

LÖSEMİ VE LENFOMALI HASTALARDA CYTOMEGALOVİRUS (CMV) IgM ve IgG ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet BITİRGEN *, Dr. İnci TUNCER **, Dr. Murat GÜNAYDIN ***,
Dr. Ümran ÇALIŞKAN ****, Dr. O. Seyfi ŞARDAŞ *****, Dr. A. Zeki ŞENGİL *****,
Dr. Doğan ÇİFTÇİ *****, Dr. Dursun ODABAŞ*****

ÖZET

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Çocuk Hastalıkları ve Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji-Onkoloji Kliniklerinde yatan lösemi ve lenfomalı 102 hasta üzerinde yapılmıştır. Alınan kan örneklerinde Cytomegalovirus IgM ve IgG antikorları enzymlenmiş immunosorbent assay (ELİSA) metodu ile araştırılmıştır. serolojik tetkikler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ELİSA laboratuvarında yapılmıştır. 69 lösemi ve 33 lenfoma hastasında bulunan sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Lösemili hastaların 7'si (%10.15), lenfomalı hastaların 1'i (%3.03) CMV-IgM bakımından seropozitifli. CMV-IgG seropozitifliği ise lösemili hastaların 35'inde (%50.72), lenfomalı hastaların 13'ünde (%39.39) görüldü. 50 kişilik kontrol grubunda ise CMV-IgM seropozitifliği 1 hastada (%2), CMV-IgG seropozitifliği ise 25 hastada (%50) saptanmıştır. Sitostatik kemoterapi almayan hastalardan 2'sinde (%6.25) CMV-IgM, 13 hastada (%40.63) CMV-IgG antikorları saptanmıştır. Sitostatik kemoterapi uygulanan hastalardan 6'sında (%8.75) CMV-IgM, 35'inde (%50) CMV-IgG antikorları pozitif bulunmuştur. İstatiki olarak; kontrol gruba göre lösemi hastalarında CMV-IgM seropozitifliği anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Lenfoma hastalarında ise fark yoktu ($p > 0.05$). IgG antikorları bakımından ise lösemi ve lenfoma hastalarıyla normal kontrol grup arasında fark bulunamadı ($p > 0.05$). sitostatik ilaç alan hastalarla almayanlar arasında da fark yoktu ($p > 0.05$).

SUMMARY

The Investigation of Cytomegalovirus (CMV) IgM and IgG Antibodies in Leukemic and Lymphoma Patients

This study included 102 leukemic and lymphoma patients who were treated in Internal Medicine Clinic, pediatric Clinic of Selçuk University Medical Faculty and Hematology Clinic of İbn-İ Sina Hospital of Ankara University. CMV-IgM and IgG antibodies were investigated with the enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) method on the blood samples. The serologic examinations were made in Microbiology ELİSA laboratory of Selçuk University Medical Faculty. The findings in 69 leukemic and 33 lymphoma patients compared with the control group. CMV-IgM seropositivity was found in 7 leukemic patients (10.15%) and 1 lymphoma patient (3.03%). CMV-IgG seropositivity was found in 35 leukemic patients (50.72%) and 13 lymphoma patients (39.39%). CMV-IgM seropositivity of control group was found in 1 patient (2%) and CMV-IgG seropositivity was found in 25 patients (50%). CMV-IgM seropositivity was found in 2 patients (6.25%) and CMV-IgG in 13 patients (40.63%) who were not treated with cytostatic chemotherapy. CMV-IgM seropositivity was

* S.Ü. Tıp Fak. Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi, Yrd. Doç.

** S.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.B.D., Yrd. Doç.

*** S.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.B.D. Araş. Gör.

**** S.Ü. Tıp Fak. Çocuk Hast. A.B.D. Doç.

***** Ankara Ü. T.F. İbn-İ Sina Hast. Hematoloji Kl., Prof.

***** S. Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.B.D. Öğr. Gör.

***** S.Ü. Tıp Fak. İç Hast. A.B.D. Araş. Gör.

***** S.Ü. Tıp Fak. Çocuk Hast. A.B.D. Yrd. Doç.

found in 6 patients (8.75%) and CMV-IgG in 35 patients (50%) in the patients who were treated with cytostatic chemotherapy. Statistically, CMV-IgM seropositivity in leukemic patients was higher than in the control group ($p<0.05$). But there wasn't a significant difference in lymphoma patients ($p>0.05$). There wasn't a difference between all patients and control group for CMV-IgG ($p>0.05$). No significant difference was between the patients treated with cytostatic chemotherapy and the patients not treated ($p>0.05$).

