



Gebelikte CMV Enfeksiyonu Takibinde Serolojik Testlerin Maliyet Etkinlik Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of Serological Tests in Terms of Cost-effectiveness in the Follow-up of CMV Infection in Pregnancy

Aylin ERMAN DALOĞLU (iD), Güi AYDIN TIĞLI (iD)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Antalya, Türkiye

Cite this article as: Erman Daloğlu A, Aydın Tıgı G. Gebelikte CMV enfeksiyonu takibinde serolojik testlerin maliyet etkinlik açısından değerlendirilmesi. FLORA 2022;27(4):535-44.

ÖZ

Giriş: Gebelikte CMV serolojik taramasının gerekliliği ve maliyet etkinliği, toplumdaki gebelerde görülen CMV enfeksiyonu insidansına büyük ölçüde bağlıdır. Taramanın maliyet etkinlik açısından değerlendirilmesi seroprevalans oranlarına göre popülasyon bazlı farklı ve etkin algoritmaların geliştirilmesine ışık tutacaktır. Bu çalışmada, gebelik izleminde CMV enfeksiyonu tarama amaçlı eş zamanlı istemi yapılan CMV IgG, IgM ve IgG avidite test sonuçlarının seropozitiflik ve maliyet etkinlik açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 2018-2021 yılları arasında gebeliğin herhangi bir döneminde CMV IgG ve IgM testlerinin eş zamanlı istendiği 2583 gebe çalışmaya dahil edilmiş ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bütün testler electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) prensibini kullanan Elecsys (Roche, Almanya) ticari kiti ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Çalışma grubumuzu oluşturan gebelerden ilk taramalarında CMV IgM test istemi yapıldığı varsayılarak IgM pozitif/ara değer çıkan örneklerle refleks CMV IgG test istemi yapıldığı ve CMV IgG pozitif çıkan örneklerle refleks CMV IgG avidite test istemi yapıldığı algoritma simülasyonu ile maliyet analizi gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Dört yıllık sürede 2583 gebenin (yaş ortalaması= 31.47 ± 5.98; aralık= 17-49 yaş) izleminde 2627 CMV IgG, 2627 CMV IgM, 213 CMV IgG avidite testi çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen gebelerin CMV IgG seropozitiflik oranı %99.10 (n= 2560) olarak hesaplanmıştır. CMV serolojik durumu IgG negatif, IgM pozitif olan olgu saptanmamıştır. CMV IgM seropozitiflik oranı %3.33 (n= 86) olarak bulunmuştur. CMV IgG avidite çalışılan 132 gebenin %89.40'ında yüksek avidite, %5.3'ünde ara değer ve %5.3'ünde düşük avidite elde edilmiştir. Retrospektif mevcut durumda CMV IgG pozitif 14 gebenin, CMV IgM ara değer/pozitif olması nedeniyle ikinci kez IgG ve IgM istemi ile serolojik takibe alındığı saptanmıştır. Gebelerin 30'unun ise ilk istemlerinde CMV IgG pozitif, CMV IgM negatif olduğu halde ikinci kez CMV IgG ve IgM test istemleri ile taranmış ve aynı sonuçlar elde edilmiştir. CMV IgM ara değer/pozitif olan 25 gebede IgG avidite istemi yapılmamış, CMV IgM negatif olan 81 gebede IgG avidite istemi yapılmış ve çalışılmıştır.

Sonuç: Çalışma verilerimiz üzerinden testlerin birim fiyatları ve test sayısı ile retrospektif olarak kurguladığımız ve rutin IgM taraması üzerine planladığımız algoritmanın %46.23 maliyet etkin olduğu saptanmıştır. Bu durum mutlaka büyük hasta grupları ile farklı bölgelerde değerlendirilmeye ve geliştirilmeye açık bir alandır. Gebelikte CMV enfeksiyonunun prenatal tanısı eksiksiz klinik bilgi ve serolojik testlerin yerinde kullanımı ile mümkün olmaktadır. Sağlık çalışanları arasında CMV farkındalığının artırılması, gebelere konjenital CMV enfeksiyonu hakkında bilgi ve danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Zamanında ve maliyet etkin bir şekilde uygulanabilecek riskli gruplara yönelik popülasyon bazlı algoritmaların geliştirilmesi adına ülkelere ve bölgelere özgü maliyet etkinlik çalışmalarının değerli olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: CMV; Seroloji; Gebelik; Maliyet etkinlik

ABSTRACT

Evaluation of Serological Tests in Terms of Cost-effectiveness in the Follow-up of CMV Infection in Pregnancy

Aylin ERMAN DALOğLU, Gül AYDIN TIğLI

Laboratory of Medical Microbiology, Antalya Training and Research Hospital, Health Sciences University, Antalya, Türkiye

Introduction: The necessity and cost-effectiveness of CMV serological screening in pregnancy is highly dependent on the incidence of CMV infection during pregnancy in the population. It will shed light on the development of different and effective population-based algorithms according to the seroprevalence rates of the evaluation of screening in terms of cost-effectiveness. In this study, it was aimed to evaluate the results of CMV IgG, IgM, and IgG avidity tests, which were requested synchronously for screening during pregnancy follow-up, in terms of seropositivity and cost-effectiveness.

Materials and Methods: Between 2018 and 2021, 2583 pregnant women who requested CMV IgG and IgM tests synchronously at any time during pregnancy were included in the study. The results were evaluated retrospectively. All tests were performed with the Elecsys (Roche, Germany) commercial kit using the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) principle, in line with the manufacturer's recommendations. Cost-effectiveness was carried out with algorithm simulation.

