



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Neonatoloji Bilim Dalı
Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi
Olgu Sunumu

14 Ekim 2020 Çarşamba

Ar. Gör. Dr. Gözde Örgen
Uzm. Dr. Tuba Kasapbaşı Gök



OLGU

- 40 günlük erkek hasta
- **Yakınması** :Hipoglisemi, kolestaz, beslenememe

Öyküsü

- 33 yaş sağlıklı annenin G3P2Y2D1K0 gebeliğinden (IUBG,SAT:34 gh,USG:30 gh ile uyumlu) C/S ile dış merkezde 1.630 g doğan erkek bebek.
- Doğum sonrası solunum sıkıntısı ve hipoglisemisi nedeniyle entübe olarak özel bir tıp merkezinde YDYBÜ'ye yatırılmış.

- Dış merkezde solunum sıkıntısı nedeniyle takibinde hipoglisemileri (<30 mg/dl) gelişmiş. Glukoz infüzyon hızı (4 mg/kg/dk) artırılmadan hastaya glukagon ve diazoksit tedavileri başlanmıştır.
- Hipoglisemisinin tekrarlaması üzerine c-peptit, insülin ve kortizol seviyeleri değerlendirilmiştir. Patoloji saptanmamıştır.
- Enteral beslenmeye geçilememiştir. Bu sırada sepsis ve nekrotizan enterokolit tabloları gelişmiştir

- Postnatal 37. günde beslenme bozukluğu, kolestazi devam eden, yüksek glukoz infüzyon hızı ve diazoksit tedavisine rağmen dirençli hipoglisemileri olan hasta, çocuk gastroentoloji servisimize sevk edilmiş.

Öyküsü-Servis Yatışında

- İdrarda bakılan redüktan madde pozitif olduğundan laktozsuz mama ile beslenmeye geçilmiş, Galaktozemi için (GALT testi) örnek gönderilmiş.
- Hipoglisemileri aralıklı devam eden hastanın hipoglisemi yönünden izlemi yapılmış.

- Hastamız postnatal 40. günde ağırlığı 2.100 g olarak, oda havasında Yenidoğan Yoğun Bakım Servisimize aktarıldı.

SOYGEÇMİŞ:

- **Anne:** 32 yaş, SS
- **Baba:** 35 yaş, SS
- **1. çocuk:** 6 yaş, kız, SS
- **2.çocuk:** Hastamız, erkek (ikiz eşi 6. GH'de abortus)
- Anne ve baba arasında akrabalık yok.
- Ailede bilinen hastalık yok.

Fizik Muayene

Ateş: 36 °C

SPO2: %97

SS: 62/dk

TA: 83/46 (63) mmHg

KTA: 130/dk

Baş çevresi: 33,5 cm (10-50 p)

Boy: 49 cm (10-50 p)

Ağırlık: 2.100 g (<3 p)

Fizik Muayene

Genel durum: Orta-iyi. Bilinç açık.

Ön fontanel 1,5x1,5 cm açık, normal bombelikte

Deri: **Turgoru azalmış, cilt rengi ikterik.** KDZ <2 sn.

Baş ve boyun: Saç ve saçlı deri doğal. LAP yok.

Gözler: IR+/.Göz hareketleri doğal. **Skleralar ikterik.**

KBB: Tonsillo-orofarenks doğal.

KVS: S1+S2 doğal. Ek ses ve üfürüm duyulmadı.

Solunum Sistemi: Dinlemekle doğal. Ral, ronkus yok.

Batın: **Distandü**. Defans yok . Rebound yok .HSM yok.

Ekstremiteler: Kas kitlesi doğal. Periferik nabızlar açık. **Pretibial
ödem +/+**

Nöromuskuler sistem: Hipotonik .DTR+//+ Emme+ Yakalama+
Moro +

Genital muayene: Haricen erkek. **Bilateral inguinal herni+**

Diğer sistem muayenelerinde özellik yok.

Laboratuvar Bulguları:

- Beyaz küre: 5.778 /mm³
- Nötrofil: 1.182 /mm³
- Hg: 10 g/dl
- MCV: 83,4 fL
- Plt: 154.000 /mm³
- Total bilirubin: 19,1 mg/dl
- Direkt bilirubin: 9,4 mg/dl
- AST: 492 U/L
- ALT: 260 U/L
- INR: 1.12
- TİT: Normal
- İdrarda redüktan madde:
Pozitif

Patolojik Bulgular ★

- ❖ Simetrik SGA
- ❖ Kilo alamama
- ❖ Kolestaz tablosu
- ❖ (ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin yükseliği)
- ❖ Hipoglisemi
- ❖ Beslenememe
- ❖ İdrarda redüktan madde +



ÖN TANILAR ?

