL83'tür ve *major histocompatibility complex* (MHC) sınıf 1 sitotoksik T hücrelerinin hedefidir. Antijenemi testinin duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Antijene özgü monoklonal antikorlar, floresan boya ile etiketlenir ve floresan mikroskobu altında gözle görülebilir hale getirilerek çekirdekleri elma yeşili ile boyanmış hücreler ışık mikroskobu altında sayılarak yarı nicel bir sonuç rapor edilir. Bu yöntemin avantajı, hızlı bir test olması ve genellikle birkaç saat içinde sonuç vermesidir. Pozitif test sonucu, aktif replikasyon ve dolayısıyla aktif enfeksiyon belirtisi olarak kabul edilir. Enfeksiyon sırasında plazmada viral yük saptanmadan önce testin pozitif hale geldiği ve viral yük saptanamayacak düzeye düştükten sonra bile pozitif kaldığı bilinmektedir. Kantitatif sonuç vermesi sayesinde sonraki dönemde tedavinin takibi için kullanılabilir. Test için polimorfonükleer lökosit santrifügasyonu gerektiğinden, lökopenisi olan hastalarda kullanımı sınırlıdır. Numunelerin laboratuvara kısa süre içinde ulaştırılması ve deneyimli personel tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir [59].

2.5.3. Moleküler Yöntemler

Viral nükleik asidin saptanması temeline dayalı yöntemlerdir. CMV tanısında, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tam kan, serum, plazma, doku, dışkı, idrar, beyin-omurilik sıvısı başta olmak üzere vücut sıvıları ve dokuda viral DNA saptanabilmektedir. PCR yöntemi viral nükleik asidin tek bir kopyasını bile tespit edecek kadar duyarlıdır [58]. Viral genetik materyalin kalitatif (negatif veya pozitif) veya kantitatif (kopya/mL veya IU/mL) olarak belirlenmesini sağlar. Erken tanı ve tedavi takibi için kullanılabilecek bir yöntemdir [59]. Her merkezin, nakil hastaları grubunda preemptif tedaviye başlama kararına yardımcı olmak için kullandıkları testler için bir eşik değeri belirlemesi önerilmektedir [49]. Virüsün replikatif fazda ikiye katlanma süresi iki ila üç gün olduğundan preemptif takipte haftada iki kez ve virüsün yarılanma ömrü yaklaşık yedi gün olduğundan tedavi takibi haftada bir yapılmaktadır. Hastaları izlerken her zaman aynı numune tipi üzerinde aynı test yöntemi kullanılmalı ve sonuçlar Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen IU/mL birimlerinde raporlanmalıdır [60]. Tam kan örnekleri +4°C'de buzdolabında saklanmalı ve beş gün içinde test edilmelidir. Testler plazmadan çalışılacaksa, mümkün olan en kısa sürede tam kandan ayrılmalıdır. Gastrointestinal yakınmaları olan hastalarda tek başına serum CMV virüs yükü tayininin CMV-GİH tanısında duyarlılığı düşük olduğundan testin tanısal performansını artırmak için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir [54]. İnvaziv olmayan, kolay uygulanabilen ve hızlı sonuç veren bir yöntem olması CMV PCR'ın tanısal kullanımı konusundaki çekiciliğini arttırmaktadır. Bununla birlikte, CMV DNA düzeyleri için farklı eşik değerlerinin kullanılmasıyla testin tanısal duyarlılığının ve seçiciliğinin değişebilmekte olduğu da bildirilmiştir [61, 62].

2.5.4. Hücre Kültürü

Hücre kültüründe virüsün izolasyonu, viral enfeksiyonların tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, özel laboratuvar koşulları ve deneyimli personel gerektirmesi, pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olması rutin tanıda kullanımını kısıtlamaktadır [58]. Tek bir virionun varlığı kültürde üreme için yeterlidir. Üreme en az üç gün sürer, ancak sonuçlar genellikle üç hafta içinde alınır. Pozitif sonuç, etiketlenmiş monoklonal antikorlarla boyama yöntemiyle doğrulanır [59].

2.5.5. Hücresel İmmünite Testleri

Özellikle HKHN alıcılarında CMV hastalığı riskini belirlemede ve bireyselleştirilmiş profilaksi yaklaşımına karar vermede hücresel immün yanıtların değerlendirilmesi ön plana çıkmaktadır [57]. Mutlak lenfosit sayısı, CD4+ T lenfosit sayısı ve CD8+ T lenfosit sayısı gibi spesifik olmayan immünolojik ölçümler ve spesifik T hücre yanıtlarının ölçümü yapılabilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, CMV'ye özgü interferon-gama (IFN- γ) üreten T hücrelerinin interferon-gama salınım testleri [*Interferon Gamma Release Assays* (IGRAs)] aracılığıyla ölçümlerinin, allojeneik HKHN alıcılarında profilaksi ve tedavi kararını yönlendirmede faydalı olabileceğini göstermiştir. Kandaki CMV virüs yükünün belirlenmesi yüksek duyarlılığı ile HKHN alıcılarında preemtif takip yöntemi olarak kullanılsa da QuantiFERON CMV Assay ve Enzyme-linked Immunosorbent Spot (ELISpot) Assay gibi interferon-gama salınım testleri ile spesifik T hücre yanıtlarının belirlenmesinin de izlemde kullanılabileceği belirtilmektedir [63-65].

2.5.6. Sitoloji

Sitolojik testlerin sıvı nitelikli salgılarda, özellikle idrar örneklerinde çalışılması idealdir. Epitelyal hücre bloğunun eldesi için çok yüksek hacimde sıvı örneğe ihtiyaç vardır. Böbrek nakli sonrası takipte, CMV veya BK virüs hastalığının taranmasında faydalı olabilir [66].

2.5.7. Endoskopik Muayene

Endoskopik muayenenin CMV-GİH tanısı için duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. İşlem hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. Tanıda duyarlılığın artması için alt GİS endoskopik muayenesinde fleksible sigmoidoskopi yerine mümkünse total kolonoskopi tercih edilmelidir. CMV-GİH kesin tanısı patolojik inceleme ile konduğundan, dokunun elde edilmesi için endoskopik muayene tanıda oldukça önemli ve gereklidir. Üst GİS endoskopi ile ağız, farinks, özofagus, mide ve duodenum; alt GİS endoskopi ile terminal ileum, çekum, kolon, rektum ve anüs muayenesi yapılabilmektedir. Endoskopi ile ince bağırsakların büyük bölümü incelenemediğinden bu bölgedeki lezyonlar atlanabilmektedir. İnce bağırsaklar değerlendirilmek istendiğinde genellikle manyetik rezonans enterografi yöntemi tercih

edilmektedir. Bazen mukoza makroskopik olarak normal değerlendirilse de biyopsi alındığında mikroskopik olarak CMV'ye atfedilen bulguların görülmesi olasıdır [67]. CMV-GİH varlığında endoskopik muayenede en sık erozyon ve ülser görülmektedir fakat patognomonik değildir. Farklı nedenlere bağlı inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerde de görülebilecek bulgulardır. Hiperemi ve ödem gibi inflamasyonun makroskopik bulguları da görülebilir. Granüler mukoza, psödopolipler, frajil ya da kanamalı mukoza da görülebilir. Nadiren inflamatuvar polip ve kitle görünümü de olabilir [68].

2.5.8. Histopatoloji ve İmmünohistokimyasal Boyama

CMV dokularda litik ve sitopatik etkiler yaratır. CMV enfeksiyonu sırasında incelenen dokuda oluşan çok çekirdekli dev hücrelerin, tipik "baykuş gözü" görünümünün, büyük eozinofilik intranükleer ve camı bazofilik küçük intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin görülmesi karakteristiktir [69]. Bu cisimcikler bir halo ile çevrelenmiş biçimde de gözükabilir. Sıklıkla kan damarlarının iç duvarındaki endotel hücrelerinde, fibroblastlarda, makrofajlarda ve doku epitel hücrelerinde bulunur [38]. Histopatoloji, enfeksiyonu hastalıktan ayırt etme noktasında çok önemli bilgiler sağlar [58]. İmmünohistokimyasal boyama monoklonal antikorlar yardımıyla virüse özgü antijenleri gösterme esasına dayanır. İmmünohistokimyasal boyama özgülüğü yüksek ve yarı nicel bir yöntemdir. Dokuda kaç hücrenin immünohistokimyasal olarak CMV açısından pozitif olduğu rapor edilir. Histopatolojik incelemede patoloğun CMV-GİH tablosundan şüphelenmesi veya klinisyenin klinik, laboratuvar, endoskopik ve radyolojik bulgularla CMV-GİH tablosundan şüphelenerek doku tanısı konması için patoloğu yönlendirmesi neticesinde immünohistokimyasal boyama yöntemine başvurulur [70]. Histopatolojik inceleme göz dışındaki tüm tutulumları teşhis etmek için altın standart yöntemdir. Kantitatif PCR testinin negatif olduğu fakat klinik olarak CMV hastalığından şüphelenildiği durumda histopatolojik inceleme kuvvetle önerilmektedir [71]. CMV-GİH için dokuda viral sitopatik değişikliklerin olması tanıda çok anlamlı olsa da her zaman saptanamayabileceği için şüphe duyulan her durumda immünohistokimyasal boyama yapılması önerilmektedir [61]. Dokuda CMV monoklonal antikorla yapılan immünohistokimyasal boyamada sırasıyla her bir biyopsi kesitinde ikiden, beşten veya

ondan fazla pozitif boyanan hücre görülmesinin tanıda değerli olduğu bildirilmiştir [72-74]. Dolayısıyla literatürde çok farklı kantitatif eşik değerlerinin belirlenebildiğini söylemek mümkündür. Yapılan bir çalışmada histopatolojik inceleme ile CMV pozitif olarak bulunan örnekler immünohistokimya ile doğrulanmış ve histopatolojik incelemenin duyarlılığının %84, özgüllüğünün %94, pozitif kestirim değerinin %97 ve negatif kestirim değerinin %93 olduğu gösterilmiştir [75]. Bu bulgu ışığında hematoxilen eozin boyama ile yapılan rutin histopatolojik incelemenin tanıda oldukça değerli olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada ise immünohistokimyasal boyamanın duyarlılığı %23, özgüllüğü %98,7 olarak bulunmuştur [20].

2.5.9. Elektron Mikroskopi

Rutin tanı için değil araştırma amaçlı kullanılabilir. Virüsün detaylı morfolojisini ve hücreler üzerinde yarattığı etkiyi ortaya koyar [76].

2.5.10. Radyolojik Görüntüleme

Baryumlu özofagus-mide-duodenum radyografisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi gibi modaliteler ile gastrointestinal sistem görüntülemesi yapılabilir. Özofagusta distal soliter ülser görünümü; midede katlantılarda kalınlaşma, antrumda daralma, mukozal düzensizlik, mukozal kalınlaşma, kitle görünümü; ince bağırsaklarda ve kolonda mukozal kontrastlanma artışı, duvarda kalınlaşma, lümende daralma görülebilir [56]. Bunun yanı sıra perforasyon varsa görüntülemelerde hava sıvı seviyesi, intraabdominal sıvı gibi bulgular saptanması yönlendirici olabilir. Radyolojinin tanısal anlamda duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Tıpkı endoskopik muayene bulgularında olduğu gibi inflamatuvar, enfeksiyöz ve iskemik kolit durumlarında da benzer bulgular görülebilir [77].

2.6. Tutulum Yerlerine Göre CMV-GİH Klinik Prezantasyonu

2.6.1. Ağız

Oldukça nadir bir tutulum yeri olarak karşımıza çıkar. Ağız mukozasında ağırlı erozyon ve ülser, tükürük bezinde ağırlı büyüme, epiglot ve farengeal tutulum varlığında ağırlı yutma görülebilir [56, 78].

2.6.2. Özofagus

Sık tutulan bir bölgedir. Yaygın özofajit görünümünden soliter büyük birleşme eğiliminde keskin sınırlı ülser ve kitleye kadar farklı şekillerde görülebilir. Makroskopik bulgular herpes simpleks özofajiti ve kandida özofajiti ile karışabilir. Sıklıkla disfaji, odinofaji ve sternum arkasında ağrı olabilir. Tedavi sonrası ülserlerin darlıkla iyileşme ihtimali vardır. Daha az sıklıkta hematemez, bulantı, kusma, karın ağrısı ve kilo kaybı ile de karşımıza çıkabilir [79, 80].

2.6.3. Mide

Mide tutulumuna bağlı en sık karşılaşılan yakınmalar dispepsi, bulantı, kusma ve karın ağrısıdır. Makroskopik olarak mide ülserleri ya da hiperemi ve ödem gibi özgül olmayan gastrit bulguları görülebilir ve kanama, obstrüksiyon ve perforasyon gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir [81]. Mide ülserleri görüldüğünde non steroidall antiinflatuar ilaçlara bağlı ülser, *Helicobacter pylori* gastriti ile CMV gastriti ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Gastrektomi sonrası stoma ülseri, gastrokolik fistül ve midede kitle görünümü daha az sıklıkta görülen diğer durumlardandır [82].

2.6.4. İnce Bağırsak (Duodenum, Jejunum, İleum, İleoçekal valv)

Bu bölgelerde tutulum varlığında hastalar sıklıkla ishal ve yaygın karın ağrısı yakınması ile başvururlar [83]. GİS kanaması ve perforasyonu da bildirilmiştir fakat kolona göre nispeten nadirdir [84]. İnce bağırsak tutulumu kalın bağırsak tutulumundan daha az sıklıkta görülür [56]. Endoskopik muayene ile jejunuma ulaşamadığı için endoskopik muayene ile incelenen mukozal alanlarda makroskopik bir defekt olmamasına rağmen ince bağırsak tipi sulu ishallerde bu bölgenin tutulumu akla gelmelidir. Genellikle doku tanısı perforasyon cerrahisi

sırasında alınan spesimenin histopatolojik incelenmesiyle konur. Terminal ileum tutulumu Crohn hastalığını taklit edebilir ya da tüberküloz gibi başka enfeksiyöz etiyolojileri düşündürebilir. İnce bağırsak nakli alıcılarında nakil sonrası izlemde CMV-GİH ve akut rejeksiyon görülebilir [85].

2.6.5. Apendiks

Oldukça nadir tutulan bir bölgedir. Apendikte ülser gelişmesine bağlı olarak hastalar akut apandisit kliniği ile başvurabilirler. Literatürde immünkompetan kişiler, HKHN ve solid organ nakli yapılmış kişiler ile akkiz immün yetmezlikli hastalarda bildirilmiş CMV ilişkili apandisit olguları mevcuttur [86-92].

2.6.6. Kolon, Rektum, Anüs

CMV-GİH tutulum bölgeleri sıklık sıralamasında birinci sırada kolon yer almaktadır. İshal, hematokezya, acil dışkılama hissi, tenesmus, karın ağrısı sık görülen belirtilerdendir. Bunun yanı sıra kilo kaybı, iştahsızlık ve ateş gibi sistemik belirtiler de olabilir [93]. Endoskopik muayenede en sık görülen bulgu ülser olmasına karşın İBH tanılı hastalarda da hastalığın doğası gereği alevlenmeler sırasında sıklıkla ülser saptandığından bu bulgunun özgüllüğü düşüktür. Perforasyon, toksik megakolon ve masif kanama sık görülen komplikasyonlardır. Akkiz immün yetmezlikli hastalarda abdominal cerrahi gereksiniminin sık sebeplerinden biri CMV-GİH kolon tutulumudur. Atlamalı tutulum olduğu durumda İBH ile karışabilir [56]. Anorektal tutulum da CMV-GİH varlığında çok sık olarak görülen bir durumdur [94].

2.7. Hasta Gruplarında CMV-GİH Klinik Özellikleri

2.7.1. İmmünkompetan Konak

CMV hastalığının immünkompetan kişilerdeki gerçek insidansı sanılandan daha fazla olabilir ve eğer CMV-GİH akla gelmezse alternatif tanı arayışı ile hastalar geç tanı alabilmekte ve sağlık harcamaları da artmaktadır. Bu nedenle immünkompetan hasta grubunda da CMV hastalığını akla getirmek önemlidir [95]. Yapılan bir çalışmada immünkompetan konakta CMV koliti gelişiminde, son bir ay içerisinde eritrosit süspansiyonu verilmiş olması (transfüzyon ilişkili CMV hastalığı)

ve bir nedenle steroid kullanımının olması bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur [93]. Primer enfeksiyonun seyri sırasında özellikle çocuk hasta grubunda protein kaybettiren enteropati şeklinde akut ve kendi kendini sınırlayan hastalık tablosu görülebilir [96, 97]. Literatürde bildirilen yaşlı immünkompetan CMV-GİH olguları mevcuttur fakat gözlemsel takip çalışmaları ve immünolojik detaylı incelemelere ihtiyaç vardır [98, 99]. CMV ve '*immunosenescence*' son yıllarda üzerinde daha fazla çalışılan bir alan olarak öne çıkmaktadır [100]. CMV-GİH saptanan immünkompetan hasta grubunda henüz tanı konmamış İBH ve immün sistem defektleri de araştırılmalıdır [55, 101]. İmmünkompetan ve immünsuprese bireylerde gelişen CMV-GİH klinik bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada yaşlı immünkompetan kişilerde CMV-GİH'in altta yatan ciddi hastalıklara bağlı olarak daha sık görüldüğü, kanamanın ise en çok göze çarpan yakınma olduğu bulunmuştur [102].

2.7.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İBH esas olarak ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanımlarını kapsamaktadır. Mukozal immün yanıtların bozulması temel patogenezi oluşturur. İBH'da intestinal mukozada '*natural killer*' aktivitesinde bozulma ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa artışı nedeniyle mukozal immünite bozulmuştur ve bu da CMV ile enfekte monositlerin persistan fazdan aktif faza geçmesine neden olarak mukozal inflamasyonu ve hasarı artırmaktadır [54]. İBH kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Ağızdan ve/veya rektal yoldan 5-aminosalisilik asit ve steroid; azatioprin; infliksimab, adalimumab, sertolizumab, vedolizumab, ustekinumab gibi biyolojik ajanlar tedavide sıkça kullanılmaktadır ve İBH'nın kendisi kadar bu ilaçların kullanımı da CMV reaktivasyonu ve hastalığını tetikleyebilmektedir [103]. İlk kez 1961 yılında ülseratif koliti olan bir hastada sitomegalik inklüzyon hastalığı bildirilmiştir [104]. Sonrasında inflamatuvar bağırsak hastalığı ve CMV ilişkisini inceleyen yayınlar hızla artmaya başlamıştır. Ülseratif kolitte CMV-GİH sıklığı, Crohn hastalığından daha yüksektir [103]. Pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen İBH ile CMV-GİH arasındaki ilişki halen net olarak ortaya konmuş değildir. İBH tanılı hastalarda CMV'nin hastalık aktivasyonu sırasında kenarda duran 'masum bir seyirci' mi yoksa gerçek etken mi olduğu tartışılmaktadır [105, 106]. İBH akut alevlenmesinden şüphelenilen hastalar için immünsupresif tedaviyi artırmadan önceki ilk adım *Clostridium difficile* kolitini,

Entamoeba histolytica enfeksiyonunu ve CMV kolitini dışlamak olmalıdır. CMV-GİH ile İBH alevlenmesinin ayrımında, antiviral tedavi başlama kararının verilmesinde ve tedavinin zamanlanması konusunda da belirsizlik mevcuttur. Tedavinin geç başlanması hastalık prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir, bu nedenle erken ve hızlı tanı konması önemlidir [107]. CMV IgM pozitifliği ile kanda pp65 antijenemisinin ve dokudaki veya kandaki CMV düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olması tanıda yol göstericidir [108]. Steroide refrakter hastalıkta immünsupresyonu artırmadan önce hastanın CMV açısından taranması önerilmektedir [58]. Antiviral tedaviden klinik olarak fayda görmek CMV-GİH tanısına yaklaştırır, immünsupresif tedavinin artırılması sonrası klinik fayda görülmesi ise tanıdan uzaklaştırır. Yapılan bir çalışmada 30 yaşından büyük olmak, kolon dokusunda yüksek viral yük ve ağır hastalık kanıtı olması durumunda gansiklovir kullanımının faydalı olabileceğine ilişkin bulgular sunulmuştur [62]. Steroide refrakter İBH’de, varsa CMV enfeksiyonunun saptanması ve tedavi edilmesiyle hastaların remisyona girebileceği yönünde kanıtlar sunulmaktadır [109]. İmmünsupresif tedavi kullanmanın ve 30 yaşından büyük olmanın CMV-GİH gelişimi için ana risk faktörü olduğu ve ölüm riski nedeniyle immünsupresif tedavi alan ileri yaşlı hastalarda CMV enfeksiyonunun araştırılması gerekliliği vurgulanmıştır [110]. CMV hastalığı olan kişilerde steroid tedavisine refrakter olma durumu daha sıktır ve bu durum doku CMV virüs yükünün sırasıyla 5500 kopya/μg, 250 kopya/mg-doku ve 2,5 log₁₀ kopya/mg-doku’dan fazla olmasıyla da ilişkili bulunmuştur [111-113]. Orta ağır kolit durumunda özellikle steroide refrakter hastalık da söz konusuysa endoskopik biyopsi örneği alınarak hematoksilen eozin boyaması ve mümkünse immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak ya da dokuda kantitatif PCR ile virüs yükü belirlenmesi yöntemleriyle CMV-GİH araştırılması önerilmektedir. Hastalık alevlenmesi nedeniyle hastane yatışı gereken hastaların kolon mukozasında CMV reaktivasyonu saptandığında kortikosteroid tedavi devam ettirilerek yanına intravenöz gansiklovir tedavisi eklenmesi ve bu yaklaşım ile de sonuç alınamazsa siklosporin ve biyolojik ajanlar gibi kurtarma tedavilerinin de kullanılabileceği bildirilmiş olup ağır sistemik tutulum, meningoensefalit, pnömoni, hepatit ya da özofajit gibi durumlarda tüm immünsupresiflerin kesilerek yalnızca antiviral tedaviye devam edilmesi gerektiği de vurgulanmıştır [58, 103]. Yapılan bir çalışmada aktif ve ağır kolit durumunda

histopatolojik incelemede CMV-GİH düşünülmesi ve pp65 antijenemisi beraberliğinde antiviral tedavi başlanması önerilmiştir [114]. Prospektif bir çalışma sonucunda da önceki çalışma sonucunu destekler şekilde gansiklovir tedavisinin steroide refrakter hastalarda klinik olarak etkin olduğu bulunmuştur [115]. Doku CMV virüs yükünün yüksek olmasının inflame dokuda steroide refrakterlik durumunu tahmin etmeye yarayacağı ve erken antiviral tedavi başlamanın tedavi yanıtlarını olumlu yönde etkileyebileceği sonucuna varılmaktadır [111]. Dokuda gösterilen inklüzyon cisimciklerinin sayısal yoğunluğunun fazla olması ile cerrahiye gidiş dahil antiviral tedaviden görülecek faydanın daha fazla olduğu, inklüzyon cisimciklerinin az olduğu durumlarda da fayda görülse de tedaviye başlama kararının İBH klinik ağırlık durumuna göre verilmesi gerektiğini belirten bir yayın mevcuttur [116]. Bir diğer çalışmada ise önceki çalışma sonuçlarından farklı olarak, tedavi almayan CMV-GİH olgularının tedavi alanlarla kıyaslandığında remisyona girme ve kolektomi ihtiyacı dahil tüm klinik sonlanım noktalarında ve histolojik düzelmede istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulunmuştur [117]. İBH alevlenmesi ve CMV-GİH birlikteliği olan hastalarda kullanılması önerilen hasta yönetimi algoritmaları ve CMV-GİH riskini belirlemeye yönelik kullanımda olan skrolama sistemleri ve bunların kesinlik değerlerini inceleyen araştırmalar bulunmakla birlikte bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına gereksinim vardır [54, 118].

