

DERLEME

Konjenital Sitomegalovirus Enfeksiyonu

Nazan DALGIÇ

Department of Pediatric Infectious Diseases, Harvard Medical School, Children's Hospital, Boston, USA.

ÖZET

Sitomegalovirus (CMV) konjenital enfeksiyonun en sık nedenidir, fakat yeterince değer görmemiştir. Konjenital CMV enfeksiyonu çocukta belirgin nöro-developmental gelişim bozukluğuna ve sensori-nöral işitme kaybına neden olabilir. Konjenital CMV enfeksiyonunun tanısında altın yöntem yenidoğandan doğumu takiben ilk iki hafta içinde konvansiyonel veya hızlı hücre kültürü yöntemleri ile virusun izole edilmesidir. İntrauterin enfeksiyonun neden olduğu sekellerin çoğu irreversibl olmasına rağmen, konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin anti-viral ajanlarla tedavisi klinisyenler için bir seçenektir. Bu ajanların konjenital ve perinatal CMV enfeksiyonunda kullanımları ile ilgili deneyimler sınırlıdır, fakat klinik deneylerde gansiklovirin kullanımı ile konjenital CMV enfeksiyonunun neden olduğu nöro-developmental hasarın özellikle sensori-nöral işitme kaybının sınırlandırıldığına dair bulgular elde edilmesi cesaret vericidir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebekler öncelikle tespit edilmeli ardından bu bebeklerin anti-viral tedavi için uygun aday olup olmadıkları kararlaştırılmalı ve nörolojik gelişim ve işitme taramaları açısından yakın takip planları oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirus. Konjenital enfeksiyon. Tanı. Tedavi. İzlem.

Congenital Cytomegalovirus Infection

SUMMARY

Cytomegalovirus (CMV) is the most common congenital infection, but its significance is underappreciated. Congenital CMV can result in significant neurodevelopmental sequelae and sensorineural hearing loss (SNHL). The gold standard for diagnosing congenital CMV infection is isolation of the virus from infants within the first 2 weeks of life through conventional or rapid cell culture techniques. Although much of the injury produced by infection in utero is likely to be irreversible, antiviral therapy of newborns with CMV infection is an option available to clinicians. Experience with antiviral agents in the setting of congenital and perinatal CMV infection is limited, but encouraging data come from a controlled clinical trial indicating that ganciclovir therapy may be of value in limiting the neurodevelopmental injury, particularly SNHL, caused by congenital infection. Infants with congenital CMV infection, once identified, could then be considered as candidates for antiviral therapy, and careful neurodevelopmental and hearing screening follow-up care plans could be established.

Key Words: Cytomegalovirus. Congenital infection. Diagnosis. Treatment. Follow-up.

Viroloji

Sitomegalovirus (CMV), herpesvirus ailesinden çift zincirli DNA'ya sahip zarflı bir virustur. Göreceli olarak yavaş eşlenen bir virus olan CMV'nin ilk yavrulanması enfeksiyonu izleyen 48 ila 72 saat içerisinde olur. Herpes Simpleks virus (HSV)'un aksine, CMV ne konak hücrenin çalışma mekanizmasını engeller ne de hücrenin hızlı ölümüne

neden olur. CMV'nin konak hücreye etkisi hücrenin RNA, DNA ve protein sentezini hızlandırmak yönündedir¹.

