

Gebelerde Sitomegalovirus İnfeksiyonu

Dođan Barıř Öztürk

Ulucanlar Göz EAH

Sunum Planı

Virusun Özellikleri

- Patogenez İmmünite

Klinik Durum

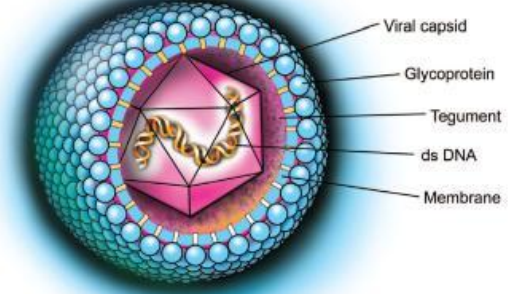
- Nasıl Tanı Konulur

Nasıl Tedavi Edilir

Mikrobiyolojik Özellikler

İnsan Herpesvirus 5

- Betaherpesvirinae üyesi



HCMV Human Cytomegalovirus

Nükleer-sitoplazmik inklüzyon

- 120-200 nm, lineer çift iplikli DNA virusu

İkozahedral kapsit

- Zarf

CMV

- 56°C'de 30 dakika
- Düşük pH
- Lipid çözücü
- UV ışığı ile

Elektron
Mikroskopisi

- Defektif partiküller

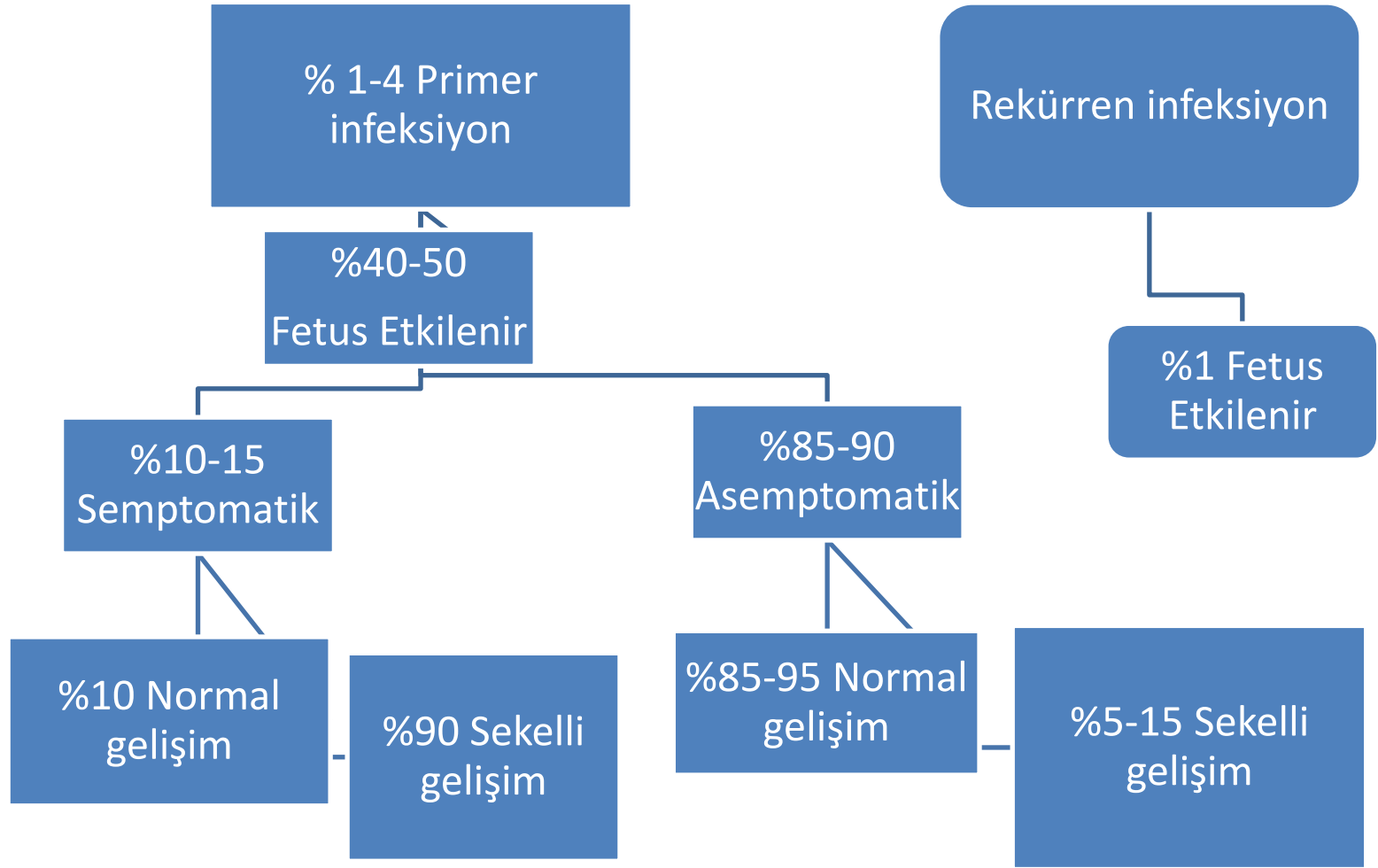
Patogenez

- Persistent
- Latent

- Lenfosit ve lökositler gibi enfekte hücrelerle yayılım

Klinik

- Direkt virus invazyonu
- İmmünolojik reaksiyon



Klinik

Semptomatik Olan Bebeklerin Yarısında Şiddetli İnfeksiyon

- Çok sayıda organ tutulumu
- Sarılık
- HSM
- Peteşiyal döküntü
- Trombositopeni
- Hemolitik anemi

SSS tutulumu

- Mikrosefali
- Motor bozukluk
- Koryoretinit
- Serebral kalsifikasyon

Asemptomatik seyredenlerin bir kısmında işitme ve zeka sorunları

Doğum sonrası alınan CMV infeksiyonunda diffüz visseral tutulum ve SSS hastalığı gözlenmez

Maternal infeksiyon, gebeliğin 14. haftasından sonra meydana geldiyse konjenital infeksiyon da ciddi bir durum gözlenmedi

[Picone O](#) at all. A series of 238 Cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. [Prenat Diagn.](#) 2013 Apr 2

Nasıl Tanırım ?

