



**Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**  
**Anabilim Dalı**

**Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı**  
**Olgu Sunumu**

**06.09.2022**

**Dr. Özgür Borakay**



# Olgu

14 günlük kız hasta

Yakınma: İntrauterin büyüme geriliği(IUBG), hidrosefali

# Öykü

- 42 yaş sağlıklı annenin G6P6Y6DOKO İUBG ve hidrosefali nedeni ile takipli gebeliğinden C/S ile dış merkezde 37+3 gestasyon haftasında 1915 gr olarak doğan kız bebek (SGA)
- Anneye amniosentez önerilmiş ancak aile kabul etmemiş.
- APGAR 7/9
- Sepsis ön tanısı ile Ampisilin + Gentamisin tedavisi verilmiş.
- Postnatal 2. gün bakılan anti-toxoplasma IgM pozitif olması üzerine TMP-SMX tedavisi başlanmış.

# Öykü

- Postnatal 6. gün yapılan TFUS'ta bilateral periventriküler alanda ve bazal ganglionlar düzeyinde kalsifikasyon saptanmış.
- Batın USG normal saptanmış.
- Doğum sonrası anneden TORCH tetkikleri gönderilmiş, ancak sonuçlanmamış.
- İşitme testi: 'Bilateral kaldı' şeklinde sonuçlanmıştır.
- İleri tetkik ve tedavi için tarafımıza sevk edilmiştir.

# Soygeçmiş

- Anne; 42 yaşında, sağ ve sağlıklı
- Baba; 45 yaşında, sağ, HT
- Anne baba arasında 4. derece akrabalık var.
- Kardeş öyküsü:
  - 1. çocuk: 26 yaş, erkek, sağ ve sağlıklı
  - 2. çocuk: 24 yaş, kız, sağ ve sağlıklı
  - 3. çocuk: 22 yaş, kız, sağ ve sağlıklı
  - 4. çocuk: 16 yaş, erkek, hidrosefali nedeni ile şant +
  - 5. çocuk: 13 yaş, kız, sağ ve sağlıklı
  - 6. çocuk: Hastamız

# Fizik Bakı

- Ateş: 36,7 C
- Nabız: 132 atım/dk
- Solunum sayısı: 40/dk
- SPO2: %99
- Baş çevresi: 31cm (10p)
- Boy: 44 cm (10p)
- Kilo: 2290 gr (<3p)

# Fizik Bakı

- Genel durum : İyi, bilinç açık.
- Cilt : Doğal, döküntü yok.
- Baş-boyun: Doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle yok. Ön fontanel 1x1 cm boyutunda, açık.
- Solunum sistemi: Her iki akciğer solunuma eşit katılıyor. Göğüs deformitesi yok. Oskültasyonda solunum sesleri doğal
- KVS: S1 +, S2 + Ek ses, üfürüm yok. AFN +/-
- GIS: Doğal. Hepatosplenomegali yok.
- GÜS: Haricen kız, anomali yok.
- MSS: Moro aktif, emme aktif.
- Ekstremiteler: Doğal.

# Laboratuvar

- Glukoz: 74 mg /dl
  - Üre: 7,5 mg/dl
  - Kre: <0.15 mg/dl
  - AST: 41 U/L
  - ALT: <5 U/L
  - Total bilirubin: 1,89 mg/dl
  - Direkt bilirubin: 0,34 mg/dl
- 
- WBC: 12710 /mm<sup>3</sup>
  - LYM: 6860 /mm<sup>3</sup>
  - Hb: 16.3 g/dl
  - PLT : 331000/ mm<sup>3</sup>
  - CRP: <0,5 mg / L

# Patolojik Bulgular

- İntrauterin büyüme geriliği
- Hidrosefali (prenatal USG'de)
- Postnatal TFUS'ta bilateral periventriküler alanda ve bazal ganglionlar düzeyinde kalsifikasyon
- İşitme testi: 'Bilateral kaldı'
- Postnatal 2. gün anti-toxoplasma IGM pozitifliği

**Ön tanıların nelerdir?**  
**Hangi incelemeleri isteyelim?**

# Olgu

- Rubella IgM ve IgG: Negatif
- CMV IgM: Negatif, CMV IgG: 231AU/ml pozitif
- EBV VCA IgM: Negatif, IgG: Pozitif
- Toxoplasma IgM ve IgG: Negatif
- LP yapıldı. BOS Toxoplasma PCR: Negatif
- Annenin doğum sonrası bakılan Toxoplasma IgM ve IgG negatif, CMV IgM negatif, CMV IgG pozitif.

