

# Sitomegalovirüs ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Hilmi ATASEVEN, İlhami YÜKSEL, Aysel ÜLKER

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**İ**nflamatuvar barsak hastalığı (İBH) remisyon ve relapslarla seyreden intestinal sistemin yangısal bir hastalığıdır. İBH, genetik olarak duyarlı kişilerde bazı çevresel faktörler tarafından tetiklenen inflamasyonun, barsak duvarında meydana getirdiği hasar sonucu gelişir. Genetik ve çevresel faktörler kişiyi İBH'nın gelişmesine duyarlı kılarak inflamasyonun hazırlayıcıları olarak görev yaparlar. Duyarlı hale gelen mukozada inflamasyonu başlatan besinsel, enfeksiyöz veya intestinal epitel hücreleri (otoimmünite) gibi tetikleyici nedenler vardır. Bununla birlikte kesin sorumlu hiçbir gıda maddesi veya mikroorganizma bulunmuş değildir. Bu konuda tartışmalar ve araştırmalar devam etmektedir. Etken ne olursa olsun, bu zararlı faktöre karşı barsak mukozasında cevap olarak iltihap hücreleri artar, inflamasyon ve ülserler gelişir (1). Bu yazımızda İBH olan kişilerde - özellikle ülseratif kolitte -sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu/hastalığını tartışacağız.

CMV genellikle immunkompromize kişileri etkiler. Bu vakaların çoğunda bazı mukozal hasarlanmalar önceden vardır (2, 3). GİS trakta en sık kolon tutulur. AIDS'li hastalarda, retinitisden sonra ikinci en sık enfeksiyon CMV kolitidir. Immunkompromize olmayan hastalarda nadiren CMV koliti izlenir (2, 4). Virüs tercihen doku kültürlerinde fibroblastlarda

çoğalır ve pek çok diğer hücre tiplerinde replike olabilir. GİS trakt ya tek başına tutulur yada sistemik hastalığa eşlik eder. CMV, İBH'nın kliniğini ağırlaştırabilir ve komplikasyonlara neden olabilir. CMV, steroide bağımlı ülseratif kolite eşlik edebilir ve her ikisi birbirinin gidişini olumsuz yönde etkileyebilir. Farkına varılmamış ve bu sebeple tedavi edilmemiş CMV enfeksiyonu steroide refrakter ÜK ile ilişkili olabilir (5, 6). Bununla birlikte biyopsilerde CMV'nin tespit edilmesi, her zaman steroide direncin varlığını göstermeyebilir ve CMV sıklıkla kolitle ilişkili olmasına rağmen her zaman patojenik anlamına gelmeyebilir (7). Yine de steroide refrakter hastalar mutlaka CMV yönünden araştırılmalıdır. CMV enfeksiyonu tarafından komplike edilmiş ÜK'lı hastaların prognozu yalnızca ÜK'lı hastalara göre daha kötüdür (5, 8).

## MİKROBİYOLOJİ

Çift sarmal zarflı bir DNA virüsü olan CMV, Herpes virus ailesinden Beta-herpesvirus subfamilyesinin bir üyesidir. İnsanların çoğu hayatın bir döneminde CMV ile enfekte olur. Gelişmekte olan ülkelerde, hayatın erken dönemlerinde CMV enfeksiyonu kazanılır. Çoğu CMV enfeksiyonu ya perinatal periyod ve infant dönemde veya erişkin dönemde seksüel te-

mas sonrası kazanılır. Konjenital enfeksiyonlar belirgin olarak morbidite ve mortaliteye neden olurken çoğu primer CMV enfeksiyonu immunolojik olarak sağlıklı erişkinlerde ya asemptomatiktir veya hafif mononükleozis benzeri sendroma neden olur. Primer enfeksiyonların tümü iyileşir ve nonreplikatif latent döneme girer. Bu durumdaki kişilerde semptom olmaz fakat antikorlar vardır. CMV bir kere alındıktan sonra aralıklı reaktivasyon riski hayat boyu devam eder (9). CMV'nin esas rezervuarı fibroblastlar, myeloid hücreler ve endotelial hücrelerdir (10).

CMV'nin geçişi, virüs çıkaran hastalarla yakın temas ile kişiden kişiye olur. Plasenta, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, emzirme ve seksüel yol ile yayılabilir. Enfeksiyon sonrası latent hale gelir. Çoğunlukla hücrel immun yetmezliği olan hastalarda reaktivasyon olur. Bu immun yetmezlik gebelik, şiddetli hastalık, travma, antineoplastik ilaçlar, iyonize radyasyon, organ transplantasyonu için immunsupresyon ve diğer viral (HIV vs) enfeksiyonlarda görüldüğü gibi geçici veya kalıcı olabilir. Kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda viremi izlenebilir (10, 11).

