

Seroprewalencja zakażeń cytomegalowirusem w populacji polskich kobiet ciężarnych

Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the population of Polish pregnant women

Gaj Zuzanna¹, Rycel Magdalena¹, Wilczyński Jan^{1,2}, Nowakowska Dorota^{1,2}

¹ Klinika Medycyny Matczyno Płodowej i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska

² KMMPiG, III Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

Streszczenie

Cel: Ludzki cytomegalowirus należy do powszechnych czynników etiologicznych zakażeń na świecie oraz jest najczęstszą przyczyną zakażeń wewnątrzmacicznych. Ze względu na skalę oraz znaczenie rozpoznawania zakażeń podczas ciąży, w pracy zbadano częstość wykrywania swoistych przeciwciał IgG i IgM skierowanych przeciw HCMV w populacji polskich kobiet ciężarnych.

Materiał i metody: Badaniem retrospektywnym objęto 1332 kobiety ciężarne hospitalizowane w KMMPiG ICZMP w Łodzi w latach 1999-2009. Z grupy tej wyłoniono 117 pacjentek z serologicznymi cechami ostrej cytomegalii oraz grupę kontrolną – 51 kobiet, u których nie wykryto przeciwciał IgG, IgM i IgA anty-HCMV. Zakażenie HCMV u ciężarnych diagnozowano na podstawie testów serologicznych i objawów klinicznych.

Wyniki: Prewalencja przeciwciał IgG anty-HCMV wynosiła łącznie 76,7% (n=985). Immunoglobuliny klasy M anty-HCMV wykryto u 13% ciężarnych (n=179).

Wnioski: Nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności między prewalencją przeciwciał IgG i IgM, a takimi czynnikami jak wiek matki, rodność, liczba porodów, miejsce zamieszkania i stan cywilny.

Słowa kluczowe: cytomegalovirus / HCMV / ciąża / seroprewalencja / IgG /

Adres do korespondencji:

Dorota Nowakowska
Klinika Medycyny Matczyno Płodowej i Ginekologii
III Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny
Polska, 93-355 Łódź, ul. Rzgowska 281/289
tel: 0048 42 271 13 05, fax: 0048 42 271 14 71
e-mail: dnowakowska@yahoo.com

Otrzymano: 06.08.2011
Zaakceptowano do druku: 20.04.2012

Abstract

Objectives: Human cytomegalovirus is a common etiological agent of infections and is the most common cause of intrauterine infections. Due to the scale and importance of infections during pregnancy, in this study we investigated the incidence of specific IgG and IgM antibodies directed against HCMV in population of Polish pregnant women.

Material and Methods: The retrospective study included 1332 pregnant women who were hospitalized at the DFMMG in Lodz between 1999 and 2009. In this group, 117 women had serological features of acute cytomegalovirus infections (study group) and 51 women were seronegative for IgG, IgM and IgA antibodies (control group). HCMV infections in pregnant women were diagnosed by serological assays (IgG, IgM, IgA, IgG avidity) and clinical symptoms.

Results: Seroprevalence of CMV IgG was estimated to be 76.7% (n=985). Anti-HCMV immunoglobulin M antibodies were detected in 13% of pregnant women (n = 179).

Conclusions: There was no significant correlation between the prevalence of IgG and IgM antibodies and factors such as maternal age, parity, a number of births, place of residence and marital status.

Key words: **cytomegalovirus / HCMV / pregnancy / seroprevalence / IgG /**

Wstęp

Ludzki wirus cytomegalii (*human Herpes virus 5*, HHV-5) należący do rodziny *Herpesviridae* podrodziny *Betaherpesvirinae*, jest jednym z siedmiu ludzkich wirusów *Herpes* chorobotwórczych dla człowieka. Genom HCMV (z ang. *human cytomegalovirus*) zbudowany jest z podwójnej nici liniowego DNA oraz ma długość około 65-68 nm. Możliwości kodujące genomu określono na ponad 200 białek [1]. Charakteryzuje się wysoką swoistością gatunkową i ocenia się, że należy do najczęstszych etiologicznych czynników wewnątrzmacicznych zakażeń płodów.

