

Sağlıklı bir çocukta sitomegalovirüs ilişkili diffüz ensefalomyelit

Cytomegalovirus associated diffuse encephalomyelitis in a healthy child

Reyhan YIŞ¹, Uluç YIŞ², Kürşat Bora ÇARMAN³, Necibe GÜNEŞ⁴, Emrah AKAR⁵, Ümit DERUNDERE⁵

¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Menemen Devlet Hastanesi, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi, İzmir

³Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi, Eskişehir

⁴Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Gaziantep

⁵Radyotek Görüntüleme Merkezi, Radyoloji, Gaziantep

ÖZET

Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları immün sistemi normal ve immün yetmezlikli kişilerde farklı klinik tablolara yol açmaktadır. Immün sistemi normal kişilerde primer CMV infeksiyonunun semptomatik seyretme oranı %10'un altındadır. Semptomatik seyirli olgular sıklıkla mononükleoz benzeri sendrom ile ender olarak santral sinir sistemi, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, hepatic ve hematolojik sistemi etkileyerek organ spesifik komplikasyonlara bağlı semptom ve bulgular ile kendilerini gösterirler. CMV'nin SSS infeksiyonları, immün yetmezlikli hastalarda daha sıklıkla görülmekte olup, oluşturduğu klinik tablolar ensefalit, ventrikuloensefalit, serebral kitle lezyonları, transvers miyelit ve poliradikülomyelit olarak sıralanabilir. Bu yazıda tamamen sağlıklı dört yaşındaki erkek hastada CMV infeksiyonu ile ilişkili ortaya çıkan diffüz ensefalomyelit olgusu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Dört yaşında bir erkek hasta alt ekstremitelerde ilerleyici güçsüzlük, bilinç bulanıklığı, irritabilite, idrar retansiyonu ve kabızlık yakınmaları ile hastaneye getirildi. Bacaklarda bilateral proksimal ve distal kas gücünün azalmış olduğu, alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin alınmadığı belirlendi. Çalışılan anti-CMV IgM ve IgG pozitif, anti-CMV IgG avidite "grey-zone" olarak saptanmıştır. BOS örneğinde CMV DNA ve HSV 1-2 DNA negatif olarak bulunmuştur. Beyin ve spinal kordun MRG'sinde hiperintens lezyonlar gözlenmiştir.

Hastaya gansiklovir ve intravenöz immünoglobülin tedavisi başlandı. Tedaviye pulse metilprednizolon ilave edildi. Hastanın fiziksel güçsüzlüğünün devam etmesi nedeniyle fizik tedavi programına alınmış ve nörojenik mesane için araklı kateterizasyon başlanmıştır.

Sonuç olarak, CMV, immün sistemi normal çocuklarda diffüz ensefalomyelit etkenlerindedir. Tanısı oldukça zor olup, serolojik, virolojik, radyolojik ve klinik bulgulara dayalı olarak tam konmaktadır. Immün sistemi normal hastalarda CMV ilişkili nörolojik bozuklukların tedavisi amacıyla en iyi protokolün değerlendirilmesi için daha fazla hasta verisine gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirüs, sağlıklı çocuk, ensefalomyelit

ABSTRACT

CMV infections leads to variable clinical conditions in patients with normal immune system and immunodeficiency. The ratio of symptomatic infection in patients with normal immunodeficiency is under 10 percent.

Symptomatic patients generally present with mononucleosis-like syndrome, and rarely with organ specific complications involving central nervous system, respiratory system, gastrointestinal system, cardiovascular system, hepatic and hematologic system.

Central nervous system infections of CMV are more common in patients with immunodeficiency and include encephalitis, ventriculoencephalitis, cerebral mass lesions, transverse myelitis and polyradiculomyelitis. Here, we present a previously healthy 4-year-old boy with CMV infection related diffuse encephalomyelitis because of its rare occurrence.

A four-year-old boy was admitted with complaints of progressive weakness in lower extremities, decreased level of consciousness, irritability, urinary retention and constipation. Muscle power was decreased in proximal and distal muscles of legs and deep tendon reflexes could not be elicited in lower extremities. Anti-CMV IgM and IgG were positive and CMV avidity was in grey zone. CSF analysis revealed CMV, HSV1-2 DNA, negativity Brain and spinal cord MRI revealed hyperintense lesions. Ganciclovir and immunoglobulin treatments were started. Pulse methylprednisolone was then added to the treatment. The patient was taken into physical rehabilitation for weakness and intermittent catheterization was ordered for neurogenic bladder.