GİRİŞ

Cytomegalovirus (CMV) infeksiyonları hemen her yaşta, herkesde görülebilen ve genellikle asemptomatik seyreden bir infeksiyondur. CMV ile ilk kez karşılaşan kişilerde viremi ile karakterize primer infeksiyon oluşur. Bu durum genellikle asemptomatiktir. Bir süre sonra CMV çeşitli hücrelerin (Ör. lökositlerin) içinde latent hale geçerler. Bu devrede hastanın kanında CMV'e karşı yapılmış antikorlar vardır. Bunlar hücre içindeki CMV'ler üzerinde etkili olmazlar. Sadece virüsün hücre dışına çıkıp yayılmasını önlerler. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağından itibaren seropozitifliğin arttığı, 30 yaşına kadar toplumun %40-55'inin seropozitif hale geldiği görülmüştür (1, 2, 3).

İmmün sistemin çeşitli nedenlerle zayıfladığı durumlarda latent viruslar reaktif olabilirler. Reaktivasyonda ortaya çıkan bu infeksiyonların da çoğu asemptomatiktir. Ancak immün sistemleri ileri derecede baskılanmış kişilerde (İmmünoşüpressif alanlar, malign hastalıkları olanlar, AIDS'liler) gerek primer gerekse reaktif infeksiyonlar çok ağır hatta fatal seyreder. Bu hastalarda en sık pnömoni, hepatit, korioretinit, morbiliform döküntüler, eksudatif tonsillit, santral sinir sisteminin tutulması görülmektedir (1, 2, 4, 5, 6). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda görülen CMV infeksiyonu primer infeksiyondan ziyade reaktivasyondur (1, 2, 7, 8). Virus izolasyonu veya serokonversiyona bağlı olarak lösemi ve lenfomalı hastalarda akut CMV infeksiyon oranı %2-27 arasında görüldüğü bildirilmektedir (1, 4, 9, 10). Hastalığın maligniteli hastalarda normale göre sık görülmesinde sitostatik kemoterapinin (9, 10, 11, 12) bizzat hastalık nedeniyle immün sistemin baskılanmasının (6, 10) ve yapılan kan transfüzyonlarının rolü olduğu bildirilmektedir (2, 4, 13, 14).

Akut hastalığın teşhisinde virüs izolasyonu (1, 4) en kesin metod ise de, teşhis daha ziyade serolojik olarak IgM antikorlarında anlamlı yükselmenin gösterilmesi ile konmaktadır (2, 3, 4, 15, 16, 17). IgM tayininde ELISA metodu en duyarlı testlerden biridir (3, 16, 18).

Biz çalışmamızda lösemi ve lenfomalı hastalarda enzyme-linked immünosorbent assay (ELISA) metodu ile IgM ve IgG seropozitiflik insidansını araştırdık. Radyoterapi ve kemoterapinin seropozitiflik üzerine etkisini inceledik.

MATERYAL ve METOD

Araştırma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları, Çocuk hastalıkları, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Kliniklerinde yatan kesin lösemi ve lenfoma tanısı almış 102 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, protokol no'su, teşhisi, kemoterapi-radyoterapi alıp almadıkları ve kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı kaydedildi. Hastalardan alınan kan örneklerinin tetkik ve değerlendirilmesi Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ELISA laboratuvarında yapıldı. Kan numunelerinin serumları ayrıldıktan sonra -20° 'da dondurulup çalışılncaya kadar saklandı. CMV-IgM ve IgG antikor düzeyleri enzyme-linked immünosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tayin edildi (19, 20).

Çalışma Labsystems Uniskan II spektrofotometresinde (405 nm) Labsystems Cytomegalovirus IgM ve IgG enzyme immuno assay (EIA) test kiti ile yapıldı. CMV-IgG test kiti normal değerleri testin prospektüsünde belirtildiği şekilde 0-20 Enzyme Immuno Unit (EIU) negatif, 20-40 EIU şüpheli pozitif, 40 EIU üzeri pozitif olup, CMV IgG EIA test kiti değerleri 0-10 EIU negatif, 10-19 EIU şüpheli, 20-49 EIU düşük pozitif, 50-100 EIU pozitif, 100 EIU üzeri kuvvetli pozitif olarak kabul edildi.

Rheumatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA)'a bağlı olarak ELISA yöntemi ile IGM tayininde yalancı pozitiflik olup olmadığını kontrol için tüm hasta serumlarında RF tayini yapıldı. RF tayininde latex agglütinasyon metodu (Cromotest-Laboratorios knickerbocker, Espana) test kiti kullanıldı. Hasta gruptan CMV-IgM pozitif olanlara ait kan örnekleri ANA yönünden incelendi (Düzen Lab. Ankara). Kontrol grubu olarak herhangi bir infeksiyon belirtisi olmayan sağlıklı 50 kişi seçilerek bunlara ait kan örneklerinde CMV-IgM ve IgG tayinleri yapıldı. Sonuçlar hastalardan elde edilen verilerle karşılaştırıldı. İstatistiki hesaplamalarda Chi-Square testi kullanıldı (22).

BULGULAR

İncelenen 102 hastanın 69'u lösemi, 33'ü lenfomaydı. Hastaların 59'u erkek, 43'ü kadındı. Genel yaş ortalaması 35.8, lösemili yaş ortalaması 32.4, lenfomalı yaş ortalaması 43.2 idi. Hastaların teşhislerine göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

TABLO-I

Hastaların Teşhislerine Göre Dağılımı

| Hastalık | Hasta Sayısı | Hastalık | Hasta Sayısı |
|--------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| Akut Myelositer Lösemi | 26 | Hodgkin Lenfoma | 18 |
| Akut Lenfositer Lösemi | 22 | Nonhodgkin Lenfoma | 14 |
| Hairy Cell Lösemi | 3 | Mycosis Fungoides | 1 |
| Eritro Lösemi | 1 | | |
| Kronik Myelositer Lösemi | 12 | | |
| Kronik Lenfositer Lösemi | 5 | | |
| TOPLAM LÖSEMİ | 69 | TOPLAM LENFOMA | 33 |

İncelenen 69 lösemili hastanın 7'sinde CMV-IgM antikor, 35'inde CMV-IgG antikor pozitif bulundu. 34 hasta ise seronegatifdi. Sonuçlar toplu olarak Tablo 2'de görülmektedir.

TABLO-II

Lösemili ve Lenfomalı Hastaların CMV-IgM-ve CMV-IgG Seropozitiflik Durumları

| Hastalık | Olgu Sayısı | CMV | | CMV | | Seronegatif |
|---------------|-------------|----------|-------------------------|-----------|---------------------------|-------------|
| | | IgM | % | IgG | % | |
| Lösemi | 69 | 7 | 10.15 (7/69) | 35 | 50.72 (35/69) | 34 |
| Lenfoma | 33 | 1 | 3.03 (1/33) | 13 | 39.39 (13/33) | 20 |
| Toplam | 102 | 8 | 7.84 (8/102) | 48 | 47.06 (48/102) | 54 |

Lösemili hastaların %50.72'si, lenfomalı hastaların %39.39'u IgG bakımından seropozitif bulundu. IgM bakımından ise lösemililer %10.15, lenfomalılar ise %3.03 oranında seropozitif bulundu. Her iki grup hasta beraber göz önüne alındığında 102 hastanın 48'i (%47.06) IgG bakımından seropozitifdi. IgM bakımından ise 8'i (% 7.84) seropozitifdi.

İncelenen hastaların yaş durumlarına göre hasta sayısı ve seropozitiflikleri Tablo 3'de görülmektedir.

TABLO-3

Lösemi ve Lenfomalı Hastaların Yaş Gruplarına Göre Hasta Sayısı v Seropozitiflik Durumu

| Yaş Grubu | Hasta Sayısı | CMV-IgM (+) | CMV-IgG (+) |
|-----------|--------------|-------------|-------------|
| 0-10 | 11 | - | 2 |
| 11-20 | 15 | 2 | 7 |
| 21-30 | 18 | 3 | 11 |
| 31-40 | 18 | 1 | 9 |
| 41-50 | 15 | - | 9 |
| 51-60 | 18 | 2 | 8 |
| 61-70 | 3 | - | 1 |
| 71-80 | 3 | - | 1 |
| 81-90 | 1 | - | - |
| TOPLAM | 102 | 8 | 48 |

Hastaların sitostatis kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) alıp almama durumlarına göre seropozitiflik durumları da incelendi. Kemoterapi-redyoterapi almayan 32 hastadan 2'sinde (%6.25) CMV-IgM seropozitifliği görüldü. bu hastaların 13'ünde (%40.63) CMV-IgG seropozitifliği vardı (Tablo 4).