Wirus cytomegalii występuje powszechnie na świecie i znaleziono go we wszystkich grupach społecznych, chociaż jest bardziej rozpowszechniony w krajach rozwijających się [2]. Według różnych autorów, swoiste przeciwciała IgG skierowane przeciw HCMV wykrywa się u 40 do 80% mieszkańców Europy. Na podstawie danych z piśmiennictwa ocenia się, iż na terenie Polski odsetek ten ma średnio wartość 67-70% [3]. Z prowadzonych badań wynika, że obecność swoistych przeciwciał przeciw HCMV może być skorelowana z takimi czynnikami jak niski status socjoekonomiczny, kraj zamieszkania i wiek ciężarnych [4].

Materiał i metody

Charakterystyka grup badanych

Analizie retrospektywnej poddano 1332 kobiety ciężarne hospitalizowane w KMMPiG ICZMP i III Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi w okresie od 1999 do 2009 roku. Z grupy tej, na podstawie wyników badań serologicznych, wyłoniono grupę pierwszą, tj. 117 pacjentek z cechami serologicznymi ostrej cytomegalii, u których stwierdzono przeciwciała IgM i/lub IgA anty-HCMV oraz grupę drugą (kontrolną), do której zakwalifikowano 51 kobiet bez przeciwciał IgG, IgM lub/i IgA anty-HCMV, a także seronegatywnych w kierunku zakażenia parwowirusem B19 oraz *Toxoplasma gondii*.

Diagnostyka serologiczna

Do badań serologicznych wykorzystano: krew pełną lub/i surowicę kobiet ciężarnych. W latach 1999-2009 do oceny obecności przeciwciał IgG, IgM, IgA anty-HCMV w surowicy ciężarnych wykorzystano trzy testy immunoenzymatyczne.

W latach 1999-2009 stosowano test EtI-Cytok G-Plus (Diasorin/Biomedica, Włochy), od 2001 do 2006 roku test VIDAS IgG i IgM (Biomerieux, Francja) od 2006 roku posługiwano się natomiast metodą anty-CMV IgG i IgM (Diasorin/Biomedica, Włochy). Badania serologiczne u wszystkich kobiet przeprowadzono w Zakładzie Mikrobiologii Lekarskiej ICZMP w Łodzi.

Metody statystyczne

W analizie statystycznej zastosowano następujące metody: test chi-kwadrat niezależności lub dokładny test Fishera oraz jednoczynnikową analizę wariancji z testami porównań wielokrotnych dla porównywania średnich w grupach. Dla wszystkich stosowanych testów statystycznych przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Obliczenia wykonano w pakiecie SPSS ver. 14.0.

Wyniki

Charakterystyka grupy badanej

Badaniem objęto ciężarne kobiety pomiędzy siedemnastym a czterdziestym pierwszym rokiem życia. Średni wiek kobiet w grupie pierwszej wynosił 27,6 lat (SD=5,6), natomiast w grupie kontrolnej – 28,7 lat (SD=5,0). Średni wiek pacjentek w badanych grupach nie różnił się statystycznie ($p=0,200$). W grupie pierwszej większość (65%) stanowiły kobiety pomiędzy 20 a 30 rokiem życia, 29% były to ciężarne powyżej 30 roku życia, najmniejszy odsetek stanowiły pacjentki poniżej 20 roku życia (6%).

Grupy badane analizowano również pod względem rodności. W grupie pierwszej, najwięcej było pierwiastek – 55,6% (n=65), następnie 23,9% (n=28) kobiet w drugiej ciąży oraz 12,8% (n=15) w ciąży trzeciej. Najmniej liczną grupę stanowiły kobiety będące w czwartej i kolejnych ciążach – 7,7% (n=9) ($p=0,988$). W grupie drugiej pierwiastki stanowiły 60% (n=30), kobiety w drugiej ciąży 26% (n=13), w trzeciej – 10% (n=5), wieloródki w czwartej i kolejnych ciążach odnotowano z częstotnością 4% (n=2) ($p=0,894$).

