

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

ΘΕΜΑ: «ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΝΕΟΓΝΩΝ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ (CMV) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ Ή ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ CMV ΛΟΙΜΩΞΗ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ-ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΑΛΤΕΖΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ,  
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΗΣ  
Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, Π.Γ.Ν.Α.  
«ΑΤΤΙΚΟΝ»

**ΑΘΗΝΑ**

**ΜΑΡΤΙΟΣ 2019**

**MASTER OF SCIENCE**  
**“PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES”**

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS**  
**SCHOOL OF MEDICINE**

**MASTER OF SCIENCE THESIS**

**SUBJECT: “LONG-TERM SEQUELAE IN INFANTS  
CONGENITALLY CYTOMEGALOVIRUS INFECTED BORN TO  
MOTHERS WITH PRIMARY VERSUS NON-PRIMARY  
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: A SYSTEMATIC REVIEW  
AND METAANALYSIS”**

**POSTGRADUATE STUDENT: PANAGIOTA GEORGIA MALTEZOU**

**SUPERVISOR PROFESSOR: VASSILIKI PAPAEVANGELOU,  
PROFESSOR OF PEDIATRICS INFECTIOUS DISEASES, THIRD  
DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY GENERAL HOSPITAL  
“ATTIKON”**

**ATHENS**

**MARCH 2019**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό αποτελεί την πιο συχνή συγγενή λοίμωξη παγκοσμίως. Το αν ο τύπος μητρικής λοίμωξης κατά την εγκυμοσύνη συσχετίζεται με την έκβαση της cCMV λοίμωξης είναι καθοριστικής σημασίας για την ανάγκη προσυμπτωματικού ελέγχου και πρόιμης παρέμβασης.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Εγινε συστηματική ανασκόπηση των μελετών που δημοσιεύτηκαν από τον Ιανουάριο του 1980 έως και το Δεκέμβριο του 2018, των οποίων αντικείμενο ήταν η σύγκριση της επίπτωσης της συμπτωματικής νεογνικής νόσου και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών ανάμεσα σε παιδιά με συγγενή CMV λοίμωξη, που γεννήθηκαν από μητέρες με πρωτοπαθή ή μη πρωτοπαθή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Κατόπιν, έγινε ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Εννέα ήταν τα άρθρα τα οποία ικανοποιούσαν τα κριτήρια ένταξης στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν αναδείχθηκε στον κίνδυνο συμπτωματικής νεογνικής νόσου από κυτταρομεγαλοϊό ανάμεσα στα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με πρωτοπαθή ή μη πρωτοπαθή CMV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους [OR=1.33 (95% CI; 0.84-2.11), p=0.226]. Επιπλέον, η έκβαση όσον αφορά στη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα [OR=0.89 (95% CI; 0.61-1.29), p=0.535], την αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα [OR=1.04 (95% CI; 0.53-2.07), p=0.903] και τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές [OR=0.85 (95% CI; 0.52-1.39), p=0.518] ήταν παρόμοια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η μη πρωτοπαθής CMV λοίμωξη στις έγκυες γυναίκες φαίνεται να συνεισφέρει εξίσου σημαντικά με την πρωτοπαθή λοίμωξη στο φορτίο της νοσηρότητας της συγγενούς CMV λοίμωξης.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** κυτταρομεγαλοϊός, συγγενής λοίμωξη, πρωτοπαθής, δευτεροπαθής, έκβαση, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Cytomegalovirus (CMV) is the most common congenitally transmitted infection worldwide. The decision on whether screening mothers or newborns is best, is significantly depended on whether the type of maternal CMV infection during pregnancy is associated with the outcome in congenitally CMV infected children.

**METHODS:** We systematically reviewed articles from the Medline and Scopus Database, which were published from January 1980 till December 2018 and compared neonatal symptoms and long-term sequelae of congenitally CMV (cCMV) infected infants born to mothers with primary and non-primary CMV infection.

**RESULTS:** Nine articles met our inclusion criteria. The meta-analysis and the meta-regression models performed indicate that the chances of symptomatic neonatal CMV disease do not differ statistically significantly among infants born to mothers with primary and non-primary CMV infection during pregnancy [OR=1.33 (95% CI; 0.84-2.11), p=0.226]. In addition to this, the outcomes of SNHL [OR=0.89 (95% CI; 0.61-1.29), p=0.535], bilateral SNHL [OR=1.04 (95% CI; 0.53-2.07), p=0.903] were similar between the two groups of children during the follow-up. The OR for other neurologic sequelae was 0.85 (95% CI; 0.52-1.39, p=0.518) and not statistically significant.

**CONCLUSIONS:** The importance of non-primary CMV infection among pregnant women is stressed. Moreover, it seems to contribute substantially to the burden of congenital CMV morbidity.

**KEY WORDS:** cytomegalovirus, congenital infection, primary, non-primary, sequelae, sensorineural hearing loss

*Στην οικογένειά μου*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Παρά το γεγονός ότι η παρούσα διπλωματική εργασία κατατίθεται ως ατομική, θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω κάποιους ανθρώπους που με βοήθησαν στην εκπόνησή της. Αρχικά, ευχαριστώ την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, καθ. Βασιλική Παπαευαγγέλου, που συνέβαλε τα μέγιστα ώστε η ιδέα μας να ολοκληρωθεί. Ευχαριστώ επίσης την καθ. Suzanne Luck, University College London | UCL · Division of Infection and Immunity και τον καθ. Daniel Blázquez-Gamero, Pediatric Infectious Disease Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. Προσέφεραν εξ αρχής τροφή για σκέψη ώστε να επιλέξουμε το θέμα της διπλωματικής μου εργασίας και συνέβαλαν στην απαρτίωσή της. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Γεωργία Κουρλαμπά και την κα Ελένη Κουρκούνη, στατιστικολόγους από το Κέντρο Κλινικής Επιδημιολογίας και Έκβασης Νοσημάτων (CLEO), χωρίς την εμπειρία και τη συμβολή των οποίων σε ό, τι αφορά στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της ιδέας μας. Ευχαριστώ την Παιδιάτρο Δήμητρα Δημοπούλου, PhD, για τη βοήθειά της. Σημαντική ήταν και η συμβολή της Παιδιάτρου Μαρίας Καραλέξη, PhD. Η εμπειρία της και οι συμβουλές της στη σωστή οργάνωση και πραγματοποίηση συστηματικών ανασκοπήσεων και μετααναλύσεων στάθηκαν πολύτιμες στην προσπάθειά μου. Ευχαριστώ οφείλω στους καθηγητές μου και τη γραμματεία στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Παιδιατρική Λοιμωξιολογία». Αποτέλεσαν για όλους μας και για τον καθένα ξεχωριστά πηγή έμπνευσης και στήριγμα ώστε να ξεκινήσουμε και να ολοκληρώσουμε τα δύο αυτά έτη σπουδών. Τέλος, ευχαριστώ τους συμφοιτητές μου. Η ανταλλαγή ιδεών και προβληματισμών, καθώς και η καταβολή κοινής και παράλληλης προσπάθειας για την επίτευξη του στόχου μας, θα είναι από τα πιο δυνατά εφόδια που θα έχω από εδώ και στο εξής.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	8
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ.....	8
ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ .....	8
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ.....	10
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ cCMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΜΕ ΤΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑΝΟΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ.....	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ .....	17
ΣΚΟΠΟΣ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	20
ΣΚΟΠΟΣ .....	20
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ .....	20
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ .....	25
ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ .....	26
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ .....	26
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	27
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	29
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ .....	36
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	37
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ .....	46

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ

Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι ένας DNA ιός διπλής αλύσου και ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών. Πρόκειται για 6-ερπητοϊό τύπου 5, του οποίου ο επιπολασμός φτάνει στην Ασία και στην Αφρική το 100%, ενώ στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής το 80%.(1, 2)

Η συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (cCMV) αποτελεί την πιο συχνή συγγενή λοίμωξη τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις ανεπτυγμένες χώρες, καθώς και πρωταρχικό αίτιο αναπηρίας λοιμώδους αρχής.(3, 4) Ο επιπολασμός της ποικίλλει ευρέως από 2/1000 έως 20/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών(5). Περίπου 40000 νέες περιπτώσεις cCMV συμβαίνουν κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.) Από αυτές κατά προσέγγιση 5% έχουν κλινικές εκδηλώσεις στη γέννηση.(6) Περίπου 7000 παιδιά καταλήγουν τελικά με μη αναστρέψιμη βλάβη όπως νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αναστολή ανάπτυξης, μαθησιακές δυσκολίες.(3) Ωστόσο, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των μητέρων, όπως το φύλο, η ηλικία, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η συνύπαρξη άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων διαφοροποιούν τον επιπολασμό της cCMV ανά περιοχή.(7, 8) Επιδημιολογικά δεδομένα από διάφορες περιοχές παγκοσμίως καταδεικνύουν ότι σε χώρες της Βόρειας Ευρώπης και σε μη αστικές περιοχές των Ηνωμένων Πολιτειών, ο επιπολασμός της cCMV κυμαίνεται σε χαμηλά επίπεδα. Εν αντιθέσει, ο υψηλότερος επιπολασμός της λοίμωξης αυτής απαντά στην Αφρική, στη νότια Ασία, και σε αστικά κέντρα των Η.Π.Α.(7)

### ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Βασική πτυχή της ανοσοβιολογίας του CMV είναι η κυτταρική ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Μετά την αποδρομή της αρχικής λοίμωξης, ο CMV παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα κύτταρα του



ξενιστή, και πιο συγκεκριμένα στα μυελοειδή κύτταρα.(10) Ο πολλαπλασιασμός και η επανενεργοποίηση του ιού αναστέλλονται κυρίως μέσω της κυτταροτοξικής Τ-κυτταρικής ανοσίας. Ωστόσο, σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής, αυτή η ανοσία φθίνει με αποτέλεσμα την επαναδραστηριοποίηση του ιού.(10) Τότε, ο CMV εκκρίνεται σε σωματικά υγρά, όπως τη σίελο, τα ούρα, τις κολπικές εκκρίσεις και το μητρικό γάλα για μήνες έως και χρόνια.(9)

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την μετάδοση της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό είναι αυτοί που συσχετίζονται με την διαπροσωπική επαφή μέσω σωματικών υγρών.(9) Η δια βίου παραμονή του ιού στον μολυσμένο ξενιστή και η, ανά τακτά χρονικά διαστήματα, έκκρισή του στη σίελο, στα ούρα, στο μητρικό γάλα και στις κολπικές εκκρίσεις παρέχουν έναν αποτελεσματικό τρόπο διασποράς του στον πληθυσμό.(11, 12) Τα παιδιά τα οποία έχουν έρθει σε επαφή με τον ιό, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ενήλικες, εκκρίνουν CMV στη σίελο και στα ούρα για περισσότερα χρόνια και με μεγαλύτερο υικό φορτίο, με αποτέλεσμα πολύ συχνά να τον μεταδίδουν στα άτομα του περιβάλλοντός τους, με τα οποία έρχονται σε επαφή.(12-14) Η επαφή με παιδιά προσχολικής ηλικίας, κυρίως παιδιά που παρακολουθούν βρεφονηπιακό σταθμό και είναι μικρότερα των 3 ετών, ενέχει μεγάλο κίνδυνο λοίμωξης. Κι αυτό γιατί μελέτες δείχνουν ότι περίπου το 23% των παιδιών που παρακολουθούν βρεφονηπιακό σταθμό και 12% αυτών που παραμένουν σπίτι εκκρίνουν CMV στη σίελο αλλά και στα ούρα τους.(2) Ο κίνδυνος αυτός αφορά ιδιαίτερα μητέρες παιδιών που παρακολουθούν βρεφονηπιακούς σταθμούς καθώς και τις εργαζόμενες σε αυτούς, οι οποίες, στην πλειοψηφία τους, είναι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Κατά προσέγγιση το 12% αυτών των εργαζομένων αναπτύσσουν αντισώματα έναντι στον CMV κάθε χρόνο και ο κίνδυνος είναι 5 με 10 φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο στο γενικό πληθυσμό.(15) Ανοσομετατροπή διαπιστώνεται και σε περίπου 24% των γονέων παιδιών που εκκρίνουν CMV.(15) Θεωρείται πιθανότερο, σε

αυτές τις περιπτώσεις, η μετάδοση να γίνεται μέσω της σιέλου σε παιχνίδια και στα χέρια των μικρών παιδιών, στην οποία ο ιός εκκρίνεται σε μεγάλη συγκέντρωση.(2, 16-18) Τα δεδομένα αυτά καθιστούν την επαφή με μικρά παιδιά προσχολικής ηλικίας και με βρέφη ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό.

Η κάθετη μετάδοση του κυτταρομεγαλοϊού συμβαίνει όταν ο ιός εκκρίνεται στη μητρική κυκλοφορία, πολλαπλασιάζεται στα κύτταρα του φθαρτού και διασπείρεται, με αποτέλεσμα την εστιακή λοίμωξη των κυτταροτροφοβλαστών στον πλακούντα. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να μεταδοθεί ο ιός στο έμβρυο οδηγώντας σε μικρό πολλαπλασιασμό σε εμβρυονικούς και εμβρυικούς ιστούς. (19)

#### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ CMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Στην περίπτωση που η γυναίκα μολυνθεί πρώτη φορά από κυτταρομεγαλοϊό, κάτι που απαντά στο 0.7% με 4.1% των κυήσεων, η λοίμωξη ονομάζεται πρωτοπαθής. (20) Σε διαφορετική περίπτωση, η λοίμωξη της εγκύου μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε επανενεργοποίησης της λανθάνουσας CMV λοίμωξης είτε επαναλοίμωξης με ένα διαφορετικό στέλεχος του ιού, το οποίο διαφέρει σε ανοσολογικά σημαντικές επιτόπους στις γλυκοπρωτεΐνες του φακέλου. Τότε η λοίμωξη ονομάζεται δευτεροπαθής ή μη πρωτοπαθής. Μάλιστα, ο κίνδυνος επαναλοίμωξης σε άνοσες γυναίκες με ένα καινούριο στέλεχος του ιού κυμαίνεται από 20 έως 30%.(21-23) Επομένως, ένα σημαντικό ποσοστό δευτεροπαθών CMV λοιμώξεων δεν οφείλεται σε επανενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό του ιού που λανθάνει στα κύτταρα του ξενιστή, αλλά σε εκ νέου λοίμωξη με ένα καινούργιο στέλεχος CMV. Γι' αυτό και η ονομασία της αντίστοιχης λοίμωξης της μητέρας αναθεωρήθηκε και τα τελευταία χρόνια, θεωρείται επιστημονικά ορθότερος ο όρος «μη πρωτοπαθής λοίμωξη» στη θέση του όρου «δευτεροπαθής». (5, 21-24)

Ορολογικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση τόσο της πρωτοπαθούς όσο και της μη πρωτοπαθούς λοίμωξης της μητέρας στην εγκυμοσύνη. Τυπικά, η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό επάγει, αρχικά, την παραγωγή IgM αντισωμάτων, η οποία ακολουθείται από την παραγωγή IgG.(25) Η συγγένεια των IgG (IgG avidity) αντιπροσωπεύει την ωριμότητα των IgG αντισωμάτων όσον αφορά στη δέσμευση του αντιγόνου. Η συγγένεια αυτή είναι αρκετά χαμηλή τις πρώτες εβδομάδες μετά την πρωτοπαθή CMV λοίμωξη και με την πάροδο του χρόνου ενισχύεται. Οι πρωτοπαθείς λοιμώξεις μπορούν να διαγνωσθούν μέσω ορομετατροπής των ειδικών IgG αντισωμάτων σε ένα χρονικό διάστημα 3-4 εβδομάδων. Η ταυτόχρονη ανίχνευση ειδικών IgM αντισωμάτων και IgG αντισωμάτων χαμηλής συγγένειας επίσης θέτει τη διάγνωση πρωτοπαθούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό.(26) Είναι σημαντικό το γεγονός ότι η διάγνωση της πρωτοπαθούς λοίμωξης δεν μπορεί να βασιστεί αποκλειστικά στην παρουσία IgM αντισωμάτων, καθώς αυτά παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα στον οργανισμό και είναι παρόντα και σε περίπτωση μη πρωτοπαθούς λοίμωξης. (27, 28) Επιπρόσθετα, η δοκιμασία ανίχνευσης IgM αντισωμάτων παρουσιάζει χαμηλή ειδικότητα κι ένα μεγάλο αριθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.(27, 29, 30) Εν αντιθέσει, η συγγένεια των IgG αποτελεί τόσο ειδικό όσο και ευαίσθητο δείκτη πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης.(31) Συνοψίζοντας, η ανίχνευση IgM και IgG ανοσοσφαιρινών χαμηλής συγγένειας είναι ένδειξη πρωτοπαθούς λοίμωξης τους προηγούμενους 2 με 4 μήνες.(30) Η παρουσία IgG ανοσοσφαιρινών υψηλής συγγένειας υποδεικνύει ότι η λοίμωξη συνέβη πάνω από 5 μήνες πριν. (31)

Η διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό βασίζεται στην απέκκριση του ιού, σε μεγάλη συγκέντρωση, στη σίελο και στα ούρα.(32) Για μεγάλο διάστημα, η απομόνωση του ιού από καλλιέργειες σιέλου αποτελούσε την πιο διαδεδομένη και αξιόπιστη τεχνική για τον εντοπισμό των συγγενώς μολυσμένων νεογνών.(33, 34) Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες διαπίστωσαν ότι η real-time PCR στη σίελο ή στα ούρα των νεογνών παρουσιάζει υψηλή

ειδικότητα αλλά και ευαισθησία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσυμπτωματικό έλεγχο και τη διάγνωση της συγγενούς CMV λοίμωξης.(35)

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ

Η CMV λοίμωξη της εγκύου σπάνια καταλήγει σε κλινικά αναγνωρίσιμη νόσο. Σε μελέτη, όπου ελέγχθηκαν προσυμπτωματικά μεγάλοι πληθυσμοί εγκύων γυναικών για αντισώματα έναντι στον CMV και παρακολούθηθηκαν αυτές που ήταν επίνοσες, παρατηρήθηκε ότι εμπύρετη νόσο, αποδιδόμενη πιθανά σε CMV λοίμωξη, ανέπτυξε μόλις το 10% αυτών που τελικά ανέπτυξαν CMV αντισώματα. Ωστόσο, η πρωτοπαθής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό στην εγκυμοσύνη, σε ένα ποσοστό 5-25%, μπορεί να έχει συμπτώματα. Πιο συγκεκριμένα, ενδέχεται να εκδηλωθεί με ένα σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης, με παρατεταμένο εμπύρετο, καταβολή, λεμφαδενοπάθεια, εξάνθημα, φαρυγγίτιδα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα.(20, 36-38) Άλλα κλινικά σημεία περιλαμβάνουν αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, θετικό ρευματοειδή παράγοντα, θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα.(39) Παρόλ' αυτά, μια τέτοια κλινική εικόνα είναι σπάνια ακόμη και σε καταστάσεις εγκυμοσύνης, οπότε και το ανοσοποιητικό σύστημα είναι σε καταστολή.(40) Όσον αφορά στη μη πρωτοπαθή λοίμωξη από CMV, δεν υπάρχει χαρακτηριστική συμπτωματολογία που να τη συνοδεύει.(24, 39) Η μη ειδική κλινική εικόνα και η πολλές φορές απουσία κλινικών συμπτωμάτων έχει ως αποτέλεσμα η συντριπτική πλειοψηφία των CMV λοιμώξεων στην εγκυμοσύνη να διαλάθουν της διάγνωσης.