Results: A total of 2627 CMV IgG, 2627 CMV IgM, and 213 CMV IgG avidity tests were studied in the follow-up of 2583 pregnant women in a four-year period. The CMV IgG seropositivity rate of the pregnant women included in the study was calculated as 99.10% (n= 2560). There was no case whose CMV serological status was IgG negative and IgM positive. The CMV IgM seropositivity rate was found to be 3.33% (n= 86). High avidity was found in 89.40%, intermediate value in 5.3%, and low avidity in 5.3% of 132 pregnant women. According to our study data, it was determined that 14 pregnant women with CMV IgG positive in the retrospective situation were followed up with IgG and IgM requests for the second time because CMV IgM was intermediate/positive. Although 30 of the pregnant women were CMV IgG positive and CMV IgM negative in their first request, they were screened a second time with CMV IgG and IgM requests, and the same results were obtained. IgG avidity request was not made in 25 pregnant women with intermediate/positive CMV IgM, and IgG avidity request was made and studied in 81 pregnant women with CMV IgM negative.

Conclusion: Based on our study data, it can be said that the algorithm we designed retrospectively and planned on routine IgM screening with the unit prices and the number of tests is 46.23% cost-effective. It is necessary to increase the awareness of CMV among healthcare professionals and to provide information and counseling to pregnant women about congenital CMV infection. We think that cost-effectiveness studies specific to countries and regions will be valuable for the development of population-based algorithms for risky groups that can be applied in a timely and cost-effective manner.

Key Words: CMV; Serology; Pregnancy; Cost-effectiveness

GİRİŞ

Herpesvirüs ailesinde yer alan insan cytomegalovirus (CMV) tüm yaş gruplarında karşımıza çıkabilen bir patojendir. Çocuklarda ve yetişkinlerde asemptomatik subklinik infeksiyon, immünsüpre bireylerde yaygın hastalık ve infekte anneden doğan yenidoğanlarda ciddi doğum anomalileri gibi geniş bir yelpazede klinik durumla karşımıza çıkmaktadır^[1].

CMV seroprevalans açısından dünyanın farklı popülasyonlarında değışkenlik gösterebilen ancak tüm dünyada endemik olan bir virüstdür. CMV seroprevalansının yüksek olduğu bölgelerde, primer infeksiyondan ziyade reaktivasyon ya da reinfekeşyon şeklinde olan sekonder (rekürren) infeksiyonların görölme olasılığı daha yüksektir.

Konjenital CMV infeksiyonu, gebelik sırasında annedeki virüsün transplasental yolla fetüse geçişı ile meydana gelmektedir. Konjenital olarak infekte olmuş bebeklerin ancak %5-10'u doğumda belirti ve bulgulara sahiptir ve bunların yaklaşık yarısında uzun dönem sekeller görölmektedir. Bu nedenle gebelerde konjenital CMV olgularının tespiti ve takibi önemlidir^[2-4]. Rutin gebelik takibi sırasında sadece immünoglobulin M (IgM), sadece CMV immünoglobulin G (IgG) ve/veya IgG avidite testleri kullanılmaktadır. IgM tespiti primer infeksiyon için hassas bir belirteç olmasına rağmen, infeksiyon sonrası uzun süre tespit edilebilmektedir. Primer infeksiyonun, reaktivasyon veya reinfekeşyondan ayırımında IgG avidite testi klinik ile birlikte yol gösterici olmaktadır ve mater-

nal taramada dünya genelinde kullanılmaktadır. Gebeliğin ilk trimesterinde saptanabilecek düşük IgG avidite indeksi yaklaşık son üç ay içerisinde geçirilmiş bir infeksiyon için güçlü bir göstergedir ve konjenital CMV infeksiyonu açısından klinik izlemde önemlidir^[5]. Gebelikte CMV serolojik taraması, toplumdaki CMV infeksiyonu insidansına büyük ölçüde bağlıdır. Taramanın maliyet etkinlik açısından değerlendirilmesi seroprevalans oranlarına göre popülasyon bazlı farklı ve etkin algoritmaların geliştirilmesine ışık tutacaktır^[6,7].

Bu çalışmada, gebelik izleminde CMV infeksiyonu tarama amaçlı eş zamanlı istemi yapılan CMV IgG, CMV IgM ve CMV IgG avidite test sonuçlarının pozitiflik oranı ve maliyet etkinlik açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

2018-2021 yılları arasında gebeliğin herhangi bir döneminde CMV IgG ve CMV IgM serolojik testlerinin eş zamanlı istendiği gebeler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu gebelerden tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına anti-CMV IgG, anti-CMV IgM ve CMV IgG avidite test istemi ile gelen serum örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

CMV IgG avidite, anti-CMV IgG ve anti-CMV IgM testleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) prensibini kullanan Elecsys (Roche, Almanya) ticari kiti ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Anti-CMV IgG için <0.5 U/mL non-reaktif, ≥ 0.5 - <1 U/mL ara değer, ≥ 1 U/mL reaktif olarak; Anti-CMV IgM için <0.7 COI (cut-off index) non-reaktif, ≥ 0.7 - <1 COI ara değer, ≥ 1 COI reaktif olarak, ve Anti-CMV IgG avidite testi için avidite indeksi <45 düşük avidite, ≥ 45 - <55 ara değer, ≥ 55 yüksek avidite olarak kabul edilmiştir. Dört yıllık dönemde aynı ticari kit kullanılmıştır. Laboratuvarımız çalışma prosedüründe CMV IgM pozitif ve ara değer olan sonuçlar iki kez aynı sonucu vermesi halinde raporlandırılmaktadır. CMV IgG avidite testinin çalışılması için gerekli IgG konsantrasyonunun (1-500 U/mL) sağlanamadığı örneklerde avidite testi çalışılmadığı için not olarak belirtilmektedir.

Çalışma grubumuzu oluşturan gebelerden ilk taramalarında CMV IgM test istemi yapıldığı var-

sayılarak IgM pozitif/ara değer çıkan örneklerle refleks CMV IgG test istemi yapıldığı ve CMV IgG pozitif çıkan örneklerle refleks CMV IgG avidite test istemi yapıldığı algoritma simülasyonu maliyet analizi gerçekleştirilmiştir.

Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak hastane kayıt sistemi (Sarus) üzerinden taranarak incelendi. Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) software version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) programı kullanıldı. Kalitatif sonuçlar CMV IgG ve IgM için pozitif, ara değer ve negatif; IgG avidite test sonuçları için yüksek avidite, ara değer ve düşük avidite gibi kategorik değişken olarak kaydedildi. Antikor düzeyleri ve avidite indeksi gibi kantitatif sonuçlar sürekli değişken olarak kaydedildi. Veriler sayı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma (SD) olarak verildi. Kantitatif sonuçların normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymama durumunda nonparametrik testler ile analize devam edildi. İki bağımsız grup arasında ortalamaların farkı ile bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını test etmek için Mann-Whitney U testi kullanılırken, iki bağımlı grup arasında ortalama farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını test etmek için Wilcoxon signed rank test kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık derecesi (p değeri) 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Dört yıllık sürede 2583 gebenin (yaş ortalaması= 31.47 ± 5.98 ; aralık= 17-49 yaş) izleminde 2627 CMV IgG, 2627 CMV IgM, 213 CMV IgG avidite testi çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin CMV IgG seropozitiflik oranı %99.10 (n= 2560) olarak hesaplanmıştır. CMV serolojik durumu IgG negatif, IgM pozitif olan olgu saptanmamıştır. CMV IgM seropozitiflik oranı %3.33 (n= 86) olarak bulunmuş, CMV IgM seropozitiflik oranının yıllar içinde istatistiksel olarak düşüş eğiliminde olduğu saptanmıştır (p< 0.001). Gebelerin CMV IgG ve IgM sonuçları ve yıllara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

CMV IgG avidite çalışılan 132 gebenin %89.40'ında yüksek avidite, %5.3'ünde ara değer ve %5.3'ünde düşük avidite elde edilmiştir.

Tablo 1. CMV IgG, IgM sonuçlarının yıllara göre dağılımı

	Toplam	CMV IgG		CMV IgM		
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Ara değer n (%)	Negatif n (%)
2018	460	454 (98.70)	6 (1.30)	29 (6.30)	25 (5.43)	406 (88.27)
2019	735	730 (99.32)	5 (0.68)	24 (3.26)	16 (2.18)	695 (94.56)
2022	434	429 (98.85)	5 (1.15)	18 (4.15)	14 (3.22)	402 (92.63)
2021	954	947 (99.27)	7 (0.73)	15 (1.57)	16 (1.68)	923 (96.75)
Toplam	2583	2560 (99.10)	23 (0.90)	86 (3.33)	71 (2.75)	2426 (93.92)

Tablo 2. Anti-CMV serolojik paterne göre CMV IgG avidite test sonuçları

	CMV Serolojik Patern		
	IgG (+)/IgM (+)	IgG (+)/IgM (Ara)	Toplam
Düşük avidite	6 (7.80)	1 (1.82)	7 (5.30)
Ara değer	4 (5.20)	3 (5.45)	7 (5.30)
Yüksek avidite	67 (87)	51 (92.73)	118 (89.40)
Toplam	77 (100)	55 (100)	132 (100)

Tablo 3. Yıllara göre CMV IgG avidite test sonuçları

	Toplam n (%)	CMV IgG Avidite		
		Yüksek n (%)	Ara değer n (%)	Düşük n (%)
2018	47 (100)	39 (82.98)	4 (8.51)	4 (8.51)
2019	30 (100)	27 (90)	2 (6.67)	1 (3.33)
2020	30 (100)	28 (93.40)	1 (3.33)	1 (3.33)
2021	25 (100)	24 (96)	0 (0)	1 (4)
Toplam	132 (100)	118 (89.40)	7 (5.30)	7 (5.30)

Serolojik paterne göre CMV IgG pozitif-IgM ara değer ya da CMV IgG pozitif-IgM pozitif gebelere ait CMV IgG avidite sonuçları Tablo 2’de verilmiştir. Sunulan çalışmada CMV IgM pozitif ya da ara değer olarak sonuçlandığı halde IgG avidite test istemi 25 gebede (2018 yılından yedi, 2019 yılından 10, 2020 yılından iki ve 2021 yılından altı gebe olmak üzere) bulunamamıştır. CMV IgM negatif olduğu halde avidite istemi nedeni ile çalışılmış, yüksek avidite ile sonuçlanmış 81 gebe hasta bulunmuş ve bu hastalar değerlendirmeye alınmamıştır.

CMV IgG avidite test sonuçları incelendiğinde yüksek avidite indeksi ile sonuçlanan gebelerin sayısının yıllara göre artış eğiliminde olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 3).

CMV IgG avidite indeksi yüksek çıkan grupta ($n = 118$) ortalama CMV IgG U/mL değeri 338.93 ± 161.78 , ortalama CMV IgM COI değeri 1.27 ± 0.68 olarak hesaplanırken, CMV IgG avidite indeksi düşük ve ara değer çıkan grupta ($n = 14$) ortalama CMV IgG U/mL değeri 99.83 ± 129.11 , ortalama CMV IgM COI değeri 2.59 ± 2.88 olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup

Tablo 4. CMV IgG avidite sonuçlarına göre CMV IgG ve IgM değerleri

	CMV IgG avidite	
	Yüksek (n= 118)	Ara değer/Düşük (n= 14)
CMV IgG U/MI (ortalama $\pm$ SS)	338.93 $\pm$ 161.78	99.83 $\pm$ 129.11
CMV IgM COI (ortalama $\pm$ SS)	1.27 $\pm$ 0.68	2.59 $\pm$ 2.88

SS: Standart sapma.

