



# İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Sitomegalovirüs ve Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonlarının Sıklığı ve Önemi: Tek Merkez Deneyimi

The Frequency and Importance of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections in Children with Inflammatory Bowel Disease: Single Center Experience

Maşallah Baran<sup>1</sup>, Betül Aksoy<sup>2</sup>, Kader Vardı<sup>3</sup>, Yeliz Çağan Appak<sup>2</sup>, Eda Karadağ Öncel<sup>4</sup>, Dilek Yılmaz Çiftdoğan<sup>5</sup>

<sup>1</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Makale atfı:** Baran M, Aksoy B, Vardı K, Appak YÇ, Karadağ Öncel E, Yılmaz Çiftdoğan D ve ark. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarının sıklığı ve önemi: Tek merkez deneyimi. J Pediatr Inf 2018;12(4):140-146

## Öz

**Giriş:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'nda immünsüpresif tedaviler fırsatçı enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüs (EBV) hedef hücrelerde latent kalarak immünite azaldığında reaktifte olabilmektedir. İBH'de immünsüpresif tedavi altında EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık, EBV ve CMV ilişkili hemofagositik lenfositosis gelişebildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda İBH tanısı ile izlediğimiz hastalarda başvuruda ve atakları sırasındaki CMV ve EBV enfeksiyonlarının değerlendirilmesi ve klinik bulguların tartışılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2013-Ocak 2018 tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde İBH tanısı ile takip ettiğimiz 56 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, İBH sınıflaması ve izlem süreleri kaydedildi. Hastaların İBH tanısı aldığındaki CMV ve EBV serolojileri, izlemde kolit atakları sırasındaki seroloji sonuçları, DNA kopya sayıları, İBH ve viral enfeksiyon için kullanılan tedaviler değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların %55'i kız, ortalama yaşları 15.1 ± 4.5 yıldır. Yüzde 62'si ülseratif kolit, %30'u Crohn hastalığı, %7'si erken başlangıçlı İBH tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların ortalama tanı yaşı 11 ± 4.5 yıl, ortalama izlem süreleri 45 ± 32 ay ve ortalama atak sayıları 2.3 ± 1.8 saptandı. İz-

## Abstract

**Objective:** Immunosuppressive therapies increase the risk of opportunistic infections in inflammatory bowel disease (IBD). Cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) can remain latent in target cells and reactivate when immunity declines. It has been shown that EBV-associated lymphoproliferative disease, EBV and CMV-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis can develop in IBD under immunosuppressive therapy. The aim of our study was to evaluate CMV and EBV infections at the admission and attack episodes and discuss the clinical findings in our IBD patients.

**Material and Methods:** Fifty-six patients who were diagnosed as IBD in the Pediatric Gastroenterology clinic between January 2013 and January 2018 were evaluated retrospectively. Demographic data of patients, classification of IBD and duration of follow-up were recorded. CMV and EBV serologies at the time of diagnosis of IBD, serology results at the colitis attacks in the follow-up, viral load, the treatments that were used for IBD and viral infection were evaluated.

**Results:** Fifty-five percent of the patients were female, with a mean age of 15.1 ± 4.5 years. 62% of the patients had ulcerative colitis, 30% had Crohn's disease, and 7% had early-onset IBD. Mean diagnosis age of patients was 11 ± 4.5 years, mean follow-up duration was 45 ± 32 months and mean number of attacks was 2.3 ± 1.8 detected. In the follow-up, EBV PCR

Geliş Tarihi: 02.08.2018

Kabul Tarihi: 30.11.2018

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Eda Karadağ Öncel

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,  
İzmir-Türkiye

E-mail: dredakaradag@gmail.com

©Telif Hakkı 2018  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric  
Infectious Diseases Society -Available online at  
www.cocukenfeksiyon.org

lemde aktif kolit reaktivasyonu döneminde iki hastada EBV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği ve iki hastada CMV ilişkili kolit izlendi. CMV ilişkili kolit saptanan iki hastada viral serolojiler akut hastalık ile uyumlu değilken, bir hastada serumda CMV DNA pozitifliği, diğer hastada ise kolon biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile CMV koliti tanısı konuldu. İki hastanın da üç haftalık ganciklovir ve immünsüpresif tedavide azaltma sonrası atak bulguları geriledi.