Σε αντίθεση με την συχνά κλινικά ασυμπτωματική νόσο στις εγκύους, η ενδομήτρια μετάδοση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο μπορεί να έχει καταστροφικές επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένου του εμβρυικού θανάτου. Ωστόσο, τέτοιες σοβαρές λοιμώξεις είναι σπάνιες και περίπου 90% των νεογνών με ενδομήτρια λοίμωξη από CMV δεν θα έχουν ευρήματα στην κλινική εξέταση, δηλωτικά συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό. Παρά

ταύτα, ακόμη και νεογνά με ασυμπτωματική νόσο στη γέννηση διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν νευροαναπτυξιακές διαταραχές μακροπρόθεσμα. Ειδικότερα, μελέτες που εξέτασαν τη μακροπρόθεσμη έκβαση νεογνών με cCMV κατέληξαν ότι, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη συμπτωματικής νόσου στη γέννηση, 8-10% των νεογνών θα έχουν νευροαναπτυξιακά ελλείματα μακροπρόθεσμα. Η εκδήλωση επιπλοκών από τη λοίμωξη και η παρουσία συμπτωματολογίας και οργανικής ανεπάρκειας συνδεδεμένης με τη συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό οφείλονται στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος του εμβρύου και μετέπειτα νεογνού(41). Κάτι τέτοιο έχει ως άμεση συνέπεια ανεξέλεγκτο ιικό πολλαπλασιασμό και διασπορά του ιού. Το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα του νεογνού αδυνατεί να περιορίσει εγκαίρως την CMV λοίμωξη και να στρέψει τον ιό στη λανθάνουσα κατάσταση.(1, 42-47)

Η συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό σε ένα ποσοστό 10% μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα ήδη από τη γέννηση και σε αυτήν την περίπτωση ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών μακροπρόθεσμα είναι μεγάλος.(3, 48, 49) Ακόμη, όμως, και στην περίπτωση ασυμπτωματικής νεογνικής νόσου, ο κίνδυνος ανάπτυξης προβλημάτων από το νευρικό σύστημα τοποθετείται στο 10-15%, με την νευροαισθητήρια βαρηκοΐα να αποτελεί πρωταρχικό ζήτημα.(48, 50, 51)

Το υπερηχογενές έντερο μπορεί να είναι η πρώτη ένδειξη συγγενούς CMV λοίμωξης, ήδη από τον υπερηχογραφικό έλεγχο της 20<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης. Άλλες ενδείξεις μπορεί να είναι οι ασβεστώσεις στον εγκέφαλο, η κοιλιομεγαλία, η μικροκεφαλία, η ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης του εμβρύου, το ολιγοϋδράμνιο ή το πολυϋδράμνιο, η ηπατοσπληνομεγαλία ή οι ασβεστώσεις στο ήπαρ, ο ασκίτης, ο ύδρωπας. (52, 53) Τα συμπτωματικά νεογνά με cCMV λοίμωξη, σε ένα ποσοστό 50%, παρουσιάζουν πετέχειες, ίκτερο, ηπατοσπληνομεγαλία.(50, 54-56) Η μικροκεφαλία και τα παθολογικά ευρήματα στην απεικόνιση του εγκεφάλου είναι επίσης συχνά σημεία συγγενούς λοίμωξης από

κυτταρομεγαλοϊό. Η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, η χοριοαμφιβληστροειδίτιδα και η απώλεια κεντρικής όρασης αποτελούν σημεία συγγενούς λοίμωξης, που υποδηλώνουν βλάβη των αισθητηριακών οργάνων. Όσον αφορά στα εργαστηριακά ευρήματα, αυτά περιλαμβάνουν αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, θρομβοκυτταροπενία και αύξηση τόσο της άμεσης όσο και της έμμεσης χολερυθρίνης.(16, 50)

Το 45 με 58% των συμπτωματικών νεογνών θα αναπτύξουν κάποια μακροπρόθεσμη επιπλοκή, όπως απώλεια ακοής ή/και όρασης καθώς και κινητικά ή νοητικά ελλείμματα. Εν αντιθέσει, το αντίστοιχο ποσοστό για τα παιδιά με ασυμπτωματική νόσο στη γέννηση τοποθετείται στο 10 με 15%. (48, 51, 57)

Η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα είναι η πιο κοινή μακροπρόθεσμη επίπτωση της συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό. Υπολογίζεται ότι σε περίπου 8-10% των νεογνών και παιδιών με cCMV λοίμωξη θα τεθεί η διάγνωση της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας. Μάλιστα, υπολογίζεται ότι, περίπου 25-30% όλων των περιπτώσεων βαρηκοΐας σε παιδιά στις Η.Π.Α. μπορούν να αποδοθούν σε cCMV λοίμωξη. Ωστόσο, πρόκειται για ένα έλλειμμα που αναπτύσσεται αργότερα στη διάρκεια της ζωής και η εξέλιξή του μπορεί να είναι προοδευτική.(51, 58, 59) Η μόνιμη απώλεια όρασης, η ανεπαρκής αύξηση και οι νευρολογικές επιπλοκές ανήκουν, επίσης, στο φάσμα των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό.(16, 48) Η ψυχοκινητική καθυστέρηση, μάλιστα, καθώς και οι διαταραχές της γνωσιακής λειτουργίας απαντούν σε διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας και η αναγνώρισή τους μπορεί να διαφύγει μέχρι το πρώτο ή και το δεύτερο έτος ζωής. Το 43% των συμπτωματικών νεογνών και το 5% των ασυμπτωματικών θα αναπτύξουν κάποια στιγμή γνωσιακά ελλείμματα. Τα προβλήματα όρασης ανήκουν στις σπανιότερες εκδηλώσεις της συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό και μπορεί να είναι παρόντα από τη γέννηση άλλα πιο συχνά εμφανίζονται αργότερα στην παιδική ηλικία.(49)

## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ cCMV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΜΕ ΤΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑΝΟΣΙΑΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ

Η ενδομήτρια μετάδοση μπορεί να συμβεί τόσο σε γυναίκες που πρωτοπαδώς προσβάλλονται από CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, όσο και σε γυναίκες με προηγούμενη ανοσία, οι οποίες προσβάλλονται μη πρωτοπαδώς. Ο προσδιορισμός της μητρικής λοίμωξης είναι αναμφισβήτητα πολύτιμος, καθώς συμβάλλει, σε πρώτη φάση, στον προσδιορισμό του κινδύνου να γεννηθεί νεογνό με συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Επιπρόσθετα, συνεισφέρει στη στρωματοποίηση της σοβαρότητας της συγγενούς CMV λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένου της παρουσίας συμπτωμάτων στη νεογνική περίοδο, καθώς και του κινδύνου νευροαναπτυξιακών διαταραχών μακροπρόθεσμα.

Η χρονική συσχέτιση της μητρικής λοίμωξης και της λοίμωξης του εμβρύου, τις περισσότερες φορές, είναι αδύνατη. Κάτι τέτοιο οφείλεται στη δυσκολία να προσδιοριστεί χρονικά η μητρική λοίμωξη, δεδομένου ότι διαδράμει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ασυμπτωματικά ή με μη ειδικά συμπτώματα. Επιπρόσθετα, η μητρική CMV λοίμωξη είναι ενεργός για μήνες, με αποτέλεσμα η μετάδοση στο έμβryo να συμβεί έως και εβδομάδες από την αρχή της λοίμωξης στην μητέρα.

Από μελέτες, στις οποίες κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός του τύπου λοίμωξης της μητέρας στην εγκυμοσύνη, διαφαίνεται μια σαφής διαφορά στον κίνδυνο ενδομήτριας μετάδοσης ανάμεσα σε εγκύους με πρωτοπαθή και μη πρωτοπαθή λοίμωξη από CMV.(3, 60, 61) Πιο συγκεκριμένα, στις εγκύους με πρωτοπαθή CMV λοίμωξη, ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού στο αναπτυσσόμενο έμβryo υπολογίζεται στο 30%, παρουσιάζοντας μεγάλη διακύμανση από 20 έως 70%. Μάλιστα φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με την ηλικία κύησης, κατά την οποία συνέβη η μητρική λοίμωξη(50, 62, 63). Και μάλιστα, ο κίνδυνος διαπλακουντιακής μετάδοσης είναι μεγαλύτερος το 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της εγκυμοσύνης και φτάνει το 75%.(64) Παρά το γεγονός ότι, όπως συμβαίνει στις περισσότερες συγγενείς λοιμώξεις, η ενδομήτρια μετάδοση είναι λιγότερο

πιθανή στην αρχή της κύησης (περίπου 20%), ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο συμπτωματικής νεογνικής νόσου και μακροπρόθεσμων επιπλοκών, σε σύγκριση με την ενδομήτρια μετάδοση τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης.(63) Ο κίνδυνος διαπλακουντιακής μετάδοσης του CMV στην περίπτωση εγκύου με μη πρωτοπαθή CMV λοίμωξη τοποθετείται στο 1% (65), κυμαινόμενος, ωστόσο, από 0,1 έως 1% ή και παραπάνω.

Παρά το γεγονός ότι η μη πρωτοπαθής CMV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφανίζει μικρότερο κίνδυνο διαπλακουντιακής μετάδοσης και κατ' επέκταση συγγενούς λοίμωξης του εμβρύου και μετέπειτα νεογνού, διαδραματίζει προέχοντα ρόλο στη συνολική επίπτωση της συγγενούς CMV λοίμωξης. Με άλλα λόγια, παρά τον προστατευτικό ρόλο των αντισωμάτων της μητέρας έναντι στον ιό, ο κίνδυνος cCMV λοίμωξης, σε περίπτωση μη πρωτοπαθούς λοίμωξης της μητέρας, δεν εκμηδενίζεται.(66-71) Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο σε χώρες της Αφρικής, της Ασίας και της Νότιας Αμερικής όπου τα ποσοστά ανοσίας των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας ξεπερνούν το 95%.(72) Σε μελέτη, συγκεκριμένα, που έγινε στη Βραζιλία προ 10ετίας, το 88.6% (39/44) των νεογνών με συγγενή CMV λοίμωξη γεννήθηκαν από μητέρες με δευτεροπαθή CMV λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη και μόλις στο 4.5% (4/44) των νεογνών με συγγενή λοίμωξη CMV, η μητέρα είχε μολυνθεί πρωτοπαθώς.(73)

Παρά τη σαφή διαφορά στον κίνδυνο συγγενούς CMV λοίμωξης στα έμβρυα εγκύων που προσβλήθηκαν πρωτοπαθώς και μη πρωτοπαθώς από κυτταρομεγαλοϊό, η έκβαση της συγγενούς λοίμωξης στις δύο αυτές ομάδες εμβρύων δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη. Μελέτες που ξεκίνησαν στη Σουηδία, τη δεκαετία του 1980, κατέδειξαν ότι η έκβαση νεογνών με συγγενή CMV λοίμωξη δεν διαφοροποιούνταν σε νεογνά μητέρων με πρωτοπαθή ή μη πρωτοπαθή CMV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης. (74) Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και μελέτες με αντικείμενο τη φυσική ιστορία της νόσου, στις οποίες μελετώνται τόσο η επίπτωση συμπτωματικής νεογνικής νόσου, όσο και οι πιθανές μακροπρόθεσμες νευρολογικές διαταραχές(75-77).



Επομένως, ήδη από 40ετίας το δόγμα, σύμφωνα με το οποίο η προ της σύλληψης ανοσία της μητέρας έναντι στον CMV παρέχει σημαντική προστασία από σοβαρή, συμπτωματική cCMV λοίμωξη και πιθανά από μακροπρόθεσμες επιπλοκές της, είχε αρχίσει να κλονίζεται. Επιπρόσθετα, σε παγκόσμιο επίπεδο, τα ποσοστά CMV ορομετατροπής έχουν ανοδική τάση, με αποτέλεσμα η συγγενής μετάδοση από έγκυες με προϋπάρχουσα ανοσία που μολύνθηκαν από CMV να συμβάλλει σημαντικά στο συνολικό αριθμό περιπτώσεων συγγενούς CMV λοίμωξης, παρόλο που ο κίνδυνος μετάδοσης είναι μόλις της τάξεως του 1%.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τον Κυτταρομεγαλοϊό, μόνο τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με πρωτοπαθή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο στη γέννηση (78). Ωστόσο, σύμφωνα με μελέτες που δημοσιεύονται από επιμέρους κέντρα αναφοράς, η μη πρωτοπαθής λοίμωξη της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη διαδραματίζει στο φάσμα της συγγενούς CMV λοίμωξης ισάξιο ρόλο με την πρωτοπαθή λοίμωξη. Η ίδια επιτροπή τονίζει την αναγκαιότητα για περαιτέρω έρευνα στις κήσεις εκείνες, όπου οι έγκυες είναι άνοσες για CMV πριν την εγκυμοσύνη (78). Πολλές, επομένως, είναι οι πλευρές που πυροδοτούν τη συζήτηση σχετικά τόσο με την ανάγκη καθολικού προσυμπτωματικού ελέγχου νεογνών για συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, ανεξάρτητα από το ανοσιακό προφίλ της μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης όσο και με την ανάγκη προσυμπτωματικού ελέγχου και παρακολούθησης όλων των εγκύων στην εγκυμοσύνη για λοίμωξη από CMV.

