

HIV ve CMV enfeksiyonları

Dr. Selda Sayın Kutlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji AD

HIV ile yaşayan bireylerde CMV enfeksiyonu

- CMV seroprevalansı
- CMV viremisi
- CMV son-organ hastalığı
- İmmünosupresyon önemli risk faktörü
- ART'nin etkisi
- Mortalite

CMV epidemiyoloji

- Seroprevalans

- ✓ Gelişmekte olan ülkelerde %80-100

- ✓ Yüksek gelirli ülkelerde %40-70

**Ülkemizde gebe
kadınlarda %94.81**

Kahraman Kilbas EP, et al.
Pathogens. 2025;14(1):37

- CMV seroprevalansı HIV ile yaşayan bireylerde benzer veya biraz daha yüksek

- Yüksek seropozitiflik

- ✓ İleri yaş, kadın cinsiyet, yabancı ülkede doğmak

- ✓ Düşük sosyoekonomik durum (düşük hane geliri, düşük eğitim düzeyi, kalabalık hane)

Fowler K, et al. BMC Public Health. 2022;22(1):1659

Bates M, et al. J Virus Erad. 2016;2(3):136-42

Zuhair M, et al. Rev Med Virol. 2019;29(3):e2034

Mhandire D, et al. Viral Immunol. 2019;32(7):289-95

Hoehl S, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(6):1095-102

CMV

- Primer CMV infeksiyonu
- **Latent CMV reaktivasyonu**, reinfeksiyon

- **Subklinik saçılma**



CD4 sayısı < 50 h/mm³ olduğunda sıklıkla hastalar viremik ve virürik hale gelmektedir.

- **CMV viremisi**



- CMV sendromu

- **Son organ hastalığı**



İmmünsüpresyonun derecesi ve dolaşımdaki CMV'nin miktarı ile yakın ilişkilidir.

CMV viremisi/organ tutulumu

CMV viremisi

- CD4 sayısı /mm³
 - ✓ $\leq 50 \longrightarrow \%59.4$
 - ✓ 51-100 $\longrightarrow \%35.4$
 - ✓ 101-200 $\longrightarrow \%11.2$
 - ✓ $> 200 \longrightarrow \%4,8$

Micol R, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51:486-91

CMV organ tutulumu

- HAART öncesi: %30-40
- HAART sonrası: %80-95↓

Schwarcz L, et al. AIDS. 2013;27(4):597-605

Wohl DA, et al. HIV Clin Trials. 2009;10(3):143-52

Ude IN, et al. Ann Eye Sci. 2022;7(5)

CMV viremisi, CMV organ tutulum riskini artırmaktadır.

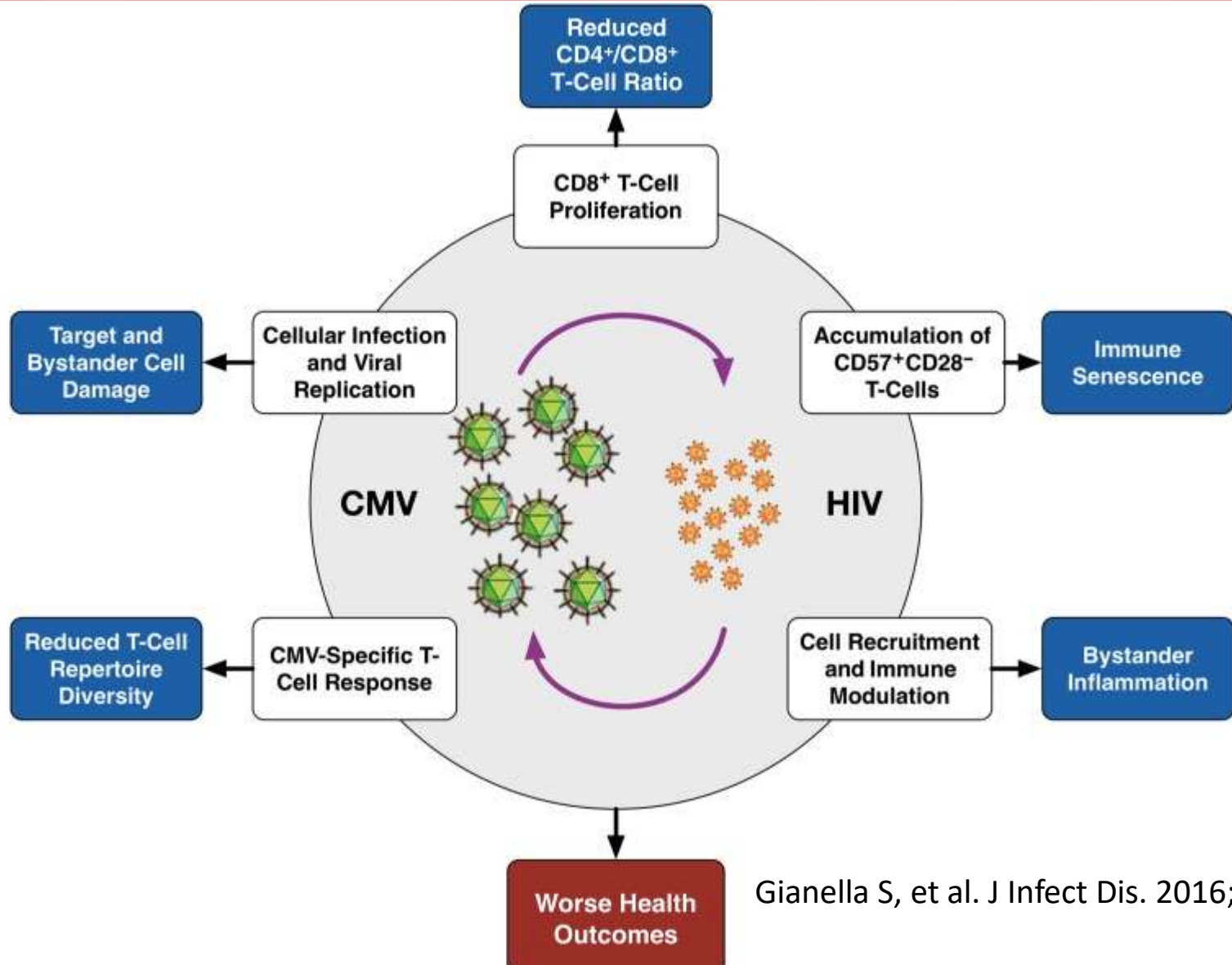
- ✓ CMV viremisi olanların %50'sinde organ tutulumu gelişmiş.

