



Semptomatik Konjenital Sitomegalovirüs Enfeksiyonu Nedeniyle Tedavi Edilen Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Treated for the Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection

Ceren Çetin¹(iD), Ayşe Karaaslan¹(iD), Alara Altıntaş²(iD), Yasemin Akın³(iD)

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Çetin C, Karaaslan A, Altıntaş A, Akın Y. Semptomatik konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen hastaların değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2022;16(3):166-170.

Öz

Giriş: Semptomatik konjenital sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının yönetimine ilişkin mevcut bilgilerimiz az sayıda çalışmayla sınırlıdır. Çalışmamızda semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu tanısı ile tedavi edilen hastalarımızın verilerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Üçüncü basamak hastanemizde 2015-2021 yılları arasında tedavi edilen konjenital CMV enfeksiyonu tanısı ile toplam 19 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara altı ay süreyle antiviral tedavi (gansiklovir/valgansiklovir) uygulandı.

Bulgular: Beş (%26.4) hastaya yaşamın ilk üç haftasında konjenital CMV enfeksiyonu tanısı kondu. Tedavi endikasyonları 12 (%63.2) hastada işitme kaybı, 7 (%36.8) hastada merkezi sinir sistemi tutulumu ve 6 (%31.6) hastada kolestaz idi. Altı hastada birden çok endikasyon mevcuttu. Göz tutulumu olan olgu yoktu. Altı (%31.6) hastada kraniyal görüntüleme patolojik bulgular, 8 (%42.1) hastada abdominal görüntüleme patolojik bulgular saptandı. Medyan kan CMV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) 1.538 IU/mL (IQR= 850-9.961) ve medyan idrar CMV PCR'si 425.585 kopya/mL'dir (IQR= 111.370-10.105.585). Tedavinin yan etkisi olarak iki hastada (%10.5) nötropeni gelişti. Ancak tedavinin kalıcı bir yan etkisi gözlenmedi. Ortalama takip süresi 16.3 ± 8.1 aydı. Yedi (%36.8) hastada hastalığın kronik sekeli (işitme kaybı ve merkezi sinir sistemi tutulumu) vardı.

Sonuç: Gansiklovir/valgansiklovir tedavisi konjenital CMV enfeksiyonlarının tedavisinde hem güvenli hem de etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirüs enfeksiyonları, gansiklovir, işitme kaybı, mikrosefali, valgansiklovir

Abstract

Objective: Our current knowledge for the management of symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) infections is limited to few studies. In our study, we aimed to present the data of our patients, who were treated for the diagnosis of symptomatic congenital CMV infections.

Material and Methods: A total of 19 patients with the diagnosis of congenital CMV infection treated at our tertiary center hospital between 2015-2021 were retrospectively included in the study. Antiviral treatment (ganciclovir/valganciclovir) was administered to all patients for six months.

Results: Five (26.4%) patients were diagnosed with congenital CMV infection within the first three weeks of life. Treatment indications were hearing loss in 12 (63.2%) patients, central nervous system involvement in 7 (36.8%) patients and cholestasis in 6 (31.6%) patients. Six patients had more than one indication. There was no case with eye involvement. Six (31.6%) patients had pathological findings in cranial imaging and 8 (42.1%) patients had pathological findings in abdominal imaging. Median blood CMV PCR was 1.538 IU/mL (IQR= 850-9.961) and median urine CMV PCR was 425.585 copies/mL (IQR= 111.370-10.105.585). As the side effect of treatment, neutropenia developed in two patients (10.5%). However, no permanent side effect of the treatment was observed. Mean follow-up period was 16.63 ± 8.1 months. Seven (36.8%) patients had chronic sequela of the disease (hearing loss and central nervous system involvement).

Conclusion: Ganciclovir/valganciclovir treatment is safe for the treatment of congenital CMV infections.

