

2004-2009 arasında hastanemizde izlenen semptomatik sitomegalovirüs enfeksiyonlu olguların değerlendirilmesi

Evaluation of symptomatic cytomegalovirus infections in our hospital between 2004 and 2009

Tülay DEMİRCAN¹®, İlker DEVRİM²®, Ferah GENEL³®, Füsun ATLIHAN³

¹SBÜ, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Kliniği, Türkiye

³Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sitomegalovirüs CMV enfeksiyonu en sık görülen konjenital enfeksiyondur. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, intrauterin olarak maruz kaldığında fetus üzerine ciddi olumsuz etkileri olmaktadır. Çalışmamızda, semptomatik CMV enfeksiyonlu olgularımızı değerlendirdik. **Yöntem:** Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kliniklerine Aralık 2004- Aralık 2009 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle yatırılan klinik, laboratuvar ve serolojik incelemeler sonucunda semptomatik CMV enfeksiyonu tanısı almış hastaların yatış dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Olguların verilerine arşiv dosyaları incelenerek ulaşıldı. Tanı; klinik ve laboratuvar olarak CMV enfeksiyonu düşünülen olguların CMV IGM pozitifliği yanı sıra bakılabilen hastalardan CMV DNA PZR ve antijenemi testi pozitifliği ile konuldu.

Bulgular: Toplam 40 olguda semptomatik CMV enfeksiyonu belirlendi. Tanılarına göre sınıfladığımızda, %40'ı konjenital CMV, %60'ı edinsel CMV enfeksiyonlu olgulardı. 2004-2009 yılları arasında hastanemizde konjenital semptomatik CMV enfeksiyonu sıklığı %0,1 idi. En sık saptanan muayene bulguları hepatosplenomegali (40%) ve sarılık(30%).

Konjenital CMV'li olguların prognozlarına baktığımızda, % 37,5 oranında motor mental retardasyon, %25 oranında işitme bozukluğu, %12,5 oranında epilepsi, %12,5 oranında büyüme gelişme geriliği saptandı. Edinsel CMV enfeksiyonlu olgularımızdan pnömöni ve hepatit nedeni ile tedavi alan grupta iyileşme oranları sırasıyla %70 ve %100 idi.

Sonuç: CMV enfeksiyonu sıklığımız gelişmekte olan ülkelerle benzer sonuçlar gösteriyordu. Primer ve sekonder immün yetmezlikler ve yenidoğanlara CMV enfeksiyonu açısından daha dikkatli yaklaşmalıyız. Gansiklovir tedavisinin ise seçilmiş olgularda uygulanmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Semptomatik, konjenital, sitomegalovirüs, enfeksiyon

ABSTRACT

Objective: Cytomegalovirus (CMV) infection is the most frequently seen congenital infection. While it is seen in all age groups, it may have some severe negative impacts on the fetus when exposed during intrauterine life. In our study, we evaluated the patients with symptomatic cytomegalovirus infection.

Methods: Admission files of 40 patients admitted at Dr. Behçet Uz Children's Hospital between December 2004 and December 2009 for a variety of reasons and diagnosed as CMV infection as a result of clinical and laboratory analyses were investigated retrospectively. Diagnosis of the patients thought to be CMV infection was made based on CMV IGM positivities, and if facilities permitted diagnosis of CMV infection was established with CV DNA-PCR and antigenemia tests.

Results: Symptomatic CMV infection was diagnosed in a total of 40 patients. When diagnostic classification was performed, 40% of them had congenital CMV and 60% of them acquired CMV. The frequency of symptomatic congenital CMV infection at our hospital between 2004 -2009 was identified as 0.1 percent. The most frequently detected physical findings were hepatosplenomegaly (40%) and jaundice (30%).

When we investigated prognosis of cases with congenital CMV we found motor mental retardation in 37.5%, hearing impairment in 25%, epilepsy in 12.5% and growth retardation 12.5% of the patients. In cases with acquired CMV improvement rates in patients treated for hepatitis and pneumonia were 70% and 100% respectively.

Conclusion: The frequency of CMV infection in our study shows similarity with other developing countries. Patients with primary and secondary immunodeficiencies and newborns must be carefully approached. We recommend ganciclovir treatment for the selected cases.

