

Yeşim AYBAR BİLİR¹ - Büşra BAŞKAN²

DOI: 10.37609/akya.3785.c271

GİRİŞ

Sitomegalovirus (CMV) *Herpesviridae* ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür. CMV enfeksiyonları toplumda genel popülasyonda oldukça yaygındır. CMV seropozitiflik oranı, coğrafi konuma göre %40-100 arasında değişebilir. İleri yaşlarda görülme oranı çocukluk dönemine göre daha yüksektir. CMV enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla hayatın erken dönemlerinde, perinatal periyod ya da çocukluk döneminde oral yoldan alınır. Gelişmiş ülkelerde ise daha çok ileri yaşta, erişkin dönemde cinsel temasta kazanılır. Primer CMV enfeksiyonu immün sistemi sağlıklı kişilerde çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomatik olgularda ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenopatilerle seyreden enfeksiyöz mononükleoz benzeri hafif bir tabloya neden olur. Akut enfeksiyonun ardından virüs, konakta latent olarak varlığını devam ettirir. Bu nedenle aralıklarla reaktivasyonlar gelişebilir (1,2,3).

Reaktivasyon sıklıkla immünsüpresyon durumunda görülür. İmmünsüpresif hastada gelişen CMV enfeksiyonu, ağır seyreden, sekel bırakan, hayati risk taşıyan hastalıklara yol açabilir. İmmünsüpresyon düzeyine göre pnömoni, özofajit, kolit, pankreatit, hepatit, retinit, miyokardit ve ensefalit gibi klinik tablolara sebep olabilir (1).

CMV, çoğunlukla hafif seyirli primer bir enfeksiyon sonrası fibroblastlarda, endotel hücrelerinde, monositlerde veya granülosit kök hücrelerinde latent hale geçer (4). CMV patogenezinin temelini, aktif viral replikasyon yanıtı olmadan konakçı hücrelerde viral genomun persiste etmesi, yani kalıcılığı oluşturur (5).

CMV immünglobulin (Ig)M antikorları akut ya da relaps enfeksiyon göstergesidir. Enfeksiyonu takip eden 3-6 ay içerisinde CMV IgM düzeyi düşer, 24 aya kadar pozitiflik devam edebilir. CMV IgM antikorlarını takiben CMV IgG antikorları artmaya başlar, antikorların 2-4 haftada 4 kat artışı tanıda da kullanılabilir. CMV IgG antikorlarını geliştiren hastalar 'seropozitif' olarak tanımlanır.

Hücrel immünite CMV enfeksiyonu kontrolünde en önemli faktördür. Hücrel immün yetmezlikli hastalar bu virüs enfeksiyonları açısından büyük risk altındadırlar. CMV spesifik CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositler primer ya da latent enfeksiyondan sonra immün korumada önemli bir rol oynar (6,7). Konakçı DNA'sına integrasyon yeteneği ile konakçıya yerleşerek latent enfeksiyon yapabilir.

CMV enfeksiyonu nükleer faktör kappa- β yi aktive ederek, virüs DNA'sının nukleusa translokasyonu, sitokinlerin, kemokinlerin ve hücre

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, yesimaybar@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8900-5139

² Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, baskanbusraa@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-4831-1189

topoetik kök hücre nakli veya solid organ nakli geçirmiş yetişkinlerde mavibavir de tedavi seçenekleri arasında yere alabilir (32).

CMV koliti tanısı konulan ÜK hastalarında, gansiklovir kullanımının cerrahi tedavi ihtiyacını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Doku örneğinde CMV DNA miktarının >250 kopya/mg olduğu durumlarda başlanan antiviral tedavinin klinik yanıtının etkili olduğu bildirilmiştir (36)

İnfliksımab, kolon dokusundaki TNF- α konsantrasyonunu düşürerek inflamasyonu azaltır. Steroide dirençli ÜK tedavisinde etkili olduğu görülen infliksımab tedavisinin, dokuda CMV replikasyonunu azaltıp CMV koliti riskini düşürdüğü ve CMV koliti tanısı alan hastalarda tedaviye antiviral tedaviye eklenmesinin tedavi yanıtını arttırdığı görülmüştür (31,37,38).

SONUÇ

CMV kolitinin, hem IBH hastaları hem de immünsuprese konakta gelişimi mortaliteyi arttıran bir nedendir. Tanı sonrası tedavi alan hastaların semptomlarında belirgin düzelme görülmüştür. Hastanın klinik tablosuna göre tedavi endikasyonlarını belirlemek önemlidir.

