



T.C.

SANKO ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN BEBEKLERİN TÜKÜRÜK, İDRAR VE KAN ÖRNEKLERİNDE
CMV DNA'NIN ARAŞTIRILMASI**

Fatma DÖNMEZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Hadiye DEMİRBAKAN

DANIŞMAN

2025 GAZİANTEP

T.C.
SANKO ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN BEBEKLERİN TÜKÜRÜK, İDRAR VE KAN ÖRNEKLERİNDE
CMV DNA'NIN ARAŞTIRILMASI

Fatma DÖNMEZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Hadiye DEMİRBAKAN

DANIŞMAN

2025 GAZİANTEP

KABUL VE ONAY SAYFASI

KABUL VE ONAY SAYFASI

Öğrencinin Adı Soyadı	Fatma DÖNMEZ	Tez Savunma Tarihi	21.03.2025
Tez Adı	Yenidoğan Bebeklerin Tükürük, İdrar ve Kan Örneklerinde CMV DNA'nın Araştırılması		

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

SANKO Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Mikrobiyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı kapsamında yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıda adı geçen jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi	Unvanı, Adı Soyadı	Üniversitesi / Anabilim Dalı	İmzası
Tez Danışman Üye	Doç. Dr. Hadiye DEMİRBAKAN	SANKO Üniversitesi/ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	
Üye	Prof. Dr. Aysen BAYRAM	SANKO Üniversitesi/ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Gülfer YAKICI	GİBTU/Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	

ONAY

ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI

Tarih :/...../.....

Karar No :/.....

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu Kararıyla **Yüksek Lisans Tezi** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Aysen BAYRAM
Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

SANKO Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Fatma DÖNMEZ

18/04/2025

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin belirlenmesinden tamamlanmasına kadar desteğini esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayően BAYRAM'a, tez çalıőmam sırasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, çalıőmamın her aşamasında sabırla benden desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Hadiye DEMİRBAKAN'a, bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren kıymetli hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi İpek KOÇER ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Merve ERDOĞAN' a,

Tez çalıőmam sırasında örnek toplamamda bana yardımcı olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Dr. Öğretim Üyesi Duygu Alime ALMALI ve değerli Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği personellerine, tüm laboratuvar çalıőmalarımda bana yardımlarını esirgemeyen değerli Ezgi Kızıl'a ve diğer bütün laboratuvar çalıőanlarına,

Ayrıca bu süreçte bana manen destek olan aileme ve kızlarım őeyma ile Elif Azra'ya teşekkürlerimi sunarım.

Fatma DÖNMEZ

ÖZET

YENİDOĞAN BEBEKLERİN TÜKÜRÜK, İDRAR VE KAN ÖRNEKLERİNDE CMV DNA'NIN ARAŞTIRILMASI

Primer CMV enfeksiyonu, sağlam konakta genellikle asemptomatik seyreder, ancak immün sistemi henüz gelişmemiş fetusta çok ciddi hasarlara yol açabilir. CMV'nin bulaş yollarının çeşitliliği sebebiyle, seropozitivite oranları yaşla birlikte artmaktadır. Konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı, ülkemiz gibi maternal seroprevalansın yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde %1-5 civarındadır.

Çalışmamızda, Sanko Üniversitesi Hastanesi'nde doğan, 30 yenidoğanın idrar, tükürük ve kan CMV PCR testleri ile annelerinin gebelik takiplerindeki CMV IGM, CMV IGG test sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Otuz bebeğe ait toplam 90 örnek CMV PCR ile araştırıldığında, tümü negatif olarak saptanmıştır. Yenidoğanların annelerinin gebelik dönemine ait CMV IgM, CMV IgG sonuçları incelendiğinde, tamamının CMV IgM sonucunun negatif olduğu görülmüştür. CMV IgG sonuçlarına göre gebelerin %93,3'ü seropozitif olarak değerlendirilmiştir.

Maternal CMV taraması, fayda-maliyet durumuna göre değerlendirildiğinde, tedavisinin bulunmaması, gereksiz endişe ve girişimlere neden olabilmesi gibi sebeplerle evrensel olarak önerilmemektedir. Ancak konjenital CMV çeşitli nörolojik sekillere ve sensörinöral işitme kaybına neden olan, dünya genelinde konjenital enfeksiyonların en sık etkenidir. Dolayısıyla tespit edilemeyen işitme kaybı, konuşma ve dil becerilerinin normal kazanımına da zarar verebilir. Son on yılda tanı yöntemlerinde önemli gelişmelerin olması bu hastalarda CMV hastalığının klinik yönetiminde kolaylık sağlamıştır. Çalışmamızın en büyük sınırlılığı olgu sayımızın oldukça az olmasıdır. Toplumumuzdaki durumu daha net ortaya koyabilmek için prospektif olarak yenidoğanın en az iki yıl takibinin yapıldığı ülke çapında geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan; CMV; CMV DNA.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF CMV DNA IN SALIVATE, URINE AND BLOOD SAMPLES OF NEWBORN

Primary CMV infection is usually asymptomatic in healthy hosts, but can cause serious damage to the fetus whose immune system is not yet developed. Due to the variety of transmission routes of CMV, seropositivity rates increase with age. The prevalence of congenital CMV infection is around 1-5% in developing countries where maternal seroprevalence is high, such as our country.

Our study aimed to evaluate the urine, saliva and blood CMV PCR tests of 30 newborns born at Sanko University Hospital and the CMV IGM, CMV IGG test results of their mothers during pregnancy.

When a total of 90 samples from 30 babies were examined with CMV PCR, all were found to be negative. When the CMV IgM and CMV IgG results of the mothers of the newborns during pregnancy were examined, it was seen that all of them had negative CMV IgM results. According to the CMV IgG results, 93.3% of the pregnant women were evaluated as seropositive.

When maternal CMV screening is evaluated according to the cost-benefit situation, it is not universally recommended due to reasons such as the lack of treatment and the unnecessary anxiety and interventions it may cause. However, congenital CMV is the most common cause of congenital infections worldwide, causing various neurological sequelae and sensorineural hearing loss. Therefore, undetected hearing loss may also harm the normal acquisition of speech and language skills. Significant developments in diagnostic methods in the last decade have facilitated the clinical management of CMV disease in these patients. The biggest limitation of our study is that our number of cases is quite small. In order to more clearly reveal the situation in our society, large studies are needed nationwide, where newborns are followed up prospectively for at least two years.

Keywords: Newborn; CMV; CMV DNA.

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	III
ETİK BEYAN	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
RESİMLER DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yapısı ve Özellikleri	
2.2. Tarihçe	
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Bulaş Yolları	7
2.5. Patogenez	7
2.6. Replikasyon Döngüsü	9
2.7. Klinik Bulgular	11
2.8. Laboratuvar Tanısı	13
2.9. Tedavi ve Korunma	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırmanın Türü.....	20
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zamanı	20
3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi	20
3.4. Verilerin Toplanması	20
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	20
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi	20
3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği.....	20
3.8. Araştırmada Etik Kurullar	21
3.9. Laboratuvar Çalışmaları	21
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	27

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7. KAYNAKLAR	34
8. EKLER	39
EK-1 Etik Kurul Onayı	
EK-2 Tez İntihal Raporu	
EK-3 Özgeçmiş	



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	: Sitomegalovirüs
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
HHV	: İnsan Herpes Virüsü
HIG	: Hiperimmünglobulin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
IgM	: Immunglobülin M
IgG	: Immunglobülin G
mRNA	: Messenger RNA
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribo Nükleik Asit
VZV	: Varisella-Zoster

Tablo 2.1. Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde CMV enfeksiyonu tanısında kullanılan testler.....	16
Tablo 4.1. Gebe CMV IgG, CMV IgM sonuçları ile yenidoğan idrar, tükürük ve kan PCR sonuçları.....	26



Şekil 2.1. HCMV virionunun yapısı	3
Şekil 2.2. “Baykuş gözü” intranükleer inklüzyon (ok) ve intrasitoplazmik inklüzyonlar	8
Şekil 2.3. Villöz stromal hücrelerde intranükleer intrasitoplazmik viral inklüzyonlar	9
Şekil 2.4. CMV Replikasyon Döngüsü.....	11
Şekil 2.5. Gebelikte geçirilen CMV enfeksiyonlarının sonuçları.....	13
Şekil 2.6. Primer enfeksiyondan sonra zaman içinde CMV IgM, CMV IgG ve IgG avidite düzeylerindeki değişiklikler.....	16



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 3.1. Biorobot EZ1 DSP cihazı iç görüntüsü	23
Resim 3.2. Rotor Gene Q5 plex real time PCR cihazı.....	23
Resim 4.1. Hastalara ait CMV PCR analiz örneği.....	25



1. GİRİŞ

Sitomegalovirus (CMV), herpesvirüs ailesi beta-herpesvirüs alt grubundan, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. CMV, belirli türler için özgül virüs tipleri içerir. Hayvan CMV suşları insanları enfekte etmez. Human CMV (HCMV), insandan insana bulaş yoluyla yayılan, yalnız insanları enfekte eden en büyük virüslerden birisidir. Tükürük bezlerine tropizm gösterir. Kan, idrar, tükürük, gözyaşı, dışkı, seminal sıvı, servikal ve vajinal sekresyonlar, anne sütü gibi pek çok vücut sıvısında bulunabilir. Bu nedenle yakın temasla, cinsel yolla ve lökositlerle ilişkili olduğu için de kan transfüzyonu, organ veya kemik iliği transplantasyonu, emzirme ile bulaşabilir (1, 2, 3). Virüs belirli yüzeylerde altı saate kadar canlılığını korur. Bu nedenle indirekt bulaşmanın da mümkün olduğu bildirilmiştir (4).

CMV'nin bulaş yollarının çeşitliliği sebebiyle, seropozitivite oranları yaşla birlikte artmaktadır. Dolayısıyla tüm yaş gruplarında yaygın olarak görülmektedir (1). Nüfusun %60 ila 85'i 18 yaşına kadar enfekte olur (5). Erken çocukluk ve cinsel aktif dönemde pik yapar. Özellikle düşük sosyoekonomik düzeyli, kalabalık toplumlarda enfeksiyon oranı yüksektir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasındaki seropozitivite oranı %50-60 iken gelişmekte olan toplumlarda %90-100'dür (1). Ülkemizde de CMV seroprevalansı %85-100 arasındadır. Çeşitli yaş gruplarında yapılan seroprevalans çalışmalarında, 0-6 yaş grubunda %68-82, 6-14 yaş grubunda %79,5-92 ve 15 yaş üstünde %90,2-97,8 olarak bulunmuştur (6-10). Ataman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, seroprevalansın yedi yaş altında %82,1; yedi yaş ve üzerinde ise %96,8 olduğunu saptamışlar; ≥ 7 yaşında olmanın, CMV seropozitifliğiyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (7).

Primer CMV enfeksiyonu; sağlam konakta genellikle asemptomatik seyreder, ancak transplant alıcıları gibi immün yetmezliği olan hastalarda ve immün sistemi henüz gelişmemiş fetusta çok ciddi hasarlara yol açabilir (2, 3, 5, 11). Primer maternal enfeksiyon sırasında CMV'nin intrauterin geçiş sıklığının %20-40 olduğu tahmin edilmektedir (2). Dünya genelinde CMV, konjenital enfeksiyonların en sık etkenidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, konjenital CMV'nin %0,15'den %2,0'ye varan oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (12). Konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı, maternal seroprevalansın düşük olduğu endüstriyelmiş ülkelerde %0,6-0,7, maternal seroprevalansın yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise %1-5 civarındadır (13, 14). Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran %0,6-0,7 iken, ülkemizde %0,2-1,19 arasında bildirilmiştir (11, 12, 15, 16).

Virüsün inkübasyon süresi 4-12 hafta kadardır. Konjenital CMV’li olguların çoğu asemptomatik seyirlidir. Doğuştan CMV enfeksiyonu vakaların yalnızca yaklaşık %10 ila %15’inde klinik hastalık olarak ortaya çıkabilir (4). Semptomatik olanlarda, sarılık, hepatosplenomegali, intraserebral kalsifikasyon, hidrosefali, trombositopeni purpura ve oküler lezyonlar gibi belirtiler ortaya çıkabilir ya da yenidoğan doğumdan hemen sonra ölebilir. Günümüzde CMV, çocuklarda en önemli santral sinir sistemi tutulumu ve işitme kaybı nedenidir (12, 16). İşitme kaybı en sık görülen uzun vadeli sekeldir (15). Gelişmiş ülkelerde işitme kaybı olgularının doğumda %21’inin, dört yaşında %24’ünün konjenital CMV ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (16).

CMV tanısında, serolojik testler, moleküler testler ve histopatolojik yöntemler kullanılabilir. Tanıya yönelik test seçiminde hastanın immun durumu, yaş grubu veya gebe olup olmadığı gibi özellikleri önemlidir. Serolojik testler, serum ya da plazmada CMV’ye özgü immunglobulin M (IgM) ve immunglobulin G (IgG) antikorlarının saptanmasında kullanılır. Testlerin negatif olması, kişinin enfeksiyona duyarlı olduğunun göstergesidir. Aktif CMV hastalığının tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde en çok kullanılan test, kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)’dur. Avrupa Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2015 konferansında, virüsün idrarda PCR kullanılarak saptanmasının konjenital CMV tanısında oldukça güvenilir olduğu konusunda uzlaşılmıştır. Bu sempozyumda ayrıca tükürükten CMV PCR testinin uygulanması kolay alternatif bir test olduğu belirtilmiştir (17). Konjenital CMV teşhis ve yönetime ilişkin “Avrupa Uzman Mutabakat Beyanı”na göre;

- Doğumdan sonraki 21 gün içinde, ideal olarak doğumdan sonraki 14 gün içinde elde edilen tek bir idrar örneğinden CMV PCR testi ile yapılmalıdır.
- Tükürük PCR testi, alternatif bir test olabilir ancak pozitif sonuç idrar CMV PCR ile doğrulanmalıdır.
- Yirmi bir günlükten büyük bebekte geriye dönük topuk kanından CMV DNA PCR ile konjenital CMV teşhis etmek için kullanılabilir. Ancak bu yöntemin duyarlılığı nispeten düşüktür ve konjenital CMV teşhisini kesin olarak dışlamak için kullanılmamalıdır (18).

Doğru ve zamanında konjenital CMV tanısı koymak, tedavi şansı açısından önemlidir. Konjenital CMV tanısında, ilk üç haftada kan, idrar ve tükürük örneğinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile virüsün DNA’sının gösterilmesi duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olduğu için tercih edilmelidir (12).