TABLO-4

Sitostatik Kemoterapi-Radyoterapi uygulanmayan hastalarda CMV Sepopozitiflik Durumu

| Hastalık | KT-RT Almayan olgu sayısı | IgM | Seropozitiflik IgG |
|------------|---------------------------|----------|--------------------|
| Lösemi | 21 | 1 | 8 |
| Lenfoma | 11 | 1 | 5 |
| TOPLAM (%) | 32 | 2 (6.25) | 13 (40.63) |

Sitostatik kemoterapi-radyoterapi uygulanan 70 hastanın 6'sında (%8.75) CMV-IgM, 32'sinde (%50) CMV-IgG seropozitifliği vardı (Tablo 5)

TABLO-5

Sitostatis Kemoterapi-Radyoterapi uygulanmayan hastalarda CMV Sepopozitiflik Durumu

| Hastalık | KT-RT Almayan olgu sayısı | IgM | Seropozitiflik IgG |
|------------|---------------------------|----------|--------------------|
| Lösemi | 48 | 6 | 27 |
| Lenfoma | 22 | - | 8 |
| TOPLAM (%) | 70 | 6 (8.75) | 35 (50) |

Çalışmaya alınan lösemi ve lenfomalı tüm hasta kan örneklerinde Rheumatoid faktör (RF) araştırıldı. Böylece CMV-IgM pozitif hastalarda RF'ye bağlı yalancı pozitiflik ihtimali üzerinde duruldu. 9 hastada RF pozitif bulundu. Fakat RF pozitif hastalarda CMV-IgM negatifti.

CMV-IgM pozitif bulunan 8 hastada ANA araştırıldı. Bunların hepsinde ANA negatif bulundu. CMV-IgM pozitif bulunan hastalara ait bilgiler Tablo-6'da görülmektedir.

TABLO-6
IgM Pozitif Hastaların Teşhis Tedavi Durumları ve Seropozitiflik Değerleri

| Olgular | Teşhis | Kİ | RF | Transfüzyon | CMV IgM | (ELISA)EIU IgG |
|-------------------------------------|--------------------|--|----|-------------|---------|----------------|
| 1-M.A. 23 y, K. Prot.No: 288315 | ALL | Prednison Oncovin Adriamicin | + | - | 45.2 | 65.0 |
| 2-R.U.24 y, K. Prt. No: 2136 | AML | - | - | + | 41.6 | 86.8 |
| 3- M.Y. 26 y, E. Prt.No: 326740 | ALL | Vincristin Prednison Mitozantron | - | - | 108 | 67.6 |
| 4- H.U. 17 y, E. Prt. No: 308241 | AML | Adriamycin Thioguanin Alexan | - | + | 57 | 130 |
| 5- R.Ö. 15 y, K. Prt. No: 2106 | ALL | Adriamycin Oncovin Prednison | - | - | 46 | 90.6 |
| 6- M.e. 59 y, K. Prt. No: 290782 | ALL | Oncovin Prednison Endoxan Crasnitin | + | + | 91 | 130 |
| 7- N.Y. 58 y, E. Prot.No: 294760 | KLL | Leukeran Prednison | - | - | 46 | 36.6 |
| 8- O.V. 40 y, E. Prt. No: 2044 | Mycosis Fungoid | - | - | - | 66 | 82.3 |

Kontrol amacıyla herhangi bir infeksiyon belirtisi olmayan sağlıklı 50 kişiden kan örnekleri alınarak ELISA yöntemi ile CMV IgM ve IgG antikorları araştırıldı. Kontrol grubunun 25'i kadın 25'i erkekti. Yaş ortalamaları 34 idi. Kontrol grubunda 1 vakada (%2) CMV IgM pozitif bulundu. CMV-IgG seropozitifliği ise %50 oranında bulundu. IgM pozitif olan kontrol olgusunda RF ve ANA negatifti. Kontrol grubuna ait sonuçlar tablo 7 de görülmektedir.

TABLO-7
Kontrol grubunda CMV seropozitiflik durumu

| Olgu sayısı | Seropozitiflik | | Seronegatif |
|-------------|----------------|-----|-------------|
| | IgM | IgG | |
| 50 | 1 | 25 | 25 |
| % | 2 | 50 | 50 |

Not: CMV IgM pozitif kontrol olgusunda aynı zamanda IgG antikoruna da pozitif idi.