In conclusion, CMV is one of the etiological factors of diffuse encephalomyelitis in children with normal immune system. Its diagnosis is challenging and depends on serologic, virologic, radiologic and clinical findings. More information is needed for the best treatment protocol of CMV-related neurologic disorders in patients with normal immune system.

Key words: Cytomegalovirus, healthy child, encephalomyelitis

Alındığı tarih: 14.05.2014

Kabul tarihi: 08.08.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Reyhan Yiş, Uğur Mumcu Mah. 1249 Sok. No:11, Menemen-İzmir
e-mail: reyhanysis@yahoo.com

GİRİŞ

“International Committee for Taxonomy of Viruses” tarafından İnsan Herpes virüs 5 (HHV-5) olarak tanımlanan insan Sitomegalovirüs’ü (CMV), tipik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve uzun yaşam siklusu ile karakterize Herpesviridae ailesinin bir üyesidir. Çift iplikli lineer DNA genomu ve DNA’nın çevresinde ikozahedral simetride bir kapsid yer alır. Kapsid dışında tegüment veya matriks olarak adlandırılan bir tabaka ve en dışta hepsini çevreleyen bir zarf bulunur. Herpes virüs enfeksiyonları içinde en çok morbidite ve mortaliteye neden olan virüstür ⁽¹⁾.

CMV’nin etken olduğu enfeksiyonlar tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, enfeksiyon genellikle çocukluk çağında geçirilir. Gelişmekte olan ülkelerde erişkin yaş grubunun yaklaşık %90-100’ü seropozitifdir ^(2,3).

Primer enfeksiyondan sonra virüs kişide yaşamı boyunca monositler, makrofajlar, nötrofil lökositler, lenfositler, vasküler endotel hücreleri, böbrek epitel hücreleri ve tükürük bezleri gibi çok çeşitli bölgelerde latent veya persistan olarak kalabilir ⁽⁴⁾.

CMV enfeksiyonları immun sistemi normal ve immun yetmezlikli kişilerde farklı klinik tablolara yol açmaktadır. İmmun sistemi normal kişilerde primer CMV enfeksiyonunun semptomatik seyretme oranı %10’un altındadır. Semptomatik seyirli olgular sıklıkla mononükleoz benzeri sendrom şeklinde kendini göstermesine rağmen, ender olarak santral sinir sistemi (SSS), solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, hepatik ve hematolojik sistem gibi çok geniş sistemler grubunu etkileyerek organ spesifik komplikasyonlara bağlı değişik semptom ve bulgulara neden olabilir. CMV enfeksiyonunun belirti ve bulguları yaşa, bulaşma yoluna ve hastanın bağışıklık sisteminin yeterliliğine göre değişir ⁽⁵⁾. CMV enfeksiyonunda en sık tespit edilen semptom ve bulgular ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri, lenfositoz ve mononükleoz benzeri bulgulardır. Daha az sıklıkta tespit edilen bulgular splenomegali ve servi-

kal lenfadenopatidir ⁽⁶⁾. Sağlıklı konaklardaki enfeksiyonlarda (primer enfeksiyon, reaktivasyon ya da reinfeksiyon) ise hastalık ve ölüm oranları yüksektir ^(2,3).

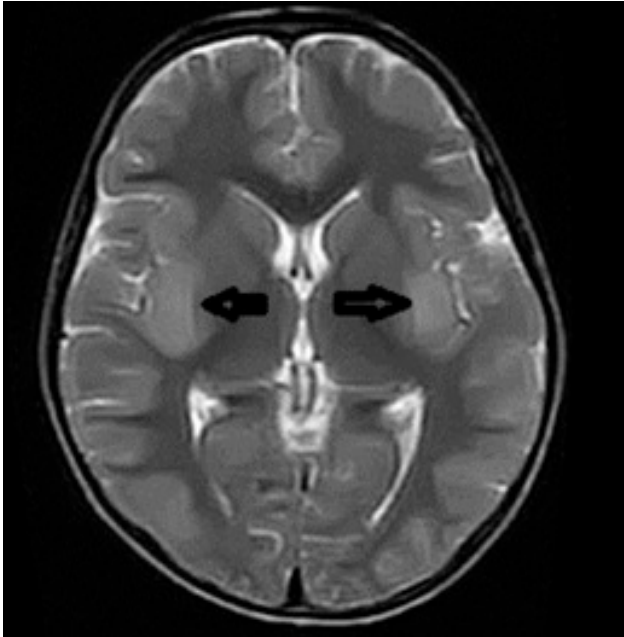
Tüm Herpes virüsler immun yetmezlikli ve immun sistemi normal olan kişilerde önemli morbiditeye, hatta mortaliteye neden olan akut, subakut ve kronik nörolojik hastalıklara neden olmaktadır. Sinir hücreleri, periferik sinir veya spinal ganglionları doğrudan enfekte ederek ve/veya immünolojik mekanizmalar aracılığıyla nörolojik disfonksiyon ve doku hasarı oluşturmaktadırlar ^(4,7,8).