Keywords: Symptomatic, congenital, cytomegalovirus, infection

Alındığı tarih: 13.02.2018

Kabul tarihi: 05.09.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Tülay Demircan, Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü A Blok Zemin Kat, 35100 - İzmir - Türkiye
e-mail: tulay.sirin@hotmail.com

Yazarların ORCID bilgileri:

T.D. 0000-0002-2529-2906

İ.D. 0000-0002-6053-8027

F.G. 0000-0002-9976-067X

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV) herpesvirüs ailesinin üyesidir. Hücre içinde latent olarak yaşamını sürdürüp reaktivasyonlar ile seyreder ⁽¹⁾. Toplumun sosyo-ekonomik düzeyi orta ve yüksek olanların %40-60'ı, düşük olanların %60-80'i CMV ile enfektedir ^(1,2). Primer veya sekonder immun yetersizliği olan veya malign hastalık, kemik iliği-organ nakli, prematürelilik nedeni ile immun sistemi bozuk hastalarda en sık rastlanan fırsatçı patojendir. Ender olarak normal konakta da hastalık oluşturabilir ^(1,3,4).

Ayrıca CMV en sık görülen konjenital enfeksiyon etkenidir. Enfekte yenidoğanlarda %10'u semptomatik, %90'ı ise asemptomatik seyreder. Semptomatik olduğunda, intrauterin büyüme gelişme geriliği, sarılık, pnömoni, hepatomegali, peteşi tarzında döküntüler ve sağırılık yapabilir. Asemptomatik enfeksiyon ise ilerleyen dönemlerde sinirsel işitme kaybı, serebral paralizi, mental-motor gerilik ve optik atrofi gibi bulgularla ortaya çıkabilir ^(5,6). Daha büyük çocuklar, adolesanlar ve erişkinlerde ise CMV enfeksiyonu güçsüzlük, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, hepatosplenomegali, karaciğer enzimlerinde yükselme ve atipik lenfositoz ile seyredebilir ^(6,7). Tanı öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimya incelemeleri ve CMV spesifik testler ile konulur. Sıklıkla kullanılan spesifik testler; serolojik yöntemler (en sık ELİSA yöntemi) CMV IGG, CMV IGM antikörlerin saptanması, viral kültürler, periferik kan polimorfonükle lökositlerinde yapısal geç bir protein olan pp65 antijenini saptamaya yönelik testler ve CMV DNA'yı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi(PZR) ile gösteren testlerdir ⁽⁸⁾.

Sitomegalovirüs enfeksiyonları transplantasyon sayısındaki artışa ve primer-sekonder immun yetmezlikli hastaların yaşam süresindeki uzamaya bağlı olarak artmaktadır. Halen tanı, tedavi, izlem, ciddi komplikasyonlar açısından çözüm aranmaktadır ve önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle gebelikte tarama amaçlı CMV serolojisi bakılması ve aşı ile ilgili önemli çalışmalar yürütülmektedir ^(9,10).

Çalışmamızda, CMV enfeksiyonlu olguların yaş aralığına göre dağılımları, klinik özellikleri, sistemik

tutulmaları, görme, işitme ve nöromotor gelişim üzerine olan etkileri, laboratuvar testlerinin tanı koymadaki yeri, başlanan tedavi protokolleri ve tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde Aralık 2004-Aralık 2009 tarihleri arasında klinik, laboratuvar ve serolojik incelemeler sonucunda semptomatik CMV enfeksiyonu tanısı konulan hastaların yatış dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma öncesi Etik Kurul onayı alındı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısı için CMV IGM (+) olan ve belli hasta gruplarında CMV DNA PZR, antijenemi testi pozitifliği ile kesin tanı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. İntrauterin tanı alan veya üç haftalıktan küçük olgular konjenital, üç haftadan büyük olgular edinsel CMV enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

Hastaların verilerine dosya kayıtları incelenerek ulaşıldı. Dosyasında eksik veri bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Laboratuvar parametreleri hemogram (hg), periferik yayma, lökosit, trombosit (Plt), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), (Protrombin zamanı) PZ, aPTZ (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), GGT (Gamma Glutamil Transpeptidaz), T. Bil. (Total billirubin), D.C. (Direkt Coombs) tetkikleri hastaların yaşlarına göre değerlendirildi (Nelson 2007) ⁽¹¹⁾. Konjenital CMV enfeksiyonlu olguların işitme testi, görme, göz dibi, koryoretinit, kranial USG, kranial BT ve akciğer grafisi sonuçları değerlendirildi.