KAYNAKLAR

- Akdoğan Ö, Yapar D, Düzenli T, et al. Cytomegalovirus colitis in a patient with ulcerative colitis. *Klinik Derg.* 2020; 33(3): 230-3.
- Kayaaslan B. Sitomegalovirüs. Tunçbilek S, editör. *İmmünsupresif Hastada Enfeksiyöz Diyareler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2022.p.12-9.
- Ataseven H, Yüksel İ, Ülker A. "Sitomegalovirüs ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları." *Güncel Gastroenteroloji* 11 (2007): 40-47.
- Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, et al. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis*. 2020 Sep 7;14(8):1162-1171. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa036.
- Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Jun 1;177(6):774-783. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0895.
- Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Dec;101(12):2857-65. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00869.x. Epub 2006 Oct 6.
- Criscuolo V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4813-8. doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4813.
- Yerushalmy-Feler A, Padlipsky J, Cohen S. Diagnosis and Management of CMV Colitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019 Feb 15;21(2):5. doi: 10.1007/s11908-019-0664-y.
- Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, Szilagyi A. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. *Dig Dis Sci*. 2005 Apr;50(4):609-16. doi: 10.1007/s10620-005-2544-6.
- Siciliano RF, Castelli JB, Randi BA, Vieira RD, Strabelli TM. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent critically ill patients. *Int J Infect Dis*. 2014 Mar;20:71-3. doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.008. Epub 2014 Jan 6.
- Bernard S, Germi R, Lupo J, et al. Symptomatic cytomegalovirus gastrointestinal infection with positive quantitative real-time PCR findings in apparently immunocompetent patients: a case series. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Dec;21(12):1121.e1-7. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.016. Epub 2015 May 22.
- Lee CS, Low AH, Ender PT, et al. Cytomegalovirus colitis in an immunocompetent patient with amebiasis: case report and review of the literature. *Mt Sinai J Med*. 2004 Oct;71(5):347-50.
- Hamlin PJ, Shah MN, Scott N, et al. Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Postgrad Med J*. 2004 Apr;80(942):233-5. doi: 10.1136/pgmj.2003.007385.
- Sugisaki K, Maekawa S, Mori K, et al. Self-limited colitis during the course of rubella and cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Intern Med*. 2004 May;43(5):404-9. doi: 10.2169/internalmedicine.43.404.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993 Nov 1;119(9):924-35. doi: 10.1186/1743-422X-5-47. 7326/0003-4819-119-9-199311010-00010.
- Momayaz Sanat Z, Siami Z, Alatab S, et al. Cytomegalovirus Infection in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Arch Iran Med*. 2024 May 1;27(5):277-286. doi: 10.34172/aim.2024.40. PMID: 38690795; PMCID: PMC11097322.
- Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021 Jun 22;15(6):879-913. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052.
- Beswick L, Ye B, van Langenberg DR. Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Dec;22(12):2966-2976. doi: 10.1097/MIB.0000000000000958.
- Jentzer A, Veyrard P, Roblin X, et al. Cytomegalovirus and inflammatory bowel diseases (IBD) with a special focus on the link with ulcerative colitis (UC). *Microorganisms*. 2020;8(7):1078. doi: 10.3390/microorganisms8071078.
- Sager K, Alam S, Bond A, et al. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Dec;101(12):2857-65. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00869.x. Epub 2006 Oct 6.

- macol Ther.* 2015;41(8):725-33. doi: 10.1111/ apt.13124.
22. Zhang WX, Ma CY, Zhang JG, et al. Effects of cytomegalovirus infection on the prognosis of inflammatory bowel disease patients. *Exp Ther Med.* 2016 Nov;12(5):3287-3293. doi: 10.3892/etm.2016.3763. Epub 2016 Oct 3.
23. Ganzenmueller T, Henke-Gendo C, Schlué J, et al. Quantification of cytomegalovirus DNA levels in intestinal biopsies as a diagnostic tool for CMV intestinal disease. *J Clin Virol.* 2009 Nov;46(3):254-8. doi: 10.1016/j.jcv.2009.08.008. Epub 2009 Sep 12.
24. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Jun;8(6):443-68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
25. Mills AM, Guo FP, Copland AP, et al. A comparison of CMV detection in gastrointestinal mucosal biopsies using immunohistochemistry and PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(7):995-1000. DOI:10.1097/PAS.0b013e31827fcc33
26. Kopylov U, Eliakim-Raz N, Szilagyi A, et al. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2695-703. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2695.
27. Hirayama Y, Ando T, Hirooka Y, et al. Characteristic endoscopic findings and risk factors for cytomegalovirus-associated colitis in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(6):301-9. doi: 10.4253/wjge.v8.i6.301.
28. Goodman AL, Murray CD, Watkins J, et al. CMV in the gut: a critical review of CMV detection in the immunocompetent host with colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(1):13-8. doi: 10.1007/s10096-014-2212-x
29. Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C, et al. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. *Dis Colon Rectum.* 1999 Jan;42(1):24-30. doi: 10.1007/BF02235178.
30. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol.* 2004 Nov;53(Pt 11):1155-1160. doi: 10.1099/jmm.0.45629-0.
31. Pozzetto B, Grattard F, Pillet S. Multiplex PCR theranostics of severe respiratory infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Mar;8(3):251-3. doi: 10.1586/eri.09.131.
32. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 11, October 2011. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
33. Ligat G, Cazal R, Hantz S, et al. The human cytomegalovirus terminase complex as an antiviral target: a close-up view. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(2):137-45. DOI:10.1093/femsre/fuy004
34. Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A Practical Review of Cytomegalovirus in Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:6156581. DOI:10.1155/2019/6156581
35. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, et al. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2012 Jul;44(7):541-8. doi: 10.1016/j.dld.2012.03.018.
36. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, et al. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2012 Jul;44(7):541-8. doi: 10.1016/j.dld.2012.03.018.
37. Pillet S, Jarlot C, Courault M, et al. Infliximab does not worsen outcomes during flare-ups associated with cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(7): 1580-6.
38. Yokoyama Y, Yamakawa T, Hirano T, et al. Current diagnostic and therapeutic approaches to cytomegalovirus infections in ulcerative colitis patients based on clinical and basic research data. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2438.