# Olgu

- Bilateral kulakta TOAE+BERA tarama testlerinden kaldı. (2. test)
- Göz muayenesi doğal idi.
- TFUS: Sağ lateral ventrikül komşuluğunda periventriküler alanda kalsifikasyon
- Beyin BT: Bilateral ventriküller geniş görünümde, periventriküler alanda kalsifikasyonlar
- Postnatal 21. gün idrarda CMV PZT: 46576000 kopya pozitif
- Postnatal 25. gün kanda CMV PZT: 510 kopya pozitif

# Doğuştan CMV Enfeksiyonu

- Doğuştan sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu dünya çapında yaygındır. İnsidans %0,3-%0,7 arasında değişmektedir.
- Kalıtsal olmayan sensörinöral işitme kaybının (SNİK) önde gelen nedenidir.
- Uzun süreli nörogelişimsel sekeller

# Sitomegalovirüs (CMV)

- **CMV**; Epstein-Barr virüsü, herpes simplex virüsleri-1 ve -2, varicella-zoster virüsü ve insan herpes virüsleri (HHV)-6, -7 ve -8 ile birlikte herpes virüsü ailesinin bir üyesidir.
- İnsan herpes virüs (HHV)-5
- Çift sarmallı bir DNA virüsüdür.
- Yavaş çoğalan bir virüs olup sadece insanlar için patojendir.
- Diğer herpesvirüsler gibi, CMV de latensi ve reaktivasyon gibi biyolojik özelliklere sahiptir.
- Birincil, sessiz ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açabilir.

# Epidemiyoloji

- Doğuştan CMV enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde yüzde 0,6 prevalansı ile dünya çapında meydana gelmektedir. (*Rev Med Virol* 2007; 17:253., *Pediatrics* 2014; 134:972)
- Türkiye'de yapılan en geniş prevalans çalışmalarından birinde tükürük ve idrar örneklerinde doğuştan CMV prevalansının %0,2-1,4 arasında olduğu belirlenmiştir. (*Mikrobiyol Bul* 2020;54(1):171-190, *Infect Dis* 2015;47(7):465-71)

- Hamilelik sırasında annenin CMV enfeksiyonu, çoğunlukla küçük çocuklarla, özellikle kreşe giden çocuklarla yakın temastan kaynaklanır. (*N Engl J Med* 1986; 314:1414.)
- Fetüse dikey (vertikal) geçiş riski, birincil maternal enfeksiyonda, tekrarlayan enfeksiyona kıyasla çok daha yüksek (yüzde 1.4'e karşı yüzde 32). (*Rev Med Virol* 2007; 17:253.)
- Hamilelik sırasında CMV enfeksiyonunun bulaşmasını etkileyebilecek diğer faktörler arasında anne yaşı ve parite (genç primigravid kadınlarda artan risk) (*Rev Med Virol* 2007; 17:253.)
- Birincil anne enfeksiyonu sonucu enfekte olan bebeklerin, annede tekrarlayan CMV enfeksiyonunun bir sonucu olarak enfekte olanlara göre doğumda semptomlara sahip olma ve uzun süreli sekellere maruz kalma olasılığı daha yüksektir.
- İşitme kaybı riski her iki grupta da benzer görünmektedir. (*Pediatrics* 2014; 134:972., *Pediatrics* 1992; 90:862., *J Pediatr* 1997; 130:624.)
- Enfeksiyon gebeliğin erken döneminde, özellikle ilk trimesterde edinildiğinde, sekeller daha şiddetli görünmekte. (*Prenat Diagn* 2013; 33:751.)