Gelişmekte olan ülkelerde erişkinlerde seroprevalansı yaklaşık %40-100 iken, buna karşın gelişmiş ülkelerde, yaklaşık %50 dir. Ülkemizde, Afyon bölgesinden yapılan bir çalışmada CMV IgG seropozitifliği %92.6 olarak bulunmuştur (10, 12)

Primer CMV enfeksiyonundan dolayı ciddi gastrointestinal hastalıklar nadirdir. Gastrointestinal CMV hastalığı normal immun fonksiyonlara sahip kişilerde de oluşmasına rağmen daha çok edinsel immun yetmezlik sendromu (AIDS), kemik iliği veya organ transplantasyonu, kanser kemoterapisi ve steroid tedavisi alan kişilerde görülür (9, 10, 13).

## PATOFİZYOLOJİ

Hücrel immunité CMV enfeksiyonunu kontrol etmede en önemli faktör olarak dikkate alınır. Hücrel immun yetmezliği olan hastalar CMV enfeksiyonu için çok büyük risk altındadırlar. CMV-spesifik CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> lenfositler primer enfeksiyon veya latent hastalığın reaktivasyonundan sonra immun ko-

rumada önemli bir rol oynarlar (10, 13). Konakçı DNA'sına integre olarak kalabilme yeteneğinden dolayı, konakçıda sebat edebilir veya latent enfeksiyon yapabilir. CD8<sup>+</sup> lenfositlerden tanınma ve yok edilmesi farklı mekanizmalarla immun sistemden kaçma yeteneğine bağlıdır. Bazı proteinler üreterek T hücrelere viral antijenlerin sunumunu engeller (13).

CMV enfeksiyonu nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B)'nin aktivasyonuna yol açar ve bunun nükleusa translokasyonunu, sitokinlerin, kemokinlerin ve hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. IFN gamma gibi farklı proinflamatuvar sitokinlerin aktive olduğu bu benzer mekanizmalar İBH'da da bulunur. Bunlar nükleer transkripsiyon faktörleri ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivasyonu yoluyla regüle edilir (13).

CMV in vitro ve in vivo sitopatik etki yaptığından litik bir virusdur. Patolojik olarak en önemli özelliği inklüzyon cisimciği içeren büyümüş hücrelerdir. Bu hücreler çoğunlukla mikroskopik olarak baykuş gözü olarak tanımlanır. Bununla birlikte infekte organlarda histolojik bulgular minimal veya hiç olmayabilir (3, 4, 10, 13).

CMV koliti immünsuprese hastalarda hemen daima latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu neticesinde oluşurken, immünkompetent kişilerde sıklıkla primer CMV enfeksiyonuna eşlik eder. İmmünkompetent kişilerde CMV kolitinin niçin geliştiği açık değildir. Kolonik mukozanın bütünlüğünün bozulması kolonik CMV hastalığına predispoze bir hal oluşturabilir (2, 3). Belki daha önce var olan ama fark edilmemiş hafif immun yetmezlik durumu CMV kolitine bir yatkınlık oluşturuyor olabilir. CMV, inflame hasarlanmış dokuda proliferen olan endotelial hücrelerin reenfeksiyonu için eğilim oluşturur. Diğer GI enfeksiyon ve hastalıklarla birlikte veya onların üzerine süperenfeksiyon oluşturduğu daha önce bildirilmiştir. Granülasyon dokusundaki hızlı proliferen olan hücreler CMV enfeksiyonundan çabuk etkilenirler. Kolonik mukozal hasar ve inflamasyonun varlığı CMV ile enfekte makrofajların hasarlı kolona göçünü uyarıyor olabilir. Kolon mukozanın bütünlüğünün bozulmasına enfeksiyöz diyareler,

amebiyazis gibi paraziter hastalıklar, travmatik anal seks, iskemik barsak hastalığı, alerjik kolit gibi nedenler yol açabilir. Ayrıca hücrel immüntenin geçici olarak baskılandığı durumları takiben de (diğer viral enfeksiyonlar gibi) CMV reaktif olabilir (2, 10, 14).

