

BÖLÜM 19

GEBELİKTE SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU

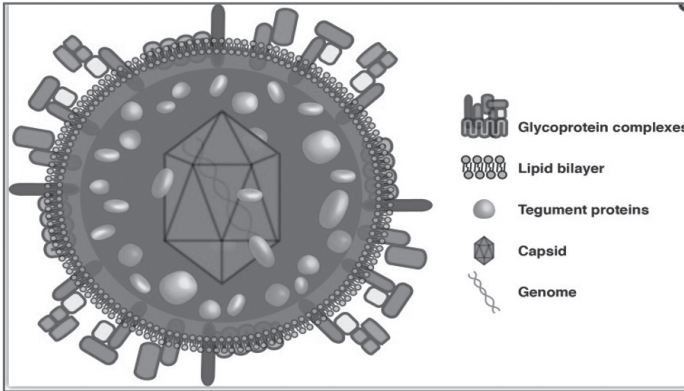
Pınar Tuğçe ÖZER¹

SİTOMEGALOVİRÜS

Genel Özellikler

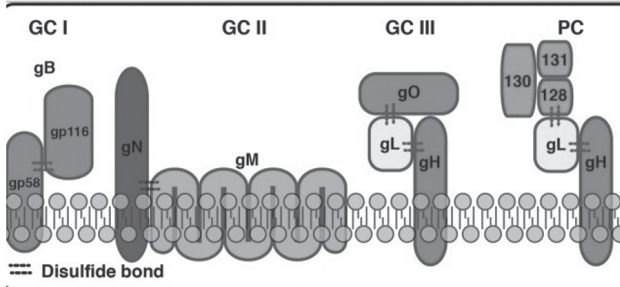
İnsan vücudunda uzun süre canlılığını koruyan sitomegalovirüs (CMV), herpesviridae ailesinden bir ajan olup, insan tek konağıdır (1).

Özellikle monosit, makrofaj ve endotelial hücreler hücreleri enfekte eder ve hızla replike olabilir. Kuluçka süresi yaklaşık 1-2 aydır (2). İki kısımdan oluşan genomun uzun tarafı, antiviral tedavilerin etki etmesi için gereklilik oluşturan iki bölge içermektedir. Bölgelerden birincisi UL54 gen bölgesidir. Bu bölge aracılığıyla sentezlenen DNA polimeraz, semptomatik olan konjenital enfeksiyon tedavisinde uygulanan antivirallerin hedefidir. UL97 bölgesi ise, gansiklovir metabolit fosforilasyonunda kullanılan fosfotransferazdır (2).



Şekil 1. Sitomegalovirüs Yapısı (3)

¹ Uzm. Dr., İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, pintugbar@gmail.com



Şekil 2. CMV'nin Zarf Yapısında Yer Alan Glikoproteinler(3)

Virionda pek çok glikoprotein (gp) tespit edilmiş ve hücre girişinde iki tanesinin mutlaka olması gerekir (Şekil 1). İlk tanımlanan glikoprotein B(gp), glikozaminoglikanlar aracılığıyla ilk bağlanma ve füzyonda rol aldığı gibi, hücre içi adezyon molekülleriyle de etkileşim gösterirler. İkinci olarak ise, hücrelere girişte ve gp ile birleşmede önemli olan, ayrıca endotel hücrelerindeki protein yapılarına bağlanarak içeri girmeyi sağlayan dimer yapıda olan gp H-Ldir. (Şekil 2) (2-3).

CMV konakta latent enfeksiyona neden olur. Viral zarf hücre zarı ile birleştiği zaman, tegumentin içerdiği protein yapılar hücre içine salınır. Salınan bu yapılar, hücre içine virüs girişi sağladığı gibi, immünitenin virüsü baskılamasını engeller. Ayrıca, proteinler nükleusa yönelerek virüs DNA'sını nükleusa bırakır. Bunun sonucunda bir dizi reaksiyonla litik aktivite başlar. Tegument proteinlerden olan pp71, sitoplazmada kalırsa litik aktivasyon yerine gen ekspresyonunu baskılar (4,5).