Patogenez

CMV'ye bağışık yanıt oldukça kompleks ve hem humoral hem de hücresel yanıtları içerir². Erişkin dönemde veya ileri çocukluk yaşlarında CMV ile enfekte olan hastalarla karşılaştırıldığında, konjenital veya perinatal dönemde enfekte olan çocuklarda CMV'ye spesifik lenfo-proliferatif cevap bozukluğuna daha sık rastlanmaktadır³. Bu durum CMV enfeksiyonuna yönelik test sonuçlarının geç pozitifleştiği semptomatik CMV enfeksiyonu olan yenidoğanlarda daha belirgindir^{4,5}. Ayrıca, çeşitli araştırmalarda asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde, semptomatik konjenital enfeksiyonu olan

Geliş Tarihi: 26.01.2007

Kabul Tarihi: 13.06.2007

Dr. Nazan DALGIÇ
Ekin Sokak No: 17/13,
Yeşilyurt, İstanbul, 34149, Turkey
Tel: +1 857 222 8211 (USA)
Fax: +1 617 730 0911 (USA)
Cell: +90 532 425 13 13 (TURKiYE)
E-mail: Nazan.Dalgic@childrens.harvard.edu

bebeklere kıyasla aktive doğal öldürücü (NK) ve sitotoksik T lenfosit (CD8⁺) hücrelerinin sayısının ve etkinliğinin artmış olduğu gösterilmiştir⁶. Bazı araştırmacılar tarafından konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde T hücrelerinin CMV'ye karşı sitokin üretiminde bozukluk olduğu gösterilmesine rağmen^{7,8}, bu görüşü desteklemeyen araştırmalar da mevcuttur⁹. Bunun sonucu olarak, konjenital enfeksiyonu olan bebeklerde, CMV ile enfekte erişkinlere veya daha büyük çocuklara kıyasla, CMV'e spesifik T hücre yanıtının bazı bileşenlerinin daha fazla baskılandığı söylenebilir. Bu durum son zamanlarda gösterilen bazı CMV gen ürünlerinin bağışık yanıtı yönlendirici özellikleri olduğuna ilişkin moleküler düzeydeki çalışmaları destekleyebilir¹⁰.

Son zamanlarda CMV enfeksiyonu ile ilgili fonksiyonları tanımlanan "aldatıcı bağışık yanıt" (immune evasion) genlerinin bulunması, CMV biyolojisinin önemli bir yönü olan virusun konak hücrede varlığını sürdürülebilir ve yeniden konakçı hücreyi enfekte edebilme özelliğinin anlaşılmasına büyük katkı sağlamıştır. Bu genlere sahip olmalarına rağmen sağlıklı bireyler CMV enfeksiyonunu birkaç küçük belirti ile atlabilmektedirler¹¹⁻¹³.

Epidemiyoloji

Konjenital CMV enfeksiyonunun prevalansı farklı topluluklarda ve hatta aynı topluluk içinde dahi çeşitlilik göstermektedir ve yaklaşık canlı doğumların % 0.2'si ile 2.2'sinde konjenital CMV enfeksiyonuna rastlanmaktadır¹⁴. Doğum öncesi dönemde CMV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı olan kadınların (seropozitif) %1'i veya daha azının bebeklerinde konjenital CMV enfeksiyonunu rastlanmakta ve bu bebeklerinde büyük çoğunluğu enfeksiyonu asemptomatik geçirmektedir¹⁵.

CMV enfeksiyonu intrauterin, perinatal veya postnatal dönemde bebeği enfekte edebilir ki postnatal dönemde bulaşma kan transfüzyonu veya anne sütü alımı ile olur². Duyarlı kişilerde CMV enfeksiyonu iki yol ile kazanılır; bunlarda biri seksüel yolla bulaşım diğeri ise küçük çocuklarla sıkı temas sonucu oluşan enfeksiyondur. Özellikle gündüz bakım evlerinde 1-3 yaş aralığında olan çocuklar hastalığı %20 ile %40 gibi yüksek oranlarda duyarlı kişilere bulaştırma yetisindedirler¹⁶. CMV'nin duyarlı kişilere bulaşma döngüsü gündüz bakım evinde enfeksiyon kapan bir çocuğun enfeksiyonu aile bireylerine veya bakım evi çalışanlarına aktarması ve en son olarak da virusun bağışık olmayan bir anneye aktarımı ile sürüp gider. Eğer söz konusu anne hamile ise, bu durum doğacak bebekte konjenital CMV enfeksiyonu ile sonuçlanır Gündüz bakım evlerinde çalışan CMV enfeksiyonuna karşı bağışık yanıtı olmayan ve hamilelik planları olan kadınlar, çocukta

önemli sekellere yol açabilecek olan CMV ile enfekte olma tehlikesi ile karşı karşıyadır. Bu durumun aksine, yapılan çalışmalarda sağlık hizmetleri sunan kişilerde, hemşirelerde dahil olmak üzere, toplum geneline kıyasla artmış bir CMV enfeksiyonu tehlikesi olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır^{2,17}.