- **tanı güvenilirliği....az**
- **Virusun varlığı.....her zaman infeksiyonu göstermez**

Tanı Yöntemleri

Direkt inceleme

- Histopatoloji
- Antijenemi
- Moleküler yöntemler

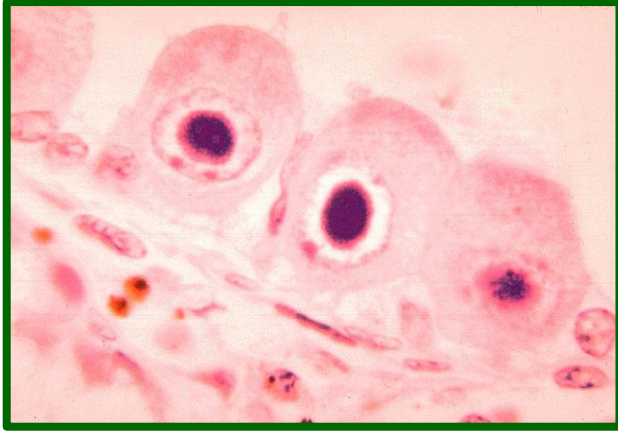
Virusun izolasyonu

- Hücre kültürü
- Shell vial yöntemi

Seroloji

- EIA
- IFA
- Avidite

Histopatoloji



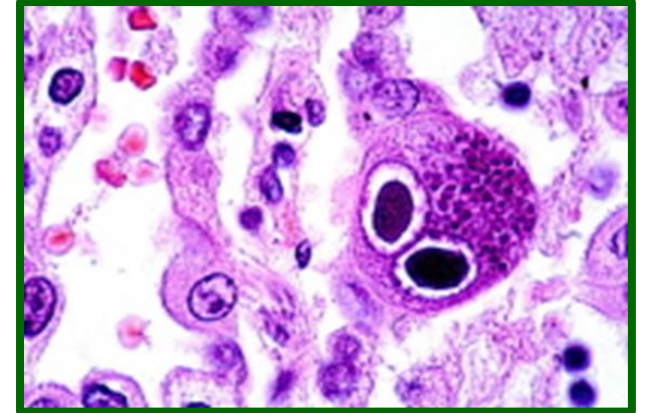
Sitomegalik hücreler

Biyopsi veya otopsi materyali

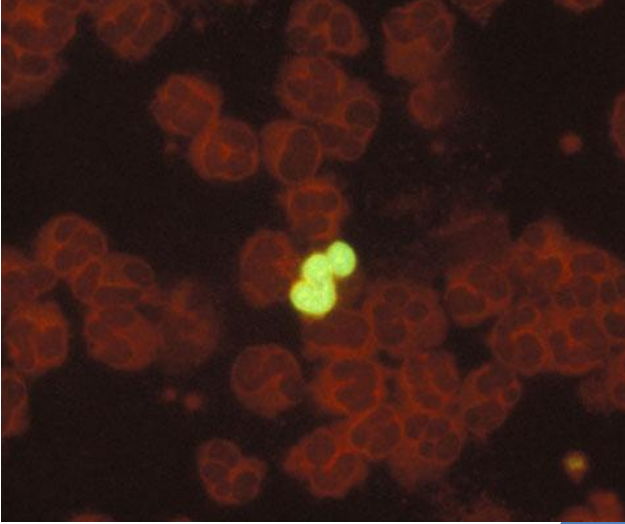
Viral yük saptanamaz

Özgüllüğü yüksek
Duyarlılığı düşük

Baykuş gözü



Antijenemi Testi



pp65 proteini (PMNL-BAL)

Floresan esaslı

Hızlı kantitatif test

Duyarlılığı kültürden yüksek

Daha erken dönemde saptanır
(7-14 gün)

Hemen incelenmeli (4 saat)

Az hasta kapasiteli
laboratuarlara uygun

Moleküler Yöntemler

Nükleik asit
amplifikasyon
testleri

- Kalitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)
- Gerçek zamanlı PZR

Nükleik asit
hibridizasyon
testleri

- Hibrid yakalama DNA testi

Hücre Kültürü

- Altın standart
- Kullanımı sınırlı
- Özel ekip ve alt yapı
- Replikasyon oldukça yavaş, 1-4 hafta

Shell Vial Yöntemi

- Erken döneminde oluşan viral antijenler
- Viral replikasyon 24-48 saat

Serolojik Testler

EIA (Enzyme Immune Assay)



Hızlı-duyarlı – özgül
CMV IgM pozitifliği
CMV IgG titresinin
dört kat artışı



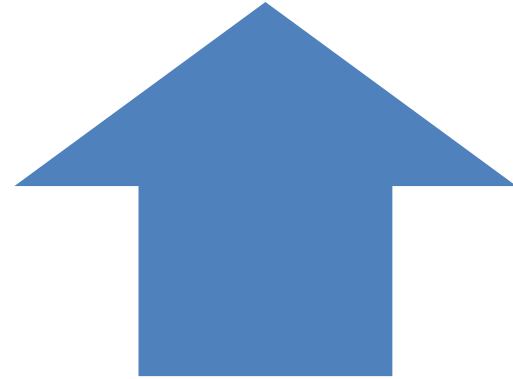
IgM pozitifliği

3-4 ay sürmesi

iki yıla kadar uzayabilmesi

Reinfeksiyon ve Reaktivasyon

Otoantikor olan hastalarda
yalancı pozitif



IFA (Immune
Floresence
Antigen/Antibody)