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic dotyczących rodności, obie grupy oceniono pod względem liczby ciąż zakończonych porodem. Stwierdzono, że w grupie pierwszej 60,7% (n=71) kobiet rodziło jeden raz, 23% (n=28) dwukrotnie, 11,1% trzykrotnie oraz 4,3% (n=5) czterokrotnie i więcej.

Seroprevalencja zakażeń cytomegalowirusem w populacji polskich kobiet ciężarnych.

Table I. Seroprevalencja wirusa cytomegalii w różnych krajach świata (na podstawie [4], zmodyfikowane).

Kraj	Badana grupa	Lata, w których prowadzono badanie	Prevalencja	Autorzy
Belgia	1491 kobiet	1990-2006	54%	[30]
Finlandia	1088 ciężarnych	1992-1994	70,7%	[15]
Finlandia	558 ciężarnych	2000	56,3%	[31]
Francja	1018 ciężarnych	1993-1995	51,5%	[32]
Francja	4287 ciężarnych	2005-2006	46,8%	[33]
Hiszpania	2136 kobiet	1993-1994	66,3%	[22]
Hiszpania	2198 kobiet	1999	57,4%	[22]
Holandia	7524 ciężarnych	1998-2000	41%	[18]
Iran	1472 ciężarne	2007	97,69%	[34]
Irlandia	670 ciężarnych Irlandek	2002	30,4%	[35]
Irlandia	359 ciężarnych imigrantek	2002	89,7%	[35]
Korea Południowa	744 ciężarne	2008	98,1%	[36]
Niemcy	11572	1990-2003	43,3%	[26]
Polska	2000 kobiet	2004	50%	[19]
Stany Zjednoczone	11396 kobiet	1988-1994	63,5%	[23]
Turcja	1652 ciężarnych	2004-2006	94,9%	[37]
Turcja	1972 ciężarnych	2005-2007	96,4%	[16]
Włochy	2817 ciężarnych	2005-2007	68,3%	[38]

W grupie drugiej 66% (n=33) badanych rodziło jeden raz, 26% (n=13) dwa razy, 11,1% (n=3) trzykrotnie. Analiza ta także nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami (p=0,894).

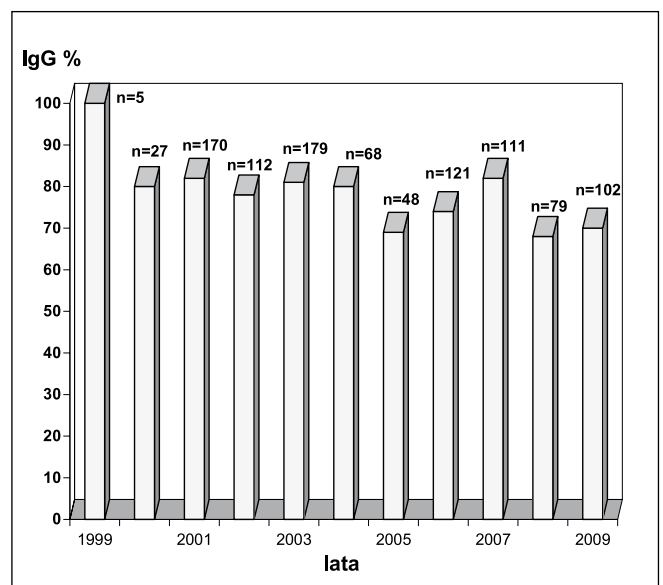
Znamiennych statystycznie różnic nie stwierdzono również analizując takie zmienne jak stan cywilny (p=0,374) oraz miejsca zamieszkania (p=0,171) ciężarnych kobiet.

Częstość występowania przeciwciał IgG anty-HCMV

W oparciu o analizę częstości zakażeń wirusem HCMV w okresie od 1999 do 2009 w populacji 1332 badanych kobiet ciężarnych, przeciwciała IgG stwierdzono ogółem u 76,7% z nich (n=985). Przeciwciała IgM będące świadectwem aktywnego zakażenia HCMV stwierdzono ogółem u 13% kobiet (n=179).

Biorąc pod uwagę kolejne lata nie stwierdzono sezonowości występowania zakażeń HCMV. (Rycina 1).