**Sonuç:** İBH tanısı alan hastalarda izlemde CMV ve EBV enfeksiyonunun önemli bir sorun olabileceği, özellikle CMV serolojisi negatif olsa bile hastalık aktivasyonu durumunda doku düzeyinde incelemelerin gerekli olduğu görülmüştür.

**Anahtar Terimler:** Çocuk, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs

## Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) çevresel faktörler ve immün cevabın etkileşiminden kaynaklanan gastrointestinal sistemde anormal inflamatuvar yanıt ile seyreden bir hastalıktır (1). Hastalığın tedavi sürecinde kortikosteroid, immüno-modülatuvar ajanlar ve biyolojik ajanlar gibi immün baskılayıcı ajanlar kullanılmaktadır (2). İmmün sistem enfeksiyonlarla mücadele ve tümör gelişimini önlemede önemli rol oynamaktadır. İmmün sistemdeki baskılanma hastalarda enfeksiyon riskinde artışa neden olmaktadır. İBH tedavisinde kullanılan anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) biyolojik ajanları ile birlikte kullanılan azatioprin ve kortikosteroidin viral enfeksiyonlar ve tüberküloz eğilimine neden olduğu belirtilmektedir (3). Özellikle popülasyonda yaygın olarak bulunan sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüs (EBV) hedef hücrelerde latent kalma özellikleri nedeniyle immünsüprese hastalarda reaktivasyonlarla seyredabilmektedir. Bu nedenle İBH hastalarında önemli sorun oluşturabilmektedirler (4,5). Yapılan çalışmalarda CMV veya EBV DNA'nın düşük titrede pozitifliğinin hastaların tedaviye direncinde rol oynadığını belirtilmektedir (6). Özellikle CMV reaktivasyonu, genellikle geri dönüşlü bir durum olmasına rağmen İBH hastalarında klinik seyirde kötüleşmeye neden olabilir (7,8). Bununla birlikte latent virüse sahip hastalarda tedavide direnç ve reaktivasyon açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle, bu hasta grubunda CMV enfeksiyonlarına hızlı ve doğru tanı konulması kritiktir. Bu hastalarda immünsüpresif tedaviye ek olarak malnütrisyonun da neden olduğu doğal killer (NK) T hücre fonksiyonlarında da yetersizlik görülebilmektedir (4). Çalışmamızda hem tanı sırasında hem de atak dönemlerinde CMV ve EBV gibi hedef hücrelerde latent kalan virüslerin sıklığı, yaptığı laboratuvar ve klinik değişikliklerin analiz edilmesi ve klinik sonuç üzerine etkileri belirlenmeye çalışılmıştır.

positivity was observed in two patients and CMV-associated colitis was observed in two patients during active colitis reactivation periods. Viral serologies were not compatible with acute disease in two patients with cytomegalovirus related colitis. In one patient, CMV DNA positivity was detected in serum and in the other patient, CMV colitis was diagnosed by histopathological examination of the colon biopsy material. Two patients were also recovered after three weeks of ganciclovir and reduction in the immunosuppressive therapy.

**Conclusion:** It has been shown that CMV and EBV infection may be a significant problem in patients with IBD in the follow-up and tissue-level studies are necessary in the disease activation, especially even if CMV serology is negative.