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗ

Στην παγκόσμια βιβλιογραφία, πολλά ερευνητικά ερωτήματα μελετώνται από πολλές ερευνητικές ομάδες παραπάνω από μια φορές. Τα αποτελέσματα των επιμέρους αυτών μικρών μελετών πολλές φορές

παρουσιάζουν διαφορές, καθιστώντας δυσχερή την εξαγωγή ενός κοινού συμπεράσματος.(79)

Ως συστηματική ανασκόπηση ορίζεται η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πάνω σε ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα, με βάση συγκεκριμένα κριτήρια και προκαθορισμένη στρατηγική αναζήτησης. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται προσπάθεια να εντοπιστούν όλες οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί και αφορούν το συγκεκριμένο αυτό ερευνητικό ερώτημα.(80) Τα βασικά χαρακτηριστικά της συστηματικής ανασκόπησης είναι ο εκ των προτέρων σαφής καθορισμός του ερωτήματος που μελετάται, με τον ταυτόχρονο προσδιορισμό σαφών κριτηρίων αποδοχής ή αποκλεισμού μελετών από την ανασκόπηση. Γι' αυτό και η διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης πρέπει να χαρακτηρίζεται από επαναληψιμότητα, Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης, γίνεται προσπάθεια να εντοπιστούν πιθανές πηγές σφαλμάτων που μπορεί να υπάρχουν σε κάθε επιμέρους μελέτη. Τέλος, η συστηματική ανασκόπηση συνοδεύεται από μια συστηματική παρουσίαση και σύνδεση των ευρημάτων των μελετών που τελικά συμπεριελήφθησαν σε αυτή. Με τη χρήση συστηματικής μεθοδολογίας, ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σφαλμάτων, με αποτέλεσμα να παρέχονται πιο αξιόπιστα συμπεράσματα, σε σύγκριση με άλλες μελέτες βιβλιογραφικής ανασκόπησης.(79, 81, 82)

Η συστηματική ανασκόπηση μπορεί να συνοδεύεται από μεταανάλυση. Ο Glass πρώτος εισήγαγε τον όρο μεταανάλυση στον κλάδο των κοινωνικών επιστημών ως «τη στατιστική ανάλυση μιας μεγάλης συλλογής αποτελεσμάτων από πολλές μεμονωμένες μελέτες, με σκοπό τη συγχώνευση των ευρημάτων».(79) Η μεταανάλυση είναι μια ποσοτικοποιημένη, επιδημιολογική μελέτη που χρησιμοποιείται για να αξιολογηθούν προηγούμενες ερευνητικές μελέτες και να εξαχθούν συμπεράσματα για ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα της βιβλιογραφίας.(79) Ειδικότερα, μέσω της μεταανάλυσης, ενσωματώνονται στην ανασκόπηση σημεία ετερογένειας των μελετών και ποσοτικοποιούνται

τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης, καθιστώντας δυνατή την εξαγωγή καθολικού συμπεράσματος, μέσω στατιστικών αναλύσεων. Τα αποτελέσματα μιας μεταανάλυσης, σε σύγκριση με τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών, μπορούν να παρέχουν μια πιο ακριβή προσέγγιση της επίδρασης που έχει μια θεραπεία ή ένας παράγοντας κινδύνου πάνω σε μια νόσο ή οποιαδήποτε κλινική έκβαση. Το πλεονέκτημα, επομένως, της μεταανάλυσης είναι ότι δίνει τη δυνατότητα συστηματικής και ποσοτικοποιημένης ανασκόπησης πολλών και περίπλοκων μελετών.

Η συστηματική προσέγγιση των ιατρικών γνώσεων με συνοδό προσπάθεια ποσοτικοποίησης της αποτελούν κλάδο της ιατρικής επιστήμης, γνωστό ως «βασισμένη σε ενδείξεις ιατρική» (“evidence-based medicine”). Η «βασισμένη σε ενδείξεις ιατρική» υπαγορεύει αυτήν ακριβώς την ανάγκη να συγκεντρωθεί η υπάρχουσα βιβλιογραφία πάνω σε ένα ζητούμενο, να εξαχθεί ένα συνολικό συμπέρασμα και ληφθούν αποφάσεις, ικανές να επηρεάσουν τις κοινές πρακτικές που ακολουθούνται σε διάφορους τομείς άσκησης της ιατρικής επιστήμης.(83, 84) Επομένως, η μεταανάλυση, δηλαδή ο κλάδος αυτός της στατιστικής που επιχειρεί την συγχώνευση συμπερασμάτων από διάφορες ανεξάρτητες μελέτες επί του ίδιου ερωτήματος, διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στη διαχείριση των ιατρικών πληροφοριών. Αυτός είναι και ο λόγος που, ιεραρχικά, βρίσκεται στην κορυφή της πυραμίδας της ιατρικής έρευνας, εξασφαλίζοντας αξιοπιστία και ελαχιστοποίηση των πιθανών σφαλμάτων. Δεδομένης, λοιπόν, της ανάγκης να συγχωνευτούν ευρήματα από πληθώρα μελετών και να εξαχθούν καθολικά συμπεράσματα, η διεξαγωγή μετααναλύσεων είναι διαδικασία θεμιτή, που συμβάλλει στην ομαδοποίηση της σχετικής βιβλιογραφίας και στην ενσωμάτωση των γνώσεων στην ιατρική πρακτική.

## ΣΚΟΠΟΣ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μεταανάλυσης είναι να προσδιορίσει την επίπτωση της συμπτωματικής cCMV λοίμωξης στη γέννηση, της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας (ετερόπλευρης και αμφοτερόπλευρης) και των διαταραχών της νευροανάπτυξης σε παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με πρωτοπαθή και μη πρωτοπαθή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Στο πλαίσιο αυτής της εργασίας, γίνεται μια προσπάθεια να συγκεντρωθούν οι επιμέρους μελέτες με το εν λόγω ερευνητικό ερώτημα και να συγχωνευθούν με σκοπό την εξαγωγή ενός κοινού και πιο αξιόπιστου συμπεράσματος. Απώτερος σκοπός είναι να ενισχυθεί η ήδη πλούσια βιβλιογραφία με πολύτιμα συμπεράσματα όσον αφορά το αν το ανοσιακό προφίλ της εγκύου στην αρχή της εγκυμοσύνης οφείλει να αλλάξει το τρόπο με τον οποίο προσεγγίζεται η CMV λοίμωξη κατά τη διάρκειά της. Επιπρόσθετα, η εργασία αυτή αποσκοπεί στο να προσφέρει δεδομένα σχετικά με την αναγκαιότητα προσυμπτωματικού ελέγχου όλων των νεογνών για cCMV λοίμωξη καθώς και σχετικά με την αναγκαιότητα ελέγχου των εγκύων για λοίμωξη από CMV, ανεξαρτήτως του ανοσιακού τους προφίλ στην αρχή της εγκυμοσύνης.

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Για τους σκοπούς αυτής της μεταανάλυσης, ακολουθήθηκε αυστηρά το πρωτόκολλο, που αφορά στις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετααναλύσεις. Το PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis-Παράρτημα 1) προσέφερε πολύτιμες κατευθυντήριες γραμμές για τη διεκπεραίωση και των δύο φάσεων της μελέτης.(85-87)

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline και Scopus, στο χρονικό διάστημα από Ιανουάριο 1980 έως και Δεκέμβριο 2018, με αλγόριθμο: ((maternal AND (primary OR non-primary) AND (cytomegalovirus OR CMV) AND infection) AND ((congenital AND infection) AND (prognosis OR outcome)). Επιπρόσθετα, με τη χρήση των ίδιων λέξεων κλειδιών, έγινε ανασκόπηση των άρθρων της μηχανής αναζήτησης του Google Scholar. Τέλος, έγινε ανασκόπηση των βιβλιογραφικών αναφορών των σχετικών με το ερώτημα της παρούσης εργασίας άρθρων. Με τους τρόπους αυτούς, κατέστη δυνατόν να εντοπιστούν όχι μόνο οι μελέτες σε δύο από τις σημαντικότερες πλατφόρμες επιστημονικών δημοσιεύσεων αλλά και μελέτες οι οποίες πιθανόν να είχαν διαφύγει της αρχικής ανασκόπησης, καθώς και γκρίζα βιβλιογραφία.

Οι μελέτες που επρόκειτο να εισαχθούν στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση αφορούσαν νεογνά με συγγενή CMV λοίμωξη. Το αντικείμενο των μελετών ήταν η συμπτωματική νεογνική νόσος καθώς και η μακροπρόθεσμη έκβαση ανεξαρτήτως σοβαρότητας. Η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση έγινε για τουλάχιστον 1 έτος και ο αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα ήταν ίσος ή μεγαλύτερος του 5. Τα συμπτώματα στη γέννηση τα οποία συσχετίστηκαν με συγγενή CMV λοίμωξη περιελάμβαναν ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, μικροκεφαλία, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, δρομβοπενία ή πετέχειες, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, ηπατίτιδα, ανωμαλίες στην απεικόνιση του εγκεφάλου (αποτιτανώσεις, περικοιλιακή υπερηχογένεια, κοιλιομεγαλία, παρουσία υποεπενδυματικών κύστεων, επίταση των φλοιοραβδωτών αγγείων). Στα συμπτώματα στη γέννηση καταχωρήθηκε και η παρουσία νευροαισθητήριας βαρηκοΐας στη νεογνική ηλικία, αξιολογούμενη μέσω ακουστών προκλητών δυναμικών εγκεφαλικού στελέχους (ABRs/BERA), μέσω δοκιμασιών παρατήρησης, ακκομετρία οπτικής ενίσχυσης ή μέσω παιχνιδοακκομετρίας. Η μακροπρόθεσμη έκβαση των νεογνών που μολύνθηκαν συγγενώς με κυτταρομεγαλοϊό αξιολογήθηκε πρωτίστως στη βάση της νευροασθητήριας βαρηκοΐας και της αμφοτερόπλευρης νευροαισθητήριας

βαρηκοΐας, εκτιμώμενη μέσα από δοκιμασίες ειδικά σχεδιασμένες ανά ηλικιακή ομάδα (ABRs και BERA). Δευτερευόντως, εξετάστηκαν συγκεκριμένες νευρολογικές επιπλοκές. Αυτές περιλάμβαναν την ψυχοκινητική καθυστέρηση και τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές, η διάγνωση των οποίων βασίστηκε στην αναπτυξιολογική κλίμακα του Griffiths, στη μέτρηση του δείκτη ευφυΐας και/ή σε άλλες αναπτυξιολογικές δοκιμασίες(88). Δεδομένου ότι ελάχιστα άρθρα από την ανασκοπηθείσα βιβλιογραφία περιέγραφαν λεπτομερώς το βαθμό της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, παραδέτοντας απώλεια Decibel (DB), θεωρήθηκε ορδότερο, για το σκοπό της παρούσας ανάλυσης, να ληφθεί ως σοβαρή η αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρυκοΐα.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τη μητρική αλλά και για τη νεογνική λοίμωξη καθορίστηκαν βάσει της επιστημονικής βιβλιογραφίας. Όσον αφορά στη διάγνωση της CMV λοίμωξης στη μητέρα, αυτή βασίστηκε σε αποτελέσματα ορολογικών μεθόδων. Για τη διάγνωση της πρωτοπαδούς λοίμωξης της μητέρας, προϋπόθεση ήταν είτε η ορομετατροπή, δηλαδή η απουσία IgG ειδικών αντισωμάτων στην αρχή της εγκυμοσύνης ή λίγο πριν τη σύλληψη και η θετικοποίησή τους σε επόμενο ορολογικό έλεγχο, είτε η παρουσία IgM και χαμηλής συγγένειας IgG ειδικών αντισωμάτων. Καταχρηστικά, ελήφθησαν ως πρωτοπαθείς οι περιπτώσεις στις οποίες σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν παρούσες IgG αλλά και IgM ανοσοσφαιρίνες. Οι λοιμώξεις αυτές, στην πραγματικότητα, είναι πιθανά αλλά όχι σίγουρα πρωτοπαθείς, δεδομένου ότι τα ειδικά IgM αντισώματα μπορούν να παραμείνουν θετικά έως και για 6 μήνες μετά την αρχική λοίμωξη. Η διάγνωση της μη πρωτοπαδούς λοίμωξης από CMV στην εγκυμοσύνη τίθετο είτε με την παρουσία IgG αντισωμάτων υψηλής συγγένειας στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είτε με την παρουσία IgG και την απουσία IgM αντισωμάτων τις πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης και θετικοποίηση των IgM σε επόμενο έλεγχο. Για τη διάγνωση της λοίμωξης στο νεογνό, η ανίχνευση του ιού με καλλιέργεια ή με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) σε δείγματα σιέλου ή ούρων του νεογνού έδετε

η διάγνωση συγγενούς CMV λοίμωξης. Το δείγμα πρέπει να έχει ληφθεί μέσα στις πρώτες 2-3 εβδομάδες ζωής του νεογνού, για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να εκλάβουμε ως συγγενή μια λοίμωξη που συνέβη μέσω οριζόντιας μετάδοσης του ιού περιγεννητικά.

Μελέτες με ημερομηνία δημοσίευσης πριν την 1/1/1980, όπως και μελέτες με διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων μικρότερη των 12 μηνών δεν συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση και μεταανάλυση. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη 5 ή λιγότερων συμμετεχόντων σε μια τουλάχιστον από τις δύο ομάδες αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού της μελέτης.

Η εισαγωγή του αλγορίθμου σε καθεμία από τις βάσεις δεδομένων απέδωσε συνολικά 552 άρθρα που θα μπορούσαν εν δυνάμει να συσχετίζονται με το θέμα, 109 άρθρα από τις μηχανές αναζήτησης των Medline και Scopus και 443 άρθρα από την ανασκόπηση των λοιπών πηγών και βιβλιογραφικών αναφορών . Από τα 552 αυτά άρθρα, τα 150 περιλαμβάνονταν σε παραπάνω από μια βάσεις δεδομένων. Τελικά, ανασκοπήθηκαν συνολικά 402 άρθρα.

Η διαδικασία επιλογής έγινε σε δύο βήματα. Στο πρώτο βήμα, από τον τίτλο και το κείμενο της περίληψης, αποκλείστηκαν όσες μελέτες δεν ήταν συναφείς με το υπό μελέτη ζήτημα, καθώς και αυτές που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής ή ίσχυε κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού. Μέσω του πρώτου βήματος, απορρίφθηκαν συνολικά 125 άρθρα. Στο δεύτερο βήμα, για τις μελέτες που αποφασίστηκε πως είναι συναφείς για το ερευνητικό θέμα ή αυτές στις οποίες δεν επαρκούσαν ο τίτλος και η περίληψη για να εισαχθούν στη μελέτη ή να αποκλειστούν, έγινε πλήρης ανάγνωση των άρθρων για να ληφθεί η τελική απόφαση. Με την ολοκλήρωση του δεύτερου βήματος, δεύτερος ερευνητής επιβεβαίωσε ή διέψευσε την αρχική επιλογή, μετά από ανάγνωση των επιλεγμένων μελετών. Με την ολοκλήρωση της ανασκόπησης, δεκατρία άρθρα πληρούσαν τις προϋποθέσεις ένταξης στην συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση. Ωστόσο, από τη μεθοδολογία των επιμέρους μελετών διαπιστώθηκε ότι τέσσερα από τα άρθρα περιλάμβαναν πληθυσμούς που αλληλεπικαλύπτονταν. Με βάση τη μεθοδολογία που αποφασίστηκε να

ακολουθηθεί στην παρούσα ανάλυση, εντάχθηκαν στη μελέτη τα άρθρα εκείνα που ήταν πιο πρόσφατα ή είχαν μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων. Ως εκ τούτου, τελικά στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση εντάχθηκαν συνολικά εννέα μελέτες.

Στο Παράρτημα 2 φαίνεται το ροόγραμμα της συστηματικής ανασκόπησης μέχρι να εντοπιστούν οι εννέα μελέτες που τελικά συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση.

Στο επόμενο στάδιο, πραγματοποιήθηκε η ανάσυρση των δεδομένων από τα αποτελέσματα των επιλεγμένων μελετών, στην οποία ελήφθησαν υπόψιν τόσο ο σκοπός της μελέτης όσο και η επικείμενη ανάλυση που θα μπορούσε να λάβει χώρα. Στο τέλος της ανάσυρσης, έγινε έλεγχος από δεύτερο ερευνητή. Ακολούθως, έγινε ποιοτική σύνθεση των δεδομένων για τη συστηματική ανασκόπηση και ποσοτική σύνθεση για τη διενέργεια μεταανάλυσης αυτών. Τέλος ακολούθησε ερμηνεία των αποτελεσμάτων και συζήτηση.

Για κάθε δημοσίευση, συγκεκριμένες παράμετροι συγκεντρώθηκαν από τα αποτελέσματα της μελέτης, εάν αυτές ήταν διαθέσιμες και αναφέρονταν. Καταγράφηκε το έτος δημοσίευσης, η τοποθεσία, ο σχεδιασμός της μελέτης και η περίοδος που πραγματοποιήθηκε η μελέτη. Κατόπιν, καταγράφηκε ο αριθμός των νεογνών που γεννήθηκαν μετά από πρωτοπαθή και μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη, καθώς και η διάρκεια παρακολούθησης τους. Επιπρόσθετα, για καθεμιά από τις δυο ομάδες νεογνών που αναφέρθηκαν, καταγράφηκε το ποσοστό των νεογνών με συμπτωματική νεογνική νόσο και το ποσοστό αυτών που, κατά την τελευταία συνάντηση παρακολούθησης, εμφάνισαν νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και/ή άλλα νευρολογικά προβλήματα. Στο στάδιο αυτό και στις μελέτες με ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικό με το ζήτημα της παρούσας εργασίας, των οποίων τα δεδομένα ήταν ελλιπή, έγινε επικοινωνία με τη συγγραφική ομάδα κάθε μελέτης, με σκοπό την εξασφάλιση αναλυτικότερων αποτελεσμάτων και περιγραφικών στατιστικών στοιχείων από τις συγκεκριμένες



μελέτες. Στις περίπτωση που δεν υπήρχε απάντηση μέσα σε ένα μήνα από την αρχική προσπάθεια επικοινωνίας, εστάλη ένα δεύτερο mail υπενθύμισης.

#### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Τα συγκεντρωτικά Odds Ratios (ORs)<sup>1</sup> και τα 95% Όρια Αξιοπιστίας [Confidence Interval (CI)] για όλες τις εκβάσεις υπολογίστηκαν με τη χρήση του υποδείγματος σταθερών επιδράσεων Mantel-Haenszel (MH). Επιπλέον, τα συγκεντρωτικά ποσοστά των συμπτωματικών νεογνών υπολογίστηκαν και για τις δύο ομάδες (πρωτοπαθής μητρική CMV λοίμωξη και μη πρωτοπαθής μητρική CMV λοίμωξη) με τη χρήση υποδείγματος σταθερών επιδράσεων και υποδείγματος τυχαίων επιδράσεων, όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Η ετερογένεια εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το I<sup>2</sup> statistic, με μια τιμή  $\geq 60\%$  να αντιπροσωπεύει ένα υψηλό επίπεδο ετερογένειας. Τα πιθανά σφάλματα δημοσίευσης αναδύθηκαν με το Egger's bias test και με Funnel plot.

Συμπληρωματική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την εκάστοτε παράλειψη μιας μελέτης, με σκοπό να εκτιμηθεί εάν ορισμένες επιλεγμένες μελέτες επηρέαζαν σημαντικά τα αποτελέσματα της μεταανάλυσης και της ετερογένειας. Οι συγκεντρωτικές επιδράσεις επαναπροσδιορίστηκαν μετά την εξαίρεση τέτοιων μελετών.

Επιπρόσθετα, εφαρμόστηκαν μοντέλα επαναπαλινδρόμησης με σκοπό να προσδιοριστεί οποιαδήποτε παράμετρος θα μπορούσε να επηρεάζει το αποτέλεσμα (όπως η διάρκεια παρακολούθησης μετά τη γέννηση).

Όλες οι αναλύσεις στρωματοποιήθηκαν ανάλογα με τον τύπο του screening που εφαρμόστηκε σε καθεμία από τις μελέτες.

Η στατιστική μεταανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό λογισμικό STATA SE.

---

<sup>1</sup> Odds Ratio (OR): Σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο υπό μία συνθήκη A (πρωτοπαθής λοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη) προς τον λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί το ίδιο ενδεχόμενο υπό μια άλλη συνθήκη B (μη πρωτοπαθής λοίμωξη της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης)

## ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Από τη συστηματική ανασκόπηση των βάσεων δεδομένων και των μηχανών αναζήτησης, καθώς και από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικών άρθρων τα οποία εντοπίστηκαν στην αρχική ανασκόπηση, δεκατρία άρθρα πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να ενταχθούν στη μελέτη. (58, 74-76, 89-97) Ωστόσο, μετά την απόρριψη των άρθρων που αφορούσαν αλληλεπικαλυπτόμενους πληθυσμούς, εννέα άρθρα κρίθηκαν κατάλληλα για την ένταξη στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση.(58, 75, 76, 89-94) Επιπλέον, είχαν αποκλειστεί τρεις μελέτες στις οποίες ο αριθμός των συμμετεχόντων σε μία τουλάχιστον από τις δύο ομάδες ήταν μικρότερος του 5.(98-100)

Στο Παράρτημα 3 δίδεται συγκεντρωτικός πίνακας των μελετών που κρίθηκαν κατάλληλες για τη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση. Πρόκειται για μελέτες κοορτής, στις οποίες το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα της συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό μελετήθηκε προοπτικά στις ομάδες των παιδιών που μολύνθηκαν συγγενώς. Σε τέσσερις από τις εννέα μελέτες, οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν μετά από προσυμπτωματικό έλεγχο νεογνών. Σε μια μελέτη, ο προσυμπτωματικός έλεγχος αφορούσε τόσο εγκύους όσο και νεογνά, ενώ υπήρχαν δύο μελέτες, στις οποίες εφαρμόστηκε έλεγχος και προοπτική παρακολούθηση μόνο συμπτωματικών νεογνών και μια μελέτη στην οποία παρακολούθηθηκαν μόνο ασυμπτωματικά νεογνά.

Η πλειοψηφία των μελετών διεξήχθησαν στην Ευρώπη, με εξαιρέσεις μια μελέτη που αφορούσε πληθυσμό του Ισραήλ και μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αλαμπάμα των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 1980 και 2018 και συνολικά περιλάμβαναν 879 συμμετέχοντες. Ο αριθμός των παιδιών με συγγενή CMV λοίμωξη μετά από πρωτοπαθή και μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας κατά τη διάρκεια της

κύησης ήταν 565 και 314, αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια μακροπρόθεσμης παρακολούθησης των συμμετεχόντων υπολογίστηκε στα 4 χρόνια, με ένα εύρος που κυμάνθηκε από 12 μήνες έως 9,5 χρόνια.

Οι εννέα μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση αξιολογήθηκαν με βάση την κλίμακα Newcastle Ottawa (Παράρτημα 4<sup>A</sup>), διαμορφωμένη για μελέτες κοορτής. Οι μελέτες έλαβαν συνολικά βαθμολογία 6-7, με εξαίρεση τη μελέτη των Ville-Lequeux et al.(91), η οποία έλαβε βαθμολογία 5, λόγω μη προοπτικής παρακολούθησης των συμμετεχόντων της και παροχής δεδομένων μόνο για τη νεογνική νόσο (Παράρτημα 4<sup>B</sup>). Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη του Preece (89), δεν διασαφηνίζονται τα κριτήρια βάσει των οποίων προσδιορίστηκε ο τύπος μητρικής λοίμωξης, καθώς και το χρονικό διάστημα μακροπρόθεσμης παρακολούθησης. Επιπρόσθετα, σε καμία από τις μελέτες δεν διευκρινίζεται εάν η προοπτική παρακολούθηση των παιδιών βασίστηκε σε τυφλή μέθοδο, δηλαδή εάν ο ιατρός που την ανέλαβε είχε πρόσβαση στον τύπο μητρικής λοίμωξης ή όχι.

Όσον αφορά στην ανάγκη πρόσβασης σε επιπλέον δεδομένα, αυτή προέκυψε στην περίπτωση έξι άρθρων. Τελικά, οι τέσσερις από τους έξι συγγραφείς ανταποκρίθηκαν στο αίτημα για διευκρινίσεις. Από τις τέσσερις απαντήσεις, οι τρεις παρείχαν στοιχεία, τα οποία προστέθηκαν στα ήδη υπάρχοντα δεδομένα. Η τέταρτη απάντηση αφορούσε σε στοιχεία του εν λόγω κέντρου αναφοράς, πιο πρόσφατα και ακόμη μη δημοσιευμένα, γι' αυτό και δεν αξιοποιήθηκαν στην ανάλυση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΣΗΣ

Το συγκεντρωτικό ποσοστό των συμπτωματικών νεογνών των οποίων η μητέρα είχε πρωτοπαθή CMV λοίμωξη στην εγκυμοσύνη ήταν 0.23 (95% CI [0.06-0.41],  $p=0.01$ , Παράρτημα 5<sup>A</sup>) και το αντίστοιχο ποσοστό για τα νεογνά των

μητέρων που είχαν μη πρωτοπαθή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν 0.26 (95% CI [0.04-0.47],  $p=0.02$ , Παράρτημα 5<sup>B</sup>).

Το συγκεντρωτικό Odds Ratio (OR) για τα συμπτωματικά νεογνά όταν συμπεριελήφθησαν όλες οι μελέτες με διαθέσιμα στοιχεία ήταν 0.83 και δεν έφθανε τη στατιστική σημαντικότητα (95% CI: 0.55-1.27,  $p=0.397$ , Παράρτημα 6<sup>A</sup>). Κάτι τέτοιο υποδηλώνει ότι ανεξάρτητα από το αν η μητέρα είχε Π ή ΜΠ CMV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της, ο κίνδυνος το νεογνό που θα γεννηθεί να είναι συμπτωματικό είναι ο ίδιος. Η ετερογένεια αυτών των μελετών ήταν πολύ χαμηλή (0.55%,  $p=0.053$ ).

Η μεταανάλυση πραγματοποιήθηκε επίσης μετά την απόσυρση μιας μελέτης χαμηλής βαρύτητας. Πρόκειται για τη μελέτη των Lereuz-Ville και συν.(91), η οποία αφαιρέθηκε λόγω του μεγάλου εύρους στα όρια αξιοπιστίας του αποτελέσματός της και λόγω της βαθμολογίας της βάσει της κλίμακας Newcastle-Ottawa. Με την αφαίρεση της μελέτης των Lereuz-Ville και συν., το συγκεντρωτικό OR ήταν 0.81 και παρέμενε στατιστικά μη σημαντικό (95% CI [0.52; 1.26],  $p=0.341$ , Παράρτημα 6<sup>B</sup>).

Εκτός αυτού, εκτιμήθηκαν συγκεκριμένες εκβάσεις (νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, άλλα νευρολογικά συμβάματα). Δεν εντοπίστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στις πιθανότητες να αναπτυχθεί οποιοδήποτε από αυτά τα ευρήματα στα νεογνά των δύο ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, το συγκεντρωτικό OR για τη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα ήταν 0.80 (95% CI [0.54-1.20],  $p=0.282$ , Παράρτημα 7<sup>A</sup>). Το OR για την αμφοτερόπλευρη βαρηκοΐα ήταν 0.66 (95% CI [0.30-1.42],  $p=0.283$ , Παράρτημα 8<sup>A</sup>). Το OR για άλλα νευρολογικά προβλήματα, όπως μικροκεφαλία, νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση, μαθησιακές δυσκολίες και διαταραχές συμπεριφοράς ήταν 0.85 (95% CI [0.52-1.39],  $p=0.518$ , Παράρτημα 9<sup>A</sup>).

Επιπρόσθετα, πιθανά σφάλματα δημοσίευσης για τη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, την αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και για άλλες νευρολογικές εκβάσεις παραστάθηκαν γραφικά με funnel plots (Παραρτήματα

7<sup>B</sup>–9<sup>B</sup>) και εκτιμήθηκαν με τη χρήση του Egger's bias test. Από τη στατιστική ανάλυση, δεν εντοπίστηκε κανένα σφάλμα δημοσίευσης (Egger's bias test  $p=0.874$ ,  $p=0.263$  και  $p=0.899$ , αντίστοιχα).

Ο τρόπος με τον οποίο πραγματοποιήθηκε ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening), και πιο συγκεκριμένα το εάν πραγματοποιήθηκε στις μητέρες ή στα νεογνά, διαφέρει μεταξύ των μελετών. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να δημιουργήσει συστηματικό σφάλμα, ενισχύοντας την επίπτωση CMV-σχετιζόμενης νοσηρότητας σε cCMV μολυσμένα νεογνά που γεννιούνται μετά από μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη. Στην προσπάθεια να αποκλειστεί η περίπτωση τέτοιου σφάλματος, έγινε ξεχωριστή στατιστική ανάλυση των μελετών ανάλογα με τη μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου που εφάρμοσαν. Δεδομένου ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος όλων των νεογνών είναι η μέθοδος εκείνη που ελαχιστοποιεί την πιθανότητα σφάλματος, αξίζει να σημειωθεί ότι η μεταανάλυση όλων των μελετών που ακολούθησαν το συγκεκριμένο σχεδιασμό καταδεικνύει ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εμφάνιση συμπτωματικής νεογνικής νόσου και μακροπρόθεσμων επιπλοκών ανάμεσα σε νεογνά που γεννήθηκαν μετά από πρωτοπαθή ή μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη (Παραρτήματα 10<sup>A</sup> – 10<sup>A</sup>).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μεταανάλυσης ήταν να εξετάσει το εάν η λοίμωξη της μητέρας από CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (πρωτοπαθής ή μη πρωτοπαθής) συσχετίζεται με συμπτωματική cCMV λοίμωξη στη γέννηση καθώς και με την επίπτωση και τη σοβαρότητα της νευροαισθητήριας βαρυκοΐας και των διαταραχών της νευροανάπτυξης στη μετέπειτα ζωή.

Τα αποτελέσματα της υποδεικνύουν ότι η επίπτωση της συμπτωματικής λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό στη γέννηση δεν εξαρτάται από το εάν η

μητέρα μολύνθηκε πρωτοπαδώς ή μη πρωτοπαδώς από CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της. Με άλλα λόγια, το ανοσολογικό προφίλ της μητέρας έναντι στο CMV πριν την εγκυμοσύνη, άνοση ή επίνωση, δεν συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με την επίπτωση συμπτωματικής νόσου στο συγγενώς μολυσμένο νεογνό. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος νευροαισθητήριας βαρηκοΐας καθώς και άλλων νευρολογικών επιπλοκών δεν διαφέρουν ανάμεσα στα συγγενώς μολυσμένα παιδιά που γεννήθηκαν μετά από πρωτοπαδή ή μη πρωτοπαδή λοίμωξη της μητέρας τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εξίσου σημαντικό σκέλος της συστηματικής ανασκόπησης και μεταανάλυσης είναι η μελέτη της αμφοτερόπλευρης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας, ως αντιπροσωπευτική εκδήλωση σοβαρής βαρηκοΐας στα συγγενώς μολυσμένα από κυτταρομεγαλοϊό παιδιά. Η ανάλυση των επιμέρους μελετών καταδεικνύει ότι η επίπτωση της δεν διαφοροποιείται στις δύο ομάδες συγγενώς μολυσμένων παιδιών

Παρά το γεγονός ότι το φορτίο συγγενούς CMV νόσου που αποδίδεται σε ΜΠ CMV λοίμωξη της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σημαντικό, η συσχέτιση μεταξύ μητρικής μη πρωτοπαδούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό και CMV-σχετιζόμενης βαρηκοΐας δεν αποτέλεσε το αντικείμενο των αρχικών μελετών (95, 101). Ωστόσο, από το 1980 και μετά, όλο και περισσότερες μελέτες συγκρίνουν τον επιπολασμό της συμπτωματικής CMV νεογνικής νόσου σε νεογνά που γεννήθηκαν μετά από πρωτοπαδή ή μη πρωτοπαδή λοίμωξη της μητέρας τους στην εγκυμοσύνη (75, 76, 90-94, 96, 97, 102). Αρχικά, ο Stagno και οι συνεργάτες του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρωτοπαδής λοίμωξη της εγκύου από κυτταρομεγαλοϊό έχει πιο σοβαρές επιπτώσεις στο νεογνό σε σύγκριση με τη μη πρωτοπαδή (65). Επιπλέον, ο Fowler, στη μελέτη του που δημοσιεύτηκε το 1992, συμπέρανε ότι η πρωτοπαδής λοίμωξη της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο συμπτωματικής νεογνικής νόσου των συγγενώς μολυσμένων από CMV νεογνών τους και με χειρότερη μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών, όσον αφορά στη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (102). Παρά ταύτα, όταν η ίδια ερευνητική ομάδα επέκτεινε τη

μελέτη της και αύξησε τον αριθμό των παιδιών που παρακολουθούνταν στο ίδιο κέντρο αναφοράς, οι αναλύσεις που δημοσιεύτηκαν ανέδειξαν ότι η έκβαση της συγγενούς CMV λοίμωξης δεν φαίνεται να εξαρτάται από το ανοσιακό προφίλ της εγκύου έναντι του κυτταρομεγαλοϊού, και κατ' επέκταση δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τον τύπο της μητρικής CMV λοίμωξης (77). Η ερευνητική ομάδα της Ross δημοσίευσε το 2006 τα πιο πρόσφατα δεδομένα που αφορούν στο συγκεκριμένο κέντρο από το 1980 (76). Το ερώτημα που προκύπτει αφορά στην διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις πρώτες και τις πιο πρόσφατες μελέτες, κάτι που μπορεί να αποδίδεται είτε σε βελτίωση των διαγνωστικών τεχνικών, είτε σε πιο ακριβή κατηγοριοποίηση της μητρικής CMV λοίμωξης. Ο Ahlfors και οι συνεργάτες του επίσης δημοσίευσαν τα δεδομένα τους, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η σοβαρή κώφωση στα παιδιά με cCMV λοίμωξη μπορεί να είναι εξίσου επακόλουθο πρωτοπαδούς ή μη πρωτοπαδούς λοίμωξης της μητέρας στην εγκυμοσύνη (96). Τα δεδομένα της δημοσίευσης του Ahlfors συμπεριελήφθησαν, 30 χρόνια μετά, στη δημοσίευση του Townsend και των συνεργατών του, οι οποίοι συγκέντρωσαν δεδομένα τόσο από τη Σουηδία όσο και από το Ηνωμένο Βασίλειο (75). Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν μετά από στατιστική επεξεργασία των στοιχείων που είχαν στη διάθεσή τους ήταν ότι η μη πρωτοπαδής CMV λοίμωξη της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνεισφέρει ισάξια στο φορτίο της νοσηρότητας από συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό.

Μια συνάντηση Ευρωπαίων επιστημόνων, τα συμπεράσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν το 2017, συστήνει ότι μόνο τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με πρωτοπαδή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο στη γέννηση.(78) Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψιν τις μελέτες που προαναφέρθηκαν καθώς και σχετικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, στην ίδια συνάντηση, τονίζεται η αναγκαιότητα για περαιτέρω έρευνα στις κυήσεις εκείνες, όπου οι έγκυος είναι άνοση για τον CMV πριν την εγκυμοσύνη. (78) Πολλοί ειδικοί στον τομέα των συγγενών λοιμώξεων έχουν κατά καιρούς τονίσει την ανάγκη να εστιάσει η

επιστημονική κοινότητα το ενδιαφέρον της στη μη πρωτοπαθή μητρική λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (103). Την ίδια στιγμή, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, υψηλότερα ποσοστά cCMV λοίμωξης παρατηρούνται σε χώρες, όπου οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι σε υψηλό ποσοστό άνοσες για τον κυτταρομεγαλοϊό. Με άλλα λόγια, ο επιπολασμός της cCMV λοίμωξης είναι ευθέως ανάλογος της ορομετατροπής της μητέρας (5, 32, 72, 104).