CMV’nin etken olduğu SSS enfeksiyonları da konjenital veya kazanılmış immün yetmezlikli hastalarda daha sıklıkla görülmekte olup, immun sistemi normal hastalarda ender olarak enfeksiyon etkeni olmaktadır. CMV’nin SSS’nde oluşturduğu klinik tablolar ensefalit, ventriküloensefalit, serebral kitle lezyonları, transvers miyelit ve poliradikülomyelit olarak sıralanabilir ^(9,10). CMV’nin etken olduğu diffüz ensefalomyelitte cerebral hemisferler ve spinal kord etkilenmektedir ⁽¹¹⁾. Bu makalede tamamen sağlıklı dört yaşındaki erkek hastada CMV enfeksiyonu ile ilişkili ortaya çıkan diffüz ensefalomyelit olgusu ender görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dört yaşında bir erkek hasta alt ekstremitelerde ilerleyici güçsüzlük, bilinç bulanıklığı, irritabilite, idrar retansiyonu ve kabızlık yakınmaları ile hastaneye getirildi. Hasta baş vurusundan yaklaşık olarak üç hafta önce ateş, boğaz ağrısı ve kuru öksürük yakınmaları ile hastaneye başvurmuş ve yine bir hafta önce bacaklarda güçsüzlük yakınmaları başlamıştır. Hastanın fizik muayene esnasında konfü olduğu görüldü. Bacaklarda bilateral olarak proksimal ve distal kas gücü 1/5 olarak belirlendi. Alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri alınmazken, üst ekstremitelerde normal olarak saptandı. Hastanın anal ve kremaster refleksleri alınmazken, ense sertliği ve idrar retansiyonu nedeniyle mesane palpabl olarak saptandı. Hastanın laboratuvar testlerinden AST ve ALT değerleri normal değerlerin üzerinde (AST:573

IU/L, ALT:488 IU/L), total protein, albumin, total serum bilirubin ve koagülasyon profili ise normal olarak saptanmıştır. Hastanın laboratuvar sonuçları ile HAV, HBV, HCV, HIV, EBV, Toxoplasma gondii infeksiyonu, salmonelloz ve bruselloz olasılıkları dışlanmış, anti-CMV IgM ve IgG pozitif olarak saptanmıştır. Bu nedenle anti-CMV IgG avidite (VIDAS CMV IgG avidity; BioMérieux) testi çalışılmış ve “grey-zone” olarak saptanmıştır. Yapılan LP sonrası BOS örneği laboratuvara gönderilmiş, biyokimyasal değerlendirmede protein ve glukoz düzeyleri normal ve 50 hücre/ mm³'te saptanmıştır. Gönderilen BOS örneğinden Real time PCR yöntemi ile CMV DNA (Fluorion CMV QNP 3.0 Real time PCR) ve HSV 1-2 DNA (Fluorion HSV QLP 1.1 Real time PCR) çalışılmış ve negatif olarak bulunmuştur. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral insular korteks (Şekil 1) posterior bölgelerinde hiperintens lezyonlar saptanmıştır. Spinal kordun MRG'inde en belirgin olarak C7 bölgesinde olmak üzere (Şekil 2) tüm spinal kordda hiperintens lezyonlar saptandı. Elektronöromiyografide düşük birleşik kas aksiyon potansiyelleri, normal duysal sinir aksiyon potansiyelleri ve normal sinir iletim hızı saptandı. İğne inceleme-



Şekil 1. T2 ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntüleme bilateral insular korteks posterior bölgelerinde hiperintens lezyonlar.



