



# Gebelerde Sitomegalovirüs Seroprevalansı ve Türkiye'nin Dünyadaki Seroepidemiolojik Durumu; Bir Meta-Analiz Araştırması

## Cytomegalovirus Seroprevalence in Pregnant Women and Turkey's Seroepidemiological Status in the World: A Meta-Analysis Reseach

Rıza Aytaç ÇETİNKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Makale atfı:** Çetinkaya RA. Gebelerde sitomegalovirüs seroprevalansı ve Türkiye'nin dünyadaki seroepidemiolojik durumu; bir meta-analiz araştırması. FLORA 2019;24(2):119-30.

### ÖZET

**Giriş:** İnsan sitomegalovirüsü (HCMV) gebelik döneminde intrauterin enfeksiyona yol açıp fetüste birtakım anomalilere yol açabilmektedir. Bu nedenle hamileliğin başlangıcından itibaren HCMV serolojik testleri çalışılmaktadır. Bu çalışma ile ülkemizdeki gebeliklerde bakılan HCMV IgG, IgM ve IgG-avidite durumları meta-analiz olarak ortaya konulmuş, ülkemizin seroprevalans durumu diğer ülkeler ile karşılaştırılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Literatür taraması Google Akademik, PubMed, Web of Science, Türk Medline ve YÖK tez merkezi veri tabanlarında gerçekleştirildi. Türkiye'de 2007-2017 yılları arasında yayımlanmış çalışmalar çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre PRISMA akış diyagramına göre ayrıştırıldı. Toplamda 22 çalışma meta-analize dahil edildi. Veriler Medcalc<sup>®</sup> software version 18.9 programı kullanılarak analiz edildi. Muhtemel yayın yanlılığı (bias) test edebilmek için Begg's Funnel Plot kullanıldı. Çalışmalardaki heterojeniteyi göstermek için Test for Heterogeneity değeri analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışma kapsamındaki 22 çalışmada yer alan toplamda 55.034 gebe kadının serolojik testlerinin meta-analizi sonucunda Türkiye'de HCMV IgM pozitiflik seroprevalans oranı %1.30 (%95 GA: 0.859-1.823) olarak tespit edildi. Çalışma heterojenitesi Cochrane Q testi 470.4713, sırasıyla  $I^2 = 95.54$  ve  $p < 0.0001$  bulundu. HCMV IgG açısından ise aynı 22 çalışmada 43.506 gebe kadın yer almaktaydı ve yaptığımız meta-analizde seropozitiflik %97.98 (%95 GA: 96.991-98.771) olarak tespit edildi. Çalışma heterojenitesinde Cochrane Q testi 834.6153,  $I^2 = 97.48$  ve  $p < 0.0001$  bulundu. Türkiye'deki gebelerdeki HCMV IgG-avidite pozitifliğinin düşük, orta ve yüksek avidite değerleri açısından meta-analizinde; 251 gebenin sonuçlarına göre düşük avidite %5.9 (%95 GA: 0.0078-23.095) ve  $p < 0.0001$ , orta avidite 101 gebede %19.5 (%95 GA: 12.429-28.488) ve  $p = 0.6736$ , yüksek avidite 252 gebede %83.1 (%95 GA: 50.029-99.621)  $p < 0.0001$  olarak bulundu.

**Sonuç:** Meta-analizin sonucuna göre ülkemiz HCMV IgG %97.7 seropozitiflik oranı ile yüksek prevalanslı ülkeler grubuna girmektedir. Ülkemizde bu konudaki çalışmalar genellikle gebelerdeki IgM ve IgG serolojisi ile ilgili olup, konjenital HCMV enfeksiyonu ilgili veriler yalnızca olgu bazındadır. Gebelerdeki IgM ve IgG pozitifliği ile konjenital HCMV enfeksiyonu arasındaki ilişki olup olmadığını göstermek adına kapsamlı randomize prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Sitomegalovirüs; HCMV; Türkiye; Seroprevalans; Meta-analiz

## SUMMARY

### Cytomegalovirus Seroprevalence in Pregnant Women and Turkey's Seroepidemiological Status in the World: A Meta-analysis Reseach

Rıza Aytaç ÇETİNKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey

**Introduction:** Human cytomegalovirus (HCMV) may lead to intrauterine infection during pregnancy and may cause various fetal anomalies. Therefore, HCMV is serologically tested during pregnancy. With this meta-analysis for HCMV IgG, IgM and IgG-avidity results in pregnancy in our country is going to be revealed for the first time and the seroprevalence status of our country is going to be compared with other countries.

**Materials and Methods:** Systematic literature search was conducted in Google Scholar, PubMed, Web of Science and Turkish Medline and Higher Educational Institute (YOK) thesis central databases. Studies published in Turkey between 2007 and 2017 were separated in PRISMA flow diagram according to the inclusion criteria. A total of 22 studies were included in the systematic review and meta-analysis. Data were analyzed by Medcalc<sup>®</sup> software version 18.9. Begg's Funnel Plot was used to reveal possible bias. Test for Heterogeneity value analyzed to demonstrate heterogeneity in studies.

**Results:** As a result of the meta-analysis of the studies including serological tests of 55.034 pregnant women in a total of 22 studies, HCMV IgM positivity seroprevalence rate in Turkey was 1.30% (95% CI: 0.859-1.823). The Cochrane Q test for study heterogeneity and I<sup>2</sup> were found as 470.4713 and 95.54, respectively (p< 0.0001). In terms of HCMV IgG, there were 43.506 pregnant women in the same 22 studies, and seropositivity was found to be 97.98% (95% CI: 96.991-98.771) in the meta-analysis. The Cochrane Q test for study heterogeneity and I<sup>2</sup> were found as 834.6153 and 97.48, respectively (p< 0.0001). Meta-analysis of HCMV in pregnancy in terms of low, middle and high values of IgG-avidity revealed that low avidity was 5.9% in 251 pregnant women (95% CI: 0.0078-23.095, p< 0.0001), middle avidity was 19.5% in 101 pregnant women (95% CI: 12.429-28.488, p= 0.6736), and high avidity was 83.1% in 252 pregnant women (95% CI: 50.029-99.621, p< 0.0001).

**Conclusion:** According to the meta-analysis results, our country is in the high-prevalence countries with 97.7% seropositivity rate in HCMV IgG. Studies about HCMV in our country are just related to IgG and IgM serology in pregnancy, and congenital HCMV infections are only presented as case reports. Comprehensive randomized prospective studies should be conducted to reveal the relationship between IgM and IgG results and congenital HCMV infections.

**Key Words:** Cytomegalovirus; HCMV; Turkey; Seroprevalence; Meta-analysis

## GİRİŞ

Bir beta-herpes virüs olan insan sitomegalovirüsü (HCMV) erişkinlerde %50-90 seroprevalans oranına sahiptir ve intrauterin enfeksiyona yol açan en önemli viral etkenlerden biridir<sup>[1]</sup>. Çeşitli bulaş yolları olmakla birlikte gebelikte vertikal geçişten de bahsedilir ve bu geçiş transplasental veya intrapartum iletim yoluyla olmaktadır. Özellikle intrauterin bulaş sonrası her 1000 doğumun yaklaşık olarak 2-6'sını etkilemekte ve ciddi konjenital malformasyonlara, nörolojik gelişme geriliğine, sensörinöral işitme kaybına yol açabilmektedir<sup>[2]</sup>.