## TANI

CMV enfeksiyonunun tanısında bir çok teknikler kullanılabilir. Bu teknikler ve tanıdaki değerleri Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Endoskopi:** CMV kolitinde endoskopik görünüm makroskopik olarak ülseratif kolitten ayırt edilemez (14). Yama tarzında eritem, eksuda, mikroerozyonlar, diffüz ödematöz mukoza, multipl mukozal erozyonlar, derin ülserler, psödopolipler izlenebilir. Olguların yaklaşık %30'unda yalnızca sağ kolon etkilenir. Bu durumda fleksibil sigmoidoskopik değerlendirme ve bu bölgeden alınan biyopsiler yetersiz olabilir (2, 10).

**Histoloji:** Organ tutulumunda histoloji, altın standart olarak kabul edilir. Geleneksel hematoksilin-eozin (H&E) boyamada sitomegalik hücreler, büyük eozinofilik intranükleer inklüzyonlar ile bazen bunun etrafında halo ve küçük sitoplazmik inklüzyonlar bulunabilir. Bu inklüzyonlar, hücre preparatlarında, tutulan organ örneklerinde veya viral kültürlerde tespit edilebilir. Baykuş gözü görünümü olarak da adlandırılan bu görünüm eğer tespit edilirse CMV hastalığı için histolojik olarak tanı koydurucudur. Ancak negatif sonuçlar oldukça sıktır. Patologların büyük zaman ve efor harcamaları gerekebilir (4, 9, 14).

İmmünhistokimya boyama ile histolojinin duyarlılığı artırılabilir. H&E ile sensitivite %10-87 iken immünhistokimya ile %78-93'tür. CMV inklüzyon cisimcikleri sağ kolonda sol kolona göre daha sık bulunur (5, 15, 16).

**Seroloji:** CMV enfeksiyonu veya hastalığın tanısında sınırlı değeri vardır. Ancak spesifik CMV IgM antikorlarının tespiti oldukça değerlidir, spesifite ve sensitivitesi oldukça yüksektir. CMV IgM antikorları normal kişilerde 2-3 ayda azalmaya başlar ve 12 ayda tespit edilemez olur. Bazen 2 yıla kadar organizmada kalabilir. İmmün yetmezliği olanlarda yükselmeyebilir. CMV IgG antikorlarının 2-4 haftada 4 kat artışı da tanıda kullanılabilir. CMV IgM antikorlarının yüksekliği yeni alınmış bir enfeksiyonu düşündürür; ancak doku invaziv hastalık tanısını koydurmayabilir. Ayrıca aktif CMV enfeksiyonlu hastaların %10'unundan fazlasında CMV IgM antikorları negatif olabilir (9, 10).

**Kültür:** Önceleri altın standart olarak kabul edilirdi. Ancak geleneksel kültürler için 1-3 hafta gibi bir zamana ihtiyaç olması değerini düşürmektedir. Son zamanlarda tedaviye cevap vermeyen hastalarda virüs direncini tespit etmek ve antibiyogram yapmak için kullanılmaktadır. Kan, doku, gayta, idrar, tükürük veya respiratuar materyallerden kültür yapılabilir. Hızlı viral kültür (shell vial kültür) yöntemi ile 24-48 saat gibi daha kısa sürede sonuç elde edilebilir. CMV virüsü, CMV kolitli hastaların sadece üçte birinin dışkılarından izole edilebilmiştir (9, 10).

**CMV Antigen Testi:** Genelde kan ve beyin omurilik sıvısında kullanılır. Semikantitatif testlerdir. Sonuç-

**Tablo1.** CMV enfeksiyonu için tanısal testlerin özellikleri (10)

Test	Duyarlılık	Özgülük
Histoloji	% 10-87	% 92-100
Histoloji (İmmünhistokimya)	% 78-93	% 92-100
CMV IgM	% 100	% 99
CMV IgG	% 98-100	% 96-99
CMV Kültür	% 45-78	% 89-100
CMV Antijen testi	% 60-100	% 83-100
CMV DNA testi	% 65-100	% 40-92