Keywords: Cytomegalovirus infections, ganciclovir, hearing loss, microcephaly, valganciclovir

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Ceren Çetin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği,
İstanbul-Türkiye

E-mail: ceren-ciftci@hotmail.com

Geliş Tarihi: 04.07.2022

Kabul Tarihi: 16.08.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 23.09.2022

Giriş

Konjenital sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu dünya çapında en yaygın görülen konjenital enfeksiyon olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerdeki insidansının %0.6-0.7 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde her yıl 40.000 bebeğin konjenital CMV ile doğduğu bildirilmiştir (2). Hastalık bebeklere annelerinden geçmektedir. Primer maternal enfeksiyonda fetusa dikey bulaş riski %30 civarındayken rekürren enfeksiyonlarda bu risk %1.4 oranındadır (3). Konjenital CMV enfeksiyonu ile doğan yenidoğanların yaklaşık %10-15'i doğumda semptom göstermektedir (4). Herediter olmayan sensörinöral işitme kaybının başlıca nedeni olmakla birlikte serebral palsi, görme bozuklukları ve nöbetler gibi uzun dönem nörogelişimsel sekelere de sebep olmaktadır. Doğumda gözlemlenen diğer klinik bulgular sarılık, hepatosplenomegali, peteşi, gebelik yaşına göre küçük doğum, koryoretinit ve mikrosefalidir (5). Annenin primer enfeksiyonu sebebiyle enfekte olan yenidoğan bebekler doğumda büyük olasılıkla semptomatik olup annenin rekürren CMV enfeksiyonu nedeniyle enfekte olan bebeklere nazaran uzun dönem sekeller geliştirmeleri daha yüksek ihtimaldir (6). Konjenital CMV enfeksiyonu tanısıyla doğan yenidoğanların yaklaşık %8-10'u sepsis ve akut miyokardit gibi hayatı tehdit edici hastalıklar geliştirebilir ve genel olarak konjenital CMV tanılı yenidoğanlarda mortalite oranı hayatlarının ilk yılı için %4-8 civarındadır (7,8). Bu nedenle, olabildiğince erken tanı konması çok önemlidir.

Klinik şüphe ve laboratuvar testleri tanıda önemli bir yere sahiptir. Konjenital CMV enfeksiyonunun laboratuvar tanılması, hayatın ilk üç haftasında hastadan alınan idrar ve tükürük örneklerinde CMV virüsünün izolasyonu veya moleküler tespitiyle mümkündür (9). Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonunda kullanılan önemli iki ilaç bulunmaktadır: Bunlardan ilki intravenöz kullanım için gansiklovir ikincisi ise oral şekli olan valgansiklovirdir. Bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların uzun dönem odyolojik ve nörogelişimsel sonuçlarının daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,11).

Bu çalışmada amacımız, semptomatik konjenital CMV tanısı almış hastalarımızın tedavi verilerini sunmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif, betimleyici çalışma Türkiye, İstanbul'da üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirildi. Mayıs 2015-Aralık 2021 arasında 19 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Katılımcılar bölümün hasta dosyaları arşivi ile [yaş, cinsiyet, klinik bulgular, mikrobiyolojik bulgular, CMV için serolojik testler ve idrar ve plazma örnekleri için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), radyolojik bulgular ve ilaç advers olayları] belirlendi. Tüm hastalara tedavi öncesinde işitme testi, göz muayenesi, abdominal ultrasonografi ve kraniyal görüntüleme [kraniyal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT)] yapıldı.

Sitomegalovirüs PCR, tüm hastaların kan ve idrar örneklerinde çalışıldı. Ek olarak, CMV IgM ve CMV IgG testleri tüm katılımcılarda çalışıldı.

Olgu (semptomatik konjenital CMV) tanımlaması aşağıdaki şekilde yapıldı: Doğum sonrası üç hafta içinde semptomatik klinik bulguları olan hastalar ve kan ve/veya idrarda CMV PCR pozitifliği (12). Üç haftadan büyük bebekler için tanı, sistem tutulumlu, seroloji testleri ve kan ve idrarda CMV PCR testleri ile konuldu.

