



Yenidoğan Döneminde Konjenital ve Perinatal Sitomegalovirüs Enfeksiyonu: Olgu Serisi

Congenital and Perinatal Cytomegalovirus Infections in the Neonatal Period: Case Series

Nükhet Aladağ Çiftdemir¹ (ID), Betül Acunaş¹ (ID)

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Makale atfı: Aladağ Çiftdemir N, Acunaş B. Yenidoğan döneminde konjenital ve perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu: Olgu serisi. J Pediatr Inf 2020;14(1):21-26.

* Çalışma "XXVI European Congress Perinatal Medicine" da poster bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Giriş: Sitomegalovirüs enfeksiyonu hayatın ilk üç haftasında tanı alındığında genellikle konjenital ya da vertikal enfeksiyon düşündürürken, hayatın ilk üç haftasından sonra tanı alan sitomegalovirüs enfeksiyonları genellikle perinatal horizontal enfeksiyonlar olarak değerlendirilir. Hem konjenital hem de perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisi zor olduğundan, bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlediğimiz olgu serisini sunarak konjenital/perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisindeki önemli noktaları vurgulamak istedik.

Gereç ve Yöntemler: Üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesine Ağustos 2015-Mayıs 2018 tarihleri arasında konjenital/perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu nedeniyle yatan yenidoğanların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Sadece sitomegalovirüs enfeksiyonuna yönelik spesifik tedavi alan bebekler çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışma sürecinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan 1039 bebekten 8 (%0.8)'i konjenital/perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısıyla tedavi edildi. Tüm olgular preterm idi. Hayatın ilk 21 günü içinde CMV-DNA pozitif olduğu saptanan dört bebek konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu olarak tanı alırken diğer olgularda konjenital ve perinatal enfeksiyon ayrımı yapılamadı. Konjenital/perinatal enfeksiyonu olanlarda en sık görülen bulgular, anemi (%75), trombositopeni (%62.5) ve işitme kaybı (%62.5) idi. Hiçbir bebekte koryoretinit saptanmadı. Mikrosefalik 2 (%25) bebekte intrakraniyal kalsifikasyonlar

Abstract

Objective: Cytomegalovirus infection when diagnosed in the first three weeks of life is generally accepted to be indicative of a "congenital" or "vertical" infection, whereas when cytomegalovirus infection is diagnosed after the first three weeks of life, it is generally considered as "perinatal" or "horizontal" infection. Since diagnosis of either a congenital or perinatal cytomegalovirus infection is challenging, as well as their treatment, this study aimed to address the issues about the diagnosis and treatment of congenital/perinatal cytomegalovirus infection by presenting a series of infants followed-up in our neonatal intensive care unit.

Material and Methods: Medical records of newborn infants with congenital/perinatal cytomegalovirus infection who were admitted to our level III neonatal intensive care unit between August 2015 and May 2018 were evaluated retrospectively. Only infants who received cytomegalovirus-specific therapy were included.

Results: Out of 1039 infants admitted to the neonatal intensive care unit during the study period, 8 (0.8%) were diagnosed and treated for congenital/perinatal cytomegalovirus infections. All of them were preterm infants. Four infants found to be CMV positive during the first 21 days of life were diagnosed as congenital cytomegalovirus infection, while a perinatal and congenital infection differentiation could not be made in the rest of the patients. Anemia (75%), thrombocytopenia (62.5%) and hearing loss (62.5%) were the most common findings in patients with congenital/perinatal infection. None of the infants had chorioretinitis.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Nükhet Aladağ Çiftdemir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonatoloji Bilim Dalı,
Edirne-Türkiye

E-mail: nukhetaladag@yahoo.com

Geliş Tarihi: 14.10.2019

Kabul Tarihi: 29.01.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 26.03.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

bulunmaktaydı. İleri derecede preterm olan 3 (%37.5) bebekte sepsis benzeri bulgular saptandı. Enfekte olan tüm olgularda CMV-IgM pozitif ancak, serum CMV-DNA'nın yedi bebekte pozitif olduğu görüldü. Orta ve ciddi düzeylerde semptomları olan bebekler gansiklovir ve/veya valgansiklovirle tedavi edildi. Tedavi sürecinin sonunda virüs yükünün dramatik olarak düştüğü görüldü.