Tablo 5. CMV serolojik paterni IgG pozitif-IgM pozitif veya IgG pozitif-IgM ara değer olarak sonuçlanan olguların özellikleri

Yıl (olgu no)	Yaş	CMV IgG	CMV IgM	CMV IgM sonuç	Avidite indeksi	Avidite sonucu	CMV PCR	Klinik
2018 ^[1]	36	29.21	0.758	Ara değer	48.37	Ara değer	İstem yok	Takibi yok
2018 ^[2]	36	29.50	0.712	Ara değer	51.03	Ara değer	İstem yok	23. haftada spontan ölü doğum
2018 ^[3]	22	9.61	3.03	Pozitif	26.38	Düşük	İstem yok	Konjenital CMV enfeksiyonlu bebek
2018 ^[4]	26	11.68	3.97	Pozitif	27.89	Düşük	İstem yok	Takibi yok
2018 ^[5]	32	78.64	2.16	Pozitif	51.34	Ara değer	İstem yok	Takibi yok
2018 ^[6]	38	90.32	1.86	Pozitif	51.06	Ara değer	İstem yok	Takibi yok
2018 ^[7]	32	223.9	0.87	Ara değer	27.85	Ara değer	Negatif	Takibi yok
2018 ^[8]	20	41.0	2.17	Pozitif	38.64	Düşük	İstem yok	Sağlıklı bebek
2019 ^[9]	32	140.2	1.21	Pozitif	49.70	Ara değer	İstem yok	Sağlıklı bebek
2019 ^[10]	36	15.34	10.13	Pozitif	20.02	Düşük	Pozitif	Takibi yok
2019 ^[11]	35	>500	0.80	Ara değer	48.75	Ara değer	İstem yok	Takibi yok
2020 ^[12]	26	67.35	2.52	Pozitif	54.59	Ara değer	İstem yok	Sağlıklı bebek
2020 ^[13]	36	60.78	0.98	Ara değer	33.84	Düşük	İstem yok	Sağlıklı bebek
2021 ^[14]	21	100.1	5.27	Pozitif	31.88	Düşük	İstem yok	Takibi yok

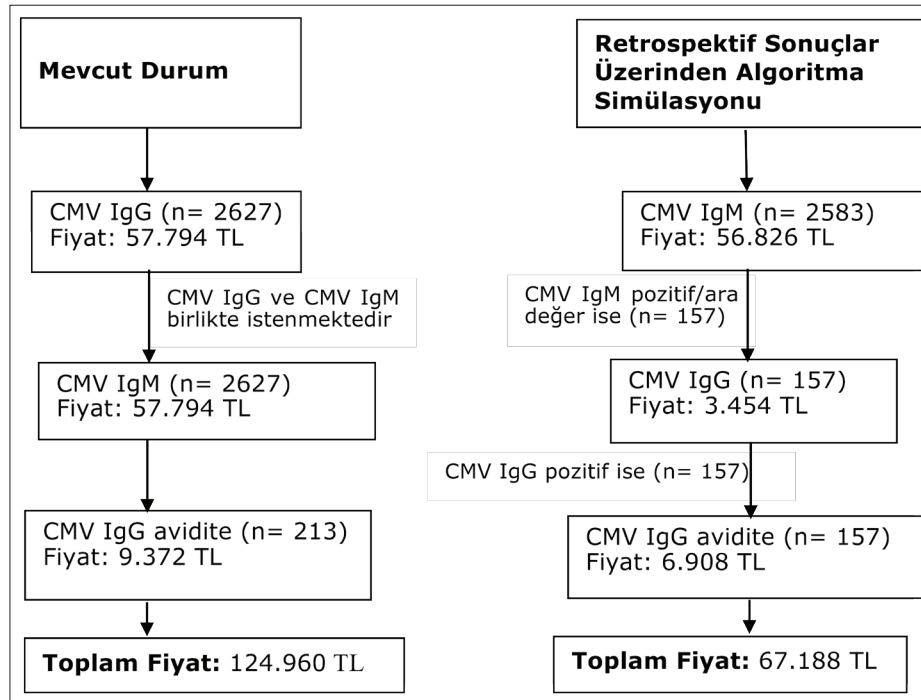
arasında CMV IgG U/mL değerleri ve CMV IgM COI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 4).

CMV serolojik paterni IgG pozitif-IgM pozitif ya da ara değer olarak sonuçlanan 14 olgu Tablo 5’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Maliyet açısından değerlendirdiğimiz çalışma verilerimize göre, retrospektif mevcut durumda CMV IgG pozitif 14 gebenin, CMV IgM ara değer ya da pozitif olması nedeniyle ikinci kez IgG ve IgM istemi ile serolojik takibe alındığı saptanmıştır. Gebelerin 30’unun ise ilk istemlerinde CMV IgG pozitif, CMV IgM negatif olduğu halde ikinci kez CMV IgG ve IgM test istemleri ile taranmış ve aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Toplamda 2583 gebeden 44 mükerrer istem ile birlikte 2627 CMV IgM ve 2627 IgG testi çalışılmıştır. Mevcut durum için CMV IgG ve IgM test istem sayısı mükerrer istemler dahil edilerek 2627 olarak kabul edilmiş ve maliyet hesaplaması yapılmıştır. Algoritma simülasyonu için CMV IgG ve IgM test istem sayısı mükerrer istemler dahil edilmeden 2583 olarak kabul edilmiş ve maliyet hesaplaması yapılmıştır (Şekil 1).