Ülkemizin Sağlık Bakanlığı protokolü uyarınca semptomatik konjenital CMV tanısı için valgansiklovir oral tedavi başlatılması planlanan hastalarından ailelerinden onam alındıktan sonra Sağlık Bakanlığına başvuruda bulunuldu. Onay alındıktan sonra tüm hastalar altı ay boyunca valgansiklovir (16 mg/kg, günde iki kez, oral) tedavisi gördü (13). Enteral ilaçların absorpsiyonu gibi gastrointestinal sorunları veya hayatı tehdit edici hastalığı (viral sepsis benzeri sendrom, ağır ve refraktör trombositopeni, vb.) olan konjenital CMV enfeksiyonlu bebeklerde tedavide ilk olarak intravenöz gansiklovir kullandık. İntravenöz gansiklovir tedavisi her 12 saatte bir 6 mg/kg/doz olacak şekilde başlatıp sonrasında oral valgansiklovir ile devam edip toplam tedavi altı ay sürdü (14). İlk altı hafta tedavi gören hastalara haftalık kan sayımı yapıldı ve test sonuçlarının istikrarlı gelmesi halinde test aralığı iki haftaya çıkarıldı. Tedavi alan hastalardan tedavinin erken dönemlerinde haftalık karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri alındı ve test sonuçlarının istikrarlı gelmesi halinde test aralığı iki ile üç haftaya çıkarıldı (9,15). Çalışma verilerinin değerlendirildiği altı aylık süreçte hastalar üç ay aralıklarla göz bulguları ve işitme fonksiyonu açısından da değerlendirildi. Hastaların hepsi, nöromotor gelişimleri açısından çocuk gelişim uzmanına yönlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise çeyrekler açıklığı (IQR) ile ortanca olarak ifade edildi. Tüm analizler SPPS 25 yazılımı (IBM SPSS Statistics, New York) kullanılarak yapıldı.

Çalışma, kurumumuzun tıbbi araştırmalar etik komitesi tarafından onaylandı (2021/514/214/10 sayılı Rapor).

Bulgular

Çalışmaya toplam 19 hasta alındı. Olguların altısı kız (%31.6), 13'ü ise erkek idi (%68.4). Tüm olguların %26.3'üne tanı doğumdan sonraki ilk üç hafta içinde konuldu. Konjenital CMV enfeksiyonu olan hastaların ortanca yaşı 60 gündü (IQR= 21-120). Hastaların ortalama doğum ağırlığı 2440 \pm 829 gr idi. Yedi hastada (%36.8) erken doğum öyküsü vardı ve dört hasta (%21.1) doğumda gebelik yaşına göre küçüktü. Tedavi endikasyonları işitme kaybı (%63.2), merkezi sinir sistemi (CNS) tutulumu (%36.8) ve kolestaz (%31.6) idi. Altı hastanın birden fazla endikasyonu vardı. Dört hastada hem işitme kay-

bı hem kolestaz, iki hastada ise işitme kaybı ve CNS tutulumu vardı. Göz tutulumu olan olgu yoktu. Abdominal görüntüleme sekiz hastada (%42) anormal bulgular tespit edilirken altı hastanın (%31.6) kranial görüntülemesinde anormal bulgular vardı. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ortanca kan CMV PCR'si 1.538 IU/mL (850-9.961) ve ortanca idrar CMV PCR'si 425.585 kopya/mL (111.370-10.105.585) idi. Bir hastanın beyin-omurilik sıvısında pozitif CMV PCR'ye rastlandı. Tablo 2'de hastaların laboratuvar sonuçları verilmiştir.

On iki (%63.2) hasta öncelikle IV gansiklovir ile tedavi edildi. Ortalama gansiklovir tedavi süresi 20.3 ± 6.5 gün idi. Tedavi protokolüne göre oral valgansiklovir tek başına altı aylık süreyle yedi hastaya uygulandı.

