



# Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeğe Kazanılmış Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

## Acquired Cytomegalovirus Infection of Extremely Low Birth Weight Infant

Serdar Alan, Emel Okulu,  
Adem Karbuz\*, Dilek Kahvecioğlu,  
Atıla Kılıç, Begüm Atasay,  
Erdal Ince\*, Saadet Arsan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Neonataoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk  
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
Ankara, Türkiye

### ÖZET

Anne sütü, özellikle prematürelde kazanılmış sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu için majör kaynaktır ve anne sütünden kazanılan CMV enfeksiyonu seropozitif anne bebeklerinde görülmektedir. Türkiye’de annelerin çoğunluğunun seropozitif olmasına karşın prematüre bebeklerde yaşamı tehdit eden akkiz CMV enfeksiyonu yalnızca vaka sunumları şeklinde çok az olguda bildirilmektedir. Preterm semptomatik anne sütü kaynaklı CMV enfeksiyonunun tedavisi klinik bulguların ağırlığına göre yapılmalıdır. Postnatal 111. gününde menenjit-sepsis tanısı alan, anne sütünden kazanılan CMV enfeksiyonu tanımlanan ancak yaşamı tehdit eden çoklu organ yetmezliği gelişmemesi nedeniyle antiviral tedavi verilmeyen prematüre bir bebek literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur. Preterm bebeklerde etken saptanmayan sepsis kliniği, açıklanamayan trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliliği ve direkt bilirubinemi varlığında kazanılmış CMV enfeksiyonu akla getirilmelidir. (Güncel Pediatri 2013; 11: 138-41)

**Anahtar kelimeler:** Prematüre bebek, kazanılmış sitomegalovirus enfeksiyonu

### SUMMARY

Breast milk is a major source for acquired cytomegalovirus infection especially in premature infants and acquired CMV infection occurs in infants whose mothers were seropositive for CMV. Although most of mothers of premature infants are seropositive in Turkey, acquired life-threatening breast milk acquired CMV infection was reported occasionally. Treatment of preterm with symptomatic breast milk acquired CMV infection should be done according to the severity of clinical signs. In this report, a preterm case with a diagnosis of breast milk-acquired CMV meningitis and sepsis without multiorgan failure on the 111th day of life, who did not require antiviral therapy was presented and discussed in the context of the acquired CMV literature. In preterm babies, when there is sepsis with no apparent causes, unexplained thrombocytopenia, elevated liver transaminases and direct hyperbilirubinemia acquired CMV infection should be suspected. (Journal of Current Pediatrics 2013; 11: 138-41)

**Key words:** Preterm infant, acquired cytomegalovirus infectious

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Serdar Alan,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
GSM.: +90 532 599 12 59  
E-posta: alanserdar@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 11.01.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2013

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### Giriş

Postnatal dönemde ortaya çıkan sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu doğum sırasında kazanılabileceği gibi CMV seropozitif annelerin anne sütü ile virüsün bulaşması sonrasında da ortaya çıkabilir (1). Anne sütü kaynaklı CMV enfeksiyonu term bebeklerde hiçbir belirti vermeden sıklıkla asemptomatik seyir gösterir. Preterm bebeklerde ise anne sütü kaynaklı CMV enfeksiyonu term bebeklerdeki gibi asemptomatik bir seyir gösterebileceği gibi ağır klinik tablolara ve nadiren ölüme yol açabilir. Preterm bebeklerde anne sütü kaynaklı CMV enfeksiyonu sepsis benzeri

linik tablo, çoklu organ yetmezliği, pnömoni, hepatit, hepatosplenomegali, hiperbilirubinemi, trombositopeni, nötropeni gibi klinik bulgulara neden olmaktadır (2). Preterm bebeklerde ortaya çıkan bu klinik durumun uzun dönem etkileri ile ilgili bilgiler ise çok sınırlıdır. Anne sütü kaynaklı CMV enfeksiyonu tanısı, klinik bulguların ortaya çıkma zamanı, anne ve bebeğin CMV serolojisi, bebeğin CMV PCR sonuçlarına göre konulur. Anne sütünde viral DNA'nın gösterilmesi bulaş kaynağını belirlemek için önemlidir. Preterm semptomatik anne sütü kaynaklı CMV enfeksiyonunun tedavisi klinik bulguların ağırlığına göre yapılmalıdır. Hafif seyirli vakalarda tedavi vermeden

izlem yapılabilir, ancak ağır seyirli hastalarda gansiklovir tedavisinin yararlı olabileceği yönünde bulgular vardır (3,4).