Genel olarak HCMV'ye bağlı konjenital enfekte bir çocuktan bahsederken bazı farklı terminolojilerin göz önünde bulundurulması gerekir. Öncelikle primer enfeksiyon ile non-primer enfeksiyon ayrımı

oldukça önemlidir. Primer enfeksiyon daha önce HCMV ile karşılaşmamış kişinin ilk defa enfekte olma durumudur. Primer enfeksiyon sonrası virüs immünkompetan kişilerde yaşam boyu latent aşamasına geçer, immünsüpresyon durumunda yeniden aktive olabilir. Primer olmayan enfeksiyonlar ise iki başlık altında toplanabilir. Daha önce HCMV ile karşılaşmış kişinin farklı bir tür ile tekrardan enfekte olmasına reinfeksiyon, daha önce HCMV geçirmiş ve de kişinin vücudunda latent olarak kalmakta olan virüsün yeniden enfeksiyona sebep olma durumuna ise reaktivasyon denilmektedir<sup>[2-4]</sup>.

Alman Bilimsel Tıp Dernekleri (AWMF) kılavuzunda sadece HCMV enfeksiyonu şüphesi olan gebelerde değil, tüm gebelerde hamileliğin başlangıcından itibaren ve üç yaşından küçük çocuk-

larda HCMV IgM, IgG ve IgG-avidite testlerinin bakılmasını önermektedir<sup>[2]</sup>. HCMV primer enfeksiyonunun doğal seyri IgG antikor titresinde ve başlangıçta düşük olan IgG-aviditesinde artış, IgM antikor titresinde düşüş ile karakterizedir.

HCMV IgM antikorları uzun süre pozitif kalabileceği gibi, diğer viral ajanlar ile gelişen enfeksiyonlar neticesinde yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabilir. Tanısal olarak en güvenli parametre şu anda kantitatif CMV IgG düzeylerinin belirlenmesidir. Pozitif IgG ve IgM sonuçları her zaman HCMV IgG-avidite ile birlikte değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır<sup>[2]</sup>. Ancak birçok gelişmiş ülkede gebelik sırasında HCMV enfeksiyonlarının taranması artık önerilmemektedir. Bunun yerine USG ile bebeğin takibi sırasında bir anormallik görüldüğünde araştırılması, HCMV'den şüphe duyulduğunda ise amniyon sıvısında etkenin aranması gerektiği bildirilmektedir.

HCMV ile ilgili antikor çalışmalarındaki sonuçların büyük çoğunluğu ülkelere göre değişiklik göstermekte ve bu sonuçlara göre ülkeler yüksek veya düşük seroprevalanslı olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışma ile ülkemizdeki gebeliklerde bakılan HCMV IgG, IgM ve IgG-avidite durumları bir meta-analiz olarak ilk kez ortaya konulmuş, ülkemizin seroprevalans durumu diğer ülkelerle karşılaştırılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Türkiye'de 2007-2017 yılları arasında yayımlanmış çalışmalar değerlendirilerek bu süre içerisinde gebelerdeki HCMV IgG, IgM ve IgG-avidite durumlarının araştırılması planlandı. Bu amaçla, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre bilimsel çalışmalarda veriler PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) akış diyagramına göre ayrı ayrı olarak istatistiksel analizleri yapıldı (Şekil 1).

### Veri Arama

Bu amaçla iki bağımsız kişi tarafından Ocak-Nisan 2018 tarihleri arasında Google Akademik, PubMed, Web of Science, Türk Medline ve YÖK tez merkezi veri tabanlarında anahtar kelime olarak "CMV"; "Sitomegalovirüs", "Cytomegalovirus", "Gebe", "Hamile", "Pregnancy", "Türkiye" "Turkey" kelimeleri ile tarama yapıldı.

### Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

2007-2017 yılları arasında Türkiye'de immün-kompetan gebelerde bakılan HCMV IgG, IgM ve IgG-avidite test sonuçları çalışmaya dahil edildi. Türkçe veya İngilizce tam metni olan, artefaktı ve veriler arasındaki heterojeniteyi azaltmak için en az 100 gebeye ait antikor test sonuçları bulunan orijinal makaleler kayıt altına alındı. Gebe olmayan kadın hasta ile erkek veya çocuk hastalarda bakılan antikor sonuçlarını içeren çalışmalar ile planlanan yılları kapsamayan, Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan ya da Türkiye'de yaşamayan hastaların verilerini içeren yayınlar, çalışmanın yayın yılı 2007'den sonra olsa bile veri toplama işlemi bu tarihten önce gerçekleştirilen yayınların verileri meta-analiz dışına alındı (Şekil 1).

### Literatür Taraması ve Verilerin Toplanması

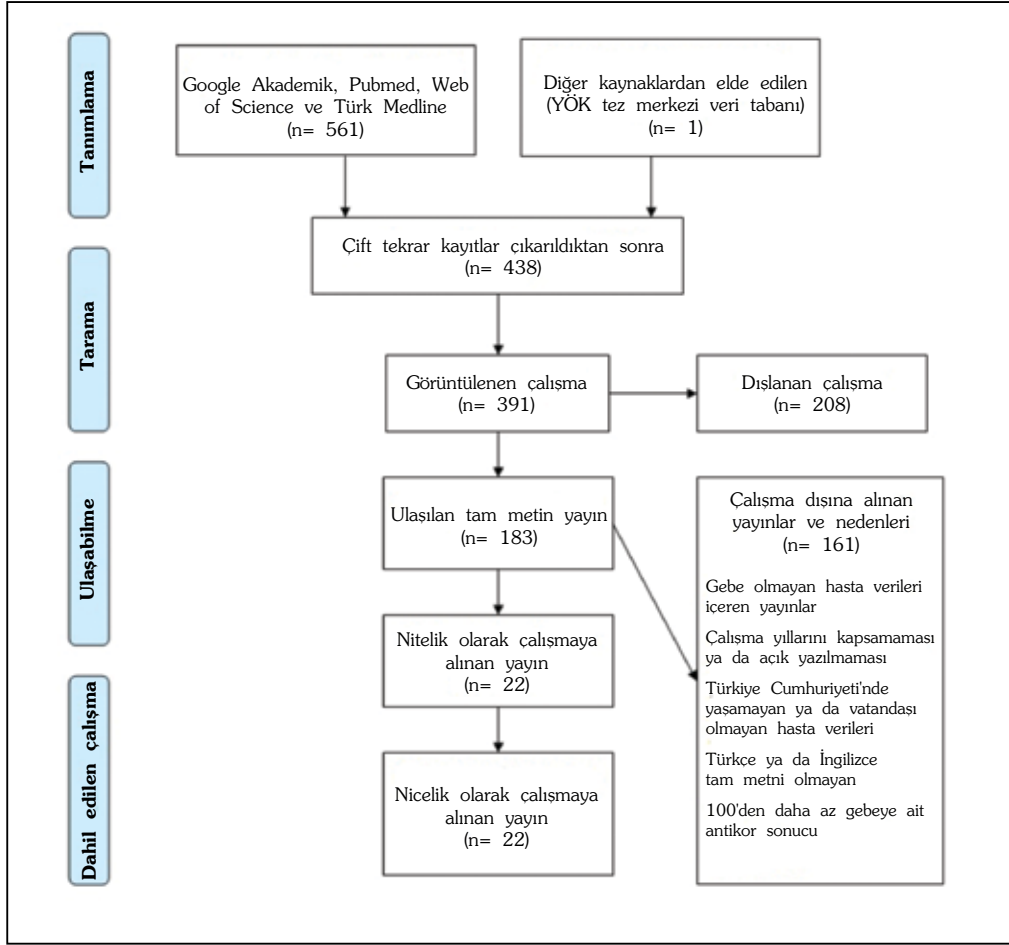
Tüm yayınlar yayın yanlılığını (bias) önlemek için iki araştırmacı tarafından yukarıdaki kriterler göz önünde bulundurularak ayrı ayrı dikkatli bir şekilde tarandı. Her bir yayın ilerde verilerini toplayan kişiler arasında anlaşmazlıkları karşılıklı olarak tartışmak ve çözüme ulaştırmak için Microsoft Office 2016 Professional Plus excel programında kayıt altına alındı. Bu kayıtlar sisteme yazar soyadı, yayın tarihi, testlerin çalışılma yılları, HCMV IgG, IgM ve IgG-avidite test sayıları (n) ve oranları (%) ile çalışmanın yapıldığı il sıralamalarıyla yapıldı.