Şekil 2. Spinal kordun T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde tüm kordta, en belirgin olarak C7 bölgesinde hiperintens lezyonlar.

sinde büyük nörojenik motor ünite potansiyelleri, fasikülasyonlar ve spontan fibrilasyon gözlemlendi. Bu bulgular spinal kord tutulumunu göstermekteydi. Serum immünglobulin değerleri, lökosit sayısı ve periferik yayma kendi yaş grubuna göre normal sınırlarda idi.

Hastaya Gansiklovir (5 mg/kg günde iki kez) ve intravenöz immünglobulin (0.4 gr/kg/gün, beş gün boyunca) tedavisi başlandı. Yetersiz nörolojik iyileşme nedeniyle tedaviye pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün, üç gün boyunca) ilave edildi. Hastanın mental durumunda iyileşmeye rağmen, fiziksel güçsüzlük devam etti. Hasta fizik tedavi programına alındı ve nörojenik mesane için aralıklı kateterizasyon başlandı.

TARTIŞMA

Semptomatik CMV enfeksiyonu immun sistemi normal hastalarda ender olarak görülmekte olup, özellikle CMV ilişkili myelit ve akut dissemine ensefalomyelit gibi SSS enfeksiyonları virüsün etken olduğu diğer enfeksiyonlara nazaran daha ender olarak ortaya çıkmaktadır ^(9,12,13).

Daha önce immun sistemi normal olan hastalarda CMV enfeksiyonu ilişkili diffüz serebral ve spinal kord tutulumu bildirilmemiş olup, yalnızca kazanılmış immun yetmezlik sendromu olan bir olguda CMV ilişkili ensefalomiyelomeningoradikülit bildirilmiştir ⁽¹⁴⁾.

Diffüz ensefalomyelit, serebral hemisferlerin ve spinal kordun bir hastalığı olup, myelit ile eşzamanlı olarak ve/veya takiben serebral demiyelinizasyon ortaya çıkmaktadır. Myelit semptomlarına ek olarak bilinç bulanıklığı ve irritabilite ile karakterize ensefalopati görülmektedir ⁽¹¹⁾.

Primer CMV enfeksiyonu tanısı koymak CMV IgG negatifliğinde bir CMV IgM pozitifliği yakalanırsa kolaydır, ancak olgumuzda da olduğu gibi çoğu zaman CMV IgM ve CMV IgG pozitifliği birlikte. CMV IgM, serumda enfeksiyonun başlamasından itibaren 1-3 ay yüksek-orta düzeyde saptanabilir, daha sonra ise azalmaya başlar. Ancak, primer enfeksiyonun başlangıcından itibaren bir yıldan uzun süre CMV IgM pozitifliği devam eden olgularla da karşılaşılabilen olup, CMV IgM primer enfeksiyon, reinfeksiyon veya reaktivasyon ayırımında yetersiz kalmaktadırlar ⁽¹⁾. CMV IgG'nin de pozitif olduğu durumlarda primer akut enfeksiyon ayırıcı tanısı için CMV IgG avidite testi, CMV PCR veya diğer ayırıcı testler çalışmaya eklenmelidir ⁽¹⁵⁾. CMV IgG avidite testinin mantığı "affinite matürasyonu"na dayanmaktadır. İnfeksiyonun başında virüs-spesifik IgG'nin antijene aviditesi düşükken, zamanla gelişen affinite matürasyonu sonucu IgG'nin aviditesi artmaktadır. Test primer enfeksiyonun olası etiyolojisini ve süresini belirlemede ve primer enfeksiyon ile reinfeksiyon, reaktivasyon ayırımında kullanılmaktadır. Primer enfeksiyon sonrası oluşmaya başlayan spesifik IgG

