

ÜREME ÇAĞINDAKİ KADINLARIN SEROLOJİK
OLARAK SİTOMEGALOVİRUS (CMV) ENFEKSİYONU
AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI

ACAR, B., YILMAZ, Ü., ÇELİLOĞLU, M.

ÖZET: CMV enfeksiyonu, serolojik olarak 418 kadın hasta üzerinde araştırılmış olup, daha çok seksüel aktivitesi olan kadınlardaki riskler anlaşılmasına çalışılmıştır. Hastalar, yaş gruplarına, çocuk sayısına, gebelik durumuna, spontan abortus ve diğer gebelik patolojilerine göre de araştırılmıştır. 29 bakire hasta da tesadüfi olarak gruba katılmıştır.

Bu çalışmada, yaş faktörünün, çocuk sayısının, gebelik durumunun, gebelik trimesterlerinin, abortus ve diğer gebeliğe bağlı patolojik durumların CMV enfeksiyonunda etkili olmadığı görülmüştür. Bakire hastalar ile evli kadınlar arasında serolojik antikor olumluluğu önemli bir fark göstermiştir. Populasyonda aktif CMV enfeksiyonu %6 oranında saptanmıştır.

ABSTRACT: Berrin ACAR, Üzlem YILMAZ, Murat ÇELİLOĞLU, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Dept. of Gynecology and Obstetrics and Dept. of Microbiology. Investigation of CMV infection in the sexually active women by serologic tests.

Risk of CMV infection has been investigated serologically on 418 sexually active women. They have been studied in respect to their ages, number of children, pregnancy, spontaneous abortion and other pathologies regarding pregnancy. Twentynine virgin were included into the study coincidentally.

It has been found out that the above mentioned parameters did not have any effect on CMV infection. A significant difference between virgin and married women in respect to antibody formation was shown. The rate of active CMV infection has been found to be 6%.

Doç.Dr.Berrin ACAR, Araş.Gör.Murat ÇELİLOĞLU, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Araş.Gör.Üzlem YILMAZ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Anahtar sözcükler: Geçirilmiş CMV enfeksiyonu, geçirilmekte olan CMV enfeksiyonu, aktif CMV enfeksiyonu, CMV enfeksiyonundaki risk faktörleri.

Key words: Latent CMV infection, active CMV infection, risk factors in CMV infection.

CMV enfeksiyonu, dünyadaki çeşitli toplumlarda %30 ile %100 arasındaki bir oranda yaygınlık göstermektedir^{1,2}. Bu enfeksiyon Amerika ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde % 40-50 oranında görüldüğü halde, daha az gelişmiş toplumlarda bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmiştir^{1,2,3}.

Evlü kadınlarda CMV enfeksiyonunun görülme sıklığında, toplumun sosyo-ekonomik düzeyinin, yaşının, çocuk varlığı ve sayısının, gebelik durumunun, özellikle üçüncü trimestrin, erken evlenme ve seks partnerlerinin fazla olmasının etkili olabileceği bildirilmiştir^{4,5,6}.

CMV enfeksiyonunun primer ve rekürrent formlarının gebelikte konjenital anomaliye neden olması bu konunun önemini göstermektedir^{4,7}. Amerika'da çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalarda gebelerde % 3-12 oranında aktif enfeksiyon görüldüğü, % 1-2 oranında bebeklerin konjenital enfeksiyon geçirdiği saptanmıştır^{8,9}.

Toplumumuzda da özellikle seksual aktivitesi olan kadınlar CMV enfeksiyonu açısından serolojik olarak incelemek istenmiş ve risk faktörleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM :Bu çalışmada CMV enfeksiyonu 1984-1987 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 418 kadın hastada araştırıldı. Kadınlardan yalnızca 29'u bakire olup diğerleri seksual aktivite ile ilişkilerdi. Hastaların yaşları 20-50 arasında değişmekte olup, 20-30 yaş grubunda 285, 31-40 yaş grubunda 94, 41-50 yaş grubunda ise 39 kişi vardı. Hastalardan 188'i gebe olup, 101'i ilk trimesterde, 59'u ikinci trimesterde, 21'de üçüncü trimesterdeydi. Kadınlardan 151'nin hiç çocuğu olmayıp, 191'i 4'den az, 76'sı 4 den fazla çocuğu sahipti. Hastalardan 162'sinde spontan abortus, 53'ünde ise habitual abortus, missed abortus, konjenital anomali, intrauterin ölüm, yani doğan ölümü ve prematür doğum gibi gebelik patolojileri ile ilgili bulgular vardı.