Meta-analiz öncesi tüm veriler yazar soyadına göre alfabetik olarak Excel programında genişletilmiş formatta sıralandı.

### İstatistiksel Analiz

Meta-analiz amacıyla Medcalc<sup>®</sup> software 18. Versiyon programı kullanıldı. Bu programa Excel'den veriler aktarıldı. Muhtemel yayın yanlılığını (bias) test edebilmek için Huni grafiği (Begg's Funnel Plot) kullanıldı ve sonuçlar yorumlandı.

Çalışmalardaki heterojeniteyi göstermek için Test for Heterogeneity değeri analiz edildi. Buna göre;  $I^2 \leq \%25$  heterojenlik önemsiz kabul edilerek sabit etki (Fixed effect),  $I^2 > \%25$  olanlarda ise çalışma verilerinin homojen olmadığı kabul edilerek rasgele etki (Random effect) değeri kullanıldı.  $p < 0.01$  daha fazla çalışma eklemeye gerek olmadığı,  $0.01 < p < 0.05$  ise istatistiksel olarak



Şekil 1. Çalışma seçimi ve literatür taraması için akış şeması.

anlamli fakat eklenecek yeni çalışmalarla sonuc değışebilir olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Yapılan sistematik yayın tarama sonucunda beş veri tabanında toplam 561 makale ve bir teze ulaşılmıştır. Çift tekrarlayan 124, görüntülenemeyen 47, çalışma alanı kapsamında olmayan 208 makale çıkarıldıktan sonra tam metnine ulaşılabilen 183 çalışma incelenmiştir. Dışlanma kriterlerinden en az bir tanesini karşılayan 161 çalışma analiz dışı bırakılmıştır. Türkiye'deki gebelerde HCMV seroprevalansını ortaya koyabilmek için nitelik ve nicelik olarak uygun olan toplamda 22 çalışma meta-analize dahil edilmiştir (Şekil 1).

Çalışma kapsamındaki 22 çalışmada yer alan toplamda 55.034 gebe kadının serolojik testlerinin meta-analizi sonucunda Türkiye'de HCMV IgM pozitiflik seroprevalans oranı %1.30 (%95 GA:

0.859-1.823) olarak tespit edilmiştir. Çalışma heterojenitesi Cochrane Q testi 470.4713, sırasıyla  $I^2= 95.54$  ve  $p < 0.0001$  bulunmuştur (Tablo 1). Funnel plot analizinde minimal bir asimetri bulunmuş, asimetri testi herhangi bir yayın yanlılığı (bias) göstermemiştir (Şekil 2A, 3).

HCMV IgG açısından ise aynı 22 çalışmada 43.506 gebe kadın yer almaktaydı ve yapılan meta-analizde seropozitiflik %97.98 (%95 CI: 96.991-98.771) tespit edilmiştir. Çalışma heterojenitesinde Cochrane Q testi 834.6153 sırasıyla  $I^2= 97.48$  ve  $p < 0.0001$  bulunmuştur (Tablo 2). Funnel plot analizinde ihmal edilebilecek düzeyde bir asimetri bulunmuş, asimetri testi herhangi bir yayın yanlılığı (bias) göstermemiştir (Şekil 2B, 4). Karacan ve arkadaşları ile Aynioğlu ve arkadaşlarının sonuçlarının, Türkiye ortalamalarının en uzak değerlere sahip olduğu görülmüştür<sup>[6,14]</sup>.

**Tablo 1. Türkiye'deki gebelerde HCMV IgM pozitifliğinin 2007-2017 yılları arasında seroprevalans meta-analiz grafiği<sup>[5-26]</sup>**

| Çalışma (yazar) ismi ve yılı | İl                              | Örnek büyüklüğü | Oran (%) | %95 GA        | Ağırlık (%) |        |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------|----------|---------------|-------------|--------|
|                              |                                 |                 |          |               | Sabit       | Random |
| Akpınar (2017)               | Isparta                         | 1324            | 0.76     | 0.363-1.385   | 2.41        | 4.74   |
| Aynioğlu (2015)              | Zonguldak                       | 910             | 2.09     | 1.262-3.241   | 1.65        | 4.58   |
| Bakacak (2014)               | Kahramanmaraş                   | 5467            | 3.20     | 2.750-3.702   | 9.93        | 5.03   |
| Çeltek (2014)                | Tokat                           | 3162            | 1.71     | 1.285-2.222   | 5.75        | 4.96   |
| Doğan (2014)                 | İstanbul                        | 1831            | 0.77     | 0.419-1.280   | 3.33        | 4.84   |
| Efe (2009)                   | Van                             | 600             | 1.67     | 0.802-3.044   | 1.09        | 4.34   |
| Evcil (2009)                 | Aydın                           | 100             | 0.00     | 0.000-3.622   | 0.18        | 2.47   |
| İnci (2014)                  | Artvin                          | 1043            | 1.63     | 0.952-2.597   | 1.90        | 4.64   |
| Karabulut (2011)             | Denizli                         | 1000            | 1.20     | 0.622-2.087   | 1.82        | 4.63   |
| Karacan (2014)               | İstanbul                        | 1258            | 0.40     | 0.129-0.925   | 2.29        | 4.72   |
| Kasap (2017)                 | Muğla                           | 136             | 0.74     | 0.0186-4.029  | 0.25        | 2.86   |
| Keskin (2013)                | İstanbul                        | 1926            | 0.68     | 0.360-1.151   | 3.50        | 4.85   |
| Kılınç (2015)                | Amasya                          | 447             | 2.46     | 1.235-4.360   | 0.81        | 4.13   |
| Numan (2015)                 | İstanbul                        | 885             | 0.45     | 0.123-1.153   | 1.61        | 4.57   |
| Oruç (2011)                  | Ankara                          | 11360           | 0.31     | 0.215-0.428   | 20.64       | 5.08   |
| Özdemir (2016)               | Çok merkezli                    | 8059            | 2.56     | 2.223-2.925   | 14.64       | 5.06   |
| Parlak (2015)                | Van                             | 9326            | 2.63     | 2.312-2.972   | 16.94       | 5.07   |
| Satılmış (2014)              | Yozgat                          | 804             | 0.12     | 0.00315-0.691 | 1.46        | 4.52   |
| Şimşek (2016)                | Afyon                           | 1284            | 2.34     | 1.582-3.319   | 2.33        | 4.73   |
| Şirin (2017)                 | İzmir                           | 908             | 1.54     | 0.845-2.573   | 1.65        | 4.58   |
| Toklu (2013)                 | Uşak                            | 1465            | 1.02     | 0.574-1.683   | 2.66        | 4.77   |
| Varıncı-Balcı (2014)         | İzmir                           | 1739            | 1.44     | 0.932-2.115   | 3.16        | 4.83   |
| Toplam (sabit etkiler)       |                                 | 55.034          | 1.48     | 1.376-1.580   | 100.00      | 100.00 |
| Toplam (random etkiler)      |                                 | 55.034          | 1.30     | 0.859-1.823   | 100.00      | 100.00 |
| <b>Heterojenite testi</b>    |                                 |                 |          |               |             |        |
|                              | Q                               |                 |          | 470.4713      |             |        |
|                              | DF                              |                 |          | 21            |             |        |
|                              | İstatistiksel anlamlılık düzeyi |                 |          | p< 0.0001     |             |        |
|                              | I <sup>2</sup> (inconsistency)  |                 |          | %95.54        |             |        |
|                              | %95 GA I <sup>2</sup>           |                 |          | 94.26-96.53   |             |        |