Hamilelik öncesi dönemde CMV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı olmasına rağmen konjenital CMV'li bebek doğuran annelerin bu enfeksiyonu yeni CMV türleri ile edinmiş oldukları düşünülmüş ve bu durum gebe kadının virusun zarf glikoproteinlerine karşı geliştirdiği özgül antikorların tespit edilmesi ile kanıtlanabilmiştir¹⁸. Dolayısı ile, CMV'ye karşı önceden bağışık yanıtı olan kadınlar da, hamilelik sırasında yeni bir CMV türü ile enfekte olabilmekte ve bu durum yeni doğacak bebekte konjenital CMV enfeksiyonuna yol açabilmektedir^{2,19}. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada gebe kadında enfeksiyonun başlangıç zamanı ve doğum arasında geçen süre ile konjenital CMV enfeksiyonunun oluşumu arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Diğer bir deyişle gebe kadının CMV ile enfekte olma zamanı doğuma ne kadar yakın ise bebeğin CMV ile enfekte olma oranı da o ölçüde artış göstermektedir¹⁹.

Klinik Belirtiler

İntrauterin dönemde CMV ile enfekte olan bebekler genellikle doğumda bulgu vermezler. Ancak, bu çocukların %10 ila %15'i bebeklik evrelerinin ileri bir döneminde hastalık belirtilerini sergilerler ve semptomatik hale gelirler^{9,20}. Konjenital CMV enfeksiyonunun en sık görülen klinik belirtileri sarılık, hepatomegali, splenomegali ve peteşidir. Bu bulgular etkilenen çocukların yaklaşık üçde ikisinde gözlemlenir²¹⁻²³. Konjenital CMV enfeksiyonunun santral sinir sistemi üzerine etkileri çok önemlidir ve etkilenen bebeklerde ciddi nörolojik sekellere yol açabilmektedir. Etkilenen çocuklarda görülen en sık nörolojik belirtiler mikrosefali, zeka geriği, hareket bozuklukları, tek veya çift taraflı işitme bozukluğu, koriyoretinit veya diğer görme ile ilgili bozukluklar ve havalelerdir¹⁷. Konjenital CMV enfeksiyonu aynı zamanda intrauterin gelişim bozukluğu, prematurite (% 6 ile % 35 arası) gibi gelişimsel anomalilere ve yenidoğan döneminde inguinal herni (%25) gelişimine de neden olabilmektedir^{21,22,24}. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde ölüm oranı, doğumu izleyen ilk hafta içerisinde %6 ila 12 oranındadır^{21,22}. Bu oran yaşamın ilk yılı içerisinde %30'lara kadar yükselmektedir²⁵. Mortaliteye neden olan risk faktörleri arasında ilk sırada solunum yetmezliği, kanama bozuklukları, fulminan karaciğer yetmezliği ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlar sayılabilir¹.

