

ANTALYA'DA SİTOMEGALOVİRUS SEROEPİDEMİYOLOJİSİNİN TOPLUM KAYNAKLI KESİTSEL BİR ÇALIŞMA İLE ARAŞTIRILMASI VE TÜRKİYE VERİLERİNİN DERLENMESİ*

INVESTIGATION OF CYTOMEGALOVIRUS SEROEPIDEMIOLOGY IN ANTALYA WITH A POPULATION-BASED CROSS-SECTIONAL STUDY AND REVIEW OF RELATED DATA IN TURKEY

**Şenay ATAMAN¹, Dilek ÇOLAK¹, Filiz GÜNSEREN², Taner ÇOLAK³
Yeşim ŞENOL⁴, Mehmet R. AKTEKİN⁴, Meral GÜLTEKİN¹**

ÖZET: Türkiye'de çeşitli gruplarda sitomegalovirus (CMV) seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma olmasına rağmen, virusun epidemiyolojik özelliklerini de içeren toplum temelli, yaş tabakalandırmalı kesitsel çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, CMV enfeksiyonunun Antalya kent merkezinde yaş tabakalandırmalı seroprevalans oranının ve epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesidir. Çalışma grubu küme örnekleme yöntemi ile seçilmiş; örneklem büyüklüğü %95 güvenlik aralığı içinde, hata oranı %5'den az olacak şekilde ve beklenen prevalans oranı %80 kabul edilerek hesaplanmış ve 360 kişi (151 erkek, 209 kadın; yaş aralığı: 1-49 yıl, yaş ortalaması: 22.5±14.4 yıl) olarak belirlenmiştir. Maternal antikor varlığı olasılığı nedeniyle 0-1 yaş grubu çalışmaya alınmamıştır. Serum örneklerinde önce CMV-IgG ticari bir mikroELISA yöntemi (Radim, İtalya) ile araştırılmış, negatif olan örnekler CMV-IgM varlığı yönünden incelenmiştir. Antalya kent merkezinde CMV-IgG seroprevalansı %93.6 (337/360) olarak saptanmış, CMV-IgG negatif serum örneklerinin hiçbirinde CMV-IgM belirlenmemiştir. Seropozitifliğin yaşa bağlı olarak arttığı izlenmiş (p<0.001), birinci yaş için %93.3 gibi yüksek bir seroprevalans oranı saptanmıştır. CMV seropozitifliği; 1-6, 7-14 ve 15-49 yaş gruplarında sırasıyla %82.1, %92 ve %97.8 olarak bulunmuştur. Yedi yaşından önce %82.1 olan seroprevalansın, yedi yaş ve üstünde %96.8'e çıktığı; buna göre ≥7 yaşında olmanın, istatistiksel olarak CMV seropozitifliği ile anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır (p<0.001, OR: 6.635). Birinci ve yedinci yaşlar bölgemiz için CMV enfeksiyonu açısından kritik yaşlar olarak bulunmuştur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda (15-49 yaş) CMV seroprevalansının %97.4 oranında olduğu görülmüştür. Cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, yaşanan bölge, yaşanan konut, konutta kişi başına düşen aylık gelir durumu, cinsel yolla bulaşan hastalık, ameliyat, kan transfüzyonu ve kreşe gitmenin CMV seroepidemiolojisi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (p>0.01).

* Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'nce 2002.04.0103.005 proje numarası ile desteklenmiştir.

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya. (dcolak@akdeniz.edu.tr)

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya.

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya.

⁴ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, Antalya.

Ayrıca çalışmamızda elde edilen veriler, Türkiye'de bu konu ile ilgili olarak yapılan –ulaşılabilen- çalışmaların sonuçlarıyla birlikte değerlendirilerek tartışılmıştır. Sonuç olarak, ülkemizin değişen sosyoekonomik koşulları ile birlikte CMV epidemiyolojisinin de değiştiği göz önüne alınarak prospektif, toplum temelli kesitsel çalışmalar ile bu değişimin ve yüksek seropozitifliğin toplum sağlığı üzerine olan etkilerinin izlenmesinin gerekli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Cytomegalovirus (CMV), seroprevalans, seroepidemioloji, Türkiye.