Sonuç: Hem konjenital hem de perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu özellikle preterm bebekler için büyük bir risk taşıyor. Preterm doğan bebeklerin sitomegalovirüs taraması, erken tanı ve etkin antiviral tedaviden fayda görecekları kesindir.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, sitomegalovirüs, konjenital enfeksiyon, yenidoğan, perinatal enfeksiyon

Two infants (25%) with microcephaly had intracranial calcifications. Sepsis-like findings were present in three very preterm infants (37.5%). Cytomegalovirus-IgM was positive in all 8 infants with infection; however, serum CMV-DNA was positive in seven of them. All infants with moderate to severe symptoms were treated with ganciclovir and/or valganciclovir. Viral load decreased dramatically at the end of the treatment period.

Conclusion: Cytomegalovirus infection, either congenital or perinatal, is a greater risk especially for preterm infants who may warrant and benefit from newborn cytomegalovirus screening, early detection, and effective antiviral treatment.

Keywords: Cytomegalovirus, congenital infection, perinatal infection, preterm, newborn

Giriş

Virüslerin sebep olduğu konjenital enfeksiyonların arasında sitomegalovirüs (CMV) en yaygın ajandır ve konjenital CMV yenidoğan bebeklerin yaklaşık olarak %2'sini etkilemektedir. Konjenital CMV'nin istenmeyen sonuçları ciddi olup işitme kaybı, bilişsel yetersizlik, nöbetler ve ölüm ile sonuçlanabilir (1). Konjenital CMV enfeksiyonunun önemi bilinmesine rağmen maternal ve fetal enfeksiyonların büyük çoğunluğu bir tarama programı olmadığı zaman gelişmiş ülkelerde bile tanı alamamaktadır. Bu durum CMV enfeksiyonu olan bebeklerin sadece %10'unun klinik belirti vermesine bağlanabilir (2,3). Ayrıca, postnatal enfeksiyon tanısı koyabilmek için doğumdan sonraki ilk 21 günde alınan örneğin negatif, doğumdan 21 gün sonra alınan örneğin ise pozitif olması gerektiğinden konjenital/perinatal CMV enfeksiyonu tanısı koymak zordur (4). Maternal servikal salgılar ile intrapartum dönemde bulaşan enfeksiyon veya postpartum dönemde anne sütünden bulaşan enfeksiyon genellikle term bebeklerde klinik bulgu vermez. Bununla birlikte, preterm bebeklerde anne sütü veya CMV-seropozitif donörlerden transfüzyon yoluyla geçen postpartum enfeksiyon, hepatit, interstisyel pnömoni, trombositopeni ve lökopeni gibi hematolojik anormallikler ve viral sepsis sendromu ile ilişkilendirilmiştir (5,6). Gansiklovir ve/veya valgansiklovir ile antiviral tedavinin nörolojik gelişimsel etkileri ve konjenital CMV'nin işitsel sonuçlarını iyileştirme açısından faydalı olduğu bildirilmiştir, ancak tedavi sonuçları tam rapor edilmemiştir (7,8). Dahası, antiviral tedaviden fayda gören bebekleri CMV bulaşı saptanan ancak klinik bulgu görülmeyen bebeklerden ayırt etmek için postnatal CMV enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisi ile ilgili daha çok bilgiye ihtiyaç vardır (9).

Bu çalışmanın amacı, konjenital/perinatal CMV enfeksiyonunun tanısı ve tedavisi sürecinde karşılaşılan sorunları saptamak ve literatür doğrultusunda tartışmak için üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'nde konjenital/perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısı almış ve tedavi görmüş yenidoğanları sunmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Dizaynı