**Keywords:** Child, inflammatory bowel disease, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya başlamadan önce hastanemiz lokal etik kurulundan onay alındı (etik kurul no: 2018/8-3). Çocuk Gastroenteroloji Kliniği tarafından Ocak 2013- Ocak 2018 tarihleri arasında İBH tanısı konulan ve daha öncesinde İBH tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuru anındaki kolit ve intestinal tutulum bölgeleri Paris sınıflamasına göre değerlendirildi; buna göre ülseratif kolitli olgular, rektit (E1); splenik fleksuraya kadar sol kolon tutulumu (E2); hepatic fleksuraya kadar tutulum (E3); pankolit (E4) olarak kabul edildi. Crohn hastalığı için ileum 1/3 distal tutulumu ± çekum tutulumu (L1); kolonik tutulum (L2); ileokolonik tutulum (L3) olarak sınıflandırıldı (9). Hastaların tanı ve atak sırasında pediatrik ülseratif aktivite indeksi ve pediatrik Crohn aktivite indeks skorları hesaplandı.

Hastaların başvuru anında ve atak sırasında bakılan CMV ile EBV serolojileri (CMV IgM, CMV IgG, EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EA IgG, EBV EBNA IgG) 'Enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA) yöntemi ile ilgili firmanın (Abbott, A.B.D) önerileri doğrultusunda çalışıldı. CMV DNA ve EBV DNA gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) (Qiagen, Almanya) ile incelendi. Eşlik eden kolit bulguları ile birlikte serumda CMV DNA'nın > 600 kopya/mL üzerinde, EBV DNA >150 kopya/mL olması klinik anlamlı olarak kabul edildi (4). EBV için klinik anlamlılık laboratuvar referans değerine göre belirlendi. Ayrıca düşük titrelili CMV DNA(< 600 kopya/mL)-EBV DNA (< 150 kopya/mL) pozitifliği olan hastalar da kayıt altına alındı. Atakları sırasında hastaların ülseratif kolit, Crohn ve indeterminate kolit tanılarını irdelendi. Hastalık aktivasyon dönemindeki laboratuvar ve klinik bulguları, saptanan enfeksiyona yönelik verilen tedaviler ve atakları sırasında aldıkları immünsüpresif tedaviler kaydedildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21.0 (SPSS Statistics for Windows, IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri (PP Plot)) ve analitik yöntemlerle ( $n > 50$  olduğu için Kolmogorov-Smirnov testi ile) incelendi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumlarda ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlarda ortanca (min-maks) ve kategorik veriler için sayı (n) ve yüzdelere (%) kullanıldı. Birden çok grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip değerlerin standart sapma veya varyansları homojen ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Kategorik değişkenler için karşılaştırmalar Pearson Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Gözlenen farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi dikkate alınarak yapıldı.

### Bulgular

İBH tanısıyla izlenen yaş ortalaması  $11 \pm 4.5$  yıl olan 56 (%55'i kız) çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 40'ı bu tarih aralığında tanı almış, 16'sı eski tanı almış izlemine devam edilen hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama izlem süresi  $45 \pm 32$  aydı. Olguların %62 (n= 35)'si ülseratif kolit, %30 (n= 17)'u Crohn hastalığı, %7 (n= 4)'si erken başlangıçlı İBH tanılarını ile izlenmekteydi. Ülseratif kolit tanılı 37 hastanın Paris sınıflamasına göre kolit bulguları değerlendirildiğinde E1 %2.7 (n= 1), E2 %5.4 (n= 2), E3 %10.8 (n= 4), E4 %81 (n= 30) olguda idi. Crohn tanılı 18 hastanın ise Paris sınıflamasına göre tutulum bölgeleri L1 %16.7 (n= 3), L2 %5.6 (n= 1), L3 %77.8 (n= 14) olguda görüldü. Tüm hastaların ortalama atak sayıları  $2.3 \pm 1.8$  idi.