ÖN TANILAR

- Galaktozemi
- Biliyer atrezi
- Neonatal hepatitler
- Metabolik hastalıklar
- Doğuştan TORCH-S enfeksiyonları
- Endokrinopatiler

- Hipoglisemi yönünden izleme alınan bebeğin kan şekeri takip edilerek beslenmesi ayarlandı.
- Ağır simetrik SGA, dirençli hipoglisemi, kolestazi ve hepatik fonksiyon bozukluğu nedeniyle tetkikleri yapıldı.
- CMV IGM : negatif - CMV IGG : 107 pozitif
(annenin CMV IGM : negatif - CMV IGG : 120 pozitif)

40 günlük bir bebekte bu sonuçlarla
doğuştan (konjenital) CMV enfeksiyonu
diyebilir miyiz ?

- Transfontanel ultrasonografisinde bilateral ventriküller 7 mm olup, periventriküler kalsifikasyon saptandı.
- Bu nedenle konjenital CMV enfeksiyonu düşünüldü.
- İdrar CMV PCR (25.256 IU/ml) ve plazma CMV PCR (17220 IU/ml) pozitif olarak saptandı.
- Görme ve işitme taramaları normal.

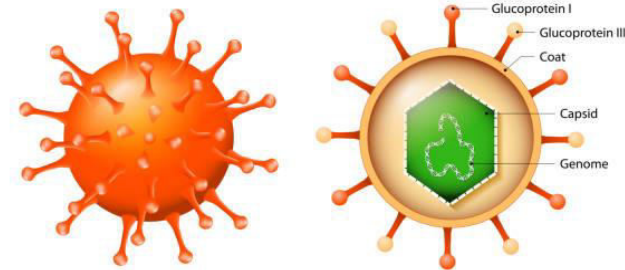
Sitomegalovirüs (*Cytomegalovirus*, CMV)

- İlk kez tükürük bezlerinden izole edilmiş çift sarmallı DNA virüsüdür.
- β -herpes virüs ailesinden, insan herpesvirüs 5 (HHV-5)
- Yavaş çoğalan bir virüs olup, yalnızca insanlar için patojen.
- Genetik olarak farklı suşları bulunmakta

Birincil enfeksiyon

İkincil enfeksiyon

CYTOMEGALOVIRUS



- CMV enfeksiyonu en yaygın ve ciddi konjenital enfeksiyonlardan biridir.
- İnsidans % 0,3 ile % 0,7 arasında değişmektedir.
- Bireylerin % 40-90'ı geç yetişkinlikte CMV enfeksiyonu geçirmiştir. CMV seronegatif kadınlar hamilelik sırasında birincil CMV enfeksiyonu yönünden risklidir.
- Bütün yenidoğanların ise yaklaşık %1'inde CMV enfeksiyonu izlenir.

- Doğurgan yaştaki kadınlarda CMV seropozitifliği %45-100 arasındır.
- Gebelik süresince yeni enfeksiyonun gelişme riski %1-7
- Gebelikte primer CMV enfeksiyonlarının büyük kısmı belirtsizdir ya da ayırt ettirici olmayan klinik bulgular izlenir.

- CMV enfeksiyonu geçirmiş kadınlarda endojen suşun yeniden aktivasyonu veya yeni bir CMV suşu ile yeniden enfekte olması nedeniyle primer olmayan bir enfeksiyon (sekonder enfeksiyon) da doğuştan (konjenital) CMV enfeksiyonuna yol açabilir.

- İleriye dönük bir çalışmada doğumdan sonra yaklaşık 12.000 bebekten alınan tükürük örneğinde, % 0,37'i konjenital CMV enfeksiyonu için kanıt oluşturmuştur. Bunların % 52'si primer sonrası ve % 48'i de primer olmayan bir enfeksiyonu takiben oluşmuş ve sırasıyla %21 ve % 19'u semptomatik saptanmış.

Annede gebelikte birincil enfeksiyon ya da tekrarlayan enfeksiyon bebeğe bulaşla sonuçlanabilir.

