

Klinik Araştırma

Kronik Sitomegalovirüs Enfeksiyonu ve İnme

Özlem BİZPINAR MUNİS^{1,a}, Bülent GÜVEN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Ateroskleroz günümüzde hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir. Ateroskleroz gelişimi ile ilişkili mekanizmalar büyük ölçüde aydınlatılmış olmasına karşın, hala gizli kalmış potansiyel patogenetik yollar bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda enfeksiyonların inflamasyonu tetiklediği ve kronik enfeksiyonların aterosklerotik hastalıkların gelişmesi ve progresyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Sitomegalovirüs (SMV) enfeksiyonunun koroner arter hastalığı ve karotis aterosklerozu ile birlikteliği gösterilmiştir. Bu çalışmada inmeli hastalarda SMV enfeksiyonu ve ateroskleroz birlikteliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yüz on beş inmeli hasta ve 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarında plazma SMV İmmunglobulin G (IgG) düzeyleri mikropartikül immunassey-MEIA yöntemi ile ölçüldü. İnmeli hastalarda infarkt bilgisayarlı beyin tomografisi veya manyetik rezonans görüntüleme ile gösterildi. Kardiyembolik kaynaklı inme hastaları veya farklı bir kronik enfeksiyonu bulunan hastalar çalışmadan dışlandı.

Bulgular: İnme grubunda 109 hastada (%94.8), kontrol grubunda ise 48 bireyde (%96) SMV IgG pozitifliği bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p =0.365).

Sonuç: İnme ve koroner kalp hastalıkları ile SMV enfeksiyonu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu çalışmada hem inmeli hastalarda hem de kontrol grubunda SMV IgG pozitifliği yüksek oranlarda saptanmış; sonuçlarımız SMV enfeksiyonunun toplumumuzda inme için bir belirteç olamayacağını göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: İnme, Kronik Enfeksiyon, Sitomegalovirüs.

ABSTRACT

Chronic Cytomegalovirus Infection and Stroke

Objective: Atherosclerosis still remains an important cause of morbidity and mortality. Although the mechanisms associated with the development of atherosclerosis have been largely studied, there remain potentially unclear pathogenetic pathways. Clinical studies have suggested that infections trigger inflammation and chronic infections are associated with the development and progression of atherosclerotic diseases. The association of cytomegalovirus (SMV) infection with coronary artery disease and carotid atherosclerosis has been demonstrated. In this study, it was aimed to evaluate the coexistence of SMV infection and atherosclerosis in stroke patients.

Material and Method: One hundred and fifteen patients with stroke and 50 healthy controls were included into the study. Microparticle immunoassay-MEIA was performed on plasma samples isolated from both patient and control groups. Ischemic infarcts were detected with brain computed tomography brain magnetic resonance imaging. Stroke patients with cardioembolic source or with other chronic infections were excluded from the study.

Results: The CMV IgG test was positive in 109 patients in stroke group (%94.8) and 48 ones in control group (%96). There was no statistical difference between two groups (p =0.365).

Conclusion: Association between CMV infection and coronary heart disease and stroke is controversial. In this study, high rates of SMV IgG positivity was detected in both stroke patients and control groups and our results showed that SMV infection cannot be a marker for stroke in our population.

Keywords: Stroke, Chronic Infection, Cytomegalovirus.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Bizpinar Munis Ö, Güven B. Kronik Sitomegalovirüs Enfeksiyonu ve İnme. Fırat Tıp Dergisi 2021; 26(1): 15-18.

How to cite this article: Bizpinar Munis O, Guven B. Chronic Cytomegalovirus Infection and Stroke. Firat Med J 2021; 26(1): 15-18.

Ateroskleroz, hem koroner arter hem de serebral arter tutulumu ile mortalite ve morbiditenin önde gelen sorumlularından biridir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, düşük HDL, diabetes mellitus, sigara kullanımı ve aile öyküsü gibi iyi bilinen risk faktörleri ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konmuş olsa da; ateroskleroz patofizyolojisinde henüz tam olarak netleşmemiş sorular vardır. Son yıllarda kronik enfeksiyonların ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (1, 2).

Aterosklerozun başlaması ve prognozunda kronik inflamatuvar bir yanıtın sorumlu olabileceği düşünülmüş;

bakteriyel veya viral enfeksiyonların kronik inflamasyona neden olup, vasküler hücreleri direkt ya da indirekt yollarla etkileyerek ateroskleroz sürecinde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir (1, 3). Enfeksiyöz mikroorganizmalar arasında Chlamydia pneumoniae (C. pnömoniae), Helikobakter pilori, İnfluenza A virüsü, Hepatit C virüsü, Sitomegalovirüs (SMV) ve Human Immunodeficiency virüsü gibi pek çok patojen bu konuda suçlanmıştır (2, 4). Bu ajanlardan özellikle SMV ve C. pnömoniae'nın ateroskleroz gelişim aşamalarının her birinde tetikleyici rol oynadığı düşünülmüştür (4). SMV genel popülasyonda yüksek sıklıkta bulu-

^aYazışma Adresi: Özlem BİZPINAR MUNİS, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel: 0312 596 2817
Geliş Tarihi/Received: 04.12.2019

nan herpes grubu viruslarındandır. Kronik enfeksiyon ve dolayısıyla kronik inflamasyona yol açarak ateroskleroza tetikleyebileceği öne sürülmüştür.