# Bulaş

- **Intrauterin enfeksiyon:** Hamilelik sırasında anneden fetüse dikey geçiş
- **Perinatal enfeksiyon:** Doğum sırasında maternal servikovajinal sekresyonlarla temastan bulaşma meydana gelebilir.
- **Anne sütü:** Erken doğmuş bebeklerin virüsü anne sütünden alma riski en yüksek görünmektedir.
- **Yakın temas:** CMV aile üyeleri arasında bulaşabilir; küçük bir çocuk en sık indeks vakadır.
- **Cinsel yolla bulaşma**
- **Kan nakli ve organ nakli**

# Sınıflama

- **Semptomatik:** Doğumda bir veya daha fazla semptomu olan bebekler
- **Birincil (primer) nörofenotip:** Sadece merkezi sinir sistemi belirtileri olan hastalar
- **Asemtomatik:** Doğumda belirgin semptomları olmayan bebekler
- **İzole işitme kaybı olan asemtomatik:** Doğumda izole işitme kaybı olan ancak başka semptomları olmayan bebekler

# Klinik Bulgular

- **In utero:**

- Fetusta CMV hastalığını düşündürebilecek prenatal ultrason bulguları periventriküler kalsifikasyonlar, ventrikülomegali, beynin migrasyon anormallikleri (polimikrogiri, mikrogiri ve lizensefali), mikrosefali, hiperekojenik fetal bağırsak, fetal büyüme kısıtlaması, asit ve/veya plevral efüzyon ve hepatosplenomegali.

- **Semptomatik yenidoğan:**

- Doğuştan CMV enfeksiyonu olan yenidoğanların yaklaşık % 10'unun doğumda semptomları vardır. Semptomatik yenidoğandaki klinik bulgular diğer konjenital enfeksiyonlardakine benzer olabilir

# Klinik Bulgular

- Peteşi (yüzde 50 ila 75)
- Doğumda sarılık (yüzde 40 ila 70)
- Hepatosplenomegali (yüzde 40 ila 60)
- Gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA; yüzde 40 ila 50)
- Mikrosefali (yüzde 35 ila 50)
- Sensörinöral işitme kaybı (SNİK; doğumda yaklaşık yüzde 35)
- Letarji ve/veya hipotoni (yaklaşık yüzde 30)
- Zayıf emme (yaklaşık yüzde 20)
- Koryoretinit (yüzde 10 ila 15)
- Nöbetler (yüzde 5 ila 10)
- Hemolitik anemi (yüzde 5 ila 10)
- Pnömoni (yüzde 5 ila 10)

# Klinik Bulgular

- Asit, miyokardit, kardiyomiyopati, ventriküler trabekülasyonlar ve enterokolit semptomatik yenidoğanlarda daha az görülen bulgulardır.
- Semptomatik konjenital CMV'si olan <32 haftadan küçük prematüre yenidoğanların pnömoni, viral sepsis belirtileri, trombositopeni ve koenfeksiyonlara sahip olma olasılıkları daha yüksek ve mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonlara sahip olma olasılıkları term yenidoğanlara göre daha düşüktür.

# Sensorinöral İşitme Kaybı

- SNİK, konjenital CMV'nin yaygın bir sekelidir ve semptomatik hastalığı olan bebeklerin 1/3-1/2'si arasında saptanır.
- Semptomatik konjenital CMV ile ilişkili işitme kaybı doğumda tespit edilebilir, ancak vakaların %18-30'unda geç başlangıçlıdır.
- Sistematik bir gözden geçirmede, semptomatik konjenital CMV'si olan çocukların %71'inde işitme kaybı bilateral (asemptomatik konjenital CMV'si olan çocukların %43'ü ile karşılaştırıldığında) *Pediatrics* 2002; 110:762.

# Koryoretinit

- Koryoretinit, semptomatik bebeklerde en sık görülen oküler anormalliktir ve kötü uzun vadeli nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir. (*Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(9):877.)
- Göz muayenesindeki diğer bulgular retina skarları, optik atrofi, merkezi görme kaybı veya şaşılığı içerebilir. Konjenital CMV'li bebeklerde katarakt ve mikroftalmi tipik değildir ve kuvvetle CMV'den başka bir hastalığı düşündürür. (*Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(9):877.)