CMV IGG ve IGM sonuçları tüm hastalarda mevcut iken CMV IGM'i negatif olan hastalarda CMV DNA PZR veya antijenemi testleri mevcuttu. CMV IGM ile birlikte antijenemi ve CMV DNA PZR bakılan hastaların sonuçları da not edildi.

Tüm veriler SPSS 15.0 for Windows programı ile değerlendirildi. İki grubun oranlarının karşılaştırılmasında, ki-kare analizi (Pearson Chi-kare), grup ortalamalarının kıyaslanmasında Anova testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 16'sı (%40) 21 günden küçük, 22'si (%55) 21-365 gün arasında, 2'si (%5) 365 günden büyüktü. Cinsiyetlerine göre dağılımları 24'ü erkek, 16'sı kız idi. Olguların 16'sı (%40) konjenital CMV, 24'ü (%60) edinsel CMV enfeksiyonu idi.

Konjenital CMV'li olguların muayene bulguları içerisinde en sık hepatosplenomegali (%50) ve SGA (%50) saptandı. Diğer bulgular ise peteşi (%31), büyüme geriliği (%31) ve sarılıktı (%31) (Tablo 1). Laboratuvar sonuçlarında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (%68,7), total billirubin yüksekliği (%66,7) ve trombositopeni (%50) görüldü.

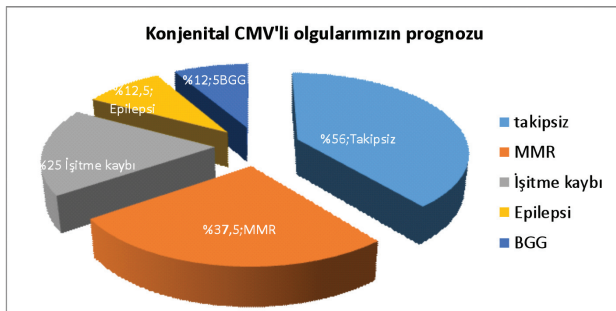
Konjenital CMV'li 16 olgunun %75'inde CMV IGG(+) ve CMV IGM(+), %18'inde CMV IG (+) ve CMV IGM(-), %7'sinde CMVIGG(-) ve CMVIGM (+) idi. Toplam CMV IGM pozitifliği %81,25 idi. Gönderilenler içerisinde, CMV DNA PZR pozitifliği %66, antijenemi %66 ve avidite %50 oranında sap-

Tablo 1. Konjenital CMV'li olgularımızın muayene bulguları.

Muayene bulgusu	Sayı (n)	Yüzde (%)
HSMG	8	50
DDA	8	50
Peteşi	5	31
Sarılık	5	31
Mikrosefali	3	18,7
Akciğer dinleme bulguları	2	12,5
Göbektan sızıntı şeklinde kanama	1	6,25
HMG	1	6,25
Spasite	1	6,25
Solukluk	1	6,25

CMV (Sitomegalovirüs), HSMG (hepatosplenomegali), DDA (düşük doğum ağırlığı)

Tablo 2. Konjenital CMV'li olgularımızın prognozu.



MMR (Motor mental retardasyon), BGG (Büyüme gelişme geriliği)

andı. Annelerden %62,5'ine CMV IGG ve CMV IGM bakılmıştı, %30'unda CMVIGM pozitif, %70'inde negatifti. CMV IGM pozitif annelerin bebeklerinin %20'sinde CMV IGM pozitif, CMV IGM negatif annelerin bebeklerinin %70'inde CMV IGM pozitif.

Olguların 14'üne işitme testi yapılmıştı ve işitme kaybı oranı %50 idi. On altı hastanın 13'üne kranial BT çekilmiş olup, %53,8'inde intrakranial kalsifikasyon mevcuttu. Konjenital CMV'li 16 hastanın 14'üne gansiklovir tedavisi uygulanmış ve tedavisi ile trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme görülmüştü. Konjenital CMV'li 16 olgunun %44'ü takipliydi. Takipli hastalarda motor mental retardasyon (%37,5), işitme kaybı (%25), epilepsi (%12,5) ve büyüme gelişme geriliği (%12,5) oranında idi (Tablo 2).

