



İnsan sitomegalovirus (CMV) Enfeksiyonlarına Genel Bakış Overview of Human cytomegalovirus (CMV) Infections

Mustafa KOCAMAN¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Doku Tipleme Laboratuvarı, Ankara, Türkiye [Tissue Typing Laboratory, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

Article Info: Received; 27.11.2022. Accepted; 05.12.2022. Published; 07.12.2022

Correspondence: Mustafa Kocaman; Bio., Tissue Typing Laboratory, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye. E-mail: seymus@gmail.com

Özet

İnsan vücuduna iyi uyum sağlayan virüslerden biri olan insan sitomegalovirus (CMV) çoğunlukla asemptomatik olarak geçirilen ilk enfeksiyondan (primer enfeksiyon) sonra viral aktivitenin çok düşük seviyelerde olduğu latent enfeksiyon oluşturma yeteneği ile konakçı yaşamı boyunca virüs varlığının devam ettiği sessiz bir duruma geçer. Ancak bu sessizlik, AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastaları, solid organ transplant hastaları ve hematolojik maligniteli hastalar gibi bağışıklığı baskılanmış veya bağışıklık yetmezliği olan hasta gruplarında kaybolmakta ve reaktif olan virüs ciddi hastalık tabloları ile ortaya çıkabilmektedir. CMV enfeksiyonları bağışıklık sisteminin yeterince gelişmemiş olduğu fetal dönemde neden olduğu konjenital enfeksiyonlar ve ilişkili komplikasyonlar nedeni ile ayrıca önemlidir. İmmün sistem yetmezliği CMV enfeksiyonlarının reaktivasyonu için önemli bir risk faktörü olduğu gibi, insan enfeksiyonları ile ilişkili en büyük virüslerden biri olan CMV kodladığı çok sayıda protein ile immün yanıtı baskılayıcı veya aktive edici farklı mekanizmalarla immünmodülatör etkiler sergileyen bir enfeksiyon etkenidir. CMV'nin onkogenik potansiyeli üzerine yapılan araştırmalar ise henüz açık kanıtlar sunmamıştır. CMV'ye karşı etkinliği onaylanmış koruyucu bir aşının bulunmaması ve antiviral tedavi ile ilişkili mevcut sorunlar CMV enfeksiyonlarının yönetiminde başlıca CMV-DNA testleri ile viral reaktivasyonun ve antiviral direncin izlenmesini kritik derecede önemli hale getirmiştir. Günümüzde karşılaştırılabilir test sonuçlarının elde edilmesinde ve antiviral tedavi için eşik viral yük değerlerinin tanımlanmasında bazı güçlükler devam ediyor olsa da artan sayıda araştırma yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine öncülük etmektedir. Bu derleme makalede CMV enfeksiyonlarına genel bir bakış sunulurken, viral özellikler, yeni tanı ve tedavi stratejileri ile ilgili güncel yaklaşımlara değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirus, CMV, CMV-DNA testleri, Tedavi stratejileri.

Abstract

Human cytomegalovirus (CMV), one of the viruses well adapted to the human body, goes into a silent phase after the first infection (primary infection), which is mostly asymptomatic. In the latent phase, the virus presence continues throughout the life of the host, with its ability to form latent infection where viral activity is at very low levels. However, this silence is lost in immunocompromised or immunosuppressed patient groups such as AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) patients, solid organ transplant recipients, and patients with hematological malignancies and the reactivated virus may appear with serious diseases. CMV infections are also important due to congenital infections and related complications caused during the fetal period when the immune system is not sufficiently developed. Immune system deficiency is an important risk factor for reactivation of CMV infections, with another perspective CMV, which is one of the largest viruses associated

with human infections, is an infectious agent that exhibits immunomodulatory effects by suppressing or activating the immune response with a large number of proteins it encodes. Research on the oncogenic potential of CMV has not yet provided clear evidence. The absence of an approved preventive vaccine against CMV and the current problems associated with antiviral therapy have made it critically important to monitor viral reactivation and antiviral resistance, mainly by CMV-DNA tests, in the management of CMV infections. Although some difficulties remain in obtaining comparable test results and in defining threshold viral load values for antiviral therapy, an increasing number of studies are leading to the development of new diagnostic and therapeutic approaches. In this review article, while providing an overview of CMV infections, that are mentioned viral characteristics, current approaches new diagnosis and treatment strategies.

Keywords: Cytomegalovirus, CMV, CMV-DNA tests, Treatment strategies.

Giriş

İnsan sitomegalovirus (CMV) *Herpesviridae* ailesine ait bir DNA (deoksiribo nükleik asit) virüsüdür [1]. CMV tükürük, cinsel temas, anne sütü, transplasental iletim, kan ve kan ürünleri ile bulaşabilen ve böylece toplum geneline yayılan ve seroprevalansı yaşla birlikte artan bir enfeksiyon etkenidir [2]. Genel olarak çocukluk çağına edinilen ve sıklıkla asemptomatik olarak geçirilen CMV enfeksiyonları, konjenital enfeksiyonlar ile ilişkili kalıcı hasarlar ve ayrıca transplant hastaları ve immün yetmezlikli bireylerde görülen fırsatçı enfeksiyonlar ve şiddetli hastalık tabloları nedeni ile dünya genelinde önemli ve yaygın bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir [3-5]. CMV enfeksiyonları aynı zamanda immünoşüpressif ilaçların yaygın kullanımı ile ilişkili olarak, tüm dünyada hematolojik maligniteli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır [6].

Tarihçe

Sitomegalovirus enfeksiyonlarına özgü intranükleer inklüzyonlar ilk olarak 1881 yılında Alman bilim adamları tarafından fark edildi, ancak o dönemde bu cisimciklerin bir protozoayı temsil ettiği düşünülürdü [7]. İnanükleer inklüzyonlara sahip tipik sitomegalik hücreler 1900'lü yılların başlarında ilk olarak fetal dokularda (böbrek, akciğer, karaciğer) tanımlanmış ve sonraki yıllarda çocukların parotis bezlerinden elde edilen örneklerde de benzer hücreler gözlemlenmiştir [8,9]. Viral etiolojisi henüz bilinmemekle birlikte 1932 yılında peteşi, hepatosplenomegali ve intraserebral kalsifikasyon ile karakterize ve intranükleer inklüzyonları olan hücrelerin gözlemlendiği konjenital enfeksiyon olguları tanımlanmış ve 1950'li yılların başlarında bu

hastalık tablosu için "generalize sitomegalik inklüzyon hastalığı" ismi önerilmiştir [9,10]. Bu dönemlerde kullanılan hücre kültürleri CMV izolasyonu için yetersiz kalmış ve virüs izole edilememiştir. Hücre kültürü çalışmalarında insan hücrelerinin rutin olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte 1956-1957 yıllarında Weller, Smith ve Rowe tarafından birbirlerinden bağımsız olarak insan ve farelerden sitomegalovirus türleri izole edilmiştir [9]. İlerleyen yıllarda CMV aşı geliştirme çalışmaları başlatılmış ve 1970'lerde zayıflatılmış suşlar ile yürütülen aşı çalışmalarını 1980'lerde böbrek nakli hastalarında güvenli ve etkili olduğu gösterilen ilk aşı modellerinin tanıtılması takip etmiştir [8]. Bu alandaki çalışmalar rekombinan aşılarda, viral enfeksiyonların immünopatogenezi aydınlatmaya yönelik araştırmalar, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, yeni antiviral ilaçların kullanıma sunulması gibi bir çok farklı başlıkta ilerlemeye devam etmiştir [8,11]. Bu alandaki son ilerlemelere rağmen günümüzde halen CMV enfeksiyonları için etkili bir koruyucu aşı ya da güçlü bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır [11].

