

# Doğumsal Sitomegalovirüs Enfeksiyonları ve İşitme Kaybı: Türkiye’de Ulusal Düzeyde Tarama Programına Gereksinim Var mı?

## Congenital Cytomegalovirus Infection and Hearing Loss: Is National Screening Program Necessary for Türkiye?

<sup>1b</sup> Yusuf Kemal KEMALOĞLU<sup>a</sup>, Melis KESKİN YILDIZ<sup>b</sup>, Raşan ÇINAR<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Odyoloji BD, Ankara, Türkiye

<sup>b</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>c</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı, Ankara, Türkiye

**ÖZET** Doğumsal sitomegalovirüs (“cytomegalovirus”, CMV) enfeksiyonu, en sık görülen doğumsal enfeksiyonlardan birisi olup doğumsal veya geç dönemde işitme kaybına yol açan dünya çapında bir sağlık sorunudur. Pek çok gelişmiş ülkede genetik nedenlerden sonra birinci sırada bildirilen doğumsal işitme kaybı nedenidir. Son yıllarda gerek güvenilir ve hızlı tanı metotlarının ortaya çıkmış olması gerekse tedavi edilebilirliği ve antiviral ilaçlar ile tedavi edildiğinde gelişmiş sensorinöral işitme kaybını kısmen ya da önemli ölçüde geri döndürme potansiyelini olması doğumsal CMV taramalarını gündeme getirmiştir. Şüphesiz ki halihazırda pek çok ülkede etkin ve yaygın yenidoğan işitme tarama programlarının kurulmuş olması, doğumsal CMV taramalarını uygulanabilir kılan diğer bir önemli faktördür. Doğumda CMV taraması yapan ülkeler, genelde, programı yenidoğan işitme tarama programları ile eşgüdümlü olarak sürdürmektedir. Yenidoğan işitme tarama programları ülkemizde 15 yılı aşkın süredir uygulanmakta olup saptanan doğumsal işitme kaybı oranı %0,2-0,3 arasındadır. Son yıllarda yayınlanan araştırmalar, ülkemiz gibi, gebelik öncesi yaşlarda CMV seropozitifliği yüksek olan ülkelerde gebelikte geçirilen ikincil doğumsal CMV enfeksiyonlarının da önemli ölçüde işitme kaybına yol açtığını göstermiş olması, doğumsal CMV’nin taranmasını ülkemizin de gündemine taşımaktadır. Bu kaynak tarama çalışmasının amacı ülkemizdeki doğumsal CMV ve ilişkili işitme kaybı görünümünü, uluslararası alan yazın bilgileri ışığında ortaya koyup mevcut yenidoğan işitme tarama programıyla ilişkilendirilmiş bir doğumsal CMV taramasının gereklilik ve uygulanabilirliğini tartışmaktır.

**ABSTRACT** Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most common congenital infection and a worldwide health issue, which causes congenital or delayed onset hearing loss. In many of developed countries, CMV is major cause of congenital hearing loss after genetic ones. Screening of congenital CMV has been recently popular due to both development of convenient and rapid detection methods and its treatability by antiviral agents, which improves sensorineural hearing loss partly to significantly. It is surely beyond doubt that establishment of efficient newborn hearing screening programs in many countries is another factor which makes congenital CMV screening possible. In the countries, in which congenital CMV screening is available it is mostly run in cooperation with newborn hearing screening program. In Türkiye, newborn hearing screening program run for more than 15 years and rate of congenital hearing loss is at – around 0,2 - 0,3 %. Since recent studies reveal that secondary CMV infections during pregnancy in the countries, such as Türkiye, having high CMV seropositivity rate before pregnancy causes hearing loss makes screening of congenital CMV a current issue. Aim of this literature review is first to present current picture of congenital CMV and associated hearing loss in Türkiye in the light of international literature. Then, necessity and feasibility of a national congenital CMV screening program, which is integrated to current national newborn hearing screening program, will be discussed.

**Anahtar Kelimeler:** Sitomegalovirüs; konjenital enfeksiyonlar; doğumsal işitme kaybı; yenidoğan taramaları; işitme taramaları

**Keywords:** Cytomegalovirus; congenital infections; congenital hearing loss; newborn screening; hearing screening

Doğumsal kalıcı işitme kaybı (DİK), ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur. En sık görülen doğumsal yetersizliktir. Pek çok doğumsal engel gibi yaşam boyu sürecektir psikososyal, ekonomik ve kül-

türel etkiler üretir.<sup>1-6</sup> Ancak diğer yetersizliklerin çoğundan farklı olarak, erken tanı ve erken müdahaleyle olumsuz sonuçların pek çoğu önlenir, genel topluma tam ve etkin katılım temin edilebilir. DİK’lerin do-

**Correspondence:** Yusuf Kemal KEMALOĞLU  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ABD, Ankara, Türkiye  
**E-mail:** yusufk@gazi.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

**Received:** 31 Aug 2022

**Received in revised form:** 03 Nov 2022

**Accepted:** 04 Nov 2022

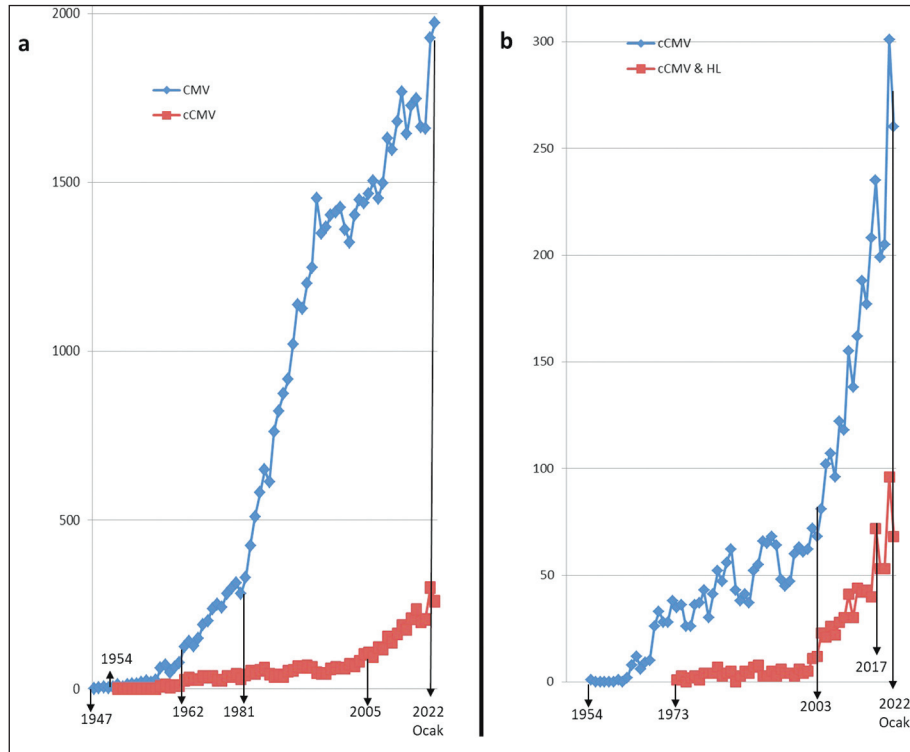
**Available online:** 14 Nov 2022

1307-7384 / Copyright © 2022 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ğuşta orta derece ve üzeri seviyede olanları Ulusal İşitme Tarama Programı'nın (UİTP) bir parçası olan Yenidoğan İşitme Tarama Programı (YDİTP) ile saptanabilmekte ve erken tanı sayesinde erken müdahale (cihazlama, (re)habilitasyon ve özel eğitime başlama) sağlanabilmektedir. Ancak doğuştan mevcut olmayıp doğumsal nedenlerle olsa da geç başlangıçlı olanlar ile doğumda hafif derecede olan DİK'ler, ancak daha sonraki yıllarda yapılan klinik değerlendirmelerle ya da UİTP'nin diğer bir parçası olan Ulusal Okul Çağı İşitme Tarama Programı (OÇİTP) ile saptanabilmektedir.<sup>7-10</sup>

Sitomegalovirüs [cytomegalovirus (CMV)], toplumda en sık görülen doğumsal enfeksiyon ajanlarından biri olup, Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) alanyazınına göre, günümüzün en önemli DİK nedenlerinden biridir; sensörinöral işitme kaybı (SNİK) dâhil nörolojik sekellere yol açabil-

mektedir. Uzun zamandır bilinen bir patojen olmasına karşın, son yıllarda CMV'ye olan ilgi artmıştır. "Cytomegalovirus" sözcüğü PubMed'de arandığında, 1947 yılından başlayarak giderek artan sayıda yayına konu olduğu görülmektedir (4 Ocak 2022 itibarıyla PubMed zaman çizelgesi dökümünde verilen sayılara göre 55.864 yayın) (Şekil 1a). Tarama "Congenital Cytomegalovirus" sözcükleri ile yapıldığında, doğuştan CMV (dCMV) ile ilgili 1954 yılından başlayarak (4 Ocak 2022 itibarıyla PubMed zaman çizelgesi dökümüne göre) 4.338 yayının olduğu ve bunların da 869'unun (%18,74) aynı zamanda işitme kaybını ("Congenital cytomegalovirus AND hearing loss") da kapsadığı tespit edilmektedir (Şekil 1a, Şekil 1b). dCMV ve işitme kaybıyla ilgili ilk yayın 1973 yılında yapılmış olup, 2003 yılından itibaren bariz artış göstermeye başlamış ve 2017 yılı itibarıyla da artış eğrisi giderek dikleşmiştir (Şekil 1b).