Hücre içindeki virüs, sınıf I-II HLA (human lökosit antijen) moleküllerinin ekspresyonunu baskılayarak, CD8 ve CD4 lenfositlerden kaçabilir, ayrıca immünitede yer alan diğer hücrelerinde aktivitelerini engelleyerek, antikor üretimini ve kemokin sentezini baskılayabilir. Bunun sonucunda, hücrelerde asemptomatik yaşam sürerek, immünsupresif grupta yer alan fetüsler, organ nakli olan hastalar ve HIV-pozitifliği görülen bireylerde tehlike yaratır (6).

Virüsün yayılımı ve çoğalması, immün sistem tarafından kontrol edilemezse primer enfeksiyon sonrası, monositlere yerleşerek latent enfeksiyona sebep olur. Hematojen yolla ikincil replikasyon yerleri dalak ve karaciğere yayılır (1).

İmmünitesi sağlam çalışanlarda asemptomatik olabileceği gibi, immünsüpresiflerde ise ciddi seyredebilir(7). Seropozitif bireylerde, replikasyonla virüsün reaktivasyonu gerçekleşebilir. Virüsle ilk kez karşılaşan bireylerde ve virüsün reaktivasyonunda, bulaştırıcılığın olduğu dönemde, genitouriner sistem sıvılarında, idrarda ve tükürükte virüsün tespiti mümkündür. Bu virüse karşı bağışıklığın

yetersiz olmasındaki en önemli sebep, CMV genomunun sıklıkla değişmesidir. Böylece farklı suşlarla reenfeksiyonlar oluşabilir (1).

Bulaş

Virüs idrar, tükürük, gözyaşı ve genital sekresyonlar, transplasental ve transplantasyonla bulaşabilir (2). Bulaşta suçlanan diğer faktör küçük çocuklardır. Çocukların idrar ve tükürüklerinden bulaş çok siktir (1).

Gebelik döneminde enfeksiyon, primer enfeksiyonu takiben olabileceği gibi, latent virüsün reaktivasyonu veya farklı suşlarla reenfeksiyonlameydana gelebilir (1,2). Anneden fetüse bulaş, yaklaşık %40 (2) oranında olup, doğumda genital salgılarla, emzirme ve yakın temasla gerçekleşebilir (1,2). Primer enfeksiyon sırasında bebeğe bulaş (%32), rekürren enfeksiyondakinden (%1.4) daha fazladır (5). Bunun nedeni olarak transplasental bulaş gerçekleştiği düşünülmekte, maternal viremi sırasında, enfekte lökositlerin plasentaya geçtiği ve virüsün plasentadan izole edilebileceği ifade edilmiştir (2).

Prekonsepsiyonel dönemde geçirilen enfeksiyonda, fetüse geçişin düşük olduğu gözlemlenmiş (8), ancak yeni bir suşla reenfeksiyon olması halinde fetüse bulaşın daha yüksek ihtimal olduğu, yine de bu haliyle de primer enfeksiyon kadar yüksek geçiş izlenmemiştir (2). Üç trimesterde ise sırasıyla %26, %28 ve %65 oranlarında vertikal geçiş izlenmiştir (1,9,10).

Postpartum bulaş, emzirme, kan ürünleri veya transplantasyon sonrası ortaya çıkabilir. Emzirme kaynaklı CMV enfeksiyonları, genellikle term bebeklerde asemptomatik seyrederken, prematüre bebeklerde, bağışıklık sistemlerinin immatüresitesi ve daha az maternal antikora sahip olmaları nedeniyle semptomatik hastalık için daha yüksek risk altındadır. Prematüre bebeklere bulaş riskinin azaltılması için, pastörize edilmiş anne sütleri, ışınlanmış kan ürünleri ve CMV içermeyen kişilerin kanı veya sütü kullanılırsa bu durum azaltılabilir (2).

Epidemiyoloji

Gelişmiş olan ülkelerde erişkinlerin %50-60'ında, gelişmekte olanların %100'ünde bulunan IgG sınıfı antikorlar geçirilmiş enfeksiyonları temsil eder. Amerika Birleşik Devletleri'nde, CMV seroprevalansı yaklaşık %50 olup, bu da birçok kadını gebelikte primer CMV enfeksiyonu için risk altında bırakmaktadır.

Ülkemizde Karadeniz bölgesinde %97,3 (11), İstanbul'da ise %99,5 oranında IgG pozitifliği olduğu bilinmektedir (12).