Testler sonucunda 157 CMV IgG pozitif ve IgM pozitif/ara değer gebenin 132’sine CMV IgG avidite testi istenmiştir. Sunulan çalışmada CMV IgM pozitif ya da ara değer olarak sonuçlandığı halde IgG avidite test istemi 25 gebede (2018 yılından yedi, 2019 yılından 10, 2020 yılından



Şekil 1. Mevcut durum maliyeti ve algoritma simülasyonu ile maliyet hesaplaması.

iki ve 2021 yılından altı gebe olmak üzere) bulunamamıştır. Ayrıca 81 gebenin aynı anda CMV IgG, IgM ve IgG avidite istemlerinin yapıldığı saptanmıştır. Bu 81 hastanın IgG testi pozitif çıktığı için avidite testi çalışılmış, eş zamanlı olarak çalışılan CMV IgM testleri negatif sonuçlanmış ve böylece çalışmaya dahil ettiğimiz dört yıllık süre içerisinde 213 avidite testi çalışılırken CMV IgM testi pozitif/ara değer çıkan 25 gebenin avidite testi ile serolojik takibi yapılmadığı saptanmıştır. Mevcut durum için CMV IgG avidite testi istem sayısı yanlış istemler dahil edilerek 213 (132 CMV IgG avidite testi çalışılan gebe ve 81 aynı anda yapılan istem) olarak kabul edilmiş ve maliyet hesaplaması yapılmıştır. Algoritma simülasyonu için CMV avidite testi istem sayısı 157 (132 CMV IgG avidite testi çalışılan gebe ve 25 IgG avidite çalışılması gereken ancak istemi yapılmayan gebe) olarak kabul edilmiş ve maliyet hesaplaması yapılmıştır (Şekil 1).

Çalışmanın yapıldığı dönemdeki testlerin yaklaşık ihale maliyeti IgG ve IgM testleri için 22 TL, CMV IgG avidite testi için 44 TL olarak hesaplanmıştır. Buna göre mevcut durum maliyeti ve rutin IgM taraması ile yapılan algoritma simülasyon maliyeti hesaplaması Şekil 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, 2018-2021 yılları arasında gebelik izleminde hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen anti-CMV IgG, anti-CMV IgM ve CMV IgG avidite testi sonuçlarının seropozitiflik oranı ve test istemlerinin maliyet etkinliği değerlendirilmiştir.

Farklı popülasyonlarda, sosyoekonomik durumla ters orantılı olarak seroprevalans açısından değişiklik gösterdiği bilinen CMV, tüm dünyada endemik olan bir virüsdür^[8]. Kan, genital salgılar, organ nakli ve anne sütü de dahil olmak üzere birçok farklı yolla bulaşabilse de enfekte kişilerin tükürüğü ve idrarı en önemli bulaş kaynağıdır. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan konjenital CMV enfeksiyonu açısından dikkat edilmesi gereken grupların başında gebeler gelmektedir. Özellikle gündüz kreşe giden çocuğu olan ya da kreşte çalışan gebeler enfekte çocuklardan bulaş açısından risk altındadır. Gebelik sırasında ekzojen olarak yeni bir virüs ile annenin primer enfeksiyonu şeklinde fetüse geçiş olabileceği gibi, önceden geçirilmiş enfeksiyona bağlı annedeki varolan immünite koruyucu olmadığı için farklı bir CMV suşu ile reinfeksiyon ya da latent CMV'nin

reaktivasyonu yoluyla sekonder (rekürren) infeksiyon sonucunda da fetüse geçiş meydana gelebilmektedir^[1].

Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analiz araştırmasında Türkiye’de 2007-2017 yılları arasında, gebelerde bildirilmiş olan CMV seropozitiflik oranları %84.1-100 (ortalama olarak %97.9) arasında değişmektedir. Ataman ve arkadaşları tarafından 2007 yılında gerçekleştirilen ve ilimizden bildirilen ilk CMV seroprevalans çalışması olan araştırmada, Antalya merkezde yaşayan doğurganlık çağındaki (15-49 yaş) kadınlarda CMV prevalansının %97.4 olduğu saptanmıştır^[4]. Satılmış ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Antalya ilinde üniversite hastanesine bir yıllık sürede başvuran 1027 gebede CMV IgG seropozitifliğini %98.5 olarak hesaplamışlardır. Maternal CMV infeksiyonu prevalansını %1.2 olarak ve bu gebeler arasında primer ve tekrarlayan maternal CMV infeksiyonu insidansını sırasıyla %0.3 (üç kadın) ve %0.8 (sekiz kadın) olarak bulmuşlardır. Primer infeksiyonlu annelerden doğan yenidoğanlardan birinde konjenital CMV infeksiyonu saptanırken, tekrarlayan CMV infeksiyonu olan annelerin yenidoğanlarının hiçbirinde infeksiyonu saptanmadığı için konjenital CMV infeksiyonu insidansını %0.1 olarak hesaplamışlardır. Çalışmalarına dahil edilen ilk trimester ve ikinci trimesterdeki gebelerde buldukları bu seropozitiflik oranını, üçüncü trimesterdeki gebeleri de dahil ederek tarayabilselerdi biraz daha yüksek bulabileceklerini belirtmişlerdir^[9]. Çalışmamız verilerine göre gebelerdeki CMV IgG seropozitiflik oranı %99.1’dir. Seropozitiflik oranları yıllara göre anlamlı değişiklik göstermemiştir. Çalışmamızda elde edilen seropozitiflik oranı ülkemizde yapılan metaanaliz ve raporlarla uyumlu olarak bulunmuştur^[2,10].

Hastanemiz 20 aktif çalışan kadın doğum uzmanı, 78 kadın doğum servisi yatak kapasitesi, 40 yenidoğan yoğun bakım yatak kapasitesi ve yıllık toplam 4456 (2021 yılı) canlı doğum sayısı ile Antalya merkez ve çevre ilçeler de dahil geniş bir bölgeye hizmet vermektedir. Sunduğumuz çalışma Antalya merkez üçüncü basamak hizmet hastanesi verilerini içermektedir. Bütün bir bölgenin verisini içermese de bunu yansıtmak açısından iyi bir örnek olma kapasitesindedir.