Burada, postnatal 111. gününde sepsis ön tanısı ile yatırılan ve anne sütünden kazanıldığı düşünülen CMV enfeksiyonu tanımlanan prematüre bir bebek sunularak, hastalığın klinikteki önemi, önleme yolları, tedavi gereksinimi tartışmalı olan bu konunun literatür bilgileri ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

Otuz üç yaşındaki annenin ilk gebeliğinden ilk yaşayan, sezeryan ile 28 haftalık, 870 g doğan erkek bebek postnatal 43. gününde neonatal kolestaz tanısıyla hastanemize sevk edildi. Doğduğu merkezde, prematüriteye bağlı respiratuar distres sendromu, eklamptik anne bebeği olmasına bağlı trombositopeni, intrakranial kanama, neonatal kolestaz nedenleriyle tetkik edilen hastanın, trombosit değerlerinin 12 000/L ile 100 000/L arasında, total/direkt (T/D) bilirübünün 14/5 mg/dl ile 30/16 mg/dl arasında olduğu, 15 günlük iken kolestazına yönelik bakılan toksoplazma, rubella, CMV, herpes simpleks serolojilerinin negatif, alfa-1-antitripsin, tandem MS ve hepatobiliyer sistem ultrasonografisinin normal olduğu öğrenildi. Beslenme intoleransı nedeniyle postnatal 20. güne kadar oral beslenmenin başlanmadığı sonrasında önceden sağılmış ve -20 °C'de dondurulmuş anne sütleri çözündürülüp 30 °C'ye kadar ısıtıldıktan sonra beslendiği belirlendi. Hastanemize başvurudaki fizik muayenesinde, cilt renginde ve skleralarında sarılık, ön fontanelde genişlik (5x5 cm), sütürlerinde açıklık, batında asit, hepatosplenomegali ve bilateral pretibial ödem mevcuttu. Kolestazı (T/D bilirübün: 15,5/6,5 mg/dl), anemisi, trombositopenisi (108,000/L) mevcuttu. Abdomen USG'sinde, karaciğerde nodüler ve parankim ekojenitesi artmış, safra kesesi ödemli, batında yaygın asit görüldü, ancak portal ve hepatic venler normal genişlikte ve dalak normal boyutlarda izlendi. Neonatal kolestaza yönelik yapılan metabolik tetkikleri (idrar ve kan aminoasitleri, laktat/piruvat oranı, mitokondriyal DNA deplezyon analizi ve tekrarlanan tandem MS) normal geldi. Kemik iliği aspirasyonunda depo hücresi, bukkal biyopside hemakromatoz saptanmadı. Hastadan 45. gününde tekrar gönderilen toksoplazma, rubella, herpes serolojileri negatif, CMV Ig M negatif (0,19 AU/ml), CMV Ig G pozitif (132,9 IU/ml) ve CMV PCR'si negatif saptandı. Hastanın kolestazı diğer nedenler ekarte edilerek uzun oral beslenmemeye bağlı enterohepatik sirkülasyonda durgunluk ve total parenteral beslenmenin uzamasına bağlandı. Tedavide 30 mg/kg/gün ursodeoksikolik asit ve 1 mg/kg/gün aldaktazid başlandı.

Kolestazı ve asit bulguları gerileyen olgu postnatal 66. gününde, 1500 g ağırlığında, trombositleri 105,000/L ve hemoglobin 11 g/dl iken tam olarak ağızdan beslenme ile

taburcu edildi. Evdeki beslenmesi, önceden dondurularak saklanmış anne sütü ve prematüre maması ile devam edildiği öğrenildi. Olgunun 81. gününde trombositinin normale döndüğü (214 000/L), kolestazının gerilediği (T/D bilirübün: 2,6/1,3 mg/dl), vücut ağırlığının 1890 g'a ulaştığı görüldü ve beslenmesine anne memesinden emzirilerek devam edilmesi ve mama takviyesi önerildi.

