

سرواپیدمیولوژی عفونت سیتومگالوویروس در مادران و نوزادان آنها در زایشگاه‌های شهر کرمان

دکتر سیدعلی محمد عرب‌زاده^۱، سیدآرمان مساوات^{۲*} و دکتر ناهید افتخاری^۳

خلاصه

مقدمه: سیتومگالوویروس (Cytomegalovirus: CMV)، یکی از ویروس‌های پاتوژن است که در همه جا حضور داشته و در هر زمانی از طول حیات می‌تواند موجب عفونت انسان گردد. میزان آلودگی با CMV در کشورهای پیشرفته ۴۵ درصد و در کشورهای در حال توسعه تا ۱۰۰ درصد متغیر است. عوامل عفونی در دوران بارداری از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند، زیرا نه تنها سلامت مادران باردار را تهدید نموده، بلکه موجب مرگ جنین و بروز ناهنجاری‌های مادرزادی نیز می‌گردند. از مهم‌ترین موضوعاتی که در ارتباط با سیتومگالوویروس می‌توان در نظر گرفت، عفونت‌های مادرزادی با این ویروس می‌باشد. مهم‌ترین معیار تعیین‌کننده پیامد عفونت‌های مادرزادی CMV در نوزادان، نوع ابتلاء مادران حامله (اولیه یا ثانویه) می‌باشد. با توجه به عدم اطلاع از میزان ابتلای مادران باردار و نوزادان با عفونت CMV در شهر کرمان، مطالعه حاضر به منظور بررسی فراوانی عفونت CMV، تعیین شیوع عفونت اولیه، سابقه عفونت قبلی و همچنین تعیین ارتباط بعضی از عوامل زمینه‌ای این عفونت، بر روی مادران باردار و نوزادان آنها در زایشگاه‌های شهر کرمان انجام گردید.

روش: مطالعه مقطعی حاضر، بر روی ۷۹۴ نمونه سرم (۳۹۷ نمونه سرم مادر و ۳۹۷ نوزاد آنها) جمع‌آوری شده از زایشگاه‌های کرمان انجام شد. به منظور ارزیابی آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد CMV از تکنیک (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: ELISA) و کیت تشخیصی رادیم (EIA WELL, RADIM, Italy) استفاده شد.

یافته‌ها: درصد فراوانی مادران مبتلا به عفونت اولیه، ثانویه، افراد ایمن و سرم منفی به ترتیب؛ ۰/۷۶٪ (۳ مورد)، ۳۲/۲۴٪ (۱۲۸ مورد)، ۵۹/۷۰٪ (۲۳۷ مورد) و ۷/۳۰٪ (۲۹ مورد) به دست آمد. از نظر شیوع CMV-IgG در مادران ۹۱/۹۴٪ (۳۶۵ مورد) مثبت و ۸/۰۶٪ (۳۲ مورد) منفی و در مورد شیوع CMV-IgM در مادران ۳۳/۸٪ (۱۳۴ مورد) مثبت و ۶۶/۲٪ (۲۶۰ مورد) منفی بودند. همچنین درصد فراوانی نوزادان سرم مثبت (CMV-IgM مثبت) ۰/۷۶٪ (۳ مورد) بود. ارتباط معنی‌داری بین موارد مثبت عفونت CMV در مادران و سن مادر، شغل مادر، شغل همسر، تعداد فرزند، تعداد دفعات حاملگی، میزان درآمد خانواده، سابقه سقط، سابقه دریافت خون، سابقه پیوند عضو، بیماری تب‌دار طی حاملگی و محل سکونت مادر دیده نشد. تنها ارتباط بین سطح تحصیلات مادر و عفونت CMV معنی‌دار بود (P=۰/۰۳۸).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل، شیوع نسبتاً بالایی از عفونت CMV را در جامعه مورد مطالعه نشان می‌دهد. چشم‌انداز وسیع این مطالعه، تحلیلی بر تشخیص، اپیدمیولوژی و شناسایی عفونت‌های اولیه HCMV در مادران و نوزادان آنها خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: سیتومگالوویروس، سرواپیدمیولوژی، عفونت مادرزادی، عفونت اولیه، عفونت ثانویه، الایزا

۱- استادیار ویروس‌شناسی، گروه میکروب، ویروس و ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی

افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- دانشیار زنان و زایمان، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

* نویسنده مسؤول، آدرس: گروه میکروب، ویروس و ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان • آدرس پست الکترونیک: armanmosavat@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۲/۵ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۴/۱۷ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۶/۲۷