Sunulan çalışmada, gebelerdeki IgM seropozitiflik oranı %3.33 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde 2007-2017 yılları arası gebe seroprevalans çalışmalarını içeren meta-analizde ortalama IgM pozitiflik oranı sonuçlarımızla karşılaştırıldığında daha düşük olsa da bölgeler arasında farklılıklar olduğu gözlenmektedir^[2]. Aynı ülkede farklı bölgelerde hatta aynı bölgede farklı hastanelerde bile sosyokültürel yapıya göre hastaneye başvuran hasta portföyüne bağılı olarak CMV IgG ve IgM seropozitifliğinin değişebileceği belirtilmektedir^[2]. Kendi hasta grubumuzda aynı hastanede aynı yöntem ve kit ile çalışılmasına rağmen, genel olarak hasta izlem dinamiğinin değiştiğı, poliklinik hasta takiplerinin azaldığı pandemi sürecinin de içinde yer aldığı dört yıllık süre içerisinde CMV IgM seropozitifliğinde %6.3 ile %1.57 arasında değişim olduğu görülmektedir. İlimiz perifer bölgelerine yeni açılan hastaneler ve göçler hastanemize başvuran hasta profilinin değişmesine yol açmış olabilir. Bu oranların yıllar içinde değişimi takip edilmeli ve nedenleri ayrı bir çalışma konusu olarak sunulmalıdır.

Çalışma grubumuzda dört yıllık dönemde CMV IgG negatif, CMV IgM pozitif/ara değer olarak sonuçlanan ve testlerin 2-3 hafta sonra serokonversiyon açısından tekrar isteminin yapıldığı bir olgu bulunmamıştır. Öte yandan CMV IgG pozitif, CMV IgM negatif/ara değer/pozitif olan olgularda tekrarlayan istem sayısının 44 olduğu gözlenmiştir. Bu gebelerin 14’ünün CMV IgG pozitif, CMV IgM ara değer ya da pozitif olması nedeniyle ikinci kez IgG ve IgM istemi ile serolojik takibe alındığı saptanmıştır. Geriye kalan 30 gebede ise ilk istemlerinde CMV IgG pozitif, CMV IgM negatif olduğu ikinci kez CMV IgG ve IgM test istemleri ile tarandığı ve aynı sonuçların elde edildiğı gözlenmiştir. Bu 30 gebenin mükerrer isteminin görüntüleme yöntemleri ile saptanan şüpheli bir durum nedeniyle mi yapıldığı ya da yanlışlıkla mı yapıldığı bilinmemektedir. Bu durum, bir gebeyi baştan doğuma kadar tek bir hekimin izleme imkanı olmaması ya da serolojik profili isteme eğilimi açısından doktor davranış profilini ortaya koyan bir durum olabilir. Klinisyenin gebelik takibi sırasında gebenin var ise önceki serolojik sonuçlarını göz önünde tutarak istemde bulunmasının yanı sıra laboratuvar

hekimlerinin de klinik ile iletişim içinde olarak sağladıkları konsültasyon ve yorumlu raporlamaların klinik endikasyon olmadan yapılan mükerrer istemlerin önüne geçilmesinde fayda sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Türkiye’de 2007-2017 yılları arasında gebelerde bildirilen CMV IgG avidite çalışmalarının sonuçlarına göre elde edilen düşük avidite oranı %5.94’dür^[2]. Çalışmamızda CMV IgG avidite testi çalışılan 132 gebenin yedisinde (%5.30) yaklaşık son üç ay içerisinde geçirilmesi olası CMV enfeksiyonunu düşündürecek şekilde düşük avidite sonucu elde edilmiştir. Çalışma örneklemimiz Türkiye ortalamasına benzer şekilde çıkmıştır. Çalışmamızda 81 gebede CMV IgM negatif olduğu halde uygunsuz olarak CMV IgG avidite testi (%38) istenmiş ve çalışılmıştır. Öte yandan CMV IgM pozitif ya da ara değer çıkan 25 gebenin avidite istemi bulunmamaktadır.

Sunulan dört yıllık retrospektif çalışmada algoritma simülasyonuna göre CMV seroprevalansı yüksek olan toplumumuzda gebelerin CMV IgM serolojik testi ile taranması, IgM pozitif çıkan örneklerde refleks CMV IgG testi ve IgG pozitif örneklerde refleks CMV IgG avidite testinin çalışılması ile IgM pozitif gebe takibinde avidite testinin atlanmayacağı öngörülebilir.

Ülkemiz Orta Anadolu bölgesinden bildirilen güncel bir gebe CMV seroprevalans çalışma verilerine göre CMV IgG, IgM ve CMV IgG düşük avidite oranları sırasıyla %96.4, %1.75 ve %20.83’tür. Kadın doğum uzmanları tarafından gerçekleştirilen avidite testi ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmeyen çalışmada, uluslararası rehberlerde rutin tarama kapsamında yer almasa da yüksek seroprevalanslı ülkelerdeki riskli gruplara yönelik serolojik taramanın antenatal sonuçlara katkı sağlayacağı vurgulanmış, ancak maliyet etkin bir tarama algoritmasına yönelik öneride bulunulmamıştır^[11].