Sitomegalovirus

Herpesvirales takımının *Herpesviridae* ailesinde insan hastalıklarına neden olduğu bilinen dokuz farklı virüs türü bulunmaktadır; Human herpesvirus 1 (HHV-1), HHV-2, HHV-3, HHV-4, HHV-5 (CMV), HHV-6A, HHV-6B, HHV-7 ve HHV-8 (Tablo 1) [12]. Bu türlerden biri olan CMV *Herpesviridae* ailesi ve *Betaherpesvirinae* alt ailesinde yer almaktadır [1]. ICTV 2021 raporuna göre *Betaherpesvirinae* alt ailesi Cytomegalovirus cinsinde sınıflandırılan 11 farklı sitomegalovirus türü başlıca insanları ve çeşitli primat türlerini enfekte etmektedir [12]. Bu cinste sınıflandırılan türler arasında insan enfeksiyonları ile ilişkili olan

tek sitomegalovirus türü olan CMV geçmişte "human cytomegalovirus" olarak adlandırılırken, güncel taksonomik sınıflandırmada "human

betaherpesvirus 5" olarak adlandırılmaktadır [1]. Bu derlemede kullanılan CMV kısaltması insan sitomegalovirus türünü ifade etmektedir.

Tablo 1. Tıbbi önemi olan herpesvirus türlerinin taksonomik sınıflandırması (ICTV 2021) [1].

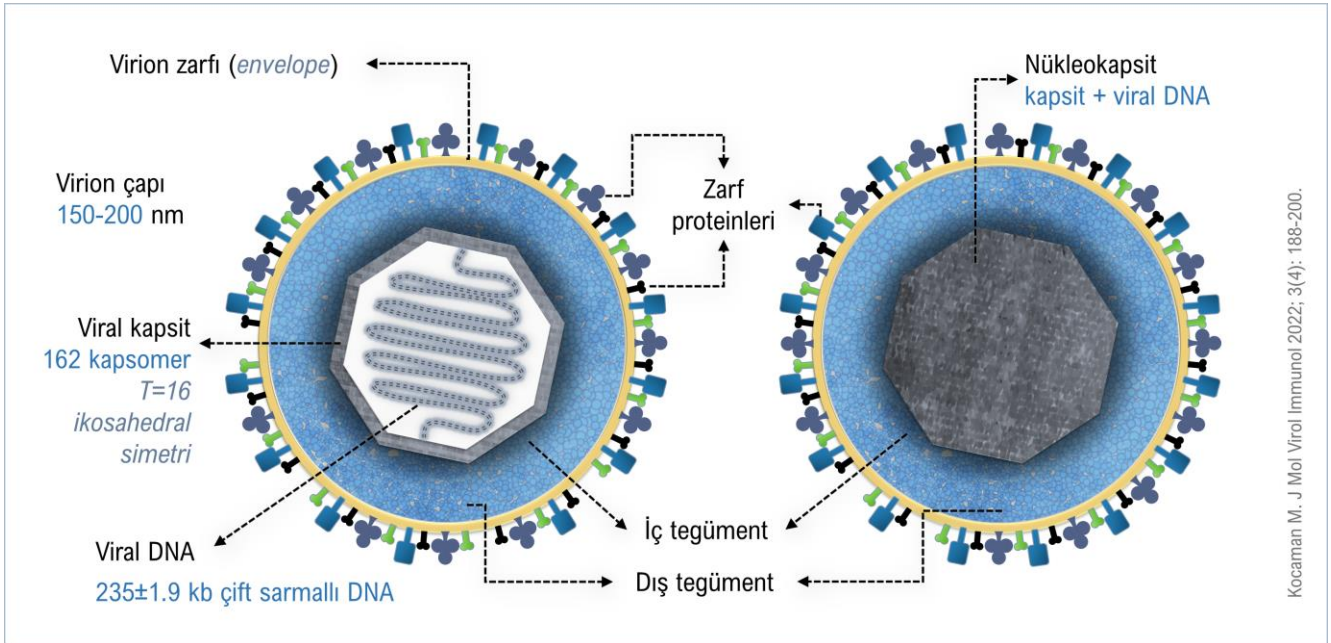
Duplodnaviria > Heunggongvirae > Pevloviricota > Herviviricetes > Herpesvirales > Herpesviridae >			
Aile	Alt-aile	Cins	Tür
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Simplexvirus	Human alphaherpesvirus 1 (HSV-1)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Simplexvirus	Human alphaherpesvirus 2 (HSV-2)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Varicellovirus	Human alphaherpesvirus 3 (VZV)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Cytomegalovirus	Human betaherpesvirus 5 (CMV)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Human betaherpesvirus 6A (HHV-6A)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Human betaherpesvirus 6B (HHV-6B)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Human betaherpesvirus 7 (HHV-7)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Gammaherpesvirinae</i>	Lymphocryptovirus	Human gammaherpesvirus 4 (EBV)
<i>Herpesviridae</i>	<i>Gammaherpesvirinae</i>	Rhadinovirus	Human gammaherpesvirus 8 (HHV-8)

Kısaltmalar: CMV; İnsan sitomegalovirus. EBV; Epstein-Barr virus. HHV; Human herpes virus. HSV; Herpes simpleks virus. VZV; Varicella-zoster virus.

Virion

CMV virion yapısı esas olarak içten dışa doğru DNA çekirdeği (kor), kapsit, tegument ve zarftan oluşur [11]. Genom, toplam 162 kapsomer alt biriminden oluşan kapsit yapısı içine alınmış bir DNA çekirdeği oluşturmak üzere sarmal olarak

komplekslenmiştir. Viral kapsit yaklaşık olarak 100 nm çapındadır ve bir tegument bölgesi ile çevrilidir (Şekil 1). Tegument çok sayıda viral proteini içerirken, en bol bulunan protein UL83 (*unique long 83*) olarak da adlandırılan alt matris fosfoprotein 65'tir (pp65) [11].



Şekil 1. Sitomegalovirus virionunun karakteristik üç katmanlı yapısı; dışta çift katmanlı lipit zarf, içte psödo-ikosahedral nükleokapsit ve ortada pleomorfik tegument bölgesi [13].

Tegüment proteinleri işlevlerine göre iki ana alt gruba ayrılır; (•) proliferasyon sırasında virionların birleşmesinde (*assembly*) veya hücreye giriş sırasında virionların ayrılmasında (*disassembly*) görev alan yapısal proteinler, (•) viral enfeksiyona karşı gelişen immün yanıtlara karşı konakçı hücreyi modüle eden proteinler (yapısal olmayan görevler). Tegüment, olgun enfeksiyöz viral partiküller için yaklaşık 180 nm'lik bir çapa ulaşan ve viral glikoproteinleri içeren çift katmanlı bir lipid zarf (viral zarf) ile çevrelenmiştir [11]. Viral zarf, konakçı hücrelere bağlanma ve penetrasyonda görevli 20'den fazla farklı glikoprotein (gp) içerir; gp B, H, L, M, N ve O dahil olmak üzere [11].

Genomik Özellikler ve Viral proteinler

Yaklaşık 235±1.9 kb çift sarmallı DNA genomu ile CMV birçoğunun işlevleri henüz tam olarak bilinmeyen yaklaşık 170 farklı fonksiyonel proteini kodlamaktadır [12,14]. CMV enfeksiyonu, enfeksiyondan sonraki sentez zamanına göre proteinlerin üç fazda koordineli şekilde üretimi ile sonuçlanır ve sentezlenen proteinler; çok-erken (0 ila 2 saat), erken (<24 saat) ve geç (>24 saat) viral proteinler olarak adlandırılır. Enfeksiyondan hemen sonra sentezlenen çok-erken proteinler aracılığı ile viral replikasyon için gerekli proteinleri kodlayan erken genlerin transkripsiyonu gerçekleştirilirken, geç genler esas olarak yapısal proteinleri kodlarlar [11].