Erice A, et al. Clin Infect Dis. 2003;37(4):567-78

HIV ile yaşayan bireylerde CMV viremi risk faktörleri

- **İmmünosüpresyon** (steroid kullanımı, organ nakli, vb)
- **CD4 hücre fonksiyonu kritik**
 - ✓ CD4 hücre sayıları $<50-100$ hücre/mm³
- **Genetik ve viral faktörler etkili**
 - ✓ HLA-B44 ve HLA-DR7 → CMV yanıtı düşük
 - ✓ Viral faktörler (nörovirülansı etkileyebilecek serebrospinal sıvıda farklı CMV suşları, vb)
- Yüksek HIV viral yük
- Karnofsky performans durum ölçeği <50
- Hemoglobin <9 g/dL

HIV ve CMV koinfeksiyonunun immün sistem üzerine etkisi



Gianella S, et al. J Infect Dis. 2016;214:S67-74

CMV ve konak immün sistemi

- **İmmünojenite ve T-hücreleri yanıtı**
- **T-hücreleri repertuarı üzerindeki etki**
 - ✓ CMV'ye özgü T hücreleri, HIV ile infekte olmayan donörlerde dolaşımdaki CD8+ T hücrelerinin %50'sinden fazlasını ve CD4+ T hücrelerinin %30'unu oluşturabilir.
 - ✓ HIV ile infekte yetişkinlerde daha yüksektir.
- **İnflamatuar medyatörler**
- **Antagonistik pleiotropi**

CMV → immün yaşlanma

- **T-Hücreleri repertuarının genişlemesi**
 - ✓ CMV'ye özgü hafıza CD8+ T hücrelerinin artması , naif T hücrelerinin azalması
- **İmmün yaşlanma risk fenotipi**
 - ✓ Geç farklılaşmış CD8+ T hücrelerinin artması ve **düşük CD4+/CD8+ T hücre**
- **Yaşlanma fenotipi**
 - ✓ CMV'ye özgü CD8+ T hücrelerinin baskın yaşlılık fenotipi (**CD28–CD57+**) zayıf proliferatif yanıt ve apoptoza göreceli direnç gösterir.
- **İnflamasyon ve kırılganlık**
 - ✓ Proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ) artar.
 - ✓ Kırılganlık, telomer kısalması ve yaşa bağlı inflamatuvar süreçler (sTNFR2, sCD163, sCD14 artar) tetiklenir.
- **Oksidatif stres ⇌ CMV replikasyonu**

Klinik sonuçlar

- **Bağırsak bariyeri fonksiyon bozulğu**
 - ✓ CMV, epitel bariyer bütünlüğünü bozarak mikrobiyal translokasyona yol açabilir → **kronik inflamasyon**
- **HIV persistansı**
 - ✓ Subklinik CMV replikasyonu, **HIV DNA** rezervuarının yüksek kalması ile ilişkilidir.
- **Kardiyovasküler sistem**
 - ✓ CMV, monosit, endotel ve düz kas hücrelerini infekte ederek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur.
 - ✓ Yüksek CMV IgG ve CD8+ T hücre yanıtları, ateroskleroz ile ilişkili.
 - ✓ CMV seropozitifliği, koroner arter hastalığında mortaliteyi öngördürür.
 - ✓ HIV/CMV koinfeksiyonu → **ateroskleroz, iskemi ve inme riski**