Zaobserwowano jednakże pewną tendencję dotyczącą częstości występowania swoistych przeciwciał IgG anty-HCMV charakteryzującą się ich wzrostem w okresach co dwa lata. Najwyższy odsetek kobiet seropozytywnych odnotowano kolejno w latach 1999 (100%), 2001 (82%), 2003 (81%) i 2007 (82%), najniższy natomiast w latach 2002 (78%), 2004 (80%), 2006 (74%), 2008 (68%). Na uwagę zasługuje także obserwowany spadek seroprevalencji w latach 2005-2009, w porównaniu z latami wcześniejszymi. Jedynym wyjątkiem był rok 2007, w którym obserwowano wzrost poziomu przeciwciał do 80%.



Rycina 1. Seroprevalencja przeciwciał IgG anty-HCMV u kobiet ciężarnych w Polsce, 1999-2009.

Dyskusja

Wirus cytomegalii jest najczęstszym czynnikiem wewnątrzmacicznych zakażeń płodów. Wrodzoną cytomegalię stwierdza się u około 1% noworodków na terenie Stanów Zjednoczonych i średnio od 0,2% do 2,5% wszystkich żywo urodzonych dzieci w Europie i innych rejonach świata [5, 6, 7]. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia u zakażonych dzieci uszkodzeń słuchu, wzroku i upośledzenia umysłowego, HCMV jest jednym z głównych punktów zainteresowania ośrodków naukowo-badawczych, zajmujących się problematyką zakażeń *in utero* i związanych z nimi wrodzonych nieprawidłowości u płodów [4]. O skali problemu świadczy chociażby fakt, że ok. 25% wszystkich wcześniej diagnozowanych uszkodzeń słuchu, występujących z częstością ok. 65 przypadków na 100000 urodzeń, może być wywołanych zakażeniem wirusem HCMV [8]. Szacuje się także, że w latach '90, koszty leczenia powikłań związanych z wrodzoną cytomegalią w Stanach Zjednoczonych przekraczały 1,8 miliarda dolarów rocznie [9].

Ponieważ cytomegalia u osób dorosłych ma najczęściej łagodny lub bezobjawowy przebieg, pierwotne zakażenie w ciąży jest rzadko diagnozowane. Ocenia się, że ryzyko serokonwersji podczas ciąży może dotyczyć od 1 do 4%, a według niektórych danych nawet do 7-8% seronegatywnych ciężarnych [2, 7, 10]. Ponowne zakażenie podczas ciąży lub też zainfekowanie innym typem wirusa obserwuje się u ok. 13% kobiet [11, 12]. Transmisja wirusa od matki do płodu w zakażeniach pierwotnych ma miejsce w 30-40% przypadków, w zakażeniach wtórnych u 0,5-1% kobiet [13, 14].

Ocena seroprewalencji u kobiet w wieku rozrodczym jest bardzo istotna, ponieważ stwierdzono jej związek z częstością występowania wewnątrzmacicznych zakażeń płodu. W badaniach prowadzonych przez Kenneson i wsp. (2007) zaobserwowano, że wzrost seroprewalencji u ciężarnych o 10%, wiązał się z wzrostem częstości wewnątrzmacicznych zakażeń płodu o 0,26%. Wyższa seroprewalencja wśród ciężarnych danej populacji z jednej strony oznacza, że większa ilość kobiet jest narażona na ryzyko reaktywacji zakażenia, z drugiej zaś wskazuje na wyższą prewalencję czynników zwiększających ryzyko pierwotnego zachorowania podczas ciąży [2].

Prowadzone badania wykazały, że seroprewalencja u kobiet w wieku rozrodczym zależy przede wszystkim od wieku, rasy oraz statusu socjalnego i różni się znacząco między krajami, a nawet regionami danego kraju [4, 15].