Replikasyon Döngüsü

CMV enfeksiyonu, olgun bir virionun spesifik yüzey reseptörlerine sahip bir konakçı hücreye bağlanması ile başlar [11]. Zarf glikoproteinlerinin hücre membranındaki reseptörlere bağlanmasını takiben, enfeksiyöz virionlar reseptör aracılı endositoz ve membran füzyonu ile konakçı hücrelerine girerler [11]. Sonrasında nükleokapsit hücre içerisinde taşınarak nükleer pora ulaştırılır [15]. Viral kapsidin parçalanması ile hücre çekirdeği içerisinde serbest kalan viral DNA konakçı enzim sistemlerini manipüle ederek yeni virionların sentez sürecini başlatır [11,15]. İlk olarak erken genlerin transkripsiyonunu destekleyen ve virüsü doğuştan gelen konak bağışıklığına karşı koruyan çok erken genlerin (*immediate early genes*) transkripsiyonu

gerçekleşir [15]. Sonraki aşamada konakçı RNA polimeraz II enzimi tarafından viral DNA'nın replikasyonunda görev alan proteinleri kodlayan erken viral mRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir [15]. Son basamakta ise yine konakçı RNA polimeraz II enzimi ile yapısal proteinleri kodlayan geç mRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir [15]. Replikasyon süreci virüsün nükleer viral fabrikalarda montajı (*assembly*), golgi organeli boyunca modifiye glikoproteinlerin eklenmesi ve virionların plazma membranından salınması ile tamamlanır [15].

Semptomatik CMV enfeksiyonları sırasında, enfekte hücreler, litik genleri eksprese ederler ve replikasyon süreci hücre ölümü ile sonuçlanan litik yolağa ilerler. Bununla beraber, latentlik ile ilişkili viral genler üzerinden kopyalanan transkriptler replikasyon sürecini yeni virionların konakçı hücrelerde kalması ile sonuçlanan latent enfeksiyon yolağına yönlendirir ve böylece CMV virionları konakçı hücrelerde süresiz olarak varlığını sürdürebilir. Konakçı bağışıklık sistemi baskılandığında latent formdaki virionlar uyarılır (*reaktivasyon*) ve yeniden aktif hale gelen viral replikasyon süreci çok sayıda viral progeni (*yeni virionlar*) üretimi ile sonuçlanır. Reaktivasyon süreci bazı durumlarda litik enfeksiyon döngüsü olarak tanımlanan semptomlar ve hastalıklara neden olabilir [11].

Konak ve Doku Tropizmi

Herpesviridae ailesindeki *Alpha*, *Beta* ve *Gammaherpesvirinae* alt ailelerini (*subfamily*) tanımlayan genetik yapı, sekans ve hücre tipi tropizm farklılıklarına ek olarak, virüslerin konakçı türleri arası geçiş kapasiteleri de farklıdır [12,16]. *Alphaherpesvirinae* ve *Gammaherpesvirinae* alt ailelerindeki üyeler için türler arası geçiş nadir bir durum olarak belgelenmiş olmakla beraber, sitomegalovirus cinsinde yer alan türler de dahil olmak üzere *Betaherpesvirinae* alt ailesindeki virüslerin türler arası geçişine ilişkin kanıtlar çok daha nadirdir [12,16]. Sitomegalovirus cinsinde yer alan türler için insanlar ve primatlar doğal konaklardır [12]. Bu cinste yer alan 11 tür arasında insanları enfekte eden tek tür olan CMV ve diğer sitomegalovirus türleri korunmuş konakçı aralığına sahiptir. İn vitro deneyler, kemirgenlerden ve primatlardan elde edilen

sitomegalovirus türlerinin insan hücre dizilerini enfekte edebileceğini ve ayrıca insan CMV'sinin şempanzelerin primer fibroblast hücre dizilerini enfekte edebileceğini göstermiş olsa da, sitomegalovirus türlerinin yakın ilişkili konakçı türler arasında in vivo geçişi (hem deneysel hem de doğal enfeksiyonlar yolu ile) vahşi doğada yakından etkileşime giren yırtıcı-avcı primat türlerinde bile hiçbir zaman gözlemlenmemiştir [16]. Bu bilgiler sitomegalovirus cinsinde yer alan türlerin diğer herpesvirus alt ailelerinin üyeleriyle karşılaştırıldığında onlardan farklı olarak, konakçı aralıklarının doğal ortamdaki konakçılarıyla güçlü bir şekilde sınırlandırılmış olduğunu destekler niteliktedir [16].

Sitomegalovirus türleri hemen her organın parankimal hücrelerinde ve ayrıca bağ dokusu hücreleri ve çeşitli hematopoietik hücre tipleri de dahil olmak üzere, konakçısında oldukça geniş bir hücre aralığını (örn., fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve monositler) enfekte edebilmektedir [14,17]. Bu geniş hedef hücre aralığı CMV enfeksiyonlarının patogenezi büyük ölçüde etkilemektedir [17]. Baskın hedefler arasında yer alan epitel hücrelerinin enfeksiyonu, konaklar arası bulaşa katkıda bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin ve hematopoietik hücrelerin enfeksiyonu virüsün konakçı vücudunda sistemik yayılımını kolaylaştırmaktadır [17]. Fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi vücudun her yerinde bulunan hücre tiplerinin enfeksiyonu ise, virüsün verimli çoğalması için bir platform sağlamaktadır. Endotel hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler için tropizm, çoğunlukla UL128-131 gen lokusundaki değişikliklere bağlı olarak farklı CMV suşları arasında büyük farklılıklar gösterir [17,18]. gH/gL proteini ve füzyon proteini gB arasındaki etkileşim, muhtemelen tüm herpes virüsleri için giriş mekanizmasının korunmuş bir özelliğidir ve CMV gH/gL proteini "gO" veya "UL128, UL130 ve UL131 protein seti" ile bağlanabilmekte ve böylece "gH/gL/gO" ve "gH/gL/UL128-131" yapılarını oluşturmaktadır [18]. Bu kompleksler hücre içine girişi kolaylaştırmakla beraber, virüsün giriş mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır [18]. Viral zarfın yapısal bileşenleri olarak ilgili proteinlerin sınıflandırılmasına uygun bir şekilde, enfektivite ile ilgili türler arası farklılıkların endotel hücreler ve makrofajlarda viral giriş

seviyesinde düzenlendiği düşünülmektedir [17]. CMV, primer enfeksiyon sonrasında; CD34+ progenitör hücrelerde, CD14+ periferik kan monositleri ve makrofajlarında ve bu hücrelerin yanı sıra dendritik hücreler gibi viral DNA'yı taşıyan miyeloid seri hücrelerinde yıllarca varlığını sürdürebilmekte ve konakçı vücudunda persiste olabilmektedir [2,19].

CMV Enfeksiyonları

CMV enfeksiyonları immünolojik olarak zayıf hastalar için önemli bir sağlık tehdididir [11]. CMV aynı zamanda immünomodülatör etkileri de olan bir virüstür ve bu özelliği ile viral replikasyonun bağışıklık sistemi üzerine hem immünsüpressif hem de inflamatuvar etkileri bulunmaktadır [20]. CMV enfeksiyonları konakçı immün sisteminin hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarını hedef almakta, doğal öldürücü (NK) hücre işlevlerini ve T hücrelerine viral antijen sunumunu inhibe edebilmekte ve böylece immün yanıtı zayıflatmaktadır [11].

CMV enfeksiyonları spesifik IgA, IgM ve IgG üretimini indüklemektedir. IgA antikoru hasta örneklerinde primer enfeksiyondan birkaç ay ve birkaç yıl sonrasına kadar tespit edilebilirken, viral enfeksiyondan çok kısa bir süre sonra ortaya çıkan nötralizan IgG'ler uzun yıllar saptanabilmektedir. CMV enfeksiyonunun kontrolünde hücre sel immün yanıt önemlidir ve bu yanıtta CD4+ ve CD8+ T lenfositler başlıca pp65 proteini ve IE1 proteinine yönlendirilir. Bu kontrol yolu iyi regüle edildiğinde, enfeksiyon genellikle yavaş bir seyir izler [2]. CMV enfeksiyonları sonunda güçlü ve kalıcı koruyucu bağışıklık oluşmaz, bu nedenle CMV enfeksiyonları tekrarlayabilmektedir [21].