Edinsel CMV enfeksiyonlu 24 olgunun 9'unun ek hastalığı mevcuttu. En sık geliş yakınmaları sarılık (%37,5), ateş yüksekliği (%25) idi (Tablo 3). En sık görülen laboratuvar patolojileri karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (%70), total billirubin yüksekliği (%50) ve anemi (%50) idi. Edinsel CMV'li 24 olgudan 23'ünün CMVIGG ve CMV IGM'i pozitif, 1 olgunun ise CMV IGG negatif, CMV IGM'i pozitif saptanmıştı. CMV IGM pozitifliği edinsel CMV'de %100 idi. Edinsel CMV'li 24 olgudan 16'sına gansiklovir uygulanmıştı. Hepatit nedeni ile tedavi verilen olguların %70'inde, pnömoni nedeni ile tedavi alan olguların %100'ünde ve diğer nedenlerle tedavi alan olguların %66,6'sında düzelme görülmüştü. Gansiklovir komplikasyonu, hepatit nedeni ile tedavi alan grupta %20 oranında, pnömoni ve diğer neden-

Tablo 3. Edinsel CMV'li olgularımızın geliş yakınmaları.

Geliş yakınıması	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sarılık	9	37,5
Ateş yüksekliği	6	25
Büyüme gelişme geriliği	6	25
Kusma-ışhal	3	12,5
Öksürük	2	8,3
Ateş yüksekliği, nöbet geçirme	1	4
Ateş yüksekliği, kilo kaybı	1	4
Solukluk	1	4
Kusma döküntü, halsizlik	1	4

CMV: Sitomegalovirüs

lerle tedavi alan grupta %33 oranında idi.

Tedavi alan olguların (edinsel ve konjenital CMV) %75'inde düzelme görülmüş olup, 40 hastadan 3'ü kaybedilmişti.

TARTIŞMA

CMV enfeksiyonu toplumun tüm kesiminde yaygın olarak görülen, herpes virüs ailesinden hücre içi bir patojendir ^(1,12). Sağlıklı erişkinde genellikle asemptomatik seyrederken, gebelik döneminde geçirildiğinde fetüste ciddi sekellere yol açabilmektedir. Aynı zamanda immun sistemi herhangi bir nedenle zayıflamış kişilerde ciddi enfeksiyona neden olabilmektedir. Tüm toplumlarda görülme sıklığı, sosyo-ekonomik durum, yaş, multiparite ve seksüel partner sayısının fazla olması ile artmakta iken, cinsiyet farkı gözetmez. Amerika'da CMV IGG pozitifliği %50,4 ⁽¹³⁾ iken, ülkemizde %70-95 olarak saptanmıştır ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Hastanemizde yenidoğan ve prematüre servislere 5 yılda toplam 14700 hasta yatışı yapılmış olup, bu hastalardan 16'sı (%0,1) semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu idi. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, bu oran %0,21 olarak bulunmuştu ⁽¹⁷⁾. Postnatal ilk üç haftada CMV enfeksiyonu belirlenmesi konjenital enfeksiyon iken üçüncü haftadan sonra belirlenmesi perinatal enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir ⁽¹⁸⁾. Konjenital CMV'li olgulardan biri geliş anında 30 günün üzerinde idi fakat intrauterin tanı almış olması nedeni ile konjenital enfeksiyon olarak düşünüldü. Olgularımızdan birisi ikiz eşiydi ve olgunun ikiz eşi normaldi. Bu olgunun enfeksiyonu perinatal olarak almış olabileceği düşünüldü fakat tanı yaşı üç haftanın altında olması nedeniyle konjenital enfeksiyon olarak değerlendirildi. Konjenital CMV sıklıkla santral sinir sistemi ve retiküloendotelial sistemi tutmaktadır. Santral sinir sistemi tutulduğunda mikrosefali, koryoretinit, duyma kaybı, intrakraniyal kalsifikasyon ve motor mental retardasyon görülmektedir ⁽¹⁹⁾. Bir çalışmada, semptomatik konjenital CMV'li 6 olgunun %66'sında motor mental retardasyon, %16'sında duyma kaybı, %33'ünde strabismus ve %16'sında astım belirlenmiştir ⁽²⁰⁾. Bir diğer çalışmada, 33 konjenital CMV'li olgunun %33'ünde nörolojik sekel (8 serebral parali-