antikorlarının aviditelerinin, takip eden haftalar ve aylarda immun yanıtın maturasyonu ile progresif arttığı bilinmektedir ^(16,17). Antijenle ilk karşılaşmada, primer enfeksiyonda etkene karşı oluşan IgG antikorları önceleri düşük avidite gösterirken daha sonra olgunlaşarak gri zondan yüksek aviditeye geçiş gözlenir. İmmun sistemi normal kişilerde aviditenin olgunlaşması altı ayı bulmakta, ilk üç ayda düşük aviditeli antikorlar saptanırken, ikinci üç ayda antikor aviditesi giderek artarak altıncı aydan sonra yüksek aviditeli antikorlar bulunmaktadır ⁽¹⁸⁾. Olguda diffüz ensefalomyelit ile uyumlu semptomlar, radyolojik bulgular ve laboratuvar sonuçları saptanmıştır. Hastanın CMV enfeksiyon tanısı, farengit ile ilişkili ateş geçmişi, hepatit ve spesifik IgM ve IgG antikorlarının pozitif saptanmasına dayanmaktadır. Olgumuzda da anti-CMV IgG avidite testinin "grey-zone" olarak saptanması klinik uyum ve diğer laboratuvar verileri ile birlikte değerlendirildiğinde düşük aviditeden geçiş süreci olarak değerlendirilmiş olup, bu da yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon olduğu sonucunu doğurabilir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)'nin CMV saptanması için en duyarlı yöntem olduğu pek çok araştırmacı tarafından belirtilmektedir. Real time PZR teknolojisi temel olarak nükleik asit dizisinin eşzamanlı olarak çoğaltılması ve kantitasyonuna dayalı olup, çoğaltma ürünlerinin belirlenmesinde elektroforez gibi ayrı bir basamak kullanılmadığından hem zamandan kazanç sağlanılmakta hem de kontaminasyon riski en aza indirilmektedir. PZR CMV'nin ensefalit gibi ender komplikasyonları için yararlı bir tanı aracıdır. Pozitif sonuçlar tanı için anlamlı iken, birçok nedeni olabileceği için CMV DNA'nın negatif saptanması CMV enfeksiyonunu dışlamamaktadır. İnvaziv doku hastalığı olan bazı hastalarda virüs periferik kanda saptanabilir viral yük düzeyine sahip olmayabilir. Viral replikasyonun basılanmasına bağlı olarak saptama eşliğinin altında seviyeler veya örnekte bulunabilecek inhibitörler nedeniyle yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Yine yetersiz örnek alımı da test sonuçlarını geçersiz kılabilecek nedenler arasındadır. Bunun yanında viral

genomun prob bağlanma bölgesinde bulunabilecek mutasyonlar da negatif sonuçlara yol açabilmektedir (10,19-21). Tüm bu nedenler dolayısı ile PCR testi, CMV tanısı için tek kriter olarak kullanılmamalı, hastanın semptomları, klinik durumu ve diğer tanısal test sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir.

Moleküler testler CMV ilişkili SSS enfeksiyonlarının tanısı için en değerli testlerdir. CMV DNA kazanılmış immün yetmezlik olan bazı hastalarda saptanabildiği halde, immün sistemi normal hastalarda saptanamamıştır. Hastamızda da bakılan CMV DNA negatif olarak saptanmıştır. Aynı zamanda CMV DNA saptanması ile aktif SSS enfeksiyonu ve latent, replike olmayan virus ayrımı yapılamamaktadır (10,19). Bu nedenle, hastada SSS enfeksiyonu tanısı serolojik testler, MRG ve klinik bulgular ile konulmuştur.

SSS'nin demyelinizan hastalıklarının patolojisi çok açık olmayıp olguların yaklaşık olarak yarısında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü göze çarpmaktadır. Nöronal hücrelerin direkt enfeksiyonu, moleküler mimikri, lenfositlerin fulminan aktivasyonu ve periferik immün aktivasyon benzeri otoimmün mekanizmalar öne sürülen mekanizmalardır. Hastamızda BOS'ta CMV DNA negatifliği doğrudan virüs ile uyarılan nöronal hasar yerine immün aracılı nöronal hasarı göstermektedir. Merkezi sinir sisteminin akut demiyelinizan hastalıkları için tedavi seçenekleri kortikosteroidler, intravenöz immunglobulin ve plazmaferezi içerir. Daha az yan etkiye neden olduğu için Hastamıza intravenöz immunglobulin tedavisi ilk tercih olarak başlanmış olup, yetersiz nörolojik iyileşme nedeniyle tedaviye kortikosteroid eklenmiştir. İmmün sistemi normal hastalarda başlangıç tedavisinde antiviral tedavi önerilmemektedir. İmmün sistemi normal hastalarda antiviral tedavi ensefalit, BOS'ta PZR ile saptanmış CMV DNA pozitifliği ve başvuru sonrası hastalığın ilerlemesi durumlarında uygulanmaktadır. Hastamızda diffüz serebral ve spinal kord tutulumuna bağlı myelit bulguları ve ensefalopatiji de içeren ciddi belirtiler saptandığı için Gansiklovir tedavisine başlanmıştır.

