

การติดเชื้อ cytomegalovirus ในทารกแรกเกิด

ไพโรจน์ โชติวิทธารากร*

ยง ภู่วรรณ บรรณาธิการ

Chotvittayatarakorn P. Poovorawan Y, Editor. Cytomegaloviral infection in perinatal period. Chula Med J 1986 Mar; 30(3) : 283-291

Cytomegalovirus (CMV), a frequent known cause of viral infection in the fetus and neonate, occurs in approximately 1% of all newborn infants. In Thailand it has been found that 10.2% of infants with signs of intrauterine infection have antibody to CMV. The important routes of transmission are Transplacental, from cervical secretion, breast milk and transfusion with seropositive blood. More than 90% of congenital and perinatal infections are subclinical. The features of congenital infection are smallness for gestational age, microcephaly, thrombocytopenic purpura, hepatosplenomegaly and jaundice. A large number of infected infants usually have late neurological sequelae including mental retardation and auditory impairment. Eventhough the symptoms and signs of a congenital infection seem to be trivial, most premature infants and infants of seronegative mothers who acquired CMV through having been transfused with seropositive blood had a severe course of disease. Interstitial pneumonia with respiratory distress and disseminated infection are common causes of death in these patients.

Presently, no effective therapy is available. Many antiviral agents, interferon, interferon inducer, transfer factor and hyper-immune globulin have only a transient depressive effect on viral excretion. Live attenuated CMV vaccines are being investigated, their safety and efficacy are still in the process of clinical trial.

Cytomegalovirus (CMV) เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในทารกแรกเกิดที่สำคัญประมาณร้อยละ 90 ของทารกที่ติดเชื้อนี้ ไม่มีอาการแสดง (Asymptomatic) มีเพียงร้อยละ 5 ที่มีอาการจำเพาะเช่น ศีรษะเล็ก ตับม้ามโต และจุดเลือดออกตามตัว อีกร้อยละ 5 มีอาการไม่จำเพาะ^(1,2) ทำให้ยากแก่การวินิจฉัยและทารกที่ติดเชื้อเหล่านี้มีความพิการทางระบบประสาทปรากฏให้เห็นได้ในภายหลัง

ผู้รายงานขอยกตัวอย่างผู้ป่วยทารกที่ติดเชื้อ CMV 1 ราย ที่มีอาการใช้ไม่ทราบสาเหตุเป็นอาการนำ ร่วมกับมีการพัฒนาการที่ล่าช้า และได้รวบรวมการศึกษาต่าง ๆ เพื่อแพทย์จะได้ให้ความสนใจในปัญหาที่ ทั้งนี้เนื่องจากเชื่อนี้อาจเป็นสาเหตุสำคัญของอาการหูหนวกและความพิการที่เกิดขึ้น เป็นการศึกษาที่อาจจะสามารถป้องกันได้

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 2 เดือน เข้ารับการรักษาด้วยอาการไข้ตั้งแต่อายุได้ 7 วัน โดยไม่มีอาการอื่นร่วมด้วย ได้รับการรักษาจากแพทย์หลายแห่ง แต่อาการไข้ยังคงมีอยู่ประมาณ 5 วันก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ได้มาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก พบอุณหภูมิของร่างกาย 38.5 องศาเซลเซียส เอ็กซเรย์ปอดพบ minimal bilateral infiltration ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นเวลา 3 วัน อาการไข้ยังคงมีอยู่จึงรับเข้าไว้รักษาในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนแรก คลอดปกติที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ น้ำหนักแรกเกิด 2700 กรัม ไม่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอด ได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมผสม มารดาสังเกตว่าผู้ป่วยไม่ยิ้ม และไม่หันตามเสียง

การตรวจร่างกายพบว่า ไม่ซีด ไม่เหลือง ไม่มีจุดเลือดออกตามตัว วัดอุณหภูมิของร่างกายได้ 38.5