Τα δεδομένα που υπάρχουν στη σύγχρονη βιβλιογραφία, στα οποία έρχεται να προστεθεί και η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση, υπαγορεύουν την αναγκαιότητα να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση και η ενημέρωση για τη συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. Η αναγκαιότητα αυτή, με βάση τους σύγχρονους προβληματισμούς, καθίσταται επιτακτική σε χώρες με υψηλά ποσοστά ανοσίας έναντι στον CMV. Πρόκειται για χώρες, στις οποίες ο πληθυσμός, και επομένως οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, σε ένα μεγάλο ποσοστό, έχουν νοσήσει από CMV σε νεαρή ηλικία. Παρά τις, σε κάθε περίπτωση, μη ευνοϊκές και μη αναστρέψιμες επιπτώσεις που μπορεί να έχει η cCMV λοίμωξη, η πλειοψηφία των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας δεν είναι ενήμερες και ευαισθητοποιημένες για τον κυτταρομεγαλοϊό και τη σχετιζόμενη με αυτόν έκβαση (32). Ο Jeon και οι συνεργάτες του, σε σχετική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2005, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μόνο το 22% των γυναικών είχαν ενημέρωση για τον CMV και ένα ακόμη μικρότερο ποσοστό γνώριζαν μέτρα πρόληψης της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (105). Τα δεδομένα αυτά συμπληρώνει μια επιτυχής έρευνα από την HealthStyles™, σύμφωνα με την οποία, το ποσοστό των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, οι οποίες «είχαν ακουστά» τον CMV μειώθηκε από 14% το 2005 σε 13% το 2010 και σε 9% το 2015-2016 (14, 106, 107). Στον ευρωπαϊκό χώρο, παρά τα κενά που αναμφισβήτητα υπάρχουν όσον αφορά στην πληροφόρηση για τον CMV, τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονται ευρέως από 13 έως 60% (108-110) Την ίδια στιγμή, οι εργαζόμενοι στους χώρους παροχής υγείας φαίνεται να έχουν



ανεπαρκή ενημέρωση, όσον αφορά στη συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και στα μέτρα πρόληψης αυτής. Συνεπώς, η συμβουλευτική που παρέχουν στις έγκυες γυναίκες είναι ελλιπής (32, 106, 111-115).

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας διαφοροποιούνται από μια προηγούμενη μεταανάλυση στο ίδιο ζήτημα, η οποία πραγματοποιήθηκε από τον De Vries και τους συνεργάτες του και δημοσιεύτηκε το 2013 (116). Το κύριο συμπέρασμα στη συγκεκριμένη ανασκόπηση και μεταανάλυση ήταν ότι η μη πρωτοπαθής λοίμωξη της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο συγγενούς λοίμωξης του εμβρύου καθώς και CMV-σχετιζόμενης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας (116, 117). Οι συγγραφείς, στην προσπάθειά τους να ερμηνεύσουν αυτό το εύρημα, ανέπτυξαν ένα μοντέλο βάσει του οποίου τα επίνουσα άτομα, και κατ' επέκταση και οι επίνουσες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ενδεχομένως βρίσκονται σε μικρότερο κίνδυνο να προσβληθούν από τον ιό, γεγονός που οφείλεται τόσο στην χαμηλότερη μεταδοτικότητα του κυτταρομεγαλοϊού στους πληθυσμούς αυτούς όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και συνιστώσες συμπεριφοράς (116, 118, 119). Αυτή η υπόθεση υποστηρίχτηκε από αρκετούς ερευνητές τα προηγούμενα χρόνια, σε μια προσπάθεια να ερμηνεύσουν την ανοδική τάση στην επίπτωση συγγενούς λοίμωξης από CMV μετά από μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη (116, 118, 119).

Ωστόσο, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι της δημοσίευσης του De Vries και των συνεργατών του. Αρχικά, περιλαμβάνει εννέα μελέτες έναντι επτά μελετών που περιλαμβάνει η μεταανάλυση του De Vries. Κατ' επέκταση, ο αριθμός συμμετεχόντων είναι σαφώς μεγαλύτερος. Η μεταανάλυση που δημοσιεύτηκε από τον De Vries το 2013 είχε συνολικά 704 συμμετέχοντες, 416 στην ομάδα συγγενώς μολυσμένων παιδιών που γεννήθηκαν μετά από πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας τους στην εγκυμοσύνη και 290 στην ομάδα συγγενώς μολυσμένων παιδιών που γεννήθηκαν μετά από μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας τους στην εγκυμοσύνη. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση,

ο αριθμός των συμμετεχόντων ανέρχεται στους 879 και ο αριθμός των παιδιών με cCMV λοίμωξη μετά από πρωτοπαθή και μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης σε 565 και 314, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, η μεταανάλυση των De Vries και συν. περιλαμβάνει δύο μελέτες (Fowler et al., 1992 και Ross et al., 2006) οι οποίες αφορούν στο ίδιο κέντρο αναφοράς για τον CMV, στο πανεπιστήμιο της Alabama, και οι οποίες πραγματοποιήθηκαν αλληλεπικαλυπτόμενα χρονικά διαστήματα, με αποτέλεσμα να ελλοχεύει ο κίνδυνος αλληλεπικάλυψης πληθυσμών. Ο ίδιος κίνδυνος απορρέει από το γεγονός ότι ο De Vries περιλαμβάνει στη μεταανάλυση του δύο μελέτες του Foulon και των συνεργατών του που δημοσιεύτηκαν την ίδια χρονιά σε δύο διαφορετικά επιστημονικά περιοδικά. Η προσπάθεια που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση να εντοπιστούν μελέτες που περιλαμβάνουν αλληλεπικαλυπτόμενους πληθυσμούς και να συμπεριληφθεί, από κάθε ομάδα τέτοιων μελετών, μόνο αυτή που περιλαμβάνει πιο πρόσφατα ή πιο πλήρη δεδομένα, καθιστά τα αποτελέσματά της αρκετά αξιόπιστα. Τέλος, είναι η πρώτη φορά που γίνεται προσπάθεια να συσχετιστεί ο τύπος λοίμωξης της μητέρας από κυτταρομεγαλοϊό στην εγκυμοσύνη με τη σοβαρότητα της CMV-σχετιζόμενης βαρηκοΐας στην μετέπειτα ζωή. Ακόμη κι αν, καταχρηστικά και για λόγους που θα αναφερθούν παρακάτω, η σοβαρότητα αυτή αντικατοπτρίζεται στην επίπτωση αμφοτερόπλευρης βαρηκοΐας, η εύρεση μη στατιστικώς σημαντικής συσχέτισης είναι πρωταρχικής σημασίας.

Αναπόφευκτα, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση έχει κάποιους περιορισμούς, που απορρέουν από την ετερογένεια των μελετών όσον αφορά στο σχεδιασμό τους και στα δεδομένα που ανασύρθηκαν από καθεμιά. Κατ'αρχάς, η ποσοτικοποίηση της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας μέσω της απώλειας Decibel (DB) δεν ήταν εφικτή. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι τα δεδομένα για την απώλεια DB δεν ήταν διαθέσιμα σε αρκετές μελέτες και, επιπλέον, η σταδιοποίηση και η αξιολόγηση της σοβαρότητας της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας διέφερε σημαντικά μεταξύ των μελετών. Αυτός

ήταν και ο λόγος για τον οποίο δεν κατέστη δυνατή η στατιστική ανάλυση της σοβαρότητας της βαρηκοΐας με τη χρήση ορίων απώλειας DB. Ένας άλλος περιορισμός της μεταανάλυσης αφορά στη διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης, η οποία ποίκιλλε μεταξύ των μελετών. Παρά το γεγονός ότι παρακολούθηση διάρκειας τουλάχιστον 12 μηνών θεωρήθηκε ικανή και αναγκαία για τη διάγνωση της πλειοψηφίας των μελετούμενων εκβάσεων, το μεγάλο εύρος που παρουσιάζει η διάρκεια παρακολούθησης ανάμεσα στις μελέτες μπορεί να έχει επηρεάσει την ανάδειξη ορισμένων από τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της συγγενούς λοίμωξης από CMV. Επιπλέον, σε δύο από τις εννέα μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση, παρακολουθήθηκαν μακροπόθεσμα μόνο νεογνά με συμπτωματική νεογνική νόσο και σε μια μελέτη μόνο νεογνά με ασυμπτωματική νεογνική νόσο, γεγονός που αναμφισβήτητα αποτελεί περιορισμό της παρούσας ανάλυσης, δεδομένου ότι τα συμπτωματικά νεογνά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τόσο νευροαισθητήριας βαρηκοΐας όσο και γνωσιακών ελλειμμάτων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό αποτελεί την πιο συχνή συγγενή λοίμωξη παγκοσμίως και σημαντικό αίτιο νοσηρότητας τόσο σε αναπτυσσόμενες όσο και σε ανεπτυγμένες χώρες. Μέχρι πρόσφατα, το ενδιαφέρον και η προσοχή συγκεντρώνονταν στην πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας από CMV, στην περίπτωση δηλαδή που η έγκυος ήταν επίνοση στην αρχή της εγκυμοσύνης για τον ιό. Για αυτό και οι κατευθυντήριες οδηγίες θεωρούν απαραίτητο τον έλεγχο των νεογνών μόνο σε περίπτωση συμβατής νεογνικής συμπτωματολογίας ή διάγνωσης πρωτοπαθούς λοίμωξης στην έγκυο. Ωστόσο, η βιβλιογραφία συνεχώς εμπλουτίζεται με δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία η μη πρωτοπαθής λοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη συμβάλλει ισάξια στο φάσμα της συγγενούς λοίμωξης. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση σκοπό είχε να συγκεντρώσει και να μελετήσει συστηματικά τα δεδομένα αυτά, να τα συγχωνεύσει, με απώτερο σκοπό να καταλήξει σε ένα εν δυνάμει γενικό συμπέρασμα. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όχι μόνο στον κίνδυνο συμπτωμάτων στη γέννηση αλλά και στην επίπτωση μακροπρόθεσμων επιπλοκών για τις δύο ομάδες παιδιών, μετά από πρωτοπαθή ή μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας. Από τη στιγμή, λοιπόν, που διαρκώς αναδεικνύεται ο ρόλος της μη πρωτοπαθούς λοίμωξης της εγκύου, η ανάγκη ελέγχου της εγκύου για CMV λοίμωξη αμφισβητείται. Επιπλέον, νέες μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν, ώστε να διασαφηνιστεί τελικά εάν πρέπει να γίνεται μαζικός προσυμπτωματικός έλεγχος των νεογνών για CMV ανεξάρτητα από το ιστορικό CMV λοίμωξης της μητέρας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. La Rosa C, Diamond DJ. The immune response to human CMV. *Future virology*. 2012;7(3):279-93.
2. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in medical virology*. 2010;20(4):202-13.
3. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in medical virology*. 2007;17(4):253-76.
4. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1205-10.
5. Britt WJ. Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *Journal of virology*. 2017;91(15).
6. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Medical microbiology and immunology*. 2008;197(2):65-73.
7. Barbosa NG, Yamamoto AY, Duarte G, Aragon DC, Fowler KB, Boppana S, et al. Cytomegalovirus Shedding in Seropositive Pregnant Women From a High-Seroprevalence Population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;67(5):743-50.
8. Britt WJ. Maternal Immunity and the Natural History of Congenital Human Cytomegalovirus Infection. *Viruses*. 2018;10(8).
9. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Research*. 2018;7:255.
10. Dupont L, Reeves MB. Cytomegalovirus latency and reactivation: recent insights into an age old problem. *Reviews in medical virology*. 2016;26(2):75-89.
11. 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. *Pediatrics*. 2006;118(2):e286-92.
12. Pass RF, Stagno S, Dworsky ME, Smith RJ, Alford CA. Excretion of cytomegalovirus in mothers: observations after delivery of congenitally infected and normal infants. *The Journal of infectious diseases*. 1982;146(1):1-6.
13. Noyola DE, Demmler GJ, Williamson WD, Griesser C, Sellers S, Llorente A, et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. *Congenital CMV Longitudinal Study Group. The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(6):505-10.
14. Cannon MJ, Westbrook K, Levis D, Schleiss MR, Thackeray R, Pass RF. Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus. *Preventive medicine*. 2012;54(5):351-7.

15. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Reviews in medical virology*. 2010;20(5):311-26.
16. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth defects research*. 2017;109(5):336-46.
17. Faix RG. Survival of cytomegalovirus on environmental surfaces. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(4):649-52.
18. Hutto C, Little EA, Ricks R, Lee JD, Pass RF. Isolation of cytomegalovirus from toys and hands in a day care center. *The Journal of infectious diseases*. 1986;154(3):527-30.
19. Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *Journal of virology*. 2000;74(15):6808-20.
20. Nigro G. Maternal-fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2009;22(2):169-74.
21. Ross SA, Arora N, Novak Z, Fowler KB, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(3):386-9.
22. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *The New England journal of medicine*. 2001;344(18):1366-71.
23. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, Novak Z, Wagatsuma VM, Oliveira Pde F, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(3):297 e1-8.
24. Huang ES, Alford CA, Reynolds DW, Stagno S, Pass RF. Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections in women and their infants. *The New England journal of medicine*. 1980;303(17):958-62.
25. Verma S, Weiskopf D, Gupta A, McDonald B, Peters B, Sette A, et al. Cytomegalovirus-Specific CD4 T Cells Are Cytolytic and Mediate Vaccine Protection. *Journal of virology*. 2016;90(2):650-8.
26. Mace M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *Prenatal diagnosis*. 2004;24(11):861-3.
27. Stagno S, Tinker MK, Elrod C, Fuccillo DA, Cloud G, O'Beirne AJ. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *Journal of clinical microbiology*. 1985;21(6):930-5.
28. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;174(1 Pt 1):241-5.

29. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Lanari M, et al. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(3):221 e1-6.
30. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2008;41(3):192-7.
31. Prince HE, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2014;21(10):1377-84.
32. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Seminars in perinatology*. 2018;42(3):149-54.
33. Balcarek KB, Warren W, Smith RJ, Lyon MD, Pass RF. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva. *The Journal of infectious diseases*. 1993;167(6):1433-6.
34. Boppana SB, Smith RJ, Stagno S, Britt WJ. Evaluation of a microtiter plate fluorescent-antibody assay for rapid detection of human cytomegalovirus infection. *Journal of clinical microbiology*. 1992;30(3):721-3.
35. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, Brito RM, Oliveira PF, Coelho TB. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? *J Clin Virol*. 2006;36(3):228-30.
36. Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1984;91(4):307-15.
37. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *Jama*. 1986;256(14):1904-8.
38. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine*. 1985;64(2):100-14.
39. Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, Congenital Cytomegalic Disease Collaborating G. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(6):572-7.
40. Pourrat O, Roblot F, Gombert JM, Pierre F. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(12):1139-40.
41. Forman MS, Vaidya D, Bolorunduro O, Diener-West M, Pass RF, Arav-Boger R. Cytomegalovirus Kinetics Following Primary Infection in Healthy Women. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(10):1523-6.
42. Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Randolph SE, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Impact of cytomegalovirus in organ transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation*. 2006;81(12):1645-52.

43. Steininger C. Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of the immune system. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2007;13(10):953-63.
44. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Jama*. 2008;300(4):413-22.
45. Lachance P, Chen J, Featherstone R, Sligl WI. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open forum infectious diseases*. 2017;4(2):ofx029.
46. Griffiths P, Whitley R, Snyderman DR, Singh N, Boeckh M, International Herpes Management F. Contemporary management of cytomegalovirus infection in transplant recipients: guidelines from an IHMF workshop, 2007. *Herpes : the journal of the IHMF*. 2008;15(1):4-12.
47. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G. Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection. *The Journal of infectious diseases*. 2006;193(6):783-7.
48. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in medical virology*. 2007;17(5):355-63.
49. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Reviews in medical virology*. 2014;24(5):291-307.
50. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57 Suppl 4:S178-81.
51. 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.
52. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(4):380 e1-7.
53. Picone O, Teissier N, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Adle-Biassette H, Martinovic J, et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(6):518-24.
54. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *European journal of pediatrics*. 2006;165(11):773-8.
55. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(2):93-9.
56. 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. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(4):855-9.