**ŞEKİL 1:** a) Pubmed zaman çizelgesinde yıllara göre CMV ile ilgili yapılan yayın sayısı. b) Pubmed zaman çizelgesinde yıllara göre konjenital CMV ve işitme kaybı ile ilgili yapılan yayın sayısı.

CMV: Sitomegalovirüs.

Son yıllarda işitme kaybı ve CMV ilişkisine karşı gösterilen bilimsel ilginin bir nedeni, CMV tanısındaki teknolojik ilerlemenin uygulamaya yansımalarıyla birlikte; asıl neden, YDİTP'nin sağladığı erken tanı ve erken müdahale ile hemen doğum sonrasında tanılabilen dCMV enfeksiyonlarının tedavi edilmesi hâlinde işitme kaybının (ve diğer nörolojik sekellerin) önlenmesinin ve mevcut işitme kaybında gerileme elde edilmesinin mümkün olduğunun ortaya çıkmış olmasıdır.<sup>7,10-15</sup> Ayrıca bebeğin dCMV'sinin olduğunun bilinmesi, doğuştan işitme kaybı olmayanların da geç başlangıçlı işitme kaybı olasılığı için yakından takip edilmesini mümkün kılmakta ve bu şekilde, işitme kaybının başladığı anda müdahale edilebilmektedir.

Bu derlemede; CMV'nin giderek artan bir yoğunlukla otoloji/nörootoloji ve odyolojinin ilgi alanına girmesinin nedenleri ve sonuçları detaylı olarak incelenecek; Türkiye'deki dCMV görünümü göz önüne alınarak 15 yılı aşkın bir süredir YDİTP uygulanan ülkemizde, dCMV'ye bağlı işitme kaybının önemi değerlendirilecek ve YDİTP ile eklemlendirilmiş, hedefli ya da genel, dCMV taramasının gerekip gerekmediği tartışılacaktır.<sup>6,7,9-10</sup>

## İNSAN CMV ENFEKSİYONLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ

CMV, *Herpesviridae* ailesinden çift sarmallı 200 nm büyüklüğünde zarflı bir DNA virüsüdür, human herpesvirus 5 olarak da adlandırılmaktadır.

### BULAŞ

İnsan CMV'si kişiler arası yakın temas sırasında vücut sıvıları (tükürük, idrar, kan veya genital salgı) ile yayılır, kan ve kan ürünleriyle de geçebilir. Gebeler için başlıca bulaş yolları; etraflarındaki küçük çocuklar, cinsel ilişki ve doğum eylemi sırasındaki işlemlerdir. Kadınlar CMV enfeksiyonu geçirmekteyken gebe kalmış olabilirler veya gebeliğin erken ya da geç dönemlerinde veya doğum sırasında ya da sonrasında kapabilirler. CMV'nin bebeğe geçmesi, gebelikte kan yoluyla (maternal viremi sırasında hematogen yayılımdan fetüse transplental geçiş) ya da doğum eylemi sırasında servikovajinal sıvılardan veya gebelik sonrasında yakın temas (emzirme vb.) ile olabilir. Bebek, doğum sonrasında ya-

pılan bakım ve girişimler sırasında veya yoğun bakımda kalma sürecinde de CMV kapabilir.<sup>11,14-17</sup>

### RİSK FAKTÖRLERİ

Genç anne (<25 y), gebelikle cinsel hayatın başlama yaşı arasındaki sürenin 2 yıldan kısa olması, evli olmayan anne, ev içi nüfusun 3'ten çok olması, evde başka küçük çocuk olması ya da annenin küçük çocuklarla ilişkili bir mesleğinin olması, satış elemanı veya öğrenci olmak, gebelikte CMV sıklığındaki artışla ve dCMV ile ilişkili olduğu saptanan başlıca risk faktörleridir.<sup>11,14-17</sup>

Sosyoekonomik düzey düşüklüğünün de CMV sıklığını artıran önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir; ABD'de, beyaz olmayan ırklarda CMV seropozitifliği ve CMV enfeksiyonları bariz olarak daha fazladır. Az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde CMV pozitif gebe sayısı, gelişmiş ülkelere göre çok daha fazladır.<sup>11,14-17</sup>

CMV, çok yaygın olduğu toplumlarda (az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere), küçük yaşta itibaren aile içinde, kreş veya okullarda kapılır. CMV'nin daha az görüldüğü gelişmiş ülkelereyse virüs, genelde cinsel hayatın başlamasıyla bulaşmaya başlar. Bu nedenle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar çoğunlukla erken yaşlarda (gebelikten çok daha önce) CMV ile karşılaşırken, Batı Avrupa ve ABD'de CMV ile ilk kez karşılaşmanın gebelik sırasında olma olasılığı görece daha yüksektir.<sup>11,14-17</sup>

### ENFEKSİYON

CMV; diğer herpes virüsleri gibi hem birincil hem de farklı bir CMV alt grubuyla ikincil ya da daha önce vücutta latent (gizli, saklı) hâle gelmiş birincil virüsün aktifleşmesiyle tekrarlayan enfeksiyon tablosu ortaya çıkartabilir (Alanyazında tekrarlayan CMV enfeksiyonu denildiğinde genelde hem ikincil hem de yeniden aktive olan CMV enfeksiyonları birlikte kastedilmektedir.). Enküasyon süresi 4-12 haftadır. CMV vücuda girdiğinde asıl olarak monosit, makrofaj ve endotelial hücreleri enfekte etse de bütün hücrelerde çoğalabilmektedir; virüs daha sonra kan yoluyla karaciğer ve dalağa ulaşarak orada da çoğalır. Monositlerin içine yerleşerek de hayat boyu latent (gizli, saklı) hâle geçer. CMV, yerleştiği bireyde zaman zaman aktivasyonlar gösterir ve enfeksiyona

yol açar (bilir). Hem birincil hem ikincil enfeksiyonlarda hem de aktivasyon dönemlerinde kan ve vücut sıvılarında bol miktarda virüs bulunur.<sup>11,14-17</sup>

Bağışıklık yetersizliği olan olgularda, bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda (transplantasyon vb.) ve gebelikte CMV ile hem birincil hem de ikincil bulaş kolaylaşır, ayrıca latent hâle gelmiş birincil CMV aktive olabilir. Her CMV pozitif olan gebede (hatta aktif CMV enfeksiyonu geçirenlerde bile) CMV'nin mutlaka bebeğe geçmesi söz konusu değildir. Gebeliğin erken döneminde CMV enfeksiyonu geçirenlerde bu olasılık çok daha fazlayken, daha geç dönemde azalır. Bu hususta en önemli belirleyiciyse gebelikteki CMV enfeksiyonunun birincil enfeksiyon olup olmamasıdır; birincil enfeksiyondan sonra vücutta virüse karşı bağışıklık gelişir; ancak CMV ailesinin bir üyesi ile enfekte olup iyileşmiş olmak, CMV ailesinin farklı üyelerine karşı tam bir bağışıklık sağlamaz. Araştırmalar; tekrarlayan CMV enfeksiyonlarında daha önce hastalığa neden olan virüsün yeniden aktivasyonunun, farklı bir alt grubun yol açacağı enfeksiyondan daha yaygın olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte; cinsel olarak aktif topluluklarda, birden fazla CMV alt grubu ile enfeksiyon daha sık görülmektedir.<sup>11,14-17</sup>