Gianella S, et al. J Infect Dis 2016;214:S67-74

Schnittman SR, et al. Curr Opin HIV AIDS 2021;16(3):168-76

Klinik sonuçlar

- **Nörokognitif bozukluklar**
 - ✓ **Yüksek anti-CMV IgG düzeyleri** → bilişsel gerileme, Alzheimer riskinde artış ve HIV ilişkili nörokognitif bozukluk (HAND) ile ilişkilendirilmiştir.
- **Venöz tromboemboli**
 - ✓ CMV son organ hastalığı öyküsü ve viremi → VTE riski ↑
- **Metabolik komplikasyonlar**
 - ✓ CMV yağ dokusunu infekte ederek inflamasyon **ve insülin direnci** oluşturabilir, **T2DM** riskini artırabilir.
- **Kırılganlık**
 - ✓ HIV ile yaşayan bireylerde CMV seropozitifliği kırılganlık ve fiziksel fonksiyon kaybıyla ilişkili

HIV ile yaşıyan çocuklarda CMV koinfeksiyonunun klinik ve immünolojik etkileri

- EPIC4 kohortu (Kanada, 2014–2018) alt grup analizi
- **Perinatal** HIV bulaşı olmuş 225 çocuk değerlendirilmiş.
- İzlem: CMV seroloji, HIV ve CMV viral yük, T hücre alt tipleri, klinik veriler
- Ortalama yaş 13
- **Çocukların %85.3'ünde CMV IgG pozitif, %81'inde HIV viral yükü baskılanmış.**
- %17.7'sinde asemptomatik CMV viremisi (çoğu tek epizod)
- CMV viremisi, HIV viremisi ile ilişkili bulunmuş.

HIV ile yaşayan çocuklarda CMV koinfeksiyonunun klinik ve immünolojik etkileri

CMV+ çocuklarda:

- Daha düşük CD4 yüzdesi
- Daha yüksek CD8 yüzdesi
- **Daha düşük CD4/CD8 oranı**
 - ✓ CD4+ efektör hafıza hücreleri ↑
 - ✓ CD4+ naif hücreler ↓
 - ✓ CD8+ naif hücreler ↓
 - ✓ CD8+ TEMRA (terminal efektör hafıza) hücreler ↑
- Farklılıklar HIV viremi baskılanmış olsa da devam etmiş.
- CMV+ ve CMV– arasında **hastaneye yatış, fırsatçı infeksiyonlar, nörogelişim açısından fark yok**

ART başlanan HIV ile yaşayan bireylerde CMV viremisinin hastalığın ilerlemesi ve ölüm ile ilişkisi

- Dört farklı klinik çalışmanın (INSIGHT FIRST, SMART, START ve ANRS REFLATE TB) verileri
- 3176 katılımcı
- Başlangıç CMV viremi prevalansı %17, %26, %0 ve %1
- **İleri evre HIV enfeksiyonu göstergesi**
 - ✓ Başlangıç CMV viremisi, düşük CD4+ T hücre sayısı ve yüksek HIV RNA düzeyleriyle ilişkili bulunmuş.
- **AIDS, AIDS dışı ciddi olaylar ve mortalite ile ilişkisi yok**
 - ✓ Başlangıç CMV viremisi, CD4+T hücre sayısı ve plazma HIV RNA seviyelerine göre düzeltme yapıldıktan sonra HR 1.15 (%95 GA: 0.86–1.54, **p=0.36**) olarak bulunmuş.

ART başlanan HIV ile yaşayan bireylerde CMV viremisinin hastalığın ilerlemesi ve ölüm ile ilişkisi

- **CMV son-organ hastalık riski**
 - ✓ CMV viremisi olan katılımcılarda CMV son-organ hastalığı insidansı daha yüksek (**HR: 3.27** (%95 CI: 1.11–9.6, p=0.031))
 - ✓ Çoğu CMV hastalığı ART başlangıcından sonraki **ilk altı ay** içinde meydana gelmiştir.
- ART başlandıktan sonraki başlangıç durumundan bağımsız olarak **4. veya 8. aydaki takiplerinde CMV viremisi** olan katılımcıların CD4+ T hücre sayısı ve plazma HIV RNA seviyesi için düzeltme yapıldıktan sonra;
 - ✓ CMV viremisi olmayanlara göre **AIDS, ciddi AIDS dışı olaylar veya ölüm** daha yüksek (**HR:2.58, %95CI:1.68–3.98, p< 0.001**)

HIV enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan kişilerde CMV viral yük düzeyinin 182 günlük mortalite ile ilişkisi

- 2017–2021 arasında Çin’de tek merkezde, CD4 <200 hücre/ μ L olan **1003 HIV’li hastaneye yatan hasta** retrospektif olarak değerlendirilmiş.
- CMV viral yüke göre 3 grup:
 - ✓ **BLQ:** <500 IU/mL
 - ✓ **LVL:** 500–10.000 IU/mL
 - ✓ **HVL:** $\geq$ 10.000 IU/mL
- Primer sonuç: **182 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite**
- Medyan **CD4 sayısı:** **33 hücre/ μ L**
- **AIDS tanımlayıcı hastalık %80.3**
- CMV viremi prevalansı: **%39.8**
- 182 günlük mortalite: **%9.9**

HIV infeksiyonu ile hastaneye yatırılan kişilerde CMV viral yük düzeyinin 182 günlük mortalite ile ilişkisi

- **Univaryant analiz:**

- ✓ LVL → mortalite riski 1,7 kat ($p=0,032$)
- ✓ HVL → mortalite riski 3,8 kat ($p<0,001$)

- **Multivaryant analiz:**

Yüksek CMV viral yükü, tarama ve uygun tedaviye rağmen 182 günlük mortaliteyi anlamlı şekilde artırmaktadır.