# Laboratuvar Bulguları

- Yüksek karaciğer transaminazları (%50-83)
- Trombositopeni (%48-77)
- Yüksek direkt ve indirekt serum bilirubin (%36-69) düzeyleri
- Hemolitik anemi, nötropeni, lenfopeni, lenfositoz, trombositoz veya lökomoid reaksiyon
- BOS proteini yüksekliği (%46)

# Nörogörüntüleme Bulguları

- USG, BT, MRG ile etkilenen bebeklerin %70'inde anormallikler saptanabilir
- İntrakraniyal kalsifikasyonlar, genellikle periventriküler (%34-70)
- Lentikülostriat vaskülopati (%27-68)
- Beyaz cevher hastalığı (%22-57)
- Ventrikülomegali (%10-53)
- Fokal polimikrogiri, pakigiri ve lisensefali dahil olmak üzere migrasyon anormallikleri (%10-38)
- Periventriküler lökomalazi ve kistik anormallikler (%11)
- Ventriküler septasyonlar ve adezyonlar, serebral atrofi, korpus kallozum disgenezi ve serebellar hipoplazi
- **Nörogörüntülemedeki anormallikler, özellikle mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve migrasyon anormallikleri, kötü uzun vadeli nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili (J Pediatr. 2013 Sep;163(3):828-34.e1.)**

# Doğuştan 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

# Tanı

- Doğuştan CMV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, yaşamın ilk üç haftasında toplanan idrar veya tükürük örneklerinden CMV PZT tayini ile gerçekleştirilir.
- CMV testi için tükürük örnekleri yerine idrar örnekleri tercih edilir.
- Viral kültür, modifiye kültür (hızlı kültür veya kabuk flakon testi olarak da adlandırılır)

# Tanı

- Polimeraz Zincir Tepkimesi (PZT) incelemeleri
- CMV antijeninemi (pp65)
- Patoloji
  - İnklüzyon cisimcikleri
  - Bazofilik boyanma gösteren çekirdek içi inklüzyon cisimcikleri
- Kültür

# 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

# Seroloji

## ✓ 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

# Kimleri tarayalım?

- **CMV enfeksiyonu için tetkik edilmesi gereken bebekler**
  - Semptomatik CMV hastalığı olanlar
  - Anormal işitme testi saptananlar
  - CMV ile uyumlu kraniyal bulguları olanlar
  - Anormal fetal USG bulguları olanlar
  - Gebelikte kesin veya olası CMV enfeksiyonu tanısı alan annenin bebeği

# Tanı

- Yenidoğan döneminde idrarda veya tükürükte (viral kültür, flakon testi veya PZT yoluyla) CMV tespit edilmeyen bebeklerde doğuştan CMV yoktur. Bu testlerin yüksek özgüllüğü nedeniyle, negatif bir sonuç, doğuştan CMV enfeksiyonu tanısını dışlar.
- Tanıyı güvenle dışlamak için genellikle "en az iki test" (idrar veya tükürük veya her ikisi) yapılır.

# Tanı Sonrası Değerlendirme

- Ağırlık, uzunluk ve baş çevresi ölçümleri (mikrosefaliyi tespit etmek için) dahil olmak üzere kapsamlı fiziksel, nörolojik ve nörogelişimsel muayene
- Aşağıdakileri içeren laboratuvar testleri:
  - Tam kan sayımı
  - Karaciğer fonksiyon testleri
  - Böbrek fonksiyon testleri
  - Karaciğer hastalığı veya viral sepsisli seçilmiş vakalarda pıhtılaşma testleri
- İşitsel beyin sapı yanıtı ile işitme değerlendirmesi
- Oftalmolojik değerlendirme
- Nörolojik görüntüleme (USG, BT, MR)

# Nörogörüntüleme

- Tüm enfekte bebeklerde kraniyel ultrasonografi yapılmalıdır.
- Anormal ultrasonografisi, anormal nörolojik muayenesi (örneğin fokal anormallikler, artmış veya azalmış tonus, anormal refleksler), nöbetler veya anormal baş çevresi olan bebeklerde BT ve/veya MR ile ek ileri beyin görüntüleme yapılmalıdır.
- BT; radyasyon; kısa; kalsifikasyonları saptamada üstün
- MR; sedasyon; uzun; yapısal anormallikleri saptamada üstün

# Tedavi

- **Antiviral tedavi;**
  - Gansiklovir: 6 mg/kg/doz 12 saatte bir, iv
  - Valgansiklovir: 16 mg/kg/doz 12 saatte bir, oral
  - Foscarnet ve Sidofovir
    - Dirençli CMV hastalığı, gansiklovir direnci, gansiklovir toksisitesi ve adenovirüs ile koenfeksiyon vakaları için ayrılmıştır.