مقدمه

سیتومگالوویروس، یکی از اعضای خانواده هرپس ویریده و از زیرخانواده بتا-هرپس ویرینه می باشد (۲۵). CMV، بزرگ‌ترین ویروس خانواده با اندازه ۲۰۰-۱۵۰ نانومتر بوده که از نظر مورفولوژیکی از سایر هرپس ویروس‌ها قابل تمایز نمی باشد (۲۴). عفونت با HCMV یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر بیماری، در افراد دارای نقص ایمنی، همانند دریافت کنندگان عضو یا بافت، بیماران ایدزی و نوزادان تازه متولد شده می باشد (۱۷،۲۰). CMV، شایع‌ترین عامل ویروسی عفونت‌های مادرزادی و قبل از تولد به شمار می رود (۱۷،۲۰). دامنه شیوع آنتی‌بادی علیه CMV در نقاط مختلف دنیا از ۱۰۰٪-۴۰٪ متفاوت می باشد (۱۵). میزان شیوع سرمی CMV از یک کشور به کشور دیگر متفاوت بوده و به سطوح اقتصادی - اجتماعی جمعیت مرتبط می باشد (۳،۱۵،۲۸). عوامل عفونی در دوران بارداری از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند، زیرا نه تنها سلامت مادران باردار را تهدید نموده، بلکه موجب مرگ جنین و بروز ناهنجاری‌های مادرزادی نیز می گردند (۹). ابتلای مادر در طی بارداری، خصوصاً سه ماهه اول بارداری موجب احتمال بروز عفونت حاد جنینی و معلولیت‌های عصبی، چشمی و شنوایی می گردد که هزینه و مشکلات زیادی خواهد داشت (۳). یکی از مهم‌ترین عفونت‌های مادرزادی عفونت با سیتومگالو ویروس می باشد، به طوری که ۱۴٪-۱۰٪ از جنین‌هایی که مبتلا به عفونت مادرزادی هستند، تظاهرات بالینی نامطلوب از خود نشان می دهند که شایع‌ترین آنها، عوارض عصبی و کری می باشد. آلودگی با این ویروس هنگام حاملگی مادران در ۳۴٪ موارد به تولد نوزادان نارس منجر می شود (۸). مهم‌ترین معیار تعیین کننده پیامد عفونت‌های مادرزادی CMV در نوزادان، نوع ابتلای مادران حامله (اولیه یا ثانویه) می باشد (۸). جنین ممکن است به دنبال عفونت راجعه مادری یا عفونت اولیه آلوده گردد (۲۷). فاکتورهای میزبانی که در انتقال ویروس از مادر به جنین و بروز عفونت‌های جنین

مؤثرند، نوع عفونت مادری (اولیه یا غیراولیه) و مرحله حاملگی (Stage of Pregnancy) می باشد (۱۱). تاریخچه طبیعی (Natural history) عفونت داخل رحمی CMV به خوبی شناخته نشده است، اما کاملاً واضح است که این ویروس قبل از تولد آسیب‌های برگشت‌ناپذیری به جنین وارد می کند (۱۵). به طور کلی میزان عفونت مادرزادی منتج از عفونت اولیه حدود ۳۰ درصد (دامنه ۱۵ تا ۵۰ درصد) و به دنبال عفونت راجعه (فعال شونده)، ۱ تا ۱۵ درصد می باشد (۱۱). عفونت با HCMV عمدتاً بدون علامت بوده یا اینکه با علائمی همراه است که منحصرأ با عفونت‌های CMV مرتبط نیستند (۱۱). از نوزادانی که به صورت مادرزادی آلوده شده‌اند، ۹۰ درصد در لحظه تولد فاقد علامتند، اما ۱۷-۵ درصد آنها علائم را بروز می دهند. از بین ۱۰ درصد نوزادان علامت‌دار، ۲۰ درصد خواهند مرد و ۸۰ درصد هم پیامدهای وخیمی خواهند داشت (۲۱،۲۲). میزان مرگ و میر نوزادان علامت‌دار تقریباً ۳۰ درصد بوده و تقریباً ۸۰ درصد از بازماندگان آنها عوارض شدید نورولوژیک دارند (۱۴). عفونت‌های CMV هنوز هم به عنوان یک معضل برای متخصصین زنان و اطفال به شمار می رود (۲۷). در یک بررسی در تهران شیوع آنتی‌بادی اختصاصی CMV از ۹۸ درصد در زنان زیر ۲۰ سال تا حدود ۱۰۰ درصد در زنان بالای ۴۰ سال متغیر بوده است، که به طور متوسط این میزان ۹۹/۱ درصد برآورد شده است (۴). در یک بررسی سرواپیدمیولوژیک عفونت سیتومگالو-ویروسی در کرمانشاه در سال ۱۳۷۸ که بر روی ۲۵۷ نفر خانم حامله (در سه ماهه اول بارداری) انجام شده، ۲۳ درصد از افراد مورد مطالعه CMV-IgG مثبت بودند و هیچکدام از آنها CMV-IgM مثبت نبودند (۳). Spano و همکاران در برزیل شیوع آنتی‌بادی‌های HCMV را به میزان ۹۸ درصد در زنان باردار و ۹۸/۳ درصد در زنان غیرباردار گزارش کردند (۲۷). با توجه به عدم اطلاع از میزان ابتلای مادران باردار و نوزادان به عفونت CMV در شهر کرمان، مطالعه حاضر به منظور بررسی فراوانی عفونت CMV، تعیین شیوع عفونت اولیه، سابقه عفونت قبلی و همچنین تعیین ارتباط