Kadınlardan 5-10 ml kan alınır, serumları ayrıldıktan sonra -20°C'de serolojik test uygulanıncaya kadar saklandı. Tüm hastalarda serum CMV total antikorları arandı. Total antikorlu yüksek olan 198 olguda aynı zamanda serumda CMV-IgM bakıldı. CMV total antikorları ve CMV-IgM antikorunu Abbott firması lisanslı ELİZA kitleri kullanılarak saptandı. CMV-IgM antikorunun aranması sırasında Romatoid faktör-IgM ekarte edildi. Total antikorlu çok yüksek bulunan ve CMV-IgM antikorlu olumlu olan 107 hastada idrarda CMV-inklüzyon cisimciği arandı. Preparatlar Hematoksilen-eosin boyasıyla boyanarak incelendi.

İstatistiksel analizler Yates'ın düzeltmesi ile X^2 testi uygulanarak yapılmıştır.

BULGULAR: 418 hastanın 306 (%73.2)'sında serumda CMV total antikorları olumlu bulunmuştur. Evli olanların %75'i serolojik antikor olumluğu göstermiştir. Serolojik antikor olumluluğu seksüel aktivite gösteren kadınlarda, bakirelere göre anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p > 0.05$) (Tablo 1).

CMV Total Antikorları

Kadın	(-)	(+)	Toplam
Evli	97	292(%79)	389
Bakire	15	14(% 48.3)	29
Toplam	112	306(% 73.2)	418 ($p > 0.05$)

Tablo 1: Seksüel aktivite gösteren kadınlarla, bakirelerin serum total antikorlarının araştırılması.

Hastalar yaş gruplarına göre ayrıldığında, bu gruplar arasında antikor olumluluğu açısından önemli bir fark bulunmamıştır. Antikor olumluluğunun 41-50 yaş grubunda biraz düşüklük göstermesi istatistiksel olarak değerlendirilmede önemli görülmemiştir ($p < 0.05$) (Tablo 2).

CMV Total antikor durumu	20-30 y	31-40 y	41-50 y	Toplam
CMV(-)	75	25	12	112
CMV(+)	210(%73.7)	69(%73.4)	27(%69.2)	306(%73.2)
Toplam	285	94	39	418

Tablo 2: Serumda CMV total antikor olumluluğunun yaş gruplarına göre incelenmesi.

Serolojik antikor olumluluğunda çocuksuz kişilerle, çocuklu kişiler arasında bir fark bulunmuşsa da bunun istatistiksel açıdan önemli olmadığı anlaşılmıştır ($p < 0.05$) Ayrıca çocuk sayısının artmasının antikor olumluluğunu etkilemediği gösterilmiştir (Tablo 3).

Çocuk durumu	CMV total antikorlu		Toplam
	(-)	(+)	
Çocuk yok	49	102(%67.5)	151
4'ten az	44	147(% 76.9)	191
4 ve üzerinde	17	59(% 77.6)	76
Toplam	110	308	418

Tablo 3:Çocuk varlığının ve çocuk sayısının anne antikor olumluluğuna etkisi.

Gebe olanların %72.4'ünde, gebe olmayanların %73.9'unda serum CMV total antikorları olumlu bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 4). Gebelerin trimestirlere göre dağılımı ve serum antikor durumu (Tablo 5)'de gösterilmiş olup, trimestirler arasında antikor olumluluğu açısından önemli bir fark saptanamamıştır ($p < 0.05$).