องศาเซลเซียส หายใจ 32 ครั้งต่อนาที ชีพจร 140 ครั้งต่อนาที น้ำหนัก 4300 กรัม รอบศีรษะ 37 เซนติเมตร และรอบอก 35.5 เซนติเมตร ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต ปอดและหัวใจปกติ ตับโต 2 เซนติเมตรต่ำกว่าไตชายโครงขวา ม้าม คล้ำไม่พบตรวจตาปกติ ตรวจหูด้วย audiometry พบ bilateral sensorineural deafness การตรวจ CBC และปัสสาวะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจน้ำไขสันหลังไม่พบเซลล์แต่มีโปรตีนสูง 50 มก./ดล. และไม่พบเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อจากเลือด ปัสสาวะและน้ำไขสันหลังการตรวจ ESR 11 มม./ชั่วโมง CRP, PPD skin test และการตรวจ AFB จากน้ำจากกระเพาะให้ผลลบ ภาพรังสีกะโหลกศีรษะปกติ CAT scan ของศีรษะพบว่ามี diffuse cerebral atrophy ไม่พบ calcification

การตรวจหาการติดเชื้อในครรภ์ได้แก่ ซีฟิลิซิส หัดเยอรมัน และ Toxoplasma ให้ผลลบ ระดับแอนติบอดีต่อ CMV โดยวิธี ELISA เมื่ออายุ 3 เดือนเป็น 1:80 และ 1:2560 จากการเจาะเลือดห่างกัน 2 สัปดาห์

ตลอดระยะเวลา 4 เดือนที่ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาล ยังคงมีไข้วัดศีรษะและน้ำหนักเพิ่มขึ้นเป็น 39 เซนติเมตร และ 6250 กรัมตามลำดับ แต่ผู้ป่วยมีการพัฒนาที่ล่าช้า โดยไม่ยิ้มและไม่ชันคอ

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการแสดงที่สำคัญคือ ไข้เป็นเวลานานร่วมกับมีพัฒนาการล่าช้าการตรวจร่างกายพบว่ามีปอดอักเสบ sensory neural deafness และ cerebral atrophy บ่งชี้ว่าเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบต่าง ๆ หลายระบบ จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการในภายหลังพบว่าเป็นการติดเชื้อ CMV โดยมีแอนติบอดีต่อเชื้อนี้สูงและไตเตอร์เพิ่มขึ้นมากกว่า 4 เท่าจากการตรวจห่างกัน 2 สัปดาห์

CMV เป็นเชื้อไวรัสใน family herpes viruses มี DNA เป็นแกนกลางล้อมรอบด้วย capsid การติดเชื้อเป็นเฉพาะ species ใด species หนึ่งเท่านั้น (species specific) ดังนั้นการเพาะเชื้อ CMV ที่ติดเชื้อในมนุษย์จึงจำเป็นต้องเลี้ยงในเซลล์ของมนุษย์ เช่น fibroblast⁽²⁾

เมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกาย ครั้งแรก (Primary infection) ไวรัสจะเข้าไปอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์และแบ่งตัวโดยอาศัย DNA ของร่างกาย ร่างกายไม่สามารถกำจัดเชื้อนี้ได้ ดังนั้นเชื้อจึงคงอยู่ตลอดไป และมี reactivation เป็นครั้งคราว⁽²⁾ ในบุคคลที่ติดเชื้อ CMV สามารถตรวจพบแอนติเจน 2 ชนิดคือ

1. Early antigen เป็น DNA ของไวรัส ตรวจพบในระยะแรกของการติดเชื้อซึ่งเป็นระยะที่เชื้อไวรัสยังไม่แบ่งตัว

2. Late antigen เป็นแอนติเจนที่ตรวจพบภายหลังจากไวรัสเริ่มมีการแบ่งตัว

แอนติเจนทั้งสองชนิดสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน (Antibody) เป็น early และ late antibody ตามลำดับ การตรวจหาแอนติเจนและแอนติบอดีทั้งสองชนิดมีประโยชน์ในการช่วยบอกชนิดของการติดเชื้อว่าเป็นการติดเชื้อครั้งแรก (primary infection) หรือการกลับเป็นซ้ำ (reactivation)