Konjenital CMV enfeksiyonu riski, gebeliğin ilk üç ayında maternal enfeksiyon meydana geldiğinde daha yüksektir. Özellikle ilk üç ayda fetüse bulaş primer enfeksiyon ile %20-40 iken, sekonder enfeksiyon ile %1-2 gibi bir oranda olsa da primer veya sekonder maternal enfeksiyon sonrası gelişen konjenital CMV enfeksiyonunda semptomlar

olarak fark yoktur. Doğumda %5-10 sitomegalik inklüzyon hastalığı şeklinde semptomatik olabilmekle birlikte, %90 oranında asemptomatiktir ve ileri yıllarda sağırılık ve zeka geriliği gibi bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Konjenital CMV enfeksiyonu olan ve çoğunlukla asemptomatik olan bebekler virüsü yıllarca orofaringeal sekresyonları ve idrarları ile saçmaktadırlar^[12,13]. Türkiye’den bildirilen konjenital CMV enfeksiyonunun araştırıldığı çalışmalarda oranlar %0.2, %1.91 ve %0.87 şeklindedir^[14-16]. Retrospektif veri analizi olarak tasarlanan çalışmamızda konjenital CMV enfeksiyonu ile doğan bir bebek tespit edilse de gebelik takibi başka merkezlerde devam etmiş olan gebeler nedeniyle konjenital CMV enfeksiyonu oranı verilememiştir. Bu verinin, klinik ve laboratuvar iş birliği ile planlanan ayrı bir araştırma çalışması altında belirlenmesi amaçlanmaktadır. Gebelik süreci ve doğumu ile ilgili bilgilerine ulaşamadığımız düşük ve ara değer avidite sonucu olan gebelerin kendilerine ve yenidoğan bebeklerine ait klinik bilgilere ulaşamaması çalışmamızın kısıtlayıcı bir yönüdür.

Türkiye’deki konjenital CMV enfeksiyonunun sekonder (reinfeksiyon veya reaktivasyon) maternal enfeksiyondan sonra meydana geldiği, infekte olan bebeklerin doğumda genellikle asemptomatik veya hafif semptomlu olduğu bildirilmekte, ayrıca doğumda nonspesifik semptomları olan bu bebeklerde işitme kaybının iki yıldan sonra geliştiği vurgulanmaktadır^[16]. Amerikan klinik rehberlerinde önerildiği gibi CMV açısından gebe takibinin rutin serolojik yöntemlerle değil de görüntüleme yöntemleri ile enfeksiyonu düşündürebilecek bulgulara göre yapılması halinde^[17] asemptomatik veya hafif semptomlu konjenital CMV enfeksiyonunun gözden kaçabileceği ve tanının iki yıla kadar gecikebileceği öngörülebilir. Amerika ve Avrupa’nın genelinden farklı olarak ülkemiz gibi reinfeksiyon/reaktivasyon oranının yüksek olduğu ülkelerde görüntüleme yöntemleri ile atlanabilecek asemptomatik ya da hafif semptomlu olguların seroloji ile takibe alınması gerek erken teşhis ve tedavi açısından gerekse maternal hijyen danışmanlığına dayalı müdahale ile avantaj sağlayabilmektedir^[17]. Bu durumda rehberlerde önerildiği gibi serolojik taramayı yok saymak yerine taramanın maliyet etkinliği açısından algoritmalar geliştirmenin yolları araştırılmalıdır.

Maliyet etkinlik açısından değerlendirildiğinde, konjenital CMV infeksiyonunun prenatal tespiti konusunda gebelikte rutin fetal ultrasonografi uygulamasından riskli gruplara yönelik popülasyona dayalı maternal serolojik taramaya geçişin değerlendirilmesi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir ve net sonuçlar henüz elde edilememiştir. Popülasyona dayalı serolojik tarama, daha maliyetli olsa da tespit oranları görüntüleme yöntemleri ile taramaya göre çok daha yüksek bulunmaktadır. Seror ve arkadaşlarının gebelerde CMV'nin serolojik taraması ile ilgili yaptıkları maliyet etkinlik çalışmasında popülasyona dayalı bir serolojik programa geçişin, yüksek parasal ve organizasyonel maliyetler yaratacak olsa da, bu durumun benzer tıbbi ihtiyaçları olan hamile kadınlara aynı şartlarda muamele edilmesi konusunda eşitlik sağlayacağını belirtmişlerdir. Bu konuda yapılan diğer bir çalışmada da, konjenital CMV için popülasyona dayalı serolojik taramanın ardından verilen in-utero valasiklovir tedavisi sonucunda konjenital CMV'deki %47'lik azalmanın, popülasyon taramasının maliyet etkin olduğunu doğruladığı belirtilmektedir^[6,18]. Çalışmamız sonuçları merkezimizde kadın doğum hekimlerinin eğiliminin görüntüleme yöntemleri ile takibin yanında yaygın serolojik takip eğiliminde olduğunu göstermektedir. CMV seroprevalansının yüksek olduğu ve dolayısıyla sekonder infeksiyonun primer infeksiyona göre daha yüksek beklediği toplumumuzda, konjenital CMV infeksiyonuna yönelik gebelik CMV takibinde optimal maliyet etkin tarama algoritmalarının geliştirilmesi gerektiği görüşünde yiz. Dört yıllık sürede elde ettiğimiz retrospektif verilere göre CMV IgG negatif, CMV IgM ara değer/pozitif olarak saptanan olgu bulunmamıştır.

Gebelikte CMV infeksiyonu tanısında mevcut tanısıl araçları ve stratejileri sunan bir derlemede; IgM antikorlarının infeksiyon sonrası uzun süre saptanabilmesi, gebelikteki olası yalancı pozitiflik, spesifik olmayan çapraz reaktivite veya duyarlılığı arttırılmış testler nedeniyle düşük düzey IgM antikorlarının saptanması gibi herhangi bir nedenle CMV IgM pozitifliğinde çalışılan IgG avidite testi ile yüksek aviditeli IgG antikorlarının saptanmasının (zellikle 21 haftalık hamilelikten önce) gebelikte CMV infeksiyonu teşhisine yönelik %100 negatif prediktif değeri (NPD) vurgulanmak-

tadır. Öte yandan farklı ticari kitler arasındaki avidite eşik değer farklılıkları, testin 21 haftalık hamilelikten sonra NPD'nin %91'lere gerilemesi ve bazen düşük aviditeli IgG antikorlarının CMV IgM gibi uzun süre saptanabilmesi avidite testinin kısıtlayıcı yanı olarak belirtilmektedir^[19]. Bu gibi durumlarda rutin serolojik tarama sonrası şüpheli olgularda ultrason, gerekirse manyetik rezonans görüntüleme ve nöroradyoloji konsültasyonu ileri tetkik olarak yer almaktadır. Bu çalışmada imkanlarımız dahilinde kullandığımız maliyeti düşük, non-invaziv serolojik testlerle mevcut durumun değerlendirilmesi planlanarak ileriye dönük prospektif çalışmalara ısıt tutması amaçlanmıştır.