Tedavi süresince hastalar ilaç yan etkileri için yakından takip edildi. Nötropeni iki hastada gelişti (%10.5). Ancak, hastalarda tedaviyle alakalı hiçbir kalıcı yan etki saptanmadı.

Hastaların ortalama takip süresi 16.63 ± 81 aydı. Yedi (%36.8) hastada, hastalık sekel bıraktı. Bunlardan üçünde

Tablo 1. Konjenital CMV enfeksiyonlu yenidoğanların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (gün)	
ortanca (IQR)	60 (21-120)
Cinsiyet n (%)	
Kız	6 (31.6)
Oğlan	13 (68.4)
Doğum kilosu (gr)	
ortalama \pm SS	2440 \pm 829.4
Erken doğum n (%)	7 (36.8)
Gebelik yaşına göre küçük n (%)	4 (21.1)
Tanıdaki yaş n (%)	
1 hafta	4 (21.1)
1-3 hafta	1 (5.3)
3 hafta-3 ay	10 (52.6)
>3 ay	4 (21.1)
Semptomlar n (%)	
Nörolojik tutulum	7 (36.8)
Kolestaz	6 (31.6)
Splenomegali	5 (26.3)
Hepatomegali	4 (21.1)
Trombositopeni	3 (15.8)
Mikrosefali	3 (15.8)
Peteşi	2 (10.5)
İşitme kaybı n (%)	
Tek taraflı	8 (42.1)
Çift taraflı	4 (21.1)

Tablo 2. Hastaların laboratuvar değerleri

Kan CMV PCR (IU/mL)	
ortanca (IQR)	1.538 (850-9.961)
İdrar CMV PCR (copy/mL)	
ortanca (IQR)	425.585 (111.370-10.105.585)
Seroloji n (%)	
CMV IgG seropozitivite	18 (94.7)
CMV IgM seropozitivite	12 (63.2)
Hemoglobin (g/dL)	
ortalama \pm SS	11.12 \pm 3.78
Lökosit sayısı (10³/µL)	
ortalama \pm SS	12.6 \pm 4.96
Mutlak nötrofil sayısı (10³/µL)	
ortanca (IQR)	2.6 (2-5.3)
Trombosit sayısı (10³/µL)	
ortalama \pm SS	365.11 \pm 191.41
ALT (U/L)	
ortanca (IQR)	37 (20-94)
AST (U/L)	
ortanca (IQR)	59 (43-113)
GGT (U/L)	
ortanca (IQR)	55 (41-107)
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gamma glutamil transferaz, IQR: Çeyrekler açıklığı.	

(%15.7) işitme kaybı, üçünde (%15.7) konvülsiyon, serebral palsi ve mikrosefali gibi CNS tutulumu ve birinde (%5.2) her iki sekel de görüldü.

Tartışma

Eksik tanı, tartışmalı tedavi endikasyonları ve tedavinin belirsiz etkinliği sebebiyle konjenital CMV klinisyenler açısından oldukça zorlayıcı bir hastalıktır. Konjenital CMV enfeksiyonunun tedavisi için elimizdeki mevcut verilerin çoğunluğu olgu sunumlarına dayanmaktadır (16-18). Bugüne kadar semptomatik konjenital CMV enfeksiyonlarının tedavisi hakkında yapılmış en kapsamlı çalışma Kimberlin ve arkadaşları tarafından yapılmış olup valgansiklovir tedavisinin süresini 86 olguyla ve altı ay ile altı haftalık iki tedavi süresi seçeneğini kullanarak karşılaştırdı. Yazarlar, kısa dönemde altı aylık valgansiklovir tedavisinin altı haftalık tedaviye bir üstünlüğünü bulmamış olsalar bile uzun dönemde daha iyi işitme ve gelişimsel sonuçlara ulaşıldığı sonucuna vardılar (11). O çalışmaya esasen biz de daha iyi işitsel ve gelişimsel sonuçlar alabilmek adına hastalarımıza altı aylık tedavi planını uyguladık.