zi, 5 epilepsi, 5 duyma kaybı) ve %18'inde eksitus saptanmıştır ⁽²¹⁾. Konjenital CMV'li olgularımızdan eksitus olan olmamıştır, diğer oranlar benzer bulunmuştur. Bir çalışmada ise, nörolojik bulgusu olan ve serebral kortikal malformasyonu olan 26 çocuk CMV PZR ile taranmış, bu hastalardan 4'ünde CMV enfeksiyonu belirlenmiş ⁽²²⁾. Olgularımızdan birisi motor mental retardasyon biriside mikrosefali nedeni ile tetkik edilirken, CMV enfeksiyonu saptanmış olup, bu sonuçlar mikrosefali, serebral kortikal malformasyon gibi başka bir nedenle açıklanmayan, serebral patolojisi olan bebeklerde CMV bakılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Konjenital CMV'li olgularımızda CMV IGM pozitifliği %81 idi. CMV IGM negatif olan olgulardan birisinde CMV antijenemi, bir diğerinde CMV PZR yüksek saptanmıştı. Bir olguda ise hem CMV IGM hem de CMV PZR negatifti fakat bu olgu intrauterin CMV tanısı almış, annenin aviditesi yüksek saptanmış reaktivasyon olan olgumuzdu. Bir çalışmada, CMV enfeksiyonundan şüphelenilen 250 bebekte CMV antijenemisi ve idrarda CMV PZR bakılmış, idrarda CMV PZR pozitif saptananların 6'sında CMV antijenemisi de pozitif saptanmıştır. Bu çalışmalar ve çalışmamız göstermektedir ki, CMV IGM'in duyarlılığı yetersiz olduğu için tek başına konjenital CMV tanısı koyduramaz, antijenemi veya CMV PZR ile desteklenmesi gerekmektedir ^(23,24). Konjenital CMV'de gansiklovir tedavisi ile anemi, trombositopeni, KCFT yüksekliğinde ve koryoretinitte düzelme görülebilmektedir ⁽²⁵⁾. Konjenital CMV'li olgularımızın %75'ine gansiklovir tedavisi uygulanmış olup, gansiklovirin özellikle retiküloendotelial sistem üzerine iyileştirici etkisi gözlenmiştir.

Edinsel CMV enfeksiyonlu 24 hastanın dokuzunda ek hastalık mevcuttu. İki olguda primer immun yetmezlik, birer olguda Down sendromu, galaktozemi, kistik fibrozis, bülloz hastalık, son dönem karaciğer hastalığı, kısa barsak sendromu ve motor mental retardasyon vardı. Edinsel enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik seyrederken, literatürlerde nadiren pnömoni, hepatit, CMV mononükleoz, santral sinir tutulumuna neden olduğu belirtilmiştir ^(26,27). Yapılan çalışmalarda, CMV enfeksiyonunun kişiden kişiye

direkt temas, anne sütü, annenin vajinal sekresyonlarının doğum kanalından geçerken aspire edilmesiyle, seksüel yolla, kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu yoluyla bulaşabildiği gösterilmiştir^(1,18). Çalışmamızda, olgularımızdan 13 yaşındaki CMV mononükleozlu olgunun enfeksiyonu okuldan, diğer olguların yaşları 60-210 gün arasında olduğu için anne sütü, annenin vajinal sekresyonları, ebeveynleri veya kardeşleri yoluyla almış olabileceği düşünüldü. Edinsel CMV’de CMV IGM pozitifliği %100 idi. Sağlıklı çocuk ve erişkinlerde CMV IGM duyarlılığı yüksek olduğu için tanı koymada sıklıkla yeterli olmaktadır⁽¹⁸⁾. Fakat primer-sekonder immun yetmezlik ve organ transplantasyonu olan olgularda tanının antijenemi, CMV-PZR ve viral kültür yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir⁽²⁸⁾. Primer immun yetmezlikli iki olgumuzun tanısı CMV-PZR pozitifliği ile konuldu. Edinsel CMV enfeksiyonlu olguların %66’sına gansiklovir tedavisi uygulanmıştı ve bunlar ek hastalığı olanlardı. Gansiklovir verilme nedenleri %62,5’inde hepatit, %18,5’inde pnömoni ve %18,5’inde diğer nedenlerdi. Tüm CMV enfeksiyonlu olgular içerisinde mortalite oranı %7,5 olmasına rağmen, bu hastalardan yalnızca biri (Down sendromlu olgu) olası CMV sepsisinden kaybedilmiş diğer iki olgu ise CMV enfeksiyonu dışı nedenlerle (anemiye bağlı kardiyak yetersizlik ve bakteriyemi) kaybedilmişti. CMV enfeksiyonuna bağlı gerçek mortalite oranı %2,5’tir.