**Tablo 2.** CMV DNA Cut-off değerleri (10)

Çalışma	Populasyon	Doku	CMV DNA cut-off düzeyi	Test özelliği
Martin-Davila ve ark.	KC transplantasyonu	Plazma	1.330 kopya/ml	Duyarlılık % 87 Özgüllük % 98
Kalpoe ve ark.	Kök hücre transplantasyonu (KHT)	Plazma	10.000 kopya/ml	Duyarlılık % 83 Özgüllük % 82
	Solid organ transplantasyonu (SOT)	Plazma	5.370 kopya/ml	Duyarlılık % 87 Özgüllük % 90
	KHT ve SOT	Plazma	10.000 kopya/ml	Duyarlılık % 81 Özgüllük % 90
Hadaya ve ark.	Böbrek transplantasyonu	Plazma	5.000 kopya/ml	-
Humar ve ark.	Karaciğer transplantasyonu	Plazma	400 kopya/ml	Duyarlılık % 100 Özgüllük % 47 PPV % 34 NPV % 100
		Plazma	5.000 kopya/ml	Duyarlılık % 86 Özgüllük % 87 PPV % 64 NPV % 96
Chemaly ve ark.	Akciğer transplantasyonu	BAL sıvısı	500.000 kopya/ml	Duyarlılık % 100 Özgüllük % 100 PPV % 100 NPV % 100
Cotte ve ark.	HIV	Kolonik doku	8.000 genomik kopya/ml	Duyarlılık % 92 Özgüllük % 93

ların okunması kişiye göre değiştiğinden subjektifdir. CMV pp65 veya pp67 bakılabilir (13).

**CMV DNA Testleri:** Kalitatif veya kantitatif olabilir. Hybrid capture ve polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemleri kullanılabilir. CMV DNA, PCR ile farklı hücre ve organ sistemlerinde tespit edilebilir. Tam kan, plazma, lökositler, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı gibi vücut sıvı kompartmanları ile gayta ve etkilenen farklı dokulardan çalışılabilir. Tam kanda bakılması plazmaya göre daha duyarlıdır. Ancak bu yöntemdeki sorun ise standardizasyonun ve bir eşik değer (cut-off değerinin) olmamasıdır (Tablo 2). Bununla birlikte artmış viral yükü semptomatik hastalık ilişkili gibi görünmektedir.

Gaytada DNA bakılması, noninvaziv olması ve sağ kolonun tutulduğu durumlarda fleksibil rektosigmoidoskopinin yetersiz olması gibi nedenlerle önemli

olabilir. Ayrıca kolonun etkilendiği durumlarda gaytada bakılması kan DNA'sına göre daha anlamlı olabilir. Hatalı örnek alınması nedeniyle kolonik doku biyopsisinde DNA bakılmasına göre de gaytada DNA bakılması daha anlamlı olabilir (10).

## KLİNİK

CMV enfeksiyonu ile CMV hastalığı birbirinden ayırt edilmelidir. CMV enfeksiyonu ya latent ya da aktif olabilir. Latent enfeksiyonda replikasyon olmadan CMV genomu bulunurken, aktif enfeksiyonda periferik kanda yada organlarda viral replikasyon veya spesifik antikorlarda anlamlı yükselme vardır. CMV hastalığında ise enfeksiyonla birlikte ateş, lökopeni ve organ tutulumu gibi bulgu ve semptomlar olur (10).

CMV enfeksiyonunun insanlara spesifik olduğuna inanılır. Yaş, klinik manifestasyonlar ve enfeksiyonun seyri kişiden kişiye değişir. CMV prevelansı yaşla artar.

İmmunkompetent kişilerde primer CMV enfeksiyonu sıklıkla asemptomatiktir veya hafif gribal semptomlarla görülebilir. Bu kişilerde klinik önem, reaktivasyonun doğal gidişi, ve virüsün önemi bilinmiyor. Bazen klinik, ateş, üşüme, miyalji, hepatit, lökositozis, atipik lenfositler, hepatomegali, splenomegali, farenjit, servikal LAP gibi şikayet ve bulgularla EBV'ye bağlı Mononucleosis sendromuna benzer ancak negatif Monospot veya heterofil-agglutinin testleri ile EBV'den ayırt edilir. Diğer eşlik eden hastalıkları olan özellikle yaşlı immunkompetent hastalarda daha ağır klinik tablo ortaya çıkar. Hepatit ve atipik lenfositler genellikle 6 hafta sonra kaybolur. İmmunkompetent kişilerde görülen diğer nadir klinik durumlar ise Tablo 3'de görülmektedir.

CMV ağızdan kolona kadar tüm gastrointestinal traktı enfekte edebilir (Tablo 4) Hastalığın tipik lezyonları ülseratif lezyonlardır. Bunlar ağız boşluğunda, HSV'nin neden olduğu veya diğer aftöz ülserasyonlardan ayırt edilemezler. Gastrit, abdominal ağrı ve hematemez ile karşımıza çıkarken; kolit ise diyare ile gelebilir. Bununla birlikte immunkompetent hastalarda CMV koliti nadirdir. Enfekte gastrointestinal mukoza hücrelerinin sıklıkla dökülmelerinden ve bu hücrelerin yenilenmelerinden dolayı gastrointestinal traktın CMV hastalığı diğer organlara göre daha kısa sürer (10, 17, 18).