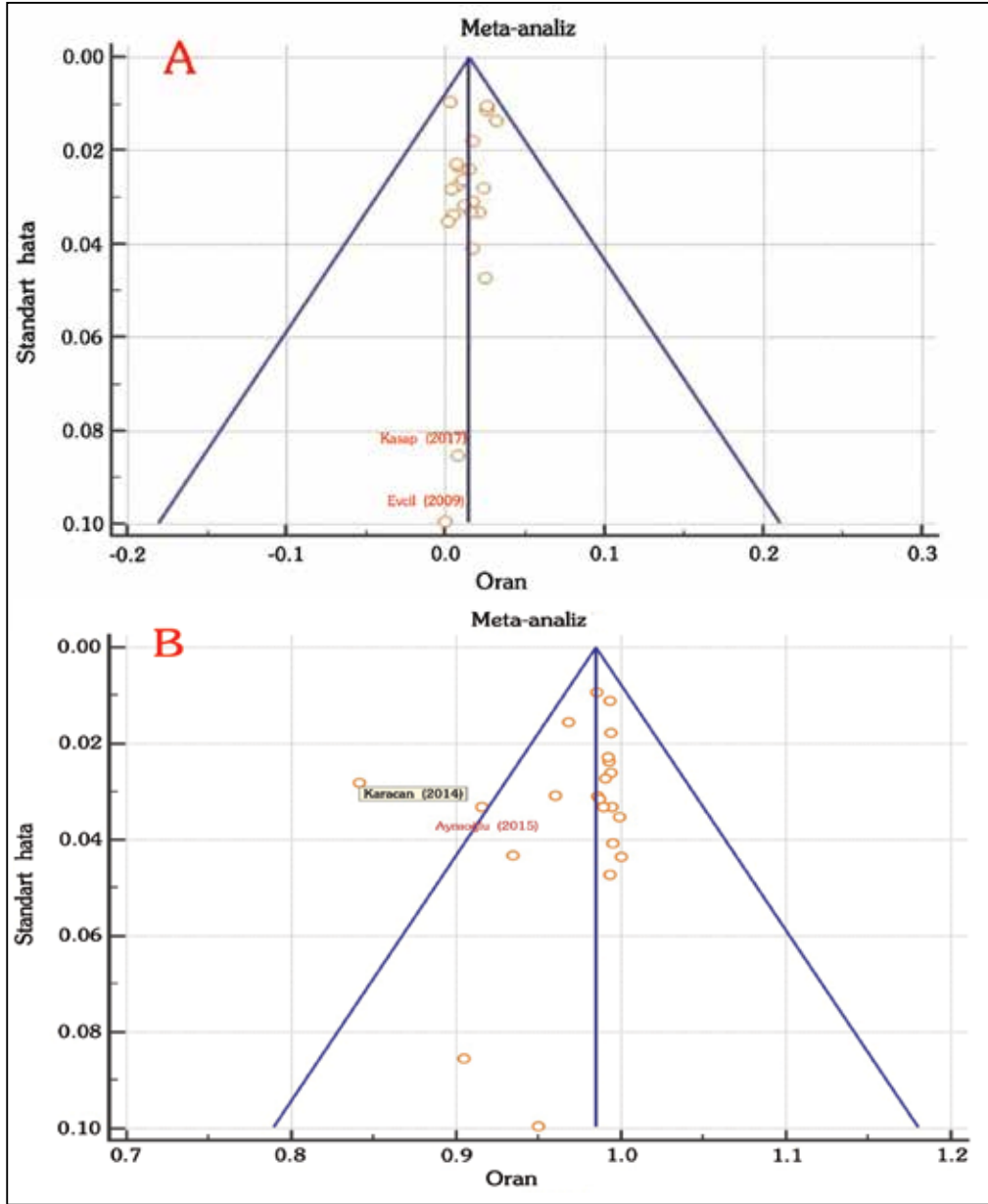
Türkiye'deki gebelerde HCMV IgG-avidite pozitifliğinin düşük, orta ve yüksek avidite değerleri açısından meta-analizinde;

- Düşük avidite 251 gebede %5.9 (%95 GA: 0.0078-23.095) ve Cochrane Q testi 34.3346, I<sup>2</sup>= 91.26 ve p< 0.0001,
- Orta avidite 101 gebede %19.5 (%95 GA: 12.429-28.488) Cochrane Q testi 0.7901, I<sup>2</sup>= 0.00 ve p= 0.6736,

- Yüksek avidite 252 gebede %83.1 (%95 GA: 50.029-99.621) Cochrane Q testi 85.34, I<sup>2</sup>= 95.31 ve p< 0.0001 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

### TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde adolesan çağıdaki kadınların yarısı HCMV seronegatifdir ve bu kadınlarda %1-3 oranında gebelik sırasında primer HCMV enfeksiyonu gelişebilir. Bu gebelerde intrauterin infek-



**Resim 2 A,B.** Türkiye'deki gebelerde sırasıyla HCMV IgM ve IgG pozitifliğinin 2007-2017 Funnel Plot analiz grafikleri.

siyon oranı yaklaşık %30'dur. Daha da önemlisi gebelikten önce seropozitif olan kadınlarda nadiren HCMV reaktivasyonu veya reinfeksiyon oluşabilmektedir ve bu gebelerde intrauterin infeksiyon oranı yaklaşık %1'dir<sup>[27]</sup>.