Sağlıklı bireylerde ilk CMV enfeksiyonunun kliniği genellikle belirtisizdir; bazen (özellikle hamilelerde) sadece üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu da yapabilir; ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati, eklem ağrıları vb. özgün olmayan bulgular ortaya çıkarır. Ancak genelde gebelerde de belirtisiz geçirilme olasılığı çok daha yüksektir. CMV'nin neden olduğu en ağır klinik tablo, işitme kaybına ve/veya diğer nörolojik sekellere de yol açan "dCMV enfeksiyonları"dır; bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde de ağır klinik tablolar ortaya çıkar.<sup>11,14-19</sup>

### dCMV Enfeksiyonları

dCMV, gebelikte veya doğum eylemi sırasında virüsün anneden çocuğa geçmesiyle ortaya çıkar. Uluslararası alanyazına göre CMV, en yaygın doğumsal enfeksiyondur.<sup>15,17,20,21</sup> Alanyazın, tanı için kullanılan teste ve ülkeye göre değişmekle birlikte, dCMV sıklığını %0,2-6 arasında bildirmektedir. Genel kabul gören ortalama değer, tüm yenidoğanların yaklaşık %1'i olup, bu oran gelişmiş ülkeler için %1'in al-

tında, gelişmekte olan ülkelerdeyse %1-6 arasında bildirilmektedir.<sup>21-23</sup> Cannon ve Davis'e göre CMV'ye özgün antikor geliştirmemiş (seronegatif) gebelerin %1-4'ünde birincil enfeksiyon görülmekte, seropozitiflerinse %1'inde aktivasyon veya ikincil enfeksiyon ortaya çıkmaktadır.<sup>20</sup>

Anne, birincil CMV enfeksiyonunu gebelikte geçirmekteyse bebeklerin %30-50'sinde dCMV enfeksiyonu varken, tekrarlayan CMV enfeksiyonu geçiren gebelerde bu oran %1,5'in altına inmektedir.<sup>20,21,24</sup> Ancak yapılan çalışmalar, annenin daha önce CMV geçirmiş olmasının dCMV sıklığını azaltsa bile sekeller bağlamında dCMV'nin ciddiyetini büyük oranda değiştirmediğini göstermektedir.<sup>17,18,23</sup> dCMV'ye bağlı doğumsal anomalilerin ortaya çıkmasında, amniyotik sıvıdaki CMV viral yükü ve ayrıca CMV genotipi de önemlidir.<sup>11,14-16,18,19</sup> İkiz gebeliklerde dahi dCMV'ye bağlı farklı derecelerde etkilenmeler bildirilmiştir.<sup>25</sup>

dCMV'si olan bebeklerin yaklaşık %90'ı doğumda belirtisizdir. Belirtisiz geçirme oranı, tekrarlayan CMV geçiren gebeliklerde daha da düşüktür (%1>). Birincil enfeksiyonu gebeliklerinde geçiren annelerin bebeklerinde intrauterin büyüme geriliği, mikrosefali, serebral palsi, korioretinit, optik atrofi, işitme kaybı, letarji, sarılık, hepatosplenomegali, trombositopenik peteşi veya purpura ve pnömoni dâhil olmak üzere doğuştan "dCMV hastalığı" olarak adlandırılan bir klinik tablo ortaya çıkar; ayrıca bebek ölüm hızı (fetal veya neonatal ölüm) artar, erken doğum ve preeklampsi dâhil maternal gebelik komplikasyonlarına da neden olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme intrakraniyal kalsifikasyonlar, serebral ve serebellar hacim kaybı, polimikrogiri ve beyaz cevher hastalığı saptanabilir.<sup>11,14-16,18,19</sup>

Doğumda belirtisiz dahi olsa dCMV enfeksiyonu olan bebeklerin %10-15'inde zaman içinde işitme kaybı, vestibüler semptomlar ve diğer nörolojik sekeller ortaya çıkabilir. Nörolojik sekeller genelde 6-9 aylıkken fark edilmeye başlanırken, işitme kaybının fark edilmesi başlangıç zamanına, tek veya iki taraflı olmasına ve derecesine göre dil-konuşma gelişiminin beklendiği döneme (2-3 yaşa) kadar gecikebilir. Hatta tek taraflı ya da iki taraflı hafif işitme kayıplarında çok daha geç yaşlarda, rastlantısal ola-

rak veya OÇİTP ile fark edilebilir.<sup>11,15,16,18,26,27</sup> Çalışmalar; yüksek oranda seropozitif toplumlarda görece daha fazla gebenin, ikincil ya da tekrarlayıcı da olsa CMV enfeksiyonu geçiriyor olmasının, asemptomatik olgularda önemli ölçüde geç başlangıçlı işitme kaybı ve diğer nörolojik sekellere yol açtığını belirtmektedir; bu ülkelerde gebelik öncesi kazanılan seropozitivitenin koruyucu olacağı düşüncesinin, olguların saptanması ve tedavisinin önünde önemli bir engel olduğu vurgulanmaktadır.<sup>17,18,23,28-30</sup>

## CMV ENFEKSİYONLARINDA TANI

Vücudun CMV ile karşılaştığını göstermek ve hâlihazırda aktif enfeksiyon olup olmadığını ispatlamak için farklı laboratuvar testleri kullanılır. Sağlıklı birey CMV ile ilk karşılaştığında önce immünglobulin (Ig)G daha sonra da IgM yapısında özgün antikorlar geliştirir; IgM sadece birincil enfeksiyonda değil, latent CMV'nin aktifleşmesi sırasında ve farklı alt gruplarla olan ikincil CMV enfeksiyonlarında da yükselir. CMV-IgM'nin saptanması, o kişinin en geç son 12 ay içinde genelde son 6 haftada CMV enfeksiyonu geçirdiğini (veya hâlâ geçirmekte olduğunu) gösterirken, sadece CMV-IgG'nin saptanması hayatının bir döneminde CMV ile karşılaştığı anlamına gelir.<sup>11,14,15,17-19</sup>

CMV, aktif enfeksiyon sırasında hastanın tükürüğünde ve idrarında mevcuttur, kanda ancak viremi sırasında saptanabilir. Bu nedenle incelemelerin asıl olarak idrar ve tükürükte yapılması gereklidir.<sup>11,14,15,17-19,31</sup> (Pek çok ülkede her yenidoğandan alınan topuk kanlarını taşıyan ve depolanan Guthrie kartları üzerinden CMV aranması, düşük maliyetli ancak sınırlı sayıda olguya erişim sağlayan bir CMV taraması olarak düşünülebilir.).

Polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] yöntemiyle sadece CMV-DNA'sının varlığı gösterilebilir; olguda aktif enfeksiyon olduğunun ispatlanabilmesi için CMV'nin üreme kapasitesine sahip olduğu, virüs kültürlerinde üreme elde edilerek gösterilmelidir. Tükürük (ağız sürüntüsü) veya idrar örnekleriyle viral kültür yapılabilirse de özellikle tükürük/ağız sürüntüsünde saptanan CMV-DNA'sının ya da üreyebilecek vasıftaki CMV'nin kontaminasyon olma olasılığı vardır; özellikle dCMV

tanısı konmak istediğinde, CMV'nin doğum esnasında servikovajinal sıvılardan ya da emzirme sırasında anne sütüyle bebeğin ağzına (b) ulaşmış olma olasılığı göz ardı edilemez (Annede CMV enfeksiyonu olsa bile bebeğe geçmemiş olabilir.). Bu bağlamda, bebekte idrar ile yapılacak CMV kültürü, dCMV enfeksiyonunun kesin tanısını sağlayan altın standart yöntemdir. Ayrıca aktif CMV geçirdiği teyit edilen gebede, bebeğe geçişten şüphelenilmesi durumunda amniyotik sıvı örneğiyle yapılan kültür veya PCR ile prenatal tanı konması da mümkündür.<sup>11,13-15,17-19,31-33</sup>

Klinikte, dCMV enfeksiyonunun tanısında, kordon veya bebek kanından bakılan IgG ve IgM değerleri kullanılabilirse de sınırlı tanı gücüne sahiptir. IgG, plasenta yoluyla anneye geçtiği için ancak kordon veya bebek kanında annedekinden bariz olarak daha fazla CMV-IgG varsa ya da doğumdan sonra bebekteki CMV-IgG 6 ay içinde yavaş yavaş azalma göstermiyorsa bebekte dCMV olduğu bağlamında anlamlı kabul edilebilir. Eğer kordon/bebek kanında CMV-IgM saptanırsa IgM plasentadan geçmediği için bu dCMV lehine kabul edilebilir; buna karşın CMV-IgM saptanmaması dCMV enfeksiyonu olmadığını göstermez. CMV'ye özgün IgM antikorları, doğuştan enfekte bebeklerin sadece %70-80'inde bulunur.<sup>18</sup> Genelde gebeliğin erken döneminden itibaren fetüste CMV enfeksiyonu mevcutsa IgM pozitifliği beklenen bir durumdur.<sup>11,13-15,17-19,31-33</sup>

Serolojik testler hemen her 2 ve 3. basamak sağlık kurumunda yapılabilir olmakla birlikte, PCR ve özellikle kültür çalışmaları ancak daha gelişkin mikrobiyoloji laboratuvarlarında uzman personel tarafından gerçekleştirilebilmektedir. CMV-IgG ve CMV-IgM ölçümleri, genelde gebelerde bakılan TORCH testleri içine dâhil edilmiştir. Ancak pek çok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de henüz CMV'ye yönelik PCR tabanlı bir tarama ve müteakiben idrar kültürüyle teyit şeklinde bir program mevcut değildir.