การติดเชื้อ CMV ในหญิงมีครรภ์

การติดเชื้อ CMV ในทารกแรกเกิดส่วนใหญ่ได้รับเชื้อจากมารดา (vertical transmission) มีส่วนน้อยที่ได้รับเชื้อจากการถ่ายเลือด ในประเทศที่พัฒนาแล้วประมาณร้อยละ 40-50 ของหญิงมีครรภ์มีแอนติบอดีต่อ CMV ส่วนในประเทศที่กำลังพัฒนาอาจพบได้ถึงร้อยละ 100 จากการศึกษาของแพทย์หญิง สุรางค์ และคณะ⁽⁵⁾ พบว่าในหญิงมีครรภ์ร้อยละ

8.2 ตรวจพบ CMV ในปากมดลูก ร้อยละ 95 ตรวจพบแอนติบอดีต่อ CMV โดยวิธี ELISA (titer สูงกว่า 1:80) และร้อยละ 84.5 ของหญิงเหล่านี้ที่มีแอนติบอดีชนิด I_gM ซึ่งบ่งชี้ว่าเป็นการติดเชื้อในระยะแรก

Reynold และคณะ⁽⁶⁾ พบว่าเชื้อ CMV มีการกลับเป็นซ้ำได้สูงในหญิงมีครรภ์ โดยมีอัตราการตรวจพบเชื้อ CMV จากปัสสาวะและปากมดลูกเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.2 และ 1.3 ในช่วงไตรมาสที่ 2 เป็นร้อยละ 5.9 และ 13.4 ตามลำดับ ในช่วงไตรมาสที่ 3 ทำให้ทารกมีโอกาสติดเชื้อในระหว่างการคลอดสูงถึงร้อยละ 40-60

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าอัตราการติดเชื้อในทารกแรกเกิดขึ้นอยู่กับภาวะภูมิคุ้มกันของมารดาในประเทศที่มารดามีอัตราการติดเชื้อสูงจะมีอัตราการติดเชื้อ CMV ในทารกในครรภ์ได้สูงเช่นกัน⁽¹⁾ (ตารางที่ 1) สำหรับประเทศไทยหญิงมีครรภ์มีการติดเชื้อ CMV สูงถึงร้อยละ 95 น่าจะมีโอกาสเกิดการติดเชื้อในครรภ์ได้สูงและทำให้มีการติดเชื้อในระหว่างการคลอดได้สูงเช่นกัน จากการศึกษาของแพทย์หญิงสุรางค์ และคณะพบว่าทารกที่มีอาการของการติดเชื้อในครรภ์ร้อยละ 10.2 เกิดจากการติดเชื้อนี้

ชนิดของการติดเชื้อในมารดายังมีผลต่ออาการแสดงและความพิการของทารกโดยพบว่ามารดาที่มีการติดเชื้อครั้งแรกทารกมักมีอาการแสดงของการติดเชื้อตั้งแต่แรกเกิด และมีความพิการได้สูงกว่าทารกที่มารดามีการติดเชื้อแบบกลับเป็นซ้ำ (ตารางที่ 2) ดังนั้นจึงพบทารกที่มีการติดเชื้อ CMV ได้บ่อยในมารดาที่มีอายุน้อยและเป็นครรภ์แรก⁽⁵⁾

นอกจากนี้ในมารดาที่มีแอนติบอดีต่อ CMV สามารถเพาะเชื้อ CMV จากน้ำนมได้สูงถึงร้อยละ 25-30 และทารกที่เลี้ยงด้วยน้ำนมมารดาเหล่านี้ร้อยละ 60 ตรวจพบไวรัสในปัสสาวะ^(3,7)