ABSTRACT: Since there are numerous studies on CMV seroprevalence in various groups in Turkey, the number of population based, age-stratified cross-sectional studies which include epidemiological characteristics of the virus are limited. The aim of the study was to investigate the age-stratified seroprevalence and epidemiological characteristics of CMV infection in Antalya (a province located in Mediterranean region of Turkey). Study group was selected by cluster sampling method. The sample size was calculated as 360 subjects (151 male, 209 female; age range: 1-49 years, mean age: 22.5±14.4 years), with an expected prevalence rate of 80%, at a confidence level of 95% and a sample error less than 5%. With the thought of the presence of maternal antibodies, 0-1 year age group was not included to the study. Serum samples have been screened for CMV-IgG, and those given negative results were also searched for CMV-IgM by a commercial microELISA (Radim, Italy) test. The overall seroprevalence of CMV-IgG was found as 93.6% (337/360) in Antalya municipality and IgM positivity was not detected in CMV-IgG negative sera. An increase in the seroprevalence rates was observed with age ($p<0.001$), and the rate was found quite high (93.3%) for the first year of life. The seropositivities in the age groups of 1-6, 7-14 and 14-49 years were detected as 82.1%, 92% and 97.8%, respectively. The seroprevalence rate of 82.1% before the age of seven has risen to 96.8% after that age, and being ≥ 7 years old was found statistically significant in terms of CMV infection ($p<0.001$, OR: 6.635). Ages one and seven were found to be the critical ages for CMV infection in our region. CMV seropositivity was 97.4% in woman at childbearing age (15-49 years). Gender, marital status, education, living area, residence, income, history of sexually transmitted diseases, surgery, blood transfusion and day care attendance did not contribute independently to the seroepidemiology of CMV ($p>0.01$). In addition, the data of this study were evaluated and discussed together with the results obtained from the other Turkish studies, as far as accessible. In conclusion, since CMV seroepidemiology in Turkey differs as the socioeconomic changes occur, the changes in CMV serostatus and dire consequences of high seroprevalence rates on public health should be evaluated with prospective, population based studies in further years.

Key words: Cytomegalovirus (CMV), seroprevalence, seroepidemiology, Turkey.

GİRİŞ

Dünya üzerinde yaygın olarak bulunan sitomegalovirus (CMV), immün sistemi normal olan konakta genellikle asemptomatik enfeksiyon ya da hafif seyirli hastalığa yol açarken, immün yetmezliği olanlarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Tüm popülasyonlarda, konjenital ve perinatal viral enfeksiyonların en sık rastlanılan nedeni CMV'dir¹⁻⁴. Gelişmekte olan ülkelerde CMV seropozitifliği hayatın erken dönemlerinde %90 civarında iken, gelişmiş ülkelerde çocukluk dönemindeki bu oran %15-65 arasında değişmektedir^{1,3,5,6}.

Seroprevalansla ilgili çalışmalarda, enfeksiyonun erken çocukluk döneminde ve cinsel aktivitenin artmasına paralel olarak doğurganlık dönemini içeren 15-49 yaşları arasında pik yaptığı bildirilmektedir⁷.

Ülkemizde çeşitli araştırmacılar belirli çalışma gruplarında CMV seroprevalansını araştırmışlardır⁸⁻³¹. Bu çalışmalarda çocuklarda ve erişkinlerde yüksek seropozitiflik bildirilmekle birlikte, olguların seçiminde sıklıkla yaş tabakalandırmasının olmaması ve epidemiyolojik özelliklerin araştırılmaması, CMV'nin ülkemizdeki kesin seroprevalans oranının hesaplanmasını ve olası bulaş yollarının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu çalışma, CMV enfeksiyonunun Antalya kent merkezinde yaş tabakalandırılmalı seroprevalans oranının belirlenmesi ve beraberinde epidemiyolojik özelliklerinin incelenmesi amacıyla kesitsel bir araştırma olarak planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

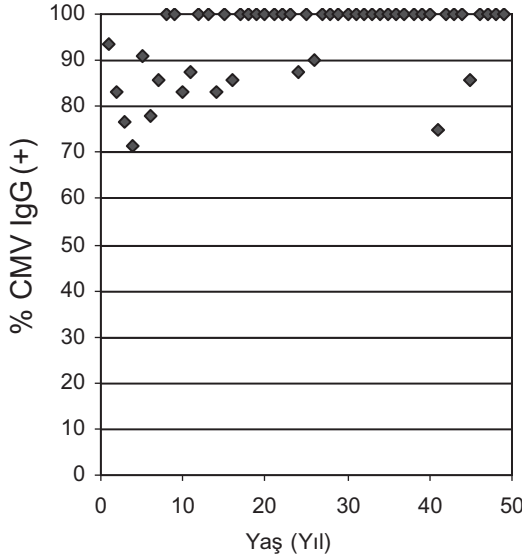
Çalışma Grubu: Antalya'nın nüfusu 2000 yılı sayımına göre 604.000'dir. Çalışma grubu, Antalya Büyükşehir Belediyesi sınırları içinde yaşayan 1-49 yaş grubundaki kişilerden küme örnekleme yöntemi ile seçildi. Örneklem büyüklüğü, %95 güvenlik aralığı içinde, hata oranı %5'den az olacak şekilde, beklenen prevalans oranı %80 kabul edilerek hesaplandı. Örneklem metoduna göre her biri dokuz kişiden oluşan 40 küme belirlendi; buna göre toplam örneklem büyüklüğü 360 kişi olarak saptandı. Anneden geçen antikörlerin 0-1 yaş grubunda yalnızca pozitifliğe neden olabileceği göz önünde bulundurularak bu yaş grubu çalışmaya alınmadı ve çalışma grubu 1-49 yaş arası kişilerden oluşturuldu. Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onam belgeleri alındıktan sonra, demografik veriler kaydedildi ve katılımcılara eğitim durumu (okur-yazar/okur-yazar değil, ilkokul/ortaokul/lise/yüksek okul/üniversite mezunu ya da ilkokul/lise/yüksek okul/üniversite öğrencisi), medeni durumu, yaşanılan bölge (kenar bölge/şehir merkezi), yaşanılan konut (apartman dairesi/gecekondu/müstakil ev), konutta kişi başına düşen aylık gelir düzeyi (<50 YTL, 50-199 YTL, ≥200 YTL), cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) öyküsü, kan transfüzyonu öyküsü, ameliyat öyküsü, ilk cinsel deneyim yaşı, cinsel partner sayısı, anomalili çocuk doğurma öyküsü, anne sütü ile beslenme ve kreşe gitme durumları ile ilgili soruları içeren bir anket uygulandı. Katılımcı çocuk ise, bilgiler annesinden alındı. Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Serolojik testler: Ocak-Haziran 2003 tarihleri arasında katılımcıların 5 ml. venöz kanları alınarak serum fraksiyonu ayrıldı ve testler çalışılincaya kadar -70°C'de saklandı. Serumlar önce CMV-IgG antikörleri yönünden mikroELISA yöntemi ile (Radim, İtalya) tarandı ve negatif bulunanlar daha sonra CMV-IgM varlığı yönünden mikroELISA (Radim, İtalya) yöntemi ile incelendi. Testler, üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı ve değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme: Veriler SPSS programı ile ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Relatif risk oranı Mantel-Haenszel testi ile hesaplandı. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu kesitsel çalışmanın kurulumu, metodolojisi ve tüm istatistiksel değerlendirmeleri 3 ve 4 no'lu araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi.