Yenidoğan CMV taramalarının genelde üç farklı şekilde yapılageldiği görülmektedir: a) dCMV için tipik bir klinik bulgu ve belirtisi olanlarda, b) Sadece YDİTP'de kalanlarda, c) Bütün yenidoğanlara yönelik CMV taramaları.<sup>34-40</sup> Chen ve ark., maliyet-etkinlik analiziyle Çin'de bütün yenidoğanları kapsayan bir taramanın daha verimli olacağını göstermişlerdir.<sup>36</sup>

## dCMV ENFEKSİYONLARI VE İŞİTME KAYBI

Her ne kadar dCMV'li bebeklerde orta kulak efüzyonları ve buna bağlı iletim tipi işitme kaybı da bildirilmiş olsa da SNİK, dCMV'nin en sık görülen ve en önemli sonuçlarından biridir.<sup>22,26,27,30,41,42</sup> Gelişmiş ülkelerde genetik olmayan doğuştan SNİK'lerin başlıca nedeni olarak gösterilmektedir. Doğumda saptanan SNİK'lerin %8-21'inin CMV'ye bağlı olduğu ve 4 yaşına kadar bu oranın %25'e ulaştığı bildirilmektedir.<sup>13,22,42</sup> Doğumda dCMV belirtileri olan çocukların yaklaşık yarısında, olmayanlarınsa %10-15'inde SNİK görülür; bu bağlamda SNİK dCMV'nin en sık görülen sekeli'dir.<sup>43</sup> Goderis ve ark. bu oranları %33 ve %10 olarak bildirmişlerdir.<sup>22</sup> Her ne kadar doğuştan semptomatik olmayan olgularda daha az SNİK görülse de asemptomatik olgu oranının yüksek olması nedeniyle sayısal bağlamda CMV'ye bağlı SNİK'lerin büyük kısmı bu grupta beklenmelidir.

dCMV'ye bağlı SNİK'nin patofizyolojisi hâlâ daha tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalar, viral partiküllerin sinir sisteminin diğer kısımları gibi iç kulakta da toplandığını göstermiştir.<sup>44,45</sup> CMV'nin kronik bir endolabirent enfeksiyonuna ya da sadece endolenfi tutan bir labirentit yaparak ve sakkül ve utrikülü etkileyerek bir hidrops tablosuna yol açtığı veya genetik materyali etkileyerek SNİK'e neden olduğu düşünülmektedir.<sup>19,46</sup> CMV ile enfekte olgularda, mutasyona uğradığında işitme kaybına yol açan genlerden biri olan *SLITRK6* geninin görünümünün azaldığını/baskılandığını bildirmekte ve bu durumun, spiral ve vestibüler ganglionlarda hücre ölümüyle ilgili olabileceğini iddia etmektedirler. Bunların dışında, farklı patofizyolojik süreçler de ileri sürülmüştür.<sup>19</sup> Yapılan çalışmalar, idrardaki virüs yükünün yüksekliğinin ve CMV saptanma süresinin uzunluğunun SNİK ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>19,47</sup>

### dCMV'YE BAĞLI SNİK'İN ÖZELLİKLERİ

SNİK, tek veya iki taraflı olabilir ve genellikle frekanslar arasında 10-dB'den daha az fark olan düz bir od-yogram şeklinde görülür. Bu konfigürasyon viral enfeksiyondan kaynaklanan hasarın muhtemelen kokleanın tüm kısımlarını eşit şekilde etkilediğini göstermektedir.<sup>48</sup>

CMV'de SNİK genellikle ilerleyicidir ve derecesi hafiften ileri dereceye kadar değişebilir de pek çok olguda ileri veya çok ileri derecede SNİK ile sonuçlanır. Hastalığın seyri sırasında işitme eşiklerinde kötüye ve iyiye gidiş şeklinde dalgalanmalar görülebilir, geç başlangıçlı da olabilir.<sup>49,50</sup> Foulon ve ark., dCMV enfeksiyonu olan 79 hastayla yaptıkları 10 yıllık takipte; %5'inde geç başlangıçlı, %11'inde ilerleyici ve %16'sında da dalgalanma gösteren SNİK olduğunu gözlemlemişlerdir; ayrıca bebeklerin %18'inde düzleme saptamışlardır.<sup>51</sup> Eşiklerdeki iyileşme ağırlıklı olarak asemptomatik enfeksiyonu olanlarda görülmektedir. Goderis ve ark.nın çalışmasında ise SNİK'in semptomatik olguların %18'inde geç başlangıçlı olduğu, 1/6'sının ilerleme ve 1/5'inin de dalgalanma gösterdiği, belirtisi olmayan çocuklardaysa geç başlangıçlı SNİK oranının %8 (ilerleme 1/5 olguda ve dalgalanma ise 1/4 olguda) olduğu bildirilmiştir.<sup>49</sup> Goderis ve ark.nın bulgularına göre semptomatik dCMV olgularının % 65'inde SNİK iki taraflıyken, belirti vermeyen grupta %57 tek taraflıdır. Ancak her iki grupta da SNİK genelde ileri veya çok ileri seviyede bulunmuştur.<sup>49</sup>

SNİK'deki ilerleme ve geç başlangıçlı işitme kaybının fark edilmesinin ergenliğe kadar olabileceği, ancak 5 yaşından sonra yeni SNİK gelişme riskinin enfekte olmayan çocuklardakinden farklı olmadığı bildirilmektedir.<sup>52</sup>

## TÜRKİYE'DE CMV VE dCMV

Okur ve ark.nın çalışmasında, Van'da IgM pozitifliği ilk 2 yaştaki çocuklarda %8,93, 3-6 yaş grubu için %9,99, 7-10 yaş için %8,24, 15-18 yaş grubundaysa %10,2 olarak bildirilmiştir.<sup>53</sup> Aynı çalışmada, IgG pozitifliği ilk 2 yaş için %86,23, 15-18 yaş grubu içinse %99,32'dir. Benzer şekilde, Hizel ve ark., 1995 yılı için Ankara il merkezinde 6-11 aydaki çocuklarda CMV-IgG pozitifliğinin yaklaşık %78 olduğunu ve 11-15 yaş grubunda yaklaşık %94'e ulaştığını bildirmişlerdir.<sup>54</sup> Ataman ve ark.nın Antalya şehir merkezinde yaptıkları bir çalışmada, CMV-IgG seropozitifliğinin 1-6, 7-14 ve 15-49 yaş gruplarında, sırasıyla %82, %92 ve %98 olduğu saptanmıştır.<sup>55</sup> Bu bilgiler, uluslararası alanyazın bilgileriyle uyumlu olarak ülkemizde, gelişmekte olan

ülkelerde olduğu gibi çocukların çok büyük bir kısmının ilköğretim çağı öncesinde ve bir kısmının da ilköğretim sırasında CMV ile karşılaştığını ortaya koymaktadır.