- Spesifik antijen-antikor kompleksleri
- konjuge antikor ve floresan mikroskop

Avidite Testi

Antijen üzerinde yer alan çok sayıdaki epitop ile
Antikor moleküllerinin bağlanma bölgeleri arasındaki bağlanma gücüdür

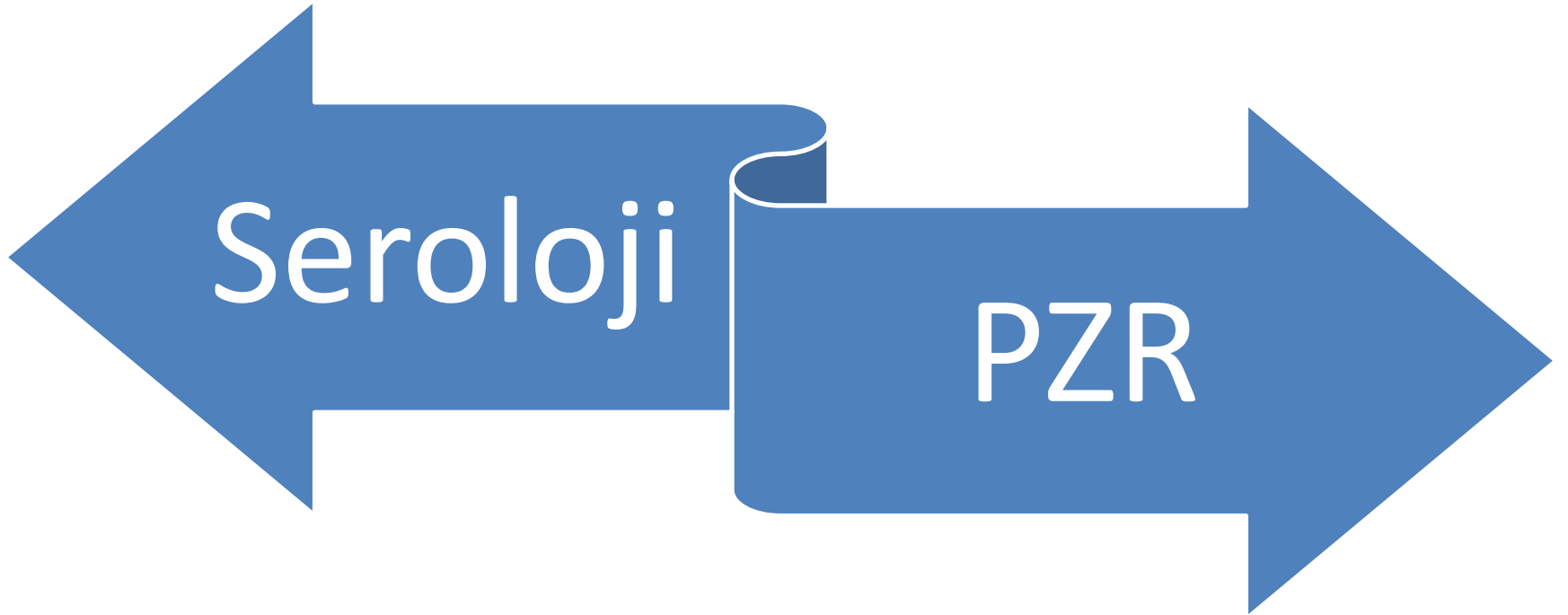
Antijene zayıf olarak bağlanırsa (düşük avidite)
Güçlü bağlanırsa (yüksek avidite)