Bu çalışmada, üçüncü düzey YYBÜ'ye Ağustos 2015-Mayıs 2018 tarihleri arasında konjenital/perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısıyla yatan yenidoğanların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum bilirubin seviyeleri, elektrolitler, serum CMV IgM, serumda ve/veya idrarda, anne sütünde CMV-PCR), kranial görüntüleme ve işitme testi sonuçları, koryoretinit varlığı ve tedavi şekli kaydedildi. Serumda CMV-IgM antikoru, mikroenzim immünolojik test sistemi (ELISA) ile belirlendi. Tedaviye başlamadan önce serumda, idrarda ve anne sütü örneklerinde CMV viral yükü gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak çalışıldı. Konjenital CMV enfeksiyonu tanısı, hayatın ilk 21 günü içinde toplanan örneklerin pozitif sonuçlanmasıyla kondu. Perinatal CMV enfeksiyonu tanısı, hastaların postnatal üçüncü hafta sonrasında tanı almalarıyla konuldu (6). Sepsis benzeri hastalık tanısı, yaş-spesifik kriterler doğrultusunda kondu (10). Çalışmamıza dahil olan bebekler, YYBÜ'nün uygulamaları doğrultusunda kendi annelerinden alınan taze ve/veya donmuş anne sütü kombinasyonu ile beslendi. Bir bebek, preterm formülası ile beslendi. Transfüze edilen kan ürünlerinden bulaşan CMV enfeksiyonunu azaltmak için kurumumuzda bebekler rutin olarak lökosit oranı azaltılmış ve ışınlanmış kan ürünleri almaktadırlar. Orta ve ciddi düzeyde semptomatik konjenital/perinatal CMV enfeksiyonlu bebekler gansiklovir ve/veya valgansiklovir ile tedavi edildi (11). Klinik durumu stabil ve tam enteral beslenen hastalarda oral valgansiklovir tercih edildi. Aksi takdirde, iki haftalık gansiklovir tedavisi ardından oral valgansiklovir tedavisi başlatıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri, SPSS 23.0 istatistiksel paket programı ile analiz edildi. Betimleyici istatistikler ortalama (\pm SS), ortanca (minimum, maksimum), sıklık dağılımı ve yüzde olarak ifade edildi.

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2019/237).

Bulgular

Çalışma sürecinde YYBÜ'de yatan 1039 bebekten 8 (%0.8)'i konjenital/perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısı aldı. CMV enfeksiyonu olan bebeklerin demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi şekilleri ve tedavi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortalama doğum ağırlığı 1365 g (\pm 578) ve ortalama gebelik süresi 30 (\pm 4.5) hafta olarak bulundu. Taniya kadar geçen ortalama süre 31.5 (2-108) gün idi. En yaygın bulgular, anemi (%75), trombositopeni (%62.5) ve işitme kaybı (%62.5) idi. Bebeklerin hiçbirinde koryoretinit tespit edilmedi. CMV enfeksiyonlu bebeklerin arasında mikrocefali olan 2 (%25) bebek intrakraniyal kalsifikasyonlara sahipti ve annelerinde erken membran rüptürü olan ileri derecede preterm 3 (%37.5) bebekte sepsis benzeri bulgular tespit edildi. Serum CMV-IgM tüm bebeklerde pozitif idi. Serum CMV-DNA'nın yedi bebekte pozitif olduğu görüldü. PCR testi ile bulunan CMV-DNA ortalama kopya sayısı idrarda 12.000.000 kopya/mL (859.000-117.000.000) ve serumda 39.500 kopya/mL (1400-330.000) idi. Beş annenin anne sütünde bulunan CMV-DNA ortalama kopya sayısı 660.596 kopya/mL (2940-2.760.000) idi. Yedi bebek anne sütü ile beslenmişti. Dört bebek kan transfüzyonu almıştı. Hayatın ilk 21 gününde CMV pozitif bulunan dört bebek konjenital CMV enfeksiyonu tanısı alırken geri kalan hastalarda perinatal ve konjenital enfeksiyon ayrımı yapılamamıştır. Altı bebek gansiklovir ile tedaviyi takiben aldıkları valgansiklovir tedavisi ile toplam altı ay tedavi edildi. Gansiklovir tedavisi alan bir bebek kaybedildi. Hastanın tanı esnasında klinik durumu stabil ve tam enteral beslenmede olduğu için bir bebek oral valgansiklovir ile tedavi edildi. Bu tedavi sonrasında beş bebekten üçünde viral yük çarpıcı şekilde azaldı ve işitme test sonuçlarında normalleşme görüldü. Geri kalan iki bebekte işitme takip sürecinde düzeldi. Sepsis benzeri hastalığı olan bir bebek kaybedildi ve iki bebeğin nöromotor gelişmesi geri kaldı (Tablo 1).