57. Bilavsky E, Shahar-Nissan K, Pardo J, Attias J, Amir J. Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(5):433-8.
58. 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. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(1):84-8.
59. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol*. 2008;41(2):57-62.
60. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol*. 2006;35(2):216-20.
61. Revello MG, Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol*. 2011;50(4):303-7.
62. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenatal diagnosis*. 2013;33(8):751-8.
63. Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011;52(3):244-6.
64. Bodeus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstetrics and gynecology*. 1999;93(5 Pt 1):658-60.
65. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *The New England journal of medicine*. 1982;306(16):945-9.
66. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Jama*. 2003;289(8):1008-11.
67. Permar SR, Schleiss MR, Plotkin SA. Advancing Our Understanding of Protective Maternal Immunity as a Guide for Development of Vaccines To Reduce Congenital Cytomegalovirus Infections. *Journal of virology*. 2018;92(7).
68. Maidji E, McDonagh S, Genbacev O, Tabata T, Pereira L. Maternal antibodies enhance or prevent cytomegalovirus infection in the placenta by neonatal Fc receptor-mediated transcytosis. *The American journal of pathology*. 2006;168(4):1210-26.
69. Auerbach MR, Yan D, Vij R, Hongo JA, Nakamura G, Vernes JM, et al. A neutralizing anti-gH/gL monoclonal antibody is protective in the guinea pig model of congenital CMV infection. *PLoS pathogens*. 2014;10(4):e1004060.
70. Chatterjee A, Harrison CJ, Britt WJ, Bewtra C. Modification of maternal and congenital cytomegalovirus infection by anti-glycoprotein b antibody

- transfer in guinea pigs. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183(11):1547-53.
71. Boppana SB, Britt WJ. Antiviral antibody responses and intrauterine transmission after primary maternal cytomegalovirus infection. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(5):1115-21.
72. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(1):86-102.
73. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(4):522-8.
74. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Secondary maternal cytomegalovirus infection--A significant cause of congenital disease. *Pediatrics*. 2001;107(5):1227-8.
75. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(9):1232-9.
76. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(3):332-6.
77. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):55-60.
78. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(12):1205-13.
79. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 2010;14(Suppl 1):29-37.
80. Uman LS. Systematic reviews and meta-analyses. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2011;20(1):57-9.
81. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction*. *Jama*. 1992;268(2):240-8.
82. Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;703:125-33; discussion 33-4.
83. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. *Users' guides to the medical literature*. IX. A method for grading health care

- recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. 1995;274(22):1800-4.
84. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj*. 1996;312(7023):71-2.
85. Page MJ, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement and extensions: a scoping review. *Systematic reviews*. 2017;6(1):263.
86. Panic N, Leoncini E, de Belvis G, Ricciardi W, Boccia S. Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PloS one*. 2013;8(12):e83138.
87. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj*. 2009;339:b2535.
88. Luiz DM, Foxcroft CD, Stewart R. The construct validity of the Griffiths Scales of Mental Development. *Child: care, health and development*. 2001;27(1):73-83.
89. Preece PM, Pearl KN, Peckham CS. Congenital cytomegalovirus infection. *Archives of disease in childhood*. 1984;59(12):1120-6.
90. Hadar E, Dorfman E, Bardin R, Gabbay-Benziv R, Amir J, Pardo J. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):31.
91. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussieres L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(3):398-404.
92. Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, et al. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol*. 2017;96:32-6.
93. Puhakka L, Renko M, Helminen M, Peltola V, Heiskanen-Kosma T, Lappalainen M, et al. Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection - register-based study from Finland. *Infectious diseases*. 2017;49(6):445-53.
94. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1992;90(6):862-6.
95. Ahlfors K, Harris S, Ivarsson S, Svanberg L. Secondary maternal cytomegalovirus infection causing symptomatic congenital infection. *The New England journal of medicine*. 1981;305(5):284.
96. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S, Svanberg L, Holmqvist R, Lernmark B, et al. Congenital cytomegalovirus infection and disease in Sweden and the

- relative importance of primary and secondary maternal infections. Preliminary findings from a prospective study. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1984;16(2):129-37.
97. Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougatef A, Foulon W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *Journal of perinatal medicine*. 1999;27(2):116-21.
98. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, et al. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: "The BraCHS Study". *The Journal of infectious diseases*. 2018;218(8):1200-4.
99. Griffiths PD, Baboonian C, Rutter D, Peckham C. Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1991;98(2):135-40.
100. Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection - infrequent yet significant. *Journal of viral hepatitis*. 2015;22(9):763-8.
101. Griffiths PD, Baboonian C. Intra-uterine transmission of cytomegalovirus in women known to be immune before conception. *The Journal of hygiene*. 1984;92(1):89-95.
102. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *The New England journal of medicine*. 1992;326(10):663-7.
103. 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(6):e177-e88.
104. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;22:44-8.
105. Jeon J, Victor M, Adler SP, Arwady A, Demmler G, Fowler K, et al. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2006;2006:80383.
106. Ross DS, Victor M, Sumartojo E, Cannon MJ. Women's knowledge of congenital cytomegalovirus: Results from the 2005 HealthStyles (TM) survey. *J Womens Health*. 2008;17(5):849-58.
107. Muldoon KM, Armstrong-Heimsoth A, Thomas J. Knowledge of congenital cytomegalovirus (cCMV) among physical and occupational therapists in the United States. *PloS one*. 2017;12(10):e0185635.
108. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Benachi A, et al. Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. *J Clin Virol*. 2012;53(4):332-7.
109. Pereboom MT, Mannien J, Spelten ER, Schellevis FG, Hutton EK. Observational study to assess pregnant women's knowledge and behaviour to prevent toxoplasmosis, listeriosis and cytomegalovirus. *BMC pregnancy and childbirth*. 2013;13:98.

110. Binda S, Pellegrinelli L, Terraneo M, Caserini A, Primache V, Bubba L, et al. What people know about congenital CMV: an analysis of a large heterogeneous population through a web-based survey. *BMC infectious diseases*. 2016;16.
111. Centers for Disease C, Prevention. Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy--United States, 2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2008;57(3):65-8.
112. Ross DS, Rasmussen SA, Cannon MJ, Anderson B, Kilker K, Tumpey A, et al. Obstetrician/Gynecologists' Knowledge, Attitudes, and Practices regarding Prevention of Infections in Pregnancy. *J Womens Health*. 2009;18(8):1187-93.
113. Korver AM, de Vries JJ, de Jong JW, Dekker FW, Vossen AC, Oudesluys-Murphy AM. Awareness of congenital cytomegalovirus among doctors in the Netherlands. *J Clin Virol*. 2009;46 Suppl 4:S11-5.
114. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Benachi A, Picone O. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. *Journal of Clinical Virology*. 2012;55(2):158-63.
115. Pereboom MTR, Mannien J, Spelten ER, Hutton EK, Schellevis FG. Maternal cytomegalovirus infection prevention: The role of Dutch primary care midwives. *Midwifery*. 2014;30(12):1196-201.
116. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Reviews in medical virology*. 2013;23(4):241-9.
117. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(2):e11-3.
118. Griffiths PD, McLean A, Emery VC. Encouraging prospects for immunisation against primary cytomegalovirus infection. *Vaccine*. 2001;19(11-12):1356-62.
119. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC infectious diseases*. 2007;7:71.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

## PRISMA CHECKLIST(87)

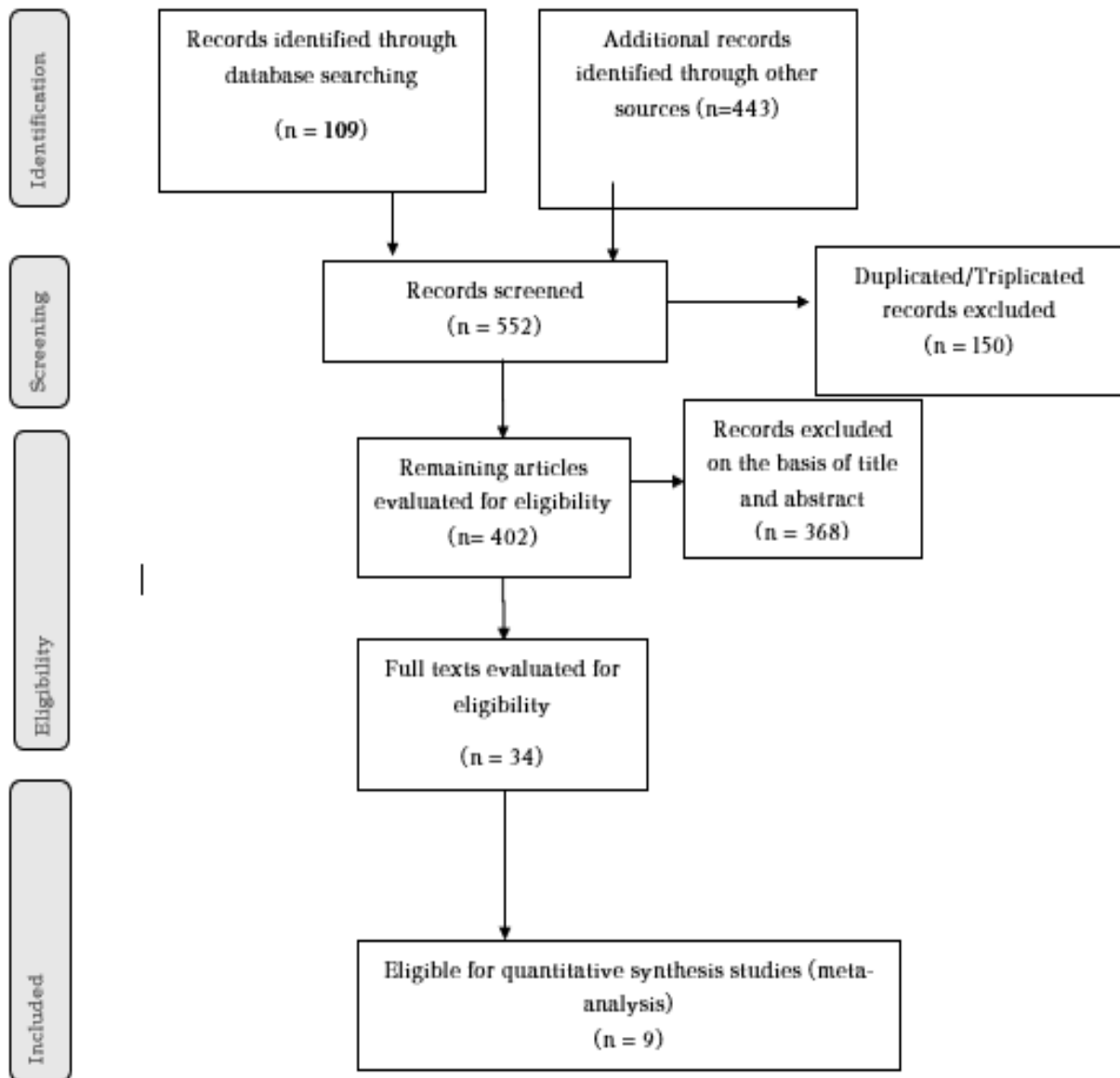
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Ροόγραμμα της διαδικασίας συστηματικής ανασκόπησης των βάσεων δεδομένων με βάση το πρότυπο του PRISMA



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

Συγκεντρωτικοί πίνακες των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση

Μελέτες	Σχεδιασμός μελέτης	Περίοδος διεξαγωγής της μελέτης	Κέντρο Αναφοράς	Διάρκεια Παρακολούθησης	Διάγνωση μητρικής λοίμωξης	Διάγνωση συγγενούς λοίμωξης
Pfeese et al., 1984	Cohort study Screening νεογνών	05/1980-07/1983	NR	NR	NR	Απομόνωση ιού από φαιγγικό επίχρισμα/IgM στο αίμα, το ομφαλίου λώρου/ Καλλιέργεια ιού από τα ούρα
Williamson et al., 1992	Cohort study Screening ασυμπτωματικών νεογνών	1983-1989	Mayer Center for Developmental Pediatrics (Texas Children's Hospital)	>1y	Ορολογικές μέθοδοι	Καλλιέργεια σε ούρα
Ross et al., 2006	Cohort study Screening νεογνών	1980-2000	University of Alabama	primary: 64±49 months non- primary: 53±44	Ορολογικές μέθοδοι	Ανίχνευση ιού στη σάλι/στα ούρα τις 2 πρώτες εβδομάδες ζωής
Fouton et al., 2008	Cohort study Screening νεογνών	06/1996- 11/2006	University Hospital of Brussels	4 years	Ορολογικές μέθοδοι	Καλλιέργεια ιού σε ούρα
Townsend et al., 2013	Cohort study Screening νεογνών	1977-1985 (Malmo)/1979- 1986 (West London)	Malmo General Hospital / NR in West London	5 years	Ορολογικές μέθοδοι	Καλλιέργεια ιού σε ούρα (2 πρώτες εβδομάδες ζωής)
Giannattasio et al., 2017	Cohort study Screening νεογνών και εγκύων	2002-2015	Perinatal Infection Unit of the University Federico II	> 1 year	Ορολογικές μέθοδοι	PCR σε ούρα (2 πρώτες εβδομάδες ζωής)
Hadar et al., 2017	Cohort study Screening συμπτωματικών νεογνών	01/ 2006 – 12/2013	Rabin Medical Center, Israel	2 years	Ορολογικές μέθοδοι	Καλλιέργεια σε ούρα ή PCR (μέσα στις 2 πρώτες εβδομάδες ζωής)
Puhakka et al., 2017	Cohort study Screening συμπτωματικών νεογνών	2000-2012	All University Hospitals in Finland	hearing test: 44.6m neurologic outcome: 47.2m	Ορολογικές μέθοδοι	Θετική καλλιέργεια σε ούρα/ Απομόνωση DNA ιού σε αίμα, ούρα ή σάλιο (3 πρώτες εβδομάδες ζωής)
Ville-Lequeux et al., 2017	Cohort study Screening νεογνών	09/2013-08/2015	ernities in Paris (Necker and P	no follow-up	Ορολογικές μέθοδοι	PCR στη σάλιο (στη γέννηση)

Μελέτες	Νεογνά με eCMV λοίμωξη μετά από προγεννητική λοίμωξη εγχείου	Νεογνά με eCMV λοίμωξη μετά από μη προγεννητική λοίμωξη εγχείου	Νεογνά με συμπτωματοποίηση eCMV λοίμωξη μετά από Π λοίμωξη	Νεογνά με συμπτωματοποίηση eCMV λοίμωξη μετά από ΜΠ λοίμωξη	SNHL μετά από Π λοίμωξη	SNHL μετά από ΜΠ λοίμωξη	Αμφοτερόπλευρη SNHL μετά από Π λοίμωξη	Αμφοτερόπλευρη SNHL μετά από ΜΠ λοίμωξη	Νευρολογικές επιπλοκές μετά από Π λοίμωξη	Νευρολογικές επιπλοκές μετά από ΜΠ λοίμωξη
Prose et al., 1984	32	10	NR	NR	2/3(6.2%)	2/10 (20%)	1/32(31%)	2/10(20%)	1/32(31%)	1/10(10%)
Williamson et al., 1992	26	9	Μελέτη μόνο ασυμπτωματικών νεογνών		2/9(22.22%)	5/26(19.2%)	NR	NR	NR	NR
Ross et al., 2006	176	124	19/176(11%)	14/124 (11%)	19/176 (11%)	13/124 (10%)	8/176(4.5%)	3/124(2.4%)	NR	NR
Foulon et al., 2008	26	14	NR	NR	4/26(15.4%)	1/14 (7.1%)	2/26(7.7%)	1/14(7.1%)	NR	NR
Townsend et al., 2013	82	45	8/82(9.8%)	6/45 (13.3%)	4/73(5%)	6/39 (1%)	2/73(2.9%)	5/39(12.8%)	10/73(13.7%)	11/39(28.2%)
Gianmattasio et al., 2017	93	65	49/93(52.7%)	39/65 (60%)	24/93(25.8%)	17/65 (26.2%)	NR	NR	22/93(23.7%)	16/65(24.6%)
Hadar et al., 2017	95	12	Μελέτη μόνο συμπτωματικών νεογνών		40/95(42.1%)	7/12 (58.3%)	NR	NR	NR	NR
Puhakka et al., 2017	12	14	Μελέτη μόνο συμπτωματικών νεογνών		3/9(33.3%)	5/10 (50%)	1/9(11.1%)	2/10(20%)	6/12(50%)	6/14(42.9%)
Ville-Lequeux et al., 2017	23	21	5/23(21%)	4/21(19%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

*Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability*

### **Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community\*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community -
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort\*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (e.g, surgical records)\*
  - b) structured interview\*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes
  - b) no

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor\* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment\*
  - b) record linkage\*

- c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
- a) complete follow up - all subjects accounted for\*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost -  $> \text{ \_\_\_\_ } \%$  (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate  $< \text{ \_\_\_\_ } \%$  (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

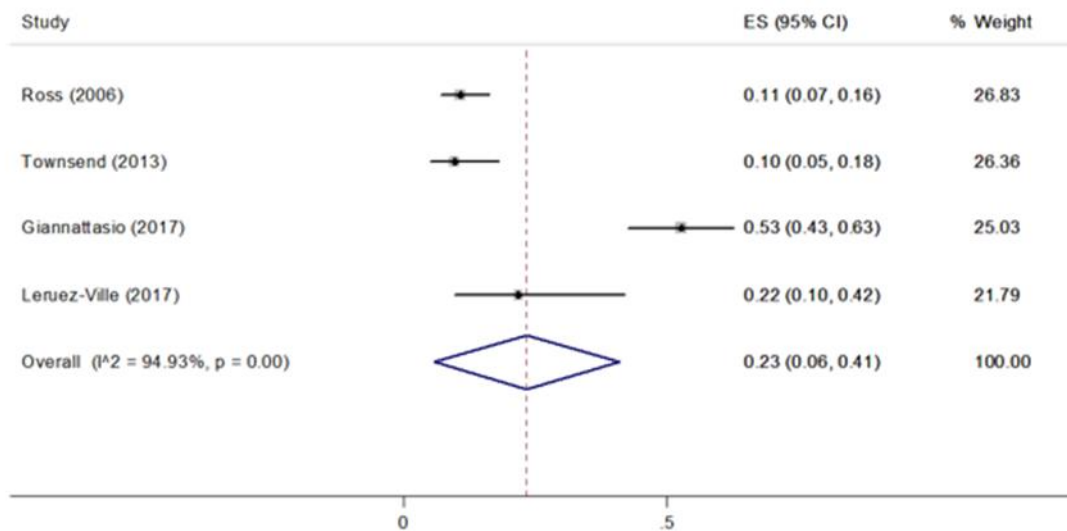
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4<sup>B</sup>