بعضی از عوامل زمینه‌ای این عفونت، بر روی مادران باردار و نوزادان آنها در زایشگاه‌های شهر کرمان انجام گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی، ۳۹۷ زن باردار مراجعه کننده به زایشگاه‌های شهر کرمان (بیمارستان‌های افضل‌پور، آیت‌ا... کاشانی، حضرت فاطمه (س)، ارجمند و راضیه فیروز) و همچنین نوزادان آنها، از اردیبهشت لغایت شهریور ۱۳۸۴ مورد بررسی قرار گرفتند. ۲ میلی‌لیتر خون وریدی از مادران بارداری که جهت زایمان مراجعه کرده بودند (بدون در نظر داشتن محدودیت سنی و پارامترهای دیگر) و همچنین از بندناف نوزادان آنها در بدو تولد بدون ماده ضد انعقاد گرفته شد و پس از لخته شدن نمونه به مدت ۵ دقیقه با دور RPM ۳۰۰۰ سانتریفیوژ و سپس سرم با استفاده از سمپلر جدا شده و در میکروتیوب ۱/۵ میلی‌لیتری جمع‌آوری و شماره‌گذاری شد و تا زمان انجام آزمایش ELISA در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. پس از خون‌گیری از هر مادر و نوزادش، مشخصات و اطلاعات مورد نیاز در پرسشنامه وارد و داده‌ها توسط نرم‌افزار Stata (V:8) تجزیه و تحلیل شد. نمونه‌گیری با کسب رضایت کامل و آگاهانه از مادران و همچنین رعایت کامل نکات اخلاقی انجام شد و به مادران از نظر محرمانه بودن اطلاعات پر شده در پرسشنامه نیز اطمینان کامل داده شد. آزمایش آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد CMV با استفاده از کیت تشخیصی شرکت رادیم ایتالیا (EIA WELL, RADIM, Italy) و بر اساس ایمنواسی آنزیمی (Enzyme Immuno Assay) و با استفاده از دستگاه خوانش الیزا (Bio-Tek ELX800, USA) برای تعیین مقدار CMV-IgM, CMV-IgG, CMV-IgG avidity انجام شد. ابتدا ۳۹۷ نمونه سرم مادران برای ارزیابی CMV-IgG آزمایش شدند، سپس تمامی ۷۹۴ نمونه سرم (مادران و نوزادانشان) به منظور بررسی وجود CMV-IgM مورد آزمایش قرار گرفتند. بر روی نمونه‌هایی که از نظر وجود CMV-IgM مثبت بودند، آزمون CMV-IgG avidity (به منظور

تفکیک عفونت اولیه و ثانویه) انجام شد. بر اساس توصیه‌های علمی مندرج در دستورالعمل کیت، برای CMV-IgM نتایج به صورت مثبت، منفی و مشکوک و برای CMV-IgG نتایج به صورت منفی (زیر ۱۰ واحد بین‌المللی)، مثبت (بالتر از ۳۰ واحد بین‌المللی) و مثبت ضعیف (بین ۱۰-۳۰ واحد بین‌المللی) لحاظ گردیدند. در مورد CMV-IgG avidity، عفونت اولیه (اویدیتی کمتر از ۳۵ درصد)، عفونت ثانویه (اویدیتی بیشتر از ۴۵ درصد) و Gray Zone (اویدیتی ۳۵-۴۵ درصد) در نظر گرفته شد. درصد اویدیتی طبق فرمول زیر محاسبه و بر حسب Avidity Index (AI) بیان گردید.

$$\frac{\text{OD With Dissociating reagent}}{\text{OD With Sample Diluent}} \times 100 = \% \text{Avidity}$$

قبل از انجام آزمایش، بر اساس توصیه‌های علمی مندرج در کیت و با توجه به استانداردها و کنترل‌های منفی و مثبت، تمامی مراحل آزمایش کنترل کیفی شدند و بعد از حصول اطمینان از صحت نتایج، آزمایش بر روی نمونه‌های مورد مطالعه انجام گردید. اطلاعات حاصله توسط نرم‌افزار Stata (V:8) و تست‌های Monte Carlo و One-Way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج

در این مطالعه ۷۹۴ نمونه سرم (۳۹۷ نمونه سرم مادر و ۳۹۷ نوزاد آنها) جهت ارزیابی آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد CMV با استفاده از تکنیک ELISA مورد آزمایش قرار گرفت. از ۷۹۴ نمونه سرم بررسی شده، تنها ۳ مادر (۰/۷۶٪) و ۳ نوزاد (۰/۷۶٪) دچار عفونت اولیه (CMV-IgM Positive, AI < 35%)، ۱۲۸ مادر (۳۲/۲۴٪) دارای عفونت ثانویه (CMV-IgM Positive, AI > 45%)، ۲۳۷ مادر (۵۹/۷۰٪) ایمن (CMV-IgG positive, CMV-IgM Negative) و ۲۹ مادر (۷/۳۰٪) از نظر وجود عفونت منفی (CMV-IgG Negative) بودند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی عفونت سیتومگالوویروس در مادران و نوزادان آنها در بدو تولد در زایشگاه‌های شهر کرمان، سال ۱۳۸۴

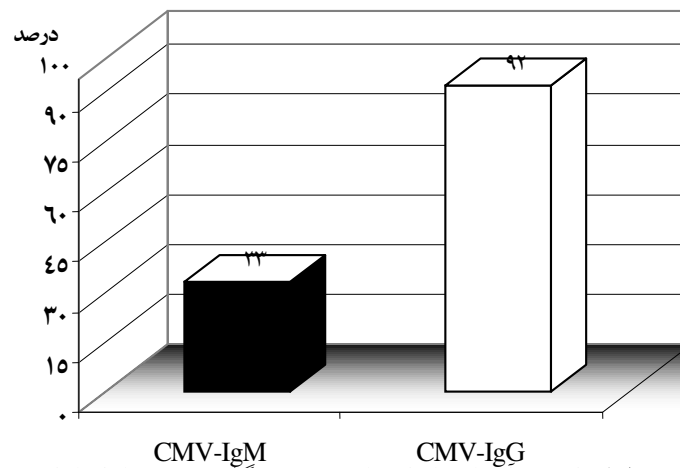
جمع		CMV IgM(-)		CMV IgG (+)		CMV IgM (+)		CMV IgM (+)		نتیجه
		CMV IgG(-)		CMV IgM(-)		AI>45%		AI<35%		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	جامعه مورد مطالعه
۱۰۰	۳۹۷	۷/۳۰	۲۹	۵۹/۷۰	۲۳۷	۳۲/۲۴	۱۲۸	۰/۸۶	۳	مادر
۱۰۰	۳۹۷	۹۹/۲۴	۳۹۴	×	×	×	×	۰/۸۶	۳	نوزاد

× این عوامل فقط در مورد مادران در بدو زایمان ارزیابی شده و حائز اهمیت می‌باشد.