ÜK'nın akut atağı ile CMV kolitinin birbirine benzebileceği bildirilmiştir (16, 19). Karakteristik bulgu

**Tablo 3. CMV'ye bağlı immunkompetent kişilerde görülen nadir klinik durumlar**

• Guillain-Barré sendromu	• Hemolitik anemi
• Meningoensefalit	• Pnevmonia
• Perikardit, miyokardit	• Rubelliform veya makulopapular raşlar
• Retinit	• gözlenebilir
• Trombositopeni	• Gastrointestinal tutulum

**Tablo 4. CMV nin GİS tutulumu**

• Özofajit	• Kolit
• Gastrit	• Pankreatit
• Gastroenterit	• Hepatit
• Pilorik obstruksiyon	• Kolesistit

ve semptomları diğer enfektif GİS tutulumundan farklı değildir. Bulantı, kusma, disfaji, abdominal ağrı, ateş, sulu diyare, gaytada aşık veya gizli kan olabilir. Tenesmus, konstipasyon, kırıklık, iştahsızlık, kilo kaybı, ikter diğer semptomlardır. Ayrıca fizik muayenede batında yaygın hassasiyet tespit edilebilir (2, 4). Hastanın başlangıçtaki müracaatı psödomembranöz enterokolit şeklinde olabilir (11).

Massiv hemoraji, toksik megakolon, perforasyon ve İBH'nın süresini uzatma gibi komplikasyonlara yol açabilir (2, 20). Potensiyel olarak tedavi edilebilir fulminan kolite neden olabilir (8). Özellikle nedeni belirlenemeyen, protein kaybettiren enteropati durumlarında da CMV enfeksiyonundan şüphelenilmesi gerektiğini öne sürenler de olmuştur (21). Hatta İBH'lı hastalarda artmış karaciğer absesi riskine neden olabileceği de ileri sürülmüştür (22).

Nadiren de olsa kolonu tıkayabilen inflamatuvar polipler zamanla gelişebilir. Bu poliplerin bazılarında daha sonra maligniteye ilerleme olabilir (10).

Şiddetli inflamasyon ve vaskülit, barsağın iskemisine ve transmural nekrozuna neden olabilir; bu da perforasyon ve peritonite yol açabilir (23). CMV hastalığı, vasküler trombozlara da eşlik edebilir (24).

Klinik olarak anlamlı CMV hastalığı genellikle immunkompromize hastalarda görülür. Genellikle T hücre yetmezliğinin derecesi ile ilişkilidir ve CD4<sup>+</sup> T hücreler 50-100/μL den azdır. Kemik iliği ve solid organ transplantasyonu yapılan kişilerde veya kanser kemoterapisi alan hastalarda immünsupresyon yapıcı ilaçların kullanımına bağlı CMV enfeksiyonu/hastalığı şaşırtıcı bir durum değildir. Bununla birlikte İBH'lı hastalar da genellikle kötü beslenme, immün sistemi baskılayıcı medikasyon ve natural killer fonksiyonların yetersizliği nedeniyle immünsupresdirlirler. Bu faktörler inflamasyon alanında CMV tropizmine ve İBH'lı hastalarda CMV enfeksiyonu ve hastalığı için artmış bir riske neden olurlar (3, 10, 22).

CMV enfeksiyonu, İBH'nın gelişimine yol açabilir veya tetikleyici mekanizmalardan biri olarak rol oynayabilir. Bununla birlikte daha önceden var olan ülseratif kolit zemininde de bu enfeksiyon gelişebilir. CMV steroid-bağımlı ülseratif koliti komplike edebilir (4, 10, 16, 25). Hatta ÜK'nın fulminan seyri, CMV enfeksiyonu ile birlikteliğini gösterebilir (26). İBH'nın ekzezarbasyonuna neden olabilir (14, 27, 28). CMV, aktif İBH alanlarını enfekte eder ve çoğu vakada kolonik hasara neden olur. CMV reaktivasyonu tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), katekolaminler ve proinflatuar prostoglandinler tarafından aktive edilir. TNF- $\alpha$  ve İFN- $\alpha$  İBH'lı hastalarda yükselmiştir ve bu durum latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonuna ve bu da kolonik hasara ve doku nekrozuna neden olur. Aktif CMV enfeksiyonu, şiddetli hastalığa ve CMV'nin kendisi İBH kolitini daha da kötüleştiren IL-6 gibi sitokinlerin salınımına yol açabilir (10, 13, 16), (Şekil 1).