Dışkı örneklerinde CMV virüs yükü tayini ile girişimsel olmayan yöntemlerle CMV-GİH saptanması için yürütölmüş pilot bir çalışmada, bu yöntemin duyarlılığı %83, özgüllüğü %93 bulunmuştur [119]. Dört farklı çalışmanın sonuçlarının havuzlanmış olarak analize dahil edildiğı bir çalışmada, CMV-GİH varlığı için serum CMV virüs yükünün duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %100 olarak saptanmıştır [20]. Seropozitif hastalarda, GİS mukoza hücrelerinde CMV persistansı nedeniyle kanda viral yük negatif ya da çok düşük düzeylerde iken dokuda virüs yükü daha yüksek olabilir ve CMV-GİH da tıpkı CMV retiniti gibi kompartmentalize bir doku tutulumu olduğu için kanda düşük viral yükler mevcutken CMV-GİH gelişmesi şaşırtıcı değildir. Postoperatif kolektomi materyallerinin histopatolojik olarak CMV-GİH açısından incelendiğı bir çalışmada 77 hastadan 17'sinde dokuda CMV reaktivasyonu olduğu ve bunların hiçbirinin pre-operatif saptanmamış olması girişimsel olmayan tanısal testlerin performansının iyileştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir [120].

Endoskopik yolla alınan doku örneklerinden çalışılan PCR daha duyarlı bir yöntemdir ancak bu yöntem invaziv girişim gerektirdiğinden, kanda CMV virüs yükü ile invaziv bir müdahaleye gerek kalmadan tanı koyabilmek için bir eşik değeri belirlemek ve ek tetkiklerle hızlı sonuç almak için tanıya rehberlik etmek gerekmektedir. Bazı çalışmalarda, CMV reaktivasyonunun sistemik olarak kolonda iltihabi reaksiyonu şiddetlendireceğinden bahsedilmekte ve serum CMV virüs yükünün İBH tanılı hastalarda CMV kolitini önceden tahmin etmeye yardımcı olabileceği belirtilmektedir [121].

2.7.3. Solid Organ Nakil Alıcıları

Tüm viral etkenler arasında, transplantasyon sonrası fırsatçı enfeksiyona en sık neden olan virüs CMV'dir. Pediatrik transplant alıcıları hariç tutulduğunda, transplant alıcılarında CMV hastalığı en sık reaktivasyon sonucu ortaya çıkar. Hastanın immünolojik durumunun iyileştirilmesi, hastalıktan korunmada ve iyileşmede birincil öneme sahip olsa da SON alıcılarında bu neredeyse hiçbir zaman mümkün olamamaktadır. Hastalığa yakalanma riskinin en yüksek olduğu grup hücresel immün sistemi hedef alan immünsupresif rejimleri alan hastalardır. Verici seropozitif alıcı seronegatif iken risk en yüksektir. Seropozitif alıcının riski vericiden bağımsız olarak orta risklidir. Hem verici hem de alıcı seronegatif ise risk en düşüktür. Ülkemizdeki epidemiyolojik veriler dikkate alındığında transplant alıcıları genellikle seropozitif oldukları için CMV açısından risk sıklıkla orta düzeydedir. Gerçekleştirilen transplantasyonun tipi de CMV hastalığı riskini belirler. Akciğer ve ince bağırsak nakli daha yüksek riskli kabul edilir. Transplantasyondan sonra immünsupresyonun en yoğun olduğu dönem ilk üç ila altı aydır. Yüksek ve orta risk altındaki hastalara transplantasyondan sonraki dönemde profilaksi verilmesi tercih edilmektedir. Düşük riskli hastalar ise preemptif yaklaşımla takip edilmektedir. Profilaksi için oral valgansiklovir (900 mg/gün tek doz) veya intravenöz gansiklovir (5 mg/kg/gün) ilk seçenektir [49]. Bu ilaçlar lökopeniye neden olur ise granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) başlanmalı ve hasta izlenmelidir. Şiddetli lökopenisi olan, G-CSF'ye yanıt vermeyen ve bu rejimleri tolere edemeyen böbrek nakil alıcılarında yüksek doz (4 x 2 g) oral valasiklovirin de etkili olduğu gösterilmiştir [122]. Gansiklovir ve valgansiklovirin kullanılmadığı her durumda ilk seçenek foskarnettir. Nakil alıcısının

serolojik profili, nakil tipi gibi faktörler göz önünde bulundurularak profilaksi süresi belirlenir. Profilaksi, preemptif izlem ve hibrit yaklaşım arasında seçim yapılacağı zaman hasta bazında ilaç maliyetleri, laboratuvar test maliyetleri, ilaç toksisitesi, ilaç etkileşimleri, hasta uyumu, immünsupresyon derecesi, nakil tipi gibi değişkenler göz önünde bulundurulmalıdır.

CMV enfeksiyonunun indirekt etkileri de bu hasta grubunda önemlidir. Karaciğer naklinden sonra transaminaz artışı ve trombositopeni; böbrek naklinden sonra kronik allograft nefropati, tubulointerstisyel nefrit, organ reddi; akciğer naklinden sonra bronşiolitis obliterans, interstisyel pnömoni; kalp naklinden sonra kronik vasküler hastalık meydana gelebilir [123]. Bu hasta grubunda ateş, halsizlik, atipik lenfositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme ile karakterize CMV sendromu tanımlanmıştır [71].

Nakil alıcılarında CMV son organ tutulumları arasında en sık karşımıza çıkan CMV pnömonisi olup yüksek bir ölüm oranına sahiptir ve kolitle beraber CMV hastalığının en ciddi şeklidir. Yalnızca kanda CMV PCR ya da antijenemi testlerinin pozitif olması tanıda yeterli değildir. Klinik yakınmalarla endoskopik muayene bulgularının bulunmadığı fakat dokuda CMV reaktivasyonunun gösterildiği durumda muhtemel CMV-GİH'den bahsedilir. Klinik yakınmalar, makroskopik endoskopi bulguları ve CMV'nin dokuda histopatolojik olarak gösterilmesi, virüsün izole edilmesi, hızlı hücre kültürü, immünohistokimyasal boyama ya da DNA hibridizasyon teknikleri ile virüsün gösterildiği durumda ise kesin CMV-GİH'den bahsedilir [71].

2.7.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Alıcıları

HKHN'den sonra immünsupresyon düzeyine bağlı olarak CMV reaktivasyon sıklığı yaklaşık %95 gibi bir oranla oldukça yüksektir. Profilaksi ile birlikte CMV hastalığı prevalansı %30'lardan %10'a düşürülebilmektedir [124]. Reaktivasyon riskini belirleyen birçok değişken vardır. Allojeneik HKHN ile karşılaştırıldığında, otolog HKHN'de reaktivasyon riski çok daha düşüktür [125]. Verici seronegatif ve alıcı seropozitif olduğunda risk daha yüksek, verici ve alıcının ikisi birden seronegatif olduğunda risk daha düşüktür [126]. *Human Leukocyte Antigen* (HLA) uyumlu akrabalarından yapılan nakillerle karşılaştırıldığında, akraba olmayan nakiller, haploidentik nakiller ve kordon kanı nakilleri reaktivasyon açısından daha yüksek risk

taşıır. Hastalığın seyri sırasında akut graft-versus-host hastalığı (GVHD), uzun süreli derin lenfopeni, T hücre depleksiyonuna neden olan tedavilerin kullanımı, sistemik steroid, antitimosit globülin (ATG), alemtuzumab, bortezumib, idelalisib, ibrutinib, rituksimab, dasatinib, bendamustin, fludarabin kullanımı riski artırmaktadır [50]. Tüm bunlara ek olarak, yüksek CMV virüs yükü ile CMV hastalığının gelişimi arasında da pozitif bir ilişki vardır [127]. Doku örneğinden çalışılan kantitatif CMV PCR sonucunun ise tanıda immünohistokimyasal boyama kadar başarılı olduğu bulunmuştur [128].

CMV enfeksiyonu, allojeneik HKHN yapılan hastalarda mortalite ve morbiditenin ilk yüz günündeki en önemli nedenlerinden biridir. Allojeneik HKHN'den sonraki ilk yüz gün boyunca en az haftada bir kez serum CMV virüs yükü kontrol edilerek; akut veya kronik GVHD, uzun süreli immünsupresyon ve uzamış derin lenfopenisi olan hastalarda profilaksi bir yıla kadar uzatılabilir. Otolog HKHN sonrası rutin takip önerilmemektedir [129]. Profilaksi ile preemtif tedavi yaklaşımı arasında genel sağkalım oranları arasında fark olmadığından, miyelotoksik potansiyeli, immün sistemin yapılanmasını geciktirmesi ve profilaksi kesildikten sonra geç dönemde yine reaktivasyon ve CMV hastalık tablosu gelişebildiğinden, profilaksi bu hasta grubunda yalnızca CMV hastalığı açısından çok yüksek riskli durumlarda düşünülmelidir. Preemtif tedaviye başlamak için belirlenmiş bir CMV virüs yükü eşik değeri yoktur. Yüksek viral yük ile hastalık gelişme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiş olsa da 1000 kopya/mL üzerindeki değerlerde iki değer arasındaki üç kat ($0,5 \log_{10}$) artışın başlangıçtaki mutlak viral yük değerinden daha önemli olduğu da belirtilmektedir [130, 131].

Bu hasta grubunda CMV pnömonisi en sık tutulum iken, bunu CMV-GİH izler. Bu hasta grubunda da CMV-GİH tanısı histopatolojik incelemeye dayanır, inklüzyon cisimciklerinin aranması, immünohistokimyasal boyama ve doku örneğinden hücre kültürü veya kantitatif PCR yöntemlerinin kombinasyonlarının kullanıldığı durumlarda tanı koyma şansı artar [124]. CMV pnömonisinin aksine CMV-GİH non-relaps mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır. CMV-GİH, CMV pnömonisine kıyasla antiviral tedaviden daha fazla fayda görmektedir [127].

2.7.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakil Alıcıları Dışındaki Hematolojik Maligniteler ve Solid Organ Maligniteleri

Solid organ malignitesi olan ve HKHN yapılmamış hematolojik malignitesi olan kişilerde CMV hastalığı gelişimine ilişkin çok fazla araştırma bulunmamakla birlikte HKHN yapılan hasta grubuna kıyasla CMV hastalığı sıklığının çok daha az olduğu veya daha az bildirildiği bilinmektedir ve bu nedenle CMV açısından rutin izlem önerilmemektedir [132-135]. Ancak özellikle rituksimab ve steroid içeren kemoterapi rejimleri ile izlenen hastalarda açıklanamayan ateş ve gastrointestinal yakınmalar varsa CMV-GİH düşünülmelidir [132, 136].

2.7.6. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile Yaşayan Kişiler ve Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)

HIV pozitif kişiler arasında CMV enfeksiyonu oldukça yaygındır. Bu hasta grubunda en sık görülen retinit nedeni CMV'dir ve CMV hastalığının bu hasta grubundaki en sık tutulum yeri gözdür [137]. Retinit de tıpkı CMV-GİH gibi lokalize bir hastalık olduğu için kandaki viral yük her zaman tanıda belirleyici olmasa da son zamanlarda bu alanda araştırmalar sürmektedir [138]. Diğer son organ tutulumlarından farklı olarak retinit tanısı koymak için biyopsi gerekmez, tecrübeli bir oftalmolog tarafından göz dibinin incelenmesiyle tanı konur. Bu hasta grubunda başta kolit ve özofajit olmak üzere gastrointestinal sistem tutulumu, ensefalit, ventrikülit veya multipl radikülopati ile birlikte merkezi sinir sistemi tutulumu ve pnömoni de sık görülmektedir [137]. Literatürde, akkiz immün yetmezlikli bir kişide gelişen primer peritonit olgusu da mevcuttur [139]. Bu hasta grubunda, CD4+ T lenfosit sayısı genellikle düşüktür fakat son organ tutulumu herhangi bir CD4+ T lenfosit sayısında da olabilir. CMV koryoretinit ya da ensefalit varsa yüksek IRIS (immün rekonstitüsyon sendromu) riski nedeniyle antiretroviral tedaviye başlamak için mümkünse en az iki hafta beklenmesi önerilmektedir. Bu hasta grubunda primer profilaksi gerekli olmayıp, varsa CMV hastalığının tedavisini takiben immün yeniden yapılanma sağlanıncaya dek sekonder profilaksinin uzun süre devam ettirilmesi önerilmektedir. CMV özofajit ve kolitin tanısı için endoskopik muayenede ülser görünümüne ek olarak histopatolojik olarak CMV kanıtının görülmesi gerektiği belirtilmektedir. CMV-GİH tedavisinde gansiklovir, valgansiklovir ya da foskarnet

kullanılabilir, tedavinin üç ila altı hafta devam ettirilmesi ve ardından sekonder profilaksiye geçilmesi önerilmektedir [137].

2.7.7. Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar

Romatolojik ve otoimmün hastalıkların remisyon indüksiyonu için immünsupresif ilaçlar sıklıkla kullanılmakta ve hastaların yaklaşık üçte birinde CMV reaktivasyonu görülmektedir [140]. Birkaç immünsupresif ilacın kombine kullanımı söz konusu olduğunda, reaktivasyon ve hastalık riski daha da artabilmektedir [141]. Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığı olup CMV koliti bildirilmiş olgular bulunmaktadır [142-144]. İntestinal perforasyonlara yol açması ve ameliyat gerektirmesi nedeniyle CMV-GİH önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. SLE hastalarında da immün monitörizasyonun önem kazandığı belirtilmektedir [145].

2.8. Tedavi

2.8.1. Antiviral Tedaviler

Tedavide en sık kullanılan ilaçlar gansiklovir, valgansiklovir ve foskarnettir [58]. Tedavi süresi altta yatan hastalıklar, CMV-GİH kliniğinin ağırlığı ve mevcut tedaviye alınan virolojik yanıt göz önünde bulundurularak belirlenmelidir [52]. Tedavi süresine hasta bazında karar verilmeli ve hatta özellikle akkiz immün yetmezliği olan hasta grubunda immün sistemin toparlanmasına dek tedavinin devamı düşünülmelidir [137].

Gansiklovir

Gansiklovir, viral DNA polimerazı inhibe ederek etki gösterir. Yalnızca parenteral olarak uygulanır. Biyoyararlanımının çok düşük olması nedeniyle oral kullanılmaz. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmayan hastalarda her 12 saatte bir 5 mg/kg iki hafta boyunca indüksiyon tedavisinden sonra günde bir kez 5 mg/kg/gün idame doza geçilmelidir. Tedavi süresince böbrek fonksiyonları takip edilmelidir, gereklilik halinde renal doz ayarı yapılmalıdır. Kemik iliği baskılanması kullanım sırasında yaklaşık %30 oranında meydana gelir ve kullanımını sınırlayan çok önemli

bir yan etkidir [146]. Nakil hastaları üzerinde yapılan mini (yarım) doz gansiklovir kullanımı ile ilgili araştırmalar da mevcut olup henüz rehber önerisi niteliği kazanmamıştır [49].

Valgansiklovir

Valgansiklovir, oral kullanım için gansiklovirin valil esterlenmiş formudur. Oral biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir. Gansiklovirle beraber birinci basamak tedavi olarak kullanılır. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmayan hastalarda tedavi için 2 x 900 mg ve profilaksi için 1 x 900 mg dozda kullanılır ve bu dozlarda kullanıldığında standart intravenöz gansiklovir dozuna benzer bir kararlı kan konsantrasyonuna ulaşır. Tedavi süresince böbrek fonksiyonları takip edilmelidir, gereklilik halinde renal doz ayarı yapılmalıdır. Şiddetli mukozit, GİS GVHD ve CMV-GİH durumunda emilim sorunu varsa yeterli kan düzeyinin elde edilememesi ihtimali akılda tutulmalıdır [49, 146, 147].

Foskarnet

Foskarnet, DNA polimerazı geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmayan hastalarda her on iki saatte bir 90 mg/kg veya her sekiz saatte bir 60 mg/kg dozunda 2-3 haftalık indüksiyon dozlarını takiben günde bir kez 90-120 mg/kg idame dozda parenteral olarak uygulanır [148]. Nefrotoksisite ve elektrolit bozukluğu yapması kullanımını en çok kısıtlayan yan etkileridir. Tedavi süresince böbrek fonksiyonları takip edilmelidir, gereklilik halinde renal doz ayarı yapılmalıdır. Potansiyel kemik iliği toksisitesi yoktur. Gansiklovir ve valgansiklovirin kullanılmadığı her durumda alternatif ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır [146].

Sidofovir

Sidofovir, DNA polimerazı kompetitif inhibe eder. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmayan hastalarda haftada bir kez olmak üzere 5 mg/kg dozunda iki kez indüksiyon ve sonrasında iki haftada bir kez 5 mg/kg idame dozunda parenteral olarak kullanılabilir [71]. Potansiyel nefrotoksisite, retinal ve gastrointestinal yan etkiler en sık görülen yan etkilerdir ve bu etkiler probenesid ve intravenöz sıvı desteği ile

azaltılabilir. Tedavi süresince böbrek fonksiyonları takip edilmelidir, gereklilik halinde renal doz ayarı yapılmalıdır [149].

Brinsidofovir

Sidofovirin uzun etkili lipid konjuge ön ilacıdır. Kullanımı hakkında veriler yetersizdir. HKHN sonrası profilakside kullanımına ilişkin Faz 3 çalışmalar bulunmaktadır [150].

Fomivirsen

Retinit durumunda intravitreal enjeksiyon ile uygulanabilen bir oligonükleotid ilaçtır [151].

Letermovir

Letermovir, viral DNA'daki terminaz enziminin pUL56 alt birimini inhibe eder. Seropozitif allojenik HKHN alıcılarının primer profilaksisi için 2017 yılında FDA tarafından onaylanmıştır [152, 153]. Önemli bir avantajı, kemik iliği üzerinde baskılayıcı etkisinin olmaması nedeniyle nötrofil engraftmanı gelişmeden kullanılabilmesidir. Oral veya parenteral olarak 480 mg/gün dozunda kullanılabilir. Renal doz ayarı yoktur [154].

Maribavir

Maribavir, HKHN yapılan hastalarda profilaktik olarak kullanılmak üzere geliştirilmekte olan oral nükleozid analogu antiviral ilaçtır [155]. Kemik iliği baskılanmasına neden olmaması HKHN alıcılarında kullanım için avantajlıdır. SON alıcılarında da profilaksi için umut vaat etmektedir [156].