* **Birincil enfeksiyon** sonrası bebeğe bulaş %40

- Doğumda klinik semptom ve bulguların görülme riski yüksek
- Uzun dönem sorunların görülme riski yüksek

* **Tekrarlayan enfeksiyon** sonrası bebeğe bulaş < %1

Perinatal CMV Bulaş

- Doğuştan (Doğum öncesi etkenin anneden edinilmesi)
- Peri-natal
 - ❖ Anne sütü
 - ❖ Doğum sırasında serviks ya da vajen salgıları aracılığıyla

Peri-natal bulaş zamanında doğan bebeklerde genellikle sorun oluşturmazken, erken doğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ağır klinik sorunlara neden olabilir.

- Doğum sonrası
 - ❖ Kan nakli
 - ❖ Organ nakli
 - ❖ KİT

Doğuştan CMV Enfeksiyonu- Klinik

- Doğuştan CMV enfeksiyonu olan yenidoğanların:
 - %20'sinden azında klinik yakınma ve bulgular
 - Diğer TORCH-S enfeksiyonlarıyla benzer bulgular
- Klinik yakınma ve bulgusu olmayan yenidoğanların:
 - %20'sinde ise uzun dönem izlemde işitme kaybı

Anne karnında izlenebilen bulgular:

- Büyüme geriliği
- Karaciğer-dalak büyüklüğü
- Bağırsak ekojenitesinde değişiklikler
- Karaciğerde kalsifikasyon
- Assit, plevral efüzyon

Serebral USG bulguları:

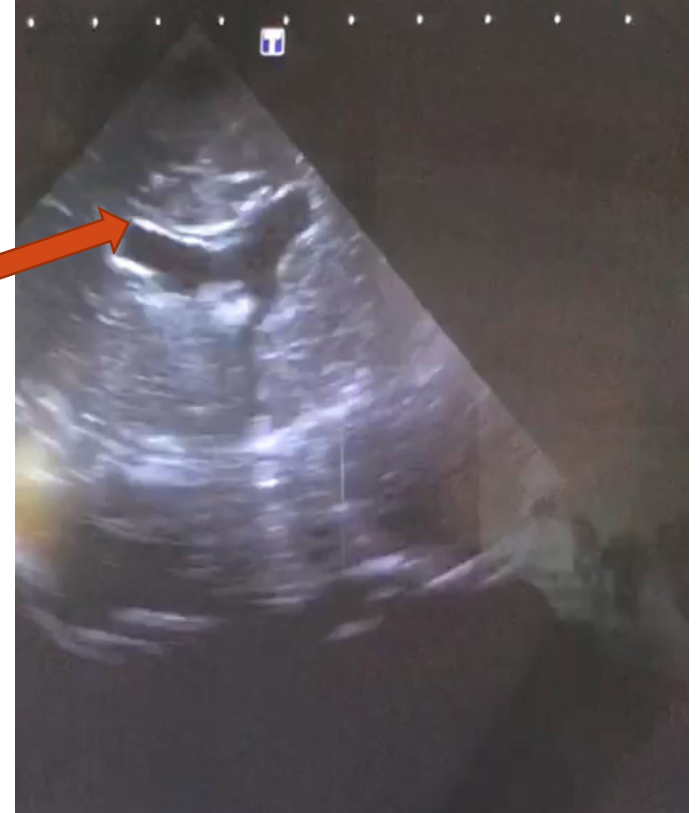
- Ventriküllerde genişleme
- İntrakraniyal kalsifikasyonlar
- Mikrosefali

Hastamızda:

- **Serebral USG bulguları:**

Ventriküllerde genişleme

İntrakraniyal kalsifikasyonlar



Katarakt ve mikrooftalmi CMV enfeksiyonunda beklenmeyen bulgulardır. Bu durumda diğer hastalıklar araştırılmalı.

- Erken doğum (%25-35)
- SGA
- Doğumda sarılık
- Peteşi-purpura
- Karaciğer-dalak büyüklüğü
- Assit
- Miyokardit
- Enterokolit
- Hipotoni, zayıf emme

- Hemofagositoz
- Göz sorunları

(Koryoretinit, **uzun dönem nörolojik gelişim için kötü prognoz**)

Retinal skar

- Nöbet
- Hemolitik anemi
- Mikrosefali
- **Sensorinöral işitme kaybı**

(genellikle bilateral)