Kadınlar	CMV Total Antikorları		Toplam
	(-)	(+)	
Gebeler	52	136(%72.4)	188
Gebe olmayanlar	60	170(%73.9)	230
Toplam	112	306	418

($p > 0.05$)

Tablo 4:Serum CMV total antikor varlığı açısından gebelerin ve gebe olmayanların karşılaştırılması

Gebelik trimestirleri	Serum CMV total antikorları		Toplam
	(-)	(+)	
1.Trimestir	27	81(%80.2)	101
2.Trimestir	21	38(%64.4)	59
3.Trimestir	4	17(%80.9)	21
Toplam	52	136	188

$p < 0.05$)

Tablo 5:Gebelik trimestirlerine göre CMV total antikor varlığının araştırılması.

Geçmişinde spontan abortus, habitüel abortus, missed abortus, konjenital anomali, intrauterin bebek ölümü, yeni doğan ölümü ve prematür doğum hikayesi olan hastalarla, böyle patolojik öyküleri olmayanlar arasında antikor olumluluğu yönünden bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 6-7)

Spontan Abortus durumu	Serum CMV total antikorları		Toplam
	(-)	(+)	
(+)	42	120(% 74)	162
(-)	70	186(% 72.6)	256
Toplam	112	306	418

($p < 0.05$)

Tablo 6: Spontan abortus öyküsü ile antikor olumluluğu arasındaki ilişkinin araştırılması.

Patolojik	CMV total antikor durumu		Toplam
	(-)	(+)	
Habituel abortus	1	2	3
Missed abortus	2	5	7
Konj.mal.hikayesi	2	8	10
IUMF(Intra Uterin Mort Fetal)	2	7	9
Yeni doğan ölümü	1	7	8
Prematür doğum	6	10	16
Toplam	14/112	39/306(%73.6)	53

($p < 0.05$)

Tablo 7: Diğer gebelik patolojileri ile CMV total antikor olumluluğu incelenmesi.

Serumda CMV total antikoru yüksek bulunan 193 hastada serumda CMV-IgM antikoru araştırılmış olup % 6.2 oranında aktif CMV enfeksiyonu saptanmıştır. Gebe olanlar ve olmayanlar arasında aktif enfeksiyon açısından önemli bir fark bulunmamıştır ($p < 0.05$) (Tablo 8).

Total CMV antikor (+) olanlar	IgM		Toplam
	(+)	(+)	
Gebe	4(%3.4)	83	87
Gebe değil	8(%6.6)	98	106
Toplam	12(%6.2)	181	193

($p < 0.05$)

Tablo 8: Serum CMV IgM olumluluğunun araştırılması. Gebe olanlarla, olmayanların IgM antikor olumluluğu açısından karşılaştırılması

107 hastadan idrarda inklüzyon cisimciği 2 olguda saptanmıştır. Bu hastalardan birinde gebelik olmayıp, serumda CMM-IgM olumlu bulunmuştur. Diğer hasta gebe olup serolojik IgM olumluluğu göstermemiştir. Doğumdan sonra bebek kanında CMV total antikorları saptanmış ama bebekte konjenital bir anomali görülmemiştir.

TARTIŞMA : Bu çalışmada, tüm kadınların %73'ünde, seksüel aktivitesi olanlarda % 75'inde serumda CMV total antikorları saptanmıştır. Bu enfeksiyonun görülme oranı Amerika ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde % 40-50'dir³. Bizim toplumumuzda daha sık görülmesi sosyo-ekonomik düzeyin etkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Chandler ve arkadaşları² yaşla serolojik antikor olumluluğunun arttığını söylerlerken, Davis ve arkadaşları¹⁰ ile Wentworth ve arkadaşları¹¹'de antikor olumluluğunun seksüel aktivitesinin en fazla olduğu 15-30 yaşlar arasında olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmada ise yaş grupları arasında antikor olumluluğu açısından bir fark bulunamamıştır.

Taber ve arkadaşlarına göre evde çocuk varlığı ve bunların sayısı annenin CMV enfeksiyonunu geçirmesinde önemli bir faktördür. Alford ve arkadaşları¹² çocukların %20 %30'nun bu enfeksiyonu hayatlarının ilk yıllarında geçirdiğini ve bunun anne için önemli bir kaynak olduğunu ileri sürmüşlerdir. Jones ve arkadaşları⁶ çocuk kreşlerinin üreme çağındaki seronegatif kadınlar için tehlikeli olduğunu ama bu konunun açıklığı kavuşturulabilmesi için daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varmışlardır. Yapılan bu çalışmada da çocuk varlığı ve sayısının CMV enfeksiyonunun serolojik olumluluğuna etkisi olup olmadığı araştırılmış ama istatistiksel bir anlamlılık saptanamamıştır. Bu bulgunun diğer çalışmacıların bulgularından farklı olması gene toplumumuzun yapısına bağlanabilir. Sakire olan kızlarımızdan % 50'sinin serolojik olumluluk göstermesi bu durumu desteklemektedir.