جدول ۲. توزیع فراوانی عفونت سیتومگالوویروس و ارتباط آن با میزان تحصیلات مادر در شهر کرمان، سال ۱۳۸۴

جمع		CMV IgM(-)		CMV IgG(+)		CMV IgM(+)		CMV IgM(+)		نتیجه
		CMV IgG(-)		CMV IgM(-)		AI>45%		AI<35%		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	سطح تحصیلات مادر
۳/۷۸	۱۵	۳/۴۵	۱	۴/۲۲	۱۰	۳/۱۳	۴	۰	۰	بی سواد
۱۰/۳۳	۴۱	۱۳/۷۹	۴	۷/۵۹	۱۸	۱۴/۸۴	۱۹	۰	۰	ابتدایی (خواندن و نوشتن)
۲۱/۹۱	۸۷	۴۱/۳۸	۱۲	۱۸/۹۹	۴۵	۲۳/۴۴	۳۰	۰	۰	راهنمایی-سیکل
۵/۵۴	۲۲	۶/۹۰	۲	۵/۹۱	۱۴	۴/۶۹	۶	۰	۰	دیرستان- دیپلم ناقص
۴۹/۵۹	۱۸۱	۲۰/۶۹	۶	۵۱/۴۸	۱۲۲	۴۰/۶۳	۵۲	۳۳/۳۳	۱	دیپلم
۱۲/۸۵	۵۱	۱۳/۷۹	۴	۱۱/۸۱	۲۸	۱۳/۲۸	۱۷	۶۶/۶۷	۲	تحصیلات دانشگاهی
۱۰۰	۳۹۷	۷/۳۰	۲۹	۵۹/۷۰	۲۳۷	۳۲/۲۴	۱۲۸	۰/۸۶	۳	جمع

$P=۰/۰۳۸$ $\chi^2=۲۶/۰۳۴$ $df=۱۵$



نمودار ۱. میزان شیوع آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد سیتومگالوویروس در مادران باردار در بدو زایمان در زایشگاه‌های شهر کرمان، سال ۱۳۸۴

در ارتباط با میزان شیوع آنتی‌بادی‌های اندازه‌گیری شده در مورد مادران و نوزادان، ۷۶ درصد (۳ مورد) نوزادان در بدو تولد، ۷۶٪ از نظر CMV-IgM مثبت بودند. همچنین، میزان شیوع CMV-IgG مادران ۹۱/۹۴٪ (۳۶۵ مورد) مثبت و ۸/۰۶٪ (۳۲ مورد) منفی و درصد شیوع CMV-IgM آنها ۳۳/۸٪ (۱۳۴ مورد) مثبت و ۶۶/۲٪ (۲۶۰ مورد) منفی بودند (نمودار ۱).

ارتباط بین عوامل: سن مادر، شغل مادر، شغل همسر، تعداد فرزندان، تعداد دفعات حاملگی، میزان درآمد خانواده، سابقه سقط، سابقه دریافت خون، سابقه پیوند عضو، بیماری تب‌دار طی حاملگی و محل سکونت مادر با عفونت CMV مادران معنی‌دار نشد. تنها ارتباط بین سطح تحصیلات مادر و عفونت CMV معنی‌دار شد ($P=0/038$). از ۳۹۷ نمونه مورد بررسی، ۱۸۱ مادر (۴۹/۵۹٪) دیپلم و ۸۷ مادر (۲۱/۹۱٪) در مقطع راهنمایی-سیکل قرار داشتند. نتایج نشان می‌دهد که از ۳ مورد عفونت اولیه، ۲ مورد تحصیلات دانشگاهی و یک مورد دیپلم داشتند. همچنین ۵۲ نفر (۴۰/۶۳٪) از مادران دارای عفونت ثانویه، ۱۲۲ نفر (۵۱/۴۸٪) از مادران ایمن دیپلم و ۱۲ نفر (۴۱/۳۸٪) از مادران سرم منفی در مقطع راهنمایی-سیکل قرار داشتند (جدول ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

در سی سال اخیر، بیش از ۸۰۰ مقاله در موضوعات اپیدمیولوژی، تشخیص و عفونت‌های CMV منتشر شده است. بدون شک، محققان کشورهای مختلف به اهمیت مشکل موجود در این زمینه پی برده‌اند (۲۳). طی مطالعات مختلف شیوع آنتی‌بادی‌های ضد CMV از ۴۲/۶ درصد تا ۹۷/۱۴ درصد گزارش شده است (۱۲). شیوع آنتی‌بادی‌های ضد CMV، در بین جمعیت‌های مختلف، بسته به وضعیت اقتصادی-اجتماعی متفاوت می‌باشد. اکثر کودکان سنین پیش از دبستان در آفریقا و آسیا، سروپوزیتیو هستند، در حالی که کمتر از ۲۰ درصد کودکان در آمریکا و انگلیس سروپوزیتیو هستند (۲۵). مطالعات سرواپیدمیولوژیک نشان می‌دهد، عفونت CMV شایع بوده و شیوع عفونت با افزایش