Prenatal HCMV, intrauterin viral infeksiyonların en önemlilerinden biridir. Gebelik trimesterına göre değişmekle birlikte genel olarak HCMV in-

feksiyonu uzun vadeli sekel riskini taşır. Maternal infeksiyon çoğunlukla asemptomatiktir. Fetal dönemde prognoz kötüdür ve annede yapılan tarama testleri erken tanı ve tedaviye yardımcı olabilir<sup>[2]</sup>.

Antenatal dönemde ultrasonografik taramalarda ekojenik bağırsak, intrauterin gelişme geriliği veya intrakraniyal kalsifikasyon bulguları saptan-

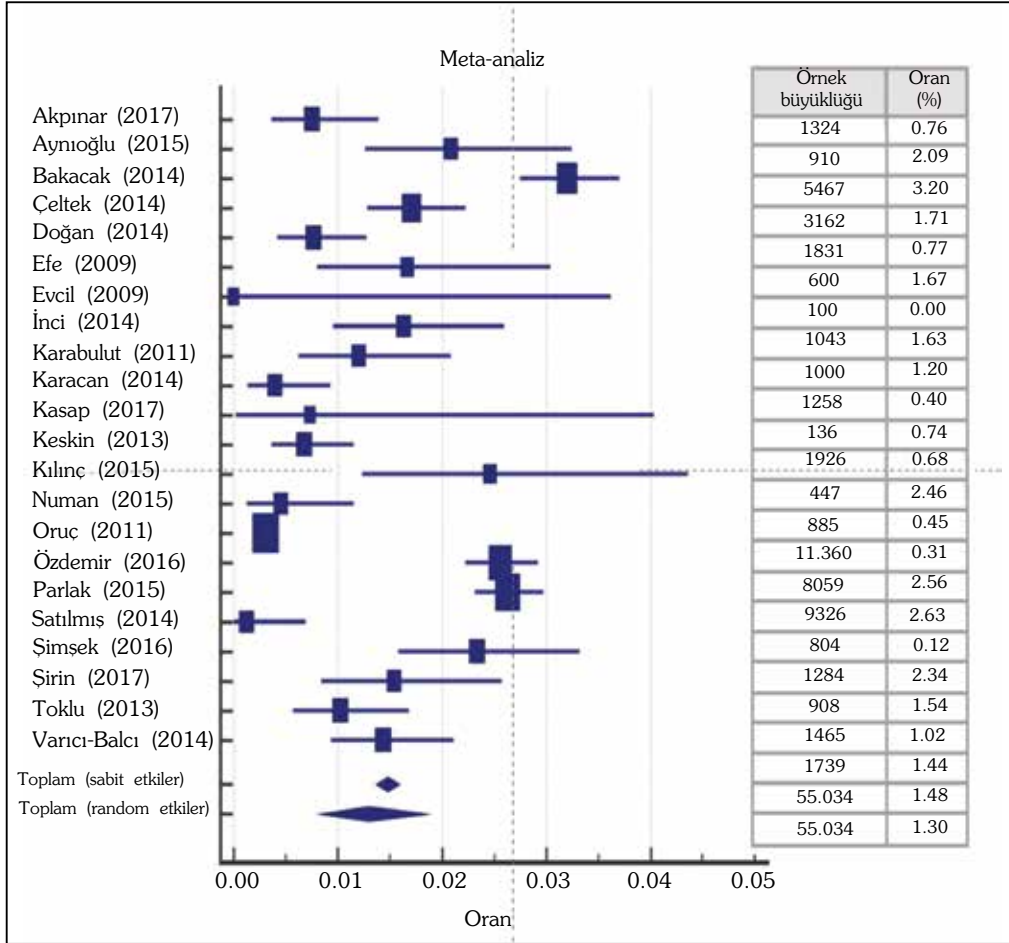
Tablo 2. Türkiye'deki gebelerde CMV IgG pozitifliğinin 2007-2017 yılları arasında seroprevalans meta-analiz grafiği<sup>[5-26]</sup>

| Çalışma (yazar) ismi ve yılı    | İl            | Örnek büyüklüğü | Oran (%) | %95 GA         | Ağırlık (%) |        |
|---------------------------------|---------------|-----------------|----------|----------------|-------------|--------|
|                                 |               |                 |          |                | Sabit       | Random |
| Akpınar (2017)                  | Isparta       | 532             | 93.42    | 90.969-95.375  | 1.22        | 4.47   |
| Aynioğlu (2015)                 | Zonguldak     | 910             | 91.54    | 89.538-93.265  | 2.09        | 4.62   |
| Bakacak (2014)                  | Kahramanmaraş | 8158            | 99.30    | 99.096-99.470  | 18.74       | 4.83   |
| Çeltek (2014)                   | Tokat         | 3162            | 99.37    | 99.025-99.613  | 7.27        | 4.79   |
| Doğan (2014)                    | İstanbul      | 1769            | 99.27    | 98.747-99.608  | 4.07        | 4.73   |
| Efe (2009)                      | Van           | 600             | 99.50    | 98.546-99.897  | 1.38        | 4.51   |
| Evcil (2009)                    | Aydın         | 100             | 95.00    | 88.717-98.357  | 0.23        | 3.32   |
| İnci (2014)                     | Artvin        | 1043            | 98.56    | 97.639-99.193  | 2.40        | 4.65   |
| Karabulut (2011)                | Denizli       | 1000            | 98.70    | 97.787-99.306  | 2.30        | 4.64   |
| Karacan (2014)                  | İstanbul      | 1258            | 84.10    | 81.962-86.081  | 2.89        | 4.68   |
| Kasap (2017)                    | Muğla         | 136             | 90.44    | 84.209-94.812  | 0.31        | 3.62   |
| Keskin (2013)                   | İstanbul      | 1926            | 99.22    | 98.719-99.563  | 4.43        | 4.74   |
| Kılınç (2015)                   | Amasya        | 447             | 99.33    | 98.051-99.861  | 1.03        | 4.40   |
| Numan (2015)                    | İstanbul      | 904             | 99.45    | 98.714-99.820  | 2.08        | 4.62   |
| Oruç (2011)                     | Ankara        | 11360           | 98.50    | 98.254-98.711  | 26.10       | 4.84   |
| Özdemir (2016)                  | Çok merkezli  | 4097            | 96.78    | 96.191-97.297  | 9.41        | 4.80   |
| Parlak (2015)                   | Van           | 527             | 100.00   | 99.302-100.000 | 1.21        | 4.46   |
| Satılmış (2014)                 | Yozgat        | 804             | 99.88    | 99.309-99.997  | 1.85        | 4.59   |
| Şimşek (2016)                   | Afyon         | 1048            | 95.99    | 94.621-97.097  | 2.41        | 4.65   |
| Şirin (2017)                    | İzmir         | 908             | 98.90    | 97.984-99.471  | 2.09        | 4.62   |
| Toklu (2013)                    | Uşak          | 1465            | 99.39    | 98.837-99.719  | 3.37        | 4.71   |
| Varıncı-Balcı (2014)            | İzmir         | 1352            | 99.04    | 98.361-99.487  | 3.11        | 4.70   |
| Toplam (sabit etkiler)          |               | 43506           | 98.46    | 98.342-98.576  | 100.00      | 100.00 |
| Toplam (random etkiler)         |               | 43506           | 97.98    | 96.991-98.771  | 100.00      | 100.00 |
| <b>Heterojenite testi</b>       |               |                 |          |                |             |        |
| Q                               |               |                 |          | 834.6153       |             |        |
| DF                              |               |                 |          | 21             |             |        |
| İstatistiksel anlamlılık düzeyi |               |                 |          | p< 0.0001      |             |        |
| I <sup>2</sup> (inconsistency)  |               |                 |          | %97.48         |             |        |
| %95 GA I <sup>2</sup>           |               |                 |          | 96.90-97.96    |             |        |

dığında tanıdan şüphelenilir. Maternal seroloji ise IgM veya IgG serokonversiyonu ve HCMV-düşük avidite IgG'nin saptanmasıyla primer infeksiyon durumunda yararlıdır<sup>[28]</sup>.