Table 1 Incidence of Congenital CMV Infection According to Rate of Maternal Immunity^{(1)*}

| Location | No. Infants Studied | % Congenital CMV Infection | Rate Maternal Immunity |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------------|------------------------|
| Manchester, England, 1978 | 6,051 | 0.24 | 25% |
| Aarhus-Voborg, Denmark, 1979 | 3,060 | 0.40 | 52% |
| Hamilton, Canada, 1980 | 15,212 | 0.42 | 44% |
| Halifax, Canada, 1975 | 542 | 0.55 | 37% |
| Birmingham, AL (upper socioec.), 1981 | 2,698 | 0.60 | 60% |
| Houston, TX (upper socioec.), 1980 | 461 | 0.60 | 50% |
| London, England, 1973 | 720 | 0.69 | 58% |
| Houston, TX (low socioec.), 1980 | 493 | 1.20 | 83% |
| Abidjam, Ivory Coast, 1978 | 2,032 | 1.38 | 100% |
| Sendai, Japan, 1970 | 132 | 1.40 | 83% |
| Santiago, Chile, 1982 | 118 | 1.70 | 98% |
| Helsinki, Finland, 1977 | 200 | 2.0 | 85% |
| Birmingham, AL (upper socioec.), 1980 | 1,412 | 2.20 | 85% |

Table 2 Severity of Congenital CMV Infection According to Type of Maternal Infection During Pregnancy.⁽¹⁾

| Type of Maternal Infection | Symptomatic at Birth | Sequelae |
|---------------------------------|----------------------|-------------|
| Primary ¹ | 4/40 (10%) | 4/30 (13%) |
| Presumed primary ² | 3/12 (25%) | 4/12 (33%) |
| Total | 7/52 (13%) | 8/42 (19%) |
| Recurrent ³ | 0/15 (0%) | 0/15 (0%) |
| Presumed recurrent ⁴ | 0/17 (0%) | 2/17 (11%) |
| Total | 0/32 (0%) | 2/32 (6.2%) |

¹ Seroconversion during pregnancy.² Seropositive patient with positive I_gM antibody test in early gestation.³ Patient known to be seropositive before conception.⁴ Seropositive before 12 weeks of gestation with negative I_gM antibody tests at time of enrollment.

จากการศึกษาดังกล่าวเบื้องต้น จึงเชื่อว่าภูมิคุ้มกันของมารดาไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อของทารกในครรภ์ แต่จะช่วยลดความรุนแรงของโรคลง

การติดเชื้อในทารกแรกเกิด

ทารกแรกเกิดสามารถติดเชื้อจากมารดาได้ทั้งขณะอยู่ในครรภ์โดยผ่านทางรกระหว่างการคลอดโดยการสัมผัสกับเชื้อบริเวณปากมดลูก ภายหลังจากคลอด

จากน้ำนมมารดาหรืออาจได้รับเชื้อจากการถ่ายเลือดที่มีเชื้อ CMV หรือเป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล^(1,2,7) (Nosocomial infection)

ทารกที่ติดเชื้อในครรภ์ (Congenital infection) และมีอาการแสดงตั้งแต่แรกเกิด (Symptomatic) พบได้ 1:3,000 ของทารกคลอดมีชีพ ลักษณะอาการแสดงที่สำคัญได้แก่ จุดเลือดออกตามตัว ตับม้ามโต ตัวเหลือง และศีรษะเล็ก^(1,2,8,9) (ตารางที่ 3)

Table 3 Newborn Clinical Findings in 34 Patients with Congenital CMV Infection all of Whom Were Symptomatic by 2 wk of Age.⁽⁸⁾

| Abnormality | Positive/Total Examined (%) |
|------------------------|-----------------------------|
| Petechiae | 27/34 (79) |
| Hepatosplenomegaly | 25/34 (74) |
| Jaundice | 20/32 (63) |
| Microcephaly | 17/34 (50) |
| Small of gestation age | 14/34 (41) |
| Prematurity | 11/32 (34) |
| Inguinal hernia | 5/19 (26) |
| Chorioretinitis | 4/34 (12) |