BULGULAR

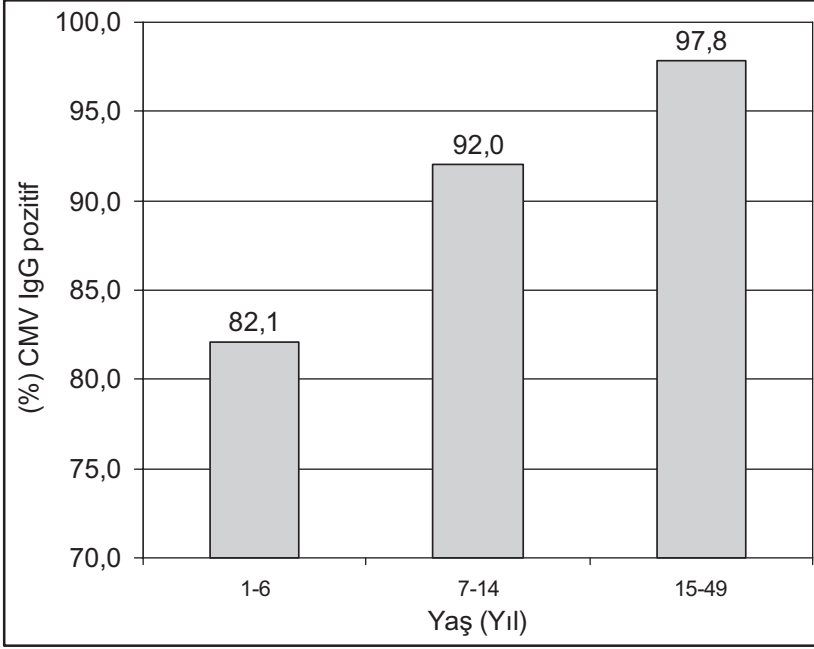
Çalışmaya alınan 360 katılımcının 151'i (%41.9) erkek, 209'u (%58.1) kadın olup, ortalama yaş 22.53 ± 14.43 olarak hesaplanmıştır. Çalışma grubunda CMV-IgG seroprevalansı %93.6 (337/360) olarak saptanmış ve seropozitifliğin yaşa bağlı olarak arttığı izlenmiştir ($p < 0.001$) (Şekil 1). CMV-IgG negatif serum örneklerinin hiçbirinde CMV-IgM saptanmamıştır. Birinci yaş için %93.3 gibi yüksek bir seroprevalans oranı gözlenmiş, bu oranın beşinci yaşa kadar bir miktar azaldığı tespit edilmekle birlikte (2. yaş, 3. yaş, 4. yaş ve 5. yaş için sırasıyla; %83.3, %76.5, %71.4 ve %90.9) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 1. CMV-IgG antikorlarının yaşa bağlı dağılımı.

Çalışma grubunda; 1-6, 7-14 ve 15-49 yaşlar arası gruplama yapılmış ve CMV seroprevalansı bu gruplarda sırasıyla %82.1, %92 ve %97.8 olarak saptanmıştır (Şekil 2). Yedi yaş ve daha üzerinde olmanın, CMV enfeksiyonu ile istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkili olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$, RR: 6.635, %95 güvenlik aralığı=2.751-16.006). Yedi yaş öncesi (< 7 yaş) ve sonrası (≥ 7 yaş) yaş grupları karşılaştırıldığında seropozitiflik oranları sırasıyla %82.1 (64/337) ve %96.8 (273/337)'dir ($p < 0.001$). Doğurganlık çağındaki (15-49 yaş) kadınlarda CMV seroprevalansı %97.4 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan 1-6 yaş grubundaki çocukların tümünde anne sütü ile beslenme söz konusudur (%100). Bu gruptaki çocukların 64'ünde (%82.1) CMV-IgG antikor pozitifdir ($p > 0.05$). Cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, yaşanılan bölge, yaşanılan konut, konutta kişi başına düşen aylık gelir durumu,



Şekil 2. CMV-IgG antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımı.