Bu hipotezler ışığında yapılan hayvan çalışmaları, enfeksiyona neden olan değişik patojenler ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. SMV'nin patogenezdaki rolünün araştırıldığı in vivo çalışmalarda; SMV ile enfekte damar lezyonlarında intima-media tabakasında kalınlaşma, plak formasyonu ve restenosis saptanmıştır. Vasküler hücre proliferasyonu ve bozulmuş apoptozisin buna neden olduğu ileri sürülmüştür (1, 5, 6). SMV'nin vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinde disfonksiyona neden olduğu ve ayrıca proinflamatuvar faktörleri aktive ettiği gösterilmiştir (1, 2).

Özellikle koroner arter hastalığında, SMV enfeksiyonunu ateroskleroz patogenezindeki rolü çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır (4, 7, 8). Bu çalışmalarda SMV enfeksiyonunun ateroskleroz gelişimi üzerine etkisi açısından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada inmenin dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olduğu göz önünde bulundurularak, toplumda oldukça sık görülen SMV enfeksiyonuna bağlı gelişebilecek inflamasyonun serebral arter aterosklerozu üzerindeki rolünün ve toplumumuzdaki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut veya subakut inme tanısıyla nöroloji kliniğinde yatırılarak izlenen 115 hasta ve benzer yaş grubunda 50 sağlıklı gönüllü ardı sıra çalışmaya alındı. Çalışma prospektif olarak yürütüldü. İnme tanısı hastaların öykü ve nörolojik muayene bulguları, bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemelerine dayanılarak konuldu. Hasta ve kontrollerin demografik özellikleri, inme risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve sigara kullanımı) kaydedildi. Bilinen veya yeni saptanan koagülopati, sistemik veya santral sinir sistemi vaskülit gibi ateroskleroz dışı bir inme nedeni bulunan, inme etyolojisinin kardiyembolik olduğu belirlenen hastalar çalışmadan dışlandı.

Hasta ve kontrol grubunda SMV immunoglobulin G (IgG) düzeyleri mikropartikül immunassey-MEIA yöntemi ile ölçülerek, seropozitiflik oranları kaydedildi.

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak ve Hastanemiz Etik Kurulu'nun onayı alınarak yürütüldü. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 22.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL). Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±SD şeklinde ve kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde belirtildi. Sürekli değişkenlerin

karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson's ki-kare testi ile değerlendirildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yüz on beş inmeli hasta (69 kadın, 46 erkek; yaş ortalaması $76,8 \pm 7,6$) ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı birey (30 kadın, 20 erkek; yaş ortalaması $70,2 \pm 6,8$) çalışmaya alındı. İnme hastalarının 109'unda (%94.8), kontrol grubunun ise 48'inde (%96) SMV Ab (IgG) pozitif olarak bulundu. Her iki grup arasında SMV Ab seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.365$) (Tablo 1).

Tablo 1. İmmeli hastalar ve kontrol grubunda demografik özellikler ve SMV seropozitifliği.

| | İnme n=115 | Kontrol n=50 | p |
|---|-----------------|-----------------|-------|
| Yaş (yıl) | 76.8±7.6 | 70.2±6.8 | 0.113 |
| Cinsiyet (kadın/erkek) | 69 (60)/46 (40) | 30 (60)/20 (40) | 1.000 |
| SMV Ab (IgG) pozitifliği (hasta sayısı) | 109 (94.8) | 48 (96) | 0.365 |

Veriler ortalama ± SD veya sayı (%) olarak verilmiştir.

SMV: Sitomegalovirus, Ab: Antikor, IgG: Immunoglobulin G.

İnme grubunda 98 hastada hipertansiyon (%85.2), 74 hastada hiperlipidemi (%64.3), 60 hastada diabetes mellitus (DM) (%52.2), 24 hastada sigara kullanımı (%20.9) saptandı.