Gebe kadınlarda seroprevalans, dünya genelinde yaşın ilerlemesiyle artar (1). Ayrıca, sosyo-ekonomik seviyenin düşük olduğu yerlerde doğan bebekler de, CMV'yi diğerlerinden daha erken dönemde geçirir (13).

Primer enfeksiyonu olan kadınlarda yüksek ve uzun süreli ateş, halsizlik, yorgunluk ve miyalji görülür. Buna ek olarak primer enfeksiyonda, lenfosit yüksekliği, düşük trombosit seviyeleri görülür. Farklı olan CMV viral suşuyla geçirilen reenfeksiyonlarda veya virüsün latent olduğu gebelerde reaktivasyon görülmesi durumunda maternal semptomlar görülmeyebilir (14).

Primer enfeksiyona neden olan risk faktörleri arasında, genç yaşta olmak veya daha önce çocuk doğurmuş olmak sayılabilir. Gebelikte primer enfeksiyon saptamak için yapılan çalışmada sonuç %5,9 olarak tespit edildi (15). Çocuk yuvalarında çalışan kadınlarda, primer enfeksiyon %10-20 arasında izlendi (2). İlk gebeliğinde enfeksiyon geçirmeyen ve ilk gebeliğinden sonra 2 yıl geçmeden gebe kalanlarda topluma göre, 19 kat daha fazla birinci trimesterde primer enfeksiyon görülmüştür. Ayrıca bu gebelerde, doğum sonrasında 5 kat daha fazla yenidoğan sekeli görülmüştür (19). Sonuç olarak, genel popülasyona göre birinci trimesterde daha fazla fetal enfeksiyon ve daha yüksek sayıda sekeli izlenebilir (16).

CMV, bir kez geçirildikten sonra sıklıkla latent enfeksiyona neden olur. Virüs genom yapısı değişken olduğu için virüse karşı bağışıklık yetersiz kalır. Sekonder enfeksiyon anlamına gelen, daha önce vurgulanan reenfeksiyon veya aynı suşla reaktivasyon da olasıdır (13). Sekonder enfeksiyonun ne sıklıkta görüldüğü tam olarak bilinmemekle birlikte, genç kadınlarla yapılan bir taramada %10 olarak sonuçlanmıştır (17).

Maternal CMV Enfeksiyonu

Gebelik döneminde taramada serolojik yöntemler tercih edilir. Serolojik taramada, ilk olarak immünglobulin (Ig) testleri kullanılır, IgM pozitif olan hastalarda IgG avidite testi istenir (18).

Pozitif IgM testi her zaman yeni enfeksiyon anlamına gelmez. Ayrıca akut enfeksiyon zamanı hakkında bir sonuç vermez. Akut enfeksiyonlar sonrası IgM pozitifliği aylarca devam edebilir, reenfeksiyon ya da reaktivasyon durumlarında da pozitifliğe dönebilir. Epstein-Barr virüsüyle ve diğer viral enfeksiyonlarda çapraz reaktivasyon sonucunda pozitif saptanabilir. Bu nedenle, primer enfeksiyonun olup olmadığından emin olmak için IgM pozitifliği olanlarda, daha güvenilir kabul edilen IgG avidite testleri önerilir (19-21).

CMV IgG avidite yüksekliğinde, primer enfeksiyon 6 ay veya daha uzun süredir vardır anlamına gelir. Düşük seviyelerde ise, 2-4 ay içerisinde geçirilmiş anlamına gelir. Birinci trimesterde, orta düzeylerde olması ise erken gebelik döneminde veya konsepsiyon öncesindeki dönemde primer enfeksiyonu dışlamaz. Böyle durumlarda, anne kanındaki polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatifliği, önceki ay geçirilmiş primer enfeksiyonu %80 dışlar. Bunun yanında, CMV PCR

pozitifliği de, yeni primer enfeksiyon olduğu anlamına gelmez (viral DNA pozitifliği bir süre devam edebilir) (1).

KONJENİTAL ENFEKSİYON

Epidemiyoloji

Dünya genelinde yapılan prevalans çalışmalarında, konjenital enfeksiyon %0,4-1 arasında görülmekle birlikte, maternal enfeksiyon oranıyla ile doğru orantılı olduğu düşünülür (1). Bir yıl içinde 40.000 konjenital CMV enfeksiyonlu bebeğin doğduğu bilinmektedir.