Lösemi ve lenfomalı hastaların seropozitiflik durumlarıyla kontrol grup sonuçları istatistiki olarak karşılaştırıldığında lösemili hastalarda bulunan CMV-IgM seropozitifliği (%10.15), kontrol gruba göre (%2) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Buna karşılık lenfomalı hastalardaki CMV-IgM seropozitifliği (%3.03) ile kontrol grup (%2) arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). CMV-IgG bakımından lösemi hastalarıyla (%50.72) kontrol grup (%50) arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Aynı şekilde lenfoma hastalarıyla (%39.39) kontrol grup (%50) arasındaki fark da istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Sitostatik ilaç alan ve almayan hastalarda CMV-IgM ve IgG bakımından seropozitiflik oranları da anlamlı olarak farklı değildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Normal popülasyonda hemen her yaşta görülebilen ve genellikle asemptomatik seyreden CMV enfeksiyonu immün sistemin baskılandığı hastalarda bazen asemptomatik, bazen ise ağır komplikasyonlarla seyretmektedir (1, 2, 4, 5, 6, 21). Maligniteli hastalarda görülen bu enfeksiyon primer enfeksiyondan ziyade immün sistemin baskılanması sonucu latent olarak bulunan virüsün reaktif olması ile meydana gelir (1, 2). Akut enfeksiyon oluşturan virüs endojen kaynaklı olabildiği gibi transfüzyon yolu ile de vücuda girebilir (2, 4, 13, 14). Normal popülasyonda geçirilmiş enfeksiyona ait seropozitiflik (CMV-IgG) yaşla orantılı olarak artmaktadır. Bazı araştırmacılar erişkinde %40-55 civarında seropozitiflik bulmuşlardır (2, 4, 13, 14). Maligniteli hastalarda ise akut enfeksiyonun normale göre daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (1, 4, 21). Yapılan çalışmalarda lösemi ve lenfomalı hastalarda akut CMV enfeksiyon oranının %2-27 arasında görüldüğü, lösemili hastalarda enfeksiyon sıklığının lenfomalı hastalardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (5, 10, 14).

Biz yaptığımız çalışmada kontrol grupta CMV-IgM seropozitifliğini %2 bulduk. Buna karşılık lösemili hastalarda CMV-IgM seropozitifliği %10.15 idi. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0.05$). CMV-IgG seropozitifliğini kontrol grupta %50, lösemililerde %50.72, lenfomalılarda %47.06 olarak bulduk. Her iki hasta grubu ile kontrol grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hasta grupta CMV-IgG oranı ile kontrol grup arasında fark olmaması ve lösemili hastalarda CMV-IgM'in yüksek bulunması; literatür bilgileri ile uygunluk göstermekte ve enfeksiyonun reaktivasyon sonucu oluştuğunu göstermektedir. Literatürde hem lösemi hemde lenfomalı hastalarda akut CMV enfeksiyonunun yüksek görüldüğü bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda lenfoma hastalarıyla (%3.03), kontrol grup (%2) arasında CMV-IgM bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu konuda daha güvenilir sonuca varabilmek için daha geniş hasta serilerinde

çalışma yapılması kanaatindeyiz.

Cytomegalovirus infeksiyonunun oluşmasında immün sistemin baskılanmasının önemli rolü vardır. İmmün sistemin baskılanmasında bizzat hastalığın kendisinin (6, 10) ve sitostatik kemoterapinin önemli rolü olduğu bildirilmektedir (9, 10, 11, 12). Kan transfüzyonu yapılması da infeksiyon insidansını artırmaktadır (2, 4, 13, 14).

Biz çalışmamızda sitostatik kemoterapi almayan hasta grubunda CMV-IgM seropozitiflik oranını %6.25, kemoterapi alan grupta ise %8.75 bulduk. Aradaki fark istatistiki olarak önemli değildi ($p>0.05$). Bu durum reaktivasyona bağlı infeksiyonun tek bir faktöre bağlı olmamasıyla açıklanabilir. Fakat CMV-IgM pozitif 8 hastadan 6'sının sitostatik kemoterapi almış olması dikkat çekiciydi.

ELISA metodu ile CMV-IgM tayininde, romatoid faktör ve antinükleer antikor varlığında yalancı pozitiflikler görüldüğü bildirilmektedir (2, 15, 18). Biz incelediğimiz tüm hastalarda RF tayini yaptık; RF pozitif 9 hastamız CMV-IgM bakımından seronegatifdi. ayrıca CMV-IgM pozitif kan örneklerinde antinükleer antikor (ANA) da araştırarak yalancı pozitiflik ihtimalini ortadan kaldırmaya çalıştık.