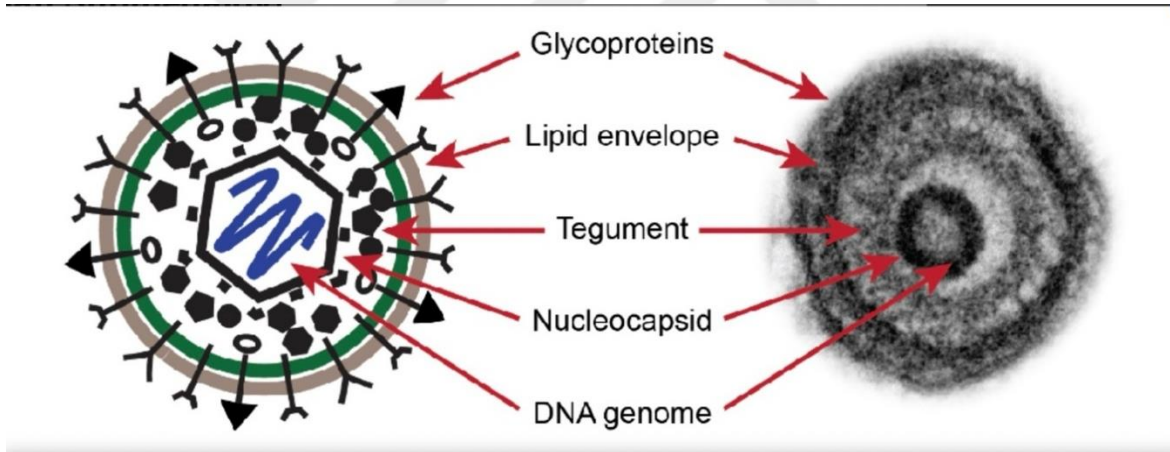
Çalışmamızda, Sanko Üniversitesi Hastanesi’nde doğan bebeklerden alınan tükürük, idrar ve kan örneklerine ait CMV PCR sonuçları ile, annelerinin gebelik takiplerindeki CMV IGM, CMV IGG test sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yapısı ve Özellikleri

İnsan Herpes Virüsü 5 (HHV5) olarak da bilinen CMV, Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes Simpleks virüs 1 (HSV 1), HSV 2, Varisella Zoster virüs (VZV), insan Herpesvirüs 6 (HHV 6), HHV 7 ve HHV 8 ile birlikte herpesvirüs ailesinin bir üyesidir. 200-300 nm çapında, 162 kapsomerli ikozahedral bir kapsid ile çevrili, G+C içeriği %58 olan çift zincirli lineer DNA'ya sahip, zarflı bir virüstür (19). Virüs, lipit zarf, tegument, nükleokapsid ve genom olmak üzere dört temel yapıdan oluşur (Şekil 2.1) (4, 19). Viral zarf, en az 33 yapısal protein içermektedir. Tegument, başlıca tanı testleri için önemli bir hedef olan pp65 antijeni olmak üzere çeşitli proteinlerden oluşmaktadır. Viral genom, 166'dan fazla protein kodlayan 196.000 ila 240.000 baz çifti arasında değişen sayıda gen içermektedir (20).

CMV, virüsle enfekte olmuş hücreleri büyütür, bu nedenle (sito: hücre, mega: büyük) sitomegalovirüs adını almıştır (19, 21).



Şekil 2.1. HCMV virionunun yapısı (22).

2.2. Tarihçe

İnklüzyonlu büyük hücreler tarihte ilk olarak 1881 yılında Ribbert tarafından ölü doğmuş sifilizli bir bebeğin böbreklerinde gözlemlenmiştir. Ribbert yaptığı bu gözlemleri çizimlerle yazılı hale getirmiştir. Yaptığı çizimlerde inklüzyonu çekirdek membranından açık bir alanla ayrılmış homojen bir cisim olarak tanımlamıştır. Ancak bu gözlem, Ribbert'ın incelemelerinden yirmi üç yıl sonra sifilizli başka bir ölü doğmuş bebeğin böbrek, akciğer ve karaciğer dokularındada, "protozoa benzeri" olarak tanımlanan hücrelerin görülmesine ve yayınlanmasına kadar bildirilmemiştir. 1907 yılında Ribbert'in laboratuvarında 2 ay-2 yaş arası çocuklardan alınan 30 parotis bezi örneği incelenmiş ve 4'ünde inklüzyonlar

saptamıştır. Zaman içerisinde birtakım araştırmacılar tarafından bu yapılar amip, koksidiya ve sporozoa olarak da tanımlanmıştır. 1921 yılında Goodpasture ve Talbot, hücre sel değişikliklerin Tyzzer'in suçiçeği deri lezyonlarındakine benzer olduğunu söylemiştir. Lipshutz, 1921 yılında benzer yapıların herpes simplex ile enfekte olmuş tavşan ve insan lezyonlarında da bulunduğunu söylemiş ve bunun hücrelerin bir virüse karşı spesifik tepkisi nedeniyle oluştuğunu belirtmiştir. Ardından Ferber ve Wolbach, tükürük bezi duktal epitel hücrelerinde virüsün karakteristik nükleer inklüzyonlarının artma eğilimi göstermesi nedeniyle hastalığı "tükürük bezi virüs hastalığı" olarak tanımlamışlardır (23).

Andrewes kemirgen tükürük bezi virüslerini in-vitro olarak çoğaltmayı denemiş, birinci kültürde intranükleer inklüzyon cisimcik oluşumunu gösterebilmiş, ancak ajanı seri olarak çoğaltamamıştır. Bu durumu takip eden yıllarda patologlar tükürük bezi ve iç organlarda benzer yapılara rastlandığını rapor etmişlerdir. 1950 yılında Smith ve Vellios, daha önce bildirilen 69 inklüzyon hastalığı vakası ile kendi şüphelendikleri 20 vakayı incelemişler ve araştırmalarında "genelleşmiş tükürük bezi virüs enfeksiyonu" veya "sitomegalik inklüzyon hastalığı" veya "inklüzyon hastalığı" tanımlarını kullanmışlardır. Inklüzyon taşıyan hücrelerin hastalık için patognomonik olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmadaki vakaların çoğunu 0-2 yaş grubu çocukların oluşturduğunu, bu nedenle enfeksiyonun rahim içinde meydana gelebileceği sonucuna vardıklarını belirtmişlerdir (23).

Smith'in yaptığı çalışmaların ardından Rowe ve arkadaşları ile Weller ve arkadaşları da sitomegalovirüs suşlarını izole etmeyi başarmış, virüse özgü sitopatik etkiyi göstermişlerdir. Weller ve arkadaşları, 1955 yılında ilk defa "sitomegalik inklüzyon hastalığı" ile uyumlu, serebral kalsifikasyon, mikrosefali, hepatosplenomegali, koriyoretinit, sarılık kliniği olan üç aylık bir bebeğin karaciğer biyopsi örneğinden virüsü izole etmişlerdir. Bu suşa "Davis suşu" adını vermişlerdir (23).

Fetterman ise, idrarda inklüzyon taşıyan hücrelerden bahseden çeşitli çalışmalardan yola çıkarak, virüsü şüpheli "sitomegalik inklüzyon hastalığı" olan bebeklerin idrarından izole etmeye çalışmıştır. Ardından Weller'in laboratuvarında 14 günlük bir bebeğin idrarından ikinci CMV şusu olan "Kerr suşu" izole edilmiştir. Bebeğin uzun süreli takibi sonucu üç ay boyunca idrarında CMV varlığının devam ettiği gözlenmiş ve böylece "virüri" kavramı ortaya atılmıştır (23).

Weller ve arkadaşları, 1960 yılında enfekte ettiği hücreleri büyüten, tükürük bezlerine tropizm gösteren bu virüse "sitomegalovirüs" adını önermişlerdir. Weller, Medearis ve Hanshaw ayrıca CMV'nin fetüs için önemli bir patojen olduğunu, çok çeşitli oküloserebral ve ektranöral anormalliklere neden olabildiğini ortaya koymuşlardır (23).

Smith, virüsü farelerden ve enfekte bir bebeğin tükürük bezinden izole eden ilk araştırmacı olmasına rağmen, CMV ile ilgili yaptığı çalışmalar nedeniyle Dr. Weller Nobel ödülünü kazanan bilim adamı olmuştur. Ancak muhteşem bir davranış ve nezaket göstererek ödülü Dr. Smith'e vermiştir (2).

2.3. Epidemiyoloji

CMV'nin hücre kültüründen izolasyonundan sonra virüsün tanımlanması ve yaptığı enfeksiyonların epidemiyolojisinin incelenmesi mümkün olmuştur. Rowe ve arkadaşları, virüsü ses dalgasıyla inaktive ederek CMV'ye ait bir antijen hazırlamışlar ve bunu bir kompleman fiksasyon testi geliştirmek için kullanmışlardır. Hazırladıkları bu test ile, Washington, DC'de genel popülasyondaki antikor düzeylerini ölçmüş, testi CMV'nin epidemiyolojisini incelemek için temel yöntem haline getirmiş ve yirmi yıl boyunca CMV'ye karşı spesifik antikor düzeylerini takip etmişlerdir. Sonrasında dolaşımdaki antikorların varlığının yalnızca geçmiş enfeksiyonu değil, aynı zamanda sitopatoloji ile belirgin olmayan CMV latent enfeksiyonunun varlığını da gösterdiği ortaya çıkarılmıştır.

CMV, tüm dünyada yaygındır, her yaşta insanı enfekte etmektedir. Hayatın erken yıllarında kazanılır. Vertikal ve horizontal olarak bulaşabilmektedir. Enfeksiyonları doğumdan önce (konjenital), doğum sırasında (perinatal) ve ileri yaşlarda (postnatal) kazanılanlar olarak sınıflandırılabilir (19). İmmunkompetan kişilerde, virüsün atılımı genellikle asemptomatiktir (24). Bulaş çoğunlukla bu kişilerle yakın temas sonucu meydana gelmektedir. Primer enfeksiyondan sonra vücut sekresyonlarında haftalarca, aylarca hatta yıllarca saptanabilmektedir (19).

Rowe, 1956 yılında yaptığı çalışmada 35 yaş üzeri bireylerde %85 seropozitiflik saptamıştır. CMV'de seropozitiflik oranı yaşla birlikte artar (24). Ayrıca, coğrafi konuma göre büyük ölçüde değişir. Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek oranlarda görülür. Sosyoekonomik duruma göre en yüksek seroprevalans, kalabalık ve dar gelirli popülasyonlarda görülür (4, 19).

Kadınların %10'unun doğuma yakın dönemde veya doğum sırasında genital sisteminde CMV bulunmakta ve virüs yenidoğanların yaklaşık %40-50'sine bulaşmaktadır. Bu annelerden doğan infantlar asemptomatiktirler ve 3-12 haftalık olduklarında virüsü atmaya başlarlar (4, 19). Üreme çağındaki kadınlarda CMV bulaşması için en büyük risk faktörü, küçük çocukların virüs ile kontamine tükürüğü ve idrarı ile temas etmiş olmaktır. Bu risk, kontamine vücut sıvılarıyla maruz kalanlarda, maruz kalmayanlara göre 10 kat daha fazladır (25).

Gebelik sırasında primer veya rekürren enfeksiyon sonrası transplasental enfeksiyon gelişebilir. Gebelikte CMV enfeksiyonu, intrauterin fetal enfeksiyona ve konjenital CMV hastalığına yol açabilir. Bulaşma riski ve semptomatik fetal enfeksiyon oranı, primer maternal enfeksiyonda daha yüksektir (4, 19). Özellikle gebeliğin ilk iki trimesterinde geçirilen primer CMV enfeksiyonu sonrası bebekte ciddi sekeller görülmektedir (26). Doğuştan CMV enfeksiyonu, vakaların yalnızca yaklaşık %10 ila %15'inde klinik hastalık olarak ortaya çıkabilir. Klinik bulgular hafif, spesifik olmayan bulgulardan, şiddetli, çoklu organ sistemi tutulumuna kadar değişebilir. Peteşiyal döküntü, hepatosplenomegali, sarılık, mikrosefali, letarji gibi nörolojik anormallikler, korioretinit, optik sinir atrofisi, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi klinik bulgular ile ortaya çıkabilir. Doğuştan CMV hastalığı olan bebeklerin yaklaşık %10 ila %15'inde yalnızca sensörinöral işitme kaybı ile bulgusu olabilir (4).

Primer enfeksiyondan sonra virüs yıllarca latent kalabilir ve yeniden aktif hale gelebilir veya aynı kişi farklı bir suşla enfekte olabilir. Daha önce maruz kalmış kadınlarda yeni bir suşla yeniden enfeksiyon oranı yaklaşık %18-30'dur. Dünya çapında enfekte yenidoğanların çoğu daha önce enfekte olmuş kadınlardan doğar. Gelişmekte olan ülkelerde seroprevalans, ergenlerde yaklaşık %90 ve genç yetişkinlerde %95'tir. Bu oran, primer olmayan enfeksiyonu olan hamile kadınlarda konjenital CMV enfeksiyon oranının daha yüksek olmasını açıklar (25). Mussi-Pinhata ve arkadaşları, Brezilya'da yaptıkları çalışmada, primer enfeksiyonlu gebe kadınların yenidoğanlarında konjenital CMV enfeksiyonunu %2,8 iken, gebelik öncesinde seropozitif olanlarda bu oranı %0,5 olarak bulmuşlardır (27)

CMV'nin anneden yenidoğana anne sütü yoluyla bulaş sıklığı ve 32 haftadan önce doğan, doğum ağırlığı 1.500 gr'dan az olan prematür infantlar anne sütü yoluyla bulaş sonrası hastalık gelişimi açısından en yüksek riske sahiptirler (19, 20).

Anaokulu benzeri ortamlar CMV'nin küçük çocuklar arasında yayılmasını kolaylaştırır. Gündüz kreşe giden, yürümeye yeni başlayan çocuklar, bir iki yıl içerisinde %20-70 oranında CMV enfeksiyonu geçirmektedir. Anaokullarında ve ailelerde yapılan araştırmalar, küçük çocukların virüsü, arkadaşlarına, personele ve aile üyelerine kolaylıkla bulaştırdığını göstermiştir (19).

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulaşması ergenler ve yetişkinler için önemlidir. Erken yaşta cinsel yaşam, cinsel ilişkilerin sayısı ve diğer hastalıkların varlığı CMV enfeksiyonu bulaş riski ile de ilişkilidir (19).

2.4. Bulaş Yolları

CMV, çok çeşitli yollarla bulaşır. Gebeden yaşamın erken evresinde transplasental olarak kan yoluyla, perinatal olarak kan ve genital sekresyonlar yoluyla, postnatal dönemde ise anne sütüyle bulaşabilir. Küçük çocuklarda en sık bulaş tükürük yoluyla olur. Daha sonraki yaşlarda cinsel yolla bulaşabilir. Kan nakli ve organ nakli ile de bulaş görülebilir (3).

Enfeksiyon virüse karşı bağışıklığı olmayan bir bireyin CMV ile ilk kez karşılaşması sonrası primer enfeksiyon şeklinde karşımıza çıkabileceği gibi, ilk enfeksiyondan sonra virüs uzun süre (yıllar) boyunca vücutta enfeksiyona neden olmaksızın konakta latent kalabilir, sonrasında endojen olarak reaktif olabilir ya da enfekte bir bireyle temas sonucunda yeni bir virüs ile reenfeksiyon şeklinde karşımıza çıkabilir (28). Tekrarlayan (rekürren) enfeksiyon, enfeksiyon kanıtı olan bir hastada en az 4 haftalık enfeksiyonsuz bir ara dönem sonrası CMV'nin tekrar saptanmasını ifade etmektedir (29). 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 (30).

Fetüs üzerinde ciddi etkilere yol açabilen bir durum olan primer CMV enfeksiyonunun bulaşma oranı %30-40'tır ve üçüncü trimesterde risk daha yüksektir. Spesifik olarak, risk ilk trimesterde %30, ikinci trimesterde %34-48 ve üçüncü trimesterde %40-72'dir. Bu artan riske rağmen, fetüs üzerindeki en ciddi etkiler ilk trimesterde ortaya çıkar. Rekürren CMV enfeksiyonu için, anneden fetüse bulaşma şansı ise %1-2 ile önemli ölçüde daha düşüktür (21).

CMV enfeksiyonlarında iki önemli tanımın bilinmesi gerekir:

CMV enfeksiyonu: herhangi bir semptom olmadan hasta örneğinden virüsün izole edilmesi veya viral antijen, viral antikor, viral DNA'nın saptanmasıdır.