Primer CMV enfeksiyonları bağışıklığı yeterli bireylerde, tipik olarak hafif belirtilerle (enfeksiyöz mononükleoz benzeri) veya asemptomatik olarak geçirilir [2,19]. Genel popülasyonda çoğunlukla (%85-90) asemptomatik olarak geçirilmesine veya belirsiz klinik semptomlara neden olmasına rağmen, CMV enfeksiyonları AIDS (edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu; *acquired immune deficiency syndrome*) hastaları, transplant alıcıları ve gelişmekte olan fetüsler de dahil olmak üzere baskılanmış veya zayıf bağışıklığa sahip bireylerde fırsatçı enfeksiyonlara, farklı organ ve sistemleri etkileyen klinik hastalık tablolarına ve fetüste

kalıcı intrauterin hasarlara neden olabilmektedir [4,11,14]. CMV enfeksiyonları klinik olarak pnömoni, retinit, gastrointestinal hastalıklar ve vasküler bozukluklar gibi çok çeşitli hastalıklarla ilişkilidir [11]. CMV konjenital viral enfeksiyonun önde gelen nedenlerinden biridir [4]. Konjenital CMV enfeksiyonu gelişen bebeklerin yaklaşık %10-15'inde mental retardasyon, sarılık, hepatosplenomegali, mikrosefali, trombositopeni ve işitme bozukluğu gibi erken komplikasyonlar gelişebilir [3,11]. Enfekte bebekler ayrıca mental retardasyon, epileptik nöbetler, sensörinöral işitme kaybı, oküler anormallikler ve kognitif bozukluklar gibi uzun dönem nörogelişimsel sekeller için risk altındadır [3,11].

Persistan CMV enfeksiyonu genç insanlarda immünizasyona verilen yanıtın güçlenmesi gibi ikincil faydalar sağlama potansiyeli taşısa da [22], kronik CMV enfeksiyonu yaşlı erişkinlerde olumsuz sonuçlara neden olmaktadır [19]. Latent CMV enfeksiyonlarının immün yaşlanma için itici bir güç olduğu kabul edilir [19]. Bağışıklık yaşlanması, (*immunosenescence*) yaşla birlikte ortaya çıkan, lenfoid organların yeniden şekillenmesini içeren, yaşlılarda bağışıklık fonksiyonlarında önemli değişikliklere yol açabilen ve enfeksiyonların, otoimmün hastalıkların ve malign tümörlerin gelişimi ile yakından ilişkili olan bir immün disfonksiyon sürecidir [23]. Bağışıklık yaşlanması sürecini etkileyen durumlar arasında genetik faktörler, cinsiyet, egzersiz ve beslenme düzeyi, mikroorganizmalara önceden maruziyet ve CMV enfeksiyonları gibi çeşitli faktörler yer alır [23]. Çalışmalar, CMV-seropozitif yaşlı erişkinlerde CMV'ye spesifik T hücre klonlarının genişlediğini (*expansion*) ve T hücre repertuarının değiştiğini göstermiştir [2,19]. Epidemiyolojik veriler, yaşlı erişkinlerde CMV seropozitifliğinin kardiyovasküler hastalıklar, zayıflık-güçsüzlük ve kırılabilirlik gibi kronik sağlık problemleri ile ilişkili olduğunu ve ölüm de dahil olmak üzere olumsuz sonuçlara neden olduğu göstermiştir [19].

Farklı çalışmalarda CMV enfeksiyonunun immünomodülatör etkileri yanında onkojenik rolü de araştırılmış ve CMV enfeksiyonları ile mycosis fungoides, Sézary sendromu ve kolon kanseri gibi tümörlerin gelişimi arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür [2]. Bununla beraber, Epstein-Barr virusu ve lenfoma gelişimi arasındaki iyi

bilinen ilişkiye karşın, CMV enfeksiyonları ile ilgili kanıtlar sınırlı düzeydedir. CMV ilişkili kronik persistan enfeksiyonların doğrudan olmasa bile dolaylı yoldan lenfojeniz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [2]. Ancak, virüsün hematolojik hastalıkların gelişimindeki rolü, diğer bir ifade ile onkojenik veya onkomodülatör potansiyeli hakkındaki bilgiler sınırlıdır [2].

Yukarıda bahsedilen doğrudan sonuçları dışında CMV enfeksiyonlarının "dolaylı etkileri" olarak tanımlayabileceğimiz klinik sonuçları da araştırılmıştır. Bu etkiler klinik olarak daha az belirgindir, ancak enfeksiyonun özellikle organ nakli alıcılarında greft sağkalımını azalttığı, morbidite ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir [20]. Enfeksiyonun dolaylı sonuçları arasında; (•) aktif CMV enfeksiyonu olan hastalarda gelişen bakteriyel, viral ve fungal ikincil enfeksiyonlar, (•) transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluk (•) greft disfonksiyonu ve başarısızlığı, (•) akut rejeksiyon, (•) kronik allogreft nefropatisi, (•) interstisyel fibroz ve tübüler atrofi, (•) transplant ve transplant ilişkili olmayan vasküler hastalık, (•) diyabet ve mortalite oranlarında artış gibi klinik durumlar yer almaktadır [20].

CMV enfeksiyonlarında tanımlar

Primer CMV enfeksiyonu seronegatif bir kişide gelişen ilk enfeksiyonu tanımlar, reaktivasyon ise önceden seropozitif olan hastalarda virüs tespitini ifade eder [2]. Primer enfeksiyondan sonra virüs uzun süre (yıllar) boyunca vücutta enfeksiyona neden olmaksızın konakçı hücrelerinde latent formda kalabilirken [24], bazı çalışmalarda bu latent-persistan veya belli belirsiz alevlenmeler sergileyen kronik CMV enfeksiyonunun, yaşlı erişkinlerde %99'a kadar çıkan seroprevalans ile yaygın bir durum olduğu gösterilmiştir [19]. Tekrarlayan CMV enfeksiyonları ise latent virüsün (endojen) yeniden aktivasyonundan veya yeni bir virüs ile enfeksiyondan (ekzojen) kaynaklanabilir [11,21,24]. Tekrarlayan (*recurrent*) enfeksiyon, enfeksiyon kanıtı olan bir hastada en az 4 haftalık enfeksiyonsuz bir ara dönem sonrası CMV'nin tekrar saptanmasını ifade etmektedir. Yeniden enfeksiyon (*reinfection*), farklı bir viral suş ile yeni bir enfeksiyona atıfta bulunurken, aynı viral suş (endojen) ile tekrarlayan enfeksiyon geliştiğinde bu durum CMV reaktivasyonu olarak tanımlanır

[2]. Sonuç olarak tüm hastalarda, latent CMV reaktivasyonu dokulara zarar verebilmekte ve organ hastalığına yol açabilmektedir. Reaktif enfeksiyonlar ayrıca organ transplantasyonu alıcılarında greft reddi de dahil olmak üzere artmış mortalite ile ilişkili olup, dolaylı immünomodülatör etkileri tetikleyerek çeşitli olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir [11].

CMV enfeksiyonları ile ilgili diğer önemli kavramlar "CMV enfeksiyonu" ve "CMV hastalığı" tanımlamalarıdır. CMV enfeksiyonu ve hastalığı tanımlamaları ilk olarak 1993 yılında Paris'te düzenlenen 4. Uluslararası CMV Konferansı tutanaklarının bir parçası olarak geliştirilmiş ve yayınlanmıştır ve en son 2020'de olmak üzere aşamalı olarak güncellenmiştir [2]. Enfeksiyon, biyolojik örneklerde CMV'nin saptanmasını içerir. Özellikle nakil hastalarının izleminde enfeksiyon göstergesi olarak (•) periferik kan örneklerinde CMV antijenlerinin varlığı "antijenemi", (•) kan örneklerinin hücre kültürüne inokülasyonu sonrası üreme ve viral çoğalmanın gösterilmesi "viremi", (•) periferik kan örneklerinde viral DNA varlığının saptanması ise "DNAemi" olarak tanımlanır [2]. CMV enfeksiyonlarının doğrudan klinik görünümü; asemptomatik viremiden, CMV sendromuna (ateş, halsizlik) ve invaziv CMV hastalığına (kolit, pnömoni, retinit, vb.) kadar değişir [20]. Dönemsel olarak sağlıklı bireylerde bile herhangi bir klinik hastalık tablosu oluşmaksızın virüs saçılımı görülebilmektedir [20]. Sonuç olarak CMV enfeksiyonları her zaman klinik hastalık tablosuna neden olmazken, CMV hastalığı tanımı organ tutulumunu (pulmoner, gastrointestinal, hepatik, retinal, renal, miyokardiyal, ensefalik, pankreatik, vb.) gösteren belirti (*sign*) ve/veya semptomların bulunmasını ve etkilenen organ veya dokuda CMV varlığının saptanmasını (doğrulanmış tekniklerden bir veya daha fazlasının kullanılmasıyla) içerir [2].

Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

Şimdiye kadar yürütülen çalışmalardan elde edilen veriler, araştırmanın yapıldığı popülasyona göre belirgin olarak değişmek üzere CMV'ye karşı dünya genelinde %30'lardan %90'ların üzerine kadar değişen oranlarda seroprevalans varlığını göstermiştir [2]. Topluluklar arasındaki varyasyon büyük ölçüde yaşa, sosyo-ekonomik özelliklere ve insan davranışlarını önemli ölçüde etkileyen

kültürel alışkanlıklardaki farklılıklara bağlanmıştır [3]. CMV için yüksek seropozitif (*highly immune*) popülasyonlar arasında yer alan Türkiye için farklı hasta gruplarında %95-98'lere ulaşan CMV IgG seropozitifliği raporlanmıştır [3,25]. Dünyada CMV seroprevalansı genel olarak; kadınlarda, ileri yaş gruplarında, düşük sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine sahip topluluklarda ve gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir [3,26]. Coğrafi bölge, etnik köken, kültürel alışkanlıklar ve eğitim düzeyi CMV seroprevalansını etkileyen diğer faktörler olarak incelenmiştir [26]. CMV ayrıca konjenital enfeksiyonların en sık karşılaşılan nedenlerinden biridir ve konjenital enfeksiyon riski maternal immünte ile ilişkili olup primer ve non-primer enfeksiyonlarda konjenital enfeksiyon sıklığı sırasıyla %30-40 ve %1-2 olarak tahmin edilmektedir [3]. CMV, solid organ nakil alıcıları arasında en yaygın fırsatçı enfeksiyonu temsil ederken, tüm dünyada hematolojik maligniteli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir [6,26].

İnsanların önemli bir bölümünü yaşamlarının bir noktasında enfekte eden ve dünya çapında yaygın bir patojen olan CMV başlıca, tükürük, idrar, anne sütü ve diğer vücut sıvıları (seminal sıvı, servikal salgılar gibi) ile kişiler arası yakın temas veya virüslerin plasentayı geçip doğrudan fetüsü enfekte ettiği dikey geçiş yolları ile bulaşır [3,11]. Solid organ ve kök hücre naklini takiben enfeksiyon bulaşı da mümkündür [26,27]. CMV enfeksiyonlarının toplumsal yayılımında 2 yaş altı çocukların idrar ve tükürükleri ile virüsü saçmaları önemli rol oynar (Şekil 2) [3,26]. Yenidoğanlar ve 10 yaş altı çocuklarda CMV saçılma prevalansının %11 ile %51.9 arasında değiştiği bildirilmektedir [26]. Küçük çocuklar, uzun süreler boyunca yüksek viral yüklerde CMV yaydıkları için özellikle hamile kadınlar için önemli bir bulaş kaynağıdır [28].

Tanı Yöntemleri

CMV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemler hem çeşitlilik hem de etkinlik açısından her geçen gün iyileştirilmekte ve doğru ve etkili tedavi seçimine katkı sunmaktadır [20]. CMV enfeksiyonları için tanı testleri; geçmiş maruziyeti gösteren serolojik testler ve ek olarak kantitatif nükleik asit testleri, antijenemi, kültür ve

histopatoloji dahil olmak üzere aktif hastalık tanı testlerini ve son olarak CMV enfeksiyonlarına karşı hücrel immün yanıt düzeyini yansıtan daha yeni immünolojik tanı yöntemlerini içerir [20,27]. Test seçimini etkileyen faktörler arasında mevcut kaynaklar, teknik uzmanlık, hasta popülasyonu, test süresi, test edilen numune hacmi ve maliyet gibi çeşitli parametreler yer alır [20,27].

CMV seroprevalansının görece düşük olduğu yerlerde transplantasyon uygulamalarında nakil öncesi, tüm donörlere ve alıcılara CMV serolojisi testlerinin yapılması önerilmektedir [20]. Anti-CMV IgG testlerinin spesifitesi (özgüllüğü), "IgM" veya "kombine IgG ve IgM" testlerine kıyasla daha güçlü olduğu için tarama testi olarak öncelikle IgG testleri tavsiye edilmektedir. IgM için özellikle yanlış pozitif sonuçlar test özgüllüğünü önemli ölçüde azaltabildiği için nakil öncesi taramada bu testleri içeren yaklaşımlar önerilmemektedir [20]. Bununla beraber yüksek immün popülasyonlarda IgG testlerin tarama amaçlı kullanım etkinliği ayrı bir tartışma konusudur. Bu hasta grubunda CMV serolojisi testlerinin karıştırıcıları arasında düşük immüno globulin üretimi durumları, plazmaferez (yanlış negatif olma olasılığı) veya kan ürünlerinin transfüzyonu (pasif antikör transferi yoluyla yanlış pozitif olma olasılığı) gibi durumlar yer alır [20]. Bu nedenle transfüzyon öncesi alınan bir numune veya bir test sonucunun daha doğru olabileceği değerlendirilmektedir [20].

CMV enfeksiyonu veya CMV hastalığı için risk altında olan kişiler önleyici (*preemptive*) strateji olarak adlandırılan bir yaklaşımla enfeksiyonun erken tespitini amaçlayan tanı testleri ile izlenir. Bu yaklaşımda viral reaktivasyon sıklıkla kantitatif CMV-DNA testleri ile ya da bir antijenemi testi ile tespit edilir. Yarı kantitatif sonuçlar sunan CMV pp65 antijenemi testi vireminin dolaylı bir göstergesi olarak, önleyici tedaviyi başlatmada, klinik hastalık teşhisinde ve tedaviye yanıt izlemede faydalı olduğu gösterilen ve bir tanı testidir. Subjektif sonuç yorumlama da dahil olmak üzere standardizasyon eksikliği ile ilgili bazı sorunlara rağmen, bu testin uygulanması nispeten kolaydır ve pahalı ekipmanlar gerektirmez. Test sınırlamaları arasında hastanın nötropenik olması durumunda testin gerçekleştirilememesi ve kan örneklerinin (*sınırlı stabilite nedeniyle*) alındıktan sonraki 6-8 saat içerisinde işlenmesi gereksinimi