Risk Faktörleri

Afro-amerikan olmak, sosyoekonomik seviyenin düşük olması, yüksek seksüel aktivitenin görüldüğü toplumlarda, preterm doğum ve yenidoğan yoğun bakımda yatmak konjenital CMV enfeksiyonunda risk artışına neden olur. Ayrıca daha önce de vurgulandığı gibi maternal CMV enfeksiyonun yüksek izlendiği bölgelerde artış görülür (5).

Gebelikte bulaşın ilerleyen gestasyonel yaşla arttığı, primipar ve genç olan annelerde daha fazla olduğu görülmüştür (22,23). Bulaş riskinin ilk trimesterde daha azdır. Ancak anne enfektif olduğunda, daha yüksek sayıda semptomatik hasta sayısı ve uzun vadede daha fazla fetal sekel görülür (22). Bu nedenle enfeksiyonun geçirildiği trimester önem taşır.

Konjenital Enfeksiyonda Klinik

Enfekte yenidoğanların çoğu hastalığı asemptomatik geçirirken, %10-15'lik bir kısmı ise semptomatiktir. Ancak her iki grup da, sekel oluşumu için risk taşır, ancak daha fazla riskli olan grup semptomatik olandır (22).

Konjenital CMV enfeksiyonunda semptomlar şiddetine göre 3 gruba ayrılmaktadır (24).

Orta ve şiddetli olan grupta:

- Trombositopeni, hepato-splenomegali, fetal gelişim geriliği, transaminazlar yüksekliği veya artmış bilirubin seviyeleri, ciltte peteşi
- Mikrosefali, ventrikülomegali, ultrasonda intraserebral kalsifikasyon varlığı, periventriküler alanda ekojenite artışı, kortikal veya serebellar malformasyonlar, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) anormallikler ve CMV DNA varlığının gösterilmesi, sensörinöral işitme kaybı (SNİK) ve koryoretinit

Hafif grupta:

- İzole hafif hepatomegali görülmesi veya izole trombositopeni veya artmış izole alanin aminotransferaz.

- Diğer bulguların eşlik etmediği SNİK, asemptomatik grupta yer alabilir.

Enfekte yenidoğanlarda nörolojik sekel ve/veya işitme kaybı yaklaşık %20 oranında meydana gelebilir. Konjenital CMV, hem semptomatik hem de asemptomatik olanlarda SNİK'e neden olmaktadır (1). Ayrıca, hasta bebekler arasında semptomatik olanlarda, psikomotor gelişim ve nörogelişim gecikebilmektedir (22).

Konjenital Enfeksiyon Tanısı

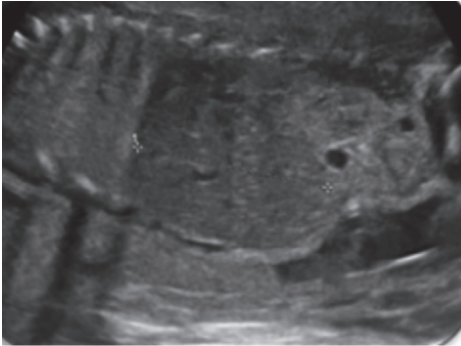
Maternal enfeksiyon tespit edildiğinde veya ultrasonda fetal enfeksiyon bulguları görülüğünde, prenatal tanıda, viral DNA saptanabilmesi için amniyosentez önerilmektedir (29). Amniyotik sıvıda CMV DNA gösterilmek istenmesinin nedeni, hasta fetüslerin üriner atılımla virüsü amniyotik sıvıya geçirmesidir (1,2).

Virüsün fetüse geçmesi, ardından fetüsün böbreğinde virüsün replikasyonu ve amniyon mayiye atılımı yaklaşık 6-8 hafta sürdüğü için, maternal enfeksiyon oluşumu ile amniyosentez işlemi arasında en az 6-8 hafta olursa daha iyi sonuç alınmasını sağlayabilir (1,24). PCR, bilinen nükleik asit testleri ve viral kültürler CMV varlığını gösterebilir (24). Sonuç olarak, 21. gebelik haftasından sonra amniyosentez gerçekleştirilirse ve bu sıvı kullanılarak PCR testleri yapılırsa, en sağlıklı sonucu sağlayabilir (30).