CMV hastalığı: CMV enfeksiyonu gelişen kişilerde CMV'ye özgü klinik semptomların görülmesidir (31).

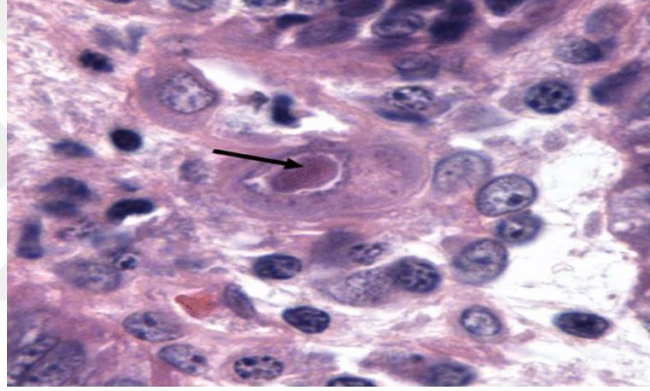
CMV, %20'lik eter solüsyonu ile iki saatte, 56°C'de 30 dakikada, ultraviyole ışığında beş dakikada inaktif olur. %10'luk sodyum hipoklorid solüsyonuna ve pH<5'ya duyarlıdır. Dondurma, çözme gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal işlemlerle inaktif olur. Virüs, vücut dışında yaşamaya dayanıklı değildir (31).

2.5. Patogenez

CMV çok çeşitli dokuları tutar, yaygın bir enfeksiyona neden olur. Tükürük bezi, fibroblastlar, makrofajlar, dentritik hücreler, hepatositler, vasküler endotel hücreleri ve duktal epitelyum hücreleri gibi hücreleri enfekte eder. Tükürük bezi tutulumu genellikle

kroniktir, bebek ve çocuklarda sıktır. Yaşla birlikte azalır. Litik bir virüstür, sitomegalik hücrelerle karakterize sitopatik etkiye neden olur. Enfekte hücreler ve nükleuslarında belirgin genişleme görülür, sitoplazmanın genişlemesi daha azdır. Perinükleer sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve intranükleer inklüzyonlar görülür. Çok çekirdekli dev hücreler oluşur. Çekirdekteki inklüzyonlar CMV'ye özgüdür. Etrafında boşluk ve bu boşlukta çok sayıda inklüzyon cisimciği vardır. Bu görünüme “nişan tahtası” veya “owl eye (baykuş gözü)” adı verilir (Şekil 2.2) (32).

Fetal enfeksiyona karşı duyarlılık, muhtemelen sitotrofoblast farklılaşma süreci nedeniyle gebelik yaşıyla birlikte artar. Virüs enfekte olan plasentayı geçer ve fetal böbreğin tübüler epitelinde, retiküloendotelial hücreler ve merkezi sinir sisteminde tropizme çoğalır. Maternal viremi, plasental enfeksiyon ve hematogen yolla 7-8 haftada fetüse yayılarak enfeksiyona yol açar (25).



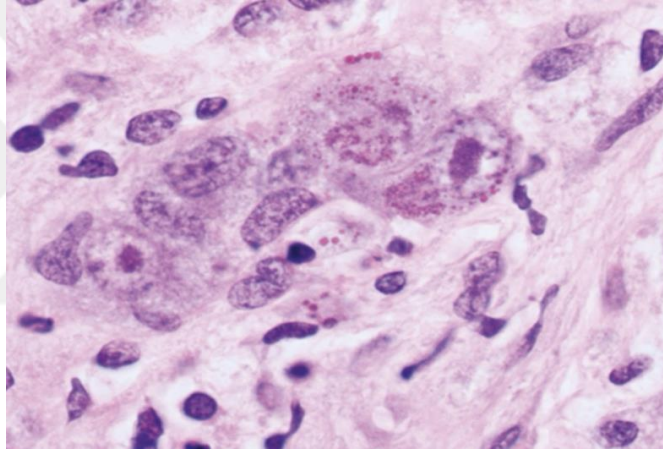
Şekil 2.2. "Baykuş gözü" intranükleer inklüzyon (ok) ve intrasitoplazmik inklüzyonlar (4).

Konjenital CMV'de görülen histolojik özelliklerin çoğu nonspesifiktir. Konjenital CMV'nin en sık tanımlanan plasental histopatolojik anormalliği lenfoplazmasitik kronik villitis'tir. Kronik villit, *Toxoplasma gondii*, rubella virüsü ve *Treponema pallidum* dahil olmak üzere diğer herpes dışı aile enfeksiyonlarından kaynaklanabilir. Herpesviridae ailesinin diğer üyeleri de viral intranükleer inklüzyonlara neden olabilir. Ancak sitomegalovirüs, ailenin hem intranükleer hem de intrasitoplazmik inklüzyonların görüldüğü tek üyesidir (33).

CMV'de, villusları incelendiğinde, intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonlarla karakteristik sitomegali (Şekil 2.3) gözlemlenebilmektedir. Klasik intranükleer inklüzyonlar Cowdry A tipindedir. Eozinofiliktirler, etraflarında berrak bir hale vardır ve camsı veya lekeli görünürler. Buna karşılık, intrasitoplazmik inklüzyonlar bazofiliktir ve genellikle o kadar belirgin değildir. İnküzyonlar en sık endotel hücrelerinde veya villusun stroması içindeki makrofaj benzeri hücreler olan ve belirgin hiperplazi gösteren Hofbauer

hücrelerinde görülür. Etkilenen villuslarda eozinofilik nekrotik kalıntılar da bulunabilir (33).

Sık görülen bir diğer bulgu ise, hemosiderin birikimi olan, fibrotik, avasküler villuslardır. CMV ile enfekte plasentalarda erken dönemde, koryonik villuslar içinde lümen boyutunda azalma, hücresel detay kaybı, fibroz ve kalsifikasyon gösteren damarlar gözlenir. Virüs, fetal damarların yıkımına yol açan endotel hücrelerini enfekte ettikçe, villuslar tamamen avasküler ve fibrotik olabilir. Bu villuslar "pembe koryonik villus" olarak tanımlanır. Vasküler yıkım daha sonra kırmızı kan hücrelerinin ekstrasvazasyonuna ve ardından hemosiderin birikimine neden olur. Görülebilen diğer nonspesifik bulgular arasında gecikmiş villöz maturasyon, lenfoplazmatik desiduit ve koryoamniyonit bulunur. Tüm bu bulgular konjenital CMV enfeksiyonunu doğrulamak için, plasenta veya fetüs üzerinde yapılabilecek ek laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmasına sebep olur (33).



Şekil 2.3. Villöz stromal hücrelerde intranükleer, intrasitoplazmik viral inklüzyonlar (33).

2.6. Replikasyon Döngüsü

CMV, insan herpesvirüsleri arasında en büyük olanıdır. Kapsid, majör ve minör olmak üzere iki temel yapısal proteinden oluşur. Kapsidi çevreleyen zarf kompleks yapıdadır ve en az altı glikoprotein içerir. Bu glikoproteinlerden gB virüsün hücreden hücreye geçişinde ve füzyonda, gH ise virüsün konak hücre reseptörlerine adezyonunda önemlidir (31).

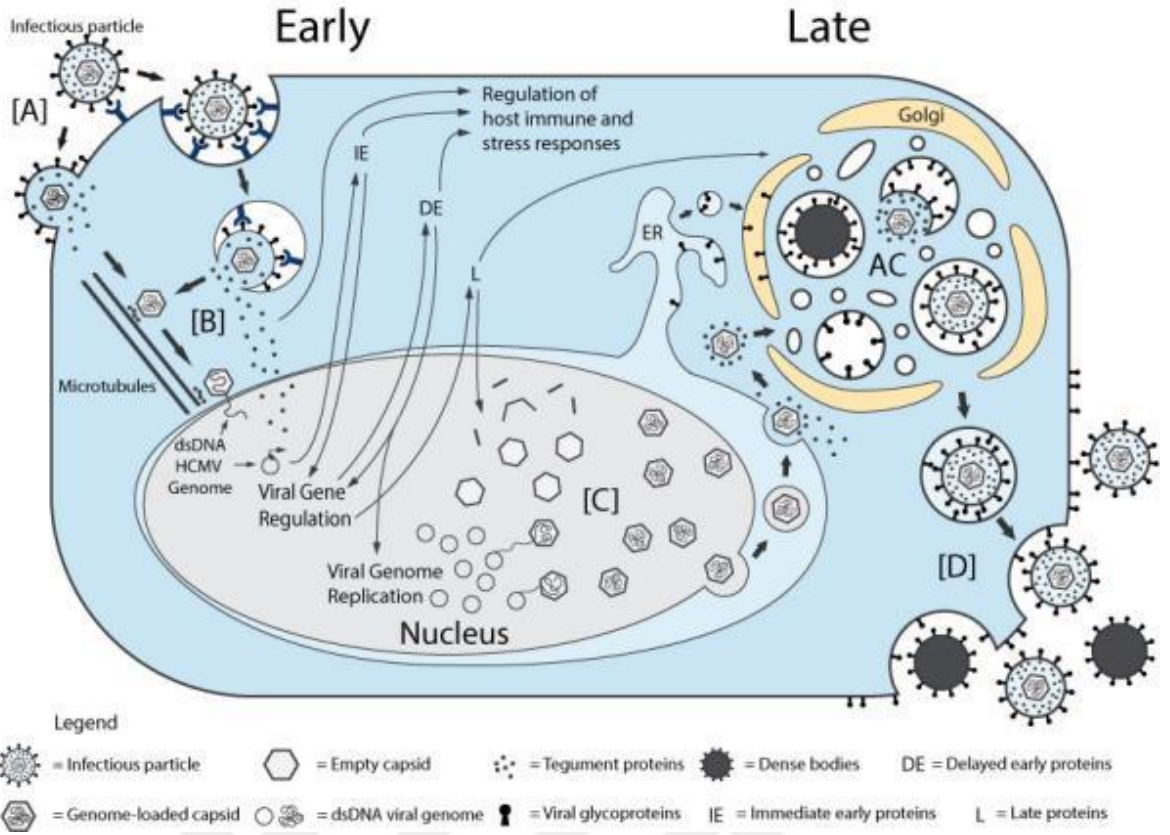
Sitomegalovirüs replikasyonu, HSV'ye oldukça benzemektedir. En önemli farkı, bazı çok erken proteinlerin, yeni enfekte olmuş hücrede sentezlenen mRNA'lardan translasyonu yerine, parental virion tarafından enfekte olmuş hücreye getirilen mRNA'lardan translasyonun olmasıdır (3).

Enfeksiyöz virionların gH/gL/gO trimeri ve gH/gL/UL128/UL130/UL131A pentameri gibi viral zarf glikoproteinleri, konak reseptörleriyle etkileşime virionun hücreye füzyonunu

veya endositozunu sağlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktör reseptörü α (PDGFR α), fibroblastların yüzeyinde oldukça bol miktarda bulunur. gH/gL/gO trimeri ile etkileşime giren baskın reseptör olarak tanımlanmıştır. PDGFR α hücre içi kinaz alanından bağımsızdır. Transforming growth faktör beta reseptör tip III (TGF β R3), trimerin bağlandığı diğer reseptördür. Trimer-bağımlı giriş pH'dan bağımsızdır ve hedef hücre yüzeyinden doğrudan füzyonla ya da dinamin II bağımlı hızlı makropinositoz yolu ile olmaktadır. Hücre yüzey proteinleri nöropilin 2 (NRP2) ve OR1411, virüsün gH/gL/UL128/UL130/UL131A pentamerinin, epitel, endotel ve miyeloid hücrelerine girişi için bağlandığı baskın giriş reseptörleridir. Pentamer bağımlı giriş dinamin II'ye bağımlıdır ve nükleokapsidin iletilmesi için trimerden farklı olarak endozomda pH'nın düşmesi gereklidir. Çeşitli integrinler de trimer ve pentamer bağımlı mekanizmalar için potansiyel yardımcı reseptörler olarak tanımlanmışlardır (34).

Membran füzyonundan sonra, tegümentli nükleokapsid sitoplazmaya ve oradan da konak hücre sitoskeletini kullanarak çekirdeğe doğru taşınmaya başlar. Bu sırada kapsitten ayrılan tegüment proteinleri konak hücreyi yeniden programlamaya başlar. Tegüment proteinlerinin replikasyon boyunca birçok görevi vardır. Viral kapsidin parçalanması ile hücre çekirdeği içerisinde serbest kalan viral DNA ise konakçı enzim sistemlerini manipüle ederek yeni virionların sentez sürecini başlatır (29, 34).

CMV'nin üç kinetik gen ifadesi sınıfı vardır: çok erken (immediate early=IE), erken (delayed early=DE), geç (late=L). İlk olarak erken genlerin transkripsiyonunu destekleyen ve virüsü doğuştan gelen konak bağışıklığına karşı koruyan çok erken genlerin (immediate early=IE genes) transkripsiyonu gerçekleşir. Sonraki aşamada konakçı RNA polimeraz II enzimi tarafından viral DNA'nın replikasyonunda görev alan proteinleri kodlayan erken viral mRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir. DE genleri, hücre döngüsü, nükleotid ve lipid metabolizmasını düzenler. Viral DNA polimerazı kodlar. Çekirdekte viral transkripsiyon, genom replikasyonu ve enkapsidasyon meydana gelir. Son basamakta ise yine konakçı RNA polimeraz II enzimi ile yapısal proteinleri kodlayan geç mRNA'ların transkripsiyonu gerçekleşir ki, L gen ürünleri kapsid proteinleri, tegüment proteinleri ve zarf glikoproteinleridir. Yeni sentezlenmiş viral DNA önceden oluşturulmuş kapsidlerin içine paketlenir. Kapsidler tegüment proteinleri ile birlikte iç nükleer membrandan endoplazmik retikulum lümenine, viral membran protein öncülleri de zarfı olarak tomurcuklanır. Buradan sonra hücreden salınma kadar olan basamaklar tam aydınlatılamamıştır. Ancak sonuçta hem enfeksiyöz zarflı virüs hem de diğer enfeksiyöz olmayan partiküller, endoplazmik retikulum, transport vezikülleri ve golgi cisimciği aracılığıyla ekzositoz yoluyla konak hücreden salınır (29, 31, 34, 35). Şekil 2.4'de CMV replikasyon döngüsünün tamamı gösterilmektedir.



Şekil 2.4. CMV replikasyon döngüsü (34) (A) Enfeksiyöz parçacıklar hücreye hücrel reseptörlerle etkileşim yoluyla girer. Kapsid ve tegument proteinleri sitozole iletilir. (B) Kapsid, çekirdeğe gider. Tegument proteinleri konak hücre tepkilerini düzenler ve viral IE genlerinin, ardından viral genom replikasyonunu başlatan DE genlerinin ve L genlerinin ifadesinin zamansal kaskadını başlatır. (C) L gen ifadesi çekirdekte kapsid montajını başlatır ve sitozole salar. Kapsidler sitozoldeki tegument proteinleriyle birleşir ve endoplazmik retikulum, Golgi aygıtına taşınır. Kapsidler hücre içi veziküllerde tomurcuklanarak tegument ve viral zarf edinir. (D) Zarflı enfeksiyöz parçacıklar, enfeksiyöz olmayan parçacıklar birlikte serbest bırakılır.

2.7. Klinik Bulgular

Primer CMV enfeksiyonu büyük yaş çocuklarda ve erişkinlerde çoğunlukla asemptomatiktir. Bazen 4-8 haftalık inkübasyonun ardından mononükleoz tablosuyla ortaya çıkabilir. Hastalık hafif seyirlidir ve kendiliğinden iyileşir. Ateş, halsizlik, lenfositoz, lenfadenopati, splenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde artış gibi belirtilere neden olur. Bazen hastalık interstisyel pnömoni, Guillian-Barre sendromu, miyokardit, hemolitik anemi gibi komplikasyonlarla başlayabilir (32).