Yüksek avidite sonucu, en az 5-6 ay önce geçirilmiş infeksiyon

Sadece IgG antikoru saptanan serum örnekleri ile yapılabilir

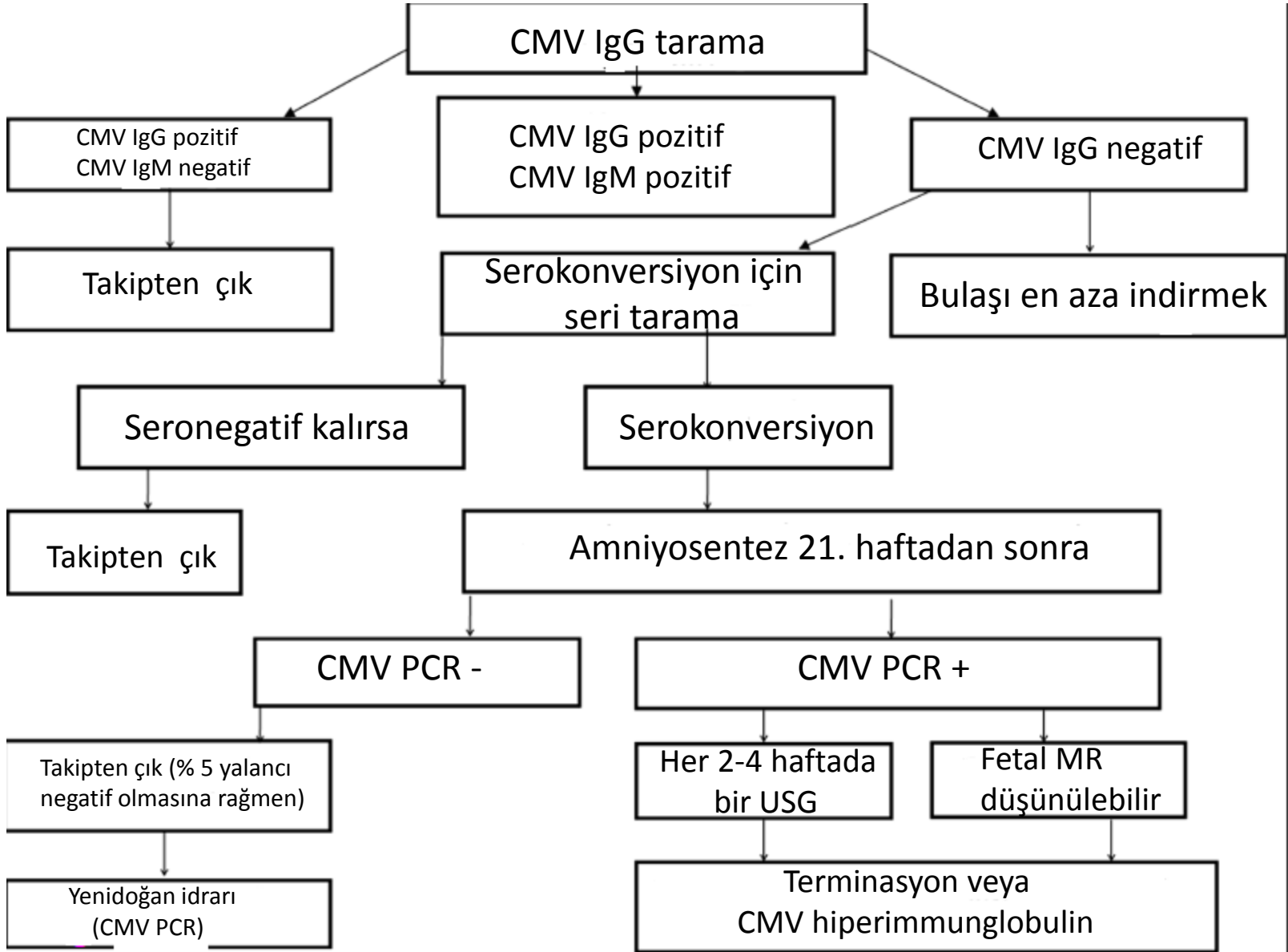
Testlerinin özgüllüğü ve duyarlılığı her mikroorganizma için %100 değildir

Gebede Primer CMV İnfeksiyonu Tanısı

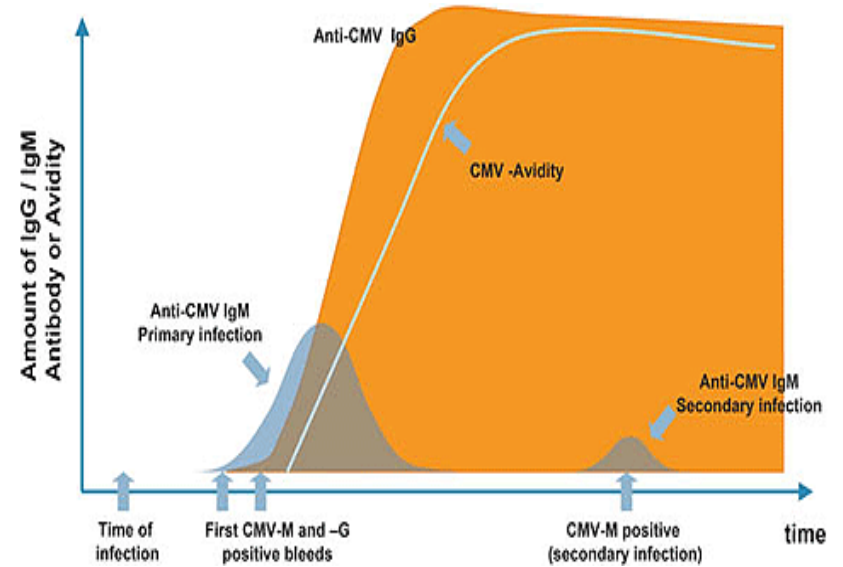
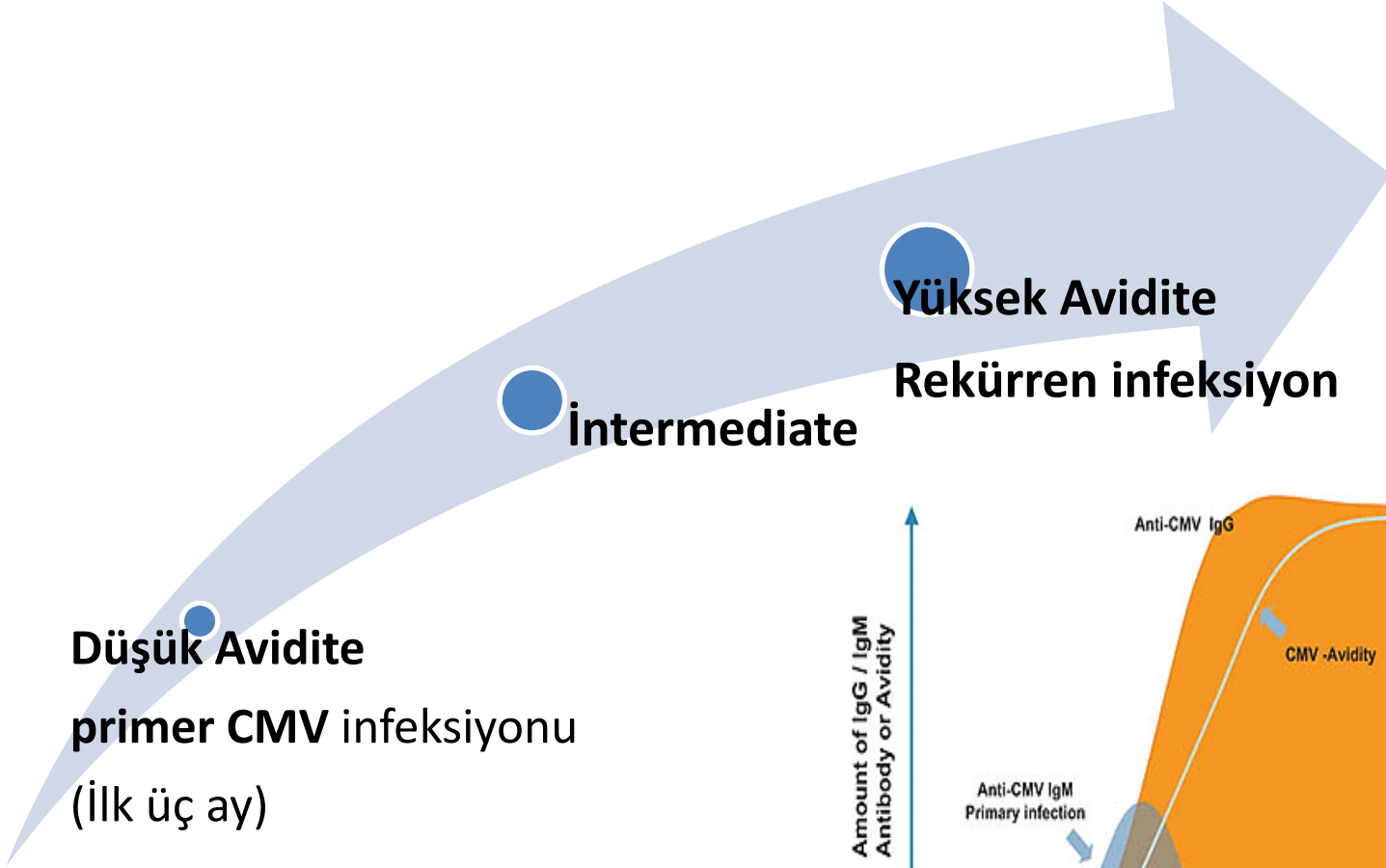


