Klinik İpuçları / *Clinical Clues*

DOI: 10.5578/ced.20229922 • *J Pediatr Inf 2022;16(1):55-58*

Tek Taraflı İşitme Taramasında Başarısız Olan Asemptomatik Konjenital CMV'li Yenidoğan; Tedavi Etmeli mi?

Asymptomatic Congenital CMV Newborn Who Failed Unilateral Hearing Screening; Shall We Give Treatment?

Beyhan Bülbül(İD), Mustafa Hacımustafaoğlu(İD)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Soru: *Annede gebelik sırasında CMV-IgM pozitifliği olduğu öğrenildi. Beş günlük bebeği yenidoğan sarılığı nedeniyle hastaneye yatırıldı (toplam bilirubin 17.28 mg/dl, indirekt bilirubin 16.8 mg/dl). Persentilleri normal olan, normal beslenen ve başka sorunu olmayan bebek hastanede ikinci gün yapılan işitme testinde sağ kulak tarama testini geçemedi. Bebek CMV IgM ve CMV IgG pozitifti. Bu hastaya CMV (gansiklovir) tedavisi verilmeli mi?* **Dr. Kaan Salgır**

Makale atıfı: Bülbül B, Hacımustafaoğlu M. Tek taraflı işitme taramasında başarısız olan asemptomatik konjenital CMV'li yenidoğan; tedavi etmeli mi? J Pediatr Inf 2022;16(1):55-58.

Yanıt
(Dr. Beyhan Bülbül, Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu)

Giriş ve genel bilgiler: Bu soruya cevap verebilmek için, gebedeki enfeksiyonun primer mi reenfeksiyon mu olduğu ve gebeliğin hangi trimesterinde meydana geldiğini bilmek önemli olacaktır. Bebekte konjenital bir enfeksiyon gelişip gelişmediği ve bu konjenital enfeksiyonun semptomatik olup olmadığı bilgisi de önemli olacaktır. Bu nedenle gebelerde maternal sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu tanısı ve bebekte CMV enfeksiyonu/hastalığının tanı ve klinik bulguları hakkında bazı bilgilerin gözden geçirilmesi uygun olacaktır.

CMV enfeksiyonu, virüsün vücuda girmesiyle olur. Bu, virüsün izolasyonu veya pratikte viral moleküler test pozitifliği (PCR) ve bazı durumlarda yeni geliştirilmiş serolojik pozitiflik/serokonversiyon (CMV-IgM pozitifliği veya iki serum numunesinde CMV-IgG titresi artışı) ile doğrulanır.

CMV hastalığı, CMV enfeksiyonuna atfedilen semptomların ve fizik muayene bulgularının varlığıyla tanımlanır. Pratikte CMV ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak PCR pozitifliği (bazı durumlarda pozitif seroloji) ile tanı konur.

Gebelik sırasında maternal enfeksiyon sonrası fetal/konjenital CMV enfeksiyonu gelişmesi riski: Maternal CMV enfeksiyonu gebelik sırasında fetüse bulaşabilir ve konjenital enfeksiyona ve bazen de konjenital CMV hastalığına (fetüs ve yenidoğan bebekte klinik ve laboratuvar bulguları ile) yol açabilir. Maternal CMV enfeksiyonu sonrası fetüse dikey bulaş riski, maternal primer enfeksiyonda (%32), maternal reenfeksiyon veya maternal reküran enfeksiyona (%1.4) kıyasla daha yüksektir. Bir meta-analizde, maternal-fetal CMV bulaşı bağlamında 2942 fetüsün değerlendirildiği 10 çalışma incelenmiştir. Gebelikten hemen önce veya gebelik sırasında yeni serokonversiyon gelişen (primer CMV enfeksiyonu) kadınlarda, perikonsepsiyonel dönemde primer maternal enfeksiyon du-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 20.01.2022 **Kabul Tarihi:** 25.02.2022 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 09.06.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

rumunda konjenital CMV enfeksiyonu gelişme olasılığı %21, gebeliğin birinci trimesterinde %36, gebeliğin ikinci trimesterinde %40 ve üçüncü trimesterde %66'dır. Maternal-fetal viral bulaş riski, maternal enfeksiyonda erken gebelik döneminde daha düşüktür (geç gebelikle karşılaştırıldığında), ancak doğumda semptomatik hastalık ve uzun süreli sekel riski, enfeksiyonun erken gebelikte olması durumunda daha yüksektir. Bu nedenle yenidoğan bebekte CMV enfeksiyonunun ilk değerlendirmesinde maternal enfeksiyonun özelliklerinin bilinmesinde yarar vardır.