CMV enfeksiyonu renal transplant alıcılarında erken görülen rejeksiyonun önemli bir nedenidir. Nakilden genellikle 1-4 ay sonra ortaya çıkar. Solid organ transplant alıcılarında

CMV hastalığının şiddeti, transplante edilen organa, alıcı ve vericinin transplantasyon öncesi serolojik durumuna, immunsupresif tedavi rejimine ve graft rejeksiyonunun şiddetine göre değişir. Hastalık açısından en riskli durum, seropozitif vericiden, seronegatif alıcıya nakil yapılmasıdır. En düşük risk, seronegatif vericiden, seronegatif alıcıya nakil yapıldığı zaman ortaya çıkar. Enfeksiyon, seroprevalansı yüksek toplumlarda genellikle reaktivasyon ya da reenfeksiyon şeklinde görülür (20, 32).

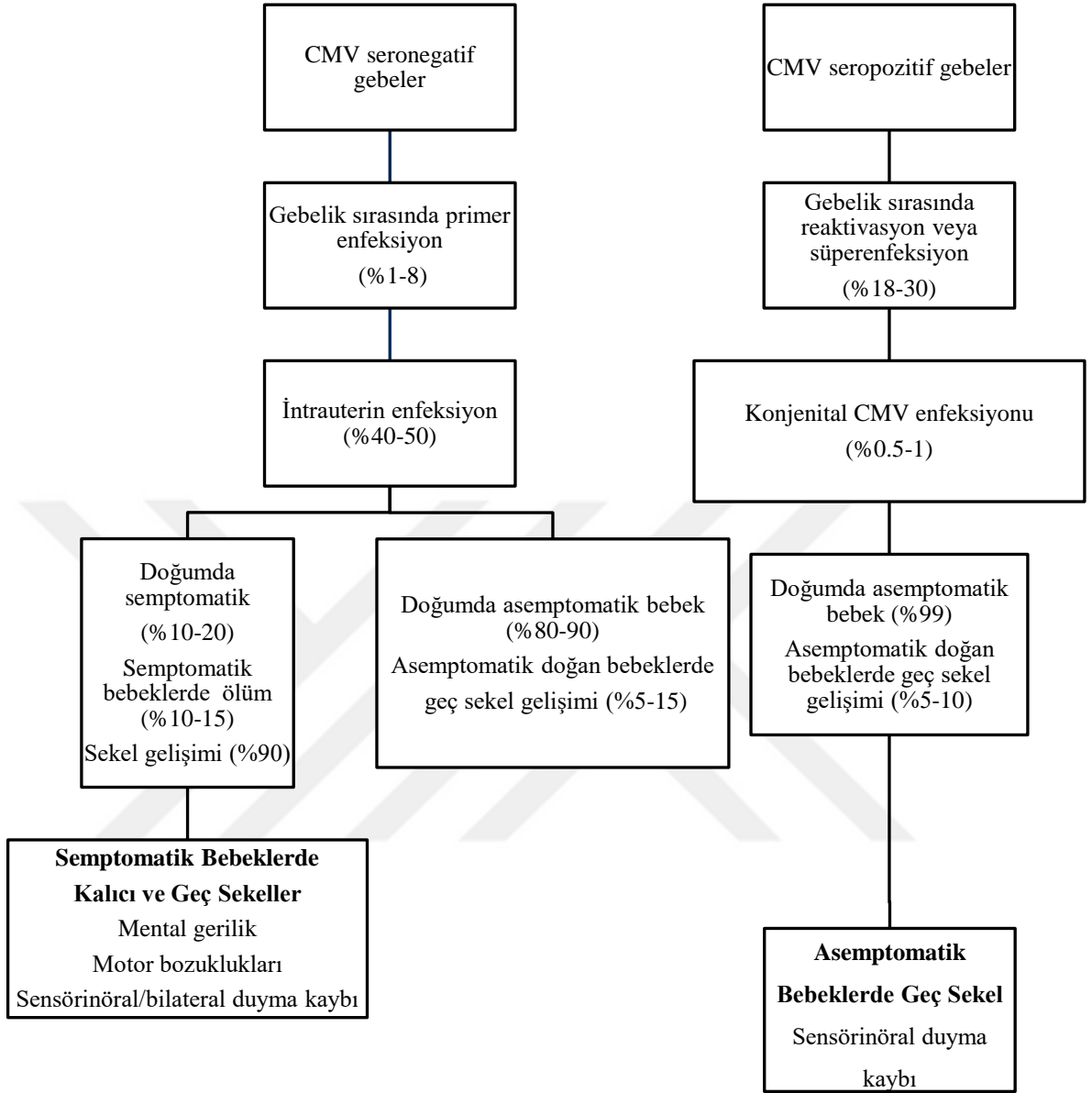
Kemik iliği/kök hücre transplant alıcılarında da CMV enfeksiyonları ve hastalığı önemli morbidite ve mortalite nedenidir. En sık interstisyel pnömoni tablosu ile ortaya çıkar. Ağır seyirlidir, mortalite hızı yaklaşık %84'tür. Gastroenterit, özefajit, hepatit, kemik iliği supresyonu ile de karşılaşılabilir (32).

AIDS hastalarında en sık 4-6 ay içerisinde körlüğe neden olan retinit tablosu ile ortaya çıkar. Bunun dışında santral sinir sistemini tutarak poliradikülopatiye neden olabilir. Meningoensefalit, periferik nöropati, mononörite de neden olabilir (32).

Primer maternal enfeksiyonda intrauterin dönemde bebeklerin %40-50'si enfekte olmaktadır. Bu bebeklerin yaklaşık %10-20'si doğumda semptomatiktir. Bu hastaların yaklaşık yarısında çok sayıda organ tutulumunun olduğu "fulminan sitomegalik inklüzyon hastalığı" gelişir. Bu hastalarda nörolojik sekeller, mikrosefali, mental-motor retardasyon ve sensörinöral işitme kaybı (%35) en sık rastlanılan sekellerdir. Yaklaşık %10-15'i görme bozuklukları yaşayabilir. Gelişimsel bozukluklar (%40-50) ve erken doğum (%10-35) da önemli bulgulardandır. Semptomatik bebeklerin %10-15'i ölür, yaşayanların %90'ı sekelli, %10'u sağlamdır. Doğumda asemptomatik olan bebeklerin de %5-15'inde ilerleyen dönemde sekel gelişir. İlerleyen dönemlerde mental ve işitme sorunları ortaya çıkabilir. Gebelikte geçirilen CMV enfeksiyonu, düşük ve ölü doğuma da sebep olabilir (21, 32).

Doğum sonrasında kazanılan CMV enfeksiyonlarında visseral tutulum ve santral sinir sistemi hastalığı görülmez. Semptomatik olanlar "CMV mononükleoz" tablosuna benzer klinik gösterir, nadiren tipik mononükleoz gelişir. Hayatının ilk günlerinde kan transfüzyonu yoluyla CMV enfeksiyonu kazanan bebeklerde klinik ağır seyreder. Hastalık genellikle kan transfüzyonunu takiben 3-12 hafta sonra gelişir (20, 32).

Perinatal enfeksiyonlardan sonra virüs, nazofarenkste 2-4 yıl, idrarda 5 yıldan fazla kalabilir. Enfeksiyon sırasında viral yük ilk altı ayda en yüksektir (32). Şekil 2.5'de gebelikte geçirilen CMV enfeksiyonunun olası sonuçları literatüre göre özetlenmiştir.



Şekil 2.5. Gebelikte geçirilen CMV enfeksiyonunun sonuçları (21, 26, 32)

2.8. Laboratuvar Tanısı

CMV hastalığının tanısı, virüsün her yerde bulunması, asemptomatik atılımın yüksek olması, reaktivasyon sıklığı, reenfeksiyon varlığı ve her seferinde ortaya çıkan CMV'ye özgü serum IgM antikor yanıtı, ayrıca diğer patojenlerle eş zamanlı enfeksiyon olasılığının yüksek olması nedeniyle karmaşıktır (20).

CMV'nin laboratuvar tanısı için çeşitli yöntemler mevcuttur. Genel olarak, moleküler ve moleküler olmayan testler olarak sınıflandırılabilir. Moleküler olmayan teknikler, viral kültür ile virüsün kandan, idrardan veya diğer vücut sıvılarından izolasyonu, serolojik olarak CMV'ye özgü IgG ve IgM antikorlarının tespiti, lökositlerde virion bileşenlerinin pp65

antijenemi testi ile saptanması ve histopatolojik olarak karakteristik nükleer inklüzyon taşıyan hücrelerin gösterilmesidir (4).

Viral DNA veya virüse ait mRNA, dokularda, beyin omurilik sıvısında (BOS), amniyon sıvısında, insan sütünde, idrarda, tükürükte, solunum yolu örneklerinde ve periferik kan gibi bazı vücut sıvılarında PCR ve diğer nükleik asit amplifikasyon testleri ile tespit edilebilir. CMV tespiti için çeşitli kantitatif PCR analizleri ABD gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Son yıllarda CMV enfeksiyonunun tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Bu analizler hassastır, kültürden daha hızlı sonuç verir, duyarlılığı antijenemi ve hücre kültüründen yüksektir, vireminin tespitinde kullanılır. Seropozitiflerde latent enfeksiyonun varlığında yalancı pozitifliği önlemek için kantitatif PCR test kullanımı ve hastaların bu test ile izlemi daha doğru bir yaklaşımdır. Kantitatif PCR ile tedaviye yanıtın takibini yapmak da mümkündür. İdrarda CMV PCR %100 duyarlılık ve %99 özgüllükte oldukça güvenilir bir testtir (18). Konjenital CMV enfeksiyonunda, doğumdan sonraki ilk üç hafta içinde idrar örneğinden hücre kültürü ile virüsün izolasyonu veya PCR ile virüsün tespiti tanı koydurucudur (20, 31). Bu nedenle, yenidoğanda negatif bir idrar örneği enfeksiyonu dışlamak için yeterlidir. Yirmi birinci günden sonra yapılan CMV PCR idrar testinin pozitifliği, doğum kanalından veya anne sütünden geçiş yoluyla doğum sonrası edinilen CMV nedeniyle olabilir. İlerleyen PCR teknolojisi nedeniyle 14. günden önce test yapılması önerilir (18). İdrarda virüs miktarı altı ay boyunca yüksektir, sonrasında azalır. Ancak virüsü birkaç yıl devam eder (31). Tükürük örneğinden CMV PCR da alternatif ve gerçekleştirilmesi kolay bir testtir, %95'in üzerinde duyarlılığa sahiptir (18, 20). Emzirilen yenidoğanlarda örnekler beslenmeden hemen önce alınmalı ve yalancı pozitiflik açısından idrar örnekleri ile doğrulanmalıdır (18).

Yenidoğanın kuru kan örneğinden CMV PCR testi, yaşamın ilk 21 gününden sonra konjenital CMV'nin retrospektif olarak saptanmasında kullanılabilir. Bu örneklerin pozitif PCR sonucu, konjenital enfeksiyonu doğrular, ancak negatif sonuç konjenital enfeksiyonu ekarte etmez. Yapılan çalışmalarda duyarlılık %84 civarında bulunmuştur. Ancak kullanılan laboratuvar tekniklerine ve test edilen popülasyona bağlı olarak sonuçlar değişebilir, bu nedenle negatif bir sonuç, konjenital CMV tanısını kesin olarak dışlamak için kullanılamaz (18, 20).

Gebelerde CMV testi yalnızca mononükleoz benzeri bir hastalığın tanılabilirliğini değerlendirmesinin bir parçası olarak, doğum öncesi ultrason muayenesinde konjenital CMV'yi düşündürülen bir fetal anomali saptandığında veya gebe test talep ettiğinde endikedir. Amniyosentez ile alınan amniyon sıvısında CMV PCR yapmak, enfekte bir fetüsün tanımlanması için tercih edilen tanı yaklaşımıdır. Amniyosentezin zamanlaması kritik

öneme sahiptir. Şüpheli primer enfeksiyondan 6-9 hafta sonra ve 20. gebelik haftasından sonra yapılması önerilir. Gebeliğin erken dönemlerinde veya maternal enfeksiyon varlığında amniyon sıvısında CMV PCR pozitif olması fetal enfeksiyonun güvenilir bir kanıtıdır. Negatif test sonucunda ise gebeliğin ilerleyen dönemlerinde test tekrarlanmalıdır. Amniyon sıvısında CMV saptanmayan olgularda da %1-8 oranında yenidoğanların enfekte olma olasılıkları vardır (36-39).

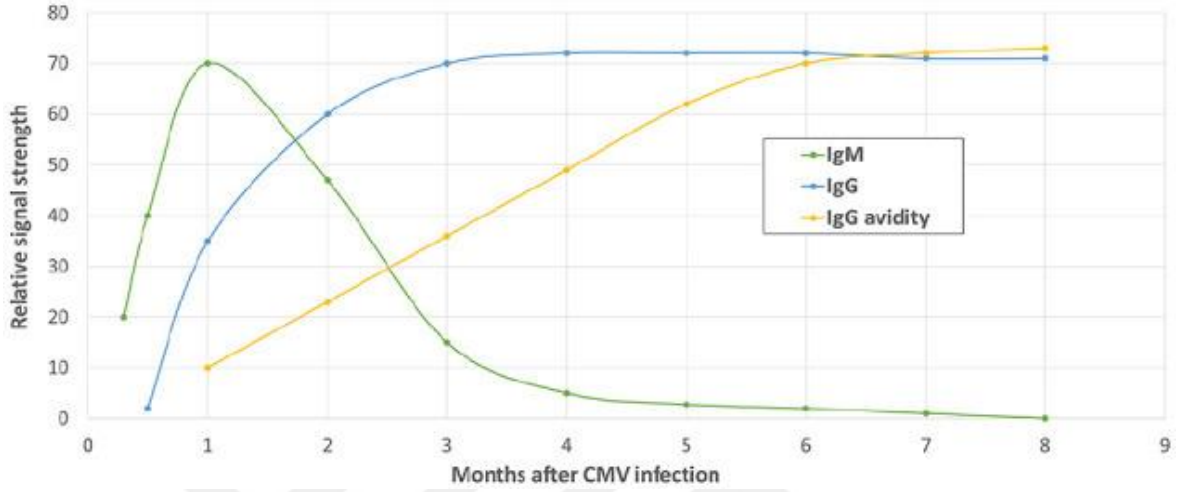
Hücre kültürü, CMV tanısında altın standart kabul edilen yöntemdir. En iyi MRC-5 ve insan embriyosu akciğer fibroblast hücrelerinde üremektedir. CMV hücre kültüründe oldukça yavaş ürer. Konvansiyonel hücre kültürlerinde 1-4 haftada sitopatik etkinin görülmesi ya da shell-vial hızlı hücre kültürlerinde 24-48 saatte oluşan erken antijenlerin monoklonal antikorlarla saptanması tanı konulmasını sağlar (31). CMV, idrar, tükürük, periferik kan lökositleri, insan sütü, semen, servikal salgılar ve diğer dokular ve vücut sıvılarından konvansiyonel hücre kültüründe izole edilebilir (20).