นอกจากนี้อาจพบอาการอื่น เช่น ตัวเล็กกว่าอายุครรภ์ (Small for gestational age) คลอดก่อนกำหนด chorioretinitis, inguinal hernia, cerebral calcification และปอดอักเสบ เป็นต้น^(1,8)

ทารกเหล่านี้จะมีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 30 และในทารกที่รอดชีวิตพบความพิการทางระบบประสาทได้สูง (ตารางที่ 4) โดยเฉพาะอาการหูหนวกพบได้สูงถึงร้อยละ 50^(1,8)

ในทารกที่ไม่มีอาการแสดง (Asymptomatic) ตั้งแต่แรกเกิด การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าเกิด ความ

พิการในภายหลังได้ แต่พบได้น้อยกว่าทารกที่มีอาการแสดงตั้งแต่แรกเกิด (ตารางที่ 4) ทารกเหล่านี้ร้อยละ 42 จะมีระดับสติปัญญาต่ำ (IQ ต่ำกว่า 79) และมีปัญหาในการเรียน (School failure) ได้สูงเป็น 2.5 เท่าของทารกปกติ^(10,11,12)

ทารกที่ติดเชื้อในระหว่างการคลอด (Natal infection) ส่วนใหญ่ไม่มีความผิดปกติในด้าน psychomotor หรือการเจริญเติบโตของร่างกายในภายหลัง⁽¹³⁾ แต่มีรายงานที่พบว่าทารกที่ติดเชื้อในระยะนี้จะมีอาการของปอดอักเสบ (Interstitial

Table 4. Outcome of Infants and Children Presenting With Symptomatic and Asymptomatic Congenital CMV Infection⁽¹⁾

| Complications | Symptomatic % | Asymptomatic % |
|--|---------------|----------------|
| Fatal | 20 | 0 |
| Psychomotor retardation or neuromuscular disorder | 70 | 2-7 |
| Hearing loss | 50 | 10 |
| bilateral | 25 | 5 |
| unilateral | 25 | 5 |
| Chorioretinitis | 14 | 1 |
| optic atrophy | | |
| Learning disability | 20 | 4 |
| Dental defects | 33 | 3 |
| Total with one or more complications | 90-95 | 5-15 |

pneumonia) ไอเรื้อรังคล้ายไอกรน, ตับม้ามโต, เลี้ยงไม่โต, hemolytic anemia, chronic gastroenteritis, hepatitis, infantile spasm, giant hypertrophic gastritis เป็นต้น^(1,2,14,15,16)

สำหรับทารกที่ได้รับเชื้อจากการถ่ายเลือด หรือ ติดเชื้อในโรงพยาบาลส่วนใหญ่เป็นทารกคลอดก่อนกำหนด หรือทารกที่มารดาไม่มีแอนติบอดีต่อ CMV ทารกที่ติดเชื้อในระยะนี้จะมีอาการแสดงหลังติดเชื้อ 30-150 วัน โดยมีอาการคล้ายโลหิตเป็นพิษ, ตับม้ามโต, ปอดอักเสบ, hemolytic anemia, เกิล็ดเกล็ดต่ำ มี atypical lymphocyte สูง และมีอัตราการตายมากกว่าร้อยละ 60^(3, 17)

การวินิจฉัยโรคในทารกแรกเกิด

การวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV ในทารกแรกเกิดอาศัยอาการแสดงทางคลินิก การเพาะเชื้อ การ