CMV enfeksiyonunun tanısı: CMV enfeksiyonları, immünyeterli hastalarda genellikle asemptomatik veya minimal semptomatiktir. Normal çocuklarda ve yetişkinlerde (gebe kadınlar dahil), primer CMV enfeksiyonu tanısı genellikle serolojik olarak konur. Serolojik olarak yeni gelişen anti-CMV-IgM pozitifliği veya CMV-IgG titrelerinde dört kat artış (3-4 haftalık aralıklarla akut ve konvalesan serumlarda), CMV enfeksiyonu/hastalığı ile uyumlu klinik tabloya sahip immünolojik açıdan normal bir kişide bu tanının olasılığını düşündürür. CMV IgG serokonversiyonu bu açıdan daha değerlidir ve bu popülasyonda yeni bir akut enfeksiyonun tanısını koyar.

Primer CMV enfeksiyonunda, CMV-IgM antikorları tipik olarak semptomların gelişmesinden sonraki ilk iki hafta içinde saptanabilir ve aylarca devam edebilir. Bununla birlikte, akut enfeksiyonun tanısında CMV-IgM'nin bazı kısıtlılıkları vardır: 1) Akut enfeksiyonu olan kadınların sadece %75 ila 90'ında CMV IgM pozitifliği vardır. 2) CMV-IgM, semptomların başlamasından sonra dört ila altı aylık bir süre boyunca pozitif kalabilir ve bazen akut enfeksiyondan sonra bir yıldan uzun bir süre pozitif kalabilir. 3) CMV reaktivasyonu veya reenfeksiyonu olan kadınlarda CMV IgM negatiften pozitife dönebilir. 4) CMV IgM, Epstein-Barr virüsü gibi diğer viral enfeksiyonlara yanıt olarak pozitif hale gelebilir. Bu nedenle, tek başına pozitif (veya negatif) CMV-IgM antikoru sonucu yanıltıcı bilgi sağlayabilir. CMV'ye özgü IgG antikorları, semptomların başlamasından 2-3 hafta sonraya kadar genellikle saptanamaz ve yaşam boyunca devam eder. Gebelikte, yakın zamanda belgelenmiş serokonversiyonun yokluğunda, bazen primer enfeksiyon, reaktivasyon ve reenfeksiyon arasında ayrım yapmak zor olabilir. IgG aviditesinin belirlenmesi bu açıdan değerlendirmeye yardımcı olur. Yüksek CMV-IgG aviditesi, primer enfeksiyonun altı aydan daha önce meydana geldiğini düşündürür. Düşük aviditeli CMV-IgG, genellikle 2-4 ay içinde yeni bir primer enfeksiyon olduğunu düşündürür.

Konjenital CMV enfeksiyonu tanısında zaman zaman seroloji kullanılsa da konjenital CMV'nin rutin tanısında önerilmemektedir. Yenidoğanın CMV-IgM ve CMV-IgG testleri pozitifse ve dört hafta arayla eşleştirilmiş serumlarda CMV-IgG'de titre artışı (dört kat) varsa, CMV-IgG aviditesi de düşükse konjenital enfeksiyon şüphesi kuvvetlenir. Ancak konjenital CMV enfeksiyonu tanısı serolojiye dayalı olarak konmamaktadır. Yenidoğanda CMV-IgM antikoru duyarsızdır ve enfekte yenidoğanların yarısından fazlasında yalancı negatif olabilir. Yenidoğanda CMV-IgG antikorunun varlığı, esas olarak maternal antikorun pasif transplasental geçişini yansıtabilir. Bununla birlikte, yenidoğan CMV IgG negatifse, konjenital CMV enfeksiyonu olası değildir. Pratikte konjenital CMV enfeksiyonu tanısı, yenidoğan bebeğin idrarında CMV PCR pozitifliği ile konur.