Antijenemi testinde, periferik kan lökositlerinde, CMV tegüment matriks proteinlerinden pp65 (ppUL83) protein yapısı saptanır. Testin uygulanabilmesi için hastanın nötrofil sayısının yeterli olması gerekir. Kantitatif sonuç veren bir testtir. Duyarlılığı hücre kültüründen daha yüksektir. CMV, antijenemi testi ile shell-vial kültürlerinden daha erken dönemde, ortalama 7-14 günde saptanabilir (31). Antijenemi testi de FDA tarafından onaylanmıştır. Bu testler emek yoğun olup, doğru sonuç elde etmek için örneklerin alınır alınmaz çalışılması gerekir. Ayrıca farklı laboratuvarlar arasında standardizasyon sorunu vardır (20).

İmmünofloresan testler, lateks aglütinasyon testleri ve enzim immün assay testleri gibi serolojik yöntemler, hem IgG hem de IgM CMV spesifik antikorlarını tespit etmek için kullanılan yöntemlerdir. CMV reaktivasyon riski olan kişilerde, geçmiş enfeksiyonların taranmasında veya potansiyel organ nakli donörlerinin ve alıcılarının taranmasında IgG antikor testi faydalıdır. Şüpheli enfeksiyonun tanısı için, en az 2 hafta arayla alınan kan örneklerinde serokonversiyonun gösterilmesi veya IgM testi faydalı olabilir (31).

Gebede CMV laboratuvar testi yönergeleri ülkeden ülkeye değişse de tipik olarak, anne serumu CMV IgG ve IgM antikorları taranır. Eğer IgG pozitif, IgM negatif ise, yakın zamanda veya aktif CMV enfeksiyonu geçirme riskinin düşük olduğu düşünülür ve başka test istenmez. IgM ve IgG pozitif çıkarsa, genellikle CMV IgG avidite testi yapılır. CMV IgG avidite testi, CMV IgG antikorları ile virüs arasındaki bağın gücünü değerlendirir. Düşük avidite yakın zamanda geçirilmiş veya devam eden bir enfeksiyonu gösterirken, yüksek avidite geçmişte geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir (40). Bu test genellikle CMV IgM pozitif olduğunda yanlış pozitif riskini azaltmak için yapılsada, bazı sağlık

profesyonelleri IgM durumundan bağımsız olarak tüm IgG pozitif örneklerde CMV IgG avidite testi yapılmasını savunur (41, 42). Ancak klinik uygulamada, IgM sonucu negatifse CMV IgG avidite testi yaygın olarak yapılmaz (40). Şekil 2.6 primer CMV enfeksiyonundan sonra, zaman içinde CMV IgM, IgG ve IgG avidite düzeylerindeki değişiklikleri göstermektedir (40).



Şekil 2.6. Primer CMV enfeksiyonundan sonra, zaman içinde CMV IgM, IgG ve IgG avidite düzeylerindeki değişiklikler (40).

Tablo 2.1’de doğum öncesi ve sonrası dönemde CMV enfeksiyonu tanısında kullanılan testler özet olarak avantaj ve dezavantajlarıyla beraber verilmiştir (38).

Tablo 2.1. Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde CMV enfeksiyonu tanısında kullanılan testler (38)

Tanı testi	Enfeksiyonun Göstergesi	Avantajları	Dezavantajları
<i>Doğum öncesi</i>			
Anne CMV'si IgM/IgG serolojisi	IgM pozitifliği IgG serokonversiyonu Düşük IgG aviditesi	Gebelik haftasına bağlı olarak fetüse bulaşma olasılığı %40'a kadar varan primer maternal enfeksiyon belirtisi	Fetal enfeksiyon belirtisi değil
Kalitatif PCR (amniyon sıvısı)	CMV DNA pozitif	Doğuştan enfeksiyonun göstergesi	Enfeksiyonun fetal etkilerini göstermez

Tablo 2.1. (devam)

Gerçek zamanlı PCR (amniyon sıvısı)	CMV DNA pozitif, yüksek viral yük (>10 ⁴ kopya/mL)	Semptomatik enfeksiyonun göstergesi ve başlangıçlı potansiyeli	fetal	Semptomatik fetal enfeksiyon için kesin viral yük kesme değerleri belirlenmemiştir
Ultrason	Fetal anormallikler: serebral ventrikülomegali, ekojenik bağırsak, intrauterin büyüme kısıtlaması	İnvaziv olmayan, CMV enfeksiyonu doğrulanırsa semptomatik fetal enfeksiyonu düşündüren	fetal	CMV'ye özgü değil Fetal CMV enfeksiyonunu tespit etmek için hassas olmayan tarama testi
Doğumda				
Anne CMV IgM/IgG serolojisi	IgM tespiti IgG serokonversiyonu Düşük IgG aviditesi	Hamilelikte enfeksiyon belirtisi olabilir		Gebeliğin ilk üç ayındaki serokonversiyon genellikle doğumda tespit edilemez; Semptomatik fetal enfeksiyon belirtisi yoktur
Kalitatif CMV-PCR (kordon kanı, bebek idrarı, plasenta/bebek tükürüğü)	CMV DNA pozitif	Hamilelik sırasında enfeksiyon belirtisi ve geç başlangıçlı sekel olasılığı		Semptomatik fetal enfeksiyon belirtisi yok

2.9. Tedavi ve Korunma

CMV hastalıklarının tedavisinde, FDA onayı almış viral DNA polimeraz inhibitörleri, gansiklovir, foskarnet ve sidofovir, kullanılır. Valasiklovirin ve fomivirsen ise CMV retinitinde kullanılan diğer ilaçlardır (32).

Gansiklovir deoksiuanozin analogu olup, antiviral aktivite gösterebilmesi için fosforile edilerek gansiklovir trifosfat formuna dönüşmesi gerekir. CMV'nin UL97 ve/veya daha az sıklıkta UL54 geninde (CMV DNA polimeraz geni) mutasyon sonucu ilaca direnç gelişir (31, 32). İntravenöz gansiklovir, HIV enfeksiyonlu hastalar da dahil olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkin hastalarda edinilmiş veya tekrarlayan CMV enfeksiyonunun neden olduğu retinitin indüksiyon ve idame tedavisi ve yetişkin transplant alıcılarında CMV hastalığının profilaksisi ve tedavisi için onaylanmıştır (20).

Valgansiklovir gansiklovirin L-valil esteridir. Oral yolla alınır ve hepatik ve intestinal esterazlar tarafından gansiklovire dönüştürülür (31). Gansiklovirin oral ön ilacı olan valgansiklovir, HIV enfeksiyonlu hastalar da dahil olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkin hastalarda CMV retinitinin tedavisi ve CMV hastalığı açısından yüksek

risk taşıyan böbrek, böbrek-pankreas veya kalp transplant alıcılarında CMV hastalığının önlenmesi için onaylanmıştır. Ayrıca 4 aylık ve üzeri pediatrik böbrek transplant hastalarında, bir aylık ve üzeri pediatrik kalp transplant hastalarında CMV hastalığının önlenmesi için onaylanmıştır. Gansiklovir ve valgansiklovir, yemek borusu, kolon, akciğerlerdeki CMV enfeksiyonlarını tedavi etmek amacıyla da kullanılmaktadır. Gansiklovir ve valgansiklovirin en önemli yan etkileri nötropeni yapmalarıdır (20). Santral sinir sisteminin etkilendiği semptomatik CMV hastalığı olan yenidoğanlarda sensörinöral işitme kaybını stabilize etmede veya iyileştirmede gansiklovir/valgansiklovirin etkili olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur (43, 44)

Pirofosfat analogu olan foskarnet, CMV DNA polimerazı nonkompetatif olarak inhibe eder. UL97 geninde mutasyon olan gansiklovire dirençli CMV suşları foskarnete duyarlıdır. UL54 gen mutasyonu sonucu foskarnete direnç gelişebilir, bu mutasyon gansiklovir direncine neden olan bölgeden farklı bir bölgededir. Sidofovir, asiklik nükleozid fosfonattır. Antiviral aktivitesi için fosforillenmesi gerekir. CMV DNA polimerazın kompetitif inhibitörüdür. Gansiklovire benzer şekilde direnç gelişimi söz konusudur. Aynı zamanda iki ilaç arasında çapraz direnç de vardır (31).

Sağlıklı bireylerdeki CMV enfeksiyonlarında antiviral tedavi önerilmez. İmmüsuprese hastalarda gansiklovir ve/veya foskarnet kullanım, pnömoni, hepatit, retinit, özefajit, kolit gibi tablolarda etkin bulunmuştur. Konjenital enfeksiyonlarda ortaya çıkan malformasyonları tedavi ile geri döndürmek mümkün değildir. Gansiklovirin ve foskarnetin konjenital CMV enfeksiyonlarında etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (32). Hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında, immün globulin intravenöz (IGIV) veya CMV IGIV ve intravenöz gansiklovir kombinasyonunun CMV pnömonisinin tedavisinde sinerjik etkili olduğu bildirilmiştir. Valgansiklovir ve foskarnet, AIDS'li yetişkinlerde CMV retinitinin tedavisi için onaylanmıştır. Foskarnet daha toksiktir. Ancak gansiklovir dirençli olgular ile gansiklovir'i tolere edemeyen hastalarda, HIV enfeksiyonu olan hastalarda kullanılır. Cidofovir, AIDS'li yetişkinlerde CMV retinitinde etkilidir. Ancak önemli derecede nefrotoksiktir (20). Kemik iliği ve böbrek nakil alıcılarında transplant sonrası dönemde rutin profilaktik tedavi önerilmemektedir.

CMV enfeksiyonlarından korunma amacıyla rutin kullanıma girmiş aşı bulunmamakla birlikte, deneme aşamasında olan pek çok aday aşı vardır (32). CMV hiperimmün globulin (HIG) kullanımı yoluyla fetal enfeksiyonun önlenmesi veya azaltılmasına ilişkin çalışmalardan ise elde edilen sonuçlar karışıktır. Birkaç gözlemsel, randomize olmayan çalışmada, CMV HIG gebelik sırasında primer CMV enfeksiyonu olan kadınlarda intrauterin CMV bulaşmasını önlediğini ileri sürülmüştür (45, 46). Ancak, birincil CMV

enfeksiyonu olan hamile kadınlara uygulanan CMV HIG ile ilgili yakın tarihli bir randomize çalışmadan elde edilen veriler, fetal enfeksiyonda önemli bir azalma göstermemiştir (47).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Çalışmamızda hastanemizde doğan yenidoğanlarda konjenital CMV enfeksiyonu varlığı altın standart yöntem olan idrar CMV PCR testi ile araştırılmış ve yenidoğan tükürük ile kan örneklerinde de CMV PCR çalışılmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zamanı

Çalışmada, etik kurul onayı alındıktan sonra, SANKO Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine doğum nedeniyle başvuran hastalardan onay verenlerin, yenidoğan bebeklerinin, idrar, kan ve tükürük örnekleri CMV PCR çalışılmak üzere alınarak, Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü'ne gönderilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Bu araştırmanın evrenini, Sanko Üniversitesi Hastanesi'nde doğan ve aileleri tarafından onay verilen yenidoğanlar oluşturmaktadır. “Yenidoğan Bebeklerin Tükürük Örneğinde CMV DNA Varlığı ile Konjenital CMV Enfeksiyonunun Araştırılması” (12) başlıklı kaynak dikkate alınarak, 10 birim sapma ile $\alpha=0,05$, güç=0,80 olmak üzere minimum örneklem büyüklüğü 30 hesaplanmıştır.

3.4. Verilerin Toplanması

Yenidoğanların annelerinin demografik verileri ile, annelerinin gebelik takiplerindeki CMV IGM, CMV IGG test sonuçları HBYS'den alınmış ve tüm sonuçlar SPSS'e girilmiştir.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız Değişken: Yenidoğanların özellikleri

Bağımlı Değişken: CMV DNA, CMV IGG, CMV IGM olarak belirlenmiştir.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 23 paket programı kullanılmıştır.

3.7. Araştırmanın Sınırlılıkları ve Genellenebilirliği

Araştırmanın sınırlılıklarından birisi, bütçe nedeniyle daha geniş hasta kitlesini çalışmaya dahil edemememiz, bir diğeri hastanemize başvuran gebelerin sosyoekonomik olarak

toplumun üst kısmını temsil etmesidir. Çalışmanın sonuçları yenidoğan bebekler için genellenebilir.

3.8. Araştırmada Etik Kurallar

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Sanko Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.12.2023 tarih ve 2023/24-4 karar no ile izin alınmıştır.

3.9. Laboratuvar Çalışmaları

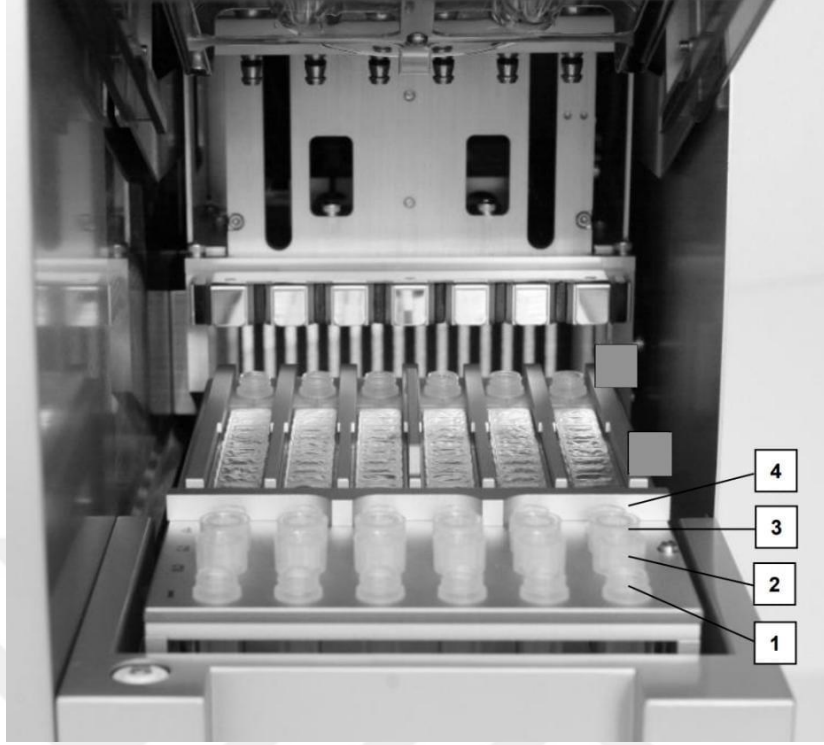
Çalışmaya katılan yenidoğanların annelerinin demografik verileri ile, gebelik takiplerindeki CMV IGM, CMV IGG test sonuçları hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) alınmıştır. Yenidoğan 30 bebeğin 30 tükürük, 30 idrar ve 30 kan numunesi olmak üzere toplam 90 örnek CMV PCR çalışmak üzere toplanmıştır.