2.8.2. Hücresel Tedaviler

Adoptif immünoterapi (CMV'ye özgü periferik T hücre transferi), standart tedavilere dirençli ve yanıt vermeyen hastaların bağışıklık sistemini yeniden şekillendirmek için bir kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir [157]. Yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş olur ile T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan işlem öncesi gerekli izinlerin

alınması gerekir. İnfüzyon sonrası GVHD riski nedeniyle hastanın yakından takip edilmesi önerilir. Yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda bu tedavinin etkinliğinin daha az olabileceği unutulmamalıdır. Ülkemizde bu yöntem ilk kez, CMV son organ hastalığı gelişmiş HKHN alıcısı pediatrik bir olgu üzerinde kullanılmıştır [158].

2.8.3. Fekal Mikrobiyota Transferi

İBH tanılı hastalarda kullanımı denenmiştir fakat CMV-GİH tedavisinde kullanımı ile ilgili veri yoktur [103].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde yürütülmüş olup, 01.01.2007 ile 01.07.2021 tarihleri arasında, gastrointestinal semptomları olan ve CMV-GİH'den şüphelenilen 18 yaş üzeri, doku tanısı amacıyla endoskopik ve/veya girişimsel işlem yapılarak doku örneği elde olunmuş, CMV-GİH açısından dokuda histopatolojik incelemesi yapılmış ve 45 gün içerisinde [159] plazmada kantitatif PCR ile CMV virüs yükü araştırılmış olan bireyler Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden taranarak retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda CMV-GİH tanısı için kabul edilen altın standart yöntem; immünohistokimyasal boyamanın pozitif olması ve/veya histolojik olarak sitomegali, dev hücre reaksiyonu, inklüzyon cisimciklerinin görülmesi şeklinde uygulanmış ve bu koşulu yerine getiren hastalar çalışmaya CMV-GİH pozitif olarak dahil edilmişlerdir. Aynı hastanın tekrarlayan CMV-GİH atakları olması durumunda, sadece ilk atağı değerlendirmeye alınmıştır. Preemptif antiviral tedavi veya antiviral profilaksi altında iken endoskopik muayenesi yapılmış kişiler ve plazmada CMV virüs yükünün kitin saptama eşik değerinin altında olması nedeniyle sayısal değerinin rapor edilememiş olduğu (<20, <70, <150 gibi rapor edilmiş olan) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Araştırma Yöntemi ve Verilerin Toplanması

Dahil etme kriterlerine uygun kişilerin verileri Bilgi İşlem Daire Başkanlığı'ndan temin edilen bilgiler, fiziki hasta dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemindeki kayıtların taranması ile elde edilmiştir. Kişilerin adı, soyadı ve dosya numarası verileri anonim hale getirilmiş ve veri tabanında açık etiketli biçimde kullanılmamıştır. Toplanan veriler olgu rapor formuna kaydedilmiş ve ardından elektronik ortama aktarılmıştır.

Elektronik ortama aktarılan veriler, hastanın anonim kodu; CMV-GİH pozitiflik veya negatiflik durumu; patoloji örneğinin alınma tarihi; plazma CMV virüs yükü istem tarihi; plazma CMV virüs yükü değeri; doku örneğinin elde olduğu tarih ile plazma CMV virüs yükünün elde olduğu tarih arasında geçen süre; CMV-GİH tanı yaşı; cinsiyet; altta yatan/eşlik eden hastalıklar; CMV-GİH için esas riski teşkil

eden primer hastalığının kodu (1: inflamatuvar bağırsak hastalığı, 2: solid organ nakli alıcısı, 3: hematopoetik kök hücre nakli alıcısı, 4: solid organ malignitesi, 5: hematopoetik kök hücre nakli yapılmamış hematolojik malignite, 6: HIV/AIDS, 7: otoimmün ve romatolojik hastalıklar/primer immün yetmezlikler, 8: dahili diğer komorbiditeler/immünkompetan kişiler); İBH varsa türü, İBH varsa steroid tedavisine refrakter olup olmadığı; HKHN yapıp yapılmadığı, HKHN yapıldıysa türü; GVHD olup olmadığı; GVHD varsa GİS GVHD olup olmadığı; solid organ nakli yapıp yapılmadığı; solid organ nakli yapıldı ise türü, solid organ nakli yapıldıysa rejeksiyon olup olmadığı; HIV/AIDS hastaları için CD4+ T lenfosit sayısı; steroid kullanımı, azatioprin kullanımı, mikofenolat mofetil kullanımı, kalsinörin inhibitörü (siklosporin, takrolimus) kullanımı, ikiden fazla immünsupresif kullanımının olup olmaması; valasiklovir kullanımı; ateş varlığı; dispeptik yakınma varlığı, regürjitasyon varlığı, disfaji varlığı, odinofaji varlığı, karın ağrısı varlığı, bulantı ve kusma varlığı, ishal varlığı, kabızlık varlığı, GİS kanama varlığı; kilo kaybı varlığı ve varsa hastanın diğer yakınmaları; üst ve/veya alt endoskopik muayene yapılmış olma durumu, endoskopik muayene notu, hiperemi ve ödem varlığı, erozyon varlığı, granüler görünüm varlığı, ülser varlığı, eksudalı ülser varlığı, aftöz ülser varlığı, düzensiz kenarlı ülser varlığı, geniş mukozal defekt varlığı, psödotümör varlığı, tümör ya da polipoid oluşum varlığı, fragil mukoza varlığı, submukozal kan damarlarında silinme varlığı, makroskopik kanama emaresi varlığı, pankolit varlığı, perforasyon varlığı; histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların raporu, immünohistokimyasal boyama sonucu, inklüzyon cisimciklerinin varlığı, sitomegali varlığı, dev hücre reaksiyonunun varlığı; GİS tutulum yeri [üst GİS (ağız, özofagus, mide, duodenum), alt GİS (ileum, çekum, apendiks, kolon, rektum, anüs)]; hastanın CMV serolojisi (kanda CMV IgM ve IgG pozitifliği), tam kan sayımında hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, trombosit sayısı, C- reaktif protein (CRP) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, alanin aminotransferaz düzeyi, aspartat aminotransferaz düzeyi, alkalen fosfataz düzeyi, gama glutamil transferaz düzeyi, albümin düzeyi, total bilirubin düzeyi, kreatinin düzeyi; varsa doku CMV virüs yükü, hastanın plazma CMV virüs yükü izlem değerleri, pik plazma CMV virüs yükü değeri; GİS dışı CMV hastalık tutulumu varlığı, GİS dışı tutulum varsa nerede tutulum olduğu; hastanın antiviral tedavi alma durumu, antiviral ilacın türü, antiviral tedavinin başlanma zamanı,

toplam antiviral tedavi aldığı gün sayısı; kontrol endoskopik muayene yapılma durumu, kontrol endoskopik muayene yapıldıysa raporu, kontrol endoskopik biyopsi alınma durumu, kontrol endoskopik biyopsi alındıysa raporu, kontrol endoskopik muayene bulgularında iyileşme olup olmadığı, kontrol endoskopik biyopside CMV pozitifliğinin devam edip etmediği; hastada klinik iyileşme sağlanıp sağlanmadığı, atak sırasında cerrahi girişime gereksinim olup olmadığı; hastanın atak sürecindeki hastane yatış günü; atak sırasında ölüm olup olmadığı ve son olarak CMV-GİH negatif olduğu belirlenen hastaların CMV dışı etiyolojileridir (Bkz. Ek-1).

Kadınlarda Hb düzeyinin <12 g/dL olması, erkeklerde Hb düzeyinin <13 g/dL olması anemi olarak kabul edilmiştir. Lökosit sayısının $>10 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması lökositoz olarak kabul edilmiştir. Lenfosit sayısının $<1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması lenfopeni olarak kabul edilmiştir. Eozinofil sayısının $<0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması eozinopeni olarak kabul edilmiştir. CRP düzeyinin $>0,8$ mg/dL üzerinde olması CRP yüksekliği olarak kabul edilmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızının >20 mm/saat olması sedimentasyon yüksekliği olarak kabul edilmiştir. Albümin düzeyinin $<3,5$ g/dL olması hipoalbuminemi olarak kabul edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi amacıyla elektronik ortamda kaydedilmiş olan veriler kodlanmış olarak IBM® SPSS® v.25 istatistik paketine aktarılmıştır. CMV-GİH pozitif ve CMV-GİH negatif hastaların ayırımında kullanılabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değerinin tayininde ve testin optimal performans ölçütlerinin saptanmasında internet tabanlı easyROC (v 1.3.1.) uygulaması kullanılarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi [160] ve PASS programı kullanılarak post-hoc güç analizi yapılmıştır. Elde edilen eşik değerler için ROC eğrisi altında kalan alanlar tüm hastalar ve ayrı ayrı tüm tanı grupları için hesaplanmıştır. Plazma CMV virüs yükü için eşik değeri belirlenirken Youden indeksi baz alınmıştır. Buna ek olarak maksimum duyarlılık ve maksimum özgüllük değerlerini sağlayan kesim noktaları da hesaplanmıştır. Her bir eşik değerinin pozitif ve negatif kestirim değerleri de belirlenmiştir.

Demografik veriler için tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik

(Kolmogorov-Smirnov normallik testi) yöntemlerle incelenmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve değer aralıkları (minimum-maksimum ya da uç değerler varsa çeyrekler arası genişlik) değerleri verilmiştir. Nominal değişkenler olgu sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında (CMV-GİH saptananlar ile saptanmayanlar arasında) kategorik değişkenler açısından farkın incelenmesinde, ki-kare testi, sayısal değişkenler arasındaki farkın incelenmesinde, hiçbir sayısal değişkende normal dağılım varsayımı sağlanmadığından, parametrik olmayan yöntemlerden Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hastalar altta yatan hastalıklarına göre tabakalara ayrılarak alt grup analizleri de yapılmıştır.

Sürekli değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiyi saptamak amacıyla, normal dağılım varsayımı sağlanmadığından, Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tüm hipotezler iki yönlü kurulmuş olup p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0.20$ olan değişkenler de dikkate alınarak, backward eleme yöntemi ile lojistik regresyon modeline ulaşılmıştır. Elde edilen lojistik regresyon modelinin geçerliliği, R programında bulunan '*Regression Modeling Strategies*' (rms) paketi yardımıyla incelenmiştir [161].

3.4. Yerel Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın yürütülmesi Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2020/18 numaralı toplantıda GO 20/868 proje numarası, 16969557-1557 sayı numarası ve 2020/18-25 karar numarası ile 03/11/2020 tarihinde etik açıdan uygun bulunmuştur (Bkz. Ek-2).

4. BULGULAR

Çalışmaya 302 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 125'i (%41) CMV-GİH pozitif, 177'si (%59) CMV-GİH negatiftir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Çalışma örneklemini için ortalama yaş 48,5'tir. Hastaların %83,4'ü 30 yaş üzerinde, %22,2'si 65 yaş üzerindedir. Hastaların %42,1'i kadındır. Altta yatan primer hastalık olarak %28,8 hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı, %7,6 hastada solid organ nakli, %14,6 hastada hematopoetik kök hücre nakli, %12,9 hastada solid organ malignitesi, %5,6 hastada hematopoetik kök hücre nakli dışı hematolojik malignite, %5 hastada HIV/AIDS, %13,3 hastada romatolojik&otoimmün hastalık veya primer immün yetmezlik, %12,3 hastada diğer dahili hastalıklar veya immünkompetan olma durumu saptanmıştır. Hastane yatışı gereken hastaların ortalama hastane yatış günü 21,5 olarak bulunmuştur. Hastaların %18,2'si atak sırasında ölmüştür.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (n=302)

Yaş, yıl ortalama (minimum-maksimum)		48,5 (18-91)
Yaş	18-30 n (%)	50 (16,6)
	31-50 n (%)	106 (35,1)
	51-65 n (%)	79 (26,2)
	65+ n (%)	67 (22,2)
Kadın cinsiyet n (%)		127 (42,1)
Altta yatan hastalık	İBH n (%)	87 (28,8)
	SON n (%)	23 (7,6)
	HKHN n (%)	44 (14,6)
	Solid organ malignitesi n (%)	39 (12,9)
	HKHN dışı hematolojik malignite n (%)	17 (5,6)
	HIV/AIDS n (%)	15 (5,0)
	Romatolojik&Otoimmün hastalık/primer immün yetmezlik n (%)	40 (13,3)
	Dahili komorbidite/immünkompetan konak n (%)	37 (12,3)
Hasta yatış günü ortalama (minimum-maksimum)		21,5 (0-164)
Ölüm n (%)		55 (18,2)

Hasta özelliklerine göre CMV-GİH tanısı alma durumları Tablo 4.2'de verilmiştir. CMV-GİH tanısı alan hastalar istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha ileri yaşlıydılar ($p<0,001$). CMV-GİH tanısı alan ve almayan hastalar arasında cinsiyet ve altta yatan hastalıklar açısından fark bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,188$ ve $p=0,252$).

CMV-GİH tanısı alan ve almayan hastalar arasında tanı gruplarının homojen olduğu söylenebilir. CMV-GİH tanısı alan ve almayan İBH tanılı hastalarda ülseratif kolit ve Crohn hastalığı sıklığı bakımından fark bulunmamıştır ($p=0,770$). Sistemik steroid kullanımının CMV-GİH pozitif hasta grubunda CMV-GİH negatif hasta grubuna göre daha fazla olduğu saptanmış ($p<0,001$), iki grup arasında azatioprin, mikofenolat mofetil, siklosporin ve takrolimus kullanım sıklıkları açısından fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). CMV-GİH pozitif grupta ikiden fazla immünsupresif ilaç kullanımının CMV-GİH negatif gruba göre daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,015$). İki grup arasında allojeneik ya da otolog HKHN yapılması açısından fark yoktu ($p=0,999$).

Tablo 4.2. Hasta özelliklerine göre CMV-GİH tanısı alma durumları*

		CMV-GİH pozitif n=125	CMV-GİH negatif n=177	Toplam n	p değeri
Yaş, yıl		58 (29)	43 (27)	-	<0,001
Yaş	18-30 n (%)	16 (32)	34 (68)	50	<0,001
	31-50 n (%)	31 (29,2)	75 (70,8)	106	
	51-65 n (%)	39 (49,4)	40 (50,6)	79	
	65+ n (%)	39 (58,2)	28 (41,8)	67	
Cinsiyet	Erkek n (%)	78 (44,6)	97 (55,4)	175	0,188
	Kadın n (%)	47 (37)	80 (63)	127	
Altta yatan hastalık	İBH n (%)	40 (46)	47 (54)	87	0,252
	SON n (%)	9 (39,1)	14 (60,9)	23	
	HKHN n (%)	11 (25)	33 (75)	44	
	Solid organ malignitesi n (%)	21 (53,9)	18 (46,1)	39	
	HKHN dışı hematolojik malignite n (%)	6 (35,3)	11 (64,7)	17	
	HIV/AIDS n (%)	6 (40)	9 (60)	15	
	Otoimmünite / primer immün yetmezlik n (%)	15 (37,5)	25 (62,5)	40	
	Dahili komorbidite / immünkompetan konak n (%)	17 (46)	20 (54)	37	
İBH türü	Ülseratif kolit n (%)	33 (47,1)	37 (52,9)	70	0,658
	Crohn hastalığı n (%)	7 (41,2)	10 (58,8)	17	
Sistemik steroid kullanımı n (%)		70 (53)	62 (47)	132	0,001
Azatioprin kullanımı n (%)		31 (54,4)	26 (45,6)	57	0,027
Mikofenolat mofetil kullanımı n (%)		10 (35,7)	18 (64,3)	28	0,522
Siklosporin kullanımı n (%)		9 (32,1)	19 (67,9)	28	0,297
Takrolimus kullanımı n (%)		7 (29,2)	17 (70,8)	24	0,205
İkiden fazla immünsupresif ilaç kullanımı n (%)		70 (48,6)	74 (51,4)	144	0,015
Kök hücre nakil türü	Allojeneik nakil n (%)	10 (25)	30 (75)	40	0,999
	Otolog nakil n (%)	1 (25)	3 (75)	4	

*Tabloda nicel değişkenler için ortanca (çeyrekler arası genişlik), nitel değişkenler için sıklık (yüzde) verilmiştir.

GİS dışı CMV organ tutulumu olan hastalarda tutulum bölgelerinin sıklık dağılımları Tablo 4.3'te verilmiştir. HIV/AIDS tanılı CMV-GİH pozitif 6 hastanın 3'ünde göz tutulumunun olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.3. GİS dışı CMV organ tutulumu olan hastalarda tutulum bölgelerinin sıklık dağılımları

	CMV-GİH pozitif n=12	CMV-GİH negatif n=4	p değeri
Göz n (%)	4 (33,3)	1 (25)	0,234
Akciğer n (%)	4 (33,3)	1 (25)	
Santral sinir sistemi n (%)	2 (16,7)	2 (50)	
Böbrek n (%)	1 (8,3)	0 (0)	
Karaciğer n (%)	1 (8,3)	0 (0)	

İBH tanısı olan hastalarda CMV-GİH pozitif olan ve olmayan iki grup arasında sistemik steroid kullanımı ve steroid refrakter hastalığa sahip olma durumları açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. İBH grubunda sistemik steroid kullanımı ve steroid tedavisine yanıtızsızlık durumuna göre CMV-GİH tanısı alma durumları

	CMV-GİH pozitif n=47	CMV-GİH negatif n=40	Toplam n	p değeri
Steroide refrakterlik durumu n (%)	17 (60,7)	11 (39,3)	28	0,057
Sistemik steroid kullanımı n (%)	22 (56,4)	17 (43,6)	39	0,078

HKHN alıcılarında CMV-GİH pozitif olan ve olmayan gruplar arasında GVHD ve GİS GVHD varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. HKHN alıcısı hasta grubunda GVHD varlığı ve GİS GVHD varlığına göre CMV-GİH tanısı alma durumları

	CMV-GİH pozitif n=11	CMV-GİH negatif n=33	Toplam n	p değeri
HKHN grubunda GVHD varlığı n (%)	8 (27,6)	21 (72,4)	29	0,722
HKHN grubunda GİS GVHD varlığı n (%)	5 (25)	15 (75)	20	0,999

CMV-GİH tanısı alan ve almayan iki grup arasında dispepsi dışında gastrointestinal sistem yakınmaları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Dispepsi yakınmasının CMV-GİH pozitif hasta grubunda CMV-GİH negatif hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,017$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Gastrointestinal sistem yakınmalarına göre CMV-GİH tanısı alma durumları

	CMV-GİH pozitif n=125	CMV-GİH negatif n=177	Toplam n	p değeri
Ateş n (%)	34 (42,50)	46 (57,50)	80	0,814
Dispepsi n (%)	17 (62,96)	10 (37,04)	27	0,017
Regürjitasyon n (%)	6 (54,55)	5 (45,45)	11	0,372
Disfaji n (%)	13 (43,33)	17 (56,67)	30	0,820
Odinofaji n (%)	11 (45,83)	13 (54,17)	24	0,645
Karın ağrısı n (%)	54 (42,86)	72 (57,14)	126	0,662
Bulantı-kusma n (%)	36 (36,73)	62 (63,27)	98	0,255
İshal n (%)	65 (36,72)	112 (63,28)	177	0,050
Kabızlık n (%)	8 (61,54)	5 (38,46)	13	0,132
Gastrointestinal kanama n (%)	62 (46,62)	71 (53,38)	133	0,102
Kilo kaybı n (%)	26 (44,07)	33 (55,93)	59	0,642

CMV-GİH tanısı alan ve almayan iki grup arasında endoskopik muayene bulgularından ülser, eksudalı ülser, düzensiz kenarlı ülser, geniş mukozal defekt, kanama ve pankolit olması durumu CMV-GİH pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer endoskopik muayene bulguları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Endoskopik muayene bulgularına göre CMV-GİH tanısı alma durumları

	CMV-GİH pozitif n=125	CMV-GİH negatif n=177	Toplam n	p değeri
Hiperemi/ödem n (%)	82 (40,8)	119 (59,2)	201	0.767
Erozyon n (%)	35 (50,72)	34 (49,28)	69	0.073
Granüler görünüm n (%)	16 (55,17)	13 (44,83)	29	0.113
Ülser n (%)	99 (79,2)	103 (58,2)	202	<0.001
Eksudalı ülser n (%)	41 (60,29)	27 (39,71)	68	<0.001
Aftöz ülser n (%)	6 (40)	9 (60)	15	0.911
Düzensiz kenarlı ülser n (%)	25 (75,76)	8 (24,24)	33	<0.001
Geniş mukozal defekt n (%)	46 (90,2)	5 (9,8)	51	<0.001
Psödopolip n (%)	12 (50)	12 (50)	24	0.372
Tümör/polipoid oluşum n (%)	9 (39,13)	14 (60,87)	23	0.819
Frajil mukoza n (%)	21 (40,38)	31 (59,62)	52	0.871
Submukozal damar ağlarında silinme n (%)	21 (45,65)	25 (54,35)	46	0.524
Kanama n (%)	21 (56,76)	16 (43,24)	37	0.043
Pankolit n (%)	19 (67,86)	9 (32,14)	28	0.003
Perforasyon n (%)	9 (56,25)	7 (43,75)	16	0.215

CMV-GİH tanısı alan ve almayan iki grup arasında gastrointestinal sistem tutulum bölgelerinin sıklığı bakımından ileum tutulumunun CMV-GİH negatif grupta istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla olması dışında fark bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Gastrointestinal sistem tutulum bölgelerinin dağılım sıklığına göre CMV-GİH tanısı alma durumları