- Kraniyum kemik sorunları

Sütürlerin üst üste gelmesi

Kraniyumun düzleşmesi

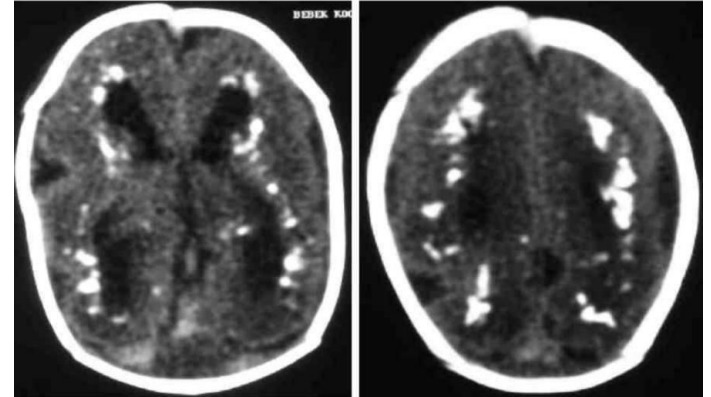
Kalıtsal olmayan sensorinöral işitme kaybının en sık nedeni
KONJENİTAL CMV ENFEKSİYONU

Konjenital CMV Enfeksiyonu-Laboratuvar

- Trombositopeni
- Transaminaz yüksekliği
- Direkt ve indirek hiperbilürubinemi
- Hemolitik anemi
- Nötropeni
- Lenfopeni, lenfositoz
- Lökomoid reaksiyon
- BOS proteini yüksekliği

Konjenital CMV Enfeksiyonu-Radyoloji

- Mikrosefali
- İntrakraniyal kalsifikasyonlar (özellikle periventriküler)
- Ventriküllerde genişleme
- Ventriküllerde yapışıklık, septalar
- Periventriküler lökomalazi
- Periventriküler kistik anomaliler
- Migrasyon bozuklukları (polimikrogri, lizzensefali, pakigri)
- Serebral atrofi
- Korpus kallosum gelişiminde sorunlar
- Sereballar hipoplazi
- Vaskülit ya da inmeyle uyumlu bulgular



Konjenital CMV Enfeksiyonu-Ayırıcı Tanı

- TORCH-S enfeksiyonları
 - Doğuştan toksoplazma enfeksiyonu
 - Doğuştan rubella enfeksiyonu
 - Doğuştan HSV enfeksiyonu
 - Doğuştan sifiliz enfeksiyonu
- HIV enfeksiyonu
- Doğuştan Zika Virüs sendromu
- Hepatit A,B, C
- EBV (nadir)
- Enterovirüs-adenovirüs
- Biliyer atrezi
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- İskemi
- Venöz tromboz
- Hema-fagositoz
- Genetik ve metabolik hastalıklar
- Annenin gebelikte toksin- ilaç maruziyeti
 - Fetal-alkol sendromu
 - Kokain ve diğer ilaç kullanımları
 - Isoretinoin

Konjenital CMV Enfeksiyonu-Tanı

Yaşamın ilk 21 gününde saptanan CMV pozitifliği doğuştan
CMV enfeksiyonunu gösterir.

- Seroloji:
 - ✓ CMV IgM
 - ✓ Klinik yakınma ve bulguların ortaya çıkmasından sonraki ilk 2 hafta içinde pozitifleşir ve aylarca pozitif kalır (3-12 ay).

Akut ya da yakın zamanda geçirilmiş olası CMV enfeksiyonu:

CMV IgM pozitifliği

2-4 hafta içinde CMV IgG titresinde 4 kat artış

- Anti-CMV IgM antikorlarının varlığı, akut veya yeni bir CMV enfeksiyonunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilir, ancak IgM antikorları, enfekte olmuş bebeklerin sadece % 70'inde bulunur ve IgM pozitif kadınların sadece % 10'undan azında fetus enfekte olur.
- Enfeksiyon hamileliğin çok erken bir döneminde veya hatta ön kavrayışta gerçekleştiğinde, konjenital CMV enfeksiyonu şüphesi ortaya çıktığında IgM negatif olabilir.

✓ CMV IgG

Klinik yakınma ve bulguların ortaya çıkmasından 2-3 hafta sonra pozitifleşir ve yaşam boyu pozitif kalır

Bağışıklık sistemi sorunları olan hastalarda tanı için seroloji incelemeleri kullanılmaz.

✓ Avidite Testi

Düşük avidite → akut ya da son 3 ay içinde geçirilmiş enfeksiyon

Yüksek avidite → eski ya da yinleyen enfeksiyon

- CMV enfeksiyonu olan bir çocuk virüsü İdrarla 13 ay, tükürük salgısıyla 7 ay süreyle saçmaya devam eder.