Ülkemizde gebelerde %80-100 arasında CMV seropozitifliği bildirilmiştir.<sup>54,56-64</sup> Bu çalışmalarda saptanan IgM pozitifliği ise %0,2-5,4 arasında değişmektedir. Ülkemizde IgM ve IgG'nin birlikte negatif olduğu (CMV ile hiç karşılaşmamış?) gebelerin oranıysa %0,12-2,8 olarak bildirilmektedir.<sup>58-60,62</sup> Görüleceği üzere; ülkemizde gebelerin çoğu daha önce CMV ile karşılaşmış olmakla birlikte, yine de göz ardı edilmemesi gereken bir düzeydedir. Gebelikte serolojik verilere göre ikincil CMV geçiren olgu oranı da aynı şekilde CMV'nin göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Türkiye'de gerek maternal CMV enfeksiyonunu gerekse bebekte semptomatik olan veya olmayan dCMV enfeksiyonlarını tam olarak ortaya koyan az sayıda çalışma vardır. Biri ve ark., servikovajinal sürüntü ve amniyon sıvısından PCR kullanarak yaptıkları çalışmada, gebelerin yaklaşık %1,4-1,5'inde CMV DNA'sı izole etmişlerdir.<sup>65</sup> Dinç ve ark., yine gebelerin %1,5'inde servikal CMV DNA'sı tespit etmişlerdir.<sup>66</sup> Dinç ve ark.nın saptadığı 2 olgudan 1'inin bebeğinde intrauterin büyüme geriliği tespit edilmiştir ve bu gebelik düşükle sonuçlanmıştır.<sup>66</sup> Diğer olgudaysa dCMV lehine herhangi bir klinik bulgu ve belirti saptanmamıştır. Doğrudan bebeklere yönelik yapılan saptayabildiğimiz ilk çalışma, Eres Sarıtaş tarafından Antalya'da 886 yenidoğanda idrarda PCR yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiş ve %0,9'unda CMV DNA'sı saptanmıştır.<sup>67</sup> Bunlardan %0,3'ü semptomatik (düşük doğum ağırlığı, prematürite ve sarılık), geri kalanlarıysa asemptomatik olarak değerlendirilmişlerdir (Bu çalışmada saptanan 8 olgunun sadece transient otoakustik emisyon tarama cihazıyla yapılan tarama testi sonuçlarını "geçti" olarak bildirmektedir.). Sahiner ve ark., yenidoğan bebeklerde ilk 3 günde aldıkları tükürük örneğinden yaptıkları PCR çalışmasında, İstanbul'da %1,56, Ankara'da %2,65 CMV DNA'sı izole etmişlerdir.<sup>68</sup> Tespit edilen bebeklerin ilk 6 ayda herhangi bir sorun ortaya koymadıkları bildirilmiştir. Zeytinoğlu ve ark., ilk yarım saatte aldıkları tükürük örneğinde %1,6 CMV DNA'sı saptamışlar ve daha sonra bu olgularda

virüs kültürü yaparak sadece 2 (%0,2) bebekte aktif CMV enfeksiyonu olduğunu doğrulamışlardır.<sup>69</sup> Bu bebeklerden 1'inde herhangi bir rahatsızlık saptanmadığı, diğerinse ABR ile yapılan yenidoğan işitme taramasından kaldığı bildirilmektedir. Ancak olgunun sonraki işitme durumu hakkında bilgi yoktur. Satılmış ve ark., maternal CMV enfeksiyonu kabul ettikleri 12 (%1,2) bebeğin sadece CMV avidite testine göre birincil enfeksiyon geçirdiğine karar verdikleri bir olguda, dCMV kliniğiyle uyumlu bulgu (intrauterin ölüm ve düşük) saptamışlardır.<sup>58</sup> İkincil CMV enfeksiyonu geçirdiği düşünülen 9 bebekteyse doğumda herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Görüleceği üzere; ispatlanmış maternal ve/veya neonatal CMV sonuçlarını sunan az sayıdaki çalışma; alanyazın bilgileriyle uyumlu olarak bize, ülkemizdeki dCMV'lerin büyük kısmının ikincil ve asemptomatik seyretme meylinde olduğunu göstermekte olup, bu çocuklardaki işitme kaybı oranları hakkında kesin bir bilgi elde edilememektedir (Zeytinoğlu ve ark.nın verilerine göre %0,1).<sup>69</sup> Türkiye'de CMV'ye bağlı işitme kaybı konusunda bize en geniş veriyi Çelikel ve ark.nın çalışması sunmaktadır.<sup>70</sup> Bu çalışmaya dâhil edilen ve tamamı bir klinik yakınma, bulgu veya belirtiye (prematürite, düşük doğum ağırlığı, doğum sonrası hastanede yatış, kan transfüzyonu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, uzamış sarılık, ishal-kusma, abdominal distansiyon, ciltte döküntü, ataklar, öksürük-wheezing, büyüme geriliği, uzamış ateş, lenfadenopati, pansitopeni-trombositopeni, anemi) sahip olan 98 çocuğun (yaş aralığı: 5 gün-36 ay; ortalama yaş: 5,6 ay) %4,08'inde işitme kaybı saptanmıştır. Bu olgulardan 1'inde olgunun ilk kabul zamanında işitme kaybı olduğu, ancak geri kalan 3 olgudan 2'sinde 6. ayda ve diğerinde de 1 yaşında işitme kaybı görüldüğü bildirilmektedir.

Ülkemiz menşeli alanyazının diğer bir yönünü oluşturan DİK'i değişik yönleriyle irdeleyen otoloji, nörotoloji ve odyoloji alanındaki çalışmalarda da dCMV ile ilgili sınırlı bilgi vardır. Türkiye'deki YİDT programı sonuçlarını yayınlayan pek çok araştırmada, CMV'ye doğrudan bir atıf olmamasına karşın, CMV ile ilişkili klinik tabloya (düşük doğum ağırlığı, prematürite, sarılık, solunum sıkıntısı vb.) haiz pek çok olgudan bahsedilmektedir. Hoşoğlu ve

ark., fizyolojik sarılıktan öte bir sarılık nedeniyle hastaneye yatırılan yenidoğanlarda yaklaşık %8 CMV-IgM pozitifliği bildirmişlerdir.<sup>71</sup> Ülkemizde YDİTP verilerini yayımlayan çalışmalar arasında, dCMV'ye doğrudan atıf yapılan tek olgu, 2013 yılında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Vahapoğlu Türkmen ve ark. tarafından bildirilmiştir.<sup>72</sup> Ayrıca Tasci ve ark., YDİTP sonuçlarını yayımladıkları makalelerinde, 2 olguda doğumsal enfeksiyonun varlığına işaret etmişlerdir.<sup>73</sup>

## TARTIŞMA

Batı ülkelerinde genetik olmayan DİK'lerin en önemli nedeni ve geç başlayan işitme kayıplarının da başlıca etmenlerinden olan CMV, ülkemizde gerek uygulamada gerekse alanyazınında görünür değildir. Türkiye'de kadınların büyük oranda gebelik yaşına gelene kadar seropozitif olması ve enfeksiyonların çoğunun asemptomatik geçirilmesi, bu durumun muhtemelen en önemli nedenleridir. Ancak alanyazın bilgileri her iki durumun da CMV'ye bağlı DİK riskini ortadan kaldırmadığını, ancak maskeleyeceğini göstermektedir. Görece düşük oranda gebelikte de olsa geçirilebilecek birincil ve ikincil ve/veya tekrarlayıcı enfeksiyonlar göz ardı edilmekte, özellikle de asemptomatik olgularda gelişebilecek geç başlangıçlı SNİK'ler gözden kaçmaktadır.

Yukarıdaki bölümlerde ele alındığı gibi ülkemizde yaklaşık %3'e kadar çıkan oranda daha önce CMV ile karşılaşmamış gebe vardır (birincil CMV enfeksiyonu adayları); ayrıca gebelikte ikincil veya tekrarlayıcı enfeksiyonların oranı %5'lere kadar bildirilmiştir. Ülkemizde 2020 yılında gebe sayısının 1.210.000 (Sağlık Bakanlığıyla yapılan şahsi görüşmeyle elde edilmiştir.), canlı doğum sayısının ise 1.113.000 (Türkiye İstatistik Kurumu, Doğum İstatistikleri, 2020) olduğu göz önüne alındığında, yılda yaklaşık 97.000 birincil ve tekrarlayıcı maternal CMV enfeksiyonu riski olan gebeden dCMV riski taşıyan yaklaşık 89.000 canlı doğum olduğu varsayılabilir.<sup>74</sup> Eğer Zeytinoğlu ve ark. göre %0,1'lik işitme kaybı oranı dikkate alınırsa bu sayı, yaklaşık doğumda işitme kaybı olan 89 bebeğe karşı gelir.<sup>69</sup> Gelişmiş ülkelerin verilerine göre bu sayının 1/5-1/4'ü kadar da geç başlangıçlı işitme kaybı olacağı düşünülürse yaklaşık 100 bebek CMV'ye bağlı işitme