CYBH, ameliyat, kan transfüzyonu ve kreşe gitmenin CMV seroepidemiolojisi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p>0.01$). İlk cinsel deneyim yaşı ve cinsel partner sayısı ile ilgili sorulara yanıt alınamamıştır. Katılımcılardan hiçbirinin anomalili çocuğu yoktur.

TARTIŞMA

Bu çalışma, Antalya kent merkezinde CMV seroprevalansının yaşa bağlı olarak saptanması ve beraberinde epidemiyolojik verilerin analiz edilmesi için yapılmış toplum kaynaklı kesitsel bir çalışmadır. Ülkemizde CMV seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda araştırma olmakla birlikte; sunulan çalışma CMV seroprevalansının belirlenmesinde küme örnekleme yönteminin kullanıldığı ve CMV enfeksiyonu açısından kritik yaşların belirlendiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, Antalya kent merkezinde CMV-IgG antikor seroprevalansı %93.6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde CMV seroprevalansının araştırıldığı çalışmalardan ulaşılabilmemiş olanlar Tablo 1'de gösterilmiştir. İlk çalışma ulaşılabildiği kadarı ile Erçakmak ve arkadaşları⁸ tarafından 1969 yılında yayınlanmış; intrakraniyal tümörü veya beyin enfeksiyonu olan 40 hastanın tümünün serumunda kompleman birleşmesi yöntemi ile CMV antikorları saptanmıştır. Daha sonra 1970 yılında Günhan⁹ İzmir bölgesinden topladığı 286 serum örneğinde kompleman birleşmesi yöntemi ile CMV antikorlarını araştırmış; 5-10, 11-15, 16-20, 21-30 ve 30 üstü yaş grupları için sırasıyla;

%50, %94.2, %98.8, %62.2 ve %98 oranlarında pozitiflik elde etmiştir. Günhan⁹ İzmir ili ve ilçelerindeki toplam CMV seropozitifliğini %88.9 olarak bildirmiş ve seropozitif olguların %72.8'inin kent içinde, geri kalanının ilçelerde yaşadıklarını belirtmiştir. Alaçam¹⁰ tarafından 1980 yılında toplumdaki CMV antikor dağılımının araştırılması amacıyla yapılan çalışmada, Ankara'da 692 serum örneğinde kompleman birleşmesi yöntemi ile CMV seropozitifliği %85 olarak bulunmuştur. Alaçam'ın¹⁰ çalışmasındaki seroprevalans oranları; 0-5 yaş grubunda %68, 6-14 yaş grubunda %79.5 ve 15 yaş üstünde %90.2'dir. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmaya yakın yaş gruplarındaki seroprevalans oranları; 1-6 yaş için %82.1, 7-14 yaş için %92 ve 15-49 yaş için %97.8 olarak bulunmuştur. Bu oranların daha yüksek olduğu ve özellikle 1-6 yaş ve 7-14 yaş gruplarındaki yüksekliğin dikkat çekici olduğu gözlenmektedir. Bu farklılık; kullanılan yöntem, örneklem seçimi ve yöresel farklılıklardan kaynaklanabilir. Bir diğer olasılık, virusun aradan geçen yaklaşık 23 yılda toplumda daha yaygın dolaşır hale gelmesidir. Alaçam'ın¹⁰ çalışmasında sadece serumda CMV antikorları araştırılmış demografik ve epidemiyolojik sorgulama yapılmamıştır. Daha sonraki yıllarda 1995'de Hızal ve arkadaşları²³ tarafından yine Ankara'da pasif partikül aglütinasyon testi ile CMV antikorları araştırılmış ve CMV seroprevalansı 0-15 yaş arasında %90.6, doğurganlık yaşındaki kadınlarda %99 olarak bulunmuştur. Araştırmacıların 0-15 yaş arasında buldukları oran (%90.6), Günhan'ın⁹ 5-15 yaş arasında bulunduğu oran (%67.3) ve Alaçam'ın¹⁰ 0-14 yaş arasında bulunduğu orandan (%73.7) yüksek olup, bizim çalışmamızdaki 1-14 yaş grubunda bulunan oran (%87) ile benzerdir. Bu sonuçlar, 1980'den sonraki yıllarda virusun toplumdaki dolaşımının daha yaygın olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışmaların, yöntemlerinin ve örneklem seçimlerinin farklı olduğu da akılda tutulmalıdır (Tablo I). Ülkemizde hastaneye başvuran belirli gruplarda ve kan donörlerinde sonraki yıllarda yapılan çalışmaların çoğunda da yüksek CMV seropozitifliği bildirilmiştir^{10-14,17-31}. Bununla birlikte; Cengiz ve arkadaşları¹⁵ ile Durupınar ve arkadaşlarının¹⁶ çalışmalarında oldukça düşük oranlar saptanmıştır (Tablo I). Bu durum; örnek sayısından, olguların seçimindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi uygulanan yöntemle de ilgili olabilir.