Tanı anında EBV serolojileri bakılan 39 (%69.6) hastanın %74'ünde EBV EBNA IgG, %67'inde EBV VCA IgG, %59'unda EBV EA IgG pozitif saptandı. Tanı anında seroloji bakılan tüm hastalarda EBV VCA IgM negatifti. İmmünsüpresif tedavi altında izlenmekte olan iki olguda ateş yüksekliği ve kolit nedeniyle bakılan tetkiklerinde serumda EBV DNA pozitifliği saptandı. Bu olguların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de; aldığı tedaviler Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların her ikisinde de immünsüpresif tedavi azaltılması sonrasında klinik bulgularda düzelme olduğu görüldü, EBV DNA'nın dördüncü haftada negatifleştiği ve izlemlerinde EBV ilişkili başka bir komplikasyon gelişmediği gözlemlendi.

Tanı anında hastaların 40 (%71.4)'üne CMV serolojisi bakılmıştı, seroloji bakılanların %66'sında CMV IgG pozitifken, sadece 1 (%2.5) hastada CMV IgM pozitifliği mevcuttu. Tanı anında 4 (%7) hastada düşük titrede CMV DNA pozitifliği vardı. Hastalardan birinin tanı anındaki kolon biyopsi materyalinde CMV inklüzyon cisimciği görüldü, kolit bulguları da mevcut olan hastaya üç hafta süreyle intravenöz (IV) gansiklovir verildi, tedavi ile birlikte hastanın klinik bulgularında düzelme saptandı.

Hastaların immünsüpresif tedavi altındaki izlemlerinde 28 (%50)'inde 62 atak izlendi, bu ataklar sırasında yapılan viral incelemelerde, bir hastada serumda CMV DNA pozitif saptandı (7680 kopya/mL). CMV enfeksiyonu olan iki hasta ile ve CMV DNA negatif olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 3'te görülmektedir. Her ne kadar olgu sayısı yetersiz olsa da özellikle CMV koliti olan hastalarda albuminin daha düşük olduğu gözlemlendi. CMV enfeksiyonu saptanan hastalarımızın atakları değerlendirildiğinde; olguların immün baskılayıcı

**Tablo 1.** Atak sırasında EBV enfeksiyonu saptanan ve EBV negatif olguların özelliklerinin karşılaştırılması

	Tüm hastalar (n= 57)	EBV negatif (n= 37)	EBV pozitif (n= 2)	p
Tanı yaşı	11 $\pm$ 4.5	11.4 $\pm$ 4.6	8.5 $\pm$ 3.5	0.4
Cinsiyet (kız)	31 (%55)	22 (%59)	1 (%50)	0.7
Kolit tutulumu (E4)*	30 (%53)	22 (%59)	2 (%100)	0.7
Beyaz küre 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	9.8 $\pm$ 3	9.9 $\pm$ 3.3	11.1 $\pm$ 5.6	0.6
Hemoglobin	10.6 $\pm$ 1.9	10.5 $\pm$ 2	9.2 $\pm$ 2.6	0.3
Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	349 $\pm$ 149	381 $\pm$ 130	654 $\pm$ 234	0.08
CRP (mg/dL) median (min-maks)	3.2 (0.01-288)	2.7 (0.01-288)	17.9 (10-25.9)	0.6
Sedimentasyon	31 $\pm$ 23	32 $\pm$ 25	43 $\pm$ 5.6	0.5
AST (IU/L)	25 $\pm$ 16	26.6 $\pm$ 18.6	18.5 $\pm$ 0.7	0.5
ALT (IU/L) median (min-maks)	14 (5-138)	13 (5-138)	9	0.48
Globulin	5.1 $\pm$ 3	3.1 $\pm$ 0.7	3.7 $\pm$ 0.14	0.26
Albumin	3.8 $\pm$ 0.6	3.9 $\pm$ 0.6	3.4 $\pm$ 0.2	0.26
Hemoptizi	1	3		

\* Paris sınıflamasına göre.  
EBV: Epstein-Barr virüsü, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