Tartışma

Dünyadaki tüm konjenital enfeksiyonların içinde CMV enfeksiyonları en yaygın olanı olup yenidoğan bebekler için önemli riskler oluşturmaktadır. Tahmin edilen CMV enfeksiyonu insidansı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklılık göstermekle birlikte tüm canlı doğumların içerisinde ardışık olarak %0.6 ile %0.7 arasında ve %1 ile %5 arasında dağılım göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki tahmini insidansın yüksek oluşu bu ülkelerde görülen yüksek maternal seroprevalansı ile ilişkilidir (5). Ülkemizdeki konjenital CMV enfeksiyon oranı %0.2 olarak bildirilmiştir (12). Literatüre paralel olarak bizim YYBÜ'de CMV enfeksiyonu insidansı %0.8 olarak bulunmuştur ancak bunun semptomatik konjenital/perinatal CMV enfeksiyonlarının insidansı olduğu ve CMV taramasının YYBÜ'de rutin olarak uygulanmadığı dikkate alınmalıdır. Hiçbir ülkenin ulusal halk sağlığı kuruluşu gebelerde evrensel bir

CMV taraması önermemektedir (10). YYBÜ'lerde tüm bebeklere uygulanan CMV taraması programları ile konjenital CMV enfeksiyonu insidansının %0.8 ile %6.8 arasında bir dağılım gösterdiği bildirilmiştir (2,3).

Literatürde, yenidoğan bebeklerde CMV enfeksiyonu ile ilişkili en yaygın bulgular arasında peteşi, sarılık, hepatomegali, splenomegali, mikrocefali, işitme kaybı, koryoretinit ve hemolitik anemi gösterilmiştir (5,6,13). Ulubaş Işık ve arkadaşlarının olgu serisinde en sık rastlanılan bulgular trombositopeni ve kolestatik hepatit olmuştur (12). Oysa ki Çelikel ve arkadaşlarının serisinde uzamış sarılık en sık görülen bulgu olarak kaydedilmiştir (14). Bizim olgu serimizde en sık görülen bulgular anemi, trombositopeni ve işitme kaybı olmuştur. Sarılık, mikrocefali, artmış karaciğer enzim seviyeleri, intrakraniyal kalsifikasyon varlığı ve intrauterin büyüme geriliği diğer bulgulardandı.

Semptomatik konjenital CMV olan preterm bebeklerin (< 32 gebelik haftası) pnömonit, viral sepsis belirtileri, trombositopeni ve ko-enfeksiyonlar geliştirme olasılığı daha yüksek olup term yenidoğanlara kıyasla mikrocefali veya intrakraniyal kalsifikasyon geliştirme olasılıkları daha düşüktür (2,4,13). Ulubaş Işık ve arkadaşlarının olgu serisinde olguların %75'i preterm idi (12). Bizim serimizde tüm bebekler < 37 gebelik haftasında, beş tanesi < 32 gebelik haftasında doğmuşlardı. Bu bulguların anlamı ve önemi konjenital veya perinatal CMV enfeksiyonunda belirtilerin preterm bebeklerde ciddi oluşudur. Doğum ağırlığı çok düşük olan bebeklerde, doğum sonrası en yaygın bulaşma yolu anne sütüdür. Literatürde anne sütü yoluyla CMV bulaşma oranı Hamprecht ve arkadaşları tarafından %38 olarak bildirilmiştir (15). Aynı çalışma, enfekte bebeklerin %48'inde hepatopati, nötropeni, trombositopeni ve sepsis-benzeri hastalığın geliştiğini ve sepsis-benzeri hastalık dahil ciddi klinik belirtilerin enfekte bebeklerin %12'sinde geliştiğini bildirmiştir. Lanzieri ve arkadaşları < 32 gebelik haftasında doğan veya doğum ağırlığı < 1500 g olan preterm bebeklerde bir meta-analiz yürütmüştür (16). Bu meta-analizde, CMV pozitif annelerin emzirdiği taze anne sütü ile beslenen bebeklerden %19'unun CMV edindiği, %4'ünün CMV sebebiyle sepsis-benzeri hastalık geliştirdiği bildirilmiştir. Josephon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, postnatal dönemde CMV enfeksiyonunun bulaşma riskinin anne sütü ile beslendiği gün sayısı artışı, anne sütünde CMV viral yükü yüksekliği ve erken membran rüptürü varlığı ile arttığı bildirilmiş ve erken membran rüptürünü seropozitif annelerden doğan bebeklere CMV bulaşı ile ilgili bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (17). Ancak, aynı çalışmada doğum şekli ve anneden bebeğe bulaşma arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim serimizde beş bebeğin anne sütünde CMV-DNA bulundu. Bu beş bebeğin içerisinde anneleri preterm erken membran rüptürü yaşayan üçü sepsis-benzeri hastalık geliştirdi. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte hem belirtiler hem de laboratuvar ölçümleri (negatif serum CMV-IgM, negatif virüri) ile ilgili olarak