- **Etkin ART alanlarda HVL'nin mortaliteye etkisi yok ($p=0.713$)**
- **Erken/standart CMV tedavisi mortaliteyi azaltmamış; HVL grubunda tedaviye rağmen risk yüksek kalmış.**
- **Ölümlerin %11,1'i doğrudan CMV'ye (özellikle ensefalit/ventrikülit) atfedilmiş.**

Fırsatçı infeksiyon varlığında CMV viremisinin mortalite üzerine etkisi

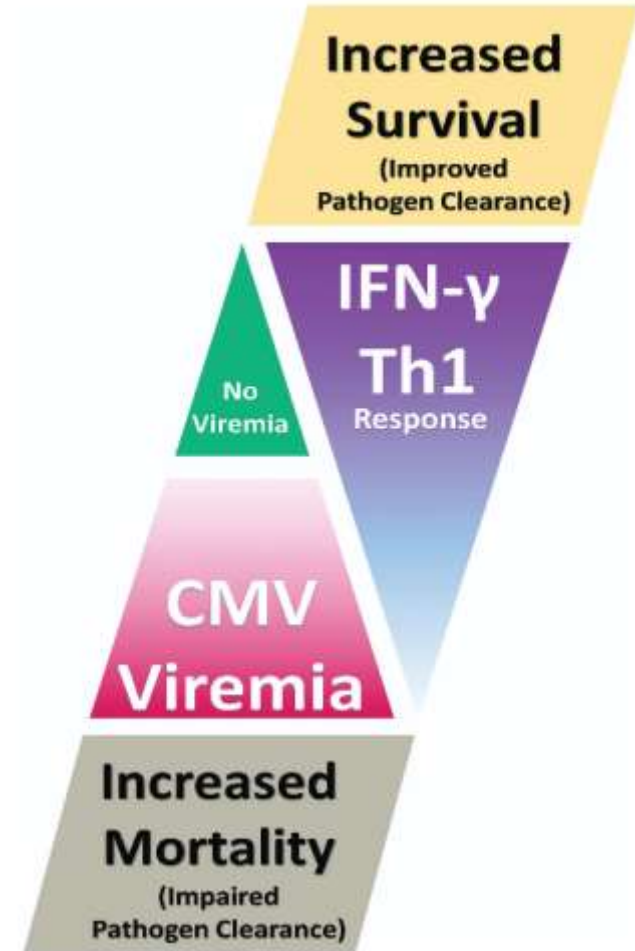
- İleri düzey HIV infeksiyonu olan bireyler (CD4 sayısı 19, 14, 24/mm³)
 - ✓ **Uganda çalışması (111 HIV + ilk epizod kriptokok menenjit)**: CMV viremisi, 10. haftada mortaliteyi 2 kat artırmış (**HR 2.19**) (multivaryant analizde **aHR 3.25**)
 - ✓ **Daha büyük çalışma (340 HIV+ kriptokok/tüberküloz menenjit)**: Multivaryant analizde CMV viremisi 18. haftada mortaliteyi artırmış (**HR 1.60**), 1 log₁₀ viral yükte artış mortalite riskini **1.22 kat** artırmış.

CMV'nin mortaliteyi kendisi mi artırıyor yoksa immün yetmezlik olduğundan mı net değil

HIV infeksiyonunda CMV'nin mortalite üzerine etkisi

- CMV'nin **immünmodölatör** özellikleri var:

- ✓ Viral IL-10 homologu, kemokin reseptörleri, NK hücre baskılanması, MHC I ekspresyonunu bozulma
- ✓ Kronik CMV infeksiyonu → **Tip I interferon (IFN- α/β)** artışı
- ✓ IFN- γ aracılı **Th1** yanıtının baskılanması → kriptokok ve tüberküloz gibi **intraseküller patojenlere karşı azalmış immün yanıt**



İleri evre HIV hastalarında CMV viremi tedavisinin organ tutulumu ve mortalite üzerine etkisi

- **338 HIV+ hasta** ($CD4 < 100/mm^3$, HIV RNA > 400 kopya/mL, $> 80\%$ kişi HAART kullanıyordu)
 - ✓ **Step 1:** 8 haftada bir CMV DNA PCR taraması
 - ✓ **Step 2:** CMV DNA pozitif hastalar → rastgele valgansiklovir veya plasebo grubuna dağıtılmış
 - ✓ **Step 3:** CMV EOD gelişenler → açık etiket valgansiklovir tedavisi
- **CMV viremisi:** 338 hastanın 20% 'sinde (68 kişi) CMV DNA (+)
- **CMV organ tutulumu insidansı:**
 - ✓ Step 1'de toplam **10/338 (3%)** hasta CMV organ tutulumu (8 retinit, 1 kolit, 1 pankreatit)
 - ✓ Step 2'de randomize edilen 47 hastadan **10 hasta** CMV organ tutulumu (valgansiklovir: 4/24, plasebo: 6/23) (**$p=0.29$**)
 - ✓ Plasebo kolunda 12. ayda CMV organ tutulumu oranı **14%**