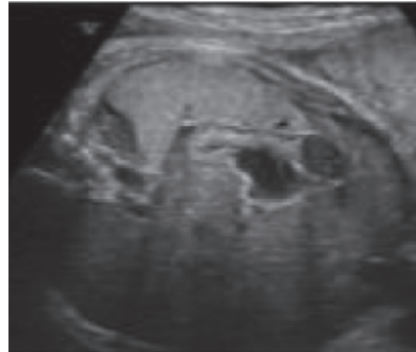
Ultrason Bulguları

Semptomatik olan yenidoğanların, prenatal ultrason bulgularında spesifik bir bulgu yoktur (1). Ultrason bulguları serebral ve ekstraserebral olarak iki başlıkta incelenir.

Virüs, böbreklere invaze olduğundan geçici oligohidramniyosa neden olabilir (26). Hepatosplenomegali %60 olguda görülebilir (26) (Resim 1-2). Ayrıca bazı vakalarda polihidroamniyos görülmektedir (2).



Resim 1. Fetüste hepatomegali (1)



Resim 2. Splenomegali (1)

Virüs, mekonyum ileusuna yol açarak hiperekojenik barsak görüntüsüne neden olur (1,2) (Resim 3).

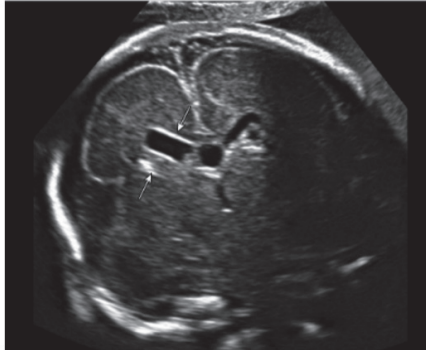


Resim 3. Hiperekojenik Bağırsak (1,2)

Her trimesterde büyüme geriliği gelişir. Bazı olgularda perikardiyal efüzyon veya plevral efüzyon izlenebilir, nadiren hidrops fetalis gelişebilir. Ekstraserebral bulguların tümü, herhangi bir trimesterde maternal primer veya non-primer enfeksiyonda görülebilir (1,26).

Fetal görüntüleme çalışmaları, geçirilen enfeksiyonun zamanı hakkında yardımcı olur. Örneğin, periventriküler kistik oluşumlar ikinci trimesterde gelişir. Serebellumda meydana gelen lezyonlar ise 18. gebelik haftasından önce geçirilen fetal enfeksiyon sonucu olabilir. Görüntülemeler anormal intrakraniyal bulguların tespiti için de oldukça yararlıdır (1,27,28).

SNİK görülen yenidoğanlarda yapılan manyetik rezonans görüntülemelerinde, beyaz cevhere ait lezyonlar tespit edilebilir (27). Hafif ile orta derece ventrikülomegali (<15 mm), subependimal yerleşimli kistler, periventriküler ve parankimal kalsifikasyon (Resim 4), ve lateral ventrikül arka boynuzunda ayrılma izlenebilmektedir (1).



Resim 4. Periventriküler alanda kalsifikasyon görüntüsü (1)

İkinci trimester görüntülemelerinde; şiddetli ventrikülomegali (ventrikül genişliği > 20 mm), periventriküler alanda hiperekojen görünüm varlığı ve ventrikül izlendiğinde intrakraniyal lezyonlarda artış düşünülebilir (1). Tüm bunlar üçüncü trimesterde de görülebileceği gibi, bunların yanında, üçüncü trimesterde mikrosefali, periventriküler lökomalazi, porensfali veya şizensefali de görülebilmektedir (1,24)

Cmv Enfeksiyonu Yönetimi

2020 yılında yayınlanan CMV gebelik yönetim algoritmasında; ilk trimester veya konsepsiyon öncesi dönemde primer enfeksiyon tespit edildiğinde, bu tarihe göre 8 hafta sonra ya da 17. gebelik haftasından sonra amniyosentez yapılması ve CMV PCR ile doğrulanması önerilir. Amniyosentez işlemi tarihine kadar günde 8 gr olacak şekilde valasiklovir kullanılması önerilir (1).