	CMV-GİH pozitif n=125	CMV-GİH negatif n=177	Toplam n	p değeri
Özofagus n (%)	18 (38,3)	29 (61,7)	47	0,639
Mide n (%)	21 (44,68)	26 (55,32)	47	0,618
Duodenum n (%)	5 (25)	15 (75)	20	0,124
Üst GİS n (%)	38 (40,86)	55 (59,14)	93	0,901
İleum n (%)	9 (23,68)	29 (76,32)	38	0,018
Çekum n (%)	7 (35)	13 (65)	20	0,548
Kolon n (%)	71 (40,8)	103 (59,2)	174	0,809
Rektum n (%)	30 (38,46)	48 (61,54)	78	0,542
Alt GİS n (%)	96 (41,56)	135 (58,44)	231	0,915

CMV-GİH pozitif hastaların endoskopik biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerinde inklüzyon cisimciklerinin saptanma oranı %32, sitomegali ve/veya dev hücre reaksiyonunun saptanma oranı %12 olarak bulunmuştur. Doku küçülmesi nedeniyle bir hastaya ait biyopsi materyalinde immünohistokimyasal inceleme yapılamamıştır. Kalan 124 CMV-GİH pozitif hastanın %96'sında pozitif immünohistokimyasal boyanma olduğu görülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. CMV-GİH pozitif hasta grubunda tanısal olarak karakteristik histopatolojik bulguların sıklığı

	n (%)
İnklüzyon cisimcikleri n=125	40 (32)
Sitomegali/dev hücre n=125	15 (12)
Pozitif immünohistokimyasal boyanma n=124	119 (96)

Çalışmaya dahil edilen 302 hasta içerisinde 136 kişinin CMV IgG ve 129 kişinin CMV IgM sonucuna ulaşılabilmiş olup, 134 hastanın CMV IgG sonucunun pozitif olduğu belirlenmiş ve seropozitiflik oranı %98 olarak hesaplanmıştır. Sonucu negatif gelen iki hasta da CMV-GİH negatif gruptadır. CMV-GİH pozitif grupta seropozitiflik oranı %100'dür. Tüm hastalara ait serolojik bilgiler Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların serolojik profiline göre CMV-GİH tanısı alma durumları

	CMV-GİH pozitif n=125	CMV-GİH negatif n=177	Toplam n
CMV IgG pozitif	50	84	134
CMV IgG negatif	0	2	2
CMV IgM negatif	40	76	116
CMV IgM pozitif	7	6	13

CMV-GİH pozitif ve negatif olan hastalarda incelenen laboratuvar parametreleri bakımından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerlerine göre CMV-GİH tanısı alma durumları

	CMV-GİH pozitif *	CMV-GİH pozitif n	CMV-GİH negatif *	CMV-GİH negatif n	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	10,1 (3,1)	125	10,9 (3,6)	177	0,288
Anemi	99 (43,0)	125	131 (57,0)	177	0,297
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6,7 (4,4)	125	6,9 (5,6)	177	0,439
Lökositoz olmaması	95 (43,2)	125	125 (56,8)	177	0,301
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,1 (1,3)	125	1,2 (1,1)	177	0,078
Lenfopeni	58 (46,0)	125	68 (54,0)	177	0,166
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,6 (4,2)	125	4,7 (4,6)	177	0,807
Eozinofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,03 (0,12)	125	0,1 (0,1)	177	0,439
Eozinopeni	67 (45,9)	125	79 (54,1)	177	0,125
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	227 (193)	125	220 (191)	177	0,951
CRP (mg/dL)	3,32 (7,52)	121	3,49 (8,09)	169	0,486
CRP yüksekliği	98 (41,5)	121	138 (58,5)	169	0,886
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	26 (32,0)	121	24 (32,5)	168	0,760
Sedimentasyon yüksekliği	69 (42,6)	121	93 (57,4)	168	0,778
Alanin amino transferaz (U/L)	16 (19)	125	16 (20)	177	0,935
Aspartat amino transferaz (U/L)	22 (12,5)	124	20 (16,0)	177	0,434
Alkalen fosfataz (U/L)	91,5 (76)	124	86,0 (67)	175	0,216
Gama glutamat transferaz (U/L)	39 (87)	123	36 (71)	175	0,373
Albümin (g/dL)	2,89 (1,19)	125	3,11 (1,15)	171	0,134
Hipoalbüminemi	91 (44,0)	125	116 (56,0)	171	0,358
Total bilirubin (mg/dL)	0,58 (0,47)	121	0,59 (0,43)	172	0,369
Kreatinin (mg/dL)	0,73 (0,42)	125	0,75 (0,57)	174	0,295
CD4+ T lenfosit (hücre/mm ³)	29 (87)	6	134 (112)	9	0,077
CD4+ T lenfosit sayısı < 50 hücre/mm ³	3 (42,9)	6	4 (57,1)	9	0,999

*Tabloda nicel değişkenler için ortanca (çeyrekler arası genişlik), nitel değişkenler için sıklık (yüzde) verilmiştir.

Hastaların tedavisi amacıyla sırasıyla en sık gansiklovir, valgansiklovir ve foskarnet kullanıldığı görülmüştür (Tablo 4.12). CMV-GİH pozitif hastaların antiviral kullanım süresi ortanca 21 gün, minimum 0 ve maksimum 112 gündür.

Tablo 4.12. CMV-GİH pozitif hastaların tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların kullanım sıklıkları (n=100)

Gansiklovir n (%)	82 (82)
Valgansiklovir n (%)	37 (37)
Foskarnet n (%)	4 (4)

İzlem parametrelerine bakıldığında antiviral tedavi almış ve almamış olan CMV-GİH pozitif olgularda kontrol endoskopik muayene bulguları ve kontrol endoskopik biyopsi örneğinin histopatolojik (sitomegali/dev hücre, inklüzyon cisimciklerinin kaybolması) ve immünohistokimyasal olarak virüsten temizlenme (immünohistokimyasal boyamanın negatifleşmesi) oranları arasında anlamlı fark yokken klinik bulgularda düzelmenin antiviral tedavi alan CMV-GİH pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. İzlem sonucunda CMV-GİH pozitif hasta grubunda antiviral tedavi alma durumlarına göre endoskopik muayene bulgularında iyileşme, histopatolojik bulgulara CMV açısından negatifleşme ve klinik bulgulara iyileşme sıklıkları

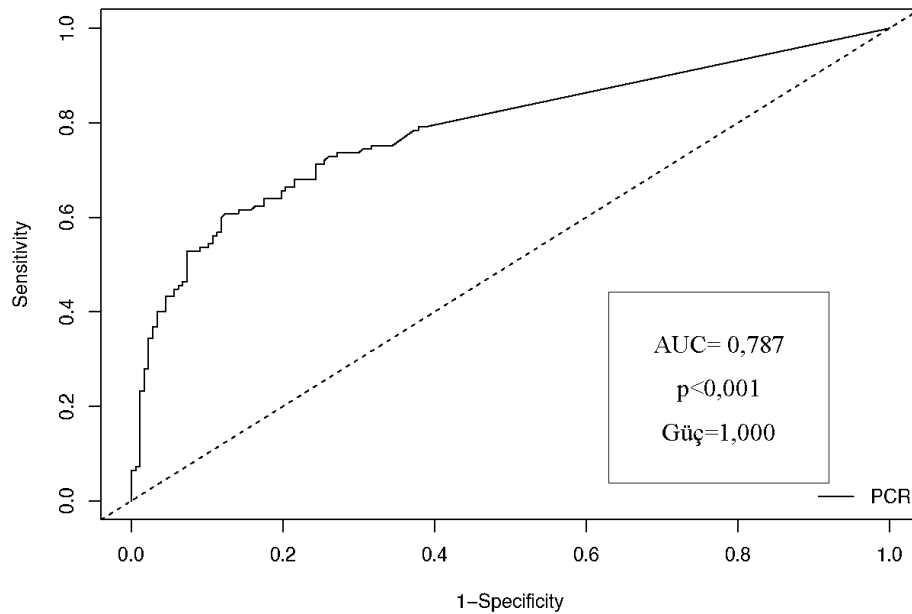
	Antiviral tedavi alan CMV-GİH pozitif n=100	Antiviral tedavi almayan CMV-GİH pozitif n=25	p değeri
Endoskopik muayene bulgularında iyileşme var n (%)	32 (68,1)	6 (46,2)	0,197
Endoskopik muayene bulgularında iyileşme yok n (%)	15 (31,9)	7 (53,8)	
Kontrol endoskopik muayene yapılmış hasta sayısı n	47	13	
Histopatolojik bulgulara CMV açısından negatifleşme var n (%)	33 (91,7)	7 (100)	0,999
Histopatolojik bulgulara CMV açısından negatifleşme yok n (%)	3 (8,3)	0 (0)	
Kontrol endoskopik biyopsi alınmış hasta sayısı n	36	7	
Klinik bulgulara iyileşme var n (%)	80 (80)	10 (40)	<0,001
Klinik bulgulara iyileşme yok n (%)	20 (20)	15 (60)	
Antiviral tedavi alan CMV-GİH pozitif hasta sayısı n	100	25	

CMV-GİH pozitif ve negatif hasta grupları arasında hastalık atağı sırasında cerrahi girişim gereksinimi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmazken hasta yatış günü ve hastalık atağı sırasında ölüm gerçekleşmesi son noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Cerrahi gereksinimi, hasta yatış günü ve ölüm sonlanım noktalarına göre CMV-GİH tanısı alma durumlarının karşılaştırılması

	CMV-GİH pozitif n=125	CMV-GİH negatif n=177	Toplam n	p değeri
Cerrahi gerekliliği n (%)	14 (58,3)	10 (41,7)	24	0,079
Hasta yatış günü ortanca (çeyrekler arası genişlik)	33 (54)	17 (25)	-	0,002
Ölüm n (%)	31 (56,4)	24 (43,6)	55	0,013

Plazma CMV virüs yükü istemi ile endoskopik biyopsi örneği alınmasına kadar geçen süre ortanca 5 gün, minimum 0 ve maksimum 45 gündür. CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri Youden indeksine göre 272 kopya/mL olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan Şekil 4.1’de, belirlenen eşik değere (272 kopya/mL) göre testin performans ölçütleri Tablo 4.15’te verilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.15. CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü için belirlenen optimal eşik değerin (272 kopya/mL) performans ölçütleri

	Değer	%95 Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Duyarlılık	0,608	0,517	0,694
Özgüllük	0,876	0,818	0,920
Pozitif Kestirim Değeri	0,776	0,688	0,835
Negatif Kestirim Değeri	0,760	0,686	0,839

CMV-GIH varlığını maksimum özgüllükle saptayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri 611 kopya/mL olarak belirlenmiştir. Bu durumda elde edilen performans ölçütleri Tablo 4.16’da verilmiştir.

Tablo 4.16. CMV-GİH varlığını maksimum özgüllükle saptayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri (611 kopya/mL) için performans ölçütleri

	Değer	%95 Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Duyarlılık	0,528	0,437	0,618
Özgüllük	0,927	0,878	0,960
Pozitif Kestirim Değeri	0,835	0,743	0,880
Negatif Kestirim Değeri	0,735	0,658	0,842

CMV-GIH varlığını maksimum duyarlılıkla saptayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri 9 kopya/mL olarak belirlenmiştir. Bu durumda elde edilen performans ölçütleri Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. CMV-GİH varlığını maksimum duyarlılıkla saptayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri (9 kopya/mL) için performans ölçütleri

	Değer	%95 Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
Duyarlılık	0,792	0,710	0,859
Özgüllük	0,621	0,546	0,693
Pozitif Kestirim Değeri	0,596	0,519	0,703
Negatif Kestirim Değeri	0,809	0,731	0,853

Çalışmaya dahil edilen hastaların altta yatan hastalıklarına göre CMV-GİH açısından dağılımı Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4.18. Hastaların altta yatan hastalıklarına göre CMV-GİH açısından dağılımı

	CMV-GİH pozitif n=125	CMV-GİH negatif n=177	Toplam n
1: İBH n (%)	40 (46)	47 (54)	87
2: SON n (%)	9 (39,1)	14 (60,9)	23
3: HKHN n (%)	11 (25)	33 (75)	44
4: Solid organ malignitesi n (%)	21 (53,9)	18 (46,1)	39
5: HKHN dışı hematolojik malignite n (%)	6 (35,3)	11 (64,7)	17
6: HIV/AIDS n (%)	6 (40)	9 (60)	15
7: Romatolojik, otoimmün hastalık ve primer immün yetmezlik n (%)	15 (37,5)	25 (62,5)	40
8: Dahili komorbidite ve immünkompetan konak n (%)	17 (46)	20 (54)	37

Altta yatan hastalık tanı grupları için yapılan alt grup analizlerinde CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri hesaplanması için kullanılan ROC eğrisi altında kalan alanların her birinin 0,70’ten büyük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Altta yatan hastalık tanı gruplarına göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değeri tayininde ROC eğrisi altında kalan alanlar

Primer hastalık kodu	AUC	p	%95 Güven Aralığı
1: İBH	0,706	0,001	[0,595-0,818]
2: SON	0,885	0,002	[0,719-1,000]
3: HKHN	0,927	<0,001	[0,808-1,000]
4: Solid organ malignitesi	0,741	0,010	[0,580-0,901]
5: HKHN dışı hematolojik malignite	0,864	0,016	[0,689-1,000]
6: HIV/AIDS	0,907	0,010	[0,756-1,000]
7: Romatolojik, otoimmün hastalık ve primer immün yetmezlik	0,900	<0,001	[0,791-1,000]
8: Dahili komorbidite ve immünkompetan konak	0,710	0,029	[0,533-0,888]

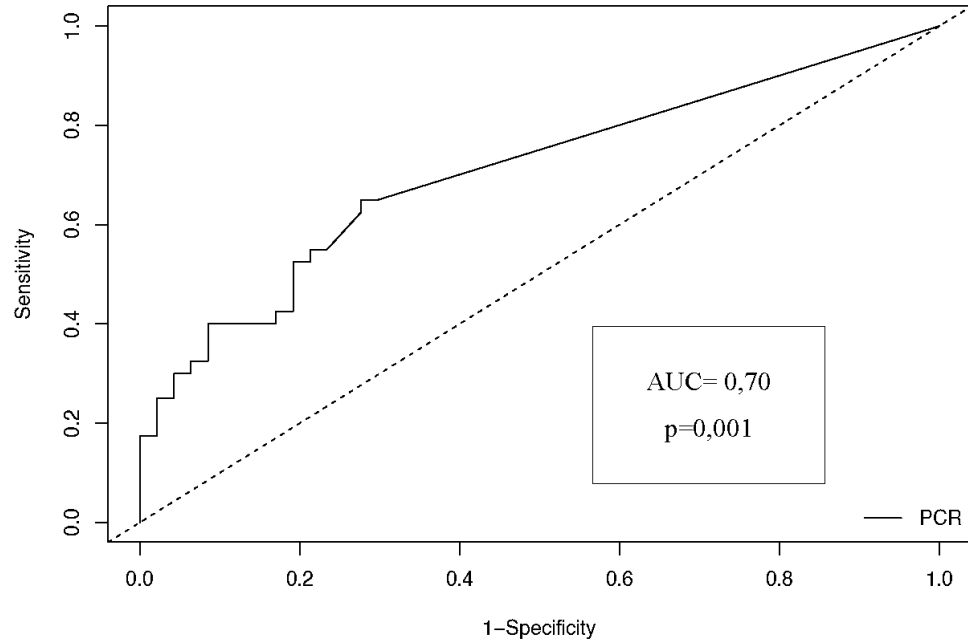
Altta yatan hastalık tanı gruplarına özgü alt grup analizlerinde post hoc güç değerleri Tablo 4.20’de gösterilmiş olup dahili komorbidite ve immünkompetan konak (8 numaralı tanı kodlu) hasta grubunda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü eşik değerinin post hoc güç değeri %80’in altında kaldığı için bu gruba ait eşik değeri verilmemiştir.

Tablo 4.20. Altta yatan hastalık tanı gruplarına özgü alt grup analizlerinde post hoc güç değerleri

	AUC	CMV-GİH pozitif n=125	CMV-GİH negatif n=177	Güç
1: İBH	0,706	40	47	0,933
2: SON	0,885	9	14	0,955
3: HKHN	0,927	11	33	1,000
4 ve 5: Solid organ malignitesi ve HKHN dışı hematolojik malignite	0,777	27	29	0,972
6: HIV/AIDS	0,907	6	9	0,881
7: Romatolojik, otoimmün hastalık ve primer immün yetmezlik	0,900	15	25	1,000
8: Dahili komorbidite ve immünkompetan konak	0,710	17	20	0,622

İBH tanısı olan (1 numaralı tanı kodlu) hasta grubunda Youden indeksine göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal

eşik değeri 9 kopya/mL olarak belirlenmiş, eğri altında kalan alan Şekil 4.2’de, testin performans ölçütleri Tablo 4.21’de verilmiştir.

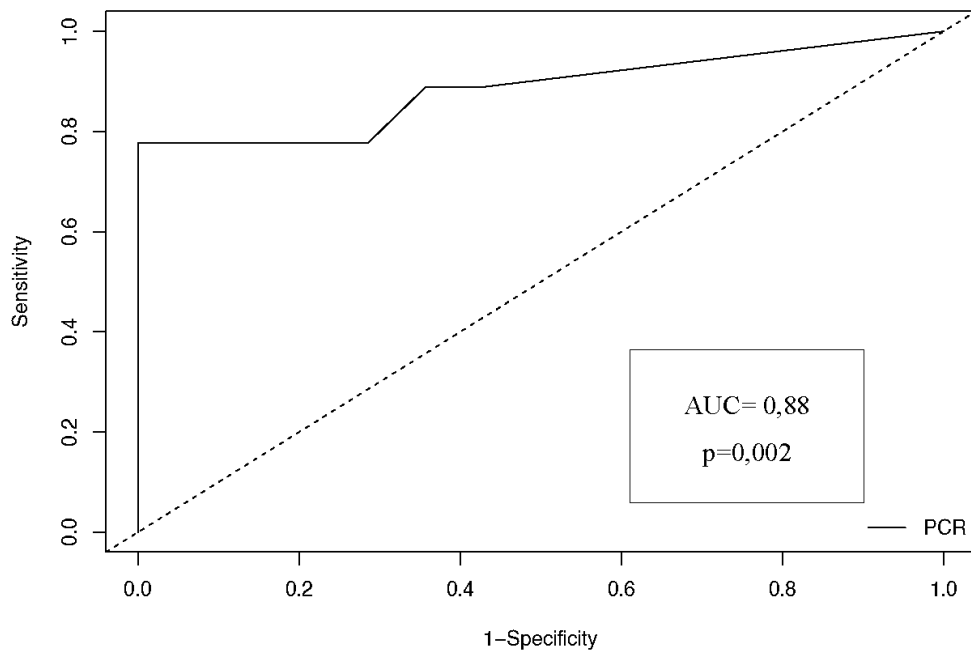


Şekil 4.2. İBH tanısı olanlarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.21. İBH tanısı olanlarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (9 kopya/mL) için testin performans ölçütleri

Duyarlılık	0,650
Özgüllük	0,723
Pozitif kestirim değeri	0,667
Negatif kestirim değeri	0,708

SON alıcıları olan (2 numaralı tanı kodlu) alt grupta Youden indeksine göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri 298 kopya/mL olarak belirlenmiş, eğri altında kalan alan Şekil 4.3’te, testin performans ölçütleri Tablo 4.22’de verilmiştir.

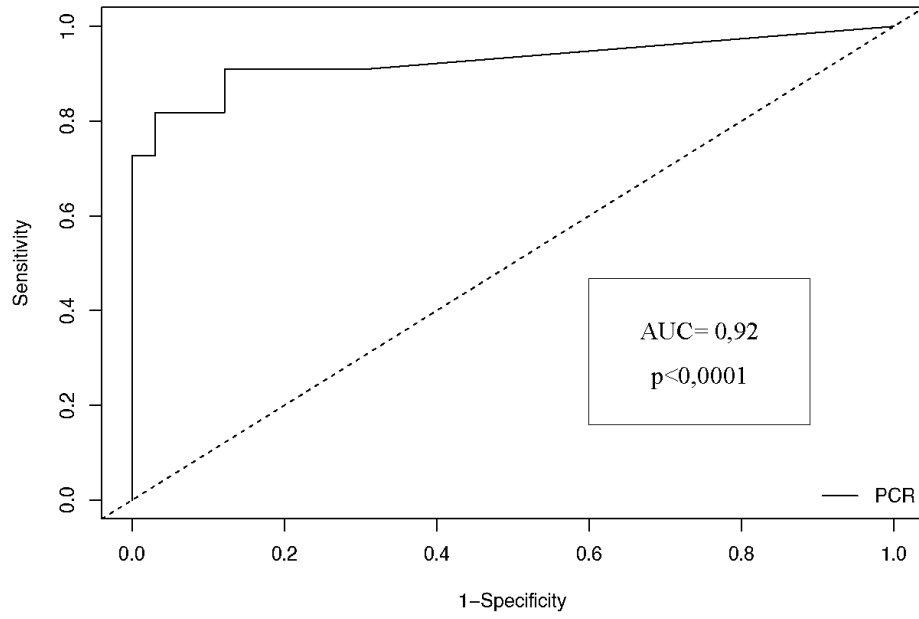


Şekil 4.3. SON alıcılarında plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.22. SON alıcılarında CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (298 kopya/mL) için testin performans ölçütleri

Duyarlılık	0,778
Özgüllük	1,000
Pozitif kestirim değeri	1,000
Negatif kestirim değeri	0,875

HKHN alıcıları olan (3 numaralı tanı kodlu) alt grupta Youden indeksine göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal kesim noktaları 290 kopya/mL ve 875 kopya/mL olarak belirlenmiş, eğri altında kalan alan Şekil 4.4'te, testin performans ölçütleri Tablo 4.23'te verilmiştir.