İleri evre HIV hastalarında CMV viremisinin organ tutulumu ve mortalite üzerine etkisi

- **Mortalite:**
 - ✓ Step 1'de 53 hasta ölmüş (%16)
 - ✓ Step 2'de 15 ölmüş (valgansiklovir: 7, plasebo: 8)
 - ✓ Ölümler çoğunlukla AIDS ile ilişkili nedenlerden (bakteriyel infeksiyonlar, HIV tükenmişlik sendromu, malignite)
 - ✓ **Hiçbir ölüm doğrudan CMV'ye bağlanmamış.**
- CMV organ tutulumu oranı, **beklenenden çok daha düşük** bulunmuş (plasebo kolu dahil).
- **Preemptif valgansiklovirin faydası gösterilememiş.**
 - ✓ Bu çalışmada CMV organ tutulumu insidansı düşük
 - ✓ Mortalite yüksek ama CMV'ye bağlı değil.

CMV preemtif tedavi

Çalışma	Dahil edilen çalışmalar	Katılımcı seçimi	CMV organ tutulumu	Mortalite	Advers olaylar	Genel yorum
Sattwika 2023	6 RCT + 4 gözlemsel (2530 hasta)	HIV + CMV viremi/ Seroloji/ kültür	RR 0.84 (GA 0.59–1.18), anlamlı değil	RR 0.85 (GA 0.74–0.97)	Nötrope ni riski ↑ (RR 2.47)	HAART öncelikli; preemtif tedavinin rolü sınırlı
Díaz-Brochero 2023	4 RCT (397 hasta)	Sadece HIV + CMV viremi	OR 0.49 (GA 0.31–0.76), anlamlı azalma	OR 0.89 (GA 0.38–2.06), fark yok	Hafif yan etkiler, ciddi AE yok	Preemtif tedavi CMV EOD'yi azaltabilir, mortaliteye etkisi belirsiz

Düşük kanıt düzeyi

Sattwika PD, et al. Infect Dis (Lond). 2023;55(3):221-33

Díaz-Brochero C, et al. Braz J Infect Dis. 2023;27(5):102805

Asemptomatik CMV viremisi tedavi yaklaşımları

- **Valgansiklovir:** Kısa süreli yararı gösterilmiş (8. hf'da CD8 aktivasyonu azalmış), ama uzun dönem için toksisite ve yetersiz kanıt nedeniyle uygun değil.
Hunt PW, et al. J Infect Dis. 2011;203(10):1474-83
- **Letermovir (DNA terminaz inhibitörü):** HSCT alıcılarında profilakside başarılı; şu anda HIV ile infekte bireylerde immün aktivasyonu azaltma üzerine klinik çalışmalar (ACTG A5383) devam ediyor.
- **Terapötik CMV aşıları (MVA):** Faz II çalışmaları devam ediyor (ACTG A5355).

CMV'ye bağlı son organ hastalığı

- CMV retinitisi (%85-90)
- CMV koliti ve özofajit (%5-10)
- CMV pnömonisi (nadir)
- Mide, adrenal bezler, karaciğer, safta kesesi,...
- Sinir sistemi tutulumu
 - ✓ Ventriküloensefalit
 - ✓ MSS vaskülit
 - ✓ Poliradikülomiyelopati
 - ✓ Demans
 - ✓ Miyelit
 - ✓ Periferel vaskülopati

Risk faktörleri

- **CD4 T lenfosit sayısı $<50 \text{ h/mm}^3$**
- ART almayan veya ART ile tedavi başarısızlığı bulunanlar
- Daha önce geçirilmiş başka fırsatçı enfeksiyonlar
- **CMV viremi**
- HIV RNA düzeylerinin ($>100 \text{ bin kopya/mL}$) yüksek olması

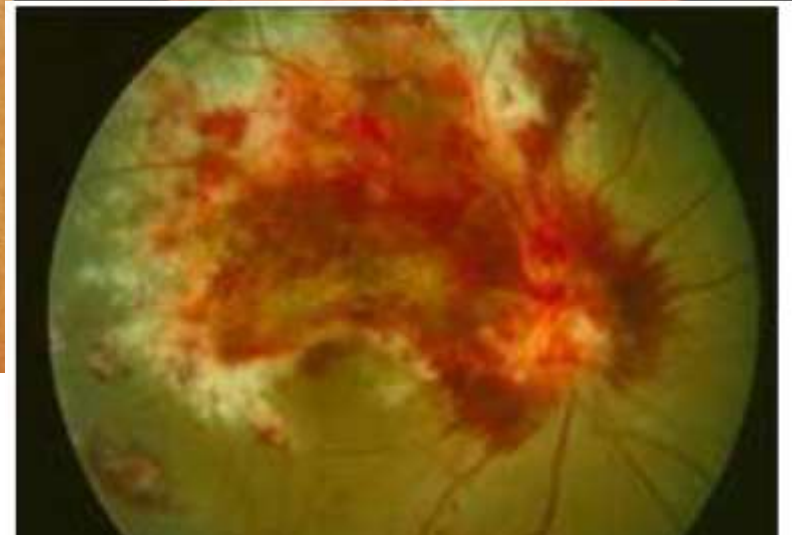
CMV retinitisi

- **Birçok vakada CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olduğunda gelişir.**
- CMV retinitisi yavaş veya hızlı başlangıç gösterebilir.
- Çoğunlukla tek taraflı başlamasına rağmen, sonrasında diğer göze de ilerler.
- Hastalarda lezyonlar periferde ve küçük iken asemptomatik, ancak infeksiyonun yayılmasıyla ağrısız, ilerleyici görme kaybı, bulanık görme ve sinek uçuşması gibi şikayetler oluşur.