Sonuç olarak, CMV enfeksiyonu ülkemiz ve tüm dünyada halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Primer ve sekonder immun yetmezlikli hastalar ve yenidoğanlarda CMV IGM yeterli duyarlılığa sahip olmayıp diğer testlerle desteklenmesi gerekmektedir. Bu hastalara erken tedavi başlanması komplikasyonların önlenmesi açısından önemli olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Griffiths PD. Burden of disease associated with human cytomegalovirus and prospects for elimination by universal immunisation. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(10):790-8. pmid:23017365.
2. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13. <https://doi.org/10.1002/rmv.655>
3. Robert F. Pass. Congenital Cytomegalovirus Infection: Impairment and Immunization. *The Journal of Infectious Diseases.* 2007;195:767-9. <https://doi.org/10.1086/511991>
4. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008;5:47. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-47>
5. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill.* 2009;14(9):26-32.
6. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):86-102. <https://doi.org/10.1128/CMR.00062-12>
7. Adler SP. Intrauterine infections, in pediatric infectious diseases, principles and practice. Second edition. Philadelphia, 2002;1099-1118.
8. Tezer H, Şeçmeer G. Sitomegalvirüs enfeksiyonları. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2007;38:1-7.
9. Adler SP, Manganello AM, Lee R, McVoy MA, Nixon DE, Plotkin S. et al. A phase I study of 4 live, recombinant human cytomegalovirus Towne/Toledo chimera vaccines in cytomegalovirus-seronegative men. *J Infect Dis.* 2016;214:1341-1348. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw365>
10. Bernstein DI, Munoz FM, Callahan ST, Rupp R, Wootton SH, Edwards KM et al. Safety and efficacy of a cytomegalovirus glycoprotein B (gB) vaccine in adolescent girls: a randomized clinical trial. *Vaccine.* 2016;34:313-319. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.056>
11. Pesce MA. Laboratory Testing in infants and Children In: Kliegman RM, Stanton BF, Jensen HB, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed, Philadelphia, Elsevier, 2007, 2944-50.
12. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. *American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. Red Book: 2006, 273-7.*
13. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 1;50(11):1439-47. <https://doi.org/10.1086/652438>
14. Akıncı P, Altuğlu İ, Sertöz R, Zeytinoğlu A. İzmir’deki Gebelerde Rubella ve Sitomegalovirüs İnfeksiyonu Seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection).* 2007;21(4):183-186.
15. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, Ercan Ö, Serin S, Avcı F ve ark. Gebelerde Toxoplasma gondii, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Dicle Tıp Derg.* 2014;41(2):326-31. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0425>
16. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde sitomegalovirüs, Rubella ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *Van Tıp Dergisi.* 2009;16(1):6-9.
17. Maruyama Y, Sameshima H, Kamitomo M. Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: possible candidates for intrauterine antiviral treatments. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007 Oct;33(5):619-23. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00621.x>
18. Ebrahimi-Rad M, Shakeri TS, Shirvani F, Shahrokhi K, Shahrokhi N. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in symptomatic newborns under 3 weeks in Tehran, Iran. *BMC Infect Dis.* 2017 Oct 18;17(1):688.

- <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2799-5>
19. Munro SC, Trincado D, Hall B. Symptomatic infant characteristics of congenital cytomegalovirus disease in Australia J *Pediatr Chld Health*. 2005 Aug;41(8):449-52.
 20. Nagy A, Endreffy E, Streitman K, Pinter S. Incidence and outcome of congenital cytomegalovirus infection in selected groups of preterm and full-term neonates under 2004. intensive care 'pubmed'. Nov-Dec;18(6):819-23.
 21. Maruyama Y, Sameshima H, Kamitomo M. Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: possible candidates for intrauterine antiviral treatments J *Obstet Gynaecol Res*. 2007 Oct;33(5):619-23.
 22. Engman ML, Lewensohn Fush I, Mosskin M. Congenital cytomegalovirus infection; the impact of cerebral cortical malformations ' pubmed' April 2010.
 23. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(4):348-354. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34480-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34480-2)
 24. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicologi*. 2006;21:399-409. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.02.002>