Ocenia się, że seroprewalencja zakażeń HCMV w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej plasuje się na poziomie 40-85% i sięga ponad 90% na obszarach Turcji, Ameryki Południowej i niektórych krajów azjatyckich i afrykańskich [2, 10, 16, 17]. Ponieważ w krajach rozwijających się zakażenie wirusem cytomegalii najczęściej następuje bardzo wcześnie, większość kobiet w wieku rozrodczym posiada już przeciwciała IgG przed zajściem w ciążę [18]. W oparciu o badania przeprowadzone w grupie 2000 zdrowych kobiet w wieku rozrodczym w populacji polskiej, obecność przeciwciał anty-HCMV wykryto przed ciążą u ponad 50% z nich [19]. W prezentowanej pracy stwierdzono, że w latach 1999-2009 seroprewalencja w badanej grupie 1332 ciężarnych wynosiła 76,7%.

Opierając się na danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że ogólna seroprewalencja określana w danej populacji kobiet zmienia się także w czasie.

W przypadku ciężarnych z Europy i Stanów Zjednoczonych, porównując badania przeprowadzane w różnych latach, obserwuje się stopniowy jej spadek związany m.in. z poprawą warunków ekonomicznych. Przykładem takiego obniżenia może być także Japonia, gdzie przed rokiem 1983 obserwowano seroprewalencję na poziomie 94%, a następnie jej spadek do 85% w 1986r. i 68% w latach 1999-2000 [20, 21]. W badaniach przeprowadzonych w Hiszpanii w 1993r. w grupie 2136 kobiet stwierdzono, że 66,3% z nich miała przeciwciała IgG, podczas gdy w 1999r. w grupie 2198 kobiet, seroprewalencja wynosiła już tylko 57,4% [22]. Podobną zależność obserwowaliśmy w badanej przez nas grupie, ponieważ średnia seroprewalencja u pacjentek w latach 1999-2004 wynosiła 83,5%, podczas gdy w latach 2005-2009 przeciwciała IgG anty-HCMV były obecne u 72,6% ciężarnych. (Rycina 1).

Różnice w prewalencji przeciwciał IgG anty-HCMV w różnych krajach, a także w różnych latach zestawiono w tabeli I.

Ważnym czynnikiem wpływającym na seroprewalencję jest wiek kobiety. W związku z zwiększonym prawdopodobieństwem ekspozycji na zakażenie, rośnie ona wraz z wiekiem. W dużych populacyjnych badaniach prowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, seroprewalencja kobiet w grupie 20-29 lat wynosiła jedynie 49,3% podczas gdy dla kobiet wieku 60-69 – 83%, a u kobiet powyżej 70 r.ż. przekraczała 90% [23]. Dane źródłowe podają, iż częstość występowania przeciwciał IgG u młodocianych rasy białej jest niska i wynosi średnio 21 do 24%. Nieco wyższe wartości notuje się u nastolatków ras innych niż biała – 49% [24]. Czynnikiem wpływającym na zwiększenie seroprewalencji w tej grupie jest m.in. wczesne rozpoczęcie kontaktów seksualnych [23].

Niski status socjalnoekonomiczny wymieniany jest jako główny czynnik ryzyka nie tylko zwiększonej seroprewalencji HCMV, ale także zakażenia płodu [4, 25]. W badaniach prowadzonych w Niemczech, najwyższą prewalencję stwierdzano u kobiet korzystających z pomocy opieki społecznej (93%), następnie u kobiet ze zwykłym ubezpieczeniem zdrowotnym (56,2%), podczas gdy u kobiet z prywatnym ubezpieczeniem wynosiła ona jedynie 31,8% [26]. Podobne różnice wywołane czynnikami ekonomicznymi stwierdzano u imigrantów i rodzimych mieszkańców danego kraju. W badaniach przeprowadzonych w Irlandii stwierdzono, że seroprewalencja wśród 670 irlandzkich kobiet wynosiła jedynie 30,4%, podczas gdy wśród 359 badanych imigrantek 89,7%. Czynnikiem ekonomicznym nie jest jednak wskaźnikiem przesądającym, ponieważ wysoką seroprewalencję stwierdzano także w krajach wysokorozwiniętych takich jak Japonia, Szwecja i Tajwan [27].