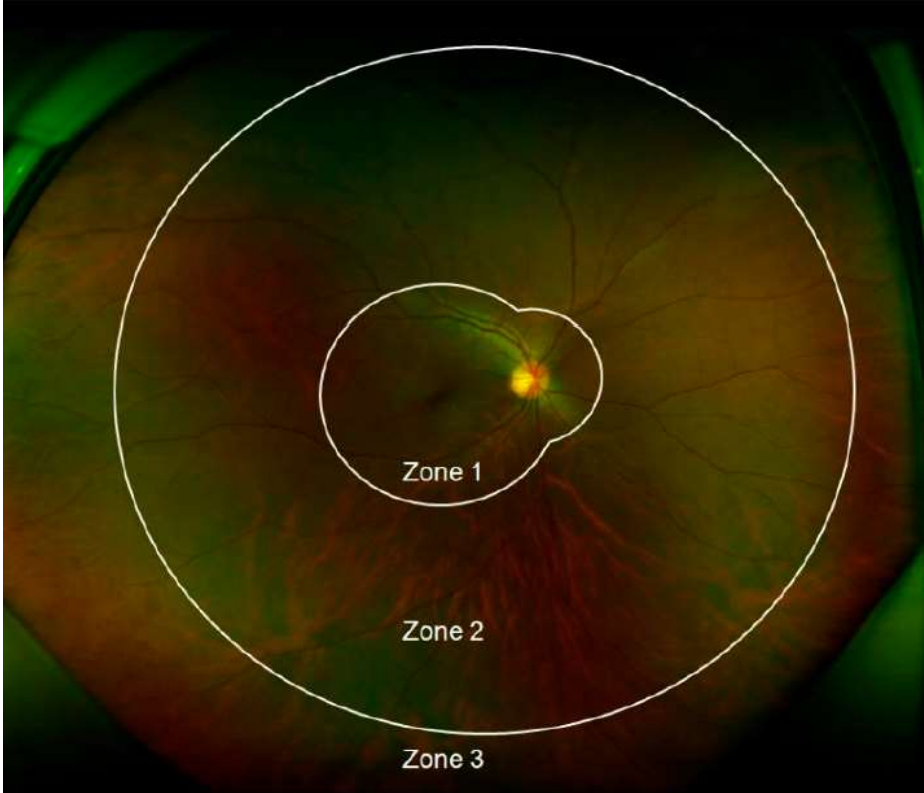
CMV retinitisi

- Fundoskopik muayenede tipik olarak etrafında **ödem** ve **hemoraji** olan beyaz eksudaların birleşmesi şeklinde görülür.
- **En sık görülen retinal bulgu, pamuk atığı görünümünde sarı-beyaz retinal lezyonlar**
- Sıklıkla lezyonlar fundus periferinden başlar, makula ve optik diske doğru ilerleyebilir.
- Makula veya optik sinir üzerindeki santral retinal lezyonlar, görme keskinliğinin azalması veya santral görme defektlerine neden olur.
- Geç komplikasyon olarak **retina dekolmanı** görülür.

CMV retinitis



CMV retinitis



Optik Koherens Tomografi (OCT):

- CMV retinitinin nekrotik ve incelmış retinal tabakaları dantel benzeri bir OCT görüntüsü oluşturur.
- OCT, CMV retinitinin tanısı, yönetimi ve takibinde kullanılabilir.

Maküla ödemi ve epiretinal membran değerlendirmesinde yararlıdır

CMV retinitisi

- CMV son organ hastalığının tanısı için; kanda CMV antijeni, kültürü veya PCR bakılmasının **pozitif prediktif değeri düşüktür.**
- **Serum veya plazmada negatif PCR sonucu, CMV son organ hastalığını ekarte ettirmez.**
- CMV retinitte, vitröz veya aköz hümor örneğinde CMV PCR yararlı olabilir, pozitif sonuç CMV hastalığını düşündürür.
- **Vitreus örneklerinde CMV DNA'sının tespit edilememesi CMV retinitinin varlığını dışlamaz.**
 - ✓ Vitreus örneklerinde CMV DNA, CMV retinitlerin %82'sinde, relaps retinitlerin %77'sinde ve sessiz retinitlerin %23'ünde pozitif saptanmış.

CMV retinitis tanısı nasıl konulur?

- CMV retinitis çoğunlukla tecrübeli göz hekimi tarafından karakteristik retinal değişikliklere göre tanı konulur (**pozitif prediktif değeri %95**).
 - ✓ Nadiren tanı konamadığında ve CMV ve diğer patojenler (özellikle HSV, VSV ve Toxoplasma gondii) için aköz veya vitreus örneklerinde PCR tanı koymak için yararlı olabilir.
- CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalara retinit bulguları konusunda eğitim verilmeli ve düzenli göz muayenesi yaptırmaları önerilmelidir.