Tüm nedenlerin yaklaşık %25'ini oluşturan konjenital CMV doğumda genetic olmayan sensörinöral kaybın başlıca sebeplerinden biridir ve dört yaşına kadar gelişen geç başlangıçlı sensörinöral kaybın %25'inden de sorumlu tutulmaktadır (19,20).

Konjenital CMV'nin diğer başlıca klinik bulguları şunlardır: hepatosplenomegali, gebelik yaşına göre küçük olma, mikrosefali, peteşi, doğumda sarılık, koryoretinit ve pnömoni (21). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı CMV grubunda 1.114 yeni doğanın kontrol grubunda 3.148 yenidoğanın olduğu toplam 4.262 katılımcılı meta analizde işitme kaybının ve mikrosefalinin enfekte grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (22). Dahle ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise semptomatik bir hastalığa sahip olmanın işitme kaybı açısından önemli bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (23). Yazarlar asemptomatik olgularda sensörinöral işitme kaybını %7.4 olarak bulmuşken bu kaybın semptomatik grupta %40.7'ye çıktığını gözlemlemişlerdir (23). İlginç bir şekilde Pathirana ve arkadaşlarının çalışmasında konjenital CMV hastası 34 olgu ile 74 kontrol hasta karşılaştırılmış ve 12 ayın sonunda gruplar arasında nörolojik sekel açısından herhangi bir farkın bulunmadığı belirtilmiştir. Ancak, uzun dönem sonuçların da değerlendirilmesi gerektiğinin altını çizmişlerdir (24). Çalışmamızda işitme kaybı CMV olgularında en yaygın klinik bulgu olup bunu CNS tutulumu izledi. Hastalarımızın ortalama 16 aylık takiplerinde hastaların %4'ünde CNS tutulumu diğer bir %4'ünde ise persistan işitme kaybı vardı.

Gansiklovir ve valgansiklovir tedavisinde nötropeni, trombositopeni, transaminaz seviyelerinde hafif artış ve nefrotoksisite görülebilmektedir (25,26). Gansiklovirin en yaygın yan etkisi nötropenidir. İki retrospektif çalışmada tedavi edilen bebeklerin %46-52'sinde nötropeni geliştiği bulunmuştur (27,28). Wang ve arkadaşlarının meta-analizinde CMV enjeksiyonu için tedavi gören 340 yenidoğanın %8.8'inde intravenöz gansiklovir kullanılmış ve hayatı tehdit edici nötropeni gelişmiştir (mutlak nötrofil sayısı < 0.5 x 10⁹/L). Nötropeni ve trombositopeni oranları sırasıyla %25.6 ve %6.2 oranlarında belirlenmiştir. Nötropeni gelişen tüm olgularda tedavinin kesilmesi veya doz düşürülmesi sonrasında nötropeni çözümlenmiştir (25). Bizim olgularımızın %10.5'inde tedavi sırasında nötropeni gelişti. Ancak, tedavinin kesilmesinden sonraki bir hafta içerisinde kendiliğinden düzeldi ve tedavi tekrar başlatıldıktan sonra da nötropeni gelişimi gözlemlenmedi.

Çalışmamızın başlıca sınırlılıkları görece az örneklem sayısı ve görece kısa takip süresidir. Ayrıca, tedavi vermediğimiz konjenital CMV enfeksiyonlu kontrol grubumuz da yoktu.