Çalışmamızda, saptanan CMV seropozitiflik oranının beklendiği gibi yaşla birlikte arttığı izlenmektedir. CMV seroprevalansının gerek sosyoekonomik düzeyi düşük gerekse yüksek toplumlarda yaşla birlikte arttığı iyi bilinmektedir^{7,9,10,20,23,32}. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda virusla karşılaşma daha erken yaşlarda olmakta ve ilerleyen yaşlarda seropozitiflik oranı %90'ın üzerine çıkmaktadır. Brezilya'nın Sao Paulo kentinde Almeida ve arkadaşları⁵, bir yaşındaki çocuklarda %56 olan seropozitiflik oranının, 30 yaşın üzerinde %100'e ulaştığını rapor etmektedirler. Ülkemizde ise Cengiz ve arkadaşları²⁶ CMV seropozitifliğini 0-1 yaş grubunda %75, 2-5 yaş grubunda %86 ve 16 yaşta %100 olarak bulmuşlardır. Hızal ve arkadaşları²³, benzer yaş dağılımında bu oranları sırasıyla %82, %89.4 ve %93.2 olarak bildirmektedirler. Günhan⁹ ve Alaçam'ın¹⁰ çalışmalarında da CMV seroprevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir.

Tablo I. Türkiye’de Belirli Gruplarda CMV Seroprevalansını Araştıran Çalışmalar

Araştırmacılar (Kaynak)	Bölge/Yıl	Çalışma Grubu Özelliği (n)	CMV Seropozitifliği (%)
Erçakmak ve ark ⁸	Ankara/1969	İntrakraniyal tümörü veya beyin enfeksiyonu olan hastalar (n=40)	100
Günhan ⁹	İzmir/1970	Her yaş, İzmir ili ve ilçelerinden toplanan serumlar (n=286)	88.9
Alaçam ¹⁰	Ankara/1980	Tüm yaşlar, hastaneye başvuranlar ve 15-19 yaş Sağlık Koleji öğrencileri (n=692)	85.0
Ustaçelebi ve ark ¹¹	Ankara/1986	Gebe kadınlar (n=128)	87.5
Özek ve ark ¹²	Ankara/ 1989	Hastaneye başvuran gebeler (n=100)	74.0
Özek ve ark ¹²	Ankara/1989	Hastaneye başvuran gebe olmayan kadınlar (n=50)	72.0
Tüzün ve ark ¹³	İzmir/1988-90	Tüm yaşlar, hastaneye başvuran hastalar (n=2003)	91.6
Tüzün ve ark ¹³	İzmir/1988-90	20-40 yaş, kan donörleri (n=300)	95.0
Cengiz ve ark ¹⁴	Ankara/1990	Kan donörleri (n=460)	72.8
Cengiz ve ark ¹⁵	Ankara/1990	Doğum yapan kadınlar (n=120)	55.0
Durupınar ve ark ¹⁶	Samsun/1992	Kan donörleri (n=85)	45.9
Urbarlı ve ark ¹⁷	İzmir/1992	Ortalama 36 yaş, hemodiyaliz hastaları (n=43)	90.7
Urbarlı ve ark ¹⁷	İzmir/1992	Ortalama 35 yaş, kan donörleri (n=43)	76.7
Günaydın ve ark ¹⁸	Samsun/ 1993	Hemodiyaliz hastaları (n=43)	95.3
Yılmaz ve ark ¹⁹	İzmir/1993	Hastaneye başvurup doğum yapan kadınlar (n=107)	100
Toppare ve ark ²⁰	Ankara/ 1994	4-12 yaş çocuklar (n=108)	74.0
Köksal ve ark ²¹	Trabzon/1994	15-45 yaş, hastaneye başvuran kadın hastalar (n=193)	78.8
Köksal ve ark ²¹	Trabzon/1994	18-40 yaş, hastaneye başvuran erkek hastalar (n=112)	66.1
Bolatlı ve ark ²²	Eskişehir/1994	Tüm yaşlar, hastaneye başvuran çocuk ve yetişkin hastalar (n=2455)	88.2
Hizel ve ark ²³	Ankara/1995	0-15 yaş, hastaneye başvuran çocuklar (n=318)	90.6
Hizel ve ark ²³	Ankara/1995	Hastaneye başvuran kadınlar (n=745)	99.0
Kaleli ve ark ²⁴	Denizli/1995-97	Hastaneye başvuran gebe kadınlar (n=302)	95.3
Sümer ve ark ²⁵	Sivas/1997	Hemodiyaliz hastaları (n=90)	86.5
Cengiz ve ark ²⁶	Ankara/ 1997	0-16 yaş, hastaneye başvuran çocuklar (n=362)	89.7
Erden ve ark ²⁷	İstanbul/1998-99	Ortalama 41.8 yaş, hastaneye başvuran hastalar (n=400)	93.2
Bulut ve ark ²⁸	Malatya/2001	Hastaneye başvuran doğurganlık çağındaki kadınlar (n=4042)	84.1
Yücel ve ark ²⁹	Ankara/2002	Hastaneye başvuran gebe kadınlar (n=148)	92.6
Satılmış ve ark ³⁰	Antalya/ 2003	Hastaneye başvuran gebe kadınlar (n=1027)	98.5
Ocak ve ark ³¹	Hatay/2004-06	Hastaneye başvuran gebe kadınlar (n=1652)	95.3
Sunulan çalışma	Antalya/2003	1-49 yaş, kent merkezi, küme örnekleme yöntemi ile toplanan serumlar (n=360)	93.6