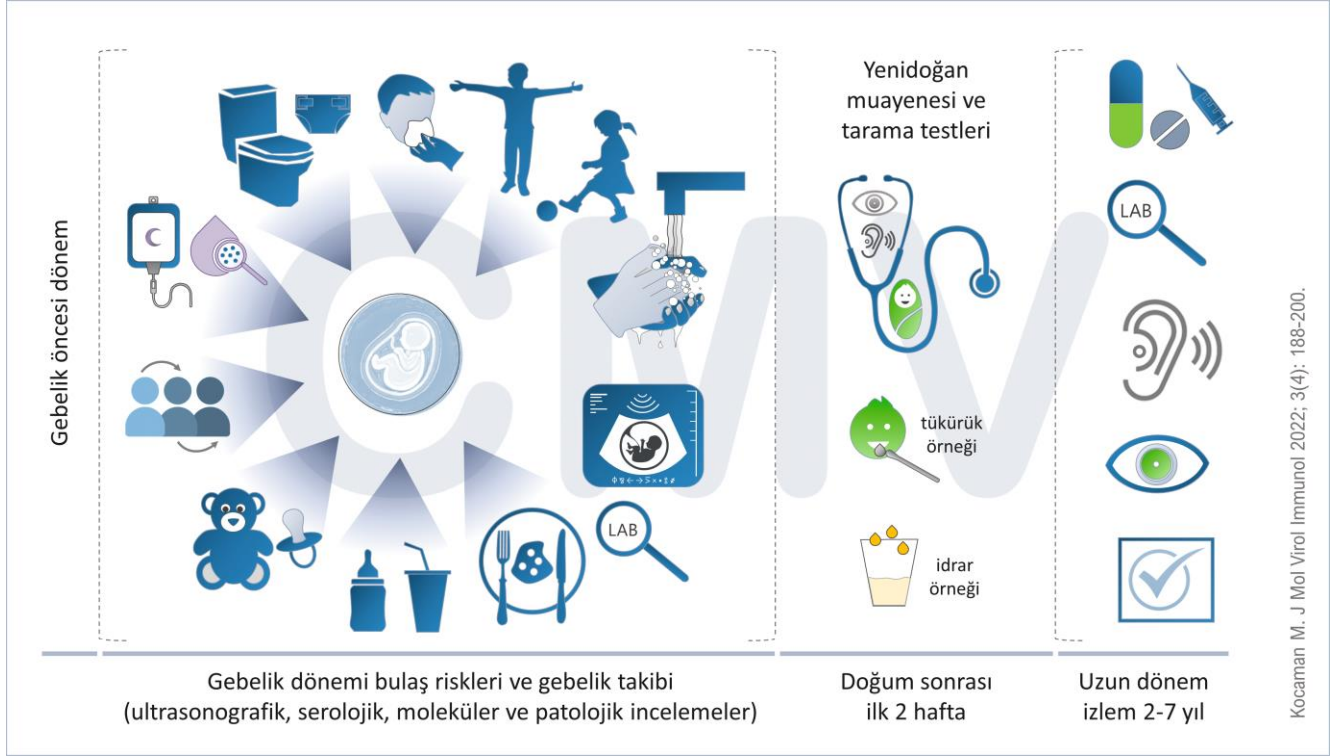
yer alır [20]. CMV pp65 antijenemi testi geçmiş yıllarda önleyici tedavi için hasta takibinde yaygın olarak kullanılmış olmakla beraber, günümüzde CMV tanısı ve hasta izleminde CMV-DNA saptama temelli moleküler testler altın standart yöntemler haline gelmiş ve antijenemi testlerinin yerine geçmiştir [27,29]. CMV-DNA temelli kantitatif testler hasta yönetiminde viral yük saptanması, önleyici tedavinin başlatılma kararının verilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavinin sonlandırılması kararlarının alınmasında kullanılır. Bu grupta yer alan testler ise görece pahalıdır ve özel ekipman ve deneyimli personel gerektirir. Kültüre kıyasla potansiyel olarak daha hızlı ve yüksek duyarlılığa sahip CMV-DNA testleri ile kan örnekleri dışında biyopsi, bronkoalveolar lavaj ve BOS numuneleri dahil olmak üzere diğer vücut sıvıları ve dokuları da incelenebilmektedir [20].

CMV kültürü sonuç alma süresinin uzunluğu, maliyetli oluşu ve düşük duyarlılığı nedeni ile rutin laboratuvar tanıda tercih edilmemektedir. Ayrıca bir dezavantaj olarak seropozitif kişilerin, özellikle stres zamanlarında vücut sekresyonlarında CMV saçabilmesi nedeniyle aktif hastalığı yansıtmayan pozitif kültür sonuçları elde edilebilmektedir [20]. Bir diğer tanı yaklaşımı olarak immünohistokimya testleri, tanısal duyarlılığı en üst düzeye çıkarmak için CMV enfeksiyonundan şüphelenilen biyopsi örneklerinde yapılması önerilen testlerdir. Biyopsi materyalinde veya bronkoalveolar lavaj numune hücrelerinde inklüzyon cisimciklerinin veya viral antijenlerin tanımlanması, özellikle pozitif bir kültür ile birlikte CMV hastalığı için spesifiktir. Kolit veya hepatit gibi doku invaziv bir CMV hastalığı, immünohistokimya veya in-situ DNA hibridizasyon testleri ile doğrulanabilir. Bununla beraber, bu testlerde kullanılan farklı antikörlerin duyarlılığı değişkendir ve sonuçlar taze ve formalinle sabitlenmiş parafine gömülü dokular arasında farklılıklar gösterebilmektedir [20].

CMV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan testlerin bir diğer kullanım alanı da konjenital enfeksiyonların önlenmesine yönelik tarama stratejileri ve yenidoğan tanı testleridir (Şekil 2) [30]. Maternal primer enfeksiyonların taranması özellikle yüksek seroprevalansa sahip toplumlarda başlıca testlerin düşük duyarlılığı ve hasta takibi ile ilgili güçlükler içerirken, yenidoğan taramaları özellikle yüksek test maliyetleri nedeni ile yaygın

olarak uygulanamamaktadır [4,21]. Konjenital enfeksiyonların yenidoğan temelli taranmasında doğumdan sonraki erken dönemde (<2 hafta) yenidoğanların tükürük sürüntülerinde CMV-DNA saptanmasının güvenilir ve kolay uygulanabilir bir tarama yaklaşımı olduğu gösterilmişken, erken

dönem yenidoğan idrar örneklerinde CMV-DNA varlığının araştırılması da tükürük örneklerindeki pozitif test sonuçlarının doğrulanmasında veya tek başına bir tarama testi olarak kullanılabilen diğer bir yaklaşımdır [4,30]. Yenidoğan muayenesi ve klinik izlem ise ayrı bir başlıktır.



Şekil 2. Konjenital CMV enfeksiyonlarında bulaş kaynakları, tanı ve tarama testleri [3].

Önemli avantajlarına rağmen CMV-DNA testlerinde laboratuvar içi, laboratuvarlar arası ve testler arası sonuçların değişkenliği önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Ekstraksiyon metodu, örnek tipi (tam kan veya plazma), virüsün intakt veya fragmente olması, hedef gen bölgesinin özellikleri (tek gen, çok kopyalı gen, genetik değişkenlik derecesi) ve amplikon büyüklüğü test sonuçlarını etkileyen faktörlerdir [31]. Bazı çalışmalarda kısa amplikonlar oluşturan primer dizisi tasarımına sahip kitler ile daha yüksek viral yük kantasyonu elde edildiği bildirilmiştir [29,32]. CMV genotipleri için (örneğin genotip-3 izolatlarında) bazı tanı kitlerinin düşük ölçüm yaptığını bildiren veya olasılık olarak gören çalışmalar da bulunmaktadır [29,32]. Hasta izlem ve tedavi sürecinde hedef gen bölgesinde gelişen mutasyonların viral kopya sayılarının, olduğundan düşük ölçülmesine neden olabileceği bildirilmiştir [33]. Viral yük, plazma ve tam kan numuneleri

arasında önemli ölçüde değişebildiğinden dolayı (CMV-DNA, tam kanda daha erken ve genellikle daha büyük kantitatif miktarlarda tespit edilir), hastalar seri testler ile izlenirken aynı numune tipinin kullanılması önemlidir. CMV-DNA plazmada büyük oranda (%98-100) hücre dışında ve genellikle küçük boyutlarda (*fragmente formda*) bulunur [31]. Plazmadaki fragmente (≤ 100 bp) DNA'lar, büyük hedeflere (>250 bp) göre daha iyi amplifiye olmakta, ancak bu kısa DNA parçaları uzun amplikon hedefli primer tasarımlı testlerle saptanamayabilmektedir [29,31]. DSÖ'nün CMV standardı intakt virüs içerdiği için bahsedilen durumların sonuçlar arasında farklılıklara neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak, mevcut moleküler testlerin sunduğu sonuçlar arasındaki büyük varyasyonlar nedeniyle, CMV'ye karşı antiviral tedavi başlatılması için eşik değer konusunda günümüzde halen evrensel bir fikir birliğine varılamamıştır [27,29].