Konjenital Sitomegalovirus Enfeksiyonu

Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde sıklıkla rastlanan laboratuvar anormallikleri hiperbilirubinemi, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliğidir. Santral sinir sistemi görüntülemesinde de özellikle periventriküler alanda kalsifikasyon, ventriküler dilatasyon, kortikal atrofi, "lissencephaly" and "pachygyria" gibi migrasyon defektleri ve demiyelinizasyon sıklıkla rastlanan bulguları oluşturmaktadır^{26,27}. Semptomatik CMV enfeksiyonu olan bebeklerin yaklaşık %70'i bir veya birden fazla kalıcı nörolojik bir hasarla yaşamını devam ettirmek zorunda kalmaktadır. Mikrosefali, ileri dönemlerde görme bozuklukları, sensori-nöral işitme kaybı, serebral palsi veya havaleler sıklıkla bu bebeklerde görülen kalıcı nörolojik hasarları oluşturmaktadır^{27,28}. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin duyma işlevi ile ilgili uzun süreli izlemlerini içeren çalışmalarında zaman içinde %60'ında duyma kaybı geliştiği görülmüştür²⁷. Sıklıkla semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde rastlanılan görme bozukluğu ve şaşılık gibi defektlere neonatal dönemde asemptomatik olan bebeklerde de rastlanmaktadır.

Tanı

CMV enfeksiyonunun intrauterin dönemde tanısına yönelik yapılan testlerden amniyotik sıvıda ve kordosentezle alınan fetal kan örneklerinde kantitatif PCR tekniği ile CMV tayini de dahil olmak üzere hiçbiri istenilen başarıyı sağlayamamıştır²⁹. Konjenital CMV enfeksiyonunun en güvenilir tanı yöntemi, bebeğin idrar örneğinde veya tükürük sıvısında virusun tespit edilmesidir. Doğumu izleyen iki hafta içerisinde ki pozitif sonuçlar enfeksiyonun intrauterin dönemde geçirildiğine işaret etmektedir. Perinatal ve postnatal dönemde edinilen CMV enfeksiyonunda ise pozitif sonuçlara doğumu izleyen ikinci hafta veya daha sonrasında rastlanılmaktadır³⁰.

Şuan mevcut yöntemlerle yenidoğanın serum örneklerinde CMV IgM antikoru yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptanamadığından bu serolojik testin CMV enfeksiyonu tanısındaki değeri oldukça sınırlıdır³¹.

Tedavi

CMV enfeksiyonunun tedavisi tartışmalıdır. Antiviral tedavinin yararının eldeki verilerle niteliğini anlamadaki kısıtlamalar göz önüne alınırsa, bu çocukların tedavisi için nasıl bir yaklaşım izlenmesi gerektiği hekimler için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonu olduğu kanıtlanmış çocuklarda, tam bir fiziksel muayene, CMV'ye odaklı laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri yapılarak hastalığın düzeyinin saptanması bu çocukların izle-

minde atılacak ilk adımdır (Tablo I). Fiziksel ve laboratuvar incelemelerinde CMV'nin neden olduğu herhangi bir patolojiye rastlanmayan asemptomatik bebeklerin antiviral ilaçlarla tedavileri yerine ilerleyen zamanlarda ortaya çıkabilecek ve progresif olarak ilerleyebilecek sensori-nöral işitme kaybı açısından yakın takipleri önemlidir. Her ne kadar, erken tedavi yaklaşımları ile ilerleyen zamanlarda ortaya çıkabilecek sensori-nöral işitme kaybının önlenebileceğine, geciktirebileceğine veya geri döndürülebileceğine ilişkin bir bilimsel kanıt yok ise de, asemptomatik bebeklerin tedavisi konusu halen tartışmalıdır. Ancak ciddi veya yaşamı tehdit edici organ tutulumu (örneğin viral sepsis sendrom, pnömoni, trombositopeni, retinit, özefajit veya kolit) belirtileri olan semptomatik bebeklerde virusun çoğalmasını önlemek ve bebeğin genel durumunu stabilize etmek için intravenöz (iv) gansiklovir tedavisi verilmesi düşünülebilir³².