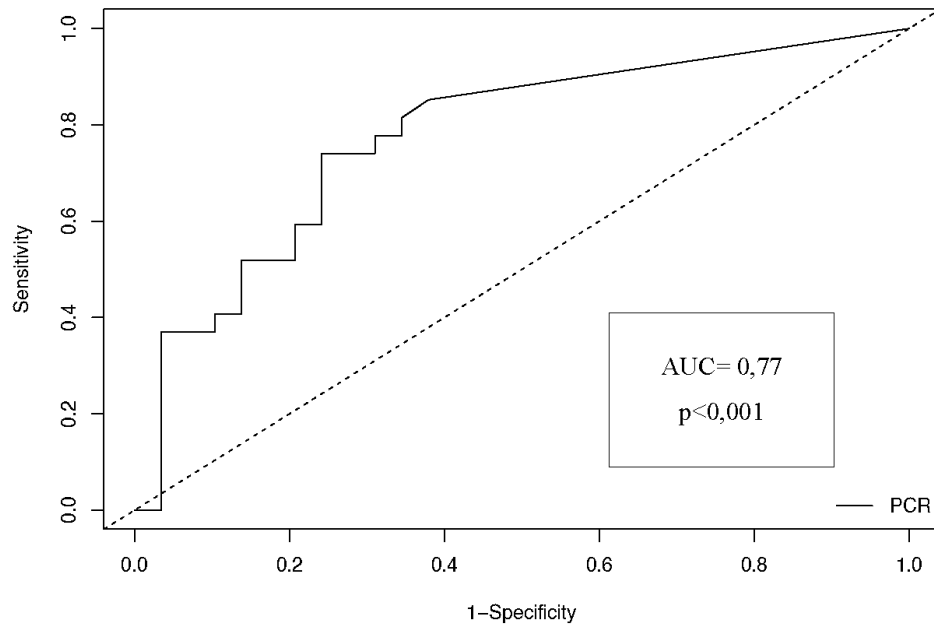


Şekil 4.4. HKHN alıcılarında plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.23. HKHN alıcılarında CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (290 ve 875 kopya/mL) için testin performans ölçütleri

	Eşik değeri 290 kopya/mL	Eşik değeri 875 kopya/mL
Duyarlılık	0,909	0,818
Özgüllük	0,879	0,970
Pozitif kestirim değeri	0,714	0,900
Negatif kestirim değeri	0,967	0,941

Solid organ malignitesi ve HKHN dışı hematolojik malignitesi olan (4 ve 5 numaralı tanı kodlu) hastaların bulunduğu alt grupta Youden indeksine göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri 124 kopya/mL olarak belirlenmiş, eğri altında kalan alan Şekil 4.5'te, testin performans ölçütleri Tablo 4.24'te verilmiştir.

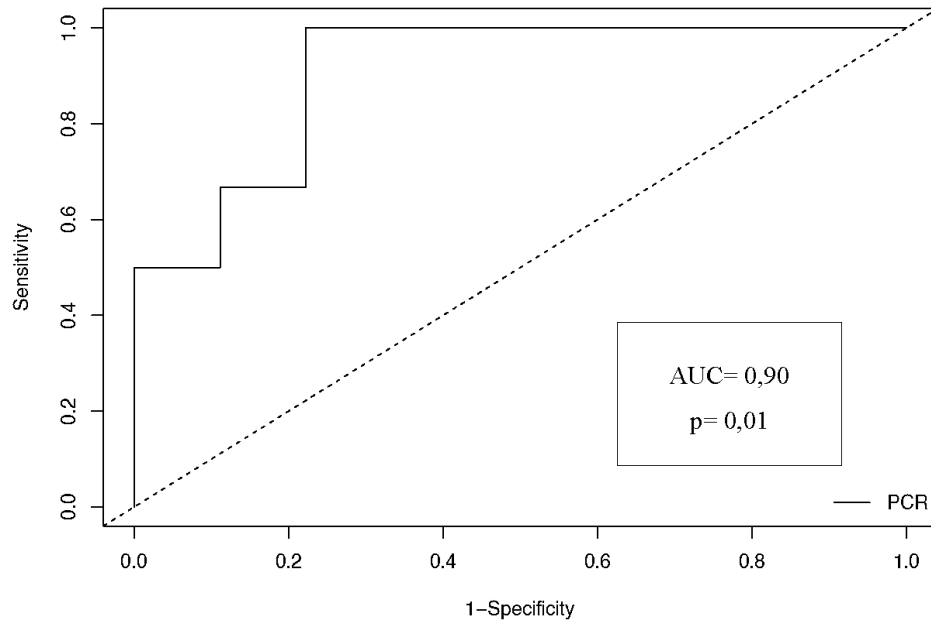


Şekil 4.5. Solid organ malignitesi ve HKHN dışı hematopoetik malignitesi olan hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.24. Solid organ malignitesi ve HKHN dışı hematolojik malignitesi olan hastalarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (124 kopya/mL) için testin performans ölçütleri

Duyarlılık	0,741
Özgüllük	0,759
Pozitif kestirim değeri	0,741
Negatif kestirim değeri	0,759

HIV/AIDS olgularının bulunduğu (6 numaralı tanı kodlu) alt grupta Youden indeksine göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri 1447 kopya/mL olarak belirlenmiş, eğri altında kalan alan Şekil 4.6’da ve testin performans ölçütleri Tablo 4.25’te verilmiştir.

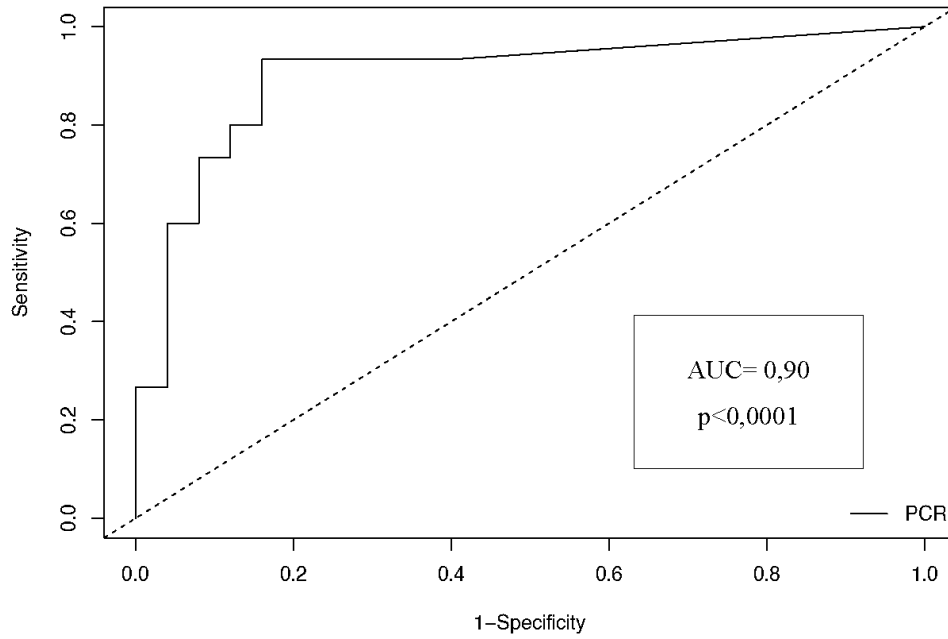


Şekil 4.6. HIV/AIDS olgularında plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.25. HIV/AIDS olgularında CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (1447 kopya/mL) için testin performans ölçütleri

Duyarlılık	1,000
Özgüllük	0,778
Pozitif kestirim değeri	0,750
Negatif kestirim değeri	1,000

Romatolojik, otoimmün hastalık ve primer immün yetmezlik tanısı olan (7 numaralı tanı kodlu) hastalarda Youden indeksine göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri 86 kopya/mL olarak belirlenmiş, eğri altında kalan alan Şekil 4.7’de, testin performans ölçütleri Tablo 4.26’da verilmiştir.



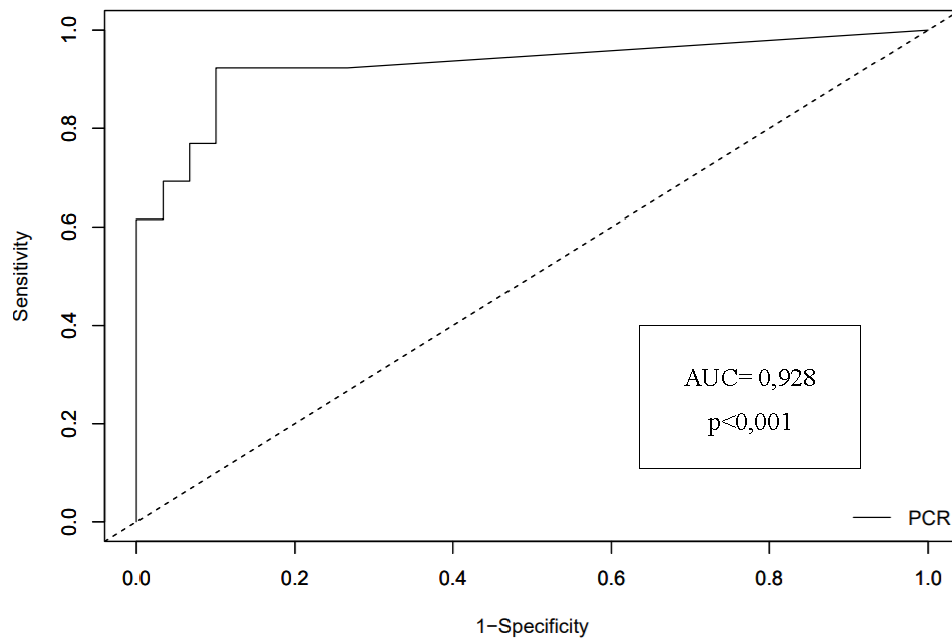
Şekil 4.7. Romatolojik, otoimmün hastalığı olanlarda ve primer immün yetmezlikli hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.26. Romatolojik, otoimmün hastalık ve primer immün yetmezlik tanısı olan hastalarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (86 kopya/mL) için testin performans ölçütleri

Duyarlılık	0,933
Özgüllük	0,840
Pozitif kestirim değeri	0,778
Negatif kestirim değeri	0,955

Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonlarından korunmak amacıyla en fazla 3 gr/gün valasiklovir almakta olan hastalarda Youden indeksine göre CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri 156 kopya/mL olarak belirlenmiş, ROC eğrisi altında kalan alan Şekil 4.8’de, testin performans ölçütleri Tablo 4.27’de verilmiştir.

Belirlenen CMV virüs yükü eşik değeri (156 kopya/mL) için post hoc güç değeri 0,999 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.8. Valasiklovir alan hastalarda plazma CMV virüs yükü ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.27. Valasiklovir almakta olan hastalarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri (156 kopya/mL) için testin performans ölçütleri

Duyarlılık	0,923
Özgüllük	0,900
Pozitif kestirim değeri	0,800
Negatif kestirim değeri	0,964

CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilmek amacıyla kullanılması hedeflenen skorlama sistemini kurmak üzere, tek değişkenli analizler sonucunda $p<0,05$ ve $p<0,20$ olan değişkenler (erozyon ve granüler görünüm) de dikkate alınarak backward eleme yöntemi ile Tablo 4.28’de yer alan lojistik regresyon modeline ulaşılmıştır. Endoskopik muayenede erozyon görülmesi ve granüler görünüm saptanması değişkenlerinin p değerleri 0,05’ten büyük fakat 0,20’den küçük olduğundan, bu değişkenlerin güven aralığı 1’i de içermektedir. Tek değişkenli analizlerde 65 yaş üzerinde olmanın CMV-GİH varlığı riskini 2,22 kat, sistemik

steroid kullanıyor olmanın 2,36 kat artırdığı, endoskopik muayenede ülser görülmesinin 2,73 kat, endoskopik muayenede pankolit saptanmasının 3,34 kat, endoskopik muayenede erozyon görülmesinin 1,63 kat, endoskopik muayenede granüler görünüm olmasının ise 1,85 kat yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. CMV-GİH varlığı ile olası ilişkileri bulunan faktörlerin tek değişkenli analizlerdeki ağırlıkları

	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı
+65 yaş	2,22	1,28-3,83
Sistemik steroid kullanımı	2,36	1,47-3,74
Erozyon	1,63	0,95-2,80
Ülser	2,73	1,61-4,62
Pankolit	3,34	1,46-7,67
Granüler görünüm	1,85	0,85-4,00

Yapılan çok değişkenli analiz sonucunda bir lojistik regresyon modeli kurularak tanısal bir skorum sistemi oluşturulmuştur. Kullanılan istatistik analiz programında p değeri $<0,10$ olan değişkenler modele otomatik olarak dahil edilmiştir. Bu sebeple modele dahil olan bazı değişkenlerin güven aralığı 1'i de içermektedir. Skorum sisteminde yer alan parametreler yaş, steroid kullanımı, endoskopik muayene bulguları ve takipte CMV virüs yükü kopya/mL değerinin on tabanında logaritması ($\log_{10}$) cinsinden bir birimden fazla artış göstermesidir. Bu skorlamaya göre 65 yaş üzerinde olmak 8 puan, sistemik steroid kullanıyor olmak 5 puan, endoskopik muayenede erozyon görülmesi 9 puan, endoskopik muayenede ülser görülmesi 11 puan, endoskopik muayenede pankolit saptanması 6 puan, endoskopik muayenede granüler görünüm olması 10 puan ve virüs yükü izleminde 1 $\log_{10}$ kopya/mL artış olması durumunda ise 7 puan elde edilmektedir. Skorum sistemine ilişkin detaylar Tablo 4.29'da sunulmuştur.

Tablo 4.29. CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skarlama sistemi

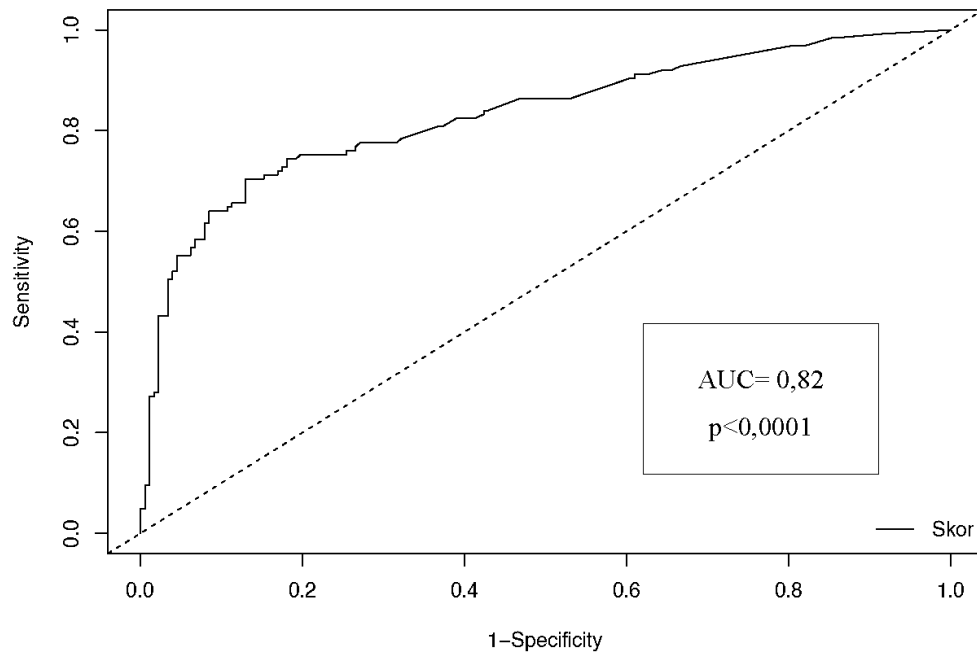
		β	SH(β)	p	Exp(β)	%95 Güven Aralığı		Skor
						Alt Sınır	Üst Sınır	
	Sabit	-2,884	0,372	<0,001	0,056			
Yaş	Tanı yaşı (+65 yaş)	0,827	0,349	0,018	2,285	1,153	4,531	8
İlaç kullanımı	Sistemik steroid kullanımı	0,511	0,300	0,088	1,668	0,926	3,002	5
Endoskopik muayene bulguları	Erozyon	0,863	0,324	0,008	2,369	1,256	4,472	9
	Ülser	1,071	0,533	0,045	2,917	1,026	8,299	11
	Pankolit	0,602	0,348	0,084	1,826	0,922	3,616	6
	Granüler görünüm	0,956	0,480	0,046	2,602	1,015	6,673	10
Virüs yükü izlemi	Takipte plazma CMV virüs yükünde >1 log₁₀ kopya/mL artış	0,723	0,100	<0,001	2,060	1,694	2,505	7

Çalışmanın örnekleme üzerinde elde edilen skora ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.30’da sunulmuştur.

Tablo 4.30. CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skarlama sistemine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	Ortanca
Skor	24,24	15,38	0	68,16	21,09

Elde edilen lojistik regresyon modelinin geçerliliği, R programında bulunan rms paketi yardımıyla incelenmiştir. Bootstrap yöntemi (tekrar sayısı=1000) kullanılarak elde edilen c indeksi 0,825, p değeri <0,0001 (%95 Güven aralığı: 0,776-0,871) bulunmuştur. CMV-GİH tanısı koyabilmek için kullanılan skorun Youden indeksine göre optimal eşik değeri 28,1 olarak belirlenmiş, eğri altında kalan alan Şekil 4.9’da ve testin performans ölçütleri Tablo 4.31’de verilmiştir.



Şekil 4.9. CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skarlama sistemine ait ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan

Tablo 4.31. CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen tanı skorunun optimal eşik değeri (28,1) için testin performans parametreleri

Duyarlılık	0,704
Özgüllük	0,870
Pozitif kestirim değeri	0,793
Negatif kestirim değeri	0,806

CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skorun CMV-GİH varlığını maksimum özgüllükle saptayabilecek eşik değeri 37,4 olarak belirlenmiş, testin performans ölçütleri Tablo 4.32’de sunulmuştur.

Tablo 4.32. CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skorun CMV-GİH varlığını maksimum özgüllükle saptayabilecek eşik değeri (37,4) için testin performans parametreleri

Duyarlılık	0,520
Özgüllük	0,960
Pozitif kestirim değeri	0,903
Negatif kestirim değeri	0,739

CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skorun CMV-GİH varlığını maksimum duyarlılıkla saptayabilecek eşik değeri 17 olarak belirlenmiş, testin performans ölçütleri Tablo 4.33'te verilmiştir.

Tablo 4.33. CMV-GİH tanısını tahmin etmek üzere önerilen skorun CMV-GİH varlığını maksimum duyarlılıkla saptayabilecek eşik değeri (17) için testin performans parametreleri

Duyarlılık	0,864
Özgüllük	0,531
Pozitif kestirim değeri	0,565
Negatif kestirim değeri	0,847

Hem plazmada hem dokuda CMV virüs yükü değeri belirlenmiş olan 16 hastalık alt grup üzerinden yapılan korelasyon analizi sonucunda Spearman's rho değeri 0,645 olarak bulunmuş, iki değer arasında orta derecede pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0,007$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, CMV-GİH varlığından şüphelenilen semptomatik hastalarda plazma CMV virüs yükünün CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabileceği eşik değer belirlenmiş; eşik değerın altta yatan hastalıklar açısından farklı gruplarda gösterebileceği değişim ortaya konulmuş ve CMV-GİH varlığını öngörmeye yönelik bir skortlama sistemi geliştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 302 hastanın 125'i CMV-GİH pozitif, 177'si CMV-GİH negatiftir. CMV-GİH varlığını %61 duyarlılık ve %88 özgüllükle tahmin etmeyi sağlayabilecek plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri 272 kopya/mL olarak saptanmıştır. Altta yatan hastalıklara göre gruplar oluşturularak her hastalık için ayrı eşik değerler de elde edilmiştir. CMV-GİH varlığı ile ilişkili olduğu belirlenen faktörler göz önünde bulundurularak tanıda kullanılmak üzere oluşturulan skortlama sisteminin CMV-GİH varlığını %70 duyarlılık ve %87 özgüllükle tahmin edilebileceği ortaya konulmuştur. Çalışmamız CMV son organ hastalığı tablolarından yalnızca gastrointestinal sistem tutulumunu incelemesi, tüm tanı gruplarından hastaları kapsamaması nedeniyle özgündür ve klinik yaklaşımı değiştirebilme potansiyeli ile literatüre katkı sağlayabilecek niteliktedir. CMV seroprevalansının %95'in üzerinde olduğu belirtilmektedir ve çalışmamızda saptanan seropozitiflik oranı (%98) da bu verileri destekler niteliktedir [42].