سن نیز افزایش می‌یابد. اکثر موارد عفونت اکتسابی بدون علائم بالینی واضح است. سالانه حدود ۴۰۰۰۰-۳۰۰۰۰ نوزاد با CMV مادرزادی به دنیا می‌آیند که ۱۰ درصد آنها بیماری کلاسیک دارند، که علائم آن به صورت، تأخیر رشد داخل رحمی و هیپاتواسپلنومگالی (۱۰۰ درصد)، زردی (۶۵ درصد)، پتشی و پورپورا (۵۰ درصد)، میکروسفالی (۸۲ درصد)، تأخیر تکاملی (۸۰ درصد)، کوریورتینیت (۳۰ درصد) و کلسیفیکاسیون مغز (۲۲ درصد) همراه با نقص شنوایی حسی-عصبی می‌باشد. حدود ۹۰ درصد نوزادان علامت‌دار در بدو تولد، عارضه عصبی همراه با اختلال شنوایی، به صورت کاهش یا عدم شنوایی دارند (۱۷). تمایز بین عفونت اولیه از عفونت ثانویه CMV در زنان باردار بسیار مهم می‌باشد. شناسایی CMV-IgM، معمولاً مناسب‌ترین پارامتر جهت غربال‌گری زنان باردار می‌باشد. تست CMV-IgM می‌تواند به منظور تشخیص عفونت فعال یا اخیر استفاده شود و شاید بهترین پارامتر جهت تشخیص عفونت حاد می‌باشد (۲۷، ۲۵).

در این مطالعه ۷۹۴ نمونه سرم زنان باردار در بدو زایمان و نوزادان آنها از نظر حضور CMV-IgM بررسی شدند. میزان شیوع CMV-IgM در زنان باردار ۳۳/۸٪ (۱۳۴ مورد) مثبت، ۶۶/۲٪ (۲۶۰ مورد) منفی و در نوزادان آنها ۰/۷۶٪ (۳ مورد) مثبت و ۹۹/۲۴ (۳۹۴ مورد) منفی به دست آمد. فراوانی عفونت مادرزادی در کشور ما ناشناخته است (۳۸). وجود CMV-IgM در شیرخوار در سه هفته اول زندگی نشانه عفونت مادرزادی است (۱۷). بنابراین می‌توان گفت که در مطالعه حاضر میزان شیوع نوزادان سرم مثبت (CMV-IgM Positive) ۰/۷۶٪ (۳ مورد) می‌باشد. میزان شیوع سرمی CMV-IgM مادران باردار در این مطالعه، تفاوت معنی‌داری با مطالعه رجایی (CMV-IgM=۳/۷٪) در سال ۱۳۷۵ و مطالعه جانبخش در سال ۱۳۷۸ دارد (۳، ۵). همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ در کشور عراق انجام شده، میزان شیوع CMV-IgM را در زنان باردار و غیرباردار به ترتیب ۲/۵٪ و ۱٪ گزارش شده است (۱۰). به نظر می‌رسد که این اختلاف شیوع، احتمالاً به دلیل متغیر بودن نتایج حاصل از

سروولوژی CMV، شناسایی CMV-IgG avidity، اهمیت تشخیصی ویژه‌ای در شناسایی عفونت اولیه دارد (۱۰). در مورد تشخیص عفونت اولیه CMV اگر تغییر سرمی (Seroconversion) آن تأیید گردد، نسبتاً آسان می‌باشد، اما اغلب زنان باردار هیچ اطلاعی از وضعیت سرولوژیک در طی بارداری ندارند. بنابراین به منظور، تشخیص عفونت اولیه در افرادی که هیچ تاریخچه‌ای از تغییر سرمی آنها وجود ندارد، نیازمند به کارگیری راهکار تشخیصی ویژه‌ای می‌باشد. ابتدا بایستی سنجش CMV-IgG و CMV-IgM صورت گیرد و به دنبال آن نمونه‌های CMV-IgM مثبت، به منظور تعیین CMV-IgG avidity ارزیابی شوند. CMV-IgG avidity نقش مهمی در شفاف کردن اهمیت کلینیکی CMV-IgM دارد (۲۰). بیان حضور CMV-IgM در بعضی موارد بسیار مشکل می‌باشد، زیرا معمولاً CMV-IgM در عفونت‌های اولیه و مدت‌های طولانی (۱۸-۶ ماه) بعد از عفونت اولیه و عفونت ثانویه هم شناسایی می‌شود که ممکن است به دلیل وجود واکنش‌های متقاطع یا تحریک پلی کلونال سیستم ایمنی باشد (۲۱، ۲۲). IgG avidity شاخصی از افینیتی اندک آنتی‌بادی از کلاس IgG می‌باشد. پس از عفونت اولیه، آنتی‌بادی‌ها اویدیتی اندکی برای اتصال به آنتی‌ژن نشان می‌دهند، اما به تدریج اویدیتی آنتی‌بادی‌ها افزایش می‌یابد. درصد اویدیتی در عفونت‌های اولیه همیشه پایین است و با زمان افزایش می‌یابد (۲۰). در این بررسی به منظور تفکیک عفونت اولیه و ثانویه از آزمون CMV-IgG avidity استفاده شد. در مطالعه حاضر، فراوانی عفونت اولیه، ثانویه و افراد ایمن به ترتیب ۰/۷۶٪ (۳ مورد)، ۳۲/۲۴٪ (۱۲۸ مورد) و ۵۹/۷۰٪ (۲۳۷ مورد) به دست آمد. با توجه به اینکه آمار دقیقی در مورد شیوع عفونت اولیه و ثانویه CMV در سایر نقاط ایران در دسترس نیست، بنابراین نمی‌توان مقایسه‌ای با مطالعه حاضر کرد. اما در مطالعات متعدد انجام شده در خارج از کشور، میزان عفونت اولیه ۴-۱ درصد گزارش شده است (۱۵) که نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز تقریباً در همین دامنه قرار می‌گیرد. میزان شیوع عفونت CMV، به نژاد، سن، تعداد فرزند، رفتار جنسی و