Amniyon sıvısında CMV PCR tespit edilmezse; doğuma zamanına ultrason ile takip önerilir. Fetal enfeksiyon, bu grupta görülme riski %8'den yüksek değildir. Ayrıca fetal sekel riski beklenmez. Ancak CMV PCR pozitifliği görülürse; doğum zamanına kadar günde 8 gr valasiklovir tedavisi verilmeli, trombosit sayısı belirlenmesi ve CMV DNA kopya sayısının belirlenmesi için 20. haftada fetüsten kan örnekleme, iki haftada bir ultrasonla takip ve 32. gebelik haftasında kranial MRG ile fetal görüntüleme önerilir. Ultrason takiplerinde patolojik bulgu görülmezse, ekstraserebral veya hafif serebral bulgular görülürse herhangi bir tedavi gerekmez. Ancak şiddetli serebral bulgular tespit edilirse terminasyonun önerildiği yayınlar vardır (1). Benzer yönetim şekilleri öncesinde izlenmiştir (1,29-31).

Maternal Enfeksiyonunun Önlenmesi

Gebelik sırasında bulaşın en büyük kaynağı 6 yaşından küçük çocuklardır. Küçük çocuklar uzun süre virüsü bulaştırabilecekleri için, seronegatif gebelerde enfeksiyona yol açabilirler (31,32).

Vücut sıvıları bulaşa neden olacakları için, hijyenik önlemlerle bulaş engellenmeye çalışılmalıdır. Ellerın hijyeni sağlanmalı, çocukların yediğinden farklı yemek kapları kullanılmalı, çocukları ağızdan öpülmemeli ve vücut sıvılarının değdiği yüzeyler dezenfekte edilmelidir. Bu tür önlemlerle primer enfeksiyonun azaltıldığı göstermiştir (33).

Hiperimmün Globülin

Bir grup gebede, 100 U/kg ayda bir hiperimmün globülin (HIG) verilerek, tedavi edilmeyenlerde %40 fetal enfeksiyon, tedavi verilenlerde %16 fetal enfeksiyon izlenmiştir (34). Tam tersi plasebo grubuyla HIG arasında anlamlı fark görülmeyen çalışmalar da vardır (35,36).

İki haftalık periyotlarla 200 U HIG verilmesinin fetal geçişi kontrol grubuna göre %35 olarak azalttığını bildirmiştir (26). HIG uygulaması, klinik uygulamada etkinlikleri henüz gösterilmemiştir (1).

Antiviral Tedavi

Fetüslerde meydana gelebilecek nörolojik hasarın gelişmesini önleme amacıyla erken dönem antiviral kullanılması, iyi bir seçenek gibi durmakta ancak gebelikte güvenli ve etkili anti-viral tedavi henüz olmadığından bu alanda daha fazla çalışma yapılmalıdır (1,37).

Gansiklovir, viral replikasyonu sağlayan DNA-polimeraz inhibitörüdür. CMV için en etkili ilaç olduğu bilinse de, testiküler teratojeniteye neden olduğu için kullanılmaz (38).

Asiklovir de aynı enziminin inhibitörü olup daha az etkilidir. Ayrıca anti-viral CMV ilaçları arasında en güvenilir olanıdır. Herpes simpleks virüsünün yol açtığı enfeksiyonlarda günde 2 gr önerilmektedir (1,39,40).

Günde 8 gr valasiklovir kullanmasının, tedavi başlangıcından bitimine kadarki süreçte fetal kanda viral yükü azalttığı, trombosit sayısını artırdığı, ayrıca asemptomatik olan yenidoğan oranının % 43'ten, tedavi sonrasında %82'ye yükselttiği gözlemlenmiştir (41). Günde 8 gr valasiklovir kullanımının fetal geçişi önlemede ve fetal CMV enfeksiyonunu azaltmada etkili olduğu izlenmiştir (37).

KAYNAKLAR

1. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;223(3):330-49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>
2. Plosa EJ, Esbenschade JC, Fuller MP et al. Cytomegalovirus infection. Vol. 33, *Pediatrics in Review*. 2012. p. 156-63.
3. Gardner TJ, Tortorella D. Virion Glycoprotein-Mediated Immune Evasion by Human Cytomegalovirus: a Sticky Virus Makes a Slick Getaway. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2016 Sep;80(3):663-77.
4. Griffiths PD, Whitley RJ. CHAPTER 7 CYTOMEGALOVIRUS. 2002.
5. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Vol. 17, *Reviews in Medical Virology*. 2007. p. 253-76.
6. Reichman R, Stanley M. *Practical Guidelines in Antiviral Therapy* Ed. by Charles A.B. Boucher and George J. Galasso. 257 — 278 © 2002 Elsevier Science. Printed in the Netherlands. 2002;257-78.
7. Serce Unat D, Uslan Bagci O, Unat OS et al. The Spectrum of Infections in Patients with Lung Cancer. Vol. 41, *Cancer Investigation*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 25-42.
8. Feldman B, Yinon Y, Oikawa MT et al. Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: Prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;205(4):342.e1-342.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.05.030>
9. Bode M, Goubau P. Increased Risk of Cytomegalovirus Transmission In Utero During Late Gestation. 1998;7844(98):658-60.