**Tablo 2.** EBV DNA pozitif hastaların özelliği

	Hasta 1	Hasta 2
Tanı	Crohn hastalığı	Sınıflandırılmayan kolit
Kolit tutulumu	E4 (Pankolit)	E4 (Pankolit)
Yaş	13	7
EBV DNA Düzeyi (Kopya/mL)	209	12.500
EBV enfeksiyonu zamanı	İzlemin 3. ayında atak sırasında	İzlemin 3. ayında atak sırasında
Klinik bulgu	İshal	Ateş, ishal, lenfadenopati
Hastane yatış süresi	6 gün	8 gün
EBV enfeksiyonu zamanında aldığı tedavi	Meselazin Kortikosteroid Azatioprin	Meselazin Azatioprin İnfliksımab
Enfeksiyon nedeniyle düzenlenen tedavi	Meselazin devam edildi Kortikosteroid azaltıldı Azatioprin kesildi	Meselazin devam edildi Azatioprin kesildi İnfliksımab verilemedi
Yanıt	4. haftada * EBV DNA negatifleşme * Klinik yanıt	3. haftada * EBV DNA 157 kopya /mL'e azalma,
* Klinik yanıt. EBV: Epstein-Barr virüs.		

**Tablo 3.** Tanı anında CMV enfeksiyonu saptanan ve CMV negatif olguların özelliklerinin karşılaştırılması

	Tüm hastalar (n= 57)	CMV negatif (n= 38)	CMV pozitif (n= 2)	p
Tanı yaşı	11 ± 4.5	14.6 ± 4.5	17.5 ± 2	0.1
Cinsiyet (Kız)	31 (%55)	21 (%55)	2 (%100)	0.2
Kolit tutulumu (E4)*	30 (%53)	22 (%57)	2 (%100)	0.2
Beyaz Küre 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	9.8 ± 3	10 ± 3	10.5 ± 0.8	0.8
Hemoglobin	10.6 ± 1.9	10.3 ± 1.9	8.5 ± 2.6	0.2
Trombosit 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	349 ± 149	405 ± 150	400 ± 280	0.9
CRP (mg/dL) median (min-maks)	3.2 (0.01-288)	3.7 (0.01-288)	1.6 (0.05-3.2)	0.6
Sedimentasyon	31 ± 23	33 ± 24	16 ± 9	0.3
AST (IU/L)	25 ± 16	25 ± 18	22 ± 7	0.7
ALT (IU/L) median (min-maks)	14 (5-138)	12 (5-138)	19.5 (13-26)	0.9
Globulin	5.1 ± 3	3.2 ± 1.6	2.4 ± 1.4	0.9
Albumin	3.8 ± 0.6	3.8 ± 0.5	2.9 ± 1.5	0.05
Hastalık skoru ÜK	49 ± 18	50 ± 17	67 ± 24	0.1
* Paris sınıflamasına göre. CMV: Sitomegalovirüs, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.				

tedaviye iyi yanıt vermedikleri ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile klinik durumda kötüleşme olduğu gözlemlendi. Tablo 4'te CMV DNA pozitif olan iki hastanın klinik özellikleri görülmektedir. Aynı zamanda hem CMV DNA'sı düşük titrede pozitif olan hastalarda hem de CMV koliti düşünülen hastalarda pankolit tablosunun bulunduğu görüldü. Ayrıca çalışmamızda CMV viral yükünün düşük olduğu hastaların tedaviye yanıtlarının iyi olduğu ve bu hastalarda izlemde CMV enfeksiyonu gelişmediği saptandı.