Olgu 111. gününde hastaneye 4 gün önce başlayan kusma, ateş, huzursuzluk, oral alım azlığı yakınmalarıyla başvurdu. Fizik incelemede cilt rengi soluk, sarı, diğer sistem bulguları normal sınırlarda idi, laboratuvar bulgularında; hemoglobin: 8,3 g/dl, beyaz küre: 7800/L, trombosit: 2700/L, alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz: 87/64 U/L, T/D bilirübün: 2,0/1,1 mg/dl, CRP: 91,8 mg/L, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) paneli normal, tam idrar tetkiki normal ancak beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesinde 100 lökosit/mm<sup>3</sup> BOS protein/glukoz: 68/37 mg/dl, eş zamanlı kan glukozu 103 mg/dl saptandı. Hastaya sepsis-menenjit ön tanısı ile ampisilin, sefotaksim, flukanazol tedavileri başlandı ve eritrosit, trombosit süspansiyonu destekleri verildi. Takibinde CRP'si düştü, BOS'da hücreleri kayboldu, BOS CMV PCR sonucunun negatif olduğu öğrenildi, subfebril ateşleri ve anemisi düzeldi. İki kere alınan periferik kan, BOS ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Ancak 115. gününden sonra trombosit sayısı 35 000 ile 85 000/L arasında seyretti. Hastanın sepsis benzeri kliniği, trombositopeni ve anemisi nedenleriyle akiz CMV enfeksiyonu ön tanısıyla bakılan kan CMV PCR'ı 488 kopya ile pozitif saptandı. 120. gününde eş zamanlı alınan CMV IgM: 1,5 AU/ml (<0,85 AU/ml), IgG: 53,5 IU/ml (<6 IU/ml) saptandı. Bir hafta sonra kan CMV PCR'si 1000 kopyaya yükseldi. Hastanın solunum yolunda CMV PCR saptanmadı.

Olgunun anne sütü kaynaklı CMV enfeksiyonu olduğu düşünüldü, klinik bulguların hafif olması nedeniyle antiviral tedavi verilmedi, anne sütü olmadığı için mama ile beslenmeye geçildi, 124. gününde taburcu edildi. Sonraki 3 aylık takibinde kan CMV PCR'si 188 kopya/ml'ye kadar geriledi, kolestazı düzeldi ancak trombositopenisi 60 000 ile 80 000/L arasında izlendi (Şekil 1). Olgunun, 7 aylık iken yapılan, beyin sapı uyarılmış işitsel potansiyelleri iki taraflı normal tespit edildi.

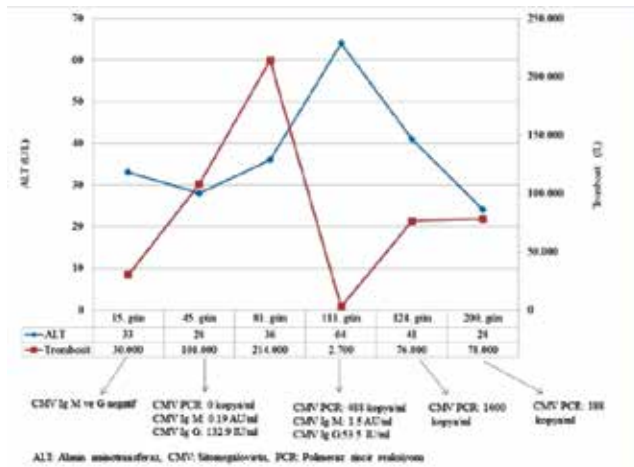
## Tartışma

Yenidoğanda akiz CMV enfeksiyonunun, intrapartum doğum kanalından, kan transfüzyonları ve anne sütü ile üç bulaşma yolu bildirilmiştir (5).

Emzirme döneminde annelerin CMV serolojileri (CMV IgM ve IgG) negatif ise bebeklerinde CMV enfeksiyonu görülmemektedir. Eğer anneler seropozitif (CMV IgM ve/veya IgG) ise bebeklerinde CMV enfeksiyonu değişik oranlarında ortaya çıkmaktadır (6,7).

Kazanılmış CMV enfeksiyonunun ana bulaşma yolu seropozitif annelerin sütüdür (1,3,8). Latent CMV enfeksiyonu olan annelerde, postpartum dönemde, süt bezlerinde virüsün reaktif olduğu ve özellikle doğum sonrası 4-6. haftalarda virüs yükünün pik yaptığı gösterilmiştir (1,4). Bunlar da anne sütünün, özellikle pretermelerde CMV bulaşı için majör kaynak olduğunu destekleyen bulgulardır.