Çalışmamızda lösemi ve lenfoma gibi immün sistemin baskılandığı hastalarda CMV infeksiyonunun önemine dikkatleri çekmek istedik. Bu tür hastalarda virüs izolasyonu, daha uzun süreli serolojik takip ve daha çok hasta grubunda araştırmalar yapılması ile CMV infeksiyon riskinin daha iyi belirleneceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Furukawa T., Funamoto Y., Ishida S., Kamiya H.: The importance of primary cytomegalovirus infection in childhood cancer. *Eur. J. Pediatr.* 146(1): 34-37, 1987.
2. Kanra G., Yurdakök M., Çakır S.: Sitomegalovirus infeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi* 9(4): 341-350, 1988.
3. Preiksaitis J.K., Brown L, Mc Kenzie M.: The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression. *J. Infect. Dis.* 157(3): 523-529, 1988.
4. Cox F., Hughes W.: Cytomegaloviremia in children with acute lym phocytic leukemia. *J. Pediatr.* 87: 190-193, 1975.
5. Mayo D., Rapp F.: Acute cytomegalovirus infections in leukemic mice. *Infect Immun.* 29(2): 311-315, 1980.
6. Onul M., Bitirgen M.: Hematolojik maligniteli hastalarda sık görülen infeksiyon etkenleri. *Türkiye Klinikleri* 5(3): 232-236, 1985.
7. Craft A.W., Raid M.M., Gardner E.: Virus infection in children with acute lymphoblastic leukemia. *Arch. Dis. Child.* 54:755-759, 1979.
8. Duvall C.P., Casazza A.R., Grimles P.M. et al.: Recovery of cytomegalovirus from adults with neoplastic disease. *Ann. Intern. Med.* 64:531-541, 1966.
9. Luna M.a., Lichtiger B.: Disseminated toxoplasmosis and cytomegalovirus infection complicating Hodgkin disease. *Am.J.Clin. Pathol.* 55: 499-505, 1971.
10. Sullivan M.P., Hanshaw J.B., Cangir A., Butler J.J.: Cytomegalovirus complement-fixation antibody levels of leukemic children. *J.A.M.A.* 206:569-574, 1968.
11. Feld R., Bodey G.P.: infections in patients with malignant lymphoma treated with combination chemotherapy. *Cancer* 39: 1018-1025, 1977.

12. Louria D.B.: Controversies in the management of infectious complications of neoplastic disease. Am. J.Med. 76: 414-420, 1984.
13. Chou S., Kim D.Y., Norman D.J.: Transmission of cytomegalovirus by pretransplant leukocyte transfusions in renal transplant candidates. J.Infect. Dis. 155: 565-567, 1987.
14. Wilhelm J.A.: Thi risk of transmitting cytomegalovirus to patients receiving blood transfusions. J.Infect. Dis. 154: 169-171, 1986.
15. Chou S., Kim D.Y., Scott K.M., Sewell D.L.: Immunoglobulin M to Cytomegalovirus in primary and reactivation infections in renal transplant recipients. J.Clin. Microbiol. 25:52-55, 1987.
16. Demmler G.J., Six H.R., Hurst S.M., yow M.D.: enzyme-linked immonosorbent assay for the detection of IgM class antibodies to Cytomegalovirus. J. Infect. Dis. 153 (6): 1152-1155, 1986.
17. Henson D., Siegel S.e., Fuccillo D.A. et al.: Cytomegalovirus infections during acute childhood leukemia. J. Infect. Dis. 126(5): 469-481, 1972.
18. Sever J.L.: TORCH tests and what they mean. Am. J. Obstetr. Gyn. 152(5): 495-498, 1985.
19. Cappel R., De Cuyper f., De Brackeleer J.: Rapid detection of IgG and IgM antibodies for Cytomegalovirus by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Arch. Virol. 58: 253-258, 1978.
20. Krishna R.V., Meurman O.H., Ziegler T., Kredi U.H.: Solid phase enzyme immunoassay for determination antibodies to Cytomegalovirus. J.Clin. Microbiol. 12:46-51, 1980.
21. Armstrong D., Haghabin M., Balakrishnan S.L., Murphy M.L: Asymptomatic Cytomegalovirus infection in children with leukemia. Am.J.Dis.Child. 122:404-407, 1971.
22. Düzgüneş O., Kesici T., Gürbüz F.: İstatistik Metodları, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakoltesi Yayınları. No: 861, ankara, 126-129, 1983.