### Tartışma

İBH fırsatçı viral enfeksiyonların atak sırasında prevalansı, rolü, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları gibi bazı önemli noktalar hala çözülememiştir (3). Viral enfeksiyonların atak sırasında ve tanı anındaki rolüne yönelik yapılan bu çalışmamız sonucunda kolit nedeni olarak en sık CMV virüsünün rol aldığı görülmüştür. Az sayıda da olsa bu hastaların daha uzun süre hastanede yattığı izlenmiştir. İmmünsüpresif tedavi altında EBV enfeksiyonu gözlenmiştir ancak bu hastalarda EBV enfek-

**Tablo 4.** CMV-DNA pozitif saptanan hastaların klinik özellikleri

	<b>Hasta 1</b>	<b>Hasta 2</b>
Tanı	Ülseratif kolit	Ülseratif kolit
Kolit tutulumu	E4 (Pankolit)	E4 (Pankolit)
Yaş	18	13
CMV IgM	Negatif	Negatif
CMV DNA düzeyi (Kopya/mL)	7680	18
Kolon biyopsisinde inklüzyon cisimciği	Görülmedi	Görüldü
CMV enfeksiyonu zamanı	İzlemin 15. ayında atak sırasında	Tanı anında
Klinik bulgu	Kanlı ishal, halsizlik, solukluk	Kanlı ishal, ateş, halsizlik solukluk
Hastane yatış süresi	27 gün	22 gün
CMV enfeksiyonu zamanında aldığı tedavi	Meselazın Kortikosteroid Azatioprin	Kortikosteroid
Enfeksiyon nedeniyle düzenlenen tedavi	Meselazın devam edildi Kortikosteroid azaltıldı Azatioprin kesildi Gansiklovir 3 hafta verildi Valgansiklovir 5 hafta verildi	Meselazın devam edildi Kortikosteroid azaltıldı Gansiklovir 3 hafta verildi
Yanıt	3. haftada * CMV DNA 168 kopya/mL'ye azalma * Klinik yanıt	2. haftada * CMV DNA negatif * Klinik yanıt
* Klinik yanıt. CMV: Sitomegalovirüs.		

siyonunun ciddi kolite neden olmadığı saptanmıştır. Düşük CMV DNA yükü olan hastalarda antiviral tedavi gerekmeden İBH standart immünsüpresif tedavi ile düzeldikleri gözlenmiş olup, bu hastalarda tedavi altında CMV enfeksiyonu gelişmemiştir. CMV ve EBV enfeksiyonu saptanan hastalarda kolektomi gerekmemiş ve mortalite görülmemiştir.

Çocuklarda CMV ilişkili kolit ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, CMV enfeksiyonu olan İBH'li çocuklarda daha şiddetli kolit ve immünsüprese tedaviye direnç görülebilmektedir (10). Bu hastalar izlemde kolektomi açısından yüksek risk taşımaktadırlar. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı çocukların da dahil edildiği erişkin çalışmalarında CMV koliti sıklığı %1.6 olarak belirtilmiştir (11). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda CMV enfeksiyonu için saptanan en önemli risk faktörleri; 30 yaş ve üzerinde olmak, hastalık süresinin 5 yıldan az olması ve immün baskılayıcı tedavi kullanımıdır (12). Çalışmamızda CMV enfeksiyonu 57 hastanın 2 (%3)'ünde saptanmıştır ve bu hastaların yaş ortalaması  $17.5 \pm 2$  yıl bulunmuştur. Domenech ve arkadaşlarının 114 ülseratif kolit hastasını inceledikleri prospektif gözlemsel çalışmada, 6 hastada CMV koliti geliştiği ve bu hastaların tamamının kortikosteroid dirençli olgular olduğu, büyük çoğunluğunun yaygın koliti (E3) olduğu saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda da CMV koliti saptanan her iki hastada da ülseratif kolit tanısı mevcuttu ve Paris sınıflamasına göre yaygın kolit bulguları (E4) vardı. Çalışmamızda