Kazanılmış CMV enfeksiyonu özellikle term bebeklerde büyük oranda asemptomatiktir, ancak preterm bebeklerdeki etkileri net değildir (2,9,10). Literatürde birçok vaka sunumu ve çalışmada, anne sütünden kazanılmış CMV enfeksiyonu olan preterm bebeklerin klinik bulgularının, hiçbir bulgu olmamasından hayati tehdit eden sepsis benzeri semptomlara kadar değişebilen geniş bir yelpazede ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (1,3,4). Muayene bulgularında sepsis benzeri bulgular dışında solunum sistemi bulguları (pnömoni), hepatomegali, splenomegali ve menenjit, laboratuvar bulgularında ise nötropeni, trombositopeni, viremi, virüri, BOS'da pleositoz, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve kolestaz görülebilir (1,2,8) (Tablo 1). Bizim vakamızda da anne sütünden



Şekil 1. Hastanın CMV ile ilişkili laboratuvar sonuçları ile serum ALT ve trombosit ölçümlerinin seyri

Tablo 1. Muayene Bulguları	
Klinik bulgular	Labaratuvar bulguları
Sepsis benzeri sendrom	- Nötropeni
Hepatomegali	- Trombositopeni
Splenomegali	- BOS'da pleositoz
Pnömoni	- Kolestaz bulguları
Menenji	- Hepatik transaminaz yüksekliği
	- Viruria

kazanıldığı düşünülen CMV enfeksiyonu, menenjit ve klinik sepsis ile kendini göstermiştir. Eski çalışmaların aksine, son yıllarda yapılan çalışmalarda, anne sütünden CMV bulaşması ile semptomatik enfeksiyonu olan prematüre bebeklerde, hastalığın kendini sınırladığı ve ölümcül sonuçların nadiren ortaya çıktığı belirtilmektedir (1). Yeager ve arkadaşlarının çalışmasında, intrauterin anneden geçen maternal antikörlerin koruyucu etkisi olduğu, bu nedenle seronegatif anneden doğan ve enfekte olan bebeklerin annesi seropozitif olan bebeklere göre daha fatal veya ağır semptomların geliştiğini belirtmişlerdir (10). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, postnatal CMV enfeksiyonunun uzun dönem sonuçları ile ilgili çok az bilgi mevcuttur, uzun dönem sonuçlarında nöro-gelişimsel veya işitsel olumsuz özellik göstermediğini belirtilmektedir (8,11).

Farklı ülkelerde yapılan prospektif çalışmalarda,  $\leq 35$  hafta altı preterm bebeği olan annelerin CMV serolojileri taranmış ve maternal CMV prevalansının %35,7 ile %98 arasında değiştiği görülmüştür. Fransa ve Almanya'dan yayınlanan çalışmalarda maternal CMV prevalansı düşük iken, Brezilya ve Tayvan gibi ülkelerde yüksektir (3). Türkiye'de 2003 yılında Tekeroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, doğurganlık çağındaki kadınlarda CMV seropozitivitesi (IgG pozitifliği) %94 saptanmıştır (12). Bizim olgumuzun annesinin CMV serolojisinde IgG pozitifliği vardı.

Anne sütü aracılığı ile CMV'ye maruz kalan prematüre bebeklerin ( $\leq 32$  hafta) enfeksiyon oranı farklı çalışmalarda %6-55 arasında değişmektedir. Bu çalışmaların farklı toplumlarda, değişik hasta sayıları ve doğum haftalarında yapılmış olması enfeksiyon oranındaki geniş aralığı açıklayabilir (3). Bebeğin immatürlüğünün artması ve anne sütündeki whey proteininde viral DNA'nın bulunması, virüse maruziyet süresi, semptomatik CMV enfeksiyonu açısından önemli risk faktörleridir (1,4). Bebeğin immatürlüğü arttıkça kazanılmış CMV enfeksiyonu riskinin artış nedeni 29. gebelik haftasında başlayan maternal koruyucu antikörlerin geçişi bu haftadan önce doğan prematürelere olmaması ile açıklanabilir (13).