Yakın zamana kadar uluslararası bir referans standardının olmaması nedeniyle farklı test merkezlerinden elde edilen sonuçlar arasında büyük farklılıklar görülmüştür. Bu farklılıklar nedeniyle viral yükün artıp artmadığını (veya düşüşünü) belirlemek için farklı test alanlarından elde edilen sonuçların karşılaştırılması bazen mümkün olamamakta ve bu durum klinik karar verme için geniş çapta uygulanabilir eşiklerin oluşturulması önündeki en önemli engel olarak görülmektedir. Bu nedenle nakil merkezlerinin tek bir test yöntemini kullanması ve sonuçlarını bu tek değerlendirme tablosu içinde karşılaştırması önerilir [20]. CMV-DNA testleri için uluslararası ilk standart Kasım 2010'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilmiş ve onaylanmıştır [20,29]. Standartlaştırılmış miktarda CMV-DNA içeren bu uluslararası referans kiti, üreticiler ve laboratuvarlar için viral yük ölçümlerini doğrulama ve geliştirdikleri testleri kalibre edebilme olanağı sunmaktadır. Böylece viral yük ölçüm değerlerinin laboratuvarlar arası uyumluluğunun sağlanması amaçlanmaktadır. Test sonuçlarının kopya yerine uluslararası birimler (*international unit*, IU) olarak raporlanması ile çeşitli test platformlarından karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilebileceği öngörülmektedir [20]. DSÖ tarafından geliştirilen ve kullanıma sunulan uluslararası standartların test sonuçları arasında beklenen uyumu sağlayıp sağlayamadığı konusundaki araştırmalar ise halen devam etmektedir [29,34].

Tedavi Yöntemleri

CMV enfeksiyonları için tedavi gereksinimi olabilecek risk altındaki kritik hastalar; yoğun bakım ünitesi hastaları, primer immün yetmezliği olan kişiler, bağışıklık sistemi bozukluklarından kaynaklı ikincil immün yetmezliği olan hastalar ve immünsüpressif tedavi alan hasta grupları olarak tanımlanabilir [26]. CMV, organ nakli sonrası en sık görülen enfeksiyondur ve morbidite, mortalite ve greft sağkalımı üzerinde önemli etkileri vardır. Bu nedenle transplant sonuçlarının iyileştirilmesi sürecinde aktif CMV enfeksiyonlarının önlenmesi, tanı ve tedavisi önemlidir [20]. Virüsün spesifik replikasyon döngüsü, genom mutasyonları ve latent enfeksiyon karakteristikleri nedeniyle CMV enfeksiyonlarının tedavisi çeşitli zorluklar içerir [11]. Yakın zamandaki gelişmelere rağmen, aktif

CMV enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan mevcut ilaçların etkinliği sınırlıdır ve günümüzde kullanılan tedavi stratejileri latent enfeksiyonların eradikasyonu için yetersiz kalmaktadır [11]. CMV ilişkili hastalıkların tedavisi için onaylanmış mevcut antiviraller ise doz sınırlayıcı toksisite ve antiviral direnç gelişmesi nedenleri ile sınırlı etkinliğe sahiptir ve günümüzde virüse karşı etkili bir aşı veya immünglobulin temelli bir tedavi mevcut değildir [14].

CMV enfeksiyonlarının antiviral tedavisi için onaylanmış mevcut ilaçlar arasında nükleozit analogu gansiklovir, nükleotit analogu sidofovir ve pirofosfat analogu foskarnet gibi viral DNA polimeraz inhibitörleri yer almaktadır [11]. Tüm bu ilaçların oral biyoyararlanımı düşüktür ve doza bağlı toksisiteleri ve çapraz direnç sorunları nedeniyle etkinliği artırılmış ve daha az yan etkiye sahip yeni antiviral ajanların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır [11].

Günümüzde, sistemik CMV enfeksiyonlarının tedavisinde intravenöz gansiklovir halen ilk tercih tedavi seçeneğidir [11]. Gansiklovir ve oral alım sonrası gansiklovire metabolize olan (*prodrug*) valgansiklovir, CMV enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu iki antiviral ilaç transplant alıcılarında hem hastalıkların önlenmesi hem de tedavisi için kullanılır. Konjenital CMV enfeksiyonlarının valgansiklovir (oral) ile tedavisi, bu çocuklar için hem işitme hem de nörolojik sonuçları olumlu yönde geliştirmiştir [35]. Letermovir ise etkinliği iyileştirilmiş ve daha az toksik bir ilaç olarak geliştirilmektedir [35]. CMV DNA polimerazı yerine CMV terminaz kompleksini hedefleyen yeni bir antiviral olan letermovir CMV enfeksiyonlarının profilaksisi için onaylanmıştır [11]. İnsan immün yetmezlik virusu (HIV; *human immunodeficiency virus*) ile enfekte hastalar ve organ nakli alıcıları için umut vadeden bu yeni ilaç hematopoetik kök hücre alıcılarında ve akciğer transplantasyonu alıcısı hastalarda CMV profilaksisi veya tedavisi için klinik olarak test edilmiştir [11].

Bu gelişmelere rağmen, geç başlangıçlı CMV hastalığı, özellikle de pnömoni tedavisindeki sorunlar halen devam etmektedir [35]. Bu nedenle, her iki popülasyondaki çalışmalar yeni antiviral ajanlara duyulan ihtiyacı ve HIV

enfeksiyonlarının tedavisinde faydalı olduğu gösterilen kombinasyon terapilerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır [35]. Monoklonal antikorlar, sirtuinler, maribavir ve siklopropovir geliştirilmeye devam eden yeni antiviral tedavi örnekleridir [11,35]. Transkripsiyon aktivatör benzeri efektör nükleazlar (TALEN'ler) ve kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)/Cas9 endonükleaz sistemi gibi yeni stratejiler CMV'nin ilişkili hastalıkları tedavi etmek için üzerinde çalışılan diğer konu başlıklarıdır [11].

Koruyucu Tedavi ve Aşı Çalışmaları

CMV enfeksiyonlarının önlenmesinde iki temel yaklaşım vardır. Birincisi üniversal profilaksi, ikincisi ise önleyici (*preemptive*) tedavidir [20]. Üniversal profilaksi, belirli bir süre boyunca bir kohorta (verici ve/veya alıcı CMV için seropozitif olduğunda) veya bir kohortun tanımlanmış bir alt kümesine (donörler seropozitif olduğunda ve alıcılar CMV için negatif olduğunda yalnızca en yüksek risk alt kümesine) profilaksi dozunda antiviral ilaç verilmesini içerir [20]. Önleyici tedavi ise transplantasyondan sonraki ilk birkaç ay boyunca veya rejeksiyon tedavisinden sonra haftalık veya iki haftada bir yapılan seri testler sonrasında belirli bir tanımlanmış pozitif eşige ulaşıldığında tedavi dozunda başlatılan antiviral ilaç uygulaması olarak tanımlanır [20].

CMV enfeksiyonlarının küresel yaygınlığı ile beraber enfeksiyonların değişken klinik seyri ve konjenital enfeksiyonlarla ilişkili uzun dönem kalıcı sekeller göz önüne alındığında, CMV aşılarının geliştirilmesine özel önem atfedilmektedir [26]. Bununla beraber, aşı geliştirme çalışmaları uzun

yıllardır üzerinde çok çaba sarf edilen bir konu olmasına rağmen, henüz başarılı bir aşı aday geliştirilememiştir ve şu ana kadar lisanslı bir CMV aşısı bulunmamaktadır [11]. Şimdiye kadar klinik deneylerde etkinliği değerlendirilen CMV aşıları, maternal primer enfeksiyona karşı sadece ~%50 etkinlik gösterebilmiştir, ancak CMV prevalansını önemli ölçüde azaltmak için daha yüksek oranda aşı etkinliğinin gerekli olduğu varsayıldığından mevcut aşı adayları henüz onay alamamıştır [28].