Tablo 1. Konjenital/perinatal sitomegalovirüs enfeksiyonu olan bebeklerin demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, tedavi ve tedavi sonuçları

Olgu	GH (hafta)/ Doğum şekli	DA (g)	Tanı günü	Öykü ve klinik bulgular	Laboratuvar bulguları	Tedavi	Sonuç
1	35/C/S	1610	2	Oligohidroamniyoz IUBG Anne sütü ile beslenme Mikrosefali İntrakraniyal kalsifikasyon İşitme kaybı	Trombositopeni Anti-CMV IgM (+) Serum CMV DNA (+) (330.000 kopya/mL)	Gansiklovir + Valgansiklovir	Taburcu (51. gün) Nöromotor gerilik İşitme kaybı düzeltilmiştir
2	31/VD	1670	50	Sarılık Formüla ile beslenme	Hemolitik anemi Artmış direkt ve indirekt serum bilirubin Direkt coombs (+) Anti-CMV IgM (+) İdrar CMV DNA (+) (859.000 kopya/mL)	Gansiklovir + Valgansiklovir	Taburcu (70. gün).
3	27/C/S	1020	21	EMR Anne sütü ile beslenme Kan transfüzyonu Sepsis-benzeri hastalık İşitme kaybı	Anemi, Trombositopeni CRP (+) Anti-CMV IgM (+) Serum CMV DNA (+) (34.800 kopya/mL) Anne sütü CMV DNA (+) (59.200 kopya/mL)	Gansiklovir + Valgansiklovir	Taburcu (76. gün.) İşitme kaybı düzeltilmiştir
4	26/C/S	900	66	Anemi Anne sütü ile beslenme Kan transfüzyonu	Anemi Anti-CMV IgM (+) Serum CMV DNA (+) (63.200 kopya/mL) İdrar CMV DNA (+) (105.000.000 kopya/mL)	Valgansiklovir	Taburcu (88. gün) Nöromotor gerilik
5	25/C/S	800	108	EMR Anne sütü ile beslenme Kan transfüzyonu Sepsis-benzeri hastalık Hepatit Pnömoni	Anemi Artmış karaciğer transaminazları CRP (+) Anti-CMV IgM (+) İdrar CMV DNA (+) (12.000.000 kopya/mL) Serum CMV DNA (+) (1400 kopya/mL) Anne sütü CMV DNA (+) (8410 kopya/mL)	Gansiklovir	Kaybedildi (130. gün)
6	26/C/S	975	42	EMR Anne sütü ile beslenme Kan transfüzyonu Sepsis-benzeri hastalık İşitme kaybı	Anemi Artmış karaciğer transaminazları CRP (+) Anti-CMV IgM (+) İdrar CMV DNA (+) (12.000.000 kopya/mL) Serum CMV DNA (+) (1400 kopya/mL) Anne sütü CMV DNA (+) (8410 kopya/mL)	Gansiklovir/ Valgansiklovir	Taburcu (75. gün) İşitme kaybı düzeltilmiştir
7	36/VD	2540	21	Anne sütü ile beslenme Uzamış sarılık Mikrosefali Kolestatik hepatit İntrakraniyal kalsifikasyon İşitme kaybı	Trombositopeni Artmış direkt ve indirekt serum bilirubin Anti-CMV IgM (+) Serum CMV DNA (+) (39.500 kopya/mL) İdrar CMV DNA (+) (2.960.000 kopya/mL) Anne sütü CMV DNA (+) (2.760.000 kopya/mL)	Gansiklovir/ Valgansiklovir	Taburcu (38. gün) İşitme kaybı düzeltilmiştir
8	34/C/S	1405	2	IUBG Anne sütü ile beslenme İşitme kaybı	Trombositopeni Artmış indirekt serum bilirubin Anti-CMV IgM (+) Serum CMV DNA (+) (41.800 kopya/mL) İdrar CMV DNA (+) (117.000.000 kopya/mL) Anne sütü CMV DNA (+) (480.000 kopya/mL)	Gansiklovir/ Valgansiklovir	Taburcu (17. gün), İşitme kaybı düzeltilmiştir