Farmakolojik açıdan farklılıkları bulunmasına rağmen, CMV tedavisinde kullanılan anti-viral ilaçların ortak özelliği virusa ait DNA polimerazı inhibe ederek virusun çoğalmasını önlemeleridir². Gansiklovir spesifik olarak CMV tedavisinde kullanılmaya başlanan ilk lisanslı anti-viral ajandır. Oral gansiklovir tedavisi iv katetere gereksinim göstermemesi nedeniyle özellikle immunsupresif erişkin hastaların tedavisinde iyi bir seçenektir. Gansiklovirin oral süspansiyon formunun olmaması, gastrointestinal sistemden kötü emilimi, ve yenidoğanda ve küçük çocuklarda kullanımına ilişkin yeterli bilgi birikiminin olmaması nedeniyle özellikle çocuklarda tedavi için kullanımı iyi bir seçenek gibi gözükmemektedir³³. Bu ilacın en önemli yan etkisi kemik iliği supresyonu yaparak pansitopeniye neden olmalarıdır ve bu yan etki sıklıkla doz ile ilişkilidir.

Tedavide kullanılan diğer bir anti-viral ajan valgansiklovir, gansiklovirin valin esteridir. Oral valgansiklovirin aksine valgansiklovirin gastrointestinal sistemden emilimi oldukça iyidir. Her ne kadar küçük bebeklerde valgansiklovir tedavisine ilişkin bilgi birikimi yetersiz ise de bu konuda klinik denemeler umut vericidir^{34,35}.

Diğer bir antiviral ajan olan foskarnet, özellikle gansiklovirin miyelosupresyon etkisi nedeniyle kullanılmadığı CMV enfeksiyonu ile eş zamanlı kemik iliği yetmezliği olan hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir. Öte yandan, bu ilacında yenidoğanda ve küçük bebeklerde kullanımına ilişkin bilgilerin kısıtlı olması, foskarnet'in bu hastalarda tedavi için kullanımını ve uygun tedavi dozunun belirlenmesini çok güçleştirmektedir³⁶. Cidoflovir CMV tedavisinde kullanılan bir diğer ajan olmasına rağmen, bu ilacın yenidoğan ve küçük çocukların CMV tedavisinde kullanılmasına ilişkin hiçbir bilgi yoktur².

Tablo I. Yenidoğan bebeğin CMV enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi

<ul style="list-style-type: none"> • Klinik Değerlendirme <ul style="list-style-type: none"> ➤ Fizik muayene → Özellikle nörolojik gelişimin değerlendirilmesi, baş çevresi ölçümü, karaciğer ve dalak büyüklüğünün değerlendirilmesi, deri lezyonları, tonus, refleksler, havale ve beslenme açısından ayrıntılı anamnez alınması • Laboratuvar Değerlendirmesi <ul style="list-style-type: none"> ➤ İdrar örneğinden CMV Shell vial yöntemi ile kültür yapılması ve CMV DNA PCR bakılması Perinatal enfeksiyon ile intrauterine enfeksiyonun ayırıcı tanısı için idrar örneği bebeğin yaşı ≤ 2 hafta iken alınmalıdır ➤ Kanda CMV antijenemisinin tayini ➤ Beyin omirilik sıvısında CMV DNA PCR incelemesi ➤ Kanda CMV IgM tayini ➤ Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testlerinin tayini ➤ Radyolojik inceleme → Kraniyal USG, CT, MRI incelemeleri ➤ Duyuma testleri ile işitmenin değerlendirilmesi ➤ Göz muayenesi → Retinitis, optik atrofi, santral görme kaybı
<pre> graph TD A[Göz muayenesi → Retinitis, optik atrofi, santral görme kaybı] --> B[Semptomatik bebek] A --> C[Asemptomatik bebek] B --> D[Anti-viral tedavi ve yakın izlem] C --> E[Yakın izlem] </pre>

CMV hiperimmunglobulini özellikle solid organ transplantasyonu alıcılarında profilaktik olarak ve end-organ yetmezliği olan hastalarda da tedavi amaçlı başarı ile kullanılmaktadır. Yenidoğan ünitesinde yapılan bir çalışmada, multipl kan transfüzyonu alan yenidoğanlarda CMV enfeksiyonunun önlenmesi için CMV hiperimmunglobulini profilaktik olarak kullanılmış fakat bu bebeklerde CMV enfeksiyonu gelişimini önlediğine dair bir sonuç elde edilememiştir³⁶.