tanı anında bir olguda CMV IgM pozitif bulundu ancak CMV DNA PCR negatif saptandı; dokuda CMV inklüzyonu izlenmedi. Diğer hastamızda CMV IgM negatif iken dokuda CMV inklüzyonu görülmesi nedeniyle bakılan CMV DNA düşük titrede pozitif saptandı. CMV enfeksiyonu saptanmasında tek başına CMV IgM bakılması İBH hastalarında enfeksiyonunun tanınmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle İBH'li hastalarda ataklar sırasında tedaviye yanıt elde edilememişse CMV ve EBV enfeksiyonları açısından araştırma yapılmalıdır. CMV enfeksiyonu saptanan hastalarımızın atakları değerlendirildiğinde; olguların immün baskılayıcı tedaviye iyi yanıt vermedikleri görülmektedir. Her iki olgunun indüksiyon döneminde kullanılan yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile klinik durumda kötüleşme olduğu gözlenmiştir. Aktif kolit döneminde İBH'nin yaratmış olduğu mukozal bariyer bozukluğu da hastalarda enfeksiyona eğilimi arttıracığından, bu hastalarda immün baskılayıcı tedavinin tamamen kesilmesi de tartışmalıdır. İBH hastalarında yalnız başına antiviral tedavinin etkili olmayabileceği ve immünsüpresif tedavinin sürdürülmesi gerektiği de bildirilmektedir. Düşük viral yük pozitif olan hastalarda antiviral tedavi gerekmeden İBH standart immünsüpresif tedavi ile düzeldikleri belirtilmektedir (13). Çalışmamızda CMV viral yükünün düşük olduğu hastaların tedaviye yanıtlarının iyi olduğu ve bu hastalarda izlemde CMV enfeksiyonu gelişmediği gözlenmiştir. CMV enfeksiyonu saptanan hastalarımızda özel-

likle kortikosteroid dozunun azaltılması ve gansiklovir tedavisi verilmesi ile klinik bulgulara iyileşme görülmüştür. Meselazin tedavisi her iki olguda da sürdürülmüştür. Azatioprin tedavisi ise her iki olguda kesilmiştir. Bu hastaların biri dirençli kolit bulgularının devam etmesi nedeniyle CMV DNA negatifleşmesi sonrasında biyolojik ajan (anti-TNF) tedavisi gerektirmiştir.

İBH'de kan ve/veya kolon mukozasında saptanan EBV enfeksiyonunun patofizyoloji üzerine potansiyel etkisi gösterilmekle birlikte hastalığın seyrine etkisi belirsizdir (14,15). Yapılan çalışmalarda remisyondaki hastalara kıyasla hastalığın alevlenme döneminde alınan bağırsak biyopsilerinde EBV DNA gösterilmiştir. Bu durum EBV enfeksiyonunun İBH hastalarında alevlenmeye neden olabileceğini desteklemektedir (16).

EBV'nin virolojik davranışı CMV'ye benzemekle birlikte literatürde CMV enfeksiyonunda olduğu gibi özellikle immünsüpresan tedavi alan, kortikosteroid dirençli veya bağımlı ve şiddetli koliti olan hastalarda saptanmıştır. Çalışmamızda da tanı anında seroloji bakılan tüm hastalarda EBV VCA IgM negatif bulunmuştur. İmmünsüpresif tedavi altında izlenmekte olan iki olguda ateş yüksekliği ve ishal nedeniyle bakılan tetkiklerinde serumda EBV DNA pozitifliği saptanmıştır ve her iki hastada da pankolit (E4) mevcuttur. İmmünhistokimya veya in situ hibridizasyon yapılmadığından, bağırsak mukozası biyopsilerinde EBV gösterilememiştir. Bu hastalardan biri Crohn hastalığı tanısıyla izlenmekteydi ve EBV DNA pozitifliği saptanması sonrasında immünsüpresan tedavilerden kortikosteroid dozu azaltıldı. Diğer hasta ise sınıflandırılmayan kolit tanısıyla izlenmekteydi ve biyolojik ajan (infliksimab) tedavisi almaktaydı. Her iki hastanın da azatioprin tedavisi kesilmişti ve meselazin tedavisine devam edilmişti. Benzer çalışmalarda olduğu gibi immünsüpresif tedavi azaltılması sonrasında klinik bulgulara düzelleme olduğu görülmüştür (14). EBV DNA'nın dördüncü haftada negatifleştiği ve hastaların izlemlerinde EBV ilişkili başka bir komplikasyon gelişmediği gözlenmiştir. Çalışmamızda bu hastaların CMV enfeksiyonu geçirenlere göre hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğu dikkat çekici bir bulgudur.