سنجش‌های تجاری متفاوت، تفاوت‌های جمعیتی و شیوع بالای آلودگی با CMV در جامعه مورد مطالعه می‌باشد (۱۰). این یافته در زنان حامله، کمتر از یک درصد، در اولین بارداری زنان صفر درصد (هیچ مورد مثبت و مشکوک گزارش نکردند) (۸) و در خانم‌های داوطلب اهدای خون مراجعه کننده به سازمان انتقال خون زاهدان ۶/۲۷٪ گزارش شده است (۷). وجود CMV-IgG نشانه آن است که شخص در زمانی پس از تولد با CMV آلوده شده است و چون پس از ساخته شدن این آنتی‌بادی، برای تمام عمر در بدن باقی‌مانده و به طور معنی‌داری علیه عفونت بعدی ایجاد محافظت می‌کند. منفی بودن CMV-IgG نشانه عدم آلودگی به ویروس در زمان گذشته و حال است (۴). CMV-IgG از طریق جفت از مادر - جنین عبور می‌کند، بنابراین وجود یک تست مثبت دلیلی بر آلوده شدن نوزاد با CMV نمی‌باشد. به دلیل فراوانی CMV-IgG این تست ارزش اندکی جهت تشخیص دارد، اما این تست جهت شناسایی افراد سرم منفی بسیار مفید می‌باشد (۲۶). در این مطالعه، میزان شیوع سرمی CMV-IgG در مادران ۹۱/۹۴٪ (۳۶۵ مورد) و درصد فراوانی افراد سرم منفی ۷/۳٪ (۲۹ مورد) به دست آمد. در مطالعه جانبخش در تهران، شیوع آنتی‌بادی اختصاصی ضد CMV از ۹۸٪ در زنان زیر ۲۰ سال تا حدود ۱۰۰٪ در زنان بالای ۴۰ سال متغیر بوده است که به طور متوسط این میزان ۹۹/۱٪ گزارش شده بود (۴). در مطالعه رجایی در تبریز، میزان شیوع CMV-IgG در سال‌های ۱۳۷۳ و ۱۳۷۵ به ترتیب ۸۲٪ و ۸۷٪ به دست آمده بود (۵). Spano و همکاران در سال ۲۰۰۴، در برزیل شیوع آنتی‌بادی اختصاصی ضد CMV را در زنان باردار و زنان غیر باردار به ترتیب ۹۸٪ و ۹۸/۳٪ گزارش کردند (۲۷). Al-Ali و همکاران طی مطالعه‌ای در عراق در سال ۱۹۹۹، میزان شیوع CMV-IgG را در زنان باردار و غیر باردار به ترتیب ۹۰٪ و ۸۴٪ گزارش کردند (۱۰). نتایج حاصله، با سایر مطالعات انجام شده در ایران و سایر کشورها هماهنگی دارد، که بیانگر برخورد قبلی با CMV و انتشار وسیع عفونت CMV در جامعه می‌باشد. در میان پیشرفت‌های اخیر در زمینه

داده‌های بیماران، نمی‌توان به نحو صحیح وضعیت اقتصادی-اجتماعی آنها را تعیین نمود. نتایج حاصل از این مطالعه، شیوع نسبتاً بالایی از ویروس را در جامعه مورد مطالعه نشان می‌دهد که البته با بعضی از مطالعات انجام شده در سایر نقاط کشور هماهنگی دارد. با توجه به اهمیت کلینیکی بیماری‌های ناشی از CMV و نبود اطلاعات کافی در زمینه سرواپیدمیولوژی این ویروس و همچنین فراوانی عفونت مادرزادی CMV در کشور، نیاز به انجام مطالعات مقطعی بیشتر، در تمامی نقاط کشور کاملاً مشهود می‌باشد. اخیراً پیشنهاد شده است که انجام مطالعه بر روی نمونه‌های متوالی ادرار زنان باردار برای بررسی CMV توسط PCR می‌تواند یک روش مفید برای شناسایی عفونت اولیه در طی بارداری باشد، زیرا CMV، در ادرار اکثر زنان آلوده دفع می‌شود (۲۱، ۲۲). با توجه به ناشناخته بودن فراوانی عفونت مادرزادی CMV در کشور و همچنین اهمیت کلینیکی بیماری‌های ناشی از CMV در گیرندگان پیوند، افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی به ویژه نوزادان، تحقیقات در مورد عفونت‌های ناشی از CMV، نسبت به سایر عوامل عفونی دیگر باید در اولویت قرار بگیرد. چشم‌انداز وسیع این مطالعه، تحلیلی بر تشخیص، اپیدمیولوژی و شناسایی عفونت‌های اولیه HCMV در مادران و نوزادان آنها می‌باشد.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به‌دلیل تصویب و تأمین مالی طرح تشکر به عمل می‌آید. نویسندگان وظیفه خود می‌دانند که مراتب تشکر و قدردانی خود را از جناب آقای دکتر نخعی و دکتر میرزازاده برای مشاوره آماری ابراز نمایند. همچنین از آقای حمیدرضا ملایی کارشناس ارشد ویروس‌شناسی پزشکی که ویرایش نهایی مقاله را به عهده داشتند، تشکر می‌شود.