TARTIŞMA

SMV'nin aterosklerozdaki rolü sıklıkla kardiyovasküler sistemde araştırılmış olmakla birlikte, karotis arterlere etkisi ve inme ile ilişkisi de çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Başlangıçta koroner arterlerde by-pass yapılan ve SMV enfeksiyonu olan hastalarda tekrar ateroskleroz gelişiminin SMV enfeksiyonu olmayan hastalara göre daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (6). Daha sonra koroner arter hastalıkları (KAH) ve SMV ilişkisi daha fazla çalışmada araştırılmaya başlamış, bu çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (4, 5, 7-10). KAH ile benzer patogeneze sahip olan inmede de SMV enfeksiyonunun rolü merak konusu olmuştur. Buna yönelik ilk yapılan çalışma Huang ve arkadaşlarının çalışması olmuştur. İki yüz inme hastası SMV açısından incelenmiş ve benzer yaş grubu ve profile sahip 200 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta inmeli hastaların %55'inde, kontrol grubunun ise %23'ünde SMV Ab'u pozitif saptanmış ve inme ile SMV enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu ileri sürülmüştür (3).

Çalışmamızda inme hastalarının %94.8'inde, kontrol grubunun ise %96'sında SMV Ab seropozitifliği saptanmıştır. Kontrol grubunda da SMV Ab seropozitifliğinin yüksek oranda bulunması, inme ve SMV enfeksiyonu ilişkisi açısından yorum yapabilmeyi kısıtlamıştır. Literatür incelendiğinde SMV Ab pozitifliği açısından toplumlar arasında farklılıklar olduğu görülmektedir (8,

11). Özellikle yaşın ilerlemesiyle birlikte SMV Ab seropozitifliğinin de belirgin olarak artış gösterdiği saptanmıştır (8, 10-12). İspanya'da yapılan çalışmada 6-10 yaş grubunda SMV Ab'u %56.7 oranında pozitif bulunurken, 31-40 yaş arasında bu oranın %90.3'e kadar çıktığı bildirilmiştir (10). Ayrıca Kanada'da Hindu ve Eskimo kökenliler arasında yapılan çalışmada SMV prevalansının tüm etnik gruplarda yaş ile artış gösterdiği saptanmıştır (13). Ülkemizde yapılan seroepidemiolojik bir çalışmada SMV Ab pozitifliği 7-14 yaş grubunda %92, 14-49 yaş aralığında ise %97.8 olarak bulunmuştur (12). Çalışmamızda da hem inme hem de kontrol grubunda yaş ortalamasının yüksek olduğu düşünüldüğünde, SMV Ab pozitifliğinin yüksek oranlarda bulunmasının şaşırtıcı olmadığı düşünülmüştür.

KAH ile SMV enfeksiyonu arasındaki ilişkinin incelendiği bir metaanalizde, farklı toplumlarda yapılmış 55 çalışma gözden geçirilmiş ve özellikle Asya toplumlarında SMV enfeksiyonunun KAH riskini artırdığı saptanmıştır. Asya dışındaki toplumlarda ise SMV enfeksiyonunun KAH için daha düşük risk oluşturduğu belirlenmiştir (3, 4, 13). SMV Ab seropozitifliği oranları inme hastaları ve kontroller arasında karşılaştırıldığında, Asya toplumlarında inmeli hastalarda kontrole göre daha yüksek olduğu bulunurken (%62.8'e karşı %47.1); Asya dışındaki toplumlarda inme ve kontrol gruplarında SMV Ab pozitifliği oranlarının birbirine daha yakın olduğu (%65.2'e karşı %57.8) ve bu nedenle iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasını etkilediği ileri sürülmüştür (4). Çalışmamızda da benzer şekilde kontrol grubunda da seropozitifliğin yüksek bulunmuş olması, değerlendirmeler için kısıtlayıcı olmuştur.

SMV enfeksiyonu kardiyovasküler hastalıklarda aterosklerozla ilişkilendirilmesine karşın, hipertansiyon, dislipidemi ya da diabetes mellitus gibi vasküler risk faktörleri ile ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. SMV enfeksiyonlarının neden olduğu oksidatif stres ve inflamasyon artışının sonucunda gelişen endotelial hasarının esansiyel hipertansiyondan sorumlu olabileceği

ileri sürülmüştür (14). Kadınlarda SMV seropozitifliği hipertansiyon ile ilişkili bulunmuş, ancak bu ilişkinin yıllar içerisinde daha fazla SMV enfeksiyonuna maruz kalınmasına bağlı olarak, yaşın etkisiyle açıklanabileceği bildirilmiştir (15). Ayrıca bir başka çalışmada SMV enfeksiyonu Kazak erkekleri ve Hunlarda esansiyel hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (16). Bir metaanalizde SMV enfeksiyonu ile esansiyel hipertansiyon arasında önemli bir ilişki saptanmış, SMV enfeksiyonunun esansiyel hipertansiyonun olası bir nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (17). SMV ve tip 2 DM arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır ve sonuçları farklılıklar göstermektedir. SMV Ab pozitifliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, daha önce SMV'ye maruz kalmış olan hastalarda tip 2 DM gelişme olasılığının daha yüksek olduğu; geçirilmiş SMV enfeksiyonunun DM ve aterosklerozu birbirine bağlayan ortak bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (18). Bir başka çalışmada da, SMV seropozitifliğinin glukoz regülasyonu bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiş ve SMV enfeksiyonunun yaşlılarda tip 2 DM gelişmesi için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (19). SMV IgG titrelerinin diyabetik ateroskleroz insidansında artış ile ilişkili olduğu, ancak aktif SMV enfeksiyonunun tip 2 DM'de glukoz regülasyonunu etkilemediği saptanmıştır (20). Öte yandan SMV hastalıklarının tip 2 DM gelişme riskini artırdığı, aktif SMV replikasyonunun tip 2 DM patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (21).