Ülkemizde son yıllarda sosyokültürel ve sosyoekonomik gelişmelere bağlı olarak prenatal dönemde yapılan tarama testlerinde giderek artış gözlenmektedir. Bu çalışmaların ışığında gerçekleştirdiğimiz meta-analizde 22 çalışma veri serisiyle analiz edildi. Bulduğumuz sonuçlara göre HCMV

IgM, IgG ve IgG-düşük avidite seroprevalansları sırasıyla %1.29, %97.9 ve %5.9 olarak saptandı. IgG-yüksek avidite sonucu ise %84.1 olarak bulundu. Türkiye'de yapılan çalışmaların meta-analizine göre HCMV IgG sonucumuz, çalışmaların yaklaşık %31'inden yüksek, %68'inden düşük bulundu (Tablo 2). Çalışmaların analizimizdeki ağırlığına bakarak tek tek incelendiğinde Bakacak ve arkadaşlarının Kahramanmaraş'ta, Oruçcedil ve arkadaşlarının Ankara bölgesinde kamu hastanesinde yaptıkları çalışmada sırasıyla %99.3 (çalışmadaki ağırlığı: 18.7)



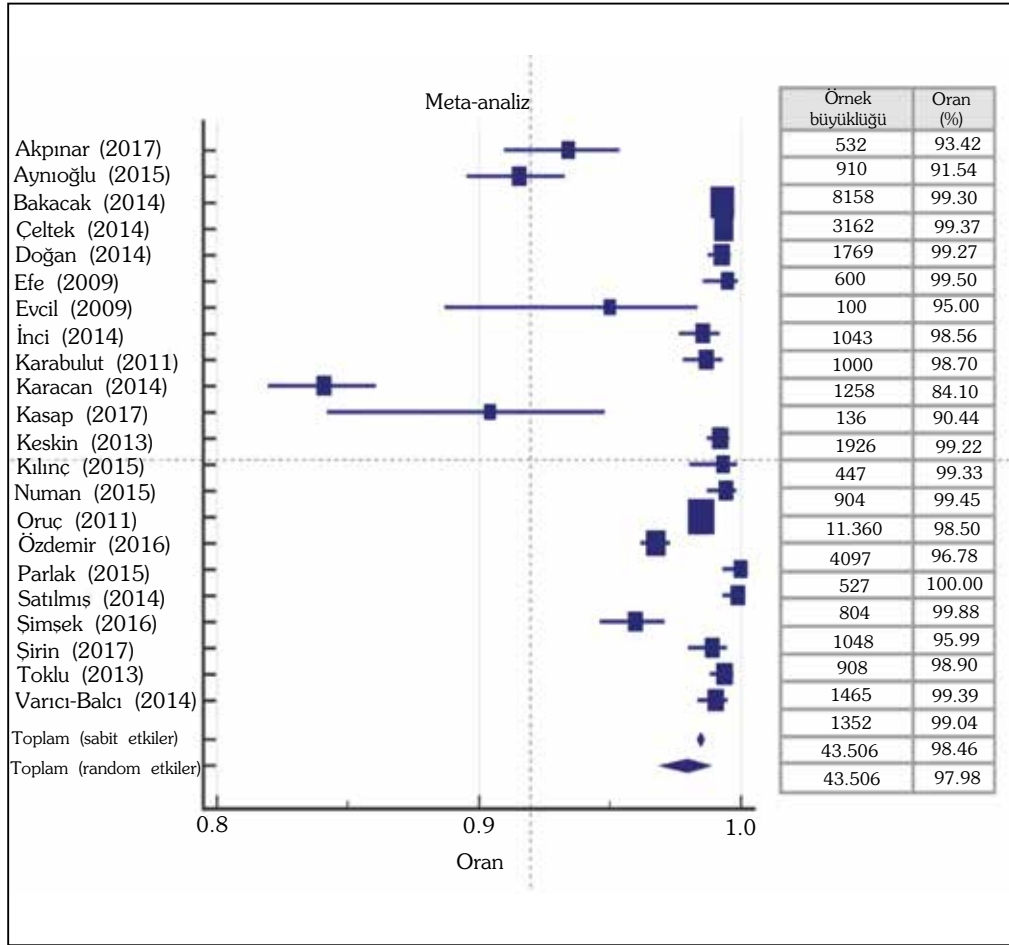
**Şekil 3.** Türkiye'deki gebelerdeki HCMV IgM pozitifliğinin 2007-2017 yılları arasında seroprevalans meta-analiz grafiği.

ve %98.4 (çalışmadaki ağırlığı: 18.7) olmak üzere en yüksek HCMV IgG oranları mevcuttur<sup>[7,18]</sup>. Türkiye analizine göre en düşük oran, İstanbul'un Avrupa yakasında özel bir hastanede Karacan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına göre %84.1 olarak tespit edildi<sup>[14]</sup>. Türkiye'nin kuzeyini göstermek için Tamer ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı bir çalışmada 1972 gebede IgG pozitifliği %96.4, IgM seropozitifliği %0.7 olarak bulunmuştur<sup>[29]</sup>. Türkiye'nin güneyini temsilen yine 2007 yılında yayınlanan 1652 gebeyi içeren Ocak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise IgG %94.9, IgM %0.4 olarak bulunmuştur<sup>[30]</sup>. Uyar ve arkadaşlarının Türkiye'nin kuzey bölgesi için yaptıkları bir çalışmada anti-CMV IgG pozitifliği %97.3, anti-CMV IgM pozitifliği ise %1 olarak tespit edilmiştir<sup>[31]</sup>. Aynıoğlu ve arkadaşlarının Türkiye'nin

kuzeybatısını göstermek amacıyla yaptıkları retrospektif bir çalışmada IgG pozitifliği %91.5, IgM pozitifliği %2 bulunmuştur<sup>[6]</sup>. Meta-analiz sonuçlarımız ve diğer çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde; aynı ülke içinde farklı bölgelerde hatta aynı bölgede özel hastane veya kamu hastanesine başvuran hastaların sosyokültürel yapısına göre farklı sonuçlar elde edilebileceği görülmektedir fakat bu sonuçların genel olarak birbirine yakın olduğu görülmektedir.