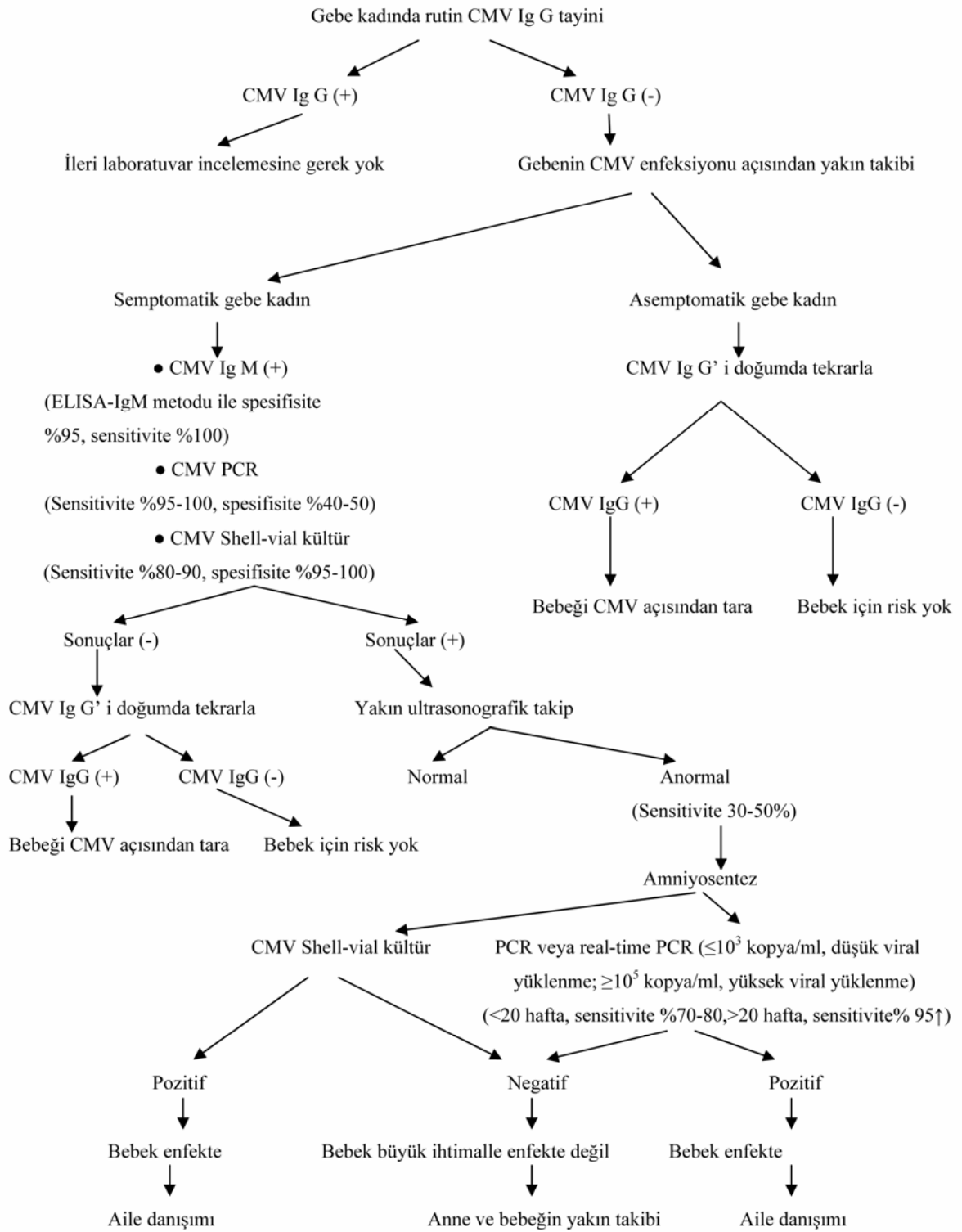
Önleme

Bilim adamlarının CMV'ye yönelik bir aşı geliştirme çabalarının sonuçlarını beklerken gebe kadınların taranması ve hamilelik sırasında müdahale edilmesi konjenital CMV enfeksiyonunun önlenmesinde en uygun yaklaşımdır (Şekil I)³⁹. Yakın bir zamanda CMV hiperimmunglobulini anne karnındaki bebeğin CMV ile enfekte olmasını önlemek ve enfekte

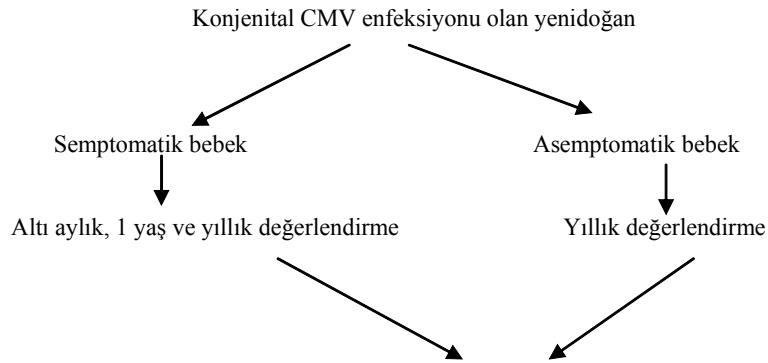
fetusun tedavisi için intrauterin kullanılmış ve sonuçlar umut verici olmuştur⁴⁰. Yenidoğanlarda metabolik ve genetik hastalıkların araştırılmasında kullanılan topuk kanı örneklerinde DNA taranması yöntemi (dried blood spot; DBS) son yıllarda yenidoğanlarda CMV taranması içinde kullanılmış ve testin hastalığın tanısında duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %99 olarak bulunmuştur^{38,39}. CMV DBS testi kolay uygulanabilir olması, örneklerin özel saklama koşulları gerektirmemesi ve hastalığın tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle yenidoğanların CMV açısından taranmasında çok iyi bir seçenek gibi gözükmektedir.