Çalışma verilerimiz üzerinden testlerin birim fiyatları ve test sayısı ile retrospektif olarak kurguladığımız rutin IgM taramasına yönelik algoritmanın, IgG taramasına göre %46.23 maliyet etkin olduğu ve başarılı hasta izleminin laboratuvar ayağını sağlayabileceği söylenbilir. Ulaşılabildiği kadarı ile literatürde maliyet etkinlik çalışmalarının kısıtlı sayıda bulunması, bu durumun mutlaka büyük hasta grupları ile farklı bölgelerde değerlendirilmeye ve geliştirilmeye açık olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, gebelikte CMV infeksiyonunun prenatal tanısı eksiksiz klinik bilgi ve serolojik testlerin optimize bir şekilde kullanımı ile mümkün olmaktadır. Sağlık alışanları arasında CMV farkındalığının arttırılması, tüm dünyada vurgulandığı gibi gebelere konjenital CMV infeksiyonu hakkında bilgi ve danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Çalışmamız verileri ışığında ne sürdüğümüz rutin IgM taramasına yönelik simülatif algoritma daha büyük gruplarda araştırılarak desteklenmeli ve geliştirilmelidir. Zamanında ve maliyet etkin bir şekilde uygulanabilecek, özellikle küçük çocuklarla teması olan ya da kreşte çalışan gebelere yönelik popülasyon bazlı algoritmaların geliştirilmesi adına ülkelere ve bölgelere özgü gerçekleştirilecek maliyet etkinlik çalışmalarının değerli olacağı düşüncesindeyiz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu alışma, S.B.. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 16.06.2022 ve Karar no: 12/7).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: AED

Analiz/Yorum: AED

Veri sağlama: GAT

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital cytomegalovirus infection: A narrative review of the issues in screening and management from a panel of european experts. *Front Pediatr* 2020;8:13. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00013>
2. Çetinkaya RA. Gebelerde sitomegalovirüs seroprevalansı ve Türkiye'nin dünyadaki seroepidemiolojik durumu; bir meta-analiz araştırması. *Flora* 2019;24(2):119-30. <https://doi.org/10.5578/flora.67722>
3. Derya Gülseren Y, Esenkaya Taşbent F, Mehmet Ö. Investigation of CMV and rubella seroprevalence and age related distribution in pregnant women. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg* 2019;49(3):154-61. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.154>
4. Ataman S, Colak D, Günseren F, Senol Y, Çolak T, Aktekin M, et al. Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2007;41(4):545-55.
5. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Update on diagnosis and treatment. *Microorganisms* 2020;8(10):1-17. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101516>
6. Seror V, Leruez-Ville M, Özek A, Ville Y. Leaning towards cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: A cost-effectiveness perspective. *BJOG* 2022;129(2):301-12. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16966>
7. Albright CM, Werner EF, Hughes BL. Cytomegalovirus screening in pregnancy: A cost-effectiveness and threshold analysis. *Am J Perinatol* 2019;36:678-87. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676495>
8. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019;29(3):e2034. <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>
9. Satılmış A, Güra A, Ongun H, Mendilcioğlu İ, Çolak D, Oygür N. CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. *Türk J Pediatr* 2007;49:30-6.
10. Sitomegalovirüs tanı, tedavi uzlaşısı raporu. Available from: <https://www.ekmud.org.tr/131-sitomegalovirus-tani-tedavi-uzlasi-raporu> (Accessed date: 07.06.2022).
11. Kan Ö, Koçak Ö. Cytomegalovirus (CMV) screening results in pregnant women admitted to a tertiary center in the middle anatolia. *Türk Hij ve Deney Biyol Derg* 2019;76(4):423-30. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.55631>
12. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with and why to treat? *J Infect* 2017;74 Suppl 1:S89-94. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30197-4](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30197-4)
13. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1285-93. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03564.x>
14. Sahiner F, Cekmez F, Cetinkaya M, Kaya G, Kalayci T, Gunes O, et al. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: A prevalence study in Turkey. *Infect Dis* 2015;47(7):465-71. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1018316>
15. Zeytinoğlu A, Terek D, Arslan A, Erensoy S, Altun Köroğlu Ö, Bozdemir T, et al. Investigation of congenital CMV infection with the presence of CMV DNA in saliva samples of new born babies. *Mikrobiyol Bul* 2019;53(1):53-60. <https://doi.org/10.5578/mb.67724>
16. Eres Sarıtaş Z, Peker BO, Çolak D, Sağlık İ, Can Sarınoğlu R, Turan M, et al. Investigation of the prevalence of congenital cytomegalovirus (cCMV) infection during the newborn hearing screening test; case follow-up for two years. *SSRN Electron J* 2022. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4008100>
17. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1510-25. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53>
18. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obs Gynecol* 2021;58(4):576-81. <https://doi.org/10.1002/uog.23685>
19. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for cytomegalovirus in pregnancy. *J Clin Microbiol* 2017 Mar;55(3):693-702. <https://doi.org/10.1128/JCM.01868-16>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Aylin ERMAN DALOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Antalya-Türkiye

E-posta: draylinerman@gmail.com