Çalışmaların sonuçları; toplumların SMV enfeksiyonuna duyarlılığının değişkenlik gösterdiğine ve bu değişkenliğin SMV enfeksiyonu ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin ortaya konulmasını güçleştirdiğine işaret etmektedir. Çalışmamızda da SMV Ab'ları inme ve kontrol gruplarında yüksek oranlarda pozitif olarak bulunmuş; sonuçlarımızın toplumumuzdaki yüksek SMV Ab pozitifliğini yansıtır olabileceği ve SMV seropozitifliğinin inme için uygun bir öngörücü olamayacağı düşünülmüştür.

Çıkar çatışması: Yok.

KAYNAKLAR

1. Popovic M, Smiljanic K, Dobotovic B. Human cytomegalovirus infection and atherotrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33: 160-72.
2. Rosenfeld ME, Cambell L. Pathogens and atherosclerosis: Update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2011; 106: 858-67.
3. Huang ZR, Yu L, Yang X. Human cytomegalovirus linked to stroke in Chinese Population. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18: 457-60.
4. Ji YN, An L, Zhan P. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease risk: a. Meta –analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 6537-46.
5. Nieto FJ, Adam E. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for Carotid Intima-Medial Thickening, a measure of subclinical Atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 922-7.
6. Adam E, Probstfield JL. High levels of cytomegalovirus antybody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291-3.
7. İzadi M, Fazel M, Saadat SH. Cytomegalovirus localization in atherosclerotic plaques is associated with acute coronary syndromes: report of 105 patients. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2012; 8: 42-6.
8. Adler SP, Hur JK. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis* 1998; 177: 209-12.
9. Lebedeva AM, Shpektor AV, Vasilieva EY, Margolis LB. Cytomegalovirus Infection in Cardiovascular Diseases. *Biochemistry (Moscow)* 2018; 83: 1437-47.
10. De Ory F, Ramirez R. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 85-9.
11. Yi L, Lin YJ, Gao Y. Detection of human cytomegalovirus in the atherosclerotic cerebral arteries in Han population in China. Yi L, Lin JY, Gao Y et al. *Acta Virol* 2008; 52: 99-106.
12. Ataman S, Çolak D. Investigation of CMV seroepidemiology in Antalya with apopulation-based cross-sectional study and review of related data in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 545-55.
13. Preiksaitis JK, Larke PB, Froese GJ. Comparative seroepidemiology of cytomegalovirus infection in the Canadian Arctic and an urban center. *J Med Virol* 1988; 24: 299-307.
14. Leskov IL, Whitsett J, Vasquez-Vivar J, Stokes KY. NAD(P)H oxidase and eNOS play differential roles in cytomegalovirus infection-induced microvascular dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 2300-8.
15. Li C, Samaranyake NR, Ong KL, Wong HK, Cheung BM. Is human cytomegalovirus infection associated with hypertension? The United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *PLoS One* 2012; 7: e39760 doi: 10.1371/journal.pone.0039760.
16. Tang N, Li JW, Liu YM et al. Human cytomegalovirus infection is associated with essential hypertension in Kazakh and Han Chinese populations. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2508-19.
17. Hui J, Qu YY, Tang N et al. Association of cytomegalovirus infection with hypertension risk: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 586-91.
18. Roberts BW, Cech I. Association of type 2 diabetes mellitus and seroprevalence for cytomegalovirus. *South Med J* 2005; 98: 686-92.
19. Chen S, de Craen AJ, Raz Y et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with glucose regulation in the oldest old. Results from the Leiden 85-plus Study. *Immun Ageing* 2012; 9: 18 doi: 10.1186/1742-4933-9-18.
20. Zhang J, Liu YY, Sun HL et al. High Human Cytomegalovirus IgG Level is Associated with Increased Incidence of Diabetic Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Med Sci Monit* 2015; 21: 4102-10 doi: 10.12659/msm.896071.
21. Yoo SG, Han KD, Lee KH, La Y, Kwon DE, Han SH. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study. *Diabetes Metab J* 2019; 43: 815-29.