kaybıyla doğmaktadır denebilir. Ancak Çelikel ve ark.nın klinik yakınma, belirti ve/veya laboratuvar bulguları olan olgularda bildirdiği %4'lük oran bizi çok daha yüksek sayılara götürmektedir.<sup>70</sup> Bu sorunun cevaplanabilmesi için yenidoğanda CMV ile ilişkilendirilebilecek belirti ve bulguların sıklığının bilinmesi gerekir. Çünkü DİK olgularının yayımlandığı pek çok otoloji/nörotoloji/odyoloji çalışmasında, CMV varlığına dair bir bilgi olmasa da dCMV klinik tablosuyla ilişkilendirilebilecek pek çok doğum sonrası problem (sarılık, düşük doğum ağırlığı, prematürite, solunum sıkıntısı vb.) bildirilmektedir; ancak muhtemelen bu olgularda CMV bakılmadığı için çalışmalarda CMV ile ilgili bilgi yoktur. Diğer taraftan, ülkemizde çocukluk çağında geç dönemde ortaya çıkan işitme kayıplarının sıklığı da oldukça yüksektir.<sup>2,4</sup> Bilgiler bir arada değerlendirildiğinde, aksi ispatlanmadıkça dCMV'ye bağlı işitme kayıplarının gözden kaçırıldığı iddia edilebilir. Bu bağlamda ilk yapılacak, dCMV ile ilişkilendirilebilecek bir yakınma belirti ve/veya bulgusu olan her yenidoğana, sadece aktif enfeksiyon saptamada tanısal değeri düşük olan serolojik testler yerine; PCR, kültür ve avidite testleriyle CMV bakılmasının şart koşulmasıdır.

Günümüzde, prenatal dönemde yapılan rutin serolojik çalışmaların ötesinde, bebeklerde doğum sonrası tükürük (ağız sürüntüsü) ve idrar ile yapılacak tarama testleriyle CMV DNA'sının saptanabilir olması (daha sonra idrar kültürüyle doğrulanma mecburiyeti olsa bile) önemli bir teknik avantaj olarak ortaya çıkmaktadır. CMV ile ilişkilendirilebilecek klinik belirti ve bulgusu olanlara bu şekilde testlerin yapılması, belki de çok daha büyük bir organizasyonu gerektiren tarama programlarına gereksinimi ortadan kaldıracaktır.

Bilindiği üzere; bir hastalığın taranması için olmazsa olmaz kural "tedavi edilebilirlik" veya diğer bir ifadeyle "erken tanılanması durumunda olgunun iyileştirilebilmesi" veya "prognozdaki kötüleşmenin yaşam süresini/kalitesini olumlu etkileyecek şekilde durdurulabilmesi" ya da "belirli risk ve komplikasyonların önlenmesi"dir.<sup>7,8,10</sup> dCMV'ye bağlı SNİK'ler için bu gerek şart, artık iki noktada sağlanabilmektedir:



i) Günümüzde dCMV'nin antiviral ilaçlar ile tedavi edilmesi mümkündür. Çalışmalar, medikal tedaviyle SNİK'de gerileme ve hatta düzelme bildirmişler ve ayrıca antiviral tedavi alan dCMV'ye bağlı SNİK olgularının koklear implant sonrası rehabilitasyona daha iyi cevap verdiğini göstermişlerdir.<sup>12-15,39,51,75</sup>

ii) dCMV olgularında geç başlangıçlı SNİK sıklığı yüksektir.<sup>13,22,42,49,51</sup> YDİTP'den geçen ve normal kabul edilen bir çocukta sonraki prelingual dönemde veya perilingual ya da postlingual olarak ortaya çıkacak (dalgalanmalar ile ve ilerleyici seyreden) bir işitme kaybının aile tarafından fark edilmesi zordur. Hafif derecede ve tek taraflı olanlarda konuşma ve öğrenme bariz olarak etkilenemese de orta derece ve üzerinde ve iki taraflı SNİK'lerde konuşma gelişimi, öğrenme ve akademik süreçlerin etkilenmesi kaçınılmaz olacak ve muhtemelen okul çağı işitme taramasına kadar fark edilmeyecektir.

Bu bağlamda, ülkemizde, hedefli ya da genel bir yenidoğan CMV taramasının başlatılması gereklidir. Ancak, eğer hedefli tarama yapılacaksa yukarıda ele alınan sayılar ve alanyazın bilgileri; ülkemizde sadece YDİTP ile kalanları değil, CMV ile ilişkilendirilebilecek bir belirti ve bulgusu (ve gebelik öyküsü) olanların tamamını kapsayan bir hedefli CMV taramasının yapılmasının gerekli olduğunu işaret etmektedir. Eğer genel bir CMV taramasında karar kılınırsa doğumda dCMV ile uyumlu öykü, belirti ve/veya bulgusu olmayanlar da tarama kapsamına alınacak ve tükürük (ağız sürüntüsü) örneklerinde yapılacak CMV-DNA izolasyonu ve bunun idrar kültürüyle desteklenmesiyle dCMV tanısı konulabilecektir. Böylece klinik uygulama farklarının CMV'li bebeklerin saptanmasını gizlemesinin de önüne geçilecek ve sonuçta YDİTP ile işitme kaybı saptanmayan, ancak geç dönemde SNİK gelişebilecek olan bir grubun yakından izlenmesine ve dolayısıyla da erken müdahaleye olanak verecektir. Bu şekilde hem yenidoğan hem de geç dönemde ortaya çıkan işitme kayıpları için pediatrik otoloji ve odyolojinin temel ilkesi olan "erken tanı" ve "erken müdahale" sağlanması mümkün hâle gelecektir.

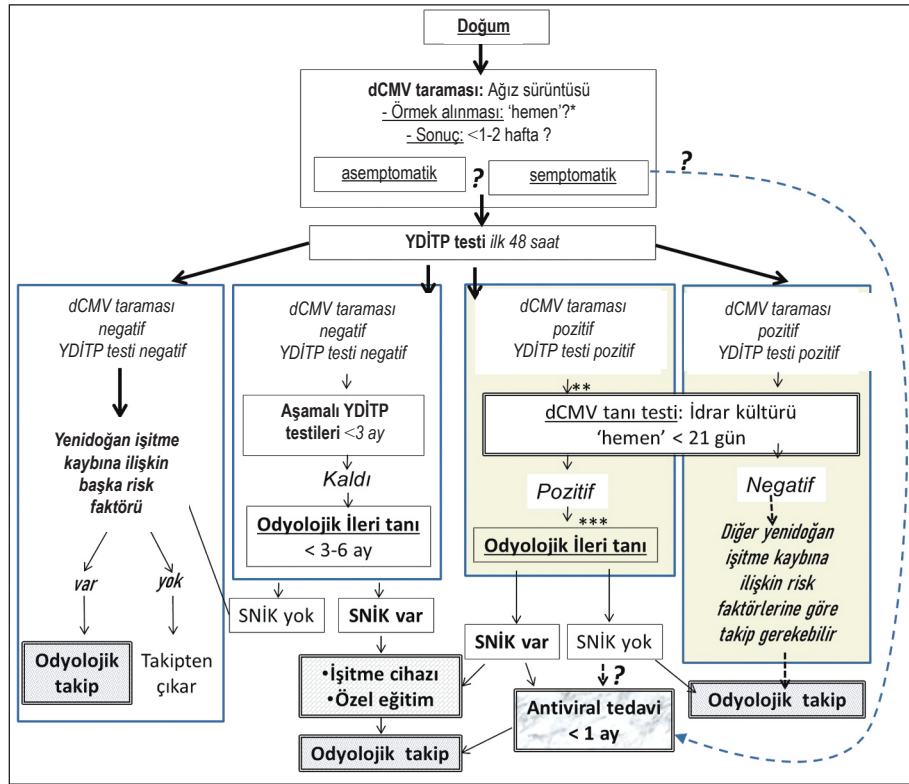
Türkiye'de ulusal YDİTP ile eşgüdümü sağlanmış bir dCMV taramasının (hedefli ya da genel) başlatılmasının gerekip gerekmediğine karar

verilebilmesi için seçilen bir bölgede ya da hastanede belirli bir süre içinde doğan bütün yenidoğanları kapsayan ve sadece YDİTP sonuçlarını değil, gebelerin ve yenidoğanların klinik bilgilerini de inceleme kapsamına alan bir CMV taraması ön çalışmasının planlanmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir (Şekil 2). Böylece, özel gruplar (gebelikte maternal CMV riski taşıyanlar, doğumda dCMV ile ilişkili olabilecek belirti ve bulguları olanlar, YDİTP'de kalanlar vb.) ve bunlardan hiçbiri olmayanlardaki dCMV oranları ayrı ayrı saptanabilecek ve ayrıca yenidoğan ve birkaç yıllık erken çocukluk döneminde ortaya çıkabilecek SNİK de gözlemlenebilecektir. Böyle bir çalışma ayrıca öncelikle ilk ağız sürüntüsü taraması ve idrar kültürü alınması için yapılması gerekenlerin (örnek alma ve laboratuvar aşaması dâhil) belirlenip standardize edilmesi hususuna da ışık tutacaktır.