Hamileliği döneminde CMV seronegatif olan gündüz bakım evinde çalışan veya gündüz bakım evinde bebeği olan kadınların hijyenik önlemlerle kendilerini korumaları konusunda eğitim verilmesi doğacak bebeğin CMV ile enfekte olmasını önlemede oldukça önemlidir.

Konjenital Sitomegalovirus Enfeksiyonu



Şekil 1:
Gebe kadınların CMV enfeksiyonu açısından taramaları ve izlemleri



- Fizik muayene → Gelişme geriliği, mikrosefali, hepatosplenomegali ve beslenme bozukluklarının değerlendirilmesi
- Nöro-developmental gelişimin takibi → Motor ve kognitif fonksiyonlarda gecikme, ruhsal ve davranışsal bozukluklar, havalenin kontrolü
- Odyolojik değerlendirme → Eğer çocukta isitme kaybı var ise daha sık aralıklarla değerlendirme
- Oftalmolojik değerlendirme
- Çocukta tespit edilen patolojilere yönelik destek tedavileri

Şekil 2:
Konjenital CMV enfeksiyonu olan yenidoğan bebeğin uzun dönem takibi

Sonuç olarak, konjenital CMV enfeksiyonunda anti-viral tedavinin faydaları ve zararlarını açıklığa kavuşturacak başka çalışmalara gereksinim vardır. Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin mental gelişim ve sensori-nöral işitme kaybı açısından yakın izlemleri, anti-viral ve destekleyici tedavi gerektiren bebeklerin belirlenmesi ve bu bebeklere çok yönlü destekleyici tedavi olanaklarının sunulması çok önemlidir (Şekil II).