فعالیت شغلی مرتبط می‌باشد (۱۵). به طور کلی، فاکتورهای مرتبط با میزان سروپوزیتیویته شامل: شرایط اقتصادی-اجتماعی پایین، سن مادر (بالای ۳۰ سال)، نژاد غیر سفید پوست و سطح تحصیلات پایین و تماس نزدیک با کودکان می‌باشد (۲۳). ارتباط بین عوامل: سن مادر، شغل مادر، شغل همسر، تعداد فرزند، تعداد دفعات حاملگی، میزان درآمد خانواده، سابقه سقط، سابقه دریافت خون، سابقه پیوند عضو، بیماری تب‌دار طی حاملگی و محل سکونت مادر با عفونت CMV مادران معنی‌دار نشد. بر اساس مطالعات قبلی بین سروپوزیتیویته مادران و سطح تحصیلات پایین ارتباط مستقیمی وجود دارد (۲۳). در این مطالعه ارتباط بین فراوانی عفونت مادران و سطح تحصیلات آنها معنی‌دار شد ($P=0/038$). ۵۲ نفر (۴۰/۶۳٪) از مادران دارای عفونت ثانویه و ۱۲۲ نفر (۵۱/۴۸٪) از مادران ایمن، دیپلم و ۱۲ نفر (۴۱/۳۸٪) از مادران سرونگاتیو در مقطع راهنمایی-سیکل قرار داشتند. اما از مادران دچار عفونت اولیه، ۲ مورد تحصیلات دانشگاهی و یک مورد دیپلم داشتند. به نظر می‌رسد که وجود این اختلاف در این مطالعه و سایر مطالعات، احتمالاً بدین دلیل است که بخش اعظم افرادی که وارد این مطالعه شدند، دیپلم بودند (۱۸۱ نفر = ۴۹/۵۹٪). بر اساس مطالعات قبلی، میزان عفونت سیتومگالوویروس ارتباط مستقیمی با وضعیت اقتصادی-اجتماعی دارد (۳، ۱۵، ۲۱، ۲۷). در این مطالعه چنین ارتباطی به دست نیامد. در واقع ارتباط بین عفونت سیتومگالوویروس و میزان درآمد خانواده معنی‌دار نشد ($P=0/098$) که ممکن است به دلیل عدم تفاوت اساسی در رفتارهای بهداشتی و امکان آلودگی یکسان در طبقات مختلف اقتصادی-اجتماعی مطالعه شده باشد یا اینکه براساس اطلاعات موجود و

Summary**Seroepidemiology Of Human Cytomegalovirus In Pregnant Women and their Neonates In Kerman City During 2005**Arabzadeh A.M., Ph.D.¹, Mosavat SA., M.Sc.², Eftekhari N, M.D.³

1. Assistant Professor of Virology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

2. Master of Science in Microbiology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Introduction: Human Cytomegalovirus (HCMV) or Human Herpes Virus Type-5(HHV-5) is a member of herpesviridae placed in subtype beta herpesvirinae. CMV is a ubiquitous pathogenic virus and can infect humans all through their life. Prevalence of CMV infection in developed countries is about 45% and in developing countries it varies up to 100%. CMV infection during pregnancy is very important, because it can threat life of both mother and her fetus, and it can cause congenital defects. Maternal infection is a determining factor in neonatal infection. The present study was conducted to determine the prevalence rate of CMV infection as well as the relationship between underlying factors of this infection in women and their neonates in Kerman.

Methods: ELISA technique and Diagnostic Kits (EIA WELL, Rome, Italy) were used to determine the seroprevalence of 794 samples (397 maternal, 397 neonatal) collected from 5 delivery centers in Kerman.

Results: The frequency distributions of maternal primary infection, secondary infection, immune mothers and seronegative cases were respectively 0.76% (3 cases), 32.24% (128 cases), 59.7% (237 cases) and 7.3% (29 cases). Seroprevalence rate for CMV-IgG and CMV-IgM of mothers were respectively, 33.8% (134 cases) and 91.94% (365 cases). No significant relationship was found between CMV infection and factors of mother's age and occupation, husband's occupation, number of children, parity, family income, previous history of abortion, pervious history of blood transfusion and organ transplant, febrile disease during pregnancy and place of residency; however, mother's educational level showed a significant relation (P=0.38).

Conclusion: Due to high prevalence rate of CMV found in this study, further studies about the diagnosis, epidemiology and detection of CMV primary infections in mothers and their neonates, are highly recommended. .

Key words: HCMV, Seroepidemiology, Maternal Infection, Primary Infection, Secondary Infection, ELISA

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2007; 14(4):279-288

منابع

۱. ابراهیم‌زاده، محمدابراهیم: مطالعه میزان شیوع عفونت سیتومگالوویروس در ۲۱۰ نفر از زنان حامله شهر تبریز در ۱۳۸۰. خلاصه مقالات اولین کنگره ویروس‌شناسی ایران، ۳۰ بهمن الی ۲ اسفند- تهران، ۱۳۸۰، ص ۱۷۵.
۲. آقایی‌پور، مهناز؛ طرآبادی، فروغ اعظم؛ شایگان، مژگان و بابایی، غلامرضا: بررسی آنتی‌بادی‌های ضدویروس سیتومگال در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور. فصلنامه پژوهشی خون، ۱۳۸۳، دوره ۱، شماره ۲، ص ۴۰-۳۷.
۳. جانبخش، علیرضا؛ روحی‌پور، ناهید؛ حاتمی، حسین؛ مهران‌نیا، مسعود و رضایی، مسعود: بررسی سرواپیدمیولوژیک عفونت سیتومگالوویروس در زنان حامله مراجعه‌کننده به بیمارستان معتضدی کرمانشاه در سال ۱۳۷۸. فصلنامه علمی-پژوهشی بهبود، ۱۳۸۰، دوره ۵، شماره ۱، ص ۹-۷۴.