Sonuç olarak, konjenital CMV enfeksiyonunun IV gansiklovir ve oral valgansiklovir ile uzun dönem tedavisi güvenilir gözükmektedir. Bu sebeple, tedavinin yan etkilerinden korkarak konjenital CMV olgularını tedaviden alıkoymamak gereklidir. Ancak, çalışmamızda bir kontrol grubunun olmaması ve hastalarımızın daha uzun takip sürelerinin olmaması sebebiyle etkinlik açısından bu kadar net konuşmak doğru olmayacaktır. Dolayısıyla, uzun dönem sekeller üzerine antiviral tedavinin etkilerini daha iyi ortaya koymak adına daha uzun süreli takip sürelerine sahip çalışmalar yürütülmelidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2021/514/214/10, Tarih: 30.11.2021).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - CÇ, AK; Tasarım - CÇ, AK; Denetleme - CÇ, AK, YA; Kaynaklar - CÇ, AA, YA; Veri toplanması ve/veya işlemesi - CÇ, AA; Analiz ve/veya yorum - CÇ, AK; Literatur taraması - CÇ, AK; Yazıyı yazan - CÇ, AK; Eleştirel inceleme - AK, YA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: Advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):38. [CrossRef]
2. Harrison GJ. Cytomegalovirus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al, editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014, p.1969.
3. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17(4):253-76. [CrossRef]
4. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17(5):355-63. [CrossRef]
5. Klyat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr* 2006;165(11):773-8. [CrossRef]
6. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: A systematic review. *Pediatrics* 2014;134(5):972-82. [CrossRef]
7. Britt W. Cytomegalovirus. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO, editors. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th ed. Philadelphia; Elsevier Saunders; 2016. p.724.
8. Lopez AS, Ortega-Sanchez IR, Bialek SR. Congenital cytomegalovirus-related hospitalizations in infants <1 year of age, United States, 1997-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(11):1119-23. [CrossRef]
9. Gail J Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. Available from: https://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=congenital%20cytomegalovirus&source=search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=default&display_rank=1#H9542666 (Accessed Date: 24 April 2022).
10. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez 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(1):16-25. [CrossRef]
11. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372(10):933-43. [CrossRef]
12. McCrary H, Sheng X, Greene T, Park A. Long-term hearing outcomes of children with symptomatic congenital CMV treated with valganciclovir. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;118:124-7. [CrossRef]

13. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008;197(6):836-45. [\[CrossRef\]](#)
14. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32nd Ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021, p.294
15. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st Ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018, p.310. [\[CrossRef\]](#)
16. Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, Ververs TF, Gerards LJ, van Loon AM. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med* 2005;33:364-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Müller A, Eis-Hübinger AM, Brandhorst G, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol* 2008;28:74-6. [\[CrossRef\]](#)
18. Yılmaz Çiftdoğan D, Vardar F. Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Trop Pediatr* 2011;57:132-4. [\[CrossRef\]](#)
19. Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N, Fernandez MA, Kesson A, McIntyre S, et al. Congenital cytomegalovirus among children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2017;181:267-71. [\[CrossRef\]](#)
20. Nance WE, Lim BG, Dodson KM. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre-lingual hearing loss. *J Clin Virol* 2006;35:221-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2014;164(4):855-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Zhang L, Li Z, Han X, Du H, Cao Y, Liu Y et al. Association between Congenital Cytomegalovirus Infection and Brain Injury in Neonates: A meta-analysis of cohort studies. *Behav Neurol* 2021:9603660. [\[CrossRef\]](#)
23. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000;11(5):283-90. [\[CrossRef\]](#)
24. Pathirana J, Texeira L, Munian H, Nakwa F, Mayet I, Maposa I et al. Neurological and growth outcomes in South African children with congenital cytomegalovirus: A cohort study. *PLoS One* 2020;15(9). [\[CrossRef\]](#)
25. Wang Y, Smith KP. Safety of alternative antiviral agents for neonatal herpes simplex virus encephalitis and disseminated infection. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(2):72-82. [\[CrossRef\]](#)
26. Gwee A, Curtis N, Connell TG, Garland S, Daley AJ. Ganciclovir for the treatment of congenital cytomegalovirus: What are the side effects? *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(1):115. [\[CrossRef\]](#)
27. del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blázquez D, Noguera-Julian A, Moreno-Pérez D, Reyes A, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol* 2012;55(1):72-4. [\[CrossRef\]](#)
28. Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010;169(9):1061-7. [\[CrossRef\]](#)