Sonuç olarak, immün sistemi normal çocuklarda

diffüz ensefalomyelit etkenlerinden olan CMV'nin tanısı oldukça zor olup, serolojik, virolojik, radyolojik ve klinik bulgulara dayalı olarak tanı konmaktadır. İmmün sistemi normal hastalarda CMV ilişkili nörolojik bozuklukların tedavisi amacıyla en iyi protokolün değerlendirilmesi için daha fazla hasta verisine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Colak D. İnsan Sitomegalovirüsü, pp:1549-1563. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): Manual of Clinical Microbiology. 2009, 9th ed. ASM Press, Washington.
2. Crumpacker CS, Zhang JL. Cytomegalovirus, pp:1971-1987. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
3. Bonnet F, Neau D, Viallard JF, Morlat P, Ragnaud JM, Dupon M, et al. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne* 2001;152:227-235.
4. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004;11:57A-64A.
5. Stagno S. Cytomegalovirus, pp: 1066-1069. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. 2004, 17th ed. WB Saunders Company, Philadelphia.
6. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003;67:519-524.
7. Skoldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, Sabri F, Forsgren M, Andersson B, Linde A, Strannegard O, Studahl M, Hagberg L, Rosengren L. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol* 2006;253:163-170. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0941-6>
8. Kupila L, Vuorinen T, Vamionpaa R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurol* 2006;66:75-80. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000191407.81333.00>
9. Maschke M, Kastrup O, Diener CH. CNS manifestations of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002;16(5):303-315. <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200216050-00003>
10. DeBiasi RL, Tyler KL. Molecular Methods for Diagnosis of Viral Encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):903-925. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.17.4.903-925.2004>
11. Fenichel GM. Paraplegia and Quadriplegia; pp:255-271. Clinical Pediatric Neurology. A Signs and Symptoms Approach. 2005, 5th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia.
12. Fux CA, Pfister S, Nohl F, Zimmerli S. Cytomegalovirus-associated acute transverse myelitis in immunocompetent adults. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(12):1187-1190. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2003.00796.x>
13. Zaguri R, Shelef I, Ifergan G, Almog Y. Fatal acute disseminated encephalomyelitis associated with cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep* 2009; bcr 07.2008.0443.
14. Luttmann S, Husstedt IW, Luger N, et al. Cytomegalovirus

- encephalomyelomeningoradiculitis in acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect* 1997;35:78-81.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(97\)91121-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(97)91121-X)
15. Bahar İH, Karaman M, Kırdar S, Yılmaz Ö, Celiloğlu M, Mutlu D. The importance and validity of anti-Toxoplasma gondii IgG, IgM, IgA antibodies and IgG avidity tests in the diagnosis of Toxoplasmosis infection during pregnancy. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2005;29:76-79.
 16. Grangeot-Keros L, Cointe D. Diagnosis and prognostic markers of HCMV infection. *J Clin Virol* 2001;21:213-221.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532\(00\)00164-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532(00)00164-5)
 17. Kutlu SS, Çelikbaş AK. İnfeksiyon Hastalıklarında IgG Avidite Testinin Değeri. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17(3):365-368.
 18. Özekinci T, Suay A, Kardeşahin O, Akpolat N. The Value of CMV and Rubella IgG Avidity Tests in the Diagnosis of Cytomegalovirus (CMV) and Rubella Infections in Pregnant woman. *Biotechnol and Biotechnol Eq* 2005;19(3):139-144.
<http://dx.doi.org/10.1080/13102818.2005.10817242>
 19. Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, Buckwalter SP, Jones MF, Vetter EA, et al. Real-Time PCR in Clinical Microbiology: Applications for Routine Laboratory Testing. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):165-256.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.19.1.165-256.2006>
 20. Kulkarni A, Westmoreland D, Fox JD. Molecular based strategies for assessment of CMV infection and disease in immunosuppressed transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:179-186.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00227.x>
 21. Gökahmetoğlu S, Yağmur G, Sarıgüzel FM, Deniz E. Riskli Hastaların Periferik Kan Örneklerinde Sitomegalovirus Varlığının “Shell Vial” Hücre Kültürü, Antijenemi Testi ve Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(2):288-295.