Bazı çalışmacılar gebelikte immün sistemin zayıflaması ile, primer ve özellikle de rekürrent CMV enfeksiyonunun daha fazla görüldüğünü ileri sürmüşlerdir^{4,7}. Ayrıca üçüncü trimesterde daha fazla virüs salgısının olduğu ve perinatal dönemde konjenital enfeksiyon riskinin arttığı söylenmiştir^{4,13}. Servikal akıntıdan bulaşmayı engellemek için sezeryan önerenler çıkmıştır¹³. Bu çalışmada serolojik antikor (total ve IgM) olumluluğu gebe olan ve olmayanlar arasında bir fark göstermediği gibi trimestirlere göre de bir fark bulunamamıştır.

Ayrıca spontan abortus ve diğer gebelik patolojilerine ait hikayesi olanlarla, olmayanlar serolojik antikor olumluluğu açısından

karşılaştırılmış, istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamamıştır. Yalnızca bir IUGR (Intrauterin fetal growth retardasyon) hikayesi olan, yeni doğum yapmış bir annede CMV-IgM antikoru olumlu bulunmuştur.

Evlü kadınlarla, tesadüfî olarak serolojik test yapılan bakireler arasında antikor olumluluğunun önemli bir fark gösterdiği saptanmıştır. Buda seksüel aktivitenin önemli üzerinde duran çalışmacıların görüşünü desteklemektedir^{8,9,14,15}. Ama bu alanda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Toplumumuzda %6 oranında aktif enfeksiyon saptanmıştır. Amerika'da da çeşitli popülasyonlarda gebelerde %3-12 oranında aktif enfeksiyon olduğu bildirilmiştir⁸. Wieloard ve arkadaşları¹⁶ kan bankası kanlarında yaptıkları bir çalışmada 600 kan numunesinde yalnızca 1'inde CMV-IgM'ın olumlu olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle kan transfüzyonunda CMV-IgM aranmasının gerekli olmayacağı sonucuna varmışlardır. Bizim toplumumuzda ise bu enfeksiyonun görülme sıklığının fazla olması gebe kadınlar ve gebe kalmak isteyenler için bir tehlike arz etmektedir. Serolojik olarak CMV-IgM'ı olumlu bulunan kadınların %30'nun çocuklarında konjenital enfeksiyon olduğu bildirilmiştir¹⁷. Ayrıca total antikoru olumlu olan kadınlar bu enfeksiyonu geçirmiş veya o anda geçirmekte olabilirler¹⁸. CMV enfeksiyonunda tam bir bağışıklık söz konusu değildir. Herhangi bir anda aktivasyon gösterebilir^{2,9}. Rekürrent enfeksiyonlarda konjenital anomaliye neden olabilmekte ve bunlarda IgM her zaman saptanmamaktadır^{4,7,12,19}. Bu nedenle IgM olumsuzda olsa total antikoru olumlu kadınlara şüphe ile bakmak gerekir.

Sonuç olarak diyebilirizki, memleketimizde bu kadar sık görülen, çoğunlukla semptom vermeyen bu enfeksiyondan, kadınlarımızı koruyarak konjenital anomali riskini azaltmak için serolojik antikor tayımları ile riskli gruplar ortaya çıkarılabilir. Halen gebe olmayan ama gebelik isteyen kadınlarımızın aktif enfeksiyon sırasında gebe kalmaları önlenabilir. Serolojik olumsuzluk gösteren kadınlar riskli gruplardan uzaklaştırılıp gebe kalmaları önlenir. Eğer erken gebelik sırasında aktif enfeksiyon saptanırsa yani serumda CMV-IgM antikoru olumlu bulunmuşsa abortus önerilebilir. Geç bir gebelikte aktif bir enfeksiyon varsa servikal bulguya engellemek için sezeryan önerisi tartışılabilir. Bebek doğduktan sonrada seronegatif ise anneden uzak tutulabilir.