۴. دانشجو، خدیجه؛ زمانی، علی و حاجی زاده، نیلوفر: بررسی ده ساله عفونت سیتومگالوویروس در بخش‌های کودکان بیمارستان‌های شهر تهران. فصلنامه علمی- پژوهشی فیض، ۱۳۸۳، شماره ۳۱، ص ۷۴-۹.
۵. رجائی، مهرانگیز: بررسی میزان آلودگی ویروس سیتومگال در ۲۰۰ نفر از اهداء کنندگان خون در سازمان انتقال خون مرکز تبریز. مجله دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۱۳۷۳، دوره ۲۸، شماره ۲۳، ص ۶-۴۱.
۶. زندیه، طاهره؛ کاویانی، سعید و رخشان، محمد: بررسی شیوع عفونت سیتومگالوویروس در نوزادان تعویض خون شده مراجعه کننده به بیمارستان طی کودکان. فصلنامه پژوهشی خون، ۱۳۸۴، دوره ۲، شماره ۴، ص ۸-۸۳.
۷. شریفی، مود، بتول؛ علوی نائینی و صانعی مقدم، اسماعیل: بررسی سرواییدمیولوژیک عفونت سیتومگالوویروس در خانم‌های داوطلب اهداء خون مراجعه کننده به سازمان انتقال خون زاهدان. زنان، مامایی و نازایی ایران، ۱۳۸۰، ص ۲-۸۰.
۸. منوری، سیدحمیدرضا؛ اسقایی، مریم؛ نوربخش، ثمینه و قاضی، فریده: بررسی عفونت سیتومگالوویروسی در اولین بارداری زنان و نوزادان آنها. خلاصه مقالات دومین کنگره ویروس شناسی ایران، ۲۴ الی ۲۶ بهمن- تهران، ۱۳۸۲، ص ۲۹۳.
۹. نصرالهی، محترم و شریف، مهدی: مطالعه سرولوژی عوامل باکتریال و ویرال سقط ویا مرگ جنین در مراجعین به بیمارستان امام خمینی ساری از سال ۱۳۷۶ الی ۱۳۷۷. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۱۳۷۹، دوره ۸، شماره ۱، ص ۷-۴۳.
10. Al-Ali H.Y., Yasseen S.A., Raof T.Y. Follow-up of pregnant women with active cytomegalovirus infection. *East Mediterr Health J* 1999; 5(5): 949-59.
11. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. prenatal Diagnosis of Congenital Cytomagalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001; 97(3): 443-8.
12. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V, Dido P ,Guidotti P, et al. CMV gB genotypes and outcome of vertical transmission: study on dried blood spots of congenitally infected babies. *J Clin Virol* 2001; 21(1): 75-9.
13. Beljaars L, Van der Strate BW, Bakker HI, Reker-Smit C, Van Loenen-Weemaes AM, Wiegmans FC, et al. Inhibition of Cytomegalovirus infection by lactoferrin *in Vitro* and *in Vivo*. *Antiviral Res* 2004; 63(3): 197-208.
14. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 1998; 22 (4): 260-6.
15. Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debrage V, Kacet N, Dewilde A, Puech F. Routine CMV screening during pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2004; 114(1): 3-11.
16. Dangel V, Bader U, Enders G. Improvement of cytomegalovirus avidity testing by adjusting the concentration of CMV-specific IgG in test samples. *J Clin Virol* 2006; 35(3): 303-9.
17. Gaytant MA, Steegres EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital Cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(4): 245-56.
18. Jones Rn, Neale ML, Beattie B, Westmoreland D, Fox JD. Development and application of a PCR-based Method Including an Internal Control For Diagnosis Of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Clin Microbiol* 2000; 38(1) :1-6.
19. Lazzarotto T, Ripalti A, Bergamini G, Battista MC, Spezzacatena P, Campanini F, et al. Development of a new cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin M (IgM) immunoblot for detection of CMV-specific IgM. *J Clin Microbiol* 1998; 36(11): 3337-41.
20. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, Landini MP. Congenital Cytomegalovirus Infection:Recent Advances in the Diagnosis of Maternal Infection. *Hum Immunol* 2004; 65(5): 410-15.
21. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6 pt 1): 881-8.
22. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21(4): 399-409.

23. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(4): 680-715.
24. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2004; 29(2): 71-83.
25. Sever JL. Pediatric Cytomegalovirus infections. *Clin Applied Immunol Rev* 2002; 3: 47-9.
26. Siadati A, Noorbakhsh S, Ghazi F, Rimaz Sh, Monavari MR. Cytomegalovirus Infection in Primiparous Pregnant Women and their Neonates. *Acta Medica Iranica Journal* 2002; 40: 136-9.
27. Spano LC, Gatti J, Nascimento JP, Leite JP. Prevalence of human cytomegalovirus infection in pregnant and non-pregnant women. *J Infect* 2004; 48(3): 213-20.
28. Vochem M. CMV infections of the neonate: Prevalence, diagnosis, therapy. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003; 207(3): 114-18.
29. Ziaeyan M, Sabahi F, Alborzi A, Mahboudi F, Karimi M, Ramzi M, et al. Development of a Sensitive Quantitative PCR Assay for Detection of Human Cytomegalovirus DNA. *Iran Biomed J* 2005; 9(4): 187-91.