Sadece IgG avidite veya IgM, CMV tanısı için yetersiz
Her iki yöntemin birlikte kullanımı özgüllüğü arttırmış

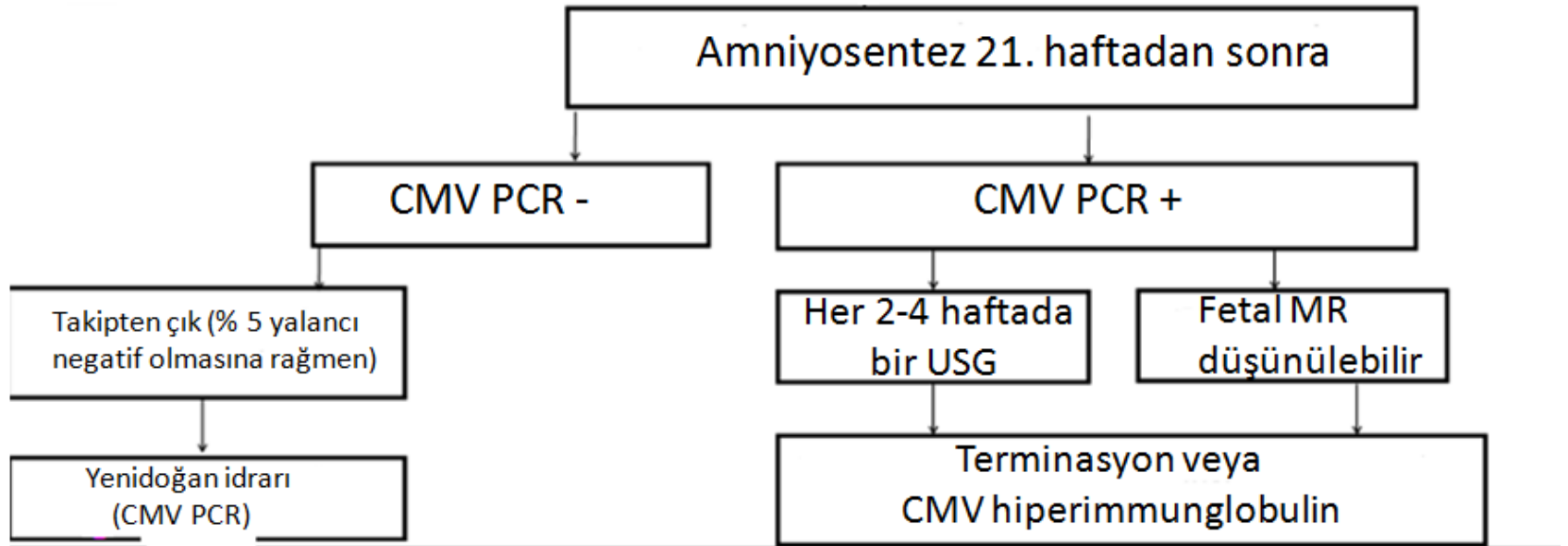
Rajasekariah H. At all. **Improving diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women using immunoblots.** *Journal of Medical Virology*
pages 315–319, February 2013



IgM ve IgG pozitif ise;



Düşük Avidite veya Intermediate



Avidite testleri standardize olmamıştır Farklı testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça değişkendir

Enders G. et al. The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy. J. Clin Vir. 2013 Feb.