Tükürük örnekleri bebeklerden, doğumu izleyen 30 dk içerisinde, doğumhanede, kuru steril swab (ADR, İstanbul) eküvyon en az beş saniye süre ile yenidoğanın yanak mukozası ve ağız içine temas ettirilerek alınmıştır. İdrar ve kan örnekleri ise, doğum sonrası hastalar taburcu olmadan alınmıştır. İdrar örnekleri bebeklere yenidoğan hemşiresi tarafından asepti kurallarına uyarak takılan idrar torbası yoluyla toplanmıştır. Kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınmıştır. Tüm örnekler bekletilmeden laboratuvara transfer edilmiştir. Kanlar 20 dk 1500 xg'de santrifüj edildikten sonra elde edilen serumdan, tükürük örneklerinden ise eküvyonlu tüplerin her birinin içine 400 µl enjeksiyonluk steril su konulup 1-2 dakika vortekslendikten sonra elde edilen süspansiyondan CMV PCR çalışılmıştır. İdrar numuneleri de gene vortekslendikten sonra 400 µl ayrılarak çalışılmıştır. Hastalardan gönderilen örneklerin tümünün Biorobot EZ1 DSP (Qiagen, Japonya) cihazı ile EZ1&2 virüs mini kit v2.0 (Qiagen, Almanya) ile ekstraksiyonu yapıp, izolatlar -80°C'de saklanmıştır. Biorobot EZ1 DSP prosedürü aşağıdaki gibidir;

1. Cihaz ile birlikte sağlanan EZ1 DSP Virus Card işletim protokol kartı cihaz kapalı konumda iken ön yüzdeki haznesi ok yönünde değiştirilmiştir.
2. EZ1 Virus Mini Kit v2.0 izolasyon kiti kullanım için hazırlandı. Liyofilize halde olan taşıyıcı RNA (Carrier RNA), elüsyon tamponundan (AVE) 310 µl eklenerek sulandırılmıştır.
3. Daha sonra elüsyon tamponundan 46 µl/örnek, taşıyıcı RNA stok solüsyonundan 4 µl/örnek ve internal kontrolden 10 µl/örnek olacak şekilde 90 örneklilik hazırlanmıştır.
4. Her hasta için birer adet 1,5 ml'lik ependorf tüp hazırlanmış ve hazırlanan karışımdan her bir tüpe 60'şar µl dağıtılmıştır.

5. Cihaz içerisindeki kit kartuşlarından çalışılacak örnek sayısı kadar (1-6) çıkartılıp, karuşun arka kısmındaki boş pozisyona 2 ml'lik boş tüp yerleştirilmiştir.
6. Reaktif kartuş rack'ları kartuş rack'ındaki uygun pozisyonlara, rack üzerindeki yerlerine ok yönünde itilerek yerleştirilmiştir.
7. Ardından örnekler ile diğer bileşenlerin yüklendiği çalışma rack'ı yüklenmiştir. Çalışma rack'ının 1. pozisyonunda 1,5 ml'lik boş tüp, 2. pozisyonuna pipet uçları ve uçları tutan hazneler, 3. pozisyonuna 60'ar µl'lik miks içeren 1,5 ml'lik tüp ve 4. pozisyonunda 400 µl'lik serum/plazma örneği içeren 2 ml'lik tüp yerleştirilmiş olmalıdır (Resim 3.1).
8. Ekrandaki yönergeler izlenerek yüklemeler tamamlanmış, çalışma tamamlanınca da elde edilen örnekler -80°C'ye kaldırılmıştır.

Artus CMV RG PCR (Qiagen, Almanya) kitinin -30 ila -15°C'de saklanması ve en fazla iki kez çözdürülüp çalışılması önerilmektedir. Bu nedenle hasta örneklerinin hepsinin laboratuvara gelir gelmez ilk önce Biorobot EZ1 DSP cihazı yardımıyla ekstraksiyon işlemleri tamamlanarak -80°C'ye kaldırılmıştır. Tüm hastaların örneklerinin toplama işlemi tamamlanınca, kit üreticisinin önerileri dikkate alınarak, -80°C'de saklanan ekstraksiyon örneklerinin tamamı ve kitler oda ısısına getirilmiş, pipet yardımıyla karıştırılmıştır. Doksan numunenin tamamı soğutma bloğu üzerine alınarak çalışılmıştır. Artus CMV RG PCR kiti, kanda ya da kan ürünlerinde CMV DNA'nın kantitasyonu için kullanılan in vitro nükleik asit amplifikasyon kitidir. CMV RG Master, CMV genomu içindeki Majör Acil Erken Gen'in (MIE) 105 bp bölgesinin spesifik amplifikasyonu için reaktifler ve enzimler içerir. Master miks hazırlamak için bir tüpe her bir örnek için CMV RG Master solüsyonundan 25 µl, CMV-Mg solüsyonundan 5 µl olacak şekilde karışım hazırlanmıştır. Daha sonra soğutma bloğu üzerinde, elüsyon yapılmış örnek DNA'sından 20'şer µl, hazırlanan master miks karışımından 30'ar µl olacak şekilde toplamda her bir örnek için 50'şer µl hacimde strip tüpler hazırlanmıştır. Ayrıca negatif kontrol olarak 20 µl su, pozitif kontrol olarak da CMV QS (1-4) 20'şer µl olarak 30 µl master mikse eklenmiş ve toplamda 5 kontrol çalışmaya alınmıştır. Strip tüpler, Rotor-Gene Q 5 plex real time PCR cihazı (Qiagen, Almanya) rotoruna ve ardından cihaz haznesine yerleştirilmiştir. Tüplerin kazara açılmasını önlemek için rotor iç kapağı ve ardından dış kapağı da kapatılıp, üreticinin önerileri doğrultusunda bilgisayar üzerinde gösterilen talimatlar izlenerek cihaz çalıştırılmıştır. Resim 3.2.'de Rotor-Gene Q 5 plex real time PCR cihazı gösterilmektedir.



Resim 3.1. Biorobot EZ1 DSP cihazı iç görüntüsü



Resim 3.2. Rotor-Gene Q 5 plex real time PCR cihazı

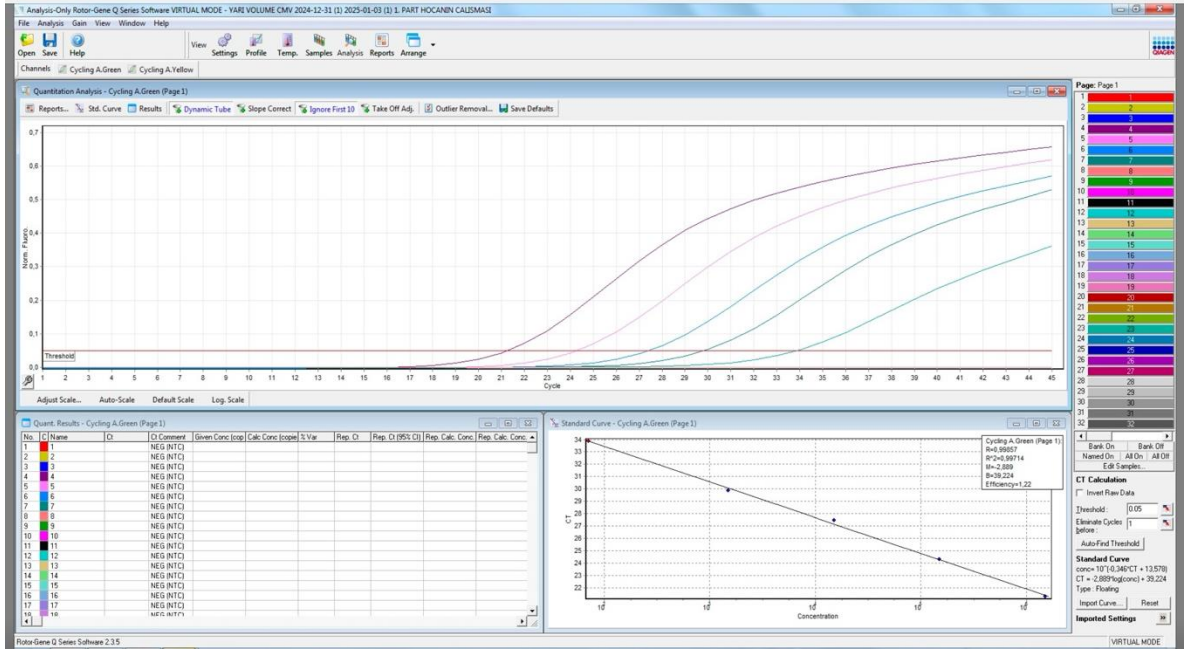
Sonuçlar üretici firmanın önerileri doğrultusunda aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.

1. Olası PCR inhibisyonu varlığını ve kantitasyon standartlarını değerlendirmek için; yellow (sarı) kanal seçilmiş, ignored first cycles 10 yapılmış, threshold (sınır değeri) 0,03'e ayarlanmıştır.
2. Green (yeşil) kanal seçilmiş, ignored first cycles 10 yapılmış, threshold (sınır değeri) 0,05'e ayarlanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan otuz bebekten hepsi normal doğum ağırlığıyla, miadında doğmuşlardı. Çalışmamızda 30 bebeğe ait toplam 90 örneğin tümü CMV PCR negatif olarak saptanmıştır. Çalışmaya ait real time PCR cihazı analiz tablolarının ekran görüntüsü Resim 4.1’de verilmiştir.



Resim 4.1.Hastalara ait CMV PCR analiz örneği

Çalışmaya alınan bebeklerin annelerinden gebeliklerinin herhangi bir döneminde istenen CMV IgG ve IgM sonuçları incelendiğinde, tamamının CMV IgM negatif olduğu, 28 (%93,3)’inin CMV IgG pozitif olarak saptandığı ancak 2 (%6,7)’sinin CMV IgG negatif olarak bulunduğu görülmüştür. CMV IgG pozitif 28 anne seropozitif olarak değerlendirilmiştir. Gebelere ait CMV IgG, IgM sonuçları ile yenidoğandan alınan örneklerin PCR sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Gebe CMV IgG, CMV IgM sonuçları ile yenidoğan idrar, tükürük ve kan PCR sonuçları

Hasta no	CMV IgG	CMV IgM	Kan PCR	Tükürük PCR	İdrar PCR
1	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
2	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
3	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
4	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
5	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
6	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
7	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
8	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
9	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
10	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
11	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
12	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
13	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
14	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
15	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
16	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
17	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
18	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
19	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
20	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
21	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
22	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
23	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
24	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
25	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
26	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
27	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
28	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
29	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
30	Pozitif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

5. TARTIŞMA

İnsanlarda CMV için küresel seroprevalans %45 ile %100 arasında değişmekle beraber önemli coğrafi değişkenlik göstermektedir. Bazı ülkelerde CMV, anneden çocuğa dikey yolla bulaşarak işitme kaybı vakalarının %25'ini oluşturmakta ve bu nedenle de işitme kayıplarının önemli nedenlerinden birisi olmaktadır. Aslında işitme kaybının etiyojisinin belirlenmesi klinik yönetimi etkileyebilir ve ailelere güvence sağlayabilir. CMV ile ilişkili sensörinöral sağırılık tanısı, yaşamın ilk 3 haftası içinde toplanan bir örnek üzerinde laboratuvar testi ile konjenital CMV enfeksiyonu tanısına bağlıdır. Dolayısıyla yenidoğan taraması, konjenital enfeksiyonların çoğunlukla asemptomatik seyri ve ileriki yaşamda sensörinöral sağırılık riskinin yüksek olması nedeniyle önemlidir (48, 49).

CMV kültürü tanı için altın standart yöntem olsada, günümüzde kan örneklerinden viral DNA'nın moleküler tespiti rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak, kan örneklerinden PCR ile CMV DNA'nın saptanmasının düşük duyarlılığı (%34-%79) ve kan toplamanın invaziv olması nedenleriyle, özellikle sık izlem gerektiren pediatrik hastalarda invaziv olmayan alternatif yöntemler/örnekler keşfetme ihtiyacını doğurmuştur. İdrar örnekleri kan örneklerine göre yüksek hassasiyetli bir alternatif olmasına rağmen, çocuklardan idrar toplamak zordur. Örnek kontaminasyonuna ve güvenilir olmayan sonuçlara yol açabilir (48). Tükürük örneğinden real time PCR ile CMV DNA'nın araştırılması yüksek duyarlılık ve özgüllüktedir. Tükürük bezleri CMV replikasyonu ve latentliği için önemli bir yer olarak kabul edilir. Tükürük bezlerindeki enfekte endotel hücreleri virüs parçacıklarını doğrudan kan dolaşımına salarak enfeksiyonun diğer organlara yayılmasına neden olabilir. Tükürük örneklerinden moleküler tekniklerle CMV enfeksiyonunun tespitinin kan örneklerinden daha hassas bir yöntem olduğu, kan örneklerindeki yaklaşık %34'lük hassasiyete kıyasla yaklaşık %100'lük bir hassasiyete sahip olduğu önceki çalışmalarla gösterilmiştir. Doğum kanalında ve anne sütünde CMV'nin varlığı peripartum tükürük kontaminasyonu için potansiyel kaynaklardır. Bu nedenle, klinik açıdan tanısal olarak "yanlış pozitif" veya "kontaminasyon" olarak adlandırılan, tükürükteki düşük CMV DNA düzeyi, aslında peripartum oral CMV enfeksiyonunun başlangıç ancak geçici ve başarısız olduğunu gösterebilir. Yenidoğanların taranmasında tükürük PCR testi kullanıldığında, yanlış pozitif tarama sonuçlarından kaçınmak için pozitif tarama sonucunun ilk üç hafta içinde doğrulanması gerekir. Bu nedenle konjenital CMV enfeksiyonunun tanısı için tükürük PCR testine ek doğrulayıcı testler gerekebilir (50, 51).

Son zamanlarda kurumuş kan lekesinden CMV PCR çalışmaları ön plana çıkmış, pek çok araştırmacı bu sonuçları kan, idrar, tükürük PCR ve hızlı CMV kültür sonuçlarıyla karşılaştırmıştır. Boppana ve ark, 20.000'den fazla bebekte yaptıkları bir çalışmada, kurutulmuş kan lekesi PCR analizlerinin CMV enfeksiyonlu yenidoğanların %40'ından daha azını tespit ettiğini göstermiştir. Kurutulmuş kan lekesi PCR analizinin performansının, filtre kâğıdı delgisinin boyutuna, DNA izolasyon yöntemlerine ve kullanılan PCR analiz protokollerine göre değiştiğini bildirmiştir. Aynı araştırmacılar ilerleyen yıllarda PCR yöntemlerindeki gelişmelerle kurutulmuş kan lekesi PCR analizinin duyarlılığının iyileştirebileceği ve gelecekte konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin kabul edilebilir seviyelerde tespit edilmesine olanak tanıyabileceğini düşündüklerini bildirmişlerdir (52). Boppana ve ark, 2011 yılında yaptıkları çalışmada ise kurutulmuş tükürük PCR testinin CMV taraması için uygun bir yaklaşım olabileceğini göstermişlerdir (50).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda sitomegalovirüs enfeksiyonunun yaygınlığına, enfeksiyonun fetüs ve yenidoğan üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerine rağmen, CMV enfeksiyonu için pek çok kılavuz evrensel tarama önermemektedir. Ancak bazı Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, İsrail'de bu tür testler tarama programlarından bağımsız olarak yapılmaktadır. Amniyosentez ile alınan amniyotik sıvıda PCR ile sitomegalovirüs DNA'sının saptanması, fetal enfeksiyonları tespit etmek için tercih edilen yöntemdir. Ancak hem hamile kadınlar hem de yenidoğanlar virüse karşı spesifik IgG ve IgM antikorları ile taranmaktadır. Polonya ve diğer Avrupa ülkelerinde hamile kadınlarda tarama yapılmamasının, sitomegalovirüs enfeksiyonunun teşhisini ve tedavisini geciktirmekte olduğu düşünülmektedir (53).