Konjenital CMV enfeksiyonunun prevalansı: Gelişmiş ülkelerde konjenital CMV enfeksiyonu, tüm yenidoğanlarda %0.48-1.30 prevalans ile en yaygın görülen konjenital viral enfeksiyondur. Türkiye'de CMV seroprevalansı farklı çalışmalarda araştırılmıştır. Yetişkinlerde, özellikle gebe kadınlarda CMV seropozitifliği %85-100 olarak bildirilmiştir. Yenidoğanlarda konjenital CMV enfeksiyonlarının prevalansı %0.2-1.19 arasında bildirilmiştir.

Konjenital CMV enfeksiyonunun klinik özellikleri: Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin çoğu asemptomatiktir. Bununla birlikte, başlangıçta asemptomatik olan bu yenidoğanların %15-25'inde, yaşamlarının ileriki dönemlerinde nörogelişimsel anomaliler (en yaygın olarak sensörinöral işitme kaybı) görülebilir. Doğumda asemptomatik görünen bebeklerin bir kısmında test yapıldığında yenidoğan döneminde sensörinöral işitme kaybı saptanabilmektedir ve bu bebekler bir veya iki tarafta yenidoğan işitme tarama testlerini geçemeyebilir. Bu nedenle, bazı yazarlar bu bebek grubunu izole işitme kaybı olan asemptomatik enfeksiyonlar olarak sınıflandırır. Ayrıca bebek doğumda asemptomatik olsa bile yıllar içinde işitme kaybı gelişebilir veya var olan işitme kaybı ilerleyebilir.

Konjenital CMV enfeksiyonu olan tüm bebeklerin yaklaşık %10-15'i doğumda semptomatik enfeksiyon tablosuna sahiptir. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan yenidoğanlarda klinik bulgular (septik görünüm, peteşi, yenidoğan sarılığı, hepatosplenomegali, SGA, işitme kaybı, letarji, hipotoni, zayıf emme refleksi, konvülsiyon, hemolitik anemi, pnömoni gibi), laboratuvar anomalileri (karaciğer transaminazlarında artış, direkt ve indirekt bilirübin artışı, trombositopeni) ve sinir sistemi görüntülemede anomaliler (periventriküler kalsifikasyonlar, serebral ventrikülomegali, polimikrogiri, pakigri, lisensefali gibi) görülebilir. Semptomatik enfeksiyonlu bebeklerin yaklaşık %80'inde ileride komplikasyonlar (işitme kaybı, düşük IQ, mikrosefali, şaşılık, konvülsiyonlar, diş bozuklukları, koryoretinit, körlük, serebral palsi gibi) gelişebilir.

Konjenital CMV enfeksiyonunda tedavi endikasyonları: Orta ve şiddetli semptomatik konjenital CMV enfeksiyonunun virolojik kanıtı olan hastalarda antiviral tedavi önerilir. Şiddetli vakalarda intravenöz gansiklovir (2x6 mg/kg/doz, iv, 2-3 hafta) ile tedaviye başlanır ve ortalama altı ay oral valgansiklovir (2x16 mg/kg/doz, po) ile tedavi tamamlanır. Oral val-

gansiklovir, semptomatik ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonu olmayan, oral ilaç alabilen hastalarda ortalama altı ay aynı dozda verilir.

Hafif semptomlu konjenital CMV enfeksiyonu veya izole işitme kaybı olan asemptomatik bebekler için tedavi rutin olarak önerilmez, ancak hastanın durumuna göre bireysel değerlendirme uygundur. Bu konuda henüz yeterli kanıta dayalı çalışma bulunmamaktadır. Bu bebeklere uygulanacak tedavi yaklaşımında tedavinin yarar/riskleri konusunda uzmanlar arasında bir fikir birliği yoktur. Antiviral tedavinin toksisiteleri nedeniyle konjenital CMV enfeksiyonunda kullanımları, bilinen risklerle (nötropeni gibi) ve olası risklerle (gonadal disgenezi, karsinojenisite) potansiyel fayda dengesine göre değerlendirilmelidir. Bu nedenle bu durumlarda hastaya göre bireysel hareket edilmesinin uygun olacağı önerilmektedir.

Asemptomatik ve işitmesi normal yenidoğanlarda tedavi önerilmez.

Bu genel yaklaşımlar çerçevesinde sorunun cevabı;

1) Ülkemizde gebelerde CMV enfeksiyonu seroprevalansı ve yeni doğan bebeklerde konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı gelişmiş batı ülkelerine göre daha yüksek görünmektedir. Bu bağlamda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlarının konjenital CMV enfeksiyonu açısından farkındalığının yüksek olması gerekmektedir.