GH: Gebelik haftası, DA: Doğum ağırlığı, C/S: Sezaryen, VD: Vajinal doğum, EMR: Erken membran rüptürü, IUBG: İntrauterin büyüme geriliği.

hastalığın sistemik olarak reaktivasyonu olmaksızın viral bulaşmaya izin veren meme bezlerinde lokal hastalık reaktivasyonu hakkında görüşler vardır (18). Hamprecht ve arkadaşları seropozitif annelerde viral reaktivasyonunu %96, kümülatif bulaşma oranını %37 olarak bulmuşlardır (15). Bizim çalışmamızda bir bebek hariç hepsi anne sütü ile beslenmişti. Beş olgunun anne sütünde CMV-DNA pozitif idi. Anne sütünde CMV'yi etkisiz hale getirmek için birkaç strateji geliştirilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi, CMV-IgG pozitif annelerden 32. gebelik haftasından önce doğan preterm yenidoğanlarda viral inaktivasyondaki gücü nedeniyle uzun ve kısa dönem pastörizasyonu güvenli teknikler olarak tanımlamaktadır (19). Ne yazık ki, biz YYBÜ'de sadece dondurma işlemi yapabiliyoruz. Ayrıca, CMV YYBÜ'de yatan yenidoğanlara kan transfüzyonu yoluyla da bulaşabilmektedir. CMV-IgG negatif kan transfüzyonları kullanılarak bu durumdan başarılı bir şekilde kaçınılmıştır (5). Bizim serimizde dört bebek kan transfüzyonu aldı. Ülkemizde kan bankaları donörleri rutin CMV-IgG taramasından geçmektedir.

Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu tedavisinde en yaygın kullanılan antiviral ilaçlar olarak kullanılan gansiklovir ve valgansiklovirin işitme ve gelişimsel sorunlar üzerinde yararlı oldukları saptanmıştır (7,8). Schuster ve arkadaşları semptomatik konjenital ve muhtemel postnatal enfeksiyon olarak ikiye ayırdıkları gruplarda antiviral tedavinin yararlı olduğunu göstermişlerdir (9). Amerikan Pediatri Akademisi, uygun dozda kullanıldığında intravenöz gansiklovir ile aynı etkinliğe sahip olduğundan oral valgansiklovir tedavisini önermektedir. Ancak, eğer bebek gastrointestinal sisteminden (nekrotizan enterokolit veya diğer bağırsak rahatsızlıkları sebebiyle) güvenli bir şekilde ilaçları absorbe edemeyecekse ilk olarak 6 mg/kg dozda intravenöz gansiklovir kullanılabilir (6). Bu tavsiyeler doğrultusunda kendi serimizde ilk olarak gansiklovir kullandık çünkü çalışmamızdaki tüm bebekler preterm idi ve gastrointestinal sistemleri ilaçları tümüyle absorbe etmeye yetecek kadar gelişmemişti. Viral yükte anlamlı bir düşüş tespit ettiğimizde tedaviyi altı aya tamamlamak üzere günde iki kez 16 mg/kg dozda oral valgansiklovir ile devam edildi. Bu süreç içerisinde, kaybedilen bebek dışında tüm bebeklerde CMV viral yükü çarpıcı biçimde düştü. Bu tedavinin sonucunda tüm bebeklerde işitme kaybının düzeldiği görüldü ancak iki bebekte nöromotor gerilik tespit edildi. Bebeklerde tedavi kararı vermek adına CMV serum kopya sayısının değeri üzerine veriler yetersiz olmakla birlikte CMV yükü miktarının işitme kaybı riski ile ilişkili olduğu açıktır. Hem bireysel risk değerlendirmesi için hem de tedavi yanıtını belirlemek adına tedavi öncesi ve süresince periferik kanda CMV yükünün belirlenmesi tavsiye edilmektedir (9). Çalışmamız, CMV-DNA kopya değerlerini (serumda, idrarda ve anne sütünde) detaylıca gösterdiği için önemlidir. Özellikle preterm bebeklerde bu durumun ciddiyetini vurgulamaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, hem konjenital hem de perinatal CMV enfeksiyonu özellikle preterm bebekler için büyük bir risk taşıyor. Preterm doğan bebeklerin sitomegalovirüs taraması ile erken tanı ve etkin antiviral tedaviden fayda görecekları kesindir. Maternal seropozitifliğin yüksek olduğu ülkemizde bu riski azaltmak için ulusal rehber oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2019/237).

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsızdır.

Yazar Katkıları: Fikir - NAC, BA; Tasarım - NAC, BA; Denetleme - BA; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - NAC; Analiz - BA; Kaynak Taraması - NAC, BA; Makale Yazımı - NAC, BA; Eleştirel İnceleme - NAC, BA.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Congenital cytomegalovirus infection: Update on treatment: Scientific Impact Paper. No. 56. BJOG 2018;125(1):e1-e11. [CrossRef]
2. Miura CS, Miura E, Mombach AB, Chesky M. The prevalence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants at an intensive care unit in a public hospital. J Pediatr 2006;82:46-50. [CrossRef]
3. Panhani S, Heinonen K. Screening for congenital cytomegalovirus infection among preterm infants born before the 34th gestational week in Finland. Scand J Infect Dis 1994;26:375-8. [CrossRef]
4. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus-who, when, what-with and why to treat? J Infect 2017;74:89-94. [CrossRef]
5. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. Human breast milk-acquired cytomegalovirus infection: certainties, doubts and perspectives. Curr Pediatr Rev 2019;15:30-41. [CrossRef]
6. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus Infection. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018:310-7. [CrossRef]
7. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003;143:16-25. [CrossRef]
8. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med 2015;372:933-43. [CrossRef]
9. Schuster K, Goelz R, Speckmann C, Henneke P. Symptomatic cytomegalovirus infections in the first year of life: when is antiviral therapy conceived to be justified? Pediatr Infect Dis J 2017;36:224-7. [CrossRef]
10. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005;6:2-8. [CrossRef]

11. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e177-88. [\[CrossRef\]](#)
12. Ulubaş Işık D, Özcan B, Demirel N, Ünal S, Çelik İH, Baş AY. Case series of congenital cytomegalovirus infection in neonatal period. *Gazi Med Journal* 2018;9:31-3. [\[CrossRef\]](#)
13. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017;43:38(1-8). [\[CrossRef\]](#)
14. Çelikel E, Tezer H, Kanik-Yukse S, Gülhan B, Ozkaya-Parlakay A, Yaralı N. Evaluation of 98 immunocompetent children with cytomegalovirus infection: importance of neurodevelopmental follow-up. *Eur J Pediatr* 2015;174:1101-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001;357:513-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and pre-mature infants. *Pediatrics* 2013;131:e1937-45. [\[CrossRef\]](#)
17. Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenv N, Hinkes MT, et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low birth weight infants. *JAMA Pediatr* 2014;168:1054-62. [\[CrossRef\]](#)
18. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 2008;41:198-205. [\[CrossRef\]](#)
19. American Academy of Pediatrics. Human Milk. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018:3117-20. [\[CrossRef\]](#)