Kanada Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Kurulu da CMV için rutin maternal taramayı önermemektedir. Kanada'nın bir eyaletinde, anne adayları için önerilen birinci trimester taramaları arasında insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B ve C, sifiliz, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, kızamıkçık bağışıklığı ve suçiçeği bağışıklığı testleri yer almakta iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) yalnızca HIV, hepatit B ve C ve sifiliz için doğum öncesi tarama önermektedir. Ancak annenin rutin takibinde ultrason muayeneleri sırasında serebral kalsifikasyonlar, mikrosefali, serebral ventrikülomegali, hepatomegali, perikardiyal efüzyon, asit, plasentomegali, fetal büyüme kısıtlaması ve hidrops gibi fetal anomaliler gözlemlenirse test önerilir. Kanada Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği, evde üç yaşından küçük çocukları olan ve yüksek risk altında olduğu düşünülen kadınlar gibi özel durumlar için CMV testi önermektedir. Ancak, bu kılavuza pratikte her zaman

uyulmamaktadır (40). Ülkemizde de gebelerde CMV için tarama testleri rutin uygulamada bulunmamaktadır.

Primer CMV enfeksiyonundan sonra CMV IgM antikoru genellikle bir ila üç ay içinde zirve yapar ve genellikle bir yıl içinde tespit edilemez hale gelir. Pozitif bir CMV IgM sonucu sıklıkla yakın zamanda geçirilmiş veya primer CMV enfeksiyonunu düşündürsede, kesin değildir. CMV IgM primer olmayan enfeksiyonlar sırasında da ortaya çıkabilir. Hatta bazen ilk enfeksiyondan uzun süre sonra bile saptanmaya devam edilebilir. Bu nedenle, hamile bir kadın CMV IgM için pozitif bulunduğunda, yakın zamanda geçirilmiş veya aktif primer enfeksiyonu doğrulamak için genellikle CMV IgG avidite testi yapılır. CMV IgG avidite testi, IgG antikoru ile virüs arasındaki bağın gücünü değerlendirir. Primer enfeksiyonu takiben, IgG antikoru başlangıçta düşük bağlanma gücü (düşük avidite) gösterir, bu da iki ila dört ay içinde yüksek bağlanma gücüne (yüksek avidite) dönüşür. Bazı sağlık profesyonelleri IgM pozitifliğinden bağımsız olarak tüm IgG pozitif örneklerde CMV IgG avidite testi yapılmasını savunur. Ancak klinik uygulamada, IgM sonucu negatifse CMV IgG avidite testi yaygın olarak yapılmaz. Anne CMV seroloji testi pozitif IgG ve negatif IgM gösterdiğinde, bu genellikle annede yakın zamanda veya devam eden birincil CMV enfeksiyonunun olası olmadığını gösterir ve dolayısıyla fetüste konjenital CMV enfeksiyonu olasılığının düşük olduğunu gösterir. Ancak, negatif maternal CMV IgM sonuçlarına rağmen fetüste veya yenidoğanda konjenital CMV enfeksiyonu vakaları daha önce bildirilmiştir (40, 54, 55). Hamile bir kadında pozitif CMV IgG testi, CMV'ye geçmişte maruz kaldığını gösterir ancak bu test ile enfeksiyonun zamanı net olarak bilinemez. Ülkemizde de yaygın olarak IgM negatif, IgG pozitif saptandığında CMV IgG avidite testi istemi klinik uygulamada yapılmamaktadır.

Asemptomatik CMV enfeksiyonu olan çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada, odyolojik izlem sonuçlarına göre, sensörinöral işitme kaybı gelişen 22 (%7,2) çocukta işitme kaybının şiddetinin, hafif tek taraflı kayıptan, derin iki taraflı kayba kadar değiştiği, 22 çocuktan 11'inde (%50,0) bilateral işitme kaybı olduğu saptanmıştır. Derin (90 dB'den fazla) ve yüksek frekanslı (4000, 8000 ve 12.000 Hz frekanslarında veya bunların bir kombinasyonunda kayıp) bilateral işitme kayıplarının, çocukların %45,4 (%22,7 ve %22,7)'ünde meydana geldiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada çocukların %18,2'sinde gecikmiş başlangıçlı sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır (56). Yenidoğanlarda işitmenin evrensel taramasının, konjenital CMV enfeksiyonunun neden olduğu tüm sensörinöral sağırlığın yarısından azını tespit edeceği düşünülmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin çoğu doğumda semptom göstermediğinden, bu çocukların sensörinöral sağırlık riski taşıdığına tespit edilme olasılığı düşük olduğu bildirilmektedir (57).

Doğuştan sitomegalovirüs enfeksiyonu, dünya çapında canlı doğumların ortalama %0,64'ünü etkileyen ve sensörinöral işitme kaybına ve çok çeşitli nörogelişimsel engellere yol açan en yaygın doğumsal enfeksiyondur. Doğuştan enfekte yenidoğanların %10 civarı doğumda semptomatiktir ve başlangıçta asemptomatik olan çocukların yaklaşık %10-15'inde daha sonra kalıcı sekeller gelişir (51). Doğumda semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan çocuklarda mikrosefali, nöromüsküler defektler ve koryoretinit gibi diğer nörolojik komplikasyonların gelişme olasılığı daha yüksektir (38). Ancak klinik olarak belirgin olmayan asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde en sık görülen sensörinöral işitme kaybıdır (56). Hem seronegatif hem de seropozitif gebelerden doğan bebeklerde asemptomatik enfeksiyon gelişme oranı oldukça yüksektir.

Gansiklovir ile erken antiviral tedavinin ve daha yakın zamanda altı ay boyunca valgansiklovir ile tedavinin, merkezi sinir sistemini ilgilendiren semptomatik konjenital CMV enfeksiyonlu çocuklarda işitme ve gelişimsel sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca bebeklikte konjenital CMV taramasının, geç başlangıçlı sensörinöral işitme kaybının zamanında teşhis ve tedavisini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (51).

Seronegatif gebelerde akut enfeksiyon takibini yalnızca CMV IgM ile yapabilmek mümkün iken, seropozitif annelerde CMV IgM, CMV IgG ve hatta avidite testinin istenmesi gerekli olabilmektedir. Ancak gebelik takibinde 22., 26., 30. hafta CMV IgM testleri negatif çıkmış, takipleri boyunca serokonversiyon gözlenmemiş, 32. hafta ultrasonu ile mikrosefali, serebral atrofi, kortikal ve subkortikal kalsifikasyonlar ve serebellar hipoplazi saptanmış ve hatta aslında gebeliğin ilk üç ayında da konjenital CMV ile uyumlu ultrason bulguları olan olgu da bildirilmiştir (58). Gene literatürde, gebelikte CMV IgM testleri negatif saptanmış annelerin konjenital CMV enfeksiyonlu bebekleri ile ilgili Hollanda'da yapılmış bir vaka serisi de sunulmuştur (59).

Türkiye'de CMV seroprevalansının yüksek olduğu ülkeler arasındadır ve yapılan çalışmalarda bu oran %90'ın üzerindedir (60-63). Ülkemizdeki gebeler üzerinde yapılan 22 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde CMV IgG seropozitiflik oranları %84,1-%100 arasında bulunmuştur (64). Çalışmamızda 28 annenin CMV IgG'si pozitif, yalnız ikisinin IGG'si negatif idi. Bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük inceleme yapıldığında, bu 28 annenin hiçbirisinin CMV IgG avidite test isteminin olmadığı gözlenmiştir.

Primer maternal CMV enfeksiyonlarının çoğunluğu klinik olarak sessizdir ve gebelik sırasında maternal serokonversiyon veya anormal fetal ultrasonografik bulgularla desteklenmediği sürece tespit edilememesi olasılığı yüksektir. Primer maternal CMV enfeksiyonunun tanısı, hatta bu gebelere danışmanlık yapmak ve fetal riski değerlendirmek oldukça karmaşıktır, ancak serokonversiyonun gösterilmesi ve anti-CMV IgG'nin avidite

indeksinin belirlenmesiyle güvenilir tanı konulabilir (38, 39). Bizim çalışmamızın en büyük sınırlılığı olgu sayımızın oldukça az olmasıdır. Boylamsal olarak yenidoğanın en az iki yıl takibinin yapıldığı ülke çapında geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Maternal CMV taraması, fayda-maliyet durumuna göre değerlendirildiğinde, tedavisinin bulunmaması, gereksiz endişe ve girişimlere neden olabilmesi gibi sebeplerle evrensel olarak önerilmemektedir. CMV enfeksiyonlu annelerden doğan bebeklerde, yaşamın erken yıllarında, ilerleyici veya geç başlangıçlı işitme kaybının ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Tespit edilemeyen işitme kaybı, konuşma ve dil becerilerinin normal kazanımına da zarar verebilir. Bu durumda özellikle CMV enfeksiyonlu yenidoğanlarda sensörinöral işitme kaybı gelişimi ve ileriki yaşamlarında ortaya çıkabilecek başka sekeller, hatta CMV'nin gebelere bulaş zincirindeki asemptomatik hastaların ve anaokulu veya kreş benzeri okullara giden çocukların rolü düşünülecek olursa, maternal CMV serolojisinin doğru yorumlanması için, gebelikten önceki CMV serolojisinin bilinmesi idealdir. Dolayısıyla gebelikten hemen önce ve özellikle ilk trimesterde olmak üzere anne adaylarının rutinde en az iki defa CMV IgM ve CMV IgG testleri ile takip edilmesinin ve gerekli durumlarda ileri tetkiklerin yapılmasının önemli olduğu bilinmektedir.

Asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan çocuklarda işitmenin sürekli kötüleşmesi ve sensörinöral işitme kaybının geç başlangıcı, hatta altı yaşından sonra bile ortaya çıkması, çocuklarda işitme kaybının sürekli izlenmesini gerektirmektedir. Klinik olarak sıklıkla asemptomatik enfeksiyon sensörinöral işitme kaybına yol açabileceğinden, enfeksiyonun hala tanı konabildiği yenidoğan döneminde bu çocukları tespit etmek oldukça önemlidir. Şu anda mevcut olan laboratuvar prosedürleri, bebeklerde CMV taramasının hızla ve nispeten düşük maliyetle yapılmasını mümkün kılmaktadır.

Konjenital CMV enfeksiyonu olan tüm çocuklar işitme kaybı açısından taranmalıdır. İşitme durumları ilerleyen yaşla birlikte kötüleşebileceğinden, ilk değerlendirmede herhangi bir anormallik ortaya çıkmasa bile, özellikle yaşamın ilk üç yılında tekrarlanan işitsel değerlendirme şiddetle önerilir. Yenidoğanlarda işitme taramasının, konjenital CMV enfeksiyonunun neden olduğu tüm sensörinöral işitme kaybı vakalarının yarısından azını tespit ettiği düşünülmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin de çoğu doğumda semptom göstermediğinden, bu çocukların sensörinöral işitme kaybı riski altında olduğu tespit edilme olasılığı düşüktür. Hatta sonrasında aileler de geç başlangıçlı işitme kaybını tespit etmek için daha fazla işitme testi yaptırmayacaklardır.

Konjenital CMV enfeksiyonu için yenidoğan taraması aslında, şu anda çoğu ülke tarafından tanınmayan, ancak CMV ile ilişkili sensörinöral sağırılık riski taşıyan çocukları belirleme potansiyeline sahip ve böylece hastalara erken müdahale şansı tanıyan önemli bir uygulamadır.

Sonuç olarak; yenidoğanlarda işitme testleri ile beraber kurutulmuş tükürük ya da yenidoğan taramasında kullanılan topuk kanı örneklerinden çalışılabilen CMV PCR testlerinin olduğu maliyet-etkin, yeni bir tarama programı uygulamasının, ilerleyici sensörinöral işitme kaybının erken teşhisi ve hatta ilerleyen yıllarda geliştirilebilecek yeni tedavi stratejileriyle CMV'nin neden olduğu sekellerin önüne geçilebilmesi açısından önem taşıdığı düşünülmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. EKMUD Sitomegalovirus Tanı, Tedavi Uzlaşı Raporu. Nisan, 2020 <https://www.ekmud.org.tr/haber/365-sitomegalovirus-tani-tedavi-uzlasi-raporu-yayinlanmistir> Erişim Tarihi:16.06.2023.
2. **Procop GW., Church DL., Hall GS., Janda WM., Koneman EW., Schreckenberger PC., Woods GL.** Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Türkçe baskı. 7. baskı. Prof. Dr. Ahmet Başustaoğlu (çeviri editörü). Hipokrat yayınevi; 2017;23:1528-1530.
3. **Levinson W (eds).** Review of Medical Microbiology and Immunology. Şener B, Esen B (çeviri editörleri). Lange Tıp Kitapları Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji. Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti, Ankara, 2018; 37:293-295.
4. **Dioverti MV.Razonable RR. 2016.** Cytomegalovirus. Microbiol Spectr 4:10.1128/microbiolspec.dmih2-0022-2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.dmih2-0022-2015>.
5. <https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2017-2018/labmethods/CMV-J-MET-508.pdf>. Erişim Tarihi:16.06.2023.
6. **Alacam R.** A study on the prevalence of cytomegalovirus complement-fixing antibodies in the Turkish population. Mikrobiyol Bul. 1980;14:47-52.
7. **Ataman S, Colak D, Günseren F, Senol Y, Colak T, Aktekin MR, Gültekin M.** Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey. Mikrobiyol Bul. 2007;41:545-55.
8. **Satılmış A, Güra A, Ongun H, Mendilcioğlu I, Colak D, Oygür N.** CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. Turk J Pediatr. 2007;49(1):30-6.
9. **Uysal A, Taner CE, Cüce M, Atalay S, Göl B, Köse S, Uysal F.** Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(3):605-8.
10. **Parlak M, Çim N, Nalça Erdin B, Güven A, Bayram Y, Yıldızhan R.** Seroprevalence of Toxoplasma, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant women in Van. Turk J Obstet Gynecol. 2015;12(2):79-82.
11. **Sarıtaş ZE.** Yenidoğanlarda Konjenital Cytomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu Görülme Sıklığının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, 2013, Antalya.
12. **Zeytinoğlu A, Terek D, Arslan A, Erensoy S, Altun Köroğlu Ö, Bozdemir T, Yalaz M, Ergör SN, Ögüt MF, Kültürsay N.** Investigation of congenital CMV infection with the presence of CMV DNA in saliva samples of new born babies. Mikrobiyol Bul. 2019;53(1):53-60.
13. **Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK.** The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev. 2013;26(1):86-102.
14. **Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Britto MMM.** Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus (CMV) infection in a highly seroimmune population. Clin Infect Dis 2009;49:522-8.
15. **Dietrich ML, Schieffelin JS.** Congenital Cytomegalovirus Infection. Ochsner J. 2019 Summer;19(2):123-130. doi: 10.31486/toj.18.0095.
16. **Sahiner F, Cekmez F, Cetinkaya M, Kaya G, Kalayci T, Gunes O, Sener K, Yapar M, Tunc T, Ecemis T, Cekmez Y, Kubar A.** Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey. Infect Dis (Lond). 2015;47(7):465-71.