Daha önce İBH tanılı hastalarda ve HKHN alıcılarında CMV-GİH tanısını tahmin etmek amacıyla doku CMV PCR ile eşik değeri verildiği, HIV/AIDS hastalarında ise organ ve sistem tutulum bölgesi ayrımı yapılmaksızın CMV hastalığı gelişimini tahmin etmek amacıyla serum CMV PCR ile eşik değeri verildiği görülmüştür [18, 162]. Çalışmamızın yapıldığı döneme kadar, solid organ maligniteleri, HKHN alıcısı olmayan hematolojik maligniteler, romatolojik ve otoimmün hastalıklar, primer immün yetmezlikler, yalnızca dahili hastalığı olan immünkompetan hastalar için dokudan veya kandan CMV virüs yükü ile CMV-GİH tanısını ya da herhangi başka bir CMV son organ hastalığını tahmin etmek üzere eşik değeri verilmesine yönelik araştırmaya rastlanmamış, olgu raporu düzeyinde bildirimlerin mevcut olduğu görülmüştür [82, 163-179].

CMV-GİH tablosunu tahmin etmeye yönelik, solid organ nakil alıcıları üzerinde kandan kantitatif PCR ile CMV virüs yükü eşik değeri vermek üzere yapılan

bir çalışmaya rastlanmıştır. Böbrek nakil alıcıları üzerinde 2016-2018 yılları arasında retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada plazma CMV DNA PCR testi ile CMV-GİH için eşik değeri belirlenmiştir. Bu çalışmada 494 böbrek nakil alıcısı taranmış ve 17 CMV-GİH pozitif, 20 CMV-GİH negatif hasta çalışmaya dahil edilmiş, %76,5 duyarlılık, %70 özgüllük, %68 pozitif kestirim değeri ve %78 negatif kestirim değeri ile CMV-GİH tanısını tahmin etmeye yarayan plazma CMV virüs yükü optimal eşik değeri 4,063 IU/mL olarak bulunmuştur ve AUC 0,74 olarak hesaplanmıştır. Endoskopik muayenede en sık görülen makroskopik bulgular sırasıyla eritemli mukozanın eşlik ettiği ülser, eritemli mukozanın eşlik ettiği erozyon, nodüler eritemli mukoza ve aftöz ülser olarak bildirilmiştir. Üst GİS ve alt GİS tutulum sıklıkları benzer bulunmuştur [180]. Bizim çalışmamıza, 9 CMV-GİH pozitif, 14 CMV-GİH negatif solid organ nakil alıcısı dahil edilmiş olup AUC 0,88 olmak üzere %78 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif kestirim değeri ve %87 negatif kestirim değeriyle plazma CMV virüs yükü için optimal eşik değeri 298 kopya/mL bulunmuştur. Bu değer literatür bilgisi ışığında dönüştürüldüğünde (kopya/mLx1,56=IU/mL) 464,88 IU/mL değerine karşılık gelmektedir [60]. Bulgulardaki bu farklılığın, çalışmalarda kullanılan kitlerin analitik duyarlılıklarının farklı oluşundan, plazma CMV virüs yükü için kan örneğinin alınması ile CMV-GİH tanısı koyduran patolojik örneğin alınması arasında geçen sürelerde farklılıkların bulunmasından, çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerinin ve kullanılan istatistik yöntemin farklı oluşundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Histopatolojik CMV-GİH tanısına ek olarak CMV kantitatif PCR kullanımına yönelik test performansını inceleyen bir çalışmada 81 solid organ (böbrek ve karaciğer) nakil alıcısı dahil edilmiş, 20 hastada CMV-GİH saptanmıştır. Ortanca serum CMV virüs yükü 38334 kopya/mL saptanmış ve duyarlılık %85, özgüllük %95 bulunmuştur. Bu çalışmada profilaktik antiviral tedavi alan hastaların dışlanmadığı, süreç içerisinde üç farklı CMV PCR ticari kitinin kullanıldığı ve kitlerin üç farklı saptama eşiğine sahip oldukları göze çarpmaktadır. CMV-GİH pozitif 20 hastadan ikisinin sonucu testin saptama eşiğinin (600 kopya/mL) altında kalmıştır [16]. Bizim çalışmamızda, plazma CMV virüs yükünün kitin saptama eşik değerinin altında kalması nedeniyle sayısal değer elde edilemeyen hastalar ve profilaktik antiviral almakta olanlar çalışma dışı bırakılarak elde edilecek CMV virüs yükü eşik değerinin

güvenilirliğinin artırılması hedeflenmiştir. Pik CMV virüs yükü dikkate alınarak yapılan bir başka çalışmada, CMV hastalığı gelişen 18 hastada (12'sinde tablo CMV-GİH) preemtif tedavi başlanması için uygun görülen optimal eşik değeri 2600 kopya/mL olarak bulunmuştur [181]. Çalışmamızda bulunan farklı sonuç, pik virüs yükünün değil CMV-GİH tanısı konduğu güne en yakın zamandaki virüs yükü değerinin dikkate alınmış olması ile açıklanabilir.

İBH tanılı 47 hastanın ve HKHN alıcısı 61 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada doku CMV virüs yükünün 250 kopya/mL üstünde olmasının CMV-GİH için anlamlı risk faktörü olduğu, anemi ve endoskopik muayenede ülser varlığının CMV-GİH ile anlamlı biçimde yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir [18]. Çalışmamızda anemi varlığı CMV-GİH pozitif hasta grubunda anlamlı ölçüde daha fazla bulunmamış, endoskopik muayenede ülser varlığının ise CMV-GİH pozitif hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunduğu saptanmış, CMV-GİH varlığını öngörmek amacıyla oluşturulan skorlama sisteminde de yer almıştır. Bu çalışmada GVHD varlığı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır ve bu bulgu çalışmamızda da desteklenmiştir.

Doku CMV virüs yükü eşik değeri belirlemeyi amaçlayan başka bir çalışmada, sırasıyla 250 kopya/mg-doku ve $2,5 \log_{10}$ kopya/mg-doku üzerinde değerlerin CMV-GİH tanısını ve steroidde yanıtın zayıf olabileceğini tahmin etmeye yardımcı olabileceği öne sürülmüştür [111, 112]. İBH tanılı hasta grubunda, steroidde refrakter olan ve olmayan iki grup arasında CMV ve Epstein-Barr virüs (EBV) koliti tanısını tahmin etmeye yarayacak virüs yükü eşik değeri ve risk faktörlerinin belirlenmesinin amaçlandığı bir çalışmada 10^3 kopya/ 10^5 -hücre'nin üzerindeki virüs yükünün steroidde refrakter İBH olgularında mukozal enfeksiyon ile viral kolit ayrımında belirleyici olduğu bulunmuştur [182]. Çalışmamızda doku CMV virüs yükü ile plazma CMV virüs yükü arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu bulunmuş olmakla birlikte tüm hastalarda retrospektif olarak doku CMV virüs yükü değişkeninin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Fakat orta düzey pozitif korelasyon neticesinde, verdiğimiz plazma CMV virüs yükü kesim noktalarının dokudaki virüs yükünü ve dolayısıyla hastalık tutulumunu tahmin etmede yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

İBH tanılı 85 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kan CMV PCR ve doku CMV PCR kalitatif pozitifliğinin odds ratio değerlerinin sırasıyla 2,75 ve 20,14 olduğu bulunmuş ve tedaviye antiviral eklenmesi kararı verilirken CMV PCR testinin yol gösterici olabileceği belirtilmiştir [183].

Almanya'nın Münster kentindeki araştırmacıların İBH tanılı hastalarda CMV-GİH tanısı koymak üzere yol gösterici olacak bir skorlama sistemi geliştirmeye çalıştıkları araştırmalarında, çok değişkenli analizler sonunda lojistik regresyon modeliyle yeni bir skorlama sistemi önerilmiştir. Bu modelde hastalık süresi, endoskopik Mayo Skoru, steroid kullanımı ve dozu, TNF-alfa inhibitörü kullanımı ile hastalığın kolondaki tutulum yeri yer almaktadır [184]. Merkezimizde yapılan endoskopik muayenelerde 'endoskopik Mayo Skoru' rutin olarak hesaplanmamaktadır. Bunun yanı sıra, çalışmamızda yalnızca İBH tanılı hastalar için değil tüm hastalar için kullanılabilecek bir model elde edilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız özgün nitelikte ve ortak olarak kullanılabilecek bir model önermektedir. Retrospektif olarak 907 İBH olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, İBH olguları arasında düşük insidansa sahip olan CMV-GİH tablosunun rutin taranmasının getirdiği ek mali yük ve hasta tedavisindeki gecikmeler nedeniyle iki basamaklı skorlama sisteminin (Berlin Skoru ve Münster Skoru) kullanılması ve ardından gerekli ise CMV DNA PCR testinin istenmesi önerilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada CMV-GİH nedeniyle kolektomi gereksinimi oranlarında, hasta yatış günlerinde, morbidite ve mortalite oranlarında artış olduğu da vurgulanmıştır [118]. Çalışmamızda, CMV-GİH varlığında, hastane yatış gününde ve mortalite oranlarında artış olduğu saptanmış olmakla birlikte kolektomi oranında artış gözlenmemiştir. Bu durum, çalışmamıza ait alt grupta İBH tanılı hasta sayısının görece azlığına ve bu hipoteze ait alt grup analizi yapılmamış olmasına bağlanmıştır. Steroide refrakter İBH'nın CMV-GİH için bağımsız risk faktörü olduğuna ilişkin kanıtlar öne sürülmüş ancak çalışmamızda bu yönde bir bulgu elde edilmemiş, bu farkı göstermek için yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşamadığı düşünülmüştür [103].

CMV koliti olgularının retrospektif olarak incelendiği tek merkezli bir çalışmada, biyopsi ile kanıtlanmış dokuz olgu çalışmaya dahil edilmiş ve klinik, radyolojik, endoskopik muayene bulguları ve hastaların yönetimine ait veriler değerlendirilmiştir. Üç hastada İBH, bir hastada SON, iki hastada solid malignite

(birinde aynı zamanda otoimmün hastalık tanısı da mevcut), bir hastada tedavi naif AIDS, üç hastada ise otoimmün romatolojik hastalık tanısı mevcuttur. Hasta grubunda ortalanca yaşı 60, hastaların %78'inin kadın olduğu rapor edilmiştir. En sık kullanılan immünsupresif ilaç sistemik steroid olup bunu mikofenolat mofetil takip etmektedir. Tümü immünsupresif durumdaki bu hasta grubunda en sık saptanan endoskopik muayene bulguları inflamasyon belirtileri (hiperemi, ödem, eritem) ve ülserasyondur. En sık tutulum bölgesi sigmoid kolondur. En sık görülen yakınmalar sırasıyla kanlı dışkılama, karın ağrısı ve halsizlik olarak bildirilmiş, hiçbir hastada ateş yakınmasının olmadığı belirtilmiştir. Hastaların %89'unda kalitatif CMV DNA PCR sonucu pozitif olarak saptanmıştır [77]. Bizim çalışmamızda, ortalanca yaş, sistemik steroidin en sık kullanılan immünsupresif ilaç olması, en sık görülen endoskopik muayene bulgularının hiperemi, ödem ve ülser olması mevcut literatürü desteklemektedir. Çalışmamızda, en sık tutulum bölgeleri sırasıyla kolon, rektum ve özofagustur. Kolon tutulumları kendi içinde anatomik bölgelere göre ayrı ayrı değerlendirilmediği için bahsi geçen çalışmada saptanan en sık tutulum bölgesinin sigmoid kolon olduğu bilgisi çalışmamızda karşılaştırılamamıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yakınmalarına ilişkin sıklık sıralaması ishal, GİS kanama ve karın ağrısıdır ve bulgular literatürdeki bulgularla benzerdir. Çalışmamızda, dispepsi yakınması CMV-GİH pozitif hastalar arasında CMV-GİH negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık karşılaşılan bir yakınma olarak bulunmuşsa da örneklemimizde alt ve üst gastrointestinal sistem tutulum sıklıkları bakımından CMV-GİH pozitif ve negatif gruplar arasında fark bulunmaması, bu belirtinin sorgulanmasının ve yakınmanın tanımlanmasının oldukça öznel olması nedeniyle dispepsi yakınmasının yeterli ve doğru sorgulanamamış veya ifade edilememiş olabileceği dikkate alınarak klinik parametre olarak yorumlanmasından kaçınılmıştır. Hastalarımızın %27'sinde sistemik ateş yakınmasının bulunduğu saptanmıştır. CMV-GİH pozitif hastalarımızın kantitatif CMV DNA PCR sonuçlarının %79'u pozitif bulunmuştur. Mevcut farkların iki çalışmanın tasarımlarının ve örneklem büyüklüklerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ülseratif kolit tanılı 115 olgunun (64 CMV enfeksiyonu olan, 51 CMV enfeksiyonu olmayan, 39 CMV-GİH pozitifliği saptanan) dahil edildiği bir çalışmada çok değişkenli analizler sonucunda yüksek doz glukokortikoid kullanımı, immünsupresif ilaç kullanımı, eozinofil değerinde

0,1x10⁹/L ve albümin seviyesinde 1 gr/dL düşmenin CMV-GİH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastaların %87,5'inin kan CMV PCR sonucunun 500 kopya/mL'nin üzerinde olduğu, karın ağrısı ve ateş yakınmalarının CMV-GİH pozitif grupta negatif gruba göre daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir [185]. Çalışmamızda eozinopeni ve hipoalbüminemi CMV-GİH varlığı ile ilişkili bulunmazken, steroid kullanımının ve immüsupresif ilaç kullanımının CMV-GİH ile ilişkili olduğu saptanmıştır. CMV-GİH pozitif ve negatif gruplar arasında karın ağrısı ve ateş yakınmasının görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. İmmünkompetan CMV-GİH pozitif hastalar ile immüsupresif CMV-GİH pozitif hastaların demografik bilgilerinin, klinik özelliklerinin, hastalık seyirlerinin ve risk faktörlerinin farklarını incelemeyi amaçlayan retrospektif tek merkezli bir çalışmada 56 immünkompetan, 117 immüsupresif birey çalışmaya dahil edilmiş; immünkompetan gruptakilerin immüsupresiflere göre istatistiksel olarak daha ileri yaşta olduğu, tanı anında yoğun bakım ünitesinde izleniyor olma oranlarının daha yüksek olduğu, kanamanın diğer gruba göre daha ön planda olduğu, kan örneklerinde test edilen CMV virüs yükünün daha yüksek oranda negatif bulunduğu, CMV-GİH saptanmasına rağmen diğer gruptan daha az oranda CMV'ye özgü antiviral tedavi aldıkları saptanmış olup CMV-GİH tablosunun yaşlı immünkompetanlarda oldukça sık görüldüğü, başlıca yakınmanın GİS kanama olduğu, kan CMV virüs yükünün bu hasta grubunda tanıya katkı sağlamadığı sonucuna varılmıştır [102]. Bu çalışmayı destekler biçimde, çalışmamızdaki immünkompetan hasta grubunda yüksek post hoc güç ve yüksek performans parametrelerine sahip bir plazma CMV virüs yükü eşik değerine ulaşamamış, benzer biçimde bu hasta grubunda plazma CMV virüs yükünün tanıya yardımcı olmadığı sonucuna varılmıştır.

İBH akut alevlenmesi sırasında CMV-GİH gelişimi risk faktörlerinin araştırıldığı 21 hasta ile yapılan bir çalışmada, lökositozun olmaması, immüsupresif tedavi alıyor olmak ve 30 yaşından büyük olmak CMV-GİH varlığıyla ilişkili bulunmuştur; CMV-GİH varlığında ölüm riskinin artıyor olmasından dolayı riskli grupta CMV enfeksiyonunun taranması önerilmiştir [110]. Çalışmamızda, ileri yaşta olmak ve başta sistemik steroid olmak üzere immüsupresif tedavi alıyor olmak CMV-GİH ile ilişkili bulunmuş ve tanısal skorlama sistemimiz içerisinde yer almıştır.

Örneklekimizde lökositozun olmaması CMV-GİH varlığını destekleyen parametrelerden birisi olarak saptanmamıştır.

İBH zemininde CMV-GİH pozitifliği saptanan 68 hastanın dahil edildiği retrospektif bir araştırmada kandan CMV virüs yükü istenmiş olan hastaların %31'inde kanda saptanabilir CMV virüs yükü olduğu, saptanabilir virüs yükü olan hastaların daha sıklıkla beşten daha fazla sayıda inklüzyon cisimciği saptanan yani dokuda yoğun inklüzyon cisimciği içeren [116] hasta grubunda olduğu, ülseratif kolit olguları için fleksible sigmoidoskopi ile en az on bir, Crohn hastalığı tanısı olanlar için ise total kolonoskopi ile en az on altı farklı alandan biyopsi örneği alınması ile histopatolojik olarak pozitif sonuç elde etme olasılığının %80'e çıkarılabileceği bildirilmiştir [186]. Çalışmamızda, İBH tanılı CMV-GİH pozitif 40 hastadan 26'sında kanda saptanabilir CMV virüs yükü olduğu tespit edilmiş, oran %65 olarak bulunmuştur. Bu farkın, çalışmamıza dahil edilen hastaların hafif-orta veya ağır hastalar şeklinde tabakalandırılmamış olmasına ve çalışmalarda kullanılmış olan PCR kitinin duyarlılığı ya da saptama eşiğinin farklı olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. CMV-GİH tanısının doğru konabilmesi için sadece bir alandan değil, pek çok farklı noktadan birkaç örnek alınması ve endoskopik muayenede ülser varlığında ülser kenarından çok sayıda histopatolojik örnekleme yapılması öneriliyor olmakla birlikte çalışmamızda retrospektif olarak endoskopik muayene sırasında alınan biyopsi sayıları ve lokalizasyonları gibi veriler elde edilememiştir.

On altı çalışmanın dahil edildiği (dördünde kan CMV virüs yükü için performans parametreleri verilen) bir meta-analizde 187 kişilik örnekleme İBH hastalarında kan CMV PCR için havuzlanmış duyarlılık %60, özgüllük ise %100 olarak bulunmuştur [20]. Çalışmanın sonucunda ticari CMV PCR kitlerinin oldukça farklı duyarlılık ve saptama eşiklerine sahip olması nedeniyle sonuçların heterojen olabileceği, kan testlerinin bu aşamada histopatolojik ve immünohistokimyasal testlerin yerine geçemeyeceği, pozitif kan CMV PCR sonucunun tanıyı koymada yardımcı olabileceği fakat tanıyı dışlamaya yardımcı olmayacağı, tüm bunlara rağmen tanı amacıyla en uygun test seçilirken klinik ilişkili CMV hastalığının en kesin ve maliyet etkin yönteminin belirlenmesine yönelik çalışmaların devam etmesi gerektiği vurgulanmıştır. Orta ve ağır ülseratif kolit alevlenmesi olan 177 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise kan CMV PCR testinin CMV-GİH tanısındaki duyarlılığının

%44,3, özgüllüğünün %87,9 olduğu bulunmuştur [121]. Çalışmamıza toplamda 87 İBH tanılı hasta dahil edilmiş olup, 40 CMV-GİH pozitif hastanın 26'sında ve 47 CMV-GİH negatif hastanın 14'ünde kanda saptanabilir virüs yükü bulunmuş ve duyarlılık %65, özgüllük %68 olarak hesaplanmıştır. Diğer iki çalışmaya kıyasla, bu fark çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıyla açıklanabilir. Büyük ölçekli, 234 İBH tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada immünohistokimyasal boyama ile dokuda $>5,6$ hücre/mm² olması ile beraber kan CMV virüs yükünün sıfırdan farklı bir değerde olmasının CMV-GİH tanısında duyarlılığının %61, özgüllüğünün %87 olduğu bulunmuştur [187]. Çalışmamızın retrospektif olması ve patoloji laboratuvarımızda immünohistokimyasal boyama sonuçlarının rapor edilmesi sırasında pozitif boyanan hücre sayısının belirtilmesi rutin olmadığından bu durum çalışmamızda test edilememiştir.