Amniyosentez

- 21. gebelik haftasından sonra
- Vajinal kanama
Amniyon sıvısının azalması
Fetal kayıp <%1

Konjenital Fetal İnfeksiyon

Düşük Avidite

Anormal Fetal USG

Sonoyama A. et al. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. J Med Virol 2012 Dec

Fetal Ultrasonografi

Gelişme geriliği

Hidrosefali/mikrosefali

Asit

SSS anomalisi

Tedavi

Gansiklovir

Valgansiklovir

Sidofovir

Foskarnet

Gansiklovir

(Günde iki kez intravenöz 12 mg / kg / gün-6 hafta)

Yan Etki

- Sunulan ilk antiviral
- Konjenital CMV
- İmmün sistemi baskılanmış hastalarda
- Mortolite-morbidite azaltıcı

- Miyelosüpresyon en sık doza bağlı nötropeni % 40
- Yaklaşık 7 hastadan 1'inde ilaç doz ayarlanması veya stoplanması
- Trombositopeni (az 50.000 trombosit / ml) %20
- Anemi %2

- Baş ağrısı
- Kafa karışıklığı
- Halüsinasyonlar
- Kabuslar
- Anksiyete,
- Ataksi
- Titreme,
- Döküntü,
- Karaciğer enzim düzeylerinde anormallik

Whitley RJ. The use of antiviral drugs during the neonatal period. [Clin Perinatol](#). 2012 Mar;39(1):69-81.

Valgansiklovir

- CMV Retinitisi için FDA onayı
- Transplant hastaları ve HIV + CMV Retinitisi için Lisans
- Konjenital CMV için araştırılıyor
- İshal (% 41)
- Bulantı (% 30)
- Nötropeni (% 27)
- Anemi (% 26)
- Baş ağrısı (% 22)

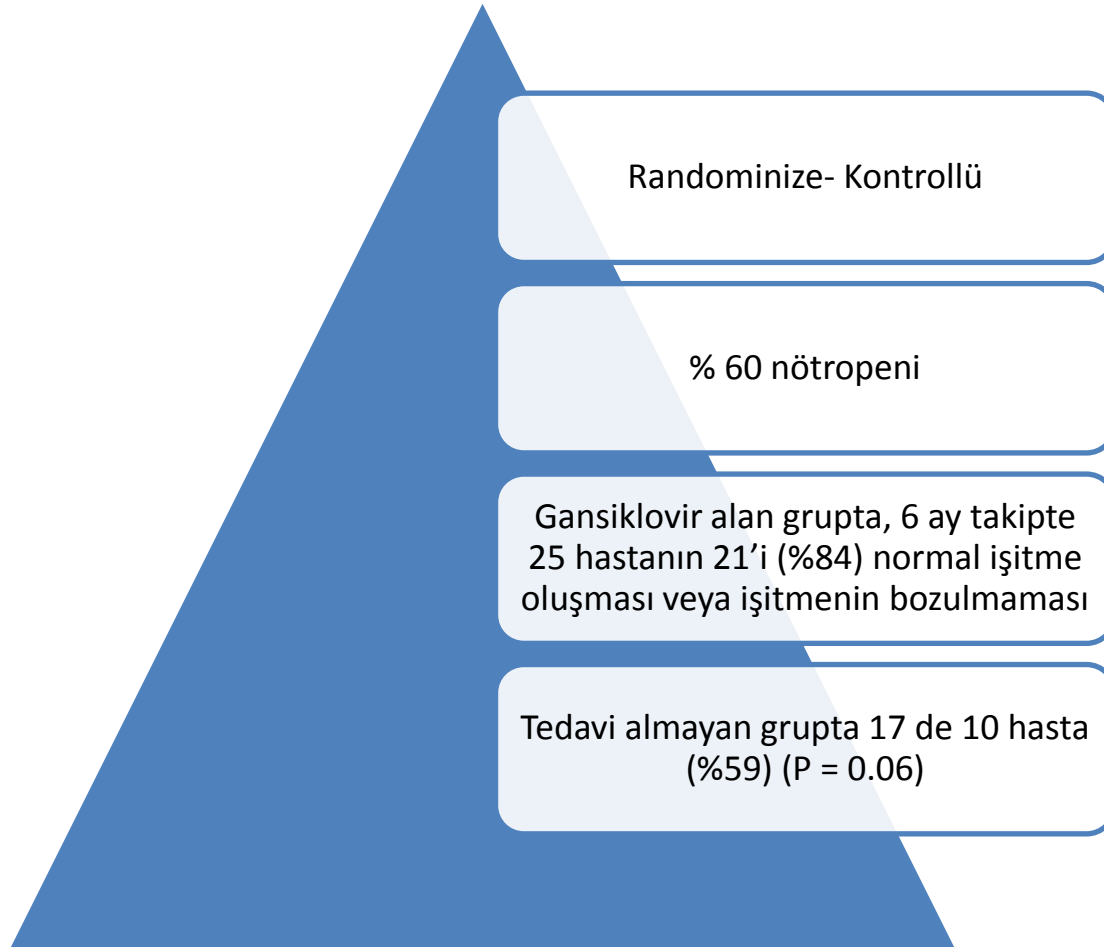
Sidofovir

- HIV + CMV Retinitisi için Lisans
- Nefrotoksisite, (proteinüri ve glikozüri)
- Haftada bir 5 mg / kg doz

Foscarnet

- Gansiklovir-dirençli CMV izolatları- asiklovir dirençli HSV ve VZV suşlar
- HIV virüsüne karşı aktiftir
- Nefrotoksisite
- Metabolik bozukluklar (hipo- ve hiperkalsemi ve hipo ve hiperfosfatemi)

Whitley RJ. The use of antiviral drugs during the neonatal period. [Clin Perinatol](#). 2012 Mar;39(1):69-81.



Nassetta L at all. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. [J Antimicrob Chemother.](#) 2009 May;63(5):862-7

Karaciğer transplant alıcılarında faz III
maribavir profilaksi çalışmalarda
istenilen başarı elde edilemedi

Marty FM at all. Maribavir and human cytomegalovirus-what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? [urr Opin Virol.](#) 2011 Dec;1(6):555-62.