Wśród innych czynników mogących mieć wpływ na seroprewalencję oraz zwiększenie ryzyka zachorowania wśród ciężarnych wymienia się także płeć, rasę, posiadanie już dziecka, oraz częsty kontakt z małymi dziećmi. Wykazano, że około 50% seronegatywnych matek ulega zakażeniu w ciągu pierwszych dwóch lat życia pierwszego dziecka [28, 29]. Wydaje się, że wieloródki w mniejszym stopniu narażone są na ostre zakażenie HCMV w okresie ciąży, gdyż znamienita większość z nich zakaża się w okresie przed lub po pierwszym porodzie. W badanej przez nas grupie kobiet z serologicznymi wykładnikami ostrego zakażenia HCMV pierwiastki stanowiły 55,6%, prawie dwukrotnie mniej – 23,9%, było kobiet w ciąży drugiej. Ciężarne w ciąży trzeciej oraz czwartej i więcej stanowiły odpowiednio 12, 8% i 7,7%.

Seroprevalencja zakażeń cytomegalowirusem w populacji polskich kobiet ciężarnych.

Wpływ na seroprevalencję mogą mieć także takie czynniki, jak: miejsce zamieszkania (miasto/wieś), stan cywilny czy posiadane wykształcenie, ale dane dostępne w piśmiennictwie nie są jednoznaczne i wymagają potwierdzenia na większych grupach. Często zależą od prowadzonego stylu życia i od innych czynników np. socjoekonomicznych czy społecznych [23].

W prezentowanych badaniach mężatki stanowiły 80,3% badanych wśród kobiet z ostrą cytomegalią i 88% w grupie kobiet niezakażonych. Kobiety niezamężne odnotowano nieznacznie częściej wśród pacjentek z obecnymi IgM lub/i IgA, bo w 17,9% w stosunku do 12% w grupie kontrolnej. Ciężarne z cechami ostrej cytomegalii częściej pochodziły z dużych aglomeracji miejskich (67%) niż ze środowisk wiejskich (33%).

Wnioski

Z powodu obserwowanego w ostatnich latach spadku seroprevalencji, zwiększa się grupa kobiet w wieku rozrodczym, która jest narażona na wystąpienie pierwotnego zakażenia wirusem cytomegalii w trakcie ciąży.

Biorąc pod uwagę niską świadomość społeczną dotyczącą ryzyka i powikłań związanych z wewnątrzmacicznym zakażeniem HCMV, niezbędne jest zbieranie dalszych informacji epidemiologicznych dotyczących prewalencji, wskaźników serokonwersji i czynników ryzyka u kobiet w wieku reprodukcyjnym, ponieważ dane te mogą być pomocne w opracowaniu metod zmniejszających ryzyko wrodzonej cytomegalii u ich dzieci.

Źródła finansowania

Wyniki badań prezentowane w pracy były częściowo finansowane dzięki wsparciu udzielonemu przez Norwegię, Islandię i Lichtenstein w ramach Mechanizmu Finansowego Europejskiego Obszaru Gospodarczego.

Projekt „Zakażenia perinatalne ludzkim wirusem cytomegalii” również częściowo finansowany był ze środków budżetu państwa na naukę.