2) Söz konusu vakada gebelikte maternal CMV-IgM pozitifliği maternal CMV primer enfeksiyonunu desteklemektedir. Ancak gebelik sırasında eşleştirilmiş serum örneklerinde artan CMV-IgG titresinin varlığı bu açıdan daha değerlidir. Ayrıca maternal IgG aviditesi maternal primer enfeksiyonun ne zaman yaşandığı hakkında fikir verebilir. Avidite testlerinde, çalışılan testin niteliğine göre değişebilmekle birlikte; yüksek avidite; ortalama 3-6 aydan önce geçirilmiş enfeksiyonu gösterir, düşük avidite ise daha yeni enfeksiyonu, yani son 3-6 ay içindeki enfeksiyonu işaret eder. Bu açıdan maternal primer enfeksiyon zamanının tahmin edilmesi, bebekte enfeksiyon olasılığı hakkında genel bir bilgi sağlayabilir.

3) Burada bazı kilit noktalar bulunmaktadır;

3a) yenidoğanın konjenital CMV enfeksiyonu olup olmadığı ve

3b) Konjenital CMV enfeksiyonunun asemptomatik (tamamen asemptomatik veya izole işitme kaybı ile asemptomatik) veya semptomatik (hafif, orta, şiddetli) olup olmadığı.

Bu kapsamda bebekte klinik ve laboratuvar tetkikleri mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır (<3 hafta içinde). Mevcut klinik bulguların konjenital CMV enfeksiyonu ile ilişkisi sorgulanmalıdır. Üç hafta sonra yapılan değerlendirmelerde konjenital CMV enfeksiyonu ile perinatal/postneonatal CMV enfeksiyonu arasında ayrım yapmak mümkün değildir.

4a) **Bebeğin konjenital CMV enfeksiyonu var mı?** Yenidoğanda CMV-IgG varlığı, esas olarak transplasental maternal düzeyi yansıtabilir ve klinik değerlendirmede yararlı değildir. CMV-IgM transplasental yolla geçmediğinden fetüsün/bebeğin etkilendiğini gösterir ancak yeterince güvenilir değildir. Konjenital CMV enfeksiyonu virolojik olarak teşhis edilir. Pratikte, idrarda CMV PCR pozitifliği, konjenital CMV enfeksiyonunun altın standardı olarak kabul edilir. Bu nedenle vakamıza konjenital CMV enfeksiyonu tanısı koymak için idrarda CMV PCR bakılmalıdır. İdrarda CMV PCR pozitifliği varsa konjenital CMV enfeksiyonu vardır, negatif ise konjenital CMV enfeksiyonu tanısı dışlanır.

4b) **Konjenital CMV enfeksiyonu olan bebek asemptomatik/semptomatik mi?** Konjenital CMV enfeksiyonu varsa (pozitif CMV PCR) bebeğin semptomatik (CMV hastalığı) olup olmadığına bakılır. Ancak yenidoğanların diğer birçok hastalığının semptomları (yenidoğan sarılığı, sepsis, beslenme sorunları vb.) semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu ile karıştırılabilir. Bu nedenle bebekteki semptomların CMV hastalığı ile ilişkili olup olmadığı önemlidir. Ayrıca CMV ile ilişkili laboratuvar ve görüntüleme sonuçları (kraniyal US'de periventriküler hiperekojeniteler-kalsifikasyonlar, ventrikülomegali, mikrosefali gibi) hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu değerlendirmeler gecikmeden yapılmalıdır. Semptomatik CMV enfeksiyonunda tedavi kararı verilecekse en kısa sürede, en geç bir ay içinde tedaviye başlanmalıdır.

Bu vakada sarılık (indirekt hiperbilirübinemi) CMV ile ilişkili görünmemektedir. Bununla birlikte, işitme testinde tek taraflı başarısızlık, CMV (izole işitme kaybı ile asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu) ile ilişkili olabilir. Bu nedenle işitme testinin birkaç gün sonra (<1 hafta) tekrarlanması uygundur. Tarama testini yine geçemezse, bebek için KBB konsültasyonu istenerek işitme değerlendirmesi (BERA; beyin sapı uyarılmış yanıt odyometrisi, ABR; İşitsel Beyin Yanıtı) yapılması uygun olacaktır.