# Tedavi süresi

- Tedavi yaşamın ilk bir ayında uygulandığında en etkili sonuçlar alınmaktadır.
- 2-6 hafta IV gansiklovir aldıktan sonra genel durumu iyi olan, oral alımı tolere edebilen hastalarda oral valgansiklovire geçilerek tedavi altı aya tamamlanır.
- Kalıcı viremi, kalıcı retinit ve kalıcı karaciğer hastalığı olan bebeklere ve birincil bağışıklık bozukluğu olan bebeklere altı aydan fazla valgansiklovir tedavisi verilebilir.

# Hangi hastalara antiviral tedavi uygulanmalı?

- Semptomatik enfeksiyonu olanlar
- Asemptomatik enfeksiyonu olan fakat işitme kaybı olanlar
- Primer immün yetmezliği olanlar
- İn utero: Fetal CMV'nin önlenmesi veya tedavisi için maternal antiviral tedavi rutin olarak önerilmemektedir.
- Normal işiten asemptomatik yenidoğanlar:  
Konjenital CMV enfeksiyonu olan asemptomatik bebekler için antiviral tedavinin odyolojik sonuçları iyileştirdiği kesin olarak gösterilmemiştir. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Dec;22(6):495-500.

# Hangi ilaç?

- Yaşamı tehdit eden hastalık: IV Gansiklovir
  - Viral sepsis benzeri sendrom
  - Miyokardit
  - Ciddi hepatit
  - Enterokolit
  - Ciddi ve dirençli trombositopeni
  - Ciddi nörolojik bulgular
  - Körlük riski taşıyan retinit
- Yaşamı tehdit etmeyen hastalık: Oral Valgansiklovir
  - Hafif semptomatik, genel durumu iyi
  - Solunum sıkıntısı olmayan
  - Oral beslenmeyi tolere eden

# Gansiklovir

- Gansiklovir dozu, 12 saatte bir 6 mg/kg IV
- Böbrek yetmezliği olan yenidoğanlarda doz ayarlanmalıdır.
- Bebek kilo aldıkça doz artırılmalıdır.
- Dirençten kaçınmak için yeterli antiviral dozlama önemlidir. Subterapötik dozlama, dirençli suşların ortaya çıkmasını teşvik eder.
- Gansiklovir mümkünse santral venöz kateter yoluyla uygulanmalıdır.

# Valgansiklovir

- Her 12 saatte bir, oral yoldan 16 mg/kg'dır.
- Böbrek yetmezliği olan yenidoğanlarda doz ayarlanmalıdır.
- Bebek kilo aldıkça doz artırılmalıdır.

# TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- Klinik semptomların takibi:
  - Düzenli klinik muayene
  - Nörolojik muayene
  - 3-6 ayda bir işitme muayenesi
  - 3-6 ayda bir göz muayenesi
- **CMV DNA PZT:** Viremi seviyesi, tam kan/plazmada kantitatif CMV DNA PZT (CMV DNAemi) ile ölçülür.
  - Yaşamı tehdit eden hastalıkta: Haftada bir
  - Yaşamı tehdit etmeyen hastalıkta : 3 ayda bir

# Tedavi direnci

- Gansiklovir ve valgansiklovir kullanımı sırasında ortaya çıkabilir.
- Uygun tedavi rejimine rağmen CMV DNA seviyelerinde beklenen düşüş görülmediğinde akla gelmelidir.
- Bazen CMV DNA seviyelerinde azalma olmasına rağmen progresif organ yetmezliği şeklinde ortaya çıkan dirençle karşılaşılabilir.
- Bu durumlarda foskarnet ve sidofovir seçenekleri kullanılır.

# Önleme

- Kişisel koruyucu önlemler
- Primer CMV enfeksiyonu olan hamile kadınlarda pasif immünoprofilaksi
- Aşılama

# Klinik İzlem

- Olgumuza doğuştan CMV enfeksiyonu tanısı ile oral valgansiklovir tedavisi başlandı. 6 aya tamamlanması planlandı.
- Çocuk Nöroloji BD'ye yönlendirildi. Beyin MR çekilmesi planlandı.
- KBB tarafından temporal MR istendi.
- Tedavinin 3. ayında bakılan kanda CMV PZT: 56 kopyaya gerilemiş olarak sonuçlandı.

Teşekkürler...