Kaynaklar

1. Jones CA. Congenital cytomegalovirus infection. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003; 33: 70-93.
2. Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 50-9.
3. Gehrz RC, Linner KM, Christianson WR, Ohm AE, Balfour HH Jr. Cytomegalovirus infection in infancy: virological and immunological studies. *Clin Exp Immunol* 1982; 47: 27-33.
4. Rola-Pleszczynski M, Frenkel LD, Fuccillo DA, et al. Specific impairment of cell-mediated immunity in mothers of infants with congenital infection due to cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1977; 135: 386-91.
5. Okabe M, Chiba S, Tamura T, Chiba Y, Nakao T. Longitudinal studies of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in congenitally infected infants. *Infect Immun* 1983; 41: 128-31.
6. Gehrz RC, Rutzick SR. Cytomegalovirus (CMV)-specific lysis of CMV-infected target cells can be mediated by both NK-like and virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1985; 61: 80-9.
7. Starr SE, Tolpin MD, Friedman HM, Paucker K, Plotkin SA. Impaired cellular immunity to cytomegalovirus in congenitally infected children and their mothers. *J Infect Dis* 1979; 140: 500-5.
8. Emodi G, Just M. Impaired interferon response of children with congenital cytomegalovirus disease. *Acta Paediatr Scand* 1974; 63: 183-7.
9. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 443-57.
10. Mocarski ES, Jr. Immunomodulation by cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion. *Trends Microbiol* 2002; 10: 332-9.
11. Alcamí A, Koszinowski UH. Viral mechanisms of immune evasion. *Trends Microbiol* 2000; 8: 410-8.
12. Mocarski ES, Jr. Immune escape and exploitation strategies of cytomegaloviruses: impact on and imitation of the major histocompatibility system. *Cell Microbiol* 2004; 6: 707-17.
13. Britt WJ, Mach M. Human cytomegalovirus glycoproteins. *Intervirology* 1996; 39: 401-12.
14. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 156-9.
15. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1994; 43: 1-38.
16. Pass RF, Hutto C, Ricks R, Cloud GA. Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-care centers. *N Engl J Med* 1986; 314: 1414-8.
17. Stagno S, Britt W. Cytomegalovirus Infections. In: Remington SS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia, PA, IL: Elsevier Saunders; 2006: 739-781.

Konjenital Sitomegalovirus Enfeksiyonu

18. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001; 344: 1366-71.
19. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Interval between births and risk of congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1035-7.
20. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997; 130: 624-30.
21. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; 326: 663-7.
22. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93-9.
23. Bale JF, Jr., Blackman JA, Sato Y. Outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 1990; 5: 131-6.
24. Hardy JB, Sever JL. Indirect inguinal hernia in congenital rubella. *J Pediatr* 1968; 73: 416-8.
25. Hanshaw JB. Congenital cytomegalovirus infection: a fifteen year perspective. *J Infect Dis* 1971; 123: 555-61.
26. Steinlin MI, Nadal D, Eich GF, Martin E, Boltshauser EJ. Late intrauterine Cytomegalovirus infection: clinical and neuroimaging findings. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 249-53.
27. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997; 99: 409-14.
28. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138: 325-31.
29. Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, et al. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection in amniotic fluid by nucleic acid sequence-based amplification assay. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1772-4.
30. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 44-9.
31. Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-years study. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 137-42.
32. Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1005-6.
33. Lalezari JP, Friedberg DN, Bissett J, et al. High dose oral ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis. *J Clin Virol* 2002; 24: 67-77.
34. Cocohoba JM, McNicholl IR. Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1075-9.
35. Pereyra F, Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 357-61.
36. Snyderman DR, Werner BG, Meissner HC, et al. Use of cytomegalovirus immunoglobulin in multiply transfused premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 34-40.
37. Adler SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1105-6.
38. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-62.
39. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004; 145: 485-91.