17. **Bilavsky E, Watad S, Levy I, Linder N, Pardo J, Ben-Zvi H, Attias J, Amir J.** Positive IgM in Congenital CMV Infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(4):371-375.
18. **Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, Saxen H, Vossen ACTM;** ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763. PMID: 29140947.
19. **Murray PR BE, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA.**Çev. Ed. **Başustaoğlu A.** Klinik mikrobiyoloji. Manual of clinical microbiology. İç: Farmer JJ, Boatwright KD, Janda JM Çev Aktepe O Enterobacteriaceae: Giriş ve Tanımlama. 2009; 102: 1549-1563.
20. **Tan QT (edt).** Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, 2022. ProQuest Ebook Central, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/sanko/detail.action?docID=30214364>. Erişim tarihi: 07.02.2025.
21. **Ozdemir E, Sarac Sivrikoz T, Sarsar K, Tureli D, Onel M, Demirci M, Yapar G, Yurtseven E, Has R, Agacfidan A, Kirkoyun Uysal H.** Evaluation of Congenital Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women Admitted to a University Hospital in Istanbul. *Viruses*. 2024 Mar 8;16(3):414. doi: 10.3390/v16030414. PMID: 38543779; PMCID: PMC10975387.
22. [https://www.semanticscholar.org/paper/Navigating-Human-Cytomegalovirus-\(hcmv\)-Envelopment-Close/a447477ba6616ef747287390613fd0f27ba26d9d](https://www.semanticscholar.org/paper/Navigating-Human-Cytomegalovirus-(hcmv)-Envelopment-Close/a447477ba6616ef747287390613fd0f27ba26d9d)
Erişim tarihi: 07.02.2025.
23. **Riley HD Jr.** History of the cytomegalovirus. *South Med J*. 1997 Feb;90(2):184-90. doi: 10.1097/00007611-199702000-00004. PMID: 9042169.
24. **Ho, M.** The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol* 197, 65–73 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00430-007-0066-x>.
25. **Pontes KFM, Nardoza LMM, Peixoto AB, Werner H, Tonni G, Granese R, Araujo Júnior E.** Cytomegalovirus and Pregnancy: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(2):640. <https://doi.org/10.3390/jcm13020640>.
26. **Us T.** İntrauterin Viral Enfeksiyonlar. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Us D, Ergünay K (eds). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2012; 14:428-445.
27. **Mussi-Pinhata, M.M.; Yamamoto, A.Y.; Aragon, D.C.; Duarte, G.; Fowler, K.B.; Boppana, S.; Britt, W.J.** Seroconversion for Cytomegalovirus Infection during Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: “The BraCHS Study”. *J. Infect. Dis*. 2018, 218, 1200–1204.
28. **Griffiths, P., Reeves, M.** Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol* 19, 759–773 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00582-z>.
29. **Kocaman M.** İnsan sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonlarına Genel Bakış. İnsan sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyonlarına Genel Bakış. *J Mol Virol Immunol* 2022; 3(4): 188-200. doi: 10.46683/jmvi.2022.62.
30. **Leng SX, Kamil J, Purdy JG, Lemmermann NA, Reddehase MJ, Goodrum FD.** Recent advances in CMV tropism, latency, and diagnosis during aging. *Geroscience*. 2017 Jun;39(3):251-259. Doi: 10.1007/s11357-017-9985-7. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28681110; PMCID: PMC5505884.
31. **Çolak D, Mutlu D.** Herpes Grubu Virusler. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Us D, Ergünay K (eds). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2012; 18:510-552.

32. **Us T. Sitomegalovirus (Cytomegalovirus: HHV-5).** Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., 2017 (2); 129:1485-1493.
33. **Kaleigh Lindholm, Mary O’Keefe.** Placental Cytomegalovirus Infection. *Arch Pathol Lab Med* 1 May 2019; 143 (5): 639–642. Doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0421-RS>.
34. **Turner DL and Mathias RA.** The human cytomegalovirus decathlon: Ten critical replication events provide opportunities for restriction. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10:1053139. doi: 10.3389/fcell.2022.1053139.
35. **Jean Beltran PM, Cristea IM.** The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *Expert Rev Proteomics.* 2014 Dec;11(6):697-711. doi: 10.1586/14789450.2014.971116. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25327590; PMCID: PMC4604749.
36. **Fowler KB, Boppana SB.** Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018 Apr;42(3):149-154. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29503048.
37. **Madazlı R (edt).** Gebelikte Tarama ve Öngörü. İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017; 5:45-67.
38. **Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD.** Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016 Feb;56(1):9-18. doi: 10.1111/ajo.12408. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26391432.
39. **Hui L, Wood G.** Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. *Prenat Diagn.* 2015 Jan;35(1):1-7. doi: 10.1002/pd.4497. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25224270.
40. **Chan ES, Suchet I, Somerset D, de Koning L, Chadha R, Soliman N, Kuret V, Yu W, Lauzon J, Thomas MA, Poon E, Zhou HY.** Maternal Cytomegalovirus (CMV) Serology: The Diagnostic Limitations of CMV IgM and IgG Avidity in Detecting Congenital CMV Infection. *Pediatr Dev Pathol.* 2024 Nov-Dec;27(6):530-544. doi: 10.1177/10935266241253477. Epub 2024 Sep 13. PMID: 39270128; PMCID: PMC11568646.
41. **Prince HE, Lapé-Nixon M.** Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(10):1377-1384. doi: 10.1128/CVI.00487-14.
42. **Prince HE, Lapé-Nixon M, Brenner A, Pitstick N, Couturier MR.** Potential impact of different cytomegalovirus (CMV) IgM assays on an algorithm requiring IgM reactivity as a criterion for measuring CMV IgG avidity. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(6):813-816. doi: 10.1128/CVI.00106-14.
43. **Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group.** Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599. PMID: 25738669; PMCID: PMC4401811.
44. **Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ; National**

- Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group.** Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003 Jul;143(1):16-25. doi: 10.1016/s0022-3476(03)00192-6. PMID: 12915819.
45. **Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM.** Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29;353(13):1350-62. doi: 10.1056/NEJMoa043337. PMID: 16192480.
 46. **Silvia Visentin, Renzo Manara, Laura Milanese, Anna Da Roit, Gabriella Forner, Eleonora Salviato, Valentina Citton, Fioretta Marciani Magno, Eva Orzan, Carla Morando, Riccardo Cusinato, Carlo Mengoli, Giorgio Palu, Mario Ermani, Roberto Rinaldi, Erich Cosmi, Nadia Gussetti.** Early Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Maternal Hyperimmunoglobulin Therapy Improves Outcomes Among Infants at 1 Year of Age, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 55, Issue 4, 15 August 2012, Pages 497–503, <https://doi.org/10.1093/cid/cis423>.
 47. **Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, Klersy C, Gerna G; CHIP Study Group.** A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014 Apr 3;370(14):1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214. PMID: 24693891.
 48. **Pando-Caciano A, Mamaní-Cajachagua PE, Ingunza-Tapia AA, Sánchez-García GJ, Caffo-Valentín XL, Rizo-Patrón E, Murillo-Vizcarra SA, Maita-Malpartida H.** Saliva Samples as a Potential Tool for the Diagnosis and Monitoring of Cytomegalovirus Reactivation in Children Undergoing Transplantation. *Transplant Proc.* 2025 May;57(4):663-669. doi: 10.1016/j.transproceed.2025.02.023. Epub 2025 Mar 10. PMID: 40069044.
 49. **Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, Grosse SD, Miller JA, Demmler-Harrison G; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group.** Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2017 Mar;139(3):e20162610. doi: 10.1542/peds.2016-2610. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28209771; PMCID: PMC5330400.
 50. **Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, Tolan RW Jr, Novak Z, Chowdhury N, Britt WJ, Fowler KB; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study.** Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 2011 Jun 2;364(22):2111-8. doi: 10.1056/NEJMoa1006561. PMID: 21631323; PMCID: PMC3153859.
 51. **Eventov-Friedman S, Manor H, Bar-Oz B, Averbuch D, Caplan O, Lifshitz A, Bdolah-Abram T, Wolf DG.** Saliva Real-Time Polymerase Chain Reaction for Targeted Screening of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2019 Oct 22;220(11):1790-1796. doi: 10.1093/infdis/jiz373. PMID: 31310307.
 52. **Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW Jr, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, Britt WJ, Fowler KB; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CMV and Hearing Multicenter Screening (CHIMES) Study.** Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA.* 2010 Apr 14;303(14):1375-82. doi: 10.1001/jama.2010.423. PMID: 20388893; PMCID: PMC2997517.
 53. **Grunwald A., Brzuszkiewicz K., Nowak K., Satora M., Klas J., Rudziński G.** Cytomegalovirus infection in pregnant women-threats, diagnosis and treatment.

- Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(12):187-192.eISSN2391-8306.
<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.12.029>.
54. **Gunkel J, van der Knoop BJ, Nijman J, de Vries LS, Manten GTR, Nikkels PGJ, Murk JL, de Vries JIP, Wolfs TFW.** Congenital Cytomegalovirus Infection in the Absence of Maternal Cytomegalovirus-IgM Antibodies. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(2):144-149. doi: 10.1159/000456615. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28259882; PMCID: PMC5637361.
 55. **Goncé A, Marcos MA, Borrell A, López M, Nadal A, Figueras F, Gratacós E.** Maternal IgM antibody status in confirmed fetal cytomegalovirus infection detected by sonographic signs. *Prenat Diagn.* 2012 Sep;32(9):817-21. doi: 10.1002/pd.3907. Epub 2012 May 27. PMID: 22639067.
 56. **Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF.** Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1997 Apr;130(4):624-30. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70248-8. PMID: 9108862.
 57. **Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF.** Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr.* 1999 Jul;135(1):60-4. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70328-8. PMID: 10393605.
 58. **Fanaro S., Valastro C., Tarocco A.** Congenital cytomegalovirus infection in the absence of maternal CMV-IgM antibodies: a case report. *Infect Dis Trop Med.* 2021; 7: e689.
 59. **Gunkel J, van der Knoop BJ, Nijman J, de Vries LS, Manten GTR, Nikkels PGJ, Murk JL, de Vries JIP, Wolfs TFW.** Congenital Cytomegalovirus Infection in the Absence of Maternal Cytomegalovirus-IgM Antibodies. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(2):144-149. doi: 10.1159/000456615. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28259882; PMCID: PMC5637361.
 60. **Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, Griffiths P.** Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019 May;29(3):e2034. doi: 10.1002/rmv.2034. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30706584.
 61. **Nalça-Erdin B, Ekenoğlu-Merdan Y, Can B, et al.** Evaluation of *Toxoplasma gondii*, rubella, and CMV antibody positivity and avidity test results in female patients admitted to a state hospital in İstanbul. *Klinik Derg.* 2024;37(2):110-4.
 62. **Sirin MC, Agus N, Yilmaz N, Bayram A, Derici YK, Samlioglu P, Hanci SY, Dogan G.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, Rubella virus and Cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. *Saudi Med J.* 2017 Jul;38(7):727-732. doi: 10.15537/smj.2017.7.18182. PMID: 28674718; PMCID: PMC5556280.
 63. **Peker BO, Müderris T, Yurtsever SG, Kaya S.** İzmir ilinde gebelerde sitomegalovirüs (CMV) IgG ve IgM antikorlarının seroprevalansı: CMV IgG avidite testlerinin analizi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2022;52(1):56-62.
 64. **Çetinkaya RA.** Gebelerde sitomegalovirüs seroprevalansı ve Türkiye'nin dünyadaki seroepidemiolojik durumu; Bir meta-analiz araştırması. *Flora.* 2019;24(2):119-30. <https://doi.org/10.5578/flora.67722>

8. EKLER



EK-1 Etik Kurul Onayı

SANKO ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURUBİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Yenidoğan Bebeklerin Tükürük, İdrar ve Kan Örneklerinde CMV DNA Varlığının Araştırılması
	Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Hadiye DEMİRBAKAN
	Kurumu	SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi
	Başvuru Tarihi	08.12.2023
	Araştırmanın Türü	Gözlemsel, Kan, idrar, doku vb. biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji materyalleriyle yapılacak araştırma, Rutin muayene, tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırma.
	Katılan Merkezler	Tek Merkez
	Varsa Protokol No	-


İLETİŞİM BİLGİLERİ	Adres	
	Telefon	
	Fax	
	E-posta+	

KARAR	Oturum No: 2023/24	Karar No: 04	Tarih: 21.12.2023
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		

Unvan/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti		Araştırma İle İlişkisi		Oturuma Katılım		İmza
			E	K	Var	Yok	Var	Yok	
Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU Başkan	Biyoistatistik	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X		X	X		İMZA
Prof. Dr. Mehmet BAŞTEMİR Başkan Yardımcısı	Endokrinoloji ve Metabolizma	SANKO Üni. Tıp Fakültesi	X			X	X		İMZA
Prof. Dr. A. Münife NEYAL Üye	Nöroloji	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X		X	X		İMZA
Prof. Dr. Mehtap ÖZKUR Üye	Farmakoloji	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X		X	X		İMZA
Prof. Dr. Pelin ÖZYOL Üye	Göz Hastalıkları	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X		X	X		İMZA
Doç. Dr. Elif ONUR Üye	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X		X	X		İMZA
Doç. Dr. Necla BENLİER Üye	Farmakoloji	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X		X		X	KATILMADI
Doç. Dr. Neriman AYDIN Üye	Halk Sağlığı	Gaziantep Üni. Tıp Fakültesi		X		X	X		İMZA
Doç. Dr. Pınar GÜNEL Üye	Biyoistatistik	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X		X	X		İMZA
Doç. Dr. Tuba DENKÇEKEN Üye	Biyofizik	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X		X	X		İMZA
Doç. Dr. Hadiye DEMİRBAKAN Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	SANKO Üni. Tıp Fakültesi		X	X			X	KATILMADI (ÇALIŞMACI)
Av. M. Murat GÜNERİ Üye	Hukuk	Serbest Avukat	X			X	X		İMZA
Naci BORAN Üye		Sani Konukoğlu Vakfı	X				X		İMZA



EK-2 Tez İntihal Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. SANKO ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ NİHAİ TEZ İNTİHAL RAPORU FORMU</p>
---	---

I- ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

Adı : Fatma | Anabilim Dalı : Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Soyadı : DÖNMEZ | Programı : Tıbbi Mikrobiyoloji Tezli
Öğrenci No : 211104003 | Statüsü : Yüksek Lisans

II- TEZ BİLGİLERİ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hadiye DEMİRBAKAN |
Tez Adı : Yenidoğan Bebeklerin Tükürük, İdrar ve Kan Örneklerinde CMV DNA'nın Araştırılması |

III- İNTİHAL RAPOR BİLGİLERİ

	Benzerlik Oranı (%)	Tarih
<input checked="" type="checkbox"/> Tez Savunması Sınavı Öncesi	13	11.03.2025
<input checked="" type="checkbox"/> Tez Savunma Sınavı Sonrası	13	18.04.2025

Yukarıda belirtilen tez çalışmasının kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç kısımlarından oluşan toplam 33 sayfalık kısmına ilişkin, TURNITIN adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı alıntılar dahil % 13 tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- Tez Ön Sayfaları (onay, etik beyan, teşekkür, özet ve dizin sayfaları) hariç,
- Kaynaklar hariç,
- Ekler hariç,
- Beş kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

ENSTİTÜ ONAYI

UYGUNDUR

Enstitü Personeli

Miyese SUCU

18.04.2025

ACIKLAMA

- *Enstitü söz konusu teze ilişkin intihal yazılım programı (TURNITIN) raporunu alarak tez danışmanına ve jüri üyelerine gönderir.
- *Rapordaki verilerde gerçek bir intihalın tespiti halinde gerekçesi ile birlikte karar verilmek üzere tez, Enstitü Yönetim Kuruluna gönderilir.

EK-4 Özgeçmiş

Adı-Soyadı	Fatma DÖNMEZ		
Doğum Yeri/Yılı			
Eğitim Durumu	Başlama-Bitirme		Kurum Adı
Ön lisans	-	-	-
Lisans	2003	2007	İnönü Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi
Yüksek Lisans	2021	Devam ediyor	SANKO Üniversitesi / Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Doktora			
Çalıştığı Kurum (/lar)		Başlama-Ayrılma Yılı	
1. Osmaniye Devlet Hastanesi	2011	2012	
2. İskenderun Devlet Hastanesi	2012	Devam ediyor	
3.			
Üye Olduğu Bilimsel ve Meslek Kuruluşlar			
Katıldığı Proje ve Toplantılar			
Yayınlar			
Aldığı Ödüller			
Bildiği Yabancı Diller	İngilizce		
Telefon/e-posta			