Çalışmamızın kısıtlılığı CMV ve EBV enfeksiyonu saptanan hasta sayısının az olması ve EBV DNA'nın histopatolojik olarak gösterilememiş olmasıdır. EBV ve CMV enfeksiyonu saptanan olgularımızda kortikosteroid ve azatioprin tedavilerinin dozunun azaltılması veya kesilmesinin klinik seyri olumlu etkilediği görülmüştür. Bu hastalarda immünmodülatör bir ajan olan meselazin tedavisi sürdürülmüştür. CMV enfeksiyonu olanlar ek olarak gansiklovir tedavisinden yarar görmüştür. Düşük CMV DNA yükü olan hastaların da antiviral tedavi gerekmeden konvansiyonel immünsüpresif tedaviden fayda gördüğü izlenmiştir. İBH'de tanı anında ve alevlenme periyotlarında özellikle tedavi yanıtı zayıflığı durumunda EBV ve CMV enfeksiyonları akla

gelmeli, serolojik testlerle hastalık aktivasyonunun gösterilemeyeceği ön görülerek hastalardan viral PCR testlerinin yapılmasının önemli olduğunu vurgulamak isteriz.

**Etik Komite Onayı:** Çalışmaya başlamadan önce hastanemiz lokal etik kurulundan onay alındı (etik kurul no: 2018/8-3).

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - MB, BA, YÇA, EKÖ; Tasarım - MB, YÇA, EKÖ, DYÇ; Denetleme - MB, YÇA, EKÖ, DYÇ; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - BA, KV, YÇA; Analiz ve/veya Yorum - MB, YÇA, EKÖ; Literatür Taraması - MB, BA, EKÖ; Yazıyı Yazan - MB, BA, YÇA, EKÖ; Eleştirel İnceleme - MB, EKÖ, DYÇ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

## Kaynaklar

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
3. Toruner M, Jr Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
4. Wethkamp N, Nordlohne EM, Meister V, Helwig U, Respondek M. Identification of clinically relevant cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2018;31:527-38.
5. Rizzo AG, Orlando A, Gallo E, Bisanti A, Sferrazza S, Montalbano LM, et al. Is Epstein-Barr virus infection associated with the pathogenesis of microscopic colitis? *J Clin Virol* 2017;97:1-3.
6. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1373-9.
7. Jones A, McCurdy JD, Loftus EV Jr, Bruining DH, Enders FT, Killian JM, et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:949-55.
8. Shukla T, Singh S, Loftus EV Jr, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral therapy in steroid refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2718-25.
9. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-21.
10. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:245-50.

11. Weng M, Tung C, Lee Y, Leong YL, Shieh MJ, Shun CT, et al. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients Taiwan: a referral center study. *BMC Gastroenterol* 2017;17:28.
12. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, Hinz U, Rehlen T, Kadmon M, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:712-20.
13. Okahara K, Nagata N, Shimada T, Joya A, Hayashida T, Gatanaga H, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *PLoS ONE* 2017;12.
14. Dimitroulia E, Pitiriga VC, Piperaki ET, Spanakis NE, Tsakris A. Inflammatory bowel disease exacerbation associated with Epstein-Barr virus infection. *Dis Colon Rectum* 2013;56:322-7.
15. Takeda Y, Takada K, Togashi H, Takeda H, Sakano M, Osada Y, et al. Demonstration of Epstein-Barr virus localized in the colonic and ileal mucosa of a patient with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:205-9.
16. Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, Campanini G, Pozzi L, Betti E, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: need for mucosal viral load measurement. *World J Gastroenterol* 2015;21:1915-26.