## PREVELANS

CMV, ÜK'ya Crohn hastalığından daha çok eşlik eder (26). ÜK'lı hastalarda kontrol grubuna göre kanda ve dokuda; Crohn hastalığı olanlar da ise doku örneklerinde CMV genomu anlamlı olarak daha sık tespit edilmiştir (29).

İBH'yı komplike eden CMV koliti nadirdir. Ancak son zamanlarda CMV enfeksiyonu ile ülseratif kolitte alevlenme ve steroidde cevapsızlıkla ilgili farklı yayınlar vardır. Bildirilen değerlerin tahminlerin altında olduğu düşünülmektedir. Hem bu enfeksiyona dikkat edilmemesi hem de kullanılan yöntemler bu

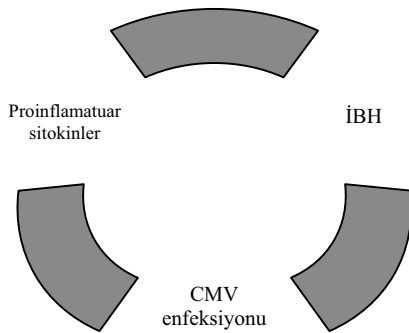
durumda etkili olabilir. Daha önceden bildirilen prevelans ve tanıda kullanılan yöntemler Tablo 5'de görülmektedir (13). Dikkat edileceği gibi çok farklı değerler bildirilmiştir. Bir çalışmada kadın cinsiyet, pankolit ve histolojik olarak aktif olma durumu CMV enfeksiyonu ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (16). Bir diğer çalışmada ise kanda ve dokuda CMV genomunun bulunması İBH'nın tanı yaşı ile (kısa süre ile) ilişkili iken yaş, cinsiyet, hastalığın şiddeti, kolonoskopideki aktivite, pankolit olması, spesifik tedavinin verilmesi ve cerrahi ile ilişkili olmadığı ifade edilmiştir (29). Yine bu çalışmada kontrol grubunun %11.9'unun kanında ve %2.2'sinin barsağında CMV genomu tespit edilmiştir.

Yeni yayınlanan bir çalışmada ise şiddetli ÜK'te %25, steroidde refrakter ÜK'te %8.3 bulunmuştur. Yine bu çalışmada önceki tahminlerin aksine displazi veya kanser olan ÜK'lı hiçbir hastada CMV tespit edilememiştir (30).

## TEDAVİ

Akut şiddetli kolitle başvuran hastaya mikrobiyolojik rutin gayta tetkikleri (amip vs) yapıldıktan sonra intravenöz steroid başlanır. Steroidden 2-3 gün sonra hastanın durumunda düzelme olmazsa fleksibil rektosigmoidskopi yapılarak biyopsiler alınır; immünhistokimyasal boyama için patolojiye gönderilir. Bununla birlikte CMV DNA bakılabilir. 5-7 gün steroid aldıktan sonra eğer hasta steroid tedavisine refrakter ise histolojik incelemede ve/veya kanda CMV DNA testleri ile CMV varlığı tespit edilirse hastaya antiCMV tedavi başlanmalıdır (10).

İmmünoyetersiz hastalarda CMV koliti için antiviral ajanların veya cerrahinin rolü açık değildir. Kolonik mukoza hasarlanması olan immünoyetersiz hastalarda CMV kolitinin spesifik antivirallerle tedavisi tartışmalıdır ve mutlaka verilmesi gerekemeyebilir. Kolonik hasara yol açan neden ortadan kaldırıldığında CMV'de kendisini sınırlayabilir. Bununla birlikte bu durum olmaksızın immünoyetersiz kişilerde antiviral tedavi verilmezse ciddi morbidite ve mortalite olabileceği de bildirilmiştir; bundan dolayı