Piśmiennictwo

1. Stinski M. Cytomegalovirus and its replication. In: Virology, 2nd ed. Eds. Fields B, Knipe D, Chanock R, [et al.]. New York: Raven Press, 1990, 1959-1980.
2. Kenneson A, Cannon M. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007, 17, 253-276.
3. Bręborowicz G.H. Cięża wysokiego ryzyka. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych, 2006.
4. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill*. 2009, 14, 26-32.
5. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Ed. Remington J, Klein J. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, 312-353.
6. Uyar Y, Balci A, Akcali A, Cabar C. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. *New Microbiol*. 2008, 31, 451-455.
7. Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection--a question of screening. *Isr Med Assoc J*. 2007, 9, 392-394.
8. Nance W, Lim B, Dodson K. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre-lingual hearing loss. *J Clin Virol*. 2006, 35, 221-225.
9. Dobbins J, Stewart J, Demmler G. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991. Collaborating Registry Group. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1992, 41, 35-39.
10. Hyde T, Schmid D, Cannon M. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol*. 2010, 20, 311-326.
11. Demmler G. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. Infectious Diseases Society America and Centers for Disease Control. *Rev Inf Dis*. 1991, 13, 315-329.
12. Trincado D, Rawlinson W. Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus. *J Paediatr Child Health*. 2001, 37, 187-192.
13. Collier L, Oxford J. Wirusologia. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2001.
14. Stranska R, Schuurman R, Toet M. Application of UL144 molecular typing to determine epidemiology of cytomegalovirus infections in preterm infants. *J Clin Microbiol*. 2006, 44, 1108-1110.
15. Mustakangas P, Sarna S, Ammälä P, [et al.]. Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2000, 29, 587-591.
16. Tamer G, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med*. 2009, 32, 43-47.
17. Adjei A, Armah H, Gbagbo F, [et al.]. Seroprevalence of HHV-8, CMV, and EBV among the general population in Ghana, West Africa. *BMC Infect Dis*. 2008, 18, 111.
18. Gaytant M, Steegers E, Semmekrot B, [et al.]. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv*. 2002, 57, 245-256.
19. Pawłowska M, Halota W. Zakażenia CMV. *Przeegl Epidemiol*. 2004, 58, 17-21.
20. Kamada M, Komori A, Chiba S, Nakao T. A prospective study of congenital cytomegalovirus infection in Japan. *Scand J Infect Dis*. 1983, 15, 227-232.
21. Tagawa M, Minematsu T, Masuzaki H, [et al.]. Seroepidemiological survey of cytomegalovirus infection among pregnant women in Nagasaki, Japan. *Pediatr Int*. 2010, 52, 459-462.
22. De Ory F, Ramirez R, Garcia Comas L, [et al.]. Is there a change in cytomegalovirus seroprevalence in Spain? *Eur J Epidemiol*. 2004, 19, 85-89.
23. Staras S, Dollard S, Raddford K, [et al.]. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006, 43, 1143-51.
24. Demmler G, Schydlower M, Lampe R. Texas, teenagers and CMV. *J Infect Dis*. 1985, 152, 1350.
25. Hotez P. Neglected infections of poverty in the United States of America. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008, 2, e256.
26. Enders G, Bäder U, Bartelt U, [et al.]. Zytomegalievirus- (CMV-) Durchseuchung und Häufigkeit von CMV-Primärinfektionen bei schwangeren Frauen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2003, 46, 426-432.
27. Cannon M, Schmid D, Hyde T. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010, 20, 202-213.
28. Taber L, Frank A, Yow M, Bagley A. Acquisition of cytomegalovirus infections in families with young children: a serological study. *J Infect Dis*. 1985, 151, 948-952.
29. Adler S. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1991, 10, 590-594.
30. Francisse S, Revelard P, De Maertelaer V, [et al.]. Human cytomegalovirus seroprevalence and risk of seroconversion in a fertility clinic population. *Obstet Gynecol*. 2009, 114, 285-291.
31. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, [et al.]. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG*. 2005, 112, 50-56.
32. Gratacap-Cavallier B, Bosson J, Morand P, [et al.]. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol*. 1998, 14, 147-152.
33. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier A, [et al.]. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG*. 2009, 116, 818-823.
34. Tabatabaee M, Tayyebi D. Seroepidemiologic study of human cytomegalovirus in pregnant women in Valliasr Hospital of Kazeroon, Fars, Iran. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009, 22, 517-521.
35. Knowles S, Grundy K, Cahill I, [et al.]. Low cytomegalovirus sero-prevalence in Irish pregnant women. *Ir Med J*. 2005, 98, 210-212.
36. Seo S, Cho Y, Park J. Serologic screening of pregnant Korean women for primary human cytomegalovirus infection using IgG avidity test. *Korean J Lab Med*. 2009, 29, 557-562.
37. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, [et al.]. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis*. 2007, 39, 231-234.
38. De Paschale M, Agrappi C, Manco M, [et al.]. Incidence and risk of cytomegalovirus infection during pregnancy in an urban area of Northern Italy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2009, 2009: 206505.