10. Enders G, Daiminger A, Bäder U et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2011;52(3):244–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.005>
11. Uyar Y, Balci A, Akcali A et al. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. *New Microbiologica*. 2008;31(4):451–5.
12. Numan O. TORCH seroprevalence among patients attending Obstetric Care Clinic of Haydar-pasa Training and Research Hospital affiliated to Association of Istanbul Northern Anatolia Public Hospitals. *North Clin Istanbul*. 2016;2(3):203–9.
13. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. 2015;288–97.
14. Nigro G. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2003;110(6):572–7.
15. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Interval between Births and Risk of Congenital Cytomegalovirus Infection. 2004;38:1035–7.
16. Spaggiari E, Faure-bardon V, Magny J francois. 1,3 . 1. (cCMV):1–18.
17. Communication O, Clinical G. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. 2006;(Cmv).
18. Mac M, Sissoeff L, Rudent A. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. 2004;(March):861–3.
19. Rajasekariah H, Scott G, Robertson PW et al. Improving Diagnosis of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women Using Immunoblots. 2013;319(October 2012):315–9.
20. Delforge ML, Desomberg L, Montesinos I. Evaluation of the new LIAISON * CMV IgG , IgM and IgG Avidity II assays. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2015;72:42–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.09.002>
21. Carlier P, Harika N, Bailly R et al. Laboratory evaluation of the new Access * cytomegalovirus immunoglobulin IgM and IgG assays. 2010;49:192–7.
22. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: Advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1–8.
23. Marin LJ, Santos E, Cardoso DC, et al. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. *Virology* [Internet]. 2016;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-016-0604-5>
24. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Review Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate : consensus recommendations for prevention , diagnosis , and therapy. 2015;177–88.
25. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. 2004;29:71–83.
26. Obstet AG, Kagan KO. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;
27. Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):99–126.
28. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ar, et al. Fetal Cytomegalovirus Infection of the Brain : The Spectrum of Sonographic Findings. 2003;(January):28–32.
29. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, et al. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(4):203–14.
30. Ville Y, Leruez-Ville M. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(3):251–7.
31. Fowler KB, Pass RF. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection in the Offspring of Young Women : Exposure to Young Children and Recent Onset of Sexual Activity. 2015;
32. Cannon MJ, Stowell JD, Clark R, et al. Repeated measures study of weekly and daily cytomegalovirus shedding patterns in saliva and urine of healthy cytomegalovirus-seropositive children. 2014;1–10.

33. Barber V, Calvert A, Vandrevalla T, et al. Prevention of Acquisition of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Through Hygiene-based Behavioral Interventions : 2020;39(10):949–54.
34. Nigro G, Adler SP, Torre R la. Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection. 2005;1350–62.
35. Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. 2014;(2008).
36. Patel M, Ahmad N, Ruppert PS, et al. S1000 • OFID 2019 : 6 (Suppl 2) • Late Breaker Abstracts. 2019;6(Suppl 2):2019.
37. Shahar-nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy : a randomised , double-blind , placebo-controlled trial. The Lancet [Internet]. 2020;396(10253):779–85. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31868-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31868-7)
38. Moreira D, Carolina A, Lourenc S, et al. Testicular Effects Following In Utero Exposure to the Antivirals Acyclovir and Ganciclovir in Rats. 2014;139(1):220–33.
39. Wutzler P, Thust R. Genetic risks of antiviral nucleoside analogues – a survey. 2001;49:55–74.
40. Hospital P, Universitaires C, Of- IC. AFTER RENAL TRANSPLANTATION. 1999;
41. Salomon LJ, Ph MDD, Guilleminot T, Aegerter P, Ph D, et al. SC. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.003>