Hindistan'da 2008-2014 yılları arasında HIV ile yaşayan tedavi naif bireyler üzerinde yapılan prospektif gözlemsel bir araştırmada, dahil edilen 400 hastanın %40,5'inde CMV son organ hastalığı saptanmış; CD4+ T lenfosit sayısının $<60/\text{mm}^3$ olmasının, HIV virüs yükü ve CMV virüs yükünün yüksek olmasının klinik kötüye gidişi artırdığı bulunmuştur. Hastaların %35,8'inde retinit, %11,7'sinde CMV-GİH gelişmiştir. Aynı çalışmada kan CMV virüs yükünün ($\log_{10}\text{DNA/mL}$ serum olarak) $>5,4$ log kopya/mL olmasının CMV son organ hastalığı için ve $>6,4$ log kopya/mL olmasının ise dissemine CMV son organ hastalığı için sırasıyla %97,5 ve %90,7 duyarlılık, %96 ve %97 özgüllük değerleri ile optimal eşik değeri olduğu bulunmuştur. Bu kohorttaki CMV-GİH gelişen 19 hastanın ortanca serum CMV virüs yükü 6,2 log kopya/mL olarak bildirilmiştir [162]. Retrospektif olarak yürütülen bir otopsi çalışmasında >2000 kopya/mL plazma CMV virüs yükünün %30 duyarlılık, %89 özgüllük, %84 pozitif kestirim değeri ve %65 negatif kestirim değeriyle CMV son organ hastalığını tahmin etmeye yarayabileceği bildirilmiş ve verilen eşik değerin tanıyı dışlamaktan ziyade tanıya yaklaşımda kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmamıza 6 CMV-GİH pozitif ve 9 CMV-GİH negatif HIV/AIDS hastası dahil edilmiştir. Bu hastaların CD4+ T lenfosit sayılarının ortanca değerleri sırasıyla $29/\text{mm}^3$ ve $134/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Hasta sayısının azlığına rağmen yüksek post hoc güce ve yüksek AUC'ye ulaşılabilmiştir. Bu grupta CMV-GİH tanısını tahmin etmeye katkı sağlayabilecek optimal eşik değeri 1447 kopya/mL olarak belirlenmiştir.

Tıpkı CMV-GİH gibi kompartmentalize bir hastalık tablosu olan CMV retinitisi için de yakın zamanda kan CMV virüs yükü eşik değeri verilmiş bir çalışmanın yayınlandığı ve kan-temelli basit ve hızlı tetkiklerle hasta tanı ve tedavisinin yönlendirilmesine olan ihtiyaç ve çabanın devam ettiği görülmektedir [138].

Çalışmamızın kısıtlı yanlarından birisi, retrospektif olması nedeniyle hastaların yönetimine müdahale edilmediğinden, test edilen bazı değişkenlerin her hastada mevcut olmaması ve biyopsi örneklem sayısı, immünohistokimyasal pozitif boyanan hücre sayısı gibi bazı bilgilere ulaşamamış olmasıdır. Toplam örneklem sayısı oldukça geniş olsa da bazı alt gruplarda analiz için yeterli güce ulaşılacak hasta sayısına erişilememiştir. Diğer bir kısıtlı yan ise çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olmasıdır.

Çalışmanın güçlü yanları; yalnızca tek bir son organ tutulumunu inceliyor olması, CMV-GİH tanısının bugüne dek altın standart yöntem olarak genel kabul görmüş olan histopatolojik incelemeyle konmuş olması, örneklem genişliğinin %99'un üzerinde post-hoc güce ulaşmaya yetecek ölçüde olması, bir hastalık grubu hariç tüm alt gruplar için ayrı ayrı ve tüm örneklem için CMV-GİH tanısını tahmin etmeye katkı sağlayabilecek bir plazma CMV DNA PCR eşik değeri önerebilmesi, her hastalık grubunda uygulanabilecek uygun bir klinik, endoskopik değerlendirme ve izlemde plazma CMV virüs yükü artışı parametrelerini içeren skorlama sistemi sunmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- CMV-GİH tanısında plazma örneğinden CMV DNA PCR çalışılması klinik tanı sürecinde oldukça önemlidir. Doku örneği ile plazma örneğinden çalışılan CMV DNA PCR sonuçları orta düzeyde korelasyon göstermektedir. Plazma CMV DNA PCR eşik değeri yüksek güç ve yüksek performans parametrelerine sahip olmasının yanında oldukça pratik ve hızlı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Plazmada kantitatif PCR yöntemiyle CMV virüs yükü tayini, henüz endoskopik muayene veya histopatolojik inceleme yapılmadan CMV-GİH tanısını tahmin etme ve erken tanı ile uygun tedaviye yönlendirme açısından zaman kazandırabilir ve hasta yatış gününü kısaltabilir. Bu yöntem hızlı olmasının yanı sıra doku tanısı konamayan bazı hastalar için de faydalı olabilir.
- Önceki çalışmalarda CMV-GİH varlığını tahmin etmeyi sağlayabilecek CMV DNA PCR testi için verilen optimal kesim noktaları birbirinden oldukça farklıdır ve her merkezin kendi test yöntemi ile kendi hasta popülasyonları için tanıyı ve tedaviyi yönlendirecek optimal eşik değerini kendilerinin belirlemesi önerilmektedir.
- Plazma CMV virüs yükünün negatif olması CMV-GİH varlığını dışlamak için yeterli değildir.
- Klinik belirti ve bulgular, hastanın yakınmaları ve hastalığa özgün olmayan laboratuvar değerlerinin ayırıcı tanıya katkısı sınırlıdır. Endoskopik muayene bulguları ise tanıya katkı sağlayabilmektedir. Ülser, eksudalı ülser, düzensiz kenarlı ülser, geniş mukoza defekti, makroskopik kanama emaresi ve pankolit ayırıcı tanıda ön planda CMV-GİH düşündürülebilir.
- Hastada saptanan plazma CMV virüs yükü çalışmamızda önerilen kesim noktalarından daha düşük ise hastanın pre-emptif yaklaşımla izlemine devam etme kararı verilebilir. İzlemde gastrointestinal yakınmaları olan hastalarda altın standart yöntem olan histopatolojik inceleme ile tanı konması için endoskopik muayene yapıldığında çalışmamızda önerilen skorelama sistemi kullanılarak CMV-GİH tanısına yaklaşılabılır.

- Yalnızca immünsupresif hastalarda değil immünkompetan olarak tanımlanan ve ileri yaştaki hastalarda da CMV-GİH karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle semptomatik bireylerde klinik ön tanımlar arasında CMV-GİH akılda bulundurulmalı ve çalışmamızda önerilen skorlamaya tabi tutulmalıdırlar.
- CMV-GİH tanısı konarak antiviral tedavi almış hastalarda klinik bulgular ve yakınmalarda düzelmenin takip edilmesi faydalı bir parametre olabilir.
- Hem önerilen eşik değerlerin hem skorelama sisteminin uygunluğunun tayin edilmesi için gerçek yaşam deneyimlerinin ve verilerinin artmasına ve ilerleyen dönemde çok merkezli büyük ölçekli prospektif validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.
- İlerleyen dönemde yapılacak çalışmalara yön verebilmek adına, klinik pratiğimizde endoskopik biyopsilerin derin ve uygun alanlardan çok sayıda alınması, immünohistokimyasal incelemelerde pozitif boyanan hücrelerin sayılarak hücre/mm² şeklinde rapor edilmesi yönünde çaba sarf edilmesi önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Lancini, D., et al., *Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults*. Med J Aust, 2014. **201**(10): p. 578-80.
2. Nolan, N., et al., *Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States—A case series*. IDCases, 2017. **10**: p. 123-126.
3. Dioverti, M.V. and R.R. Razonable, *Cytomegalovirus*. Microbiol Spectr, 2016. **4**(4).
4. Blazquez-Gamero, D., et al., *Prevalence and Clinical Manifestations of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Screening Program in Madrid (PICCSA Study)*. Pediatr Infect Dis J, 2020. **39**(11): p. 1050-1056.
5. Leng, S.X. and J.B. Margolick, *Aging, sex, inflammation, frailty, and CMV and HIV infections*. Cell Immunol, 2020. **348**: p. 104024.
6. Cobbs, C., *Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous*. Curr Opin Virol, 2019. **39**: p. 49-59.
7. Kotton, C.N., et al., *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation*. Transplantation, 2018. **102**(6): p. 900-931.
8. Janahi, E.M.A., et al., *Cytomegalovirus aggravates the autoimmune phenomenon in systemic autoimmune diseases*. Microb Pathog, 2018. **120**: p. 132-139.
9. Mourad, F.H., et al., *Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z*. J Crohns Colitis, 2020. **14**(8): p. 1162-1171.
10. Boutolleau, D., et al., *Association between cytomegalovirus infection and allograft rejection in a large contemporary cohort of heart transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2021: p. e13569.
11. Vasilieva, E., S. Gianella, and M.L. Freeman, *Novel Strategies to Combat CMV-Related Cardiovascular Disease*. Pathog Immun, 2020. **5**(1): p. 240-274.
12. Thakolwiboon, S., et al., *Regional differences in the association of cytomegalovirus seropositivity and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2020. **45**: p. 102393.
13. Yan, Z., et al., *Aging and CMV discordance are associated with increased immune diversity between monozygotic twins*. Immun Ageing, 2021. **18**(1): p. 5.
14. Marandu, T., M. Dombek, and C.H. Cook, *Impact of cytomegalovirus load on host response to sepsis*. Med Microbiol Immunol, 2019. **208**(3-4): p. 295-303.
15. Kadambari, S., P. Klenerman, and A.J. Pollard, *Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: the potential role of immunosenescence and CMV*. Reviews in medical virology, 2020. **30**(5): p. e2144.

16. Durand, C.M., et al., *Detection of cytomegalovirus DNA in plasma as an adjunct diagnostic for gastrointestinal tract disease in kidney and liver transplant recipients*. Clinical infectious diseases, 2013. **57**(11): p. 1550-1559.
17. A Ross, S., et al., *Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection*. Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders), 2011. **11**(5): p. 466-474.
18. Mavropoulou, E., et al., *Cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel disease and after haematopoietic stem cell transplantation: diagnostic accuracy, predictors, risk factors and disease outcome*. BMJ open gastroenterology, 2019. **6**(1): p. e000258.
19. Boeckh, M., et al., *Cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in bronchoalveolar lavage fluid from hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV pneumonia*. The Journal of infectious diseases, 2017. **215**(10): p. 1514-1522.
20. Tandon, P., et al., *Diagnostic accuracy of blood-based tests and histopathology for cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis*. Inflammatory bowel diseases, 2017. **23**(4): p. 551-560.
21. Ganzenmueller, T., et al., *Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease*. J Clin Virol, 2014. **61**(4): p. 517-22.
22. Ganzenmueller, T., et al., *Quantification of cytomegalovirus DNA levels in intestinal biopsies as a diagnostic tool for CMV intestinal disease*. Journal of clinical virology, 2009. **46**(3): p. 254-258.
23. Halwachs-Baumann, G., *Long Known, Long Ignored: A Brief History of Cytomegalovirus Research*, in *Congenital Cytomegalovirus Infection*. 2018, Springer. p. 1-9.
24. Wyatt, J.P., J. Saxton, and W. et al., 1950 #132}, *Generalized cytomegalic inclusion disease*. J Pediatr, 1950. **36**(3): p. 271-94, illust.
25. Fetterman, G.H., *A new laboratory aid in the clinical diagnosis of inclusion disease of infancy*. Am J Clin Pathol, 1952. **22**(5): p. 424-5.
26. Smith, M.G., *Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease*. Proc Soc Exp Biol Med, 1956. **92**(2): p. 424-30.
27. Rowe, W.P., et al., *Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids*. Proc Soc Exp Biol Med, 1956. **92**(2): p. 418-24.
28. Craig, J.M., et al., *Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease*. Proc Soc Exp Biol Med, 1957. **94**(1): p. 4-12.
29. Ho, M., *The history of cytomegalovirus and its diseases*. Medical microbiology and immunology, 2008. **197**(2): p. 65-73.

30. Murphy, E. and T.E. Shenk, *Human cytomegalovirus genome*. Human cytomegalovirus, 2008: p. 1-19.
31. Gibson, W., *Structure and formation of the cytomegalovirus virion*. Human cytomegalovirus, 2008: p. 187-204.
32. McCormick, A., *Control of apoptosis by human cytomegalovirus*. Human Cytomegalovirus, 2008: p. 281-295.
33. Alwine, J., *Modulation of host cell stress responses by human cytomegalovirus*. Human cytomegalovirus, 2008: p. 263-279.
34. Reeves, M. and J. Sinclair, *Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation*. Human Cytomegalovirus, 2008: p. 297-313.
35. Ho, M., *Cytomegalovirus: biology and infection*. 2013: Springer Science & Business Media.
36. Landolfo, S., et al., *The human cytomegalovirus*. Pharmacology & therapeutics, 2003. **98**(3): p. 269-297.
37. Jackson, S.E., et al., *CMV immune evasion and manipulation of the immune system with aging*. Geroscience, 2017. **39**(3): p. 273-291.
38. Sinzger, C., M. Digel, and G. Jahn, *Cytomegalovirus cell tropism*. Human cytomegalovirus, 2008: p. 63-83.
39. Pass, R.F., *Epidemiology and transmission of cytomegalovirus*. The Journal of infectious diseases, 1985. **152**(2): p. 243-248.
40. Halwachs-Baumann, G., *Epidemiology: The Influence of Socioeconomic Differences, in Congenital Cytomegalovirus Infection*. 2018, Springer. p. 55-73.
41. Bate, S.L., S.C. Dollard, and M.J. Cannon, *Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004*. Clinical infectious diseases, 2010. **50**(11): p. 1439-1447.
42. Ataman, S., et al., *[Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey]*. Mikrobiyol Bul, 2007. **41**(4): p. 545-55.
43. Alacam, R., *[A study on the prevalence of cytomegalovirus complement-fixing antibodies in the Turkish population (author's transl)]*. Mikrobiyol Bul, 1980. **14**(1): p. 47-52.
44. Ljungman, P., et al., *Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials*. Clinical Infectious Diseases, 2016: p. ciw668.
45. Trincado, D. and W. Rawlinson, *Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus*. Journal of paediatrics and child health, 2001. **37**(2): p. 187-192.
46. Britt, W., *Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease*. Human cytomegalovirus, 2008: p. 417-470.

47. Emery, V., *Facing the facts: the indirect effects of cytomegalovirus*. Transplantation, 2007. **84**(6): p. S7-S10.
48. Garcia-Montoya, L., et al., *Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Sjogren's syndrome: case report and review*. Rheumatol Int, 2017. **37**(4): p. 663-669.
49. Kotton, C.N., et al., *The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation*. Transplantation, 2018. **102**(6): p. 900-931.
50. Ljungman, P., M. Hakki, and M. Boeckh, *Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Hematology/Oncology Clinics, 2011. **25**(1): p. 151-169.
51. Masur, H., et al., *Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2014. **58**(9): p. 1308-1311.
52. O'Hara, K.M., G. Pontrelli, and K.L. Kunstel, *An introduction to gastrointestinal tract CMV disease*. Journal of the American Academy of PAs, 2017. **30**(10): p. 48-52.
53. Cannon, M.J., D.S. Schmid, and T.B. Hyde, *Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection*. Reviews in medical virology, 2010. **20**(4): p. 202-213.
54. Mourad, F.H., et al., *Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection: from A to Z*. Journal of Crohn's and Colitis, 2020. **14**(8): p. 1162-1171.
55. Goodman, A., et al., *CMV in the gut: a critical review of CMV detection in the immunocompetent host with colitis*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2015. **34**(1): p. 13-18.
56. Goodgame, R.W., *Gastrointestinal cytomegalovirus disease*. Annals of internal medicine, 1993. **119**(9): p. 924-935.
57. Gabanti, E., et al., *Early T cell reconstitution and cytokine profile may help to guide a personalized management of human cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Journal of Clinical Virology, 2021. **135**: p. 104734.
58. Rahier, J.-F., et al., *Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2014. **8**(6): p. 443-468.
59. Dioverti, M.V. and R.R. Razonable, *Cytomegalovirus*. Microbiology spectrum, 2016. **4**(4): p. 4.4. 20.
60. Jones, S., et al., *Communtability of cytomegalovirus WHO international standard in different matrices*. Journal of clinical microbiology, 2016. **54**(6): p. 1512-1519.

61. Yan, Z., et al., *Clinical significance of isolated cytomegalovirus-infected gastrointestinal cells*. International journal of surgical pathology, 2014. **22**(6): p. 492-498.
62. Pillet, S., B. Pozzetto, and X. Roblin, *Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(6): p. 2030.
63. Chemaly, R.F., et al., *Cytomegalovirus (CMV) cell-mediated immunity and CMV infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: the REACT study*. Clinical Infectious Diseases, 2020. **71**(9): p. 2365-2374.
64. Klenerman, P. and A. Oxenius, *T cell responses to cytomegalovirus*. Nature Reviews Immunology, 2016. **16**(6): p. 367-377.
65. Crough, T. and R. Khanna, *Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside*. Clinical microbiology reviews, 2009. **22**(1): p. 76-98.
66. Selvaggi, S.M., *Cytologic detection of concurrent infectious agents in urines from renal transplant patients*. Diagnostic cytopathology, 2010. **38**(8): p. 549-550.
67. Franzin, G., P. Novelli, and A. Fratton, *Histologic evidence of cytomegalovirus in the duodenal and gastric mucosa of patients with renal allograft*. Endoscopy, 1980. **12**(03): p. 117-120.
68. Agaimy, A., et al., *Cytomegalovirus infection presenting as isolated inflammatory polyps of the gastrointestinal tract*. Pathology, 2011. **43**(5): p. 440-446.
69. Mattes, F., et al., *Histopathological detection of owl's eye inclusions is still specific for cytomegalovirus in the era of human herpesviruses 6 and 7*. Journal of clinical pathology, 2000. **53**(8): p. 612-614.
70. Juric-Sekhar, G., et al., *Cytomegalovirus (CMV) in gastrointestinal mucosal biopsies: should a pathologist perform CMV immunohistochemistry if the clinician requests it?* Human pathology, 2017. **60**: p. 11-15.
71. Razonable, R.R. and A. Humar, *Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clinical transplantation, 2019. **33**(9): p. e13512.
72. Clos-Parals, A., et al., *Prognostic value of the burden of cytomegalovirus colonic reactivation evaluated by immunohistochemical staining in patients with active ulcerative colitis*. Journal of Crohn's and Colitis, 2019. **13**(3): p. 385-388.
73. Zagórowicz, E., et al., *Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis is related to severe inflammation and a high count of cytomegalovirus-positive cells in biopsy is a risk factor for colectomy*. Journal of Crohn's and Colitis, 2016. **10**(10): p. 1205-1211.
74. Kuwabara, A., et al., *Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease*. Journal of gastroenterology, 2007. **42**(10): p. 823-829.

75. Guo, L., et al., *Routine hematoxylin and eosin stain is specific for the diagnosis of cytomegalovirus infection in gastrointestinal biopsy specimens*. International journal of surgical pathology, 2018. **26**(6): p. 500-506.
76. Freeman, H.J., et al., *Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in a patient with late onset immunodeficiency syndrome*. Gastroenterology, 1977. **73**(6): p. 1397-1403.
77. Shieh, A.C., et al., *Clinical, imaging, endoscopic findings, and management of patients with CMV colitis: a single-institute experience*. Emergency radiology, 2020: p. 1-8.
78. Epstein, J.B., C.H. Sherlock, and R.A. Wolber, *Oral manifestations of cytomegalovirus infection*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1993. **75**(4): p. 443-451.
79. Li, L. and R.C. Chakinala, *Cytomegalovirus Esophagitis*. StatPearls [Internet], 2020.
80. Wang, H.-W., et al., *The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis*. Diseases of the Esophagus, 2016. **29**(4): p. 392-399.
81. Yeh, P.-J., et al., *Cytomegalovirus gastritis: Clinicopathological profile*. Digestive and Liver Disease, 2021. **53**(6): p. 722-728.
82. Xiong, X., et al., *Cytomegalovirus infective gastritis in an immunocompetent host misdiagnosed as malignancy on upper gastrointestinal endoscopy: a case report and review of literature*. Human pathology, 2019. **92**: p. 107-112.
83. Karigane, D., et al., *Cytomegalovirus enteritis in immunocompetent subjects: a case report and review of the literature*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2014. **20**(5): p. 325-329.
84. Michalopoulos, N., et al., *Small bowel perforation due to CMV enteritis infection in an HIV-positive patient*. BMC research notes, 2013. **6**(1): p. 1-5.
85. Avsar, Y., et al., *Small bowel transplantation complicated by cytomegalovirus tissue invasive disease without viremia*. Journal of Clinical Virology, 2014. **60**(2): p. 177-180.
86. Dieterich, D.T., et al., *Cytomegalovirus appendicitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome*. American Journal of Gastroenterology (Springer Nature), 1991. **86**(7).
87. Tarng, Y.-W., et al., *Cytomegalovirus appendicitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case report*. Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed, 1997. **60**(1): p. 48-51.
88. Posen, A., et al., *Subacute cytomegalovirus appendicitis in a renal transplant recipient*. Transplant Infectious Disease, 2013. **15**(1): p. 96-97.
89. Faldetta, K.F., et al., *Cytomegalovirus immune reconstitution inflammatory syndrome manifesting as acute appendicitis in an HIV-infected patient*. BMC infectious diseases, 2014. **14**(1): p. 1-4.