ตรวจทางน้ำเหลือง และการตรวจชิ้นเนื้อ การเพาะเชื้อสามารถทำได้จากปัสสาวะ น้ำลาย และชิ้นเนื้อจากการ biopsy ส่วนการตรวจทางน้ำเหลืองสามารถตรวจโดยวิธีต่าง ๆ เช่น Complement fixation (CF) Indirect hemagglutination (IHA), Neutralization และ ELISA

ทารกที่มีการติดเชื้อ CMV ระหว่างอยู่ในครรภ์ หรือระหว่างการคลอด มีการพยากรณ์โรคที่ต่างกัน การศึกษาของ Stagna และคณะพบว่าการตรวจหา CMV ในปัสสาวะระดับแอนติบอดีต่อ early และ late antigen สามารถใช้แยกการติดเชื้อทั้งสองชนิดได้⁽¹⁸⁾ (ตารางที่ 5)

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใด ที่ใช้ได้ผลในการรักษาการติดเชื้อนี้ ยาต่อต้านไวรัส เช่น Idoxuridine,

Table 5 Laboratory different in congenital and perinatal cytomegalovirus infection

| | Congenital infection | Natal infection |
|------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Viruria | + ve at birth - less than 3 wk | + ve at 4-8 wk |
| CF | high persist | low → high |
| FA early antigen | high persist | low → high |
| FA late antigen | high persist | high → low |

Floxuridine, Ara A, Ara C, Acyclovir, Interferon, Interferon inducer, Transfer factor หรือ hyperimmune globulin ยาเหล่านี้สามารถลด และหยุดการขับถ่ายไวรัสในระยะที่กำลังให้ยา แต่ไม่มีผลในระยะยาว^(2,3,19)

การป้องกัน

การติดเชื้อในทารกแรกเกิดส่วนใหญ่ได้รับเชื้อจากมารดา การป้องกันการติดเชื้อ โดยการให้วัคซีนในผู้ใหญ่จึงสามารถป้องกันการติดเชื้อในทารกแรกเกิดได้ Elek และ Stern⁽²⁰⁾ ผลิตวัคซีนแบบมีชีวิต จากเชื้อ CMV สายพันธุ์ AD 169 และ Fleisher และคณะ⁽²¹⁾ ผลิตวัคซีนจากสายพันธุ์ Towne 125 พบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันในผู้ที่ได้รับวัคซีน แต่มีภูมิคุ้มกันอยู่ในระยะเวลาสั้น นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาใดที่บ่งชี้ว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากวัคซีนสามารถป้องกันการติดเชื้อ CMV สายพันธุ์อื่นได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป⁽³⁾

สรุป

การติดเชื้อ CMV ในทารกแรกเกิดมีอัตราตายและความพิการสูง ทารกส่วนใหญ่ได้รับเชื้อจากมารดาโดยผ่านทางรก ระหว่างการคลอดโดยการสัมผัสกับเชื้อในบริเวณปากมดลูกหรือภายหลังคลอดโดยผ่านทางน้ำนม มีส่วนน้อยที่ติดเชื้อจากการได้รับเลือดที่มีเชื้อนี้ ทารกที่ติดเชื้อในครรภ์ส่วนใหญ่ไม่มีอาการแสดงมีเพียงร้อยละ 5 ที่มีอาการแสดงครบถ้วนโดยมีจุดเลือดออกตามตัว, ตัวเหลือง, ตับม้ามโต, ศีรษะเล็ก ส่วนทารกที่ติดเชื้อจากการได้รับเลือดที่มีเชื้อ CMV โดยเฉพาะในทารกที่คลอดก่อนกำหนด และทารกที่คลอดจากมารดาที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อ CMV จะมีอาการรุนแรงเช่น ปอดอักเสบ ตับม้ามโต หรือโลหิตเป็นพิษ

ปัจจุบันยังไม่มียวิธีการรักษาที่ได้ผลในทารกที่ติดเชื้อนี้ และการป้องกันโรคโดยการให้วัคซีนยังต้องการศึกษาต่อไป