Sonuç

Sitomegalovirus enfeksiyonları günümüzde konjenital enfeksiyonlarla ilişkili kalıcı hasarlar (enfeksiyöz işitme kaybının en yaygın enfeksiyöz nedeni olması gibi), toplumdaki oranı giderek artan bir popülasyonun olan bağışıklık sistem bozukluğu olan hasta gruplarındaki yüksek morbidite ve mortaliteli ciddi enfeksiyonlar ve ileri yaş popülasyonundaki immün sistem bozuklukları ile her geçen gün önemi artan ve üzerinde çok çalışılan bir virüs olmuştur. CMV aşı çalışmaları, moleküler tanı testlerinin standardizasyonuna yönelik çabalar ve yeni antiviral ilaç geliştirme çalışmaları araştırmacıların odaklandıkları önemli konu başlıklarıdır. CMV enfeksiyonlarının tanısı, önlenmesi ve tedavisi üzerine yürütülen bu araştırmaların dışında virüsün immünomodülatör özelliklerinden de yararlanılarak CMV'nin yeni ve umut verici bir viral vektör olarak denendiği ve test edildiği bilimsel araştırmalar ilgi çeken diğer bir konu başlığı olmuştur. Bu derleme makalede CMV enfeksiyonlarının etkileri, önemi ve bu alanda yürütülen çalışmalara değinilerek önemi giderek artan bu etkene genel bir bakış sunulmuştur.

Çıkar beyanı: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir. Makale yazarın yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Kaynaklar

1. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. Virus Taxonomy: 2021, July 2021. Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Accessed May 22, 2022].
2. Alonso-Álvarez S, Colado E, Moro-García MA, Alonso-Arias R. Cytomegalovirus in Haematological Tumours. Front Immunol 2021; 12: 703256. [Crossref]
3. Şahiner F. Current Approaches in the Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus Infections

and the Situation in Turkey. Mikrobiyol Bul 2020; 54(1): 171-90. [Crossref]

4. Sahiner F, Cekmez F, Cetinkaya M, Kaya G, Kalayci T, Gunes O, et al. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey. Infect Dis (Lond) 2015; 47(7): 465-71. [Crossref]

5. Fulkerson HL, Nogalski MT, Collins-McMillen D, Yurochko AD. Overview of Human Cytomegalovirus

Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2021; 2244: 1-18. [[Crossref](#)]

6. Piukovics K, Terhes G, Gurbity-Pálfi T, Bereczki Á, Ráosi F, Deák J, et al. Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol* 2017; 96(1): 125-31. [[Crossref](#)]

7. Ribbert H. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl All Pathol* 1904; 15: 945-8.

8. Plotkin S. The history of vaccination against cytomegalovirus. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204(3): 247-54. [[Crossref](#)]

9. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol* 2008; 197(2): 65-73. [[Crossref](#)]

10. Wyatt JP, Saxton J, et al. Generalized cytomegalic inclusion disease. *J Pediatr* 1950; 36(3): 271-94. [[Crossref](#)]

11. Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus Infections. *Viruses* 2019; 12(1): 21. [[Crossref](#)]

12. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. Herpesviridae. Available at: <https://ictv.global/report/chapter/herpesviridae/herpesviridae> [Accessed May 22, 2022].

13. Kocaman M. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda CMV-DNA Pozitiflik Oranlarının ve Reaktivasyonla İlişkili Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2022.

14. Ye L, Qian Y, Yu W, Guo G, Wang H, Xue X. Functional Profile of Human Cytomegalovirus Genes and Their Associated Diseases: A Review. *Front Microbiol* 2020; 11: 2104. [[Crossref](#)]

15. ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics, Switzerland. Cytomegalovirus. Available at: <https://viralzone.expasy.org/180> [Accessed October 18, 2022].

16. Murthy S, O'Brien K, Agbor A, Angedakin S, Arandjelovic M, Ayimisin EA, et al. Cytomegalovirus distribution and evolution in hominines. *Virus Evol* 2019; 5(2): vez015. [[Crossref](#)]

17. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 325: 63-83. [[Crossref](#)]

18. Zhou M, Lanchy JM, Ryckman BJ. Human Cytomegalovirus gH/gL/gO Promotes the Fusion Step of Entry into All Cell Types, whereas gH/gL/UL128-131 Broadens Virus Tropism through a Distinct Mechanism. *J Virol* 2015; 89(17): 8999-9009. [[Crossref](#)]

19. Leng SX, Kamil J, Purdy JG, Lemmermann NA, Reddehase MJ, Goodrum FD. Recent advances in CMV tropism, latency, and diagnosis during aging. *Geroscience* 2017; 39(3): 251-9. [[Crossref](#)]

20. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 3: 24-40; quiz 40. [[Crossref](#)]

21. Şahiner F, Honca M, Çekmez Y, Kubar A, Honca T, Fidancı MK, et al. The role of maternal screening in diagnosing congenital cytomegalovirus infections in highly immune populations. *Ir J Med Sci* 2015; 184(2): 475-81. [[Crossref](#)]

22. Furman D, Jovic V, Sharma S, Shen-Orr SS, Angel CJ, Onengut-Gumuscu S, et al. Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza. *Sci Transl Med* 2015; 7(281): 281ra43. [[Crossref](#)]

23. Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1): 151. [[Crossref](#)]

24. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther* 2018; 7(1): 1-16. [[Crossref](#)]

25. Barlık F, Parlak M, Ceylan N, Bayram Y, Güdücüoğlu H. The Relationship Between Cytomegalovirus Antibody (Anti-CMV) Test Positivity and Some Hematological and Biochemical Parameters in the Pediatric Age Group. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2022; 16(3): 205-9. [[Crossref](#)]

26. Fowler K, Mucha J, Neumann M, Lewandowski W, Kaczanowska M, Gryś M, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health* 2022; 22(1): 1659. [[Crossref](#)]

27. Caurio CFB, Allende OS, Kist R, Santos KL, Vasconcellos ICS, Rozales FP, et al. Clinical validation of an in-house quantitative real time PCR assay for cytomegalovirus infection using the 1st WHO International Standard in kidney transplant patients. *J Bras Nefrol* 2021; 43(4): 530-8. [[Crossref](#)]

28. Byrne C, Coombs D, Gantt S. Modestly protective cytomegalovirus vaccination of young children effectively prevents congenital infection at the population level. *Vaccine* 2022; 40(35): 5179-88. [[Crossref](#)]

29. Çolak D, Sağlık İ, Can Sarınoğlu R, Mutlu D, Peker BO, Erman Daloğlu A, et al. Comparison of Two Commercial Quantitative Cytomegalovirus (CMV) Polymerase Chain Reaction Tests Calibrated by World Health Organization International CMV Standard. *Mikrobiyol Bul* 2020; 54(2): 257-65. [[Crossref](#)]

30. Chierighin A, Pavia C, Turello G, Borgatti EC, Baiesi Pillastrini F, Gabrielli L, et al. Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection - From Infant to Maternal Infection: A Prospective Multicenter Study. *Front Pediatr* 2022; 10: 909646. [[Crossref](#)]

31. Hayden RT, Caliendo AM. Persistent Challenges of Interassay Variability in Transplant Viral Load Testing. *J Clin Microbiol* 2020; 58(10): e00782-20. [[Crossref](#)]

32. Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y, Pang XL, Fryer JF, Heath AB, et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clin Infect Dis* 2016; 63(5): 583-9. [[Crossref](#)]

33. Mannonen L, Loginov R, Helanterä I, Dumoulin A, Vilchez RA, Cobb B, et al. Comparison of two quantitative real-time CMV-PCR tests calibrated against the 1st WHO international standard for viral load monitoring of renal transplant patients. *J Med Virol* 2014; 86(4): 576-84. [[Crossref](#)]

34. Engelmann I, Alidjinou EK, Lazrek M, Ogiez J, Pouillaude JM, Chazard E, et al. Comparison of two commercial quantitative PCR assays and correlation with the first WHO International Standard for human CMV. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 91(1): 27-33. [[Crossref](#)]

35. Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussein I, Kimberlin D, et al. Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis* 2020; 221(Suppl 1): S32-S44. [[Crossref](#)]