90. McCarty, T.P., et al., *Cytomegalovirus appendicitis in solid organ transplant patients, two cases and a review*. Journal of Clinical Virology, 2015. **66**: p. 48-50.
91. Canterino, J.E., et al., *Cytomegalovirus appendicitis in an immunocompetent host*. Journal of Clinical Virology, 2016. **78**: p. 9-11.
92. Kothari, A., et al., *Cytomegalovirus appendicitis after hematopoietic stem cell transplantation*. Transplant Infectious Disease, 2017. **19**(5): p. e12747.
93. Ko, J.-H., et al., *Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients*. Clinical Infectious Diseases, 2015. **60**(6): p. e20-e26.
94. Studemeister, A., *Cytomegalovirus proctitis: a rare and disregarded sexually transmitted disease*. Sexually transmitted diseases, 2011. **38**(9): p. 876-878.
95. Lancini, D., et al., *Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults*. Medical Journal of Australia, 2014. **201**(10): p. 578-580.
96. Tard, C., et al., *Protein-losing gastropathy associated with cytomegalovirus in two sisters—case reports and review of the literature*. Archives de Pédiatrie, 2019. **26**(4): p. 232-235.
97. Kirsaclioglu, C.T., et al., *An unusual presentation of Cytomegalovirus infection: generalized edema*. Medical Principles and Practice, 2020. **29**(1): p. 94-96.
98. Fyock, C., et al., *Gastrointestinal CMV in an elderly, immunocompetent patient*. Rhode Island medical journal, 2014. **97**(6): p. 53.
99. Kuparinen, T., et al., *Cytomegalovirus (CMV)-dependent and-independent changes in the aging of the human immune system: a transcriptomic analysis*. Experimental gerontology, 2013. **48**(3): p. 305-312.
100. Nikolich-Žugich, J. and R.A. van Lier, *Cytomegalovirus (CMV) research in immune senescence comes of age: overview of the 6th International Workshop on CMV and Immunosenescence*. Geroscience, 2017. **39**(3): p. 245-249.
101. Luangsirithanya, P., et al., *Cytomegalovirus enterocolitis with subsequent diagnosis of coexisting new-onset inflammatory bowel disease: Two case reports and review of the literature*. Medicine, 2021. **100**(8).
102. Chaemsupaphan, T., et al., *Patient characteristics, clinical manifestations, prognosis, and factors associated with gastrointestinal cytomegalovirus infection in immunocompetent patients*. BMC gastroenterology, 2020. **20**(1): p. 1-12.
103. Lamb, C.A., et al., *British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults*. Gut, 2019. **68**(Suppl 3): p. s1-s106.
104. Powell, R.D., et al., *Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis: report of a case in a young adult*. The American journal of medicine, 1961. **30**(2): p. 334-340.

105. Loftus Jr, E.V., G.L. Alexander, and H.A. Carpenter, *Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis*. Journal of clinical gastroenterology, 1994. **19**(4): p. 306-309.
106. Sager, K., et al., *cytomegalovirus and inflammatory bowel disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2015. **41**(8): p. 725-733.
107. Kaufman, H.S., et al., *Cytomegaloviral enterocolitis*. Diseases of the colon & rectum, 1999. **42**(1): p. 24-30.
108. Lopes, S., et al., *Looking into enteric virome in patients with IBD: defining guilty or innocence?* Inflammatory bowel diseases, 2017. **23**(8): p. 1278-1284.
109. Vega, R., et al., *Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease*. The American journal of gastroenterology, 1999. **94**(4): p. 1053-1056.
110. Gauss, A., et al., *Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2015. **27**(6): p. 712-720.
111. Roblin, X., et al., *Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2011. **106**(11): p. 2001-2008.
112. Paul, M., et al., *Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease*. Journal of laboratory physicians, 2018. **10**(01): p. 038-43.
113. Okahara, K., et al., *Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis*. PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0183951.
114. Criscuoli, V., M.R. Rizzuto, and M. Cottone, *Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link?* World journal of gastroenterology: WJG, 2006. **12**(30): p. 4813.
115. Kim, Y.S., et al., *The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study*. Journal of clinical gastroenterology, 2012. **46**(1): p. 51-56.
116. Jones, A., et al., *Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015. **13**(5): p. 949-955.
117. Matsuoaka, K., et al., *Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2007. **102**(2): p. 331-337.
118. Störkmann, H., et al., *Are CMV-predictive scores in inflammatory bowel disease useful in clinical practice?* Zeitschrift für Gastroenterologie, 2020. **58**(09): p. 868-871.
119. Herfarth, H.H., et al., *Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV)-DNA in stool samples of patients with inflammatory*

- bowel disease (IBD): a pilot study*. Digestive diseases and sciences, 2010. **55**(4): p. 1053-1058.
120. Maconi, G., et al., *Prevalence, detection rate and outcome of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients requiring colonic resection*. Digestive and Liver Disease, 2005. **37**(6): p. 418-423.
 121. Kim, J.W., et al., *Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegaloviral colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis*. Journal of Crohn's and Colitis, 2014. **8**(7): p. 693-701.
 122. Reischig, T., et al., *Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2015. **10**(2): p. 294-304.
 123. Kaminski, H. and J. Fishman, *The cell biology of cytomegalovirus: implications for transplantation*. American Journal of Transplantation, 2016. **16**(8): p. 2254-2269.
 124. Boeckh, M. and P. Ljungman, *How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **113**(23): p. 5711-5719.
 125. Massoud, R., et al., *Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation*. Journal of Clinical Virology, 2017. **95**: p. 36-41.
 126. Schmidt-Hieber, M., et al., *CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2013. **122**(19): p. 3359-3364.
 127. Green, M.L., et al., *Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2012. **18**(11): p. 1687-1699.
 128. Suárez-Lledó, M., et al., *Quantitative PCR is faster, more objective, and more reliable than immunohistochemistry for the diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal disease in allogeneic stem cell transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2019. **25**(11): p. 2281-2286.
 129. Chen, K., et al., *Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Blood advances, 2018. **2**(16): p. 2159-2175.
 130. Ljungman, P., et al., *Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)*. The Lancet Infectious Diseases, 2019. **19**(8): p. e260-e272.

131. Kraft, C.S., W.S. Armstrong, and A.M. Caliendo, *Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective*. Clinical infectious diseases, 2012. **54**(12): p. 1793-1797.
132. Chang, H., et al., *Cytomegalovirus infection in non-transplant patients with hematologic neoplasms: a case series*. Chang Gung Med J, 2011. **34**(1): p. 65-74.
133. Schlick, K., et al., *Cytomegalovirus reactivation and its clinical impact in patients with solid tumors*. Infectious agents and cancer, 2015. **10**(1): p. 1-4.
134. Torres, H.A., et al., *Gastrointestinal cytomegalovirus disease in patients with cancer: a two decade experience in a tertiary care cancer center*. European Journal of Cancer, 2005. **41**(15): p. 2268-2279.
135. Rolston, K.V., *Infections in cancer patients with solid tumors: a review*. Infectious diseases and therapy, 2017. **6**(1): p. 69-83.
136. Agrawal, A.K., et al., *Cytomegalovirus infection in solid malignancies*. Cancer Research, Statistics, and Treatment, 2020. **3**(1): p. 19.
137. Ryom, L., et al., *2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0*. HIV medicine, 2020. **21**(10): p. 617-624.
138. Du, K.-F., et al., *High Blood Cytomegalovirus Load Suggests Cytomegalovirus Retinitis in HIV/AIDS Patients: A Cross-Sectional Study*. Ocular Immunology and Inflammation, 2021: p. 1-5.
139. Wilcox, C.M., et al., *Cytomegalovirus peritonitis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome*. Digestive diseases and sciences, 1992. **37**(8): p. 1288-1291.
140. Ota, Y., Y. Kaneko, and T. Takeuchi, *Association between mortality and cytomegalovirus reactivation during remission induction therapy in patients with rheumatic diseases*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2020.
141. Gardiner, B.J., et al., *Reactivation of latent cytomegalovirus infection in patients with rheumatologic disease: a case-control study*. Rheumatology international, 2019. **39**(7): p. 1229-1240.
142. Tachikawa, Y., et al., *Colonic perforation in a patient with systemic lupus erythematosus accompanied by cytomegalovirus infection: a case report*. International journal of surgery case reports, 2016. **23**: p. 70-73.
143. Takei, M., et al., *A case of systemic lupus erythematosus complicated by alveolar hemorrhage and cytomegalovirus colitis*. Clinical rheumatology, 2007. **26**(2): p. 274-277.
144. Sakamoto, O., et al., *Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and colitis*. Internal medicine, 2002. **41**(2): p. 151-155.
145. Bruminhent, J., et al. *A Prospective Study of Cytomegalovirus-Specific Cell-mediated Immune Monitoring and Cytomegalovirus Infection in Patients with*

Active Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressants. in *Open Forum Infectious Diseases*. 2021.

146. Kotton, C., *CMV: prevention, diagnosis and therapy*. American Journal of Transplantation, 2013. **13**(s3): p. 24-40.
147. Pescovitz, M., *Valganciclovir: recent progress*. American Journal of Transplantation, 2010. **10**(6): p. 1359-1364.
148. Minor, J.R. and J.K. Baltz, *Foscarnet sodium*. DICP, 1991. **25**(1): p. 41-47.
149. Lea, A.P. and H.M. Bryson, *Cidofovir*. Drugs, 1996. **52**(2): p. 225-230; discussion 231.
150. Marty, F.M., et al., *Brincidofovir for prevention of cytomegalovirus (CMV) after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in CMV-seropositive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2016. **22**(3): p. S23.
151. Perry, C.M. and J.A.B. Balfour, *Fomivirsen*. Drugs, 1999. **57**(3): p. 375-380.
152. Shigle, T.L., V.W. Handy, and R.F. Chemaly, *Letermovir and its role in the prevention of cytomegalovirus infection in seropositive patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplant*. Therapeutic Advances in Hematology, 2020. **11**: p. 2040620720937150.
153. Marty, F.M., et al., *Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(25): p. 2433-2444.
154. Linder, K.A., et al., *Letermovir treatment of cytomegalovirus infection or disease in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients*. Transplant Infectious Disease, 2021.
155. Papanicolaou, G.A., et al., *Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study*. Clinical Infectious Diseases, 2019. **68**(8): p. 1255-1264.
156. Winston, D., et al., *Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial*. American Journal of Transplantation, 2012. **12**(11): p. 3021-3030.
157. Einsele, H., M. Kapp, and G.U. Grigoleit, *CMV-specific T cell therapy*. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2008. **40**(1): p. 71-75.
158. Celilova, S., et al., *CMV-specific T-Cells for Treatment of CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric case: First application in Turkey*. 2020.
159. El Amari, E.B., et al., *Clinical relevance of cytomegalovirus viraemia*. HIV medicine, 2011. **12**(7): p. 394-402.
160. Goksuluk, D., et al., *easyROC: an interactive web-tool for ROC curve analysis using R language environment*. R J., 2016. **8**(2): p. 213.

161. Harrell, F.E., *Regression modeling strategies*. Bios, 2017. **330**(2018): p. 14.
162. Chakraborty, A., et al., *Distribution and determinants of cytomegalovirus induced end organ disease/s among people living with HIV/AIDS in a poor resource setting: observation from India*. PloS one, 2015. **10**(2): p. e0117466.
163. Yang, J.-R. and Y.-C. Shao, *Everolimus-associated cytomegalovirus colitis in a patient with metastasized breast cancer: a case report*. Breast Cancer, 2020. **27**(4): p. 776-779.
164. Van den Brande, J., et al., *Cytomegalovirus colitis after administration of docetaxel-5-fluorouracil-cisplatin chemotherapy for locally advanced hypopharyngeal cancer*. Annals of oncology, 1999. **10**(11): p. 1369-1372.
165. Polprasert, C., C. Wongjitrat, and N. Wisedopas, *Case report: severe CMV colitis in a patient with follicular lymphoma after chemotherapy*. Journal of the Medical Association of Thailand, 2011. **94**(4): p. 498.
166. Nomura, K., et al., *Severe cytomegalovirus enterocolitis after standard chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2005. **40**(5): p. 604-606.
167. Mun, J.I., et al., *A case of hemophagocytic syndrome in a patient with fulminant ulcerative colitis superinfected by cytomegalovirus*. The Korean journal of internal medicine, 2013. **28**(3): p. 352.
168. Oshima, Y., et al., *Successful treatment of cytomegalovirus colitis with ganciclovir in a patient with adult T cell leukemia lymphoma: case report*. Journal of chemotherapy, 1999. **11**(3): p. 215-219.
169. Sunami, Y., et al., *Hemorrhagic colitis caused by dasatinib following cytomegalovirus enterocolitis in a patient with chronic myelogenous leukemia in the second chronic phase*. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology, 2011. **52**(5): p. 282-286.
170. Bhaskaran, H. and S. Balan, *Unusual cause for intestinal perforation in juvenile dermatomyositis*. BMJ Case Reports CP, 2019. **12**(8): p. e229395.
171. Soriano, A., et al., *Colonic perforation due to severe cytomegalovirus disease in granulomatosis with polyangiitis after immunosuppression*. Clinical rheumatology, 2018. **37**(5): p. 1427-1432.
172. Ikeda, K., et al., *Intestinal perforation due to hemorrhagic Cytomegalovirus enteritis in a patient with severe uncontrolled lupus nephritis: A case and review of the literature*. Rheumatology international, 2017. **37**(8): p. 1395-1399.
173. Dag, M., et al., *Cytomegalovirus ileocolitis in a rheumatoid arthritis patient: case report and literature review*. Reumatismo, 2015. **67**(1): p. 13-16.
174. D'cruz, R.T., C.C.-L. Lau, and T.P. Thamboo, *Severe ischemic cytomegalovirus proctocolitis with multiple perforation*. Archives of virology, 2018. **163**(7): p. 1927-1931.

175. Gravito-Soares, E., et al., *Cytomegalovirus ulcerative oesophagitis in a young healthy immunocompetent patient*. Case Reports, 2018. **2018**: p. bcr-2017-223297.
176. Krajicek, E., R. Shivashankar, and S. Hansel, *Cytomegalovirus and the seemingly immunocompetent host: a case of a perforating gastric ulcer*. ACG case reports journal, 2017. **4**.
177. Lee, C.-Y., Y.-H. Chen, and P.-L. Lu, *Reactivated cytomegalovirus proctitis in an immunocompetent patient presenting as nosocomial diarrhea: a case report and literature review*. BMC infectious diseases, 2017. **17**(1): p. 113.
178. Esforzado, N., et al., *Cytomegalovirus colitis in chronic renal failure*. Clinical nephrology, 1993. **39**(5): p. 275-278.
179. Nasa, M., et al., *Common variable immunodeficiency syndrome with chronic diarrhoea*. BMJ Case Reports CP, 2019. **12**(3): p. e228240.
180. Taksinwarajarn, T., et al., *Role of highly sensitive nucleic acid amplification testing for plasma cytomegalovirus DNA load in diagnosis of cytomegalovirus gastrointestinal disease among kidney transplant recipients*. Transplant Infectious Disease, 2021: p. e13635.
181. Martin-Gandul, C., et al., *Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection*. Journal of clinical virology, 2013. **56**(1): p. 13-18.
182. Ciccocioppo, R., et al., *Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: need for mucosal viral load measurement*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2015. **21**(6): p. 1915.
183. Dimitroulia, E., et al., *Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease*. Inflammatory bowel diseases, 2006. **12**(9): p. 879-884.
184. Nowacki, T.M., et al., *Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis*. Journal of Clinical Virology, 2018. **105**: p. 103-108.
185. Yang, H., et al., *IgA, albumin, and eosinopenia as early indicators of cytomegalovirus infection in patients with acute ulcerative colitis*. BMC gastroenterology, 2020. **20**(1): p. 1-10.
186. McCurdy, J.D., et al., *Detection of cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: where to biopsy and how many biopsies?* Inflammatory bowel diseases, 2015. **21**(12): p. 2833-2838.
187. Zagórowicz, E., et al., *Detection of cytomegalovirus by immunohistochemistry of colonic biopsies and quantitative blood polymerase chain reaction: evaluation of agreement in ulcerative colitis*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2018. **53**(4): p. 435-441.

8. EKLER

EK-1. Veri Toplama Formu

Hastanın anonim kodu		
CMV-GİH pozitif veya negatiflik durumu		
Patoloji örneğinin alınma tarihi (gg.aa.yyyy)		
Plazmada CMV virüs yükü istem tarihi (gg.aa.yyyy)		
Plazma CMV virüs yükü değeri (kopya/mL)		
Doku örneğinin alınması ile plazma CMV virüs yükü çalışılması arasında geçen süre (gün)		
CMV-GİH tanı yaşı (yıl)		
Cinsiyet (kadın/erkek)		
Altta yatan/eşlik eden hastalıklar		
CMV-GİH için esas riski teşkil eden primer hastalığının kodu	1: İnflamatuvar bağırsak hastalığı 2: Solid organ nakli alıcısı 3: Hematopoetik kök hücre nakli alıcısı 4: Solid organ malignitesi 5: Hematopoetik kök hücre nakli yapılmamış hematolojik malignite 6: HIV&AIDS 7: Otoimmün ve romatolojik hastalıklar/primer immün yetmezlikler 8: Dahili diğer komorbiditeler / immünkompetan kişiler	
İBH varsa türü (ÜK/CH)		
İBH varsa steroid tedavisine refrakterlik (var/yok)		
HKHN yapılma durumu (var/yok)		
HKHN yapıldıysa türü (allo/oto)		
GVHD (var/yok)		
GVHD varsa GİS GVHD (var/yok)		
Solid organ nakli (var/yok)		
Solid organ nakli yapıldı ise türü (böbrek/karaciğer/diğer)		
Solid organ nakli yapıldıysa rejeksiyon (var/yok)		
HIV&AIDS hastaları için CD4+ T lenfosit sayısı (sayı/mm ³)		
Steroid kullanımı (var/yok)		
Azatioprin kullanımı (var/yok)		
Mikofenolat mofetil kullanımı (var/yok)		
Kalsinörin inhibitörü (siklosporin, takrolimus) kullanımı (var/yok)		
İkiden fazla immünsupresif kullanımı (var/yok)		
Valasiklovir kullanımı (var/yok)		
Yakınmalar	Ateş	
	Dispeptik yakınma	
	Regürjitasyon	
	Disfaji	
	Odinofaji	

	Karın ağrısı	
	Bulantı ve/veya kusma	
	İshal	
	Kabızlık	
	GİS kanama	
	Kilo kaybı	
Varsa hastanın diğer yakınmaları		
Endoskopik muayene türü (Üst/Alt/Üst+Alt)		
Endoskopik muayene notu	Hiperemi ve ödem (var/yok)	
	Erozyon (var/yok)	
	Granüler görünüm (var/yok)	
	Ülser (var/yok)	
	Eksudalı ülser (var/yok)	
	Aftöz ülser (var/yok)	
	Düzensiz kenarlı ülser (var/yok)	
	Geniş mukozal defekt (var/yok)	
	Psödotümör (var/yok)	
	Tümör ya da polipoid oluşum (var/yok)	
	Frajil mukoza (var/yok)	
	Submukozal kan damarlarında silinme (var/yok)	
	Makroskopik kanama (var/yok)	
	Pankolit (var/yok)	
	Perforasyon (var/yok)	
Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların raporu	İnklüzyon cisimciği (var/yok)	
	Sitomegali (var/yok)	
	Dev hücre reaksiyonu (var/yok)	
İmmünohistokimyasal boyama sonucu (Pozitif/Negatif)		
GİS tutulum yeri	Üst GİS tutulumu (var/yok)	
	Ağız tutulumu (var/yok)	
	Özofagus tutulumu (var/yok)	
	Mide tutulumu (var/yok)	
	Duodenum tutulumu (var/yok)	
	Alt GİS tutulumu (var/yok)	
	İleum tutulumu (var/yok)	
	Çekum tutulumu (var/yok)	
	Apendiks tutulumu (var/yok)	
	Kolon tutulumu (var/yok)	
	Rektum tutulumu (var/yok)	
	Anüs tutulumu (var/yok)	
CMV IgM sonucu (Pozitif/Negatif)		
CMV IgG sonucu (Pozitif/Negatif)		
Hemoglobin düzeyi (g/dL)		
Lökosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		
Lenfosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		
Nötrofil sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		

Eozinofil sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
CRP düzeyi (mg/dL)	
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	
Alanin aminotransferaz düzeyi (U/L)	
Aspartat aminotransferaz düzeyi (U/L)	
Alkalen fosfataz düzeyi (U/L)	
Gama glutamil transferaz düzeyi (U/L)	
Albümin düzeyi (g/dL)	
Total bilirubin düzeyi (mg/dL)	
Kreatinin düzeyi (mg/dL)	
Varsa doku CMV virüs yükü (kopya/mL)	
Hastanın plazma CMV virüs yükü izlem değerleri (kopya/mL)	
Pik plazma CMV virüs yükü (kopya/mL)	
GİS dışı CMV hastalık tutulumu (var/yok)	
GİS dışı tutulum varsa tutulum yeri	
Hastanın antiviral tedavi alma durumu (var/yok)	
Antiviral ilacın adı (gansiklovir/valgansiklovir/foskarnet/diğer)	
Antiviral tedavinin başlanma tarihi (gg.aa.yyyy)	
Toplam antiviral tedavi aldığı süre (gün)	
Kontrol endoskopik muayene (var/yok)	
Kontrol endoskopik muayene yapıldıysa raporu	
Kontrol endoskopik biyopsi (var/yok)	
Kontrol endoskopik biyopsi alındıysa raporu	
Kontrol endoskopik muayene bulgularında iyileşme (var/yok)	
Kontrol endoskopik biyopside CMV pozitifliğinin devam etmesi (var/yok)	
Hastanın yakınmalarında iyileşme (var/yok)	
Atak sırasında cerrahi girişim gereksinimi (var/yok)	
Hastanın atak sürecindeki hastane yatış süresi (gün)	
Atak sırasında ölüm (var/yok)	
CMV-GİH negatif ise CMV dışı etiyoloji	