KAYNAKLAR

- 1.Gald, E. Nankevis, GA. Cytomegalovirus. 167-186 in Evans A.S(ed). Viral infections of humans: Epidemiology and control. 2nd ed. plenum Press Newyork 1982.

2. Weller, TH. The cytomegaloviruses ubiquitous agents with protein clinical manifestation *N.Engl. J.Med.* 1971; 285:209-214, 267-274.
3. Stern, H. Hannington, S. Booth, J. Moncrieff, D. An early marker of fetal infection after primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *British. Med. J.* 1965; 392: 719-720.
4. Chandler, SH. Alexander, ER. Holmes, KK. Epidemiology of Cytomegaloviral infection in a heterogeneous population of pregnant women. *J.Infect. Dis.* 1985; 152/2: 249-255.
5. Taber, LR. Frank, AL. Yow, MD. Baglay, A. Acquisition of cytomegaloviral infections in families with young children: A serological study. *J.Infect. Dis.* 1985; 151/948-952.
6. Jones, LA. Duke-Duncan, PM. Yeagan, AS. Cytomegaloviral infections in Infant-Toddler Centers: Centers for the developmentally delayed versus regular day care. *J.Infect. Dis.* 1985; 151/5: 953-955.
7. Lequinatale, P. Threuleux, M. Le cytomegalovirus en medecine perinatale. *Presse Med.* 1985; 14: 2187-2189.
8. Montgomery, K. Youngblood, L. Medearis, DN. Recovery of cytomegalovirus from teh cervix in pregnancy. *Pediatrics.* 1972; 49: 524-531.
9. Weller, TH. The cytomegaloviruses: Ubiquitous agents with protein clinical manifestations. *N.Engl. J.Med.* 1971; 285; 203-14, 267-274.
10. Davis, LE. Steward, JA. Cavin, S. Cytomegalovirus infection: Seroepidemiologic comparison of men and women from a venereal disease clinic. *Am. J. Epidemiol.* 1975; 102: 327-330.
11. Wenworth, BB. Alexander, ER. Seroepidemiology of infections due to members of the herpes virus group. *Am. J. Epidemiol.* 1971; 94: 495-507.
12. Alford, CA. Stagno, S. Pass, SF. Huang, ES. Epidemiology of cytomegalovirus. In Nahmlas A., Dowdle W., Schinori R. eds. *The Human Herpesviruses: An interdisciplinary perspective.* Newyork, Elsevier, 1982; 363-373.
13. Nanhervis, GA. Kumer, ML. Cox, FR. Gold, EA. prospective study of maternal cytomegalovirus infection and its effect on the fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 149/4: 435-440.

14. Chandler, SH. Holmes, KK. Wentworth, BB. Gutman, CT. Wiesner, PJ. Alexander, BR. Handsfield, HH. The epidemiology of cytomegaloviral infection, in women attending a sexually transmitted disease clinic. *J. Infect. Dis.* 1985; 132/3: 597-605.
15. Handsfield HH., Chander SH. Cytomegalovirus infection, in sex partners: Evidence for sexual transmission. *J. Infect. Dis.* 1983; 151/2: 344-348.
16. Wieloard F., Scherders J., Dageinckx C., Hoofmans A., Smit-Sierbinga CT., Welle F. development of CMV antibody tests and their clinical evaluation. *Vox. Sang.* 1986; 51: 31-34.
17. Taina, E. Hönnien, P. Grönross, M. Viral infections in pregnancy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 1985; 64: 167-168.
18. Tegmeier, GE. Transfusion-transmitted Cytomegalovirus infections: Significance and control. *Vox. Sang.* 1986; 51: 22-30.
19. Piddeldrop, JM. Jongman, J. Haar At. Schirm, J. Hauwthe, T. Detection of immunoglobulin M and G antibodies against cytomegalovirus early and late antigens by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Mic.* 1984; 20/4: 763-771.