CMV retinitisi tedavisi

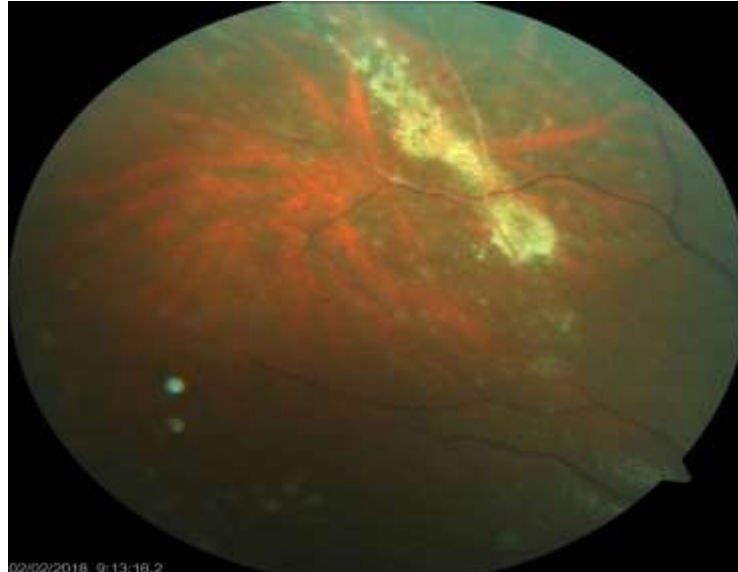
- Tedavi: Gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet, sidofovir
- **Başlangıç tedavisi: 14-21 gün**
- Özellikle optik disk ve makulayı tehdit eden tutulumlarda lezyonlar inaktif oluncaya kadar haftada bir intravitreal injeksiyon gansiklovir (2 mg) veya foskarnet (2.4 mg) **(BIII)**
- **CMV retinitisi idame tedavisinin kesilmesi:** En az 3 ay CMV tedavisi **ve** lezyonların inaktif olması **ve** ART'ye yanıt olarak en az 3 aydır CD4 sayısı > 100 hücre/mm³ **(AII)**.
- CMV retinitisi için sekonder profilaksi CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olduğunda tekrar başlanır **(AIII)**.



HIV tedavisinin 21. günü.
GK<0.5 OU, sistemik gansiklovir başlandı.



Sistemik gansiklovirin 12. günü



Sistemik gansiklovirin 21. günü

Aköz örneği/PCR:
CMV+



İntravitreal gansiklovirden 4 gün sonra
İntravitreal gansiklovir (2 mg /0.1 ml)



2. intravitreal gansiklovirden 16
gün sonra

Hasta 3. dozu kabul etmedi.



2. intravitreal gansiklovirden
23 gün sonra
GK<0.8 OU

CMV'e bağlı immün düzelme üveiti

- İmmün düzelme üveiti (IRU) ön kamera veya vitreusta inflamasyon ile karakterize, IRIS'in oküler formudur.
- ART'e başlamadan önce IRU gelişebilir.
 - **Risk faktörleri:**
 - Retinal tutulum alanı >%25 veya posterior tutulumu
 - Sidofovir kullanımı
 - Erkek cinsiyet
- Hem akut hem kronik CMV retilerinde IRU gelişebilir.
- ART başlangıcından **çoğunlukla 4-12 hafta** sonra IRU gelişir.
- CD4 sayısında artış ($100-150$ hücre/mm³) sonrası
- IRU ile inaktif CMV retinit yüzey alanı korele

Karavellas MP, et al. *J Infect Dis* 1999.;179:697-700

Nguyen QD et al. *Am J Ophthalmol* 2000;129:634-9

İmmün düzelme üveiti

- IRU olası mekanizmaları
 - ✓ İnaktif retinit bölgesindeki CMV antijenlerine karşı reaksiyon?
 - ✓ Antijenik olarak değişmiş retinal/glial hücreye karşı reaksiyon?
 - ✓ Kronik subklinik viral replikasyona karşı reaksiyon?
- IRU tedavisinde sıklıkla kortikosteroid (oral, perioküler, intravitreal) verilir ancak CMV tedavisinin yararı net değildir.
- IRU başlangıcındaki aktif göz içi inflamasyon için hem kortikosteroidlerin hem de CMV tedavisinin kullanılması ve IRU'nun geç bir komplikasyonu olan maküler ödem için kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir (CIII).

Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome--bench to bedside: LXVII Edward Jackson Memorial Lecture

Douglas A Jabs¹

CMV retinitinde görme kaybı nedenleri

- HAART öncesi ve sonrası dönemde ağır görme kaybının en sık nedeni makula ve optik sinir tutulumu
- Retina dekolmanı oranında HAART döneminde azalma
- IRU, makula ödemi ve epiretinal membranda HAART döneminde artış

CMV retinit olgularını nasıl takip edelim?

- **Erken relapsı veya immün düzelme üveitini saptamak için düzenli göz muayenesi yapılmalıdır!**
- Tedavi başlangıcından 14 gün sonra ve tedavi süresince ayda bir
 - ✓ İmmün sistem düzelinceye kadar (≥ 3 ay CD4 sayısı ≥ 100 hücre/mm³)
- İmmün sistem düzeldikten sonra yılda bir yapılması önerilmelidir.