- **Polimeraz zincir tepkimesi incelemeleri**
- **CMV antijeninemi (pp65)**
- **Patoloji**
 - İnklüzyon cisimcikleri
 - Bazofilik boyanma gösteren çekirdek içi inklüzyon cisimcikleri
- **Kültür**

- Doğumdan sonraki ilk 2-3 hafta içinde idrar veya tükürükte viral izolasyon, yenidoğanda konjenital CMV enfeksiyonunun tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir.
- CMV-DNA için PCR ile tükürüğün taranması, tam zamanlı bebekte güvenilirdir, ancak erken doğum bebeklerinde postnatal CMV enfeksiyonlarını teşhis etmek için idrardan daha düşüktür, büyük olasılıkla düşük viral yüklerine sahiptir.
- CMV ile enfekte olmuş anne sütü ile kontaminasyon yanlış pozitif CMV-PCR sonuçlarına neden olabilir.

Tedavi öncesi değerlendirme:

- Fizik bakı
- Kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirme
- Beyin ultrasonografisi
- Beyin US görüntülemeye patolojik bulgular varsa beyin MRG ya da tomografi
 - MR görüntülemeyle yapısal bozukluklar daha net değerlendirilirken, kalsifikasyonların gösterilmesi için tomografi daha iyi
- Görme ve işitme değerlendirilmesi
- Kanda CMV DNA düzeyi

Konjenital CMV Enfeksiyonu-Tedavi

- Yaşamın ilk 1 ayı içinde başlanmasıyla tedavi sonuçlarının daha iyi
- **Birinci basamak tedavide**
 - Damar yoluyla tedavide gansiklovir
 - Ağızdan tedavide valgansiklovir

Foskarnet, sidofovir: Direnç, tedaviye yanıtızsızlık, gansiklovirin toksik etkilerinin görülmesi durumunda kullanılır

Kimlere tedavi verilmeli ?

- ✓ Klinik bulgu-belirtilerin izlendiği ve CMV pozitif saptanan bütün olgular
 - İşitme kaybının ilerlemesinin durdurulması
 - Geç başlangıçlı işitme kaybı riskinin azaltılması
 - Nörolojik sorunlarda azalma
- ✓ Birincil bağışıklık sistemi sorunları varlığında, belirti ve bulguların varlığından bağımsız olarak tedavi verilmeli
- ✓ İzole işitme kaybı

	Önerilen Başlangıç Tedavisi		
	GANSİKLOVİR	VALGANSİKLOVİR	TEDAVİ YOK
CMV İLİŞKİLİ BULGULAR	Yaşamı tehdit eden bulgular - Sepsis - Pnömoni - Miyokardit - Ağır hepatit - Enterokolit - Görme sorunu oluşturan retinit - Ağır trombositopeni	Hafif-orta ağır klinik bulgular - Nöbet ya da ensefalopati olmaksızın mikrosefali ya da intrakraniyal kalsifikasyon - Hepatit olmaksızın karaciğer dalak-büyüklüğü - İzole işitme kaybı?	Belirtisiz ve işitme testini geçmiş
GENEL DURUM	Yoğun bakım desteği gereksinimi	Beslenme ve solunum desteği gereksinimi yok	
BAĞIŞIKLIK DURUMU	Bağışıklık sorunu var	Bağışıklık sorunu yok	Bağışıklık sorunu yok

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

- Virüs yükünün izlemi
 - Ağır klinik bulguların varlığında haftalık, orta- hafif ağırlıkta hastalık durumunda 3 ayda bir
- Nörolojik gelişimin izlenmesi
- Üç-6 ayda bir işitme değerlendirilmesi
- Üç-6 ayda bir göz değerlendirmesi
- Koryoretinit varlığında tedaviye intravitral gansiklovir ya da foskarnet eklenebilir.

- Hastamıza 16 mg/kg/doz valgansiklovir tedavisi başlandı.
- Tedavinin 14.günü idrar ve plazma CMV PCR kontrolü bakıldı:
Plazma CMV PCR :41 pozitif.
İdrar çalışılıyor.
- GALT testi negatif
(galaktoz 1 fosfat üridil transferaz enzimi normal)
olarak sonuçlandı.
Yeniden anne sütüyle beslenmeye geçildi.
- Metabolik taramaları normal olarak sonuçlandı.