HIG Tedavisi

2002-2007 arası hastalar HIG tedavisi almamış

2007 sonrası HIG tedavisi (kilogramı başına 200 UI) almış

1 yıl takip

Visentin S . at all. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. [Clin Infect Dis.](#) 2012 Aug;55(4):497-503.

Table 1. Clinical, Laboratory, and Outcome Data for Patients With Cytomegalovirus-Positive Amniotic Fluid

Variable	HIG-Treated Women (n = 31)	Nontreated Women (n = 36)	Women Who Terminated Pregnancy (n = 24)
Age, years			
Median	31	29.5	29
Mean \pm SD	30.5 \pm 4.8	29.3 \pm 5.5	29.9 \pm 4.2
Gestational age of infection, weeks			
Median	10	10	9
Mean \pm SD	9.4 \pm 5.6	10.2 \pm 6.4	8 \pm 1.8
CMV load, DNA copies $\times 10^6$			
Median	1.7	1.1	2.3
Mean \pm SD	3.9 \pm 5.4	2.6 \pm 3.7	52.6 \pm 204.7
Abnormal ultrasonography findings	4/31 (12.9)	5/37 (13.5) ^a	7/19 (36.8) ^b
Poor outcome	4/31 (12.9)	16/37 (43.2) ^a	2/12 (16.7) ^c

Data are proportion (%) of patients, unless otherwise indicated.

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; HIG, hyperimmunoglobulin; SD, standard deviation.

^a Inclusive of twins.

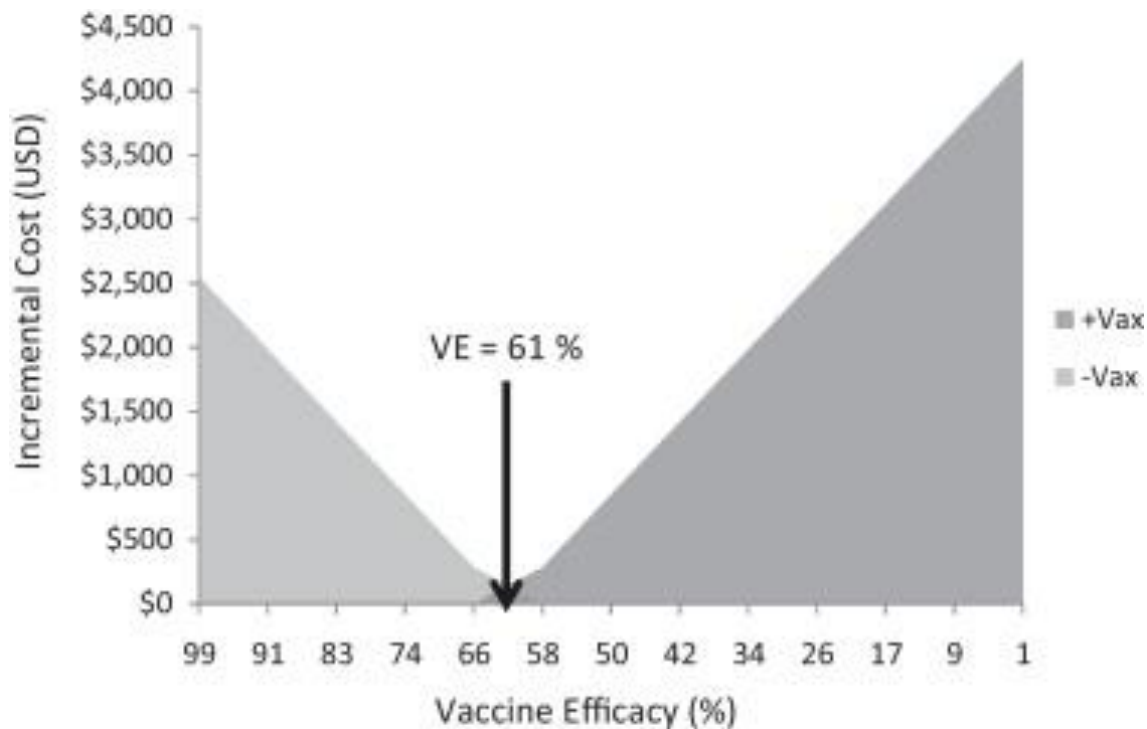
^b Three of 11 events (27.3%) occurred during 2002–2006, and 4 of 8 have occurred since 2007.

^c Pathologic signs of central nervous system involvement. Both cases occurred before 2007.

AŐI

Antiviral tedavinin uzun vadeli sekel riskini azaltır
CMV aŐısı uzun süreli nörolojik sekellere karşı
koruyabilir

[Swanson EC](#), [Schleiss MR](#). Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. [Pediatr Clin North Am](#). 2013 Apr;60(2):335-49



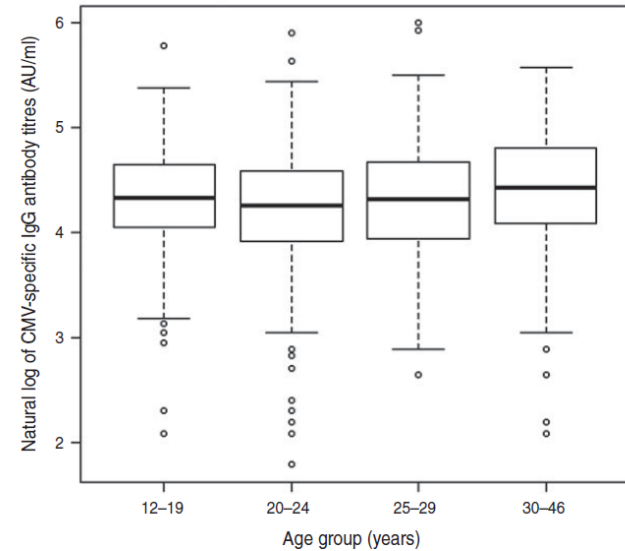
[Dempsey AF, Pangborn HM, Prosser LA.](#) Cost-effectiveness of routine vaccination of adolescent females against cytomegalovirus. [Vaccine.](#) 2012 Jun 8;30(27):4060-6

Table 1. *Age-specific CMV seroprevalence in 985 pregnant women*

Age group (years)	<i>N</i>	Seropositive	Overall seroprevalence (95% CI)
12–19	216	208	96.3% (92.8–98.3)
20–24	310	303	97.7% (95.4–99.1)
25–29	245	238	97.1% (94.2–98.8)
30–46	214	207	96.7% (93.4–98.7)
Total	985	956	97.0% (95.8–98.0)

CI, Confidence interval.