Şekil 1. İBH ile CMV arasındaki ilişki

**Tablo 5.** Çalışma metoduna göre İBH’da CMV sıklığı (13)

Çalışma	Özellikler	Tanı yöntemi	Çalışma tipi	Sıklık
Criscuoli (2004)	Şiddetli kolitli 42 hasta	rektal biyopide HE ICH + Antijenemi pp65	prospektif	% 21
Kishore (2004)	Şiddetli kolitli 63 hasta (36 steroide dirençli)	Seroloji-HE ve kalitatif PCR	prospektif	% 16 % 22
Wada (2003)	Şiddetli kolitli 47 hasta	Antijenemi	prospektif	%34
de Saussure (2004)	Aktif kolitli 64 hasta	Antijenemi, seroloji, Viremi, HE-İCH	prospektif	%1.5-6
Vega (1999)	Aktif kolitli 267 hasta	HE-İCH	retrospektif	% 3
Pofelski (2005)	Şiddetli kolitli 48 hasta	Kolon biyopsisinde Kantitatif PCR	retrospektif prospektif	% 38 % 60
Kambham (2004)	Steroide dirençli 40 hasta (25 hasta kolektomili)	HE-İCH	retrospektif	% 25 (hepsi) % 24 (ameliyat)
Papadakis (2001)	Steroide dirençli 1895 hasta	HE	retrospektif	% 0.5
Cottone (2001)	Steroide dirençli 19 hasta	Rektal biyopside HE-İCH + pp65	prospektif	% 36
Maconi (2005)	77 kolektomili hasta	Cerrahi spesmeninde HE-İCH	prospektif	% 22 (hepsi) % 27 (dirençli)
Takahashi (2004)	69 Cerrahi spesmeni	Biyopsi ve cerrahi spesmeninde HE-İCH	retrospektif	% 11.5
Alcalà (2000)	39 kolektomili hasta	HE-İCH	retrospektif	% 18
Eire-Brook (1986)	26 kolektomili hasta	Işık ve elektron mikroskopisi-İHC	retrospektif	% 11.5
Cooper (1977)	46 kolektomili hasta	HE	retrospektif	% 13
Rahbar (2003)	13 ÜK/10 CH	İHC + hibridizasyon	prospektif	% 92 % 100
Wakefi eld (1992)	29 CH/21 ÜK	Kalitatif PCR	prospektif	% 66 % 81

immunkompetent hastalarda CMV kolitinin anti-virallerle tedavisi tavsiye edilmektedir. Bunlarda fark edilmemiş immun yetmezlik durumuna veya sistemik enfeksiyona neden olan aşırı viral yük olabileceğine dikkat etmek gerekebilir (2, 14).

Tedavinin süresi değişik olmakla birlikte 2-3 haftalık induksiyon tedavisinden sonra hastanın durumuna göre 2-4 hafta devam edilebilir. Tedavinin süresi genel olarak 21 gündür. Bu tedavinin süresi, sıklıkla antijen testine veya PCR’a göre ayarlanır. İlk seçilecek antiviral ilaç olan gansiklovirin induksiyon dozu, 2-3 hafta süreyle, intravenöz olarak 5 mg/kg günde iki kezdir. Daha sonra günde bir kez ile tedaviye devam edilir. Kemik iliği supresyonu görülebilir. Gan-

siklovire direnç veya intolerans söz konusu olduğunda alternatif olarak foscarnet (40-60 mg/kg IV 3x1, 2hafta; daha sonra 90 mg/kg/gün) kullanılabilir. Diğer etkili antiviraller ise valganciclovir ile cidofoviridir.

CMV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde doğal seyri nasıl olacağı tam açık değildir. Bununla birlikte bizim de kliniğimizde gözlediğimiz gibi enfeksiyonun tedavisiyle İBH’nın semptomlarında düzelme izlenebilir. Tedaviden sonra relapsın ne zaman olacağı tam belli değildir. İmmunsupresyon tedavi alan tedavi edilmiş bu grupta da CMV enfeksiyonu / hastalığı için risk olmaya devam edebilir (10, 13, 31, 32).

Sonuç olarak İBH lı hasta akut şiddetli kolit atağı ile hastaneye kabul edildiğinde kolitin veya kötüleşmenin nedeni olarak, özellikle immunsupresif tedavi de alıyorsa, sıklıkla CMV enfeksiyonu ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastayı tedaviye dirençli kabul ederek radikal bir tedavi kararı vermeden önce mutlaka CMV araştırılmalıdır. CMV tespit edilmişse tedavisi yapıldıktan sonra hastada düzelme olmazsa o takdirde diğer medikal (siklosporin gibi) veya cerrahi tedavi planlanmalıdır (5).