อ้างอิง

1. Stagno S, Pass RF, Dwosky ME, Butt UJ, Alford CA. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection: clinical characteristics and pathogenic factors. In : Plotkin JA, Michelson J, Pagano JJ, Rapp F. eds. CMV Pathogenesis and Prevention of Human Infection. New York : Alan R Liss, 1984. 66-85
2. Panjvani FK, Hanshaw JB. Cytomegalovirus in the perinatal period. *Am J Dis Child* 1981 Jan; 135(1) : 56-60
3. Nandervis CA. Cytomegaloviral infection: epidemiology, therapy, and prevention. *Pediatr Rev* 1985 (Dec); 7(6) : 169-175
4. Stagno S, Dworsky ME, Torres J, Mesa T, Hirsh T. Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in the three different population. *J Pediatr* 1982 Dec; 101(6) : 897-900
5. Tantivanich S, Auwanich W, Tharavanij S. Infection rates of cytomegalovirus among Thai pregnant women. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1982 Dec; 13(4) : 596-600
6. Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, Tiller M, Alford CA. Maternal cytomegalovirus secretion and perinatal infection. *N Engl J Med* 1973 Jul 5; 289(1) : 1-5
7. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA, Jr. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 1978 May; 302(19) : 1073-1076
8. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Rlford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : results of long-term longitudinal follow up. *Pediatrics* 1980 Nov; 66(5) : 758-762
9. Williamson UD, Desmond M, La Fevers N, Taber LH, Catlin FE, Weaver TG. Symptomatic congenital cytomegalovirus : disorder of language, learning and hearing. *Am J Dis Child* 1982 Oct; 136(10) : 902-905
10. Kumar ML, Nankervis GA, Gold E. Inapparent congenital cytomegalovirus infection : a follow-up study. *N Engl J Med* 1978 June 28; 288(26) : 1370-1372
11. Saigal S. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection : a longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child* 1982 Oct; 136(10) : 896-901
12. Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AH, Gaev L, Abel V, Scheiner B. School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1976 Aug 26; 295(9) : 468-470
13. Granstrom M, Leinikki P, Santavuori P, Pettay O. Perinatal cytomegalovirus infection in man. *Arch Dis Child* 1977 May; 52(5) : 354-359
14. Mc Enory G, Stern H. Cytomegalovirus infection in early infancy. *Arch Dis Child* 1970 Oct; 45(243) : 669-673
15. Leonidas JC, Beatty EC, Wenner Ha, City K. Menetrier disease and cytomegalovirus infection in childhood. *Am J Dis Childs* 1973 Dec; 126(12) : 806-808
16. Whittey RJ, Brasfield D, Reynolds DW, Stagno S, Tiller RE, Ayord CA. Protracted pneumonitis in infants associated with perinatally acquired cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1976 Jul; 89(1) : 16-22
17. Ballard RA, Drew WL, Hufnagle KK, Riedel PA. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. *Am J Dis Child* 1979 May; 133(5) : 482-485

18. Stagno S, Reynolds DW, Tsiantos A, Fuccillo DA, Long W, Alford CA. Comparative serial Virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natally acquired cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 1975 Nov; 132(5) : 568-577
19. Dworsky M, Pass Rf, Stagno S, Whitley RJ. Therapeutic approaches to the control of cytomegalovirus infections. In : Plotkin SA, Michelson S, Pagano JS, Rapp F. eds. *CMV Pathogenesis and Prevention of Human Infection*. New York : Alan R Liss, 1984. 345-352
20. Elek SD, Stern H. Development of vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1974 Jan 5; 1(7845) : 1-5
21. Flisher GR, Starr SE, Friedman HM, Plotkin SA. Vaccination of ediatric nurses with live attenuated cytomegalovirus. *Am J Dis Child* 1982 April; 136(4) : 294-296

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 15 เดือนมกราคม พ.ศ. 2529