Fisher's exact test (*P* value = 0.78).



Yamamoto AY. et al. Early high CMV seroprevalence in pregnant women from a population with a high rate of congenital infection. [Epidemiol Infect.](#) 2012 Dec 3:1-5

Türkiye’de CMV prevalansı

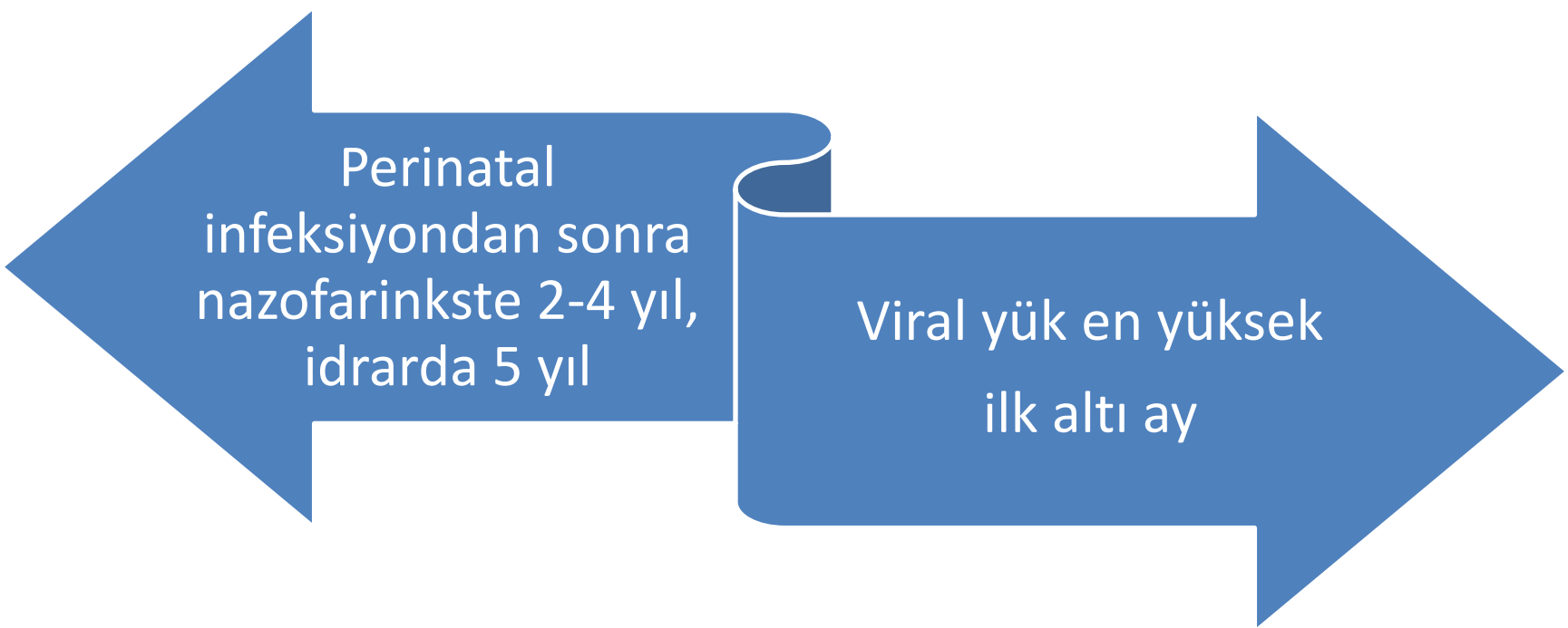
%94.9-97.3 CMV IgG

Uyar Y at all. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. [New Microbiol.](#) 2008 Oct;

Tamer GS at all. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. [Clin Invest Med.](#) 2009

Uysal A at all. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome. [Arch Gynecol Obstet.](#) 2012 Sep

Fetal İnfeksiyon Nasıl Önlenebilir



Perinatal
infeksiyondan sonra
nazofarinkste 2-4 yıl,
idrarda 5 yıl

Viral yük en yüksek
ilk altı ay

Düşük gebelik yaşı ve Düşük anti-CMV IgG düzeyi doğum sonrası CMV gelişimi ile ilişkili

Nijman J. at all. Maternal and neonatal anti-cytomegalovirus IgG level and risk of postnatal cytomegalovirus transmission in preterm infants. [J Med Virol](#). 2013 Apr;85(4):689-95.

Bulaş

Fertilizasyondan hemen
önce **infeksiyon**
geçirilirse fetusu
etkileme riski **Düşük**

Fertilizasyondan sonraki
ilk haftalarda **infeksiyon**
geçirilirse fetusu
etkileme riski **Yüksek**

Basit hijyen önlemleri ile anne primer infeksiyon oranları azalır

[Walker SP et al. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013 Apr 18;13\(1\):96.](#)

CMV HIG ile Fetal sekel ile oranı azalmıştır
Valasiklovir tedavisi sonrası fetal viremi de
önemli bir azalma

Walker SP at all. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen.

[BMC Pregnancy Childbirth.](#) 2013 Apr