CMV organ tutulumu tanısı

- CMV son organ hastalığı tanısı tipik olarak **linik, fizik muayene ve dokuda virüs varlığına** dayanır.
- Kanda CMV tespiti, HIV ile yaşayan kişilerde CMV son organ hastalığının tanısında kullanılmaz.
- **Negatif serum veya plazma PCR testi, CMV son organ hastalığını dışlamaz.**
- CMV serum antikorlarının varlığı CMV hastalığını göstermez.
- **Negatif bir immünoglobulin G antikor düzeyi, CMV'nin hastalık nedeni olmasının olası olmadığını gösterir.**

Hastalık	Tanı	Önemli noktalar
CMV retinitisi	- Oftalmoskopide tipik retina lezyonları - Vitreus/aköz humorda/BOS CMV DNA PCR pozitifliği destekleyici	Oftalmolojik muayene genelde yeterlidir
CMV koliti	- Endoskopide mukozal ülserler - Biyopside intranükleer ve intraplazmik inklüzyonların gösterilmesi (H&E) - İmmünohistokimyasal boyalar ile CMV dokuda gösterilebilir.	Sadece PCR veya kültür pozitifliği tanı için yeterli değildir (asemptomatik CMV saçılması olabilir).
CMV ösafajiti	- Distal özofagusta ülserler - Biyopside inklüzyon cisimcikleri	Kolit ile benzer tanı kriterleri
CMV pnömonisi	- Klinik ve radyolojik uyumlu bulgular - Akciğer dokusu/sitolojisinde CMV inklüzyonlarının gösterilmesi - Alternatif etkenlerin dışlanması	BAL PCR tanısal değeri yok , pozitiflik sıklıkla viral saçılmayı gösterir.
CMV SSS enfeksiyonları	- Klinik tablo + BOS'ta CMV DNA PCR - Beyin biyopsisi (nadir) - BOS değişiklikleri: - Ensefalit: lenfositik pleositoz - Poliradikülopati: nötrofilik pleositoz	BOS PCR pozitifliği tanı için çok değerlidir.

Klinik	Tercih Edilen Tedavi	Alternatifler / Notlar
CMV retinit	Valgansiklovir PO veya IV Gansiklovir (14–21 gün indüksiyon + idame*)	Foskarnet veya Sidofovir (toksisite durumunda) Görmeyi tehdit eden lezyonlarda gansiklovir/foskarnet intravitreal enjeksiyon eklenir.
CMV kolit / özofajit	IV Gansiklovir → tolere ederse PO Valgansiklovir (21–42 gün)	Foskarnet (toksisite veya direnç durumunda) Sidofovir kullanılabilir.
CMV Pnömonisi	IV Gansiklovir (≥ 21 gün)	Foskarnet; PO valgansiklovir hafif vakalarda düşünülebilir.
CMV SSS Hastalığı	IV Gansiklovir + IV Foskarnet	Sidofovir (sınırlı veri, yüksek toksisite) Tedavi süresi ≥ 21 gün , yanıtı göre uzatılabilir.
İdame Tedavi*	Valgansiklovir PO (CD4 <100 veya aktif lezyon)	CD4 ≥ 100 ve lezyon inaktif ≥ 3 ay → kesilebilir.
Gebelik	Valgansiklovir (en güvenilir seçenek)	Foskarnet / Sidofovir teratojenite nedeniyle önerilmez.

CMV retinitisi dışında diğer organ tutulumlarının idame tedavisi

- Akut hastalığın düzelmesinden sonra;
 - ✓ Eş zamanlı retinit yoksa
 - ✓ Tekrarlayan infeksiyon değilse
 - ✓ Başlangıçta ciddi hastalık yoksa

Retinit dışı CMV organ hastalığı tedavisinde rutin olarak idame tedavi önerilmez.

CMV organ tutulumu ve ART başlama zamanı

- Retinit, özofajit, kolit veya CMV'nin neden olduğu diğer organ hastalıkları için CMV tedavisine başlandıktan sonra **en geç 1-2 hafta içinde** ART başlanmalıdır (BIII).
- CMV ensefaliti, ventrikülit ve radikülit dahil olmak üzere herhangi bir nörolojik tutulumda bireysel klinik değerlendirmeye ihtiyaç duyulsa da, ART'ye 2 hafta içinde başlanması önerilmektedir (BIII).

Sonuç

- CMV viremisi
 - ✓ **İmmün yetmezliğin göstergesi**
 - ✓ Persistan inflamasyon ve immün aktivasyona neden olmakta
 - ✓ CMV'e bağlı organ hastalığını artırmakta
 - ✓ Kriptokok ve tüberküloz menenjitinde mortaliteyi artırmakta
- **İmmün yaşlanma ve komorbidite ile ilişkili**
- CMV preemtif tedavisi konusunda kanıt yok
- **HIV'in erken tanısı ve ART'nin başlanması**
- CMV organ tutulumu tanısında, uygun tanı yöntemlerinin kullanılması
- CMV preemtif tedavisi için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



TEŞEKKÜR EDERİM...