Çalışmamızda; bir yaş ve üzerinde olup, iki yaşından küçük olgularda yüksek sayılabilecek bir seropozitiflik oranı (%93.3) saptanmıştır. Buna göre bölgemizdeki çocukların büyük çoğunluğunun yaklaşık bir yaşında CMV ile enfekte olduğu söylenebilir. CMV'nin, postnatal dönemdeki en önemli bulaş yolları anne sütü ile beslenme ve enfekte kişilerle yakın temastır³⁴. Çalışma grubumuzdaki çocukların tümü anne sütü ile beslenmiştir. Buna ek olarak kötü hijyen koşulları, geleneksel kalabalık ve yakın aile ilişkisi toplum içinde virus dolaşımının devam etmesine ve primer CMV enfeksiyonun çok erken yaşlarda geçirilmesine neden olabilir. Çalışmamızda birinci yaşta gözlenen yüksek seroprevalans oranı beşinci yaşa kadar bir miktar azalmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç ülkemizde daha önce yapılmış çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzerdir^{10,23}. Buna göre ülkemiz hala, Dünya Sağlık Örgütü'nün 19 ülkede yaptığı, 1981 yılında yayınlanan bir çalışmada belirttiği; doğum sonrası yüksek antikor varlığı saptanan ve hayatın ilk dört yılı içinde bu oranda anlamlı bir değişiklik gözlenmeyen ülkelerin kategorize edildiği B grubunda yer almaktadır^{23,35}.

CMV enfeksiyonlarının hızlı yayılımında; erken çocukluk ve cinsel yönden yakın fiziksel temasın olduğu puberte dönemi olmak üzere, iki dönem olduğu belirtilmektedir^{7,36,37}. Genç yaşta cinsel aktivitenin başlaması, cinsel aktivitede bulunulan süre, cinsel partner sayısı gibi faktörlerin CMV enfeksiyonu için önemli risk faktörleri olduğu rapor edilmektedir^{36,38}. Çalışmamızda katılımcılara ilk cinsel ilişki yaşı ve cinsel partner sayısı sorulmuştur ancak bu sorulara yanıt alınamamıştır. Bununla birlikte çalışma sonuçlarımıza göre, enfeksiyonun bölgemizde pik yaptığı ikinci dönem ilkokula başlangıç yıllarıdır. Çocuklar arasında, idrar ve tükürükle salgılanan virus ve tükürükle temas etmiş eşya paylaşımı enfeksiyon yayılımında önemlidir; okul gibi kalabalık ortamlar bunu kolaylaştırmaktadır³⁹. Sonuçlarımıza göre, yedi yaş ve üzerinde olmak, CMV seropozitiflik riskini yaklaşık 6.6 kez artırmaktadır ($p < 0.001$). Seropozitiflik açısından 7-14 yaş ve 15-49 yaş grupları arasında anlamlı bir fark olmaması, seksüel aktivitenin CMV seropozitivitesi üzerine artırıcı etkisinin bölgemiz için geçerli olmadığını göstermektedir. Aksine, bölgemiz için birinci yaş dönemi ve ilkokula başlangıç yılları kritik dönemlerdir. İspanya'da yapılan toplum temelli bir çalışmada; 1993 ve 1999 yıllarında 2-40 yaş arası kadın popülasyonunda CMV-IgG antikorları araştırılmış ve enfeksiyonun 6 yaşından önce ve adolesan yaş grubunda pik yaptığı, 6-10 yaş ile 31-40 yaş gruplarında 1999 yılında elde edilen seropozitiflik oranlarının 1993 yılındakilere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiş; doğurganlık yaşındaki kadınlarda artan seronegatifliğin konjenital CMV enfeksiyonu insidansını artırabileceğine dikkat çekilmiştir³⁷. Gelişmekte olan ülkelerde CMV enfeksiyonunun yayılım hızını belirleyen ve yayılımda etkili faktörlerin incelendiği tüm yaş gruplarını kapsayan topluma dayalı araştırma sayısı çok azdır. Ülkemizde de, CMV seroprevalansının araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, seropozitifliği etkileyen faktörlerin tüm yaş gruplarına göre incelendiği araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmada, üretken dönemdeki (15-49 yaş) kadınlarda CMV seroprevalansı %97.4 olarak hesaplanmıştır. Kısa bir süre önce bölgemizde Satılmış ve arkadaşlarının³⁰ yaptığı çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran

1027 gebede CMV seroprevalansı %98.5 bulunmuştur. Ülkemizde, diğer bölgelerde de gebe kadınlar arasında yapılan çalışmalarda yüksek CMV seropozitifliği bildirilmiştir^{11,12,19, 23,24,28,29,31}. Gerek bizim çalışmamızda, gerekse diğer çalışmalarda saptanan bu yüksek CMV seroprevalans oranına göre, ülkemizde üretken dönemdeki kadınlarda primer CMV enfeksiyonu riskinin çok düşük olduğu söylenebilir. Konjenital CMV enfeksiyonu riskinin primer enfeksiyonlarda daha yüksek olduğu belirtilmekle birlikte; son yıllarda CMV seropozitif gebelerde reaktivasyonlar ya da reenfeksiyonlar sırasında intrauterin enfeksiyon gelişme sıklığının beklenenden çok daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır^{40,41}. Satılmış ve arkadaşlarının³⁰ çalışmasında, primer ve tekrarlayan CMV enfeksiyonu oranları sırasıyla %0.3 ve %0.8 olarak saptanmıştır. Bunun yanında hastanemizde, virolojik testlerle konulan konjenital CMV enfeksiyonu tanısı hiç de az değildir (yayınlanmamış bilgi). Ülkemizde, tekrarlayan maternal enfeksiyonların, konjenital CMV enfeksiyonu insidansının ve konjenital enfeksiyonların uzun dönemde çocuklarda görülen nörolojik komplikasyonlar üzerindeki etkilerinin aydınlatılması için toplum temelli prospektif araştırmaların yapılması gereklidir. Elde edilecek sonuçlar aşı geliştirme çalışmalarını da etkileyecektir. Diğer yandan, CMV immün gebelerde virusun transplasental geçiş mekanizmalarının belirlenmesi, virusa karşı gelişen özgül immün yanıtın koruyucu rolü hakkında önemli bilgilere ulaşılmasını sağlayacaktır⁴¹.

Ülkemizde viral seroepidemiolojik çalışmalar için toplum temelli saha araştırmaları, örneklerin seçilmesi ve alınmasındaki zorluklar nedeniyle ne yazık ki fazla tercih edilmemektedir. Bunun yerine seroprevalans çalışmaları, genellikle ulaşılması kolay belirli gruplar seçilerek (örneğin, hastaneye başvuran hastalar gibi) yapılmaktadır. Ancak bu gruplardan elde edilen sonuçlar, hem toplumu tam olarak yansıtmamakta, hem de enfeksiyonun epidemiyolojisi hakkında yeterli bilgi verememektedir. Sunulan çalışmamızda CMV seroprevalansı, toplum temelli kesitsel metodoloji kullanılarak araştırılmış ve virusun yayılımı ile ilgili önemli bilgilere ulaşılmıştır. Ülkemizin sosyoekonomik koşulları sürekli değişim içerisindedir. Değişen sosyoekonomik koşullar ile birlikte CMV epidemiyolojisi de değişeceğinden, ilerleyen yıllarda saha çalışmaları ile bu değişimlerin ve yüksek seropozitifliğin toplum sağlığı üzerine olan etkilerinin takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. de Jong MD, Galasso GJ, Gazzard B, et al. Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral Res* 1998; 39: 141-62.
2. Pass RF, Hutto C. Group day care and cytomegaloviral infections of mothers and children. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 599-605.
3. Yow MD, White NH, Taber LH, et al. Acquisition of cytomegalovirus infection from birth to 10 years: a longitudinal serologic study. *J Pediatr* 1987; 110: 37-42.
4. Gaynant MA, Steegers EAP, Semmekrot BA, Merkus HMMW, Galama JMD. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Survey* 2002; 57: 245-56.
5. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brasil. *Rev Sau Publica* 2001; 35: 124-9.