## KAYNAKLAR

1. Dağlı Ü. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi. In: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği, 2006; 5-10.
2. Lee CS, Low AH, Ender PT, et al. Cytomegalovirus Colitis in an Immunocompetent Patient with Amebiasis: Case Report and Review of the Literature The Mount Sinai Journal Of Medicine 2004; 71 (5): 347-50.
3. 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; 80 (942): 233-5.
4. Hussein K, Hayek T, Yassin K et al. Acute Cytomegalovirus Infection Associated with the Onset of Inflammatory Bowel Disease. Case Reports. American Journal of the Medical Sciences. 2006; 331 (1): 40-3.
5. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a casecontrol study. Am J Surg Pathol 2004; 28: 365-73.
6. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 773-5.
7. Criscuoli V, Casa A, Orlando A, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. Dig Liver Dis 2004; 36 (12): 818-20.
8. Loftus EV Jr, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1994; 19 (4): 306-9.
9. Richard W. Goodgame Gastrointestinal Cytomegalovirus Disease Annals of Internal Medicine 1993; 119(9): 924-35.
10. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus Colitis Complicating Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1-9.
11. Alexandra H, Ulrich V, Christian A, Klaus H. Disseminated fatal human cytomegalovirus disease after severe trauma. Case Reports. Critical Care Medicine 2000; 28(2): 563-6.
12. Yılmaz M, Altunış M, Cevrioğlu S, et al. Afyon Bölgesinde Yaşayan Gebe Kadınlarda Toksoplazma, Sitomegalovirus, Rubella, Hepatit B, Hepatit C Seropozitiflik Oranları Kocatepe Tıp Dergisi 2004; 5: 49-53.
13. Criscuoli V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: Is there a link? World J Gastroenterol 2006; 12 (30): 4813-8.
14. Sugisaki K, Maekawa S, Mori K et al. Self-limited Colitis during the Course of Rubella Cytomegalovirus Infection in an Immunocompetent Adult. Internal Medicine 2004; 43: 404-9.
15. Hinnant, K L, Rotterdam H Z, Bell E T & Tapper, M. L. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: a clinicopathological correlation. Am J Gastroenterol 1986; 81: 944-50.
16. Kishore J, Ghoshal U Ghoshal UC et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. Journal of Medical Microbiology, 2004; 53: 1155-60.
17. Ryu KH, Yi SY. Cytomegalovirus ileitis in an immunocompetent elderly adult. World J Gastroenterol 2006; 12 (31): 5084-6.
18. Amar DO, Gudmundsson G, Theodors A, Valtysson G, Sigfusson A, Jonasson JG. Primary cytomegalovirus infection and gastric ulcers in normal host. Dig Dis Sci 1991; 33: 108-11.
19. Kou TY, Nakase H, Tamaki H et al. Cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis diagnosed by quantitative Real-time PCR analysis Dig Dis Sci 2006; 51 (6): 1052-5.
20. Lundin KE, Selbekk BH, Myrvang B, Loberg EM. Cytomegalovirus as the cause of toxic dilatation of the colon. Tidsskr Nor Laegeforen 1998; 118(21): 2377-9.
21. Nakase H, Itani T, M Jun, et. al. Transient protein-losing enteropathy associated with cytomegalovirus infection in a noncompromised host: a case report 1998; 93: 6.
22. Inoue T, Hirata I, Egashira Y et al. Refractory ulcerative colitis accompanied with cytomegalovirus colitis and multiple liver abscesses: A case report World J Gastroenterol 2005; 11(33): 5241-4.
23. Golden MP, Hammer SM, Wanke CA, Albrecht MA. Cytomegalovirus vasculitis. Case reports and review of the literature Medicine (Baltimore). 1994; 73 (5): 246-55.
24. Lockwood M R, Liddle J and Kitsanta P. Cytomegalovirus colitis-an unusual cause for diarrhoea in an elderly woman Age and Ageing 2006; 35 (2): 198-200.
25. Verdonk RC, Haagsma EB, Van Den Berg AP, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: a role for cytomegalovirus infection. Scand J Gastroenterol 2006; 41 (2): 205-11.
26. Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C, et all. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. Dis Colon Rectum 1999; 42 (1): 24-30.
27. Begos DG, Rappaport R, Jain D. Cytomegalovirus infection masquerading as an ulcerative colitis flare-up: case report and review of the literature Yale J Biol Med 1996; 69 (4): 323-8.
28. Streetz KL, Buhr T, Wedemeyer H, et all. Acute CMV-colitis in a patient with a history of ulcerative colitis Scand J Gastroenterol 2003; 38 (1): 119-22.
29. Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, et al. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease Inflamm Bowel Dis 2006; 12 (9): 879-84.
30. Kojima Tetsu et al, Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2006; 41(6): 706-11.
31. Eddleston, M, Peacock, S, Juniper, M, Warrell, DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clin Infect Dis 1997; 24: 52.
32. Laing, RBS, Dykhuizen, RS, Smith, CC, Molyneaux, PJ. Parenteral ganciclovir treatment of acute CMV infection in the immunocompetent host. Infection 1997; 25: 44.