Türkiye'de çok merkezli bir çalışma olarak dizayn edilen ve yedi ilde yaklaşık 8000 gebede yürütülen bir çalışmada; sırasıyla HCMV IgM ve IgG pozitifliği sırasıyla %0.2-3.7 ve %87.8-100 arasında değişen oranlarda bulunmuştur<sup>[20]</sup>. Bu meta-analizde de bu çok merkezli çalışmaya benzer şekilde aynı ilde farklı sonuçlar bulundu. Türkiye gibi geniş coğrafi yapısı ve bölgeler arasındaki





Şekil 4. Türkiye'deki gebelerdeki HCMV IgG pozitifliğinin 2007-2017 yılları arasında seroprevalans meta-analiz grafiği.

sosyoekonomik açıdan önemli farklılıklar olması nedeniyle farklı bölgelerde yaşayan hastalarda seroprevalans belirlenmesinde ülke genelini gösterebilecek en iyi sonuçların meta-analiz çalışmaları olduğunu düşünmekteyiz.

Konjenital HCMV infeksiyonunun seroepidemi-yolojisi IgG seroprevalansına göre yapılmaktadır. Buna göre %70 ve üzeri seroprevalans "yüksek" yaygınlıkta, %50-70 seroprevalans ise "düşük" yaygınlıkta ülkeler grubuna sokulmaktadır<sup>[32]</sup>. Yüksek prevalans kıtaları Afrika, Asya ve Güney Amerika'dır. Meta-analiz sonucuna göre ülkemiz HCMV IgG %97.7 seropozitifliği ile yüksek prevalanslı ülkeler grubuna girmektedir<sup>[32]</sup>.

Ülkemiz ile kıyaslandığında Avrupa Birliği ülkesi olan Almanya'nın yaklaşık %50'lik bir seropre-

valans oranı olduğu ve düşük prevalanslı ülkeler grubuna girdiği görülmektedir<sup>[2]</sup>. Kabaca yüksek prevalanslı ülkeler IgG yüksekliğine bağlı olarak konjenital infeksiyonlar açısından daha avantajlı gibi çıkarımda bulunulsa da gerçekte bu böyle değildir. Bu konuda her zaman için yeniden infeksiyon (re-infeksiyon) ve nüks (rekürrens) akılda bulundurulmalıdır. Son epidemiyolojik çalışmalara göre, ülkemize benzer şekilde Brezilya'da yüksek prevalanslı ülkeler grubuna girmektedir<sup>[2]</sup>. Brezilya'nın konjenital HCMV infeksiyonu prevalansı yaklaşık %1.1'dir. Almanya ile karşılaştırıldığında, IgG seroprevalansı Brezilya'da belirgin olarak yüksek olmasına rağmen, konjenital HCMV infeksiyon oranı Brezilya'da oldukça yüksektir. Brezilya'da daha yüksek HCMV infeksiyonu olmasının en önemli nedeninin yüksek oranda (%4.2) reinfeksiyondan kaynaklanabileceği

Tablo 3. Türkiye'deki gebelerde HCMV IgG-avidite pozitifliğinin düşük, orta ve yüksek avidite değerlerinin 2007-2017 yılları arasındaki meta-analizi

| Çalışma (yazar) ismi ve yılı    | HCMV IgG-avidite pozitifliği |             |                |                   |              |               |                   |             |                |                   |          |        |
|---------------------------------|------------------------------|-------------|----------------|-------------------|--------------|---------------|-------------------|-------------|----------------|-------------------|----------|--------|
|                                 | Düşük avidite                |             |                |                   | Orta avidite |               |                   |             | Yüksek avidite |                   |          |        |
|                                 | izolat sayısı (n)            | Oran (%)    | %95 GA         | izolat sayısı (n) | Oran (%)     | %95 GA        | izolat sayısı (n) | Oran (%)    | %95 GA         | izolat sayısı (n) | Oran (%) | %95 GA |
| Parlak (2015)                   | 150                          | 0.00        | 0.000-2.429    | NA                | NA           | NA            | 150               | 100.00      | 97.571-100.000 |                   |          |        |
| Satılmış (2014)                 | NA                           | NA          | NA             | NA                | NA           | NA            | 1                 | 100.00      | 2.500-100.000  |                   |          |        |
| Şimşek (2016)                   | 11                           | 9.09        | 0.230-41.278   | 11                | 27.27        | 6.022-60.974  | 11                | 63.64       | 30.790-89.074  |                   |          |        |
| Şirin (2017)                    | 9                            | 0.00        | 0.000-33.627   | 9                 | 11.11        | 0.281-48.250  | 9                 | 88.89       | 51.750-99.719  |                   |          |        |
| Varıcı-Balcı (2014)             | 81                           | 17.28       | 9.784-27.296   | 81                | 18.52        | 10.752-28.698 | 81                | 64.20       | 52.773-74.551  |                   |          |        |
| Toplam (Sabit etkiler)          | 251                          | 3.45        | 1.571-6.489    | 101               | 19.56        | 12.429-28.488 | 252               | 92.46       | 88.516-95.370  |                   |          |        |
| Toplam (Random etkiler)         | 251                          | 5.94        | 0.00780-23.095 | 101               | 19.56        | 12.540-27.693 | 252               | 83.12       | 50.029-99.621  |                   |          |        |
| Q                               |                              | 34.3346     |                |                   | 0.7901       |               |                   | 85.3400     |                |                   |          |        |
| DF                              |                              | 3           |                |                   | 2            |               |                   | 4           |                |                   |          |        |
| İstatistiksel anlamlılık düzeyi |                              | p< 0.0001   |                |                   | p= 0.6736    |               |                   | p< 0.0001   |                |                   |          |        |
| I <sup>2</sup> (inconsistency)  |                              | %91.26      |                |                   | %0.00        |               |                   | %95.31      |                |                   |          |        |
| %95 GA I <sup>2</sup>           |                              | 80.76-96.03 |                |                   | 0.00-91.51   |               |                   | 91.66-97.36 |                |                   |          |        |

değerlendirilmektedir.<sup>[33,34]</sup> Ülkemizde konjenital HCMV enfeksiyonu yayınları genellikle olgu bazında yer almaktadır. Genellikle çalışmalar IgG ve IgM serolojisi üzerine olmakta ve gerçek hasta verilerinin kısıtlılığı sebebiyle direkt bir karşılaştırma yapılamamaktadır. Bu konuda geniş katımlı prospektif ya da retrospektif çalışma yapılması yol gösterici olacaktır.