6. Aarnisalo J, Ilonen J, Vainionpää R, Velanen I, Kaitosaari T, Simell O. Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes simplex virus in Finland during the first eight years of life: a prospective study. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 750-2.
7. White NH, Yow MD, Demler GJ, et al. Prevalence of cytomegalovirus antibody in subjects between the ages of 6 and 22 years. *J Infect Dis* 1989; 159: 1013-17.
8. Erçakmak F, Alaçam R, Ustaçelebi Ş. İntrakraniyal tümörlü hasta serumlarında herpes simplex tip 1, tip 2, sitomegalovirus ve adenovirus grubuna karşı antikorların prevalansı. *Türk Viroloji Dergisi* 1969; 1: 167-70.
9. Günhan C. Ege bölgesinde sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun epidemiyolojik durumu. *Ege Üni Tıp Fak Mec* 1971; 10: 425-8.
10. Alacam R. A study on the prevalence of cytomegalovirus complement-fixing antibodies in the Turkish population. *Mikrobiyol Bul* 1980; 14: 47-52.
11. Ustacelebi S, Koksall I, Canturk H, Saify SJ, Ersoz D, Sellioglu B. Detection of antibodies against TORCH agents during pregnancy. *Mikrobiyol Bul* 1986; 20: 1-8.
12. Ozek B, Ustacelebi S, Durmus Z, Büyükkagnici U, Aral K, Aydogdu A. Cytomegalovirus infections in pregnant women. *Mikrobiyol Bul* 1989; 23: 292-301.
13. Tüzün Hİ, Bilgiç A, Erensoy E. İzmir bölgesinde anti-sitomegalovirus prevalansı. *İnfeksiyon Derg* 1991; 5: 269-72.
14. Cengiz AT, Ataoğlu H, Anter U. Sitomegalovirus IgG antikorlarının ELISA ile kan donörleri serumunda gösterilmesi. *İnfeksiyon Derg* 1990; 4: 609-15.
15. Cengiz AT, Cengiz L, Ataoğlu H, Kıyan M, Aksoy E. Sağlıklı doğum yapan annenin serumunda ve bebeğin kordon serumunda CMV IgG antikorlarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1990; 20: 176-81.
16. Durupınar B, Özkuyumcu C, Dikmen N. Kan vericilerde sitomegalovirus IgG ve IgM araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1992; 6: 261-2.
17. Urbarlı A, Özgeç O, Büyüksu T, Erdenizmenli M. Hemodiyaliz hastalarında ve kan vericilerde sitomegalovirus ve Epstein-Barr virus antikorlarının araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1992; 6: 131-4.
18. Günaydın M, Leblebicioğlu H, Cengiz K, İşlek İ. Hemodiyaliz hastalarında herpes virüs antikorlarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1993; 23: 181-3.
19. Yılmaz Ö, Okuyan M, Kavukçu S, Abedi M. Cytomegalovirus (CMV), rubella ve human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) antikorlarının anne ve yenidoğan göbük kordon kan serumlarında araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1993; 23: 184-6.
20. Toppare MF, Öztürk O, Kitapçı F, Şenses DA, Kaya S, Dilmen U. Türkiye'de 4-12 yaş grubu çocuklarda ELISA metodu ile sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28: 166-9.
21. Köksal İ, Aynacı M, Kardeş B, Aydemir V. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde erişkin yaş grubunda toksoplazma, kızamıkçık ve sitomegalovirus seropozitiflik oranları. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28: 58-66.
22. Bolatlı T, Akgün Y, Doğan N, Kiraz N. Doğurganlık çağı kadınlar, yenidoğan, çocukluk çağı ve erişkinlerde CMV IgG ve IgM seroprevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994; 24: 258-61.
23. Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int* 1999; 41:506-9.
24. Kaleli B, Kaleli İ, Aktan E, Yurdakul B, Akşit F. Gebelerde rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonu. *İnfeksiyon Derg* 1997; 11: 325-7.
25. Sümer H, Şanlıdağ T, Poyraz Ö, Candan F. Hemodiyaliz hastalarında sitomegalovirus pozitifliği. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12: 199-201.
26. Cengiz AT, Kıyan M, Dolapçı Gİ, Aysev D, Tibet M. Çeşitli yaşlardan çocukların serumlarında ELISA ile sitomegalovirus (CMV) ve rubella virus IgG-IgM antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 87-94.

27. Erden S, Büyüköztürk S, Sargın D ve ark. Poliklinik hastalarında sitomegalovirus seroprevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1999; 29: 191-4.
28. Bulut Y, Tekerekoğlu MS, Otlu B, Durmaz B, Özerol İH. Malatya'da doğurganlık yaşındaki kadınlarda sitomegalovirus seropozitifliği. *İnönü Üni Tıp Fak Derg* 2001; 8: 209-11.
29. Yücel A, Bozdayı G, İmir T. Seroprevalence of TORCH antibodies among pregnant woman in Gazi University Hospital. *İnfeksiyon Derg* 2002; 16: 279-83.
30. Satılmış A, Gūra A, Ongun H, Mendilcioğlu İ, Çolak D, Oygür N. CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. *Turk J Pediatr* 2007; 49: 30-6.
31. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 231-4.
32. Natali A, Valcavi P, Medici MC, Dieci E, Montali S, Chezzi C. Cytomegalovirus infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *New Microbiol* 1997; 20: 123-33.
33. Liu Z, Wang E, Taylor W, et al. Prevalence survey of cytomegalovirus infection in children in Chengdu. *Am J Epidemiol* 1990; 131, 143-50.
34. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001; 357: 513-8.
35. Krech U, Tobin J. A collaborative study of cytomegalovirus antibodies in mothers and young children in 19 countries. *Bull World Health Org* 1981; 59: 605-10.
36. Sohn YM, Oh MK, Balcarek KB, Cloud GA, Pass RF. Cytomegalovirus infection in sexually active adolescents. *J Infect Dis* 1991; 163: 460-3.
37. de Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, Leon P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 85-9.
38. Collier AC, Hansfield HH, Roberts PL, et al. Cytomegalovirus infection in woman attending a sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis* 1990; 162: 46-51.
39. Pass RF, Hutto SC, Reynolds DW, Polhill RB. Increased frequency of cytomegalovirus infection in children in group day care. *Pediatrics* 1984; 74: 121-6.
40. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 680-15.
41. 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: 55-60.