Αξιολόγηση βάσει της κλίμακας Newcastle-Ottawa των μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΕΠΙΛΟΓΗ				ΣΥΓΚΡΙΣΙΜΟΤΗΤΑ		ΕΚΒΑΣΗ			ΣΥΝΟΛΟ
	ΑΝΤΙΠΡΟΣΩ- ΠΕΥΤΙΚΟΙΤΗΤΑ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ	ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΥΟ ΟΜΑΔΩΝ	ΕΠΙΒΕ- ΒΑΙΩΣΗ ΕΚΘΕΣΗΣ	ΕΚΒΑΣΗ ΜΗ ΥΠΑΡΚΤΗ ΣΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΗΛΙΚΙΑ	ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΚΒΑΣΗΣ	ΕΠΑΡΚΕΣ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥ- ΘΗΣΗΣ	ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΓΙΑ >80% ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	
Preece et al., 1984	1	1	1	0	1	0	0	0	1	5
Williamson et al., 1992	1	1	1	1	1	1	0	1	1	7
Ross et al., 2006	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Foulon et al., 2008	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Townsend et al., 2013	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Giannatassio et al., 2017	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Hadar et al., 2017	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Puhakka et al., 2017	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
Lereuz-Ville et al., 2017	1	1	1	0	1	0	1	0	0	5

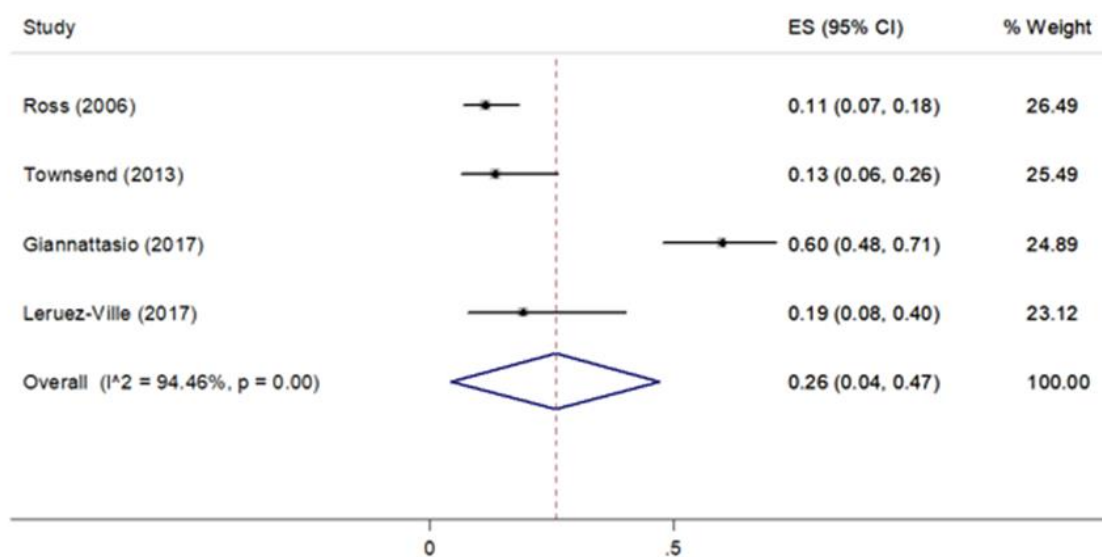
### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5<sup>A</sup>

Συγκεντρωτικό ποσοστό συμπτωματικών νεογνών μητέρων με πρωτοπαθή CMV λοίμωξη στην εγκυμοσύνη



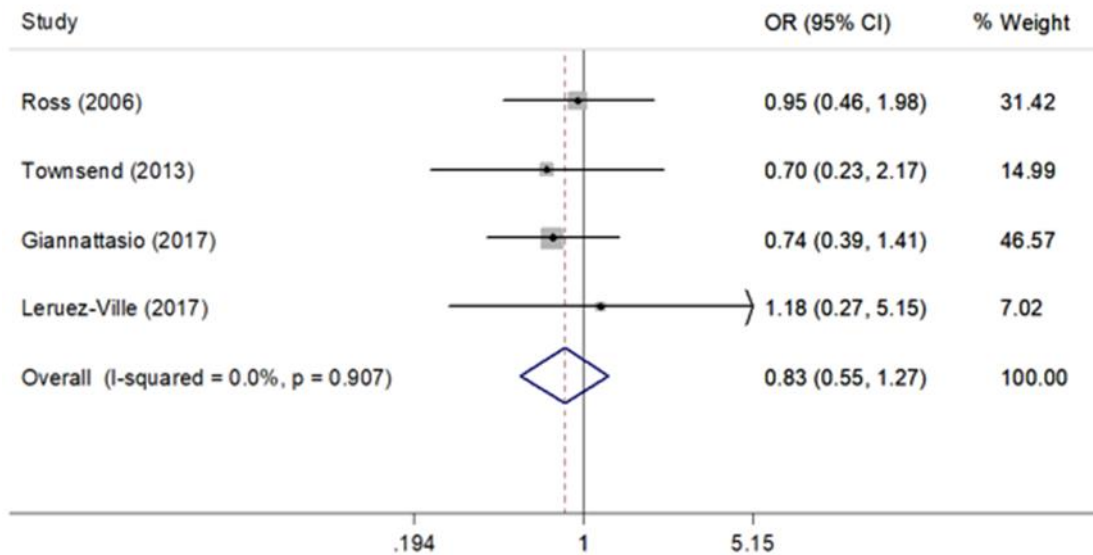
### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5<sup>B</sup>

Συγκεντρωτικό ποσοστό των συμπτωματικών νεογνών μητέρων με μη πρωτοπαθή CMV λοίμωξη στην εγκυμοσύνη



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6<sup>A</sup>

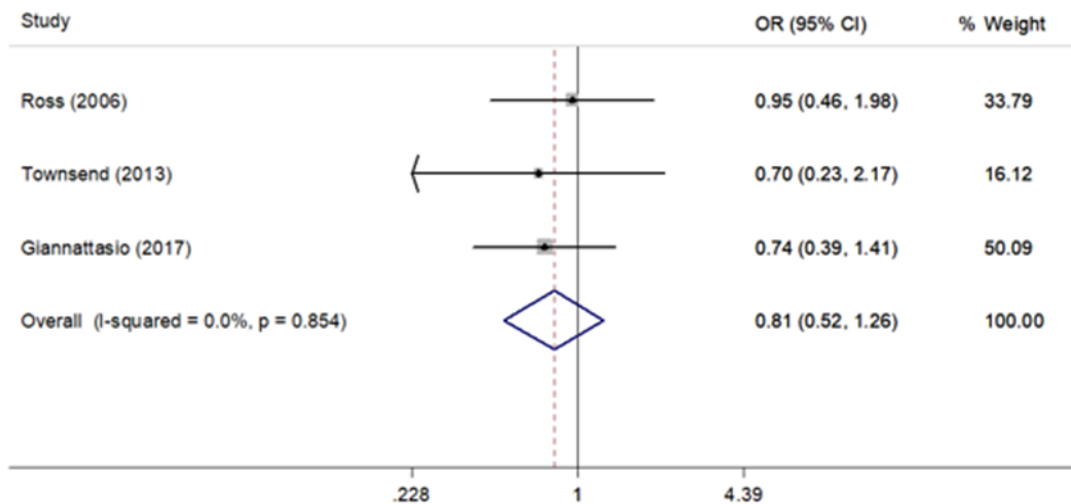
Δενδρόγραμμα των ORs για συμπτωματική νεογνική νόσο (πρωτοπαθής CMV λοίμωξη της μητέρας έναντι μη πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης της



μητέρας)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6<sup>B</sup>

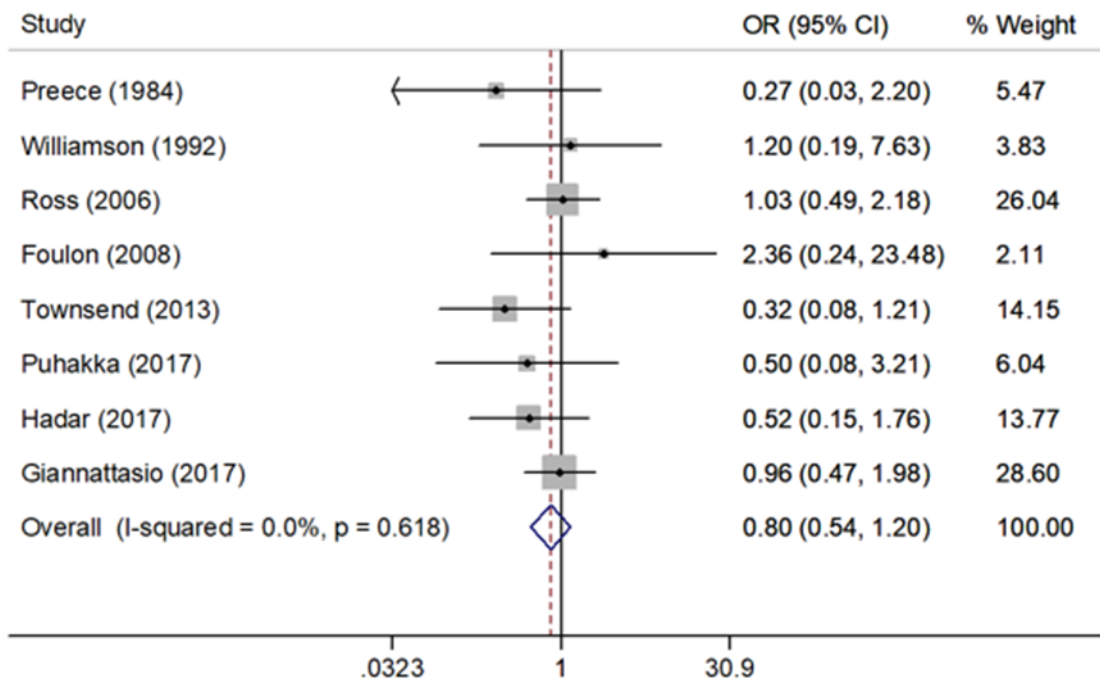
Δενδρόγραμμα των ORs για συμπτωματική νεογνική νόσο μετά την αφαίρεση των μελετών της Lereuz-Ville





ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 7<sup>A</sup>

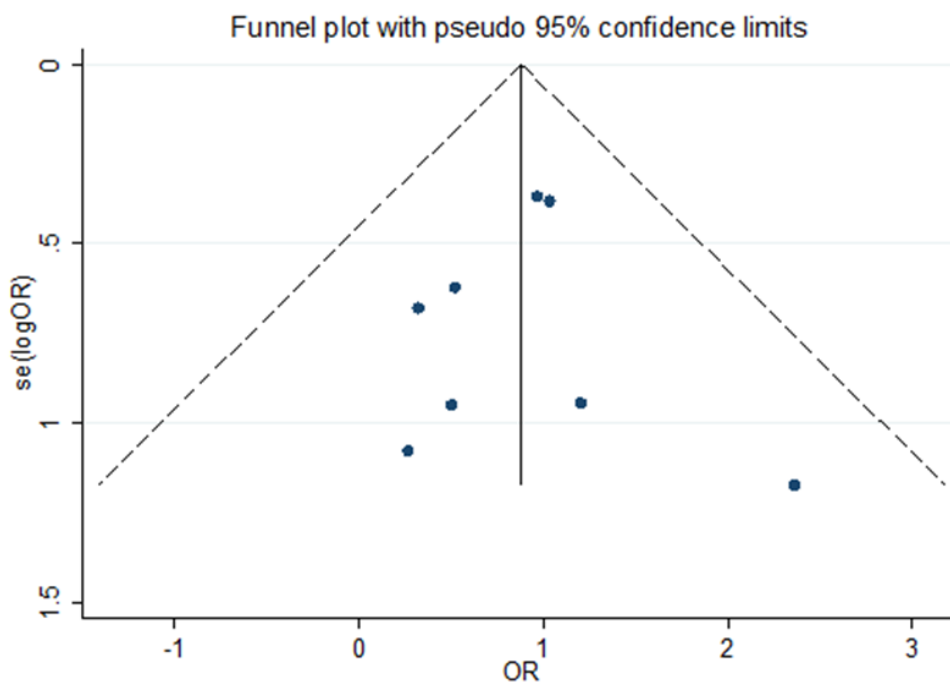
Δενδρόγραμμα των ORs για τη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (πρωτοπαθής CMV



λοίμωξη της μητέρας έναντι μη πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης της μητέρας)

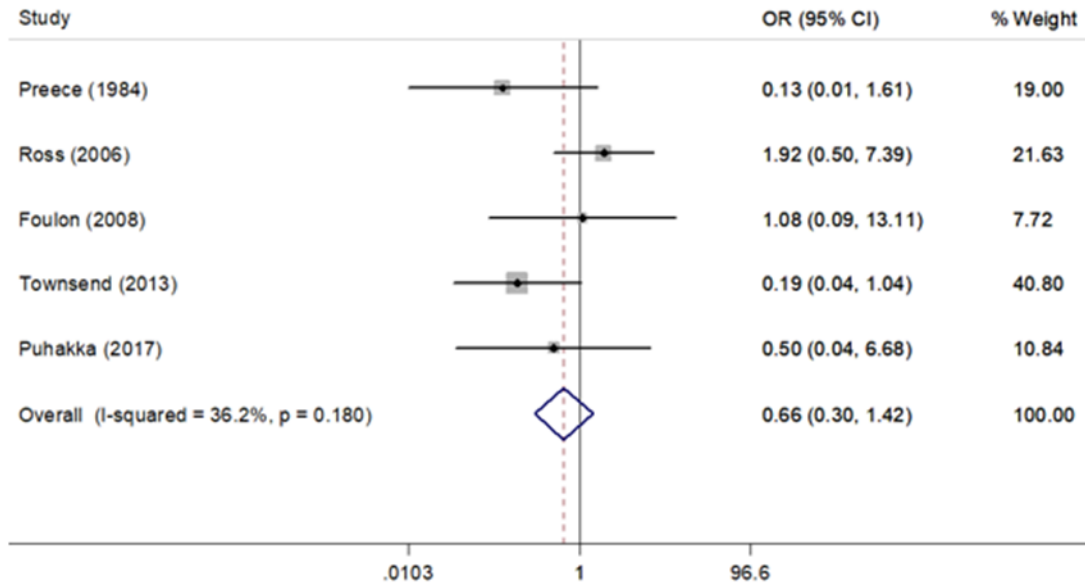
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 7<sup>B</sup>

Funnel plot για τα σφάλματα δημοσίευσης σχετικά με την νευροαισθητήρια βαρηκοΐα



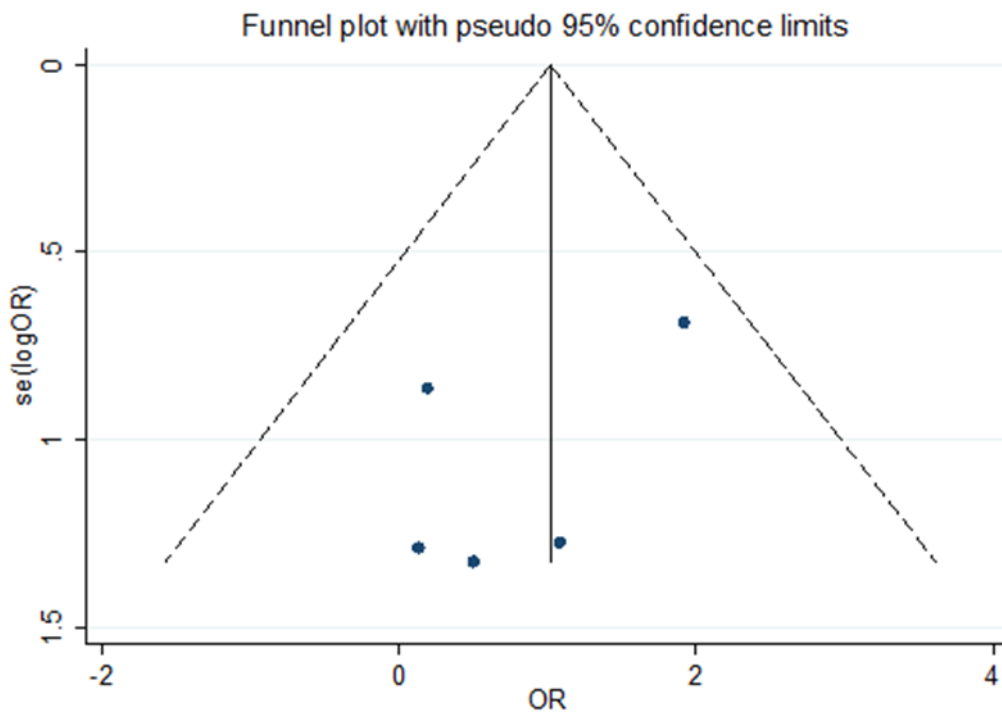
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8<sup>A</sup>