Prematüre bebekleri anne sütü ile beslemeden kaçınmak özellikle NEC ve sepsisi artırdığı için mortalite morbiditeyi kötü yönde etkileyebilir (9). Ancak yaşamın ilk 8 haftasında CMV'siz anne sütü kullanımı hedeflenmesi önerilmektedir (3,4,8). Bunun için CMV'yi inaktive eden fakat anne sütünün besleyici ve immünolojik özelliklerini değiştirmeyen yöntemlerin bulunması önerilmektedir. Dondurma, pastörizasyon ve hızlı ısıtma bu amaca hizmet eden bazı yöntemler olmasına karşın kısıtlılıkları vardır (8). Dondurma ile anne sütü besin içeriğinin korunmasına karşın virüsü tam olarak inaktive edemediğini belirtmektedir (14). Bazı çalışmalarda,  $-18^{\circ}\text{C}$  ve  $-20^{\circ}\text{C}$  de dondurulmasına karşın CMV'nin prematürelere enfekte edebileceğini göstermiştir (1,14). Pastörizasyon yöntemi

virüs inaktivasyonu konusunda başarılı olsa da lenfosit ve immünglobulinleri hasarladığı için önerilmemektedir. Kısa süre yüksek ısı maruziyeti (72 °C, 5sn) besinsel öğelere zarar vermeden başarılı virüs inaktivasyonu yapabilmektedir ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur (15).

Olgular genellikle bizim vakamızda olduğu gibi destek tedavisi dışında antiviral tedaviye ihtiyaç duymazken özellikle çoklu organ tutulumu olan vakalara gansiklovir tedavisi verilmiştir (11). Postnatal kazanılmış CMV enfeksiyonlarında çoklu organ tutulumu olanlarda başarılı şekilde kullanılmış olmalarına karşın, potansiyel uzun dönem gonadal toksisite, miyelosüpresyon ve gelişim üzerine bilinmeyen etkilerinden dolayı her hastaya önerilmemektedir (9,11). Biz olgumuza klinik ve laboratuvar bulguları kötüleşmediği ve çoklu organ tutulumu olmadığı için herhangi bir antiviral tedavi uygulanmadı.

Sonuç olarak, anne sütünden kazanılmış CMV enfeksiyonu prematüre bebeklerde asemptomatik olabileceği gibi hayatı tehdit eden hastalığa yol açabilir. Seropozitif annelerden doğan prematüre bebeklerin yaşamı tehdit eden akkiz CMV enfeksiyonu çok az olguda görüldüğü ve genellikle bizim olgumuzda olduğu gibi kendini sınırladığı için anne sütünün kesilmesi önerilmemektedir. Preterm bebeklerde etken saptanmayan sepsis kliniği, açıklanamayan trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği, direkt bilirubinemi varlığında kazanılmış CMV enfeksiyonu seroloji ve PCR ile araştırılmalıdır. Kazanılmış CMV enfeksiyonu olan hastalarda, antiviral tedavi bireysel değerlendirmelerle, çoklu organ tutulumları varsa verilmelidir.

### Kaynaklar

1. Hamprecht K, Maschamann 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.
2. Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:48-52.
3. Hamprecht K, Maschamann J, Vochem M, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 2008;41:198-205.
4. Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Kruger DH, Wauer RR, Prosch S. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol* 2005;43:1318-24.
5. Schleiss MR. Vertically transmitted herpesvirus infections. *Herpes* 2003;10:4-11.
6. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1980;302:1073-6.
7. Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics* 1983;72:295-9.
8. Miron D, Brosilow S, Felszer K, Reich D, Halle D, Wachtel D, et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired Cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatol* 2005;25:299-303.
9. Bryant P, Morley C, Garland S, Curtis N. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:75-7.
10. Yeager AS, Palumbo PE, Malachowski N, Ariagno RL, Stevenson DK. Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature infants. *J Pediatr* 1983;102:918-22.
11. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:322-7.
12. Çizmeci Z, Durmaz R, Tekerekoğlu MS, Özerol İH. Doğurganlık çağındaki kadınlarda rubella ve sitomegalovirüs antikorlarının araştırılması. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;10:129-31.
13. Forsgren M. Cytomegalovirus in breast milk: reassessment of pasteurization and free-thawing. *Pediatr Res* 2004;56:526-8.
14. Hamprecht K, Maschmann J, Müller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, et al. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res* 2004;56:529-35.
15. Takahashi R, Tagawa M, Sanjo M, Chiba H, Ito T, Yamada M, et al. Severe postnatal cytomegalovirus infection in a very premature infant. *Neonatology* 2007;92:236-9.