Genel olarak bizim çalışmamız ve yapılan diğer tüm meta-analiz sonuçları yorumlanırken bazı kısıtlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlardan birincisi; planlandığımız çalışma yıllarını kapsamına rağmen halen basılmamış olan makalelere ulaşamaması veya başka nedenlerle bazı çalışmaların tam metnine ulaşamaması olabilir. İkincisi; bizim çalışma sonuçlarımızla Türkiye’de HCMV seroprevalansını gösteremez. Üçüncüsü; analiz edilen çalışmalarda farklı serolojik kit ve metodların kullanıldığı akılda bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak; bu çalışma ile Türkiye’deki gebelerde HCMV seropozitiflik oranları ve ülkemizin bulunduğu grup meta-analiz olarak sunuldu. Çalışma meta-analiz sonuçlarımızdaki IgG serolojisine göre Türkiye “yüksek prevalanslı” ülkeler grubuna girmektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği ile Amerikan Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından rutin olarak HCMV taraması önerilmemekte, bunun yerine gebelerin HCMV açısından eğitimi ve rutin ultrasonografik takiplerde şüpheli bir durum varlığında ileri tanı testlerinin yapılmasının faydalı olacağı belirtilmektedir. Ülkemizde bu konudaki çalışmalar genellikle gebelerdeki IgM ve IgG serolojisi ile ilgili olup, konjenital HCMV enfeksiyonu ile ilgili veriler yalnızca olgu bazındadır. Gebelerdeki IgM ve IgG pozitifliği ile konjenital HCMV enfeksiyonu arasında ilişki olup olmadığını göstermek adına kapsamlı randomize prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

### TEŞEKKÜR

Bu meta-analizin yapılmasında verilerin ikinci kontrolü, genel değerlendirme için Dr. Ercan Yenilmez ve Dr. Soner Yılmaz, biyoistatistiksel kurgu ve destek için Prof. Dr. Arzu Kanık’a teşekkür ederim.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: RAÇ

Analiz/Yorum: RAÇ

Veri Sağlama: RAÇ

Yazım: RAÇ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: RAÇ

Onaylama: RAÇ

### KAYNAKLAR

1. Jackson JW, Sparer T. There is always another way! Cytomegalovirus' multifaceted dissemination schemes. *Viruses* 2018;10:383:1-14.
2. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:15-26.
3. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: Implications for congenital CMV. *Rev Med Virol* 2010;20:311-26.
4. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, Novak Z, Wagatsuma VM, Oliveira PF, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:297e1-8.
5. Akpınar O, Akpınar H. Gebe kadınlarda rubella ve sitomegalovirus seroprevalansının ELISA yöntemi ile araştırılması. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;6:11-5.
6. Aynioğlu A, Aynioğlu O, Altunok ES. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant females in north-western Turkey. *Acta Clin Belg* 2015;70:321-4.
7. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, Ercan Ö, Serin S, Avcı F. Gebelerde *Toxoplasma gondii*, rubella ve sitomegalovirus seroprevalansı. *Dicle Med J* 2014;41:326-31.
8. Çeltik NY, Tetikçok R, Günel Ö, Demirtürk F, Duygu F, Barut HŞ, et al. Türkiye'nin orta Karadeniz Bölgesi'nde gebelerde rubella, CMV ve toksoplazmozis seroprevalansı. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;6:54-62.
9. Dogan K, Guraslan H, Ozel G, Aydan Z, Yasar L. Seroprevalence rates of *Toxoplasma gondii*, rubella, cytomegalovirus, syphilis, and hepatitis B, seroprevalences rate in the pregnant population in Istanbul. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2014;38:228-33.
10. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde sitomegalovirus, rubella ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *Van Tıp Derg* 2009;16:6-9.
11. Evcil G. Riskli gebelerde sitomegalovirus enfeksiyonlarının serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması (Tez). Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
12. İnci A, Yener C, Güven D. Bir devlet hastanesinde gebe kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirus seroprevalansının araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2014;7:143-6.

13. Karabulut A, Polat Y, Türk M, Balci YI. Evaluation of rubella, *Toxoplasma gondii*, and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. *Turkish J Med Sci* 2011;41:159-64.
14. Karacan M, Batukan M, Cebi Z, Berberoglugil M, Levent S, Kir M, et al. Screening cytomegalovirus, rubella and toxoplasma infections in pregnant women with unknown pre-pregnancy serological status. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:1115-20.
15. Kasap B, Öner G, Küçük M, Öztürk Turhan N, Akın MN, Arıkan S, et al. Muğla'daki gebelerin toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve hepatit prevalansının değerlendirilmesi. *İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2017;27:31-6.
16. Keskin DD, Keskin S. İlk trimester gebelerde toksoplazma, rubella, CMV, HBV, AntiHBs, HCV, HIV seroprevalansları. *Selçuk Tıp Dergisi* 2013;29:123-6.
17. Kılınç Ç, Güçkan R, Aydın O, İdil Ö, Özkan B, Arslan M. Amasya bölgesindeki gebelerde toksoplazma ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Eur J Health Sci* 2015;1:72-5.
18. Numan O, Vural F, Aka N, Alpay M, Coskun AD. TORCH seroprevalence among patients attending Obstetric Care Clinic of Haydarpaşa Training and Research Hospital affiliated to Association of Istanbul Northern Anatolia Public Hospitals. *North Clin Istanbul* 2015;2:203-9.
19. Orucdedil AS, Saygan S, Danişman N. Screening of cytomegalovirus seroprevalence among pregnant women in Ankara, Turkey: A controversy in prenatal care. *Afr J Microbiol Res* 2011;5:5304-7.
20. Özdemir M, Taşbent FE, Terzi HA, Çetinkol Y, Uysal EB, Aşık G, et al. Seroprevalence of major viral pathogens during pregnancy: A multicenter study in Turkey. *Adv ClinMed Microbiol* 2016;1:1-5.
21. Parlak M, Çim N, Erdin BN, Güven A, Bayram Y, Yıldızhan R. Seroprevalence of toxoplasma, rubella, and cytomegalovirus among pregnant women in Van. *Türk J Obstet Gynecol* 2015;12:79-82.
22. Kiriş Satılmış Ö, Yapça ÖE, Yapça D, Çatma T. Sorgun Devlet Hastanesine başvuran gebelerde rubella, sitomegalovirüs ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (KSST)* 2014;6:90-6.
23. Şimşek M, Keşli R, Demir C, Çetinkaya Ö, Aröz DT. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesinde takip edilen gebelerde toksoplazma, rubella, sitomegalovirus ve herpes simpleks virus tip 2 seroprevalansının incelenmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2016;8:1-6.
24. Sirin MC, Agus N, Yılmaz N, Bayram A, Derici YK, Samlioglu P, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella virus and cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. *Saudi Med J* 2017;38:727.
25. Toklu GD. Antibodies frequency against toxoplasmosis, rubella virus and cytomegalovirus in pregnant women. *J Clin Anal Med* 2013;4:38-40.
26. Varıcı Balci F, Arslan A, Sertöz R, Altuğlu İ. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran gebelerde rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. *Ege Tıp Dergisi* 2014;53:179-83.
27. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus-who, when, what-with and why to treat? *J Infect* 2017;74Suppl:S89-S94.
28. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:B5-B11.
29. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med* 2009;32:43-7.
30. 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.
31. Uyar Y, Balci A, Akcali A, Cabar C. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. *New Microbiol* 2008;31:451-5.
32. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:86-102.
33. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: Implications for congenital CMV. *Rev Med Virol* 2010;20:311-26.
34. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Boppana SB, Novak Z, Wagatsuma VM, de Frizzo Oliveira P, et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:297. e1-e8.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Rıza Aytac ÇETİNKAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

E-posta: aytacetinkaya@yahoo.com