Δενδρόγραμμα των ORs για την αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (πρωτοπαθής CMV λοίμωξη της μητέρας έναντι μη πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης της μητέρας )



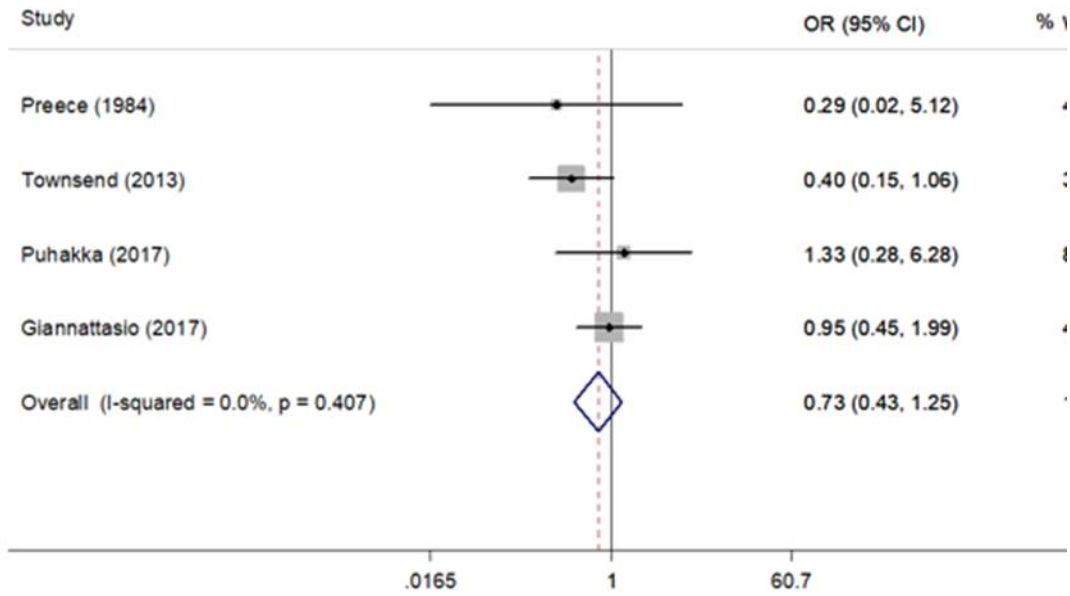
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8<sup>B</sup>

Funnel plot για τα σφάλματα δημοσίευσης σχετικά με την αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα



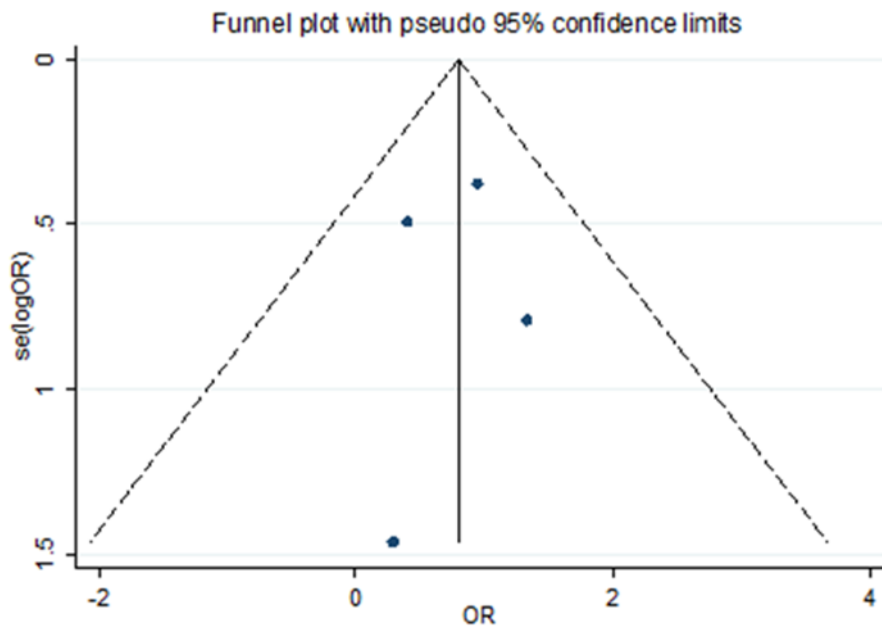
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 9<sup>A</sup>

Δενδρόγραμμα των ORs για τη νευρολογική έκβαση (πρωτοπαθής CMV λοίμωξη της μητέρας έναντι μη πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης της μητέρας)



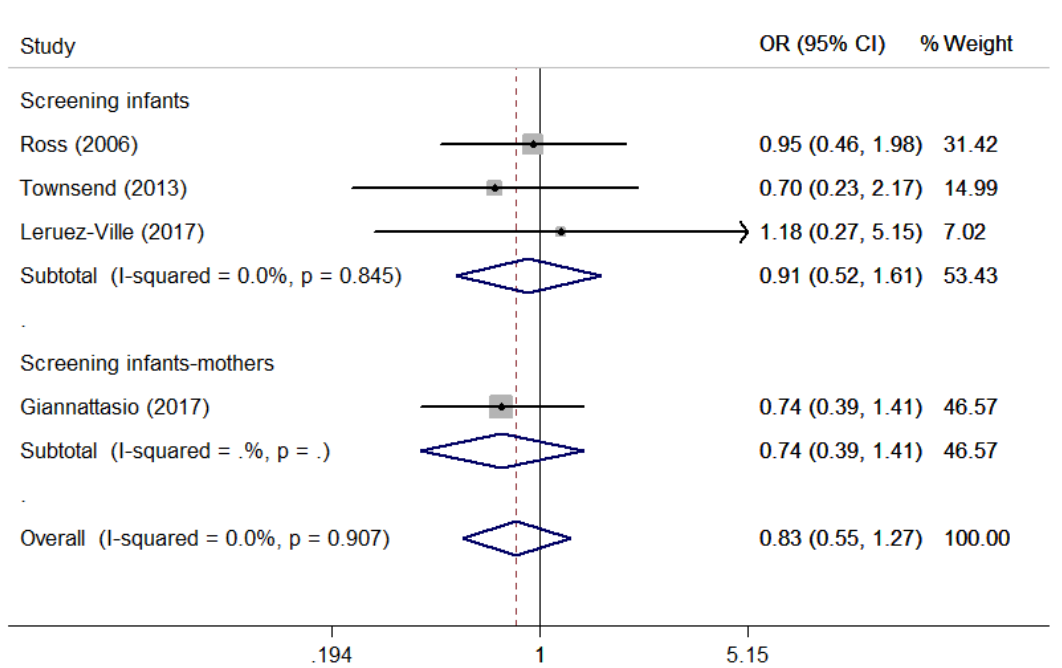
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 9<sup>B</sup>

Funnel plot για τα σφάλματα δημοσίευσης σχετικά με τη νευρολογική έκβαση



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 10<sup>A</sup>

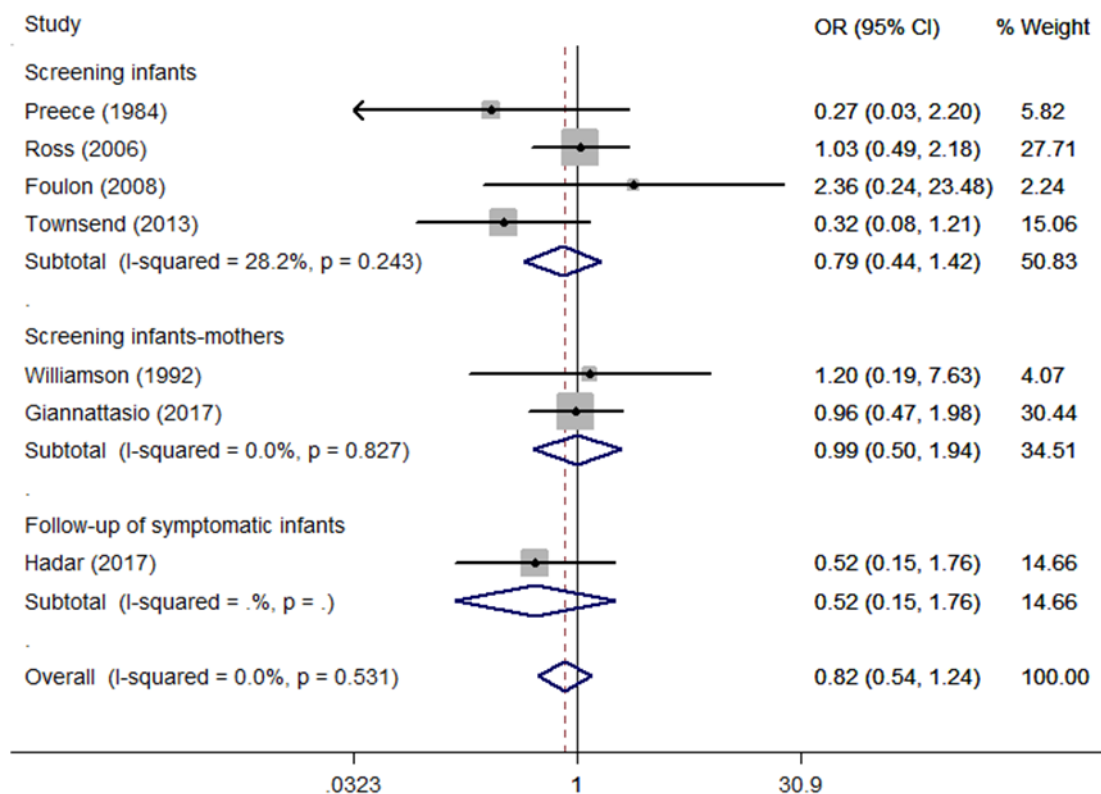
Δενδρόγραμμα των ORs για συμπτωματική νεογνική νόσο (πρωτοπαθής CMV λοίμωξη της μητέρας έναντι μη πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης της μητέρας) – Στρωματοποίηση ανάλογα με τον τύπο screening



Το συγκεντρωτικό Odds Ratio (OR) για τα συμπτωματικά νεογνά όταν συμπεριελήφθησαν οι μελέτες οι οποίες βασίστηκαν σε screening νεογνών ήταν 0.91 και δεν έφθανε τη στατιστική σημαντικότητα (95% CI: 0.52-1.61, p=0.845)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 10<sup>B</sup>

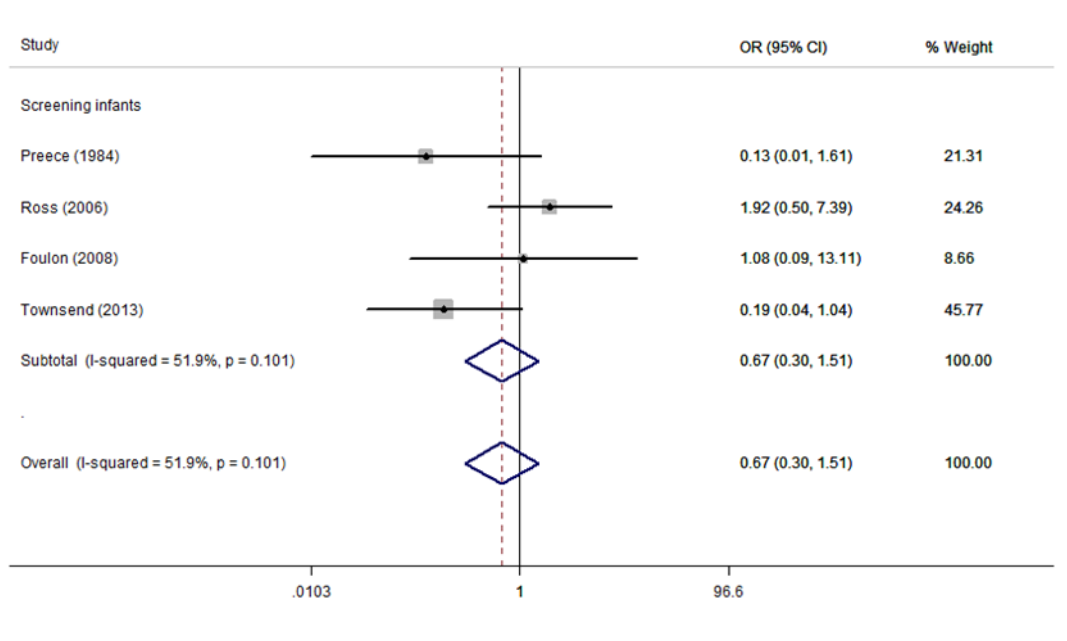
Δενδρόγραμμα των ORs για νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (πρωτοπαθής CMV λοίμωξη της μητέρας έναντι μη πρωτοπαδούς CMV λοίμωξης της μητέρας)  
– Στρωματοποίηση ανάλογα με τον τύπο screening



Το συγκεντρωτικό Odds Ratio (OR) για την εμφάνιση νευροαισθητήριας βαρηκοΐας όταν συμπεριελήφθησαν οι μελέτες οι οποίες βασίστηκαν σε screening νεογνών ήταν 0.79. Η διαφορά αναμέσα σε συγγενώς μολυσμένα νεογνά που γεννήθηκαν μετά από πρωτοπαθή ή μη πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη δεν ήταν στατιστικά σημαντική (95% CI: 0.44-1.42, p=0.243).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 10<sup>Γ</sup>

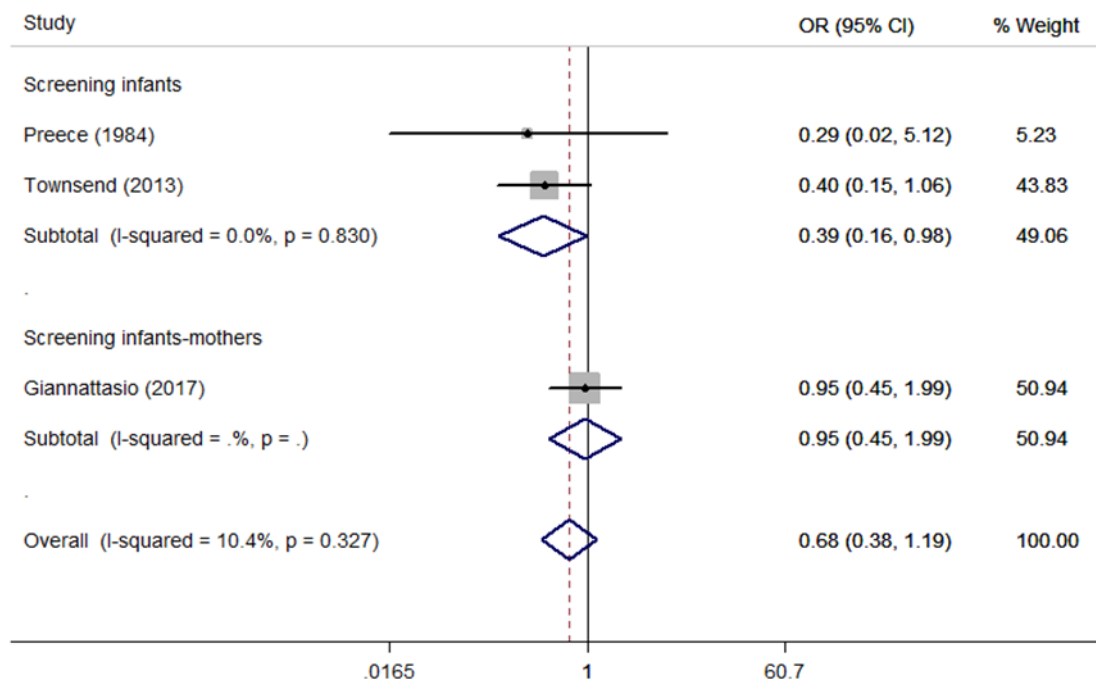
Δενδρογράμμα των ORs για αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (πρωτοπαθής CMV λοίμωξη της μητέρας έναντι μη πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης της μητέρας) – Στρωματοποίηση ανάλογα με τον τύπο screening



Το συγκεντρωτικό Odds Ratio (OR) για την εμφάνιση αμφοτερόπλευρης νευροαισθητήριας βαρηκοΐας όταν συμπεριελήφθησαν οι μελέτες οι οποίες βασίστηκαν σε screening νεογνών ήταν 0.67 και δεν έφθανε τη στατιστική σημαντικότητα (95% CI: 0.30-1.51, p=0.101)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 10<sup>Δ</sup>

Δενδρογράμμα των ORs για νευρολογική έκβαση (πρωτοπαθής CMV λοίμωξη της μητέρας έναντι μη πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης της μητέρας) – Στρωματοποίηση ανάλογα με τον τύπο screening



Το συγκεντρωτικό Odds Ratio (OR) για την εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών μακροπρόθεσμα όταν συμπεριελήφθησαν οι μελέτες οι οποίες βασίστηκαν σε screening νεογνών ήταν 0,39. Η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες παιδιών που μελετήθηκαν (95% CI: 0.16-0,98, p=0.830)