## SONUÇ

Türkiye'de dCMV taramasının ister özel grupları hedefleyerek isterse bütün yenidoğanları kapsayacak şekilde başlatılması, ileri tanı merkezlerine, dolayısıyla da odyoloji ve kulak burun boğaz hekimliğine düşen iş yükü ve sorumluluğu artıracaktır (Şekil 2). SNİK olan CMV pozitif bebeklerde, ilk ay içinde medikal tedavi başlanabilmesine olanak sağlamak için doğumdan sonra 24-48 içinde yapılan tarama testinden kalan bebeklerden ağız sürüntüsünde CMV DNA'sı saptananlar hemen ileri tanı merkezleriyle ilişkilendirilmeli ve en geç idrar kültüründe CMV üremesi saptandığı anda da ileri tanı testlerine başlanıp en kısa sürede de tamamlanmalıdır (Bu noktada dCMV tanısı konmuş, ancak işitme tarama testlerinden geçmiş olanların ileri tanı testlerine alınıp alınmayacağı, ne zaman alınacağı, diğer bir ifadeyle odyolojik takibin ne zaman başlayacağı ve düzeni de pilot proje sonuçlarına göre değerlendirilmelidir).

Her durumda, YDİTP'nin ilk 6 ayda klinik tanı koyma zorunluluğu, bu özel grup için ilk 1 aya çekilmektedir. Bu bağlamda, odyoloji hizmetinin ülke çapında gerek test cihaz sayısı ve çeşitliliği ve gerekse de yeter sayıda yetişmiş personelle hızla desteklenmesini daha da zorunlu hâle getirmektedir.



**ŞEKİL 2:** Türkiye'de dCMV taraması için algoritma taslağı önerisi.

CMV: Sitomegalovirüs; YDİTP: Yenidoğan İşitme Tarama Programı; SNİK: Sensörinöral işitme kaybı.

\* Doğumdan yarım saat sonra emzirmeden en az 1 saat önce

\*\* Önceki YDİTP testlerinden kaldıysa, bu aşamada hemen ileri odyolojik testler için randevu alınmalı; eğer önceki YDİTP testlerinden geçtiyse idrar kültürü sonucu beklenebilir.

\*\*\* İdrar kültürüyle dCMV tanısı kesinleşen bebeklerde (özellikle de işitme dışında asemptomatiklerse) odyolojik tanısı çok kısa sürede bitirilmeli ki bebek 1 aylık olmadan antiviral tedaviye alınabilsin.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada ça-

alışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Yusuf Kemal Kemaloğlu; **Tasarım:** Yusuf Kemal Kemaloğlu, Melis Keskin Yıldız, Rahşan Çınar; **Denetleme/Danışmanlık:** Yusuf Kemal Kemaloğlu, Melis Keskin Yıldız, Rahşan Çınar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yusuf Kemal Kemaloğlu, Melis Keskin Yıldız, Rahşan Çınar; **Analiz ve/veya Yorum:** Yusuf Kemal Kemaloğlu; **Kaynak Taraması:** Yusuf Kemal Kemaloğlu, Melis Keskin Yıldız, Rahşan Çınar; **Makalenin Yazımı:** Yusuf Kemal Kemaloğlu, Melis Keskin Yıldız, Rahşan Çınar; **Eleştirel İnceleme:** Yusuf Kemal Kemaloğlu.

## KAYNAKLAR

1. Kemaloğlu YK, Yaprak Kemaloğlu P. The history of sign language and deaf education in Turkey. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2012;22(2):65-76. [Crossref] [PubMed]
2. Kemaloğlu YK. Türkiye'de işitme kayıplarının ve işitme engelinin genel görünümü [General view of hearing loss and hearing disability in Turkey]. *Türkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics*. 2012;5(2):1-10. [Link]
3. Kemaloğlu YK. Konuşamayan işitme engellilerin (sağır) tarihi [History of the speechless hearing disabled people (the deaf)]. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi*. 2014;22(1):14-28. [Link]
4. Kemaloğlu YK. Türkiye'de sağırın görünürlüğü ve toplumsal ve eğitimsel sorunları üzerine demografik bir inceleme. *Ellerle Konuşmak Türk İşaret Dili Araştırmaları*. 1. Baskı. İstanbul: Koç Üniversitesi Yayınları; 2016a. p.51-85.
5. Kemaloğlu YK. Sağırın ve sağırlığın nörobiyolojisi. *Ellerle Konuşmak Türk İşaret Dili Araştırmaları*. 1. Baskı. İstanbul: Koç Üniversitesi Yayınları; 2016b. p.87-114.
6. Kemaloğlu YK. Bölüm 1. İşitme yetersizliği: tanım, sınıflama, yaygınlık ve nedenleri. İşitme ve Görme Yetersizliği. 1. Baskı. Ankara: Pegem Akademi; 2017a. p.2-34. [Link]
7. Kemaloğlu YK. Çocuklarda işitme kaybının erken tanısının önemi ve Türkiye ulusal yenidoğan işitme tarama programı YDİTP [Early identification of hearing loss in children and national newborn screening program in Turkey]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2007;3(12):52-66. [Link]
8. Kemaloğlu YK. Yenidoğan işitme taramaları. 1. baskı. *Temel Odyoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017b. p.217-40.
9. Bolat H, Genç A. Türkiye ulusal yenidoğan işitme taraması programı: tarihçesi ve prensipleri [Turkish national newborn hearing screening program: its history and principles]. *Türkiye Klinikleri J.E.N.T.-Special Topics*. 2012;5:11-4. [Link]
10. Kemaloğlu YK, Gökdoğan Ç, Gündüz B, Önal EE, Türkyılmaz C, Atalay Y. Newborn hearing screening outcomes during the first decade of the program in a reference hospital from Turkey. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(5):1143-9. [Crossref] [PubMed]
11. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z, Hall B, Shand A, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstet Med*. 2014;7(4):140-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol*. 2014;24(5):291-307. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):330-49. [Crossref] [PubMed]
15. Şencan İ, Taşbakan I, Çağ Y. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolozand prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):99-126. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health*. 2005;5:70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. 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] [PubMed]
22. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooze I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(5):972-82. [Crossref] [PubMed]
23. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014;22:44-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):e11-3. [Crossref] [PubMed]
25. 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):663-7. [Crossref] [PubMed]
26. Karltorp E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, Carlsson-Hansén E, Carlsson PI, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infection-a common cause of hearing loss of unknown aetiology. *Acta Paediatr*. 2012;101(8):e357-62. [Crossref] [PubMed]
27. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular disorders in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2015;136(4):e887-95. [Crossref] [PubMed]
28. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e 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):522-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, Novak Z, Watatsuma VM, Oliveira Pde F, et al. Human cytomegalovirus re-infection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):297.e1-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]

30. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde L, Amaral FR, Carvalheiro CG, Aragon DC, et al. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1043-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselincx K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, et al. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3):660-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. 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(6):e177-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Ross SA, Michaels MG, Ahmed A, Palmer AL, Sánchez PJ, Bernstein DI, et al. Contribution of breastfeeding to false-positive saliva polymerase chain reaction for newborn congenital cytomegalovirus screening. *J Infect Dis*. 2018;217(10):1612-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Ari-Even Roth D, Lubin D, Kuint J, Teperberg-Oikawa M, Mendelson E, Strauss T, et al. Contribution of targeted saliva screening for congenital CMV-related hearing loss in newborns who fail hearing screening. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(6):F519-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Beswick R, David M, Higashi H, Thomas D, Nourse C, Koh G, et al. Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(11):1381-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Chen K, Zhong Y, Gu Y, Sharma R, Li M, Zhou J, et al. Estimated cost-effectiveness of newborn screening for congenital cytomegalovirus infection in China using a markov model. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2023949. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Melamed R, Shemer-Avni Y, Shany E, Kurtzman L, Goral R, Landau D. Targeted and universal screen in term and preterm infants for congenital CMV infection. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(10):730-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Şahiner F. Konjenital sitomegalovirüs enfeksiyonlarının tanı ve yönetiminde güncel yaklaşımlar ve Türkiye'deki durum [Current approaches in the diagnosis and management of congenital cytomegalovirus infections and the situation in Turkey]. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2020;54(1):171-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Prosser JD, Holmes TW, Seyyedi M, Choo DI. Congenital cytomegalovirus (CMV) for the pediatric otolaryngologist. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;148:110809. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Webb E, Gillespie AN, Poulakis Z, Gartland T, Buttery J, Casalaz D, et al; HearS-cCMV Study Team. Feasibility and acceptability of targeted salivary cytomegalovirus screening through universal newborn hearing screening. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(2):288-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Chung W, Leung J, Lanzieri TM, Blum P, Demmler-Harrison G; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Middle ear effusion in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(4):273-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Korver AM, de Vries JJ, Konings S, de Jong JW, Dekker FW, Vossen AC, et al; DECIBEL collaborative study group. DECIBEL study: Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *J Clin Virol*. 2009;46 Suppl 4:S27-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 4(Suppl 4):S182-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Teissier N, Delezoide AL, Mas AE, Khung-Savatovsky S, Bessières B, Nardelli J, et al. Inner ear lesions in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses. *Acta Neuropathol*. 2011;122(6):763-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chiereghin A, Guerra B, et al. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Liao H, Sato H, Chiba R, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, et al. Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2. *J Neurovirol*. 2017;23(1):79-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr*. 2005;146(6):817-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Foulon I, Vleurinck L, Kerkhofs K, Gordts F. Hearing configuration in children with cCMV infection and proposal of a flow chart for hearing evaluation. *Int J Audiol*. 2015;54(10):714-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, De Leenheer E, Boudewyns A, et al. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: results of a longitudinal study. *J Pediatr*. 2016;172:110-5.e2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Dietrich ML, Schieffelin JS. Congenital cytomegalovirus infection. *Ochsner J*. 2019;19(2):123-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2008;153(1):84-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

52. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, et al; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162610. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Okur M, Erbey F, Kaya A, Güven A. Van Gölü havzasında 0-18 yaş grubu çocuklarda Sitomegalovirus, Rubella ve Toksoplazma seroprevalansı [Seroprevalence of Cytomegalovirus, Rubella and Toxoplasmosis in the children between 0-18 years age groups in Van Lake region]. *Konuralp Medical Journal*. 2012;4(1):13-6. [[Link](#)]
54. Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int*. 1999;41(5):506-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Ataman Ş, Çolak D, Günseren F, Çolak T, Şenol Y, Aktekin MR, et al. Antalya'da sitomegalovirus seroepidemiolojinin toplum kaynaklı kesitsel bir çalışma ile araştırılması ve Türkiye verilerinin derlenmesi [Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey]. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2007;41(4):545-55. [[Link](#)]
56. Bulut Y, Tekerekoğlu MS, Otlu B, Durmaz B, Özerol İH. Malatya'da doğurganlık yaşındaki kadınlarda sitomegalovirus seropozitifliği [Cytomegalovirus seropositivity among women of reproductive age in Malatya]. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2001;8(4):209-11. [[Link](#)]
57. Altındış M, Tanır HM. Prevalance of toxoplasma gondii and cytomegalovirus antibodies in pregnant women. *Genel Tıp Dergisi*. 2002;12(1):9-13.
58. Satılmış A, Güra A, Ongun H, Mendilcioğlu I, Colak D, Oygür N. CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. *Turk J Pediatr*. 2007;49(1):30-6. [[PubMed](#)]
59. Uyar Y, Balci A, Akcali A, Cabar C. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. *New Microbiol*. 2008;31(4):451-5. [[PubMed](#)]
60. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde Sitomegalovirüs, Rubella ve Toksoplazma antikorlarının seroprevalansı [Seroprevalance of Cytomegalovirus, Rubella and Toxoplasma antibodies in pregnant women of Van region]. *Van Tıp Derg*. 2009;16(1):6-9. [[Link](#)]
61. Varol FG, Sayin NC, Soysüren S. Trakya yöresinde antenatal bakım alan gebelerde Toxoplasma gondii antikor seroprevalansı [Seroprevalance of toxoplasma gondii antibodies in antenatal population of Trakya Region]. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology*. 2011;8(2):93-9. [[Crossref](#)]
62. Kiriş Satılmış Ö, Yapça ÖE, Yapça D, Çatma T. Sorgun Devlet Hastanesine başvuran gebelerde rubella, sitomegalovirüs ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı [Seroprevalance of rubella, cytomegalovirus and toxoplasma antibodies among pregnant women that referred to Sorgun State Hospital]. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST)*. 2014;6(2):90-6. [[Crossref](#)]
63. Şahiner F, Honca M, Çekmez Y, Kubar A, Honca T, Fidancı MK, et al. The role of maternal screening in diagnosing congenital cytomegalovirus infections in highly immune populations. *Ir J Med Sci*. 2015;184(2):475-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Gülseren YD, Taşbent FE, Özdemir M. Gebelerde sitomegalovirüs ile rubella seroprevalansının ve yaşa bağlı dağılımının araştırılması [Investigation of cytomegalovirus and rubella seroprevalence and age related distribution in pregnant women]. *Turk Mikrobiyol Cem Derg*. 2019;49(3):154-61. [[Crossref](#)]
65. Biri A, Bozdayı G, Çiçti B, Dinç B, Yücel A, Rota S. The detection of CMV in amniotic fluid and cervicovaginal smear samples by real-time PCR assay in prenatal diagnosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273(5):261-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Dinc B, Bozdayı G, Biri A, Kalkancı A, Dogan B, Bozkurt N, et al. Molecular detection of cytomegalovirus, herpes simplex virus 2, human papillomavirus 16-18 in Turkish pregnant women. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(6):569-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Eres Sarıtaş Z. Yenidoğanlarda konjenital sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu görülme sıklığı. [Uzmanlık Tezi]. 2013. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; [[Link](#)]
68. Şahiner F, Çekmez F, Cetinkaya M, Kaya G, Kalaycı T, Gunes O, et al. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(7):465-71. [[Crossref](#)]
69. Zeytinoğlu A, Terek D, Arslan A, Erensoy S, Altun Köroğlu Ö, Bozdemir T, et al. Yenidoğan bebeklerin tükürük örneğinde CMV DNA varlığı ile konjenital CMV enfeksiyonunun araştırılması [Investigation of congenital CMV infection with the presence of CMV DNA in saliva samples of new born babies]. *Mikrobiyol Bul*. 2019;53(1):53-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Çelikel E, Tezer H, Kanik-Yuksek S, Gülhan B, Ozkaya-Parlakay A, Yarıllı N. Evaluation of 98 immunocompetent children with cytomegalovirus infection: importance of neurodevelopmental follow-up. *Eur J Pediatr*. 2015;174(8):1101-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Hoşoğlu S, Devcioğlu C, Boşnak M, Ayaz C, Geyik MF, Yaramış A. Yenidoğan sarılıklı bebeklerde toksoplazma, rubella ve sitomegalovirus antikorlarının pozitifliği ve etyolojideki rolü [Seropositivity of toxoplasma, rubella and cytomegalovirus in newborn jaundice and their relevance in aetiology]. *Mikrobiyol Bül*. 1996;31:69-75. [[Link](#)]

72. Vehapoğlu Türkmen A, Yiğit Ö, Akkaya E, Uğur E, Kefeciler Z, Gözütok S. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan işitme taraması sonuçlarımız [Newborn hearing screening outcomes at Istanbul Education and Research Hospital]. İstanbul Medical Journal. 2013;14(3):175-80. [\[Crossref\]](#)
73. Tasci Y, Muderris II, Erkaya S, Altınbas S, Yuçel H, Haberal A. Newborn hearing screening programme outcomes in a research hospital from Turkey. Child Care Health Dev. 2010;36(3):317-22. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. T.C. İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü. [Erişim tarihi: 1 Mayıs, 2022]. Doğum istatistikleri, 2020. Sayı: 37229, 2021. Erişim linki: [\[Link\]](#)
75. Bolduc SH, Bussi eres R, Philippon D, C ot e M. The correlation of congenital CMV infection and the outcome of cochlear implantation. J Int Adv Otol. 2021;17(3):190-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)