4b.1) **Yeniden değerlendirmede testi geçerse (işitme kaybı yoksa);** konjenital asemptomatik CMV enfeksiyonu tanısı konur. Daha sonra aile bilgilendirilir ve tedavi önerilmez. Bebek rutin poliklinik takibine alınır.

4b.2) **Yeniden değerlendirmede işitme testinden yine geçemediyse,** KBB konsültasyonu istenir ve mümkünse BERA yapılır. İşitme kaybı (BERA'da) varsa ve açıklanabilir başka bir neden yoksa bebeğe izole işitme kaybı olan asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu tanısı konur. Bu vakalar için rutinde antiviral tedavi önerilmez veya tedaviye bağlı yan etkiler/olası yarar dengesi tartışılarak hastaya göre karar verilebilir. Böyle bir durumda tavsiyemiz aileyi bilgilendirmek, antiviral ilacın kısa ve olası uzun dönem yan etkileri ile tedaviden elde edilecek olası yarar arasındaki dengeyi (işitme kaybında ilerle-

me, iyileşme ihtimali) göz önünde bulundurarak aile ile birlikte karar vermektir. Bu hususu yazılı olarak değerlendirmenizi de tavsiye ederiz. Her iki durumda da hastanın düzenli olarak poliklinikte takibinin yapılması (KBB konsültasyonu ve işitme testleri dahil) uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. *Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. Edwards MS, Weisman LE (eds). Available from: www-uptodate-com (Accessed date: 12 December 2021).*
2. *Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007;17(4):253.* **[CrossRef]**
3. *Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. Am J Obstet Gynecol 2020;223(6):870.* **[CrossRef]**
4. *Sheffield JS, Boppana SB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Wilkins-Haug L, Hirsch MS (eds). Available from: www-uptodate-com (Accessed date: 12 December 2021).* **[CrossRef]**
5. *Demmler-Harrison GJ. Overview of cytomegalovirus infections in children. Edwards MS, Weisman LE (eds). Available from: www-uptodate-com (Accessed date: 12 December 2021).***[CrossRef]**
6. *Caliendo AM. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. Hirsch MS (eds). Available from: www-uptodate-com (Accessed date: 12 December 2021).* **[CrossRef]**
7. *Chou S. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 7):S727.* **[CrossRef]**
8. *Eggers M, Bäder U, Enders G. Combination of microneutralization and avidity assays: improved diagnosis of recent primary human cytomegalovirus infection in single serum sample of second trimester pregnancy. J Med Virol 2000;60(3):324.* **[CrossRef]**
9. *Lazzarotto T, Ripalti A, Bergamini G, Battista MC, Spezzacatena P, Campanini F, et al. Development of a new cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin M (IgM) immunoblot for detection of CMV-specific IgM. J Clin Microbiol 1998;36(11):3337.* **[CrossRef]**
10. *Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. J Infect Dis 1997;175(4):944.* **[CrossRef]**
11. *Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. Clin Infect Dis 2013;56(10):1428.* **[CrossRef]**
12. *Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. J Perinat Med 2009;37(1):15.* **[CrossRef]**
13. *Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007;17(4):253.* **[CrossRef]**
14. *Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006;21(4):399.* **[CrossRef]**
15. *Staras SA, Dollard SC, Radford KW, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. Clin Infect Dis 2006;43(9):1143.* **[CrossRef]**
16. *Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho Oliveira PF, Boppana S, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. Clin Infect Dis 2009;49(4):522.* **[CrossRef]**
17. *Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of congenital cytomegalovirus ınfection. J Pediatr 2018;200:196.* **[CrossRef]**
18. *Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD). Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaşı Raporu, Nisan 2020. Şencan İ, Taşbakan MI, Çağ Y (eds). Available from: https://www.ekmud.org.tr (Accessed date: 12 December 2021).*
19. *Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med 1992;326(10):663.* **[CrossRef]**
20. *Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 1997;130(4):624.* **[CrossRef]**
21. *Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome. Edwards MS, Weisman LE (eds). Available from: www-uptodate-com (Accessed date: 12 December 2021).* **[CrossRef]**
22. *Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 2014;164(4):855.* **[CrossRef]**
23. *Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J 2017;36(9):877.* **[CrossRef]**
24. *American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus Infection. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021; 94-300.*
25. *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-e188.* **[CrossRef]**