

شیوع آنتی‌بادی ضد سیتومگالوویروس در زنان با سقط خودبه‌خودی در بیمارستان کوثر ایلام در سال ۱۳۸۶-۱۳۸۷

شهاب فلاحی^۱، مهرداد روانشاد^{۲*}، عدرا کنار کوهی^۱، عباس محمد کریمی^۳

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ویروس‌شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲- استادیار، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳- کارشناس، گروه پرستاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۲۸

دریافت مقاله: ۸۸/۰۸/۲۷

چکیده

هدف: ویروس سیتومگالوویروس انسانی مهم‌ترین عامل و ایجاد کننده طیف وسیعی از عفونت‌های ویروسی شایع در بزرگسالان است که این عفونت‌ها معمولاً بدون علامت بالینی یا همراه با علائم غیراختصاصی هستند. با این وجود هنگامی که زن باردار برای اولین بار با ویروس مواجه می‌شود، علاوه بر احتمال فعال شدن دوباره ویروس، خطر انتقال ویروس به جنین نیز در موارد نادر وجود دارد. قبلاً حضور آنتی‌بادی ویروس سیتومگالوویروس انسانی را در موارد ناهنجاری‌های جنینی و سقط‌های جنینی گزارش کرده‌اند و مطالعات متعددی در مورد ارتباط این ویروس با موارد اختلالات و سقط در مناطق مختلف ایران و جهان صورت گرفته است. با توجه به عدم وجود اطلاعات ثبت شده در مورد اپیدمیولوژی ویروس سیتومگال در استان ایلام، هدف از مطالعه حاضر تعیین میزان شیوع آنتی‌بادی‌های IgG و IgM علیه ویروس سیتومگالوویروس انسانی در جمعیت زنان با سقط خودبه‌خودی و بررسی ارتباط میزان شیوع این آنتی‌بادی‌ها با پارامترهای فردی و وضعیت اقتصادی-اجتماعی جمعیت مورد مطالعه در ایلام است.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های سرمی ۴۲ بیمار با سابقه سقط جنین به‌عنوان گروه آزمایش، ۳۰ نمونه زن باردار سالم و ۳۰ زن غیرباردار به‌عنوان کنترل منفی جمع‌آوری و با آزمایش‌های سرولوژی با استفاده از کیت تجاری الیزا، میزان شیوع آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgG و IgM علیه ویروس سیتومگالوویروس انسانی در جمعیت مورد نظر بررسی شد. به‌منظور تجزیه و تحلیل نتایج آزمایش‌ها و داده‌های دموگرافیک و اطلاعات به‌دست آمده از برنامه آماری SPSS استفاده شد.

نتایج: از ۴۲ بیمار مورد نظر ۶ نفر (۱۴/۲۸ درصد) دارای IgG مثبت اختصاصی ویروس بودند و آنتی‌بادی IgM هم در ۱۲ نفر (۲۸/۵۸ درصد) دیده شد. طبق یافته‌های این پژوهش مشخص شد، که بین میزان شیوع آنتی‌بادی IgG و سن ارتباط معنی‌داری وجود دارد اما ارتباطی بین میزان شیوع IgM و سن بیماران یافت نشد. **نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه انجام شده در استان ایلام، شیوع بالای آنتی‌بادی IgM را نسبت به IgG در بین زنان باردار که دچار سقط جنین خودبه‌خودی شده‌اند نشان داد. ارتباط بین سن و شیوع آنتی‌بادی IgG شبیه سایر تحقیقات مشابه در این زمینه بود. براساس یافته‌های این پژوهش پیشنهاد می‌شود که از روش‌های حساس‌تر NAT برای بررسی ارتباط بین سیتومگالوویروس و سقط جنین استفاده شود.

کلیدواژگان: ویروس سیتومگالوویروس انسانی، سقط جنین، بارداری، شیوع آنتی‌بادی

۱- مقدمه

عفونت CMV، به‌وسیله روش کیفی/نیمه‌کمی الایزا (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: ELISA) بررسی شدند. نمونه‌های سرمی مورد مطالعه، همراه با اطلاعات جمعیت‌شناسی طی سالهای ۸۷-۱۳۸۶ در استان ایلام از موارد دارای سقط جنین جمع‌آوری شده است (جدول ۱). برای انجام آزمایش‌ها، حدود ۵-۷ میلی‌لیتر خون از هر بیمار جمع‌آوری شد. نمونه‌ها سپس در ۱۹۶۰g به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ و پلاسما به دست آمده در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. کلیه نمونه‌ها با استفاده از کیت الایزا استاندارد تجاری برای حضور آنتی‌بادی IgM و IgG اختصاصی CMV (Genesis. Diagnosis ltd., UK) آزمایش شد. آزمایش‌ها طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت انجام شد.

جدول ۱ خلاصه ویژگی‌های دموگرافیک و فردی بیماران مورد مطالعه

بیمار	گروه سنی	IgG	IgM	تعداد حاملگی	سابقه سقط	وضعیت اقتصادی
۱		+	+	۱	-	پ
۲		+	-	۲	-	م
۳	۱۸-۲۵ سال	+	-	۱	-	پ
۴		+	-	۲	-	م
۵		+	-	۲	-	پ
۶		+	-	۲	-	پ
۷		+	+	۳	-	م
۸	۲۵-۳۱ سال	+	+	۱	+	پ
۹		-	+	۲	-	پ
۱۰		+	-	۱	-	پ
۱۱		+	-	۳	-	م
۱۲		+	+	۳	+	پ
۱۳		+	-	۴	+	م
۱۴	<۳۱ سال	-	+	۴	-	پ
۱۵		-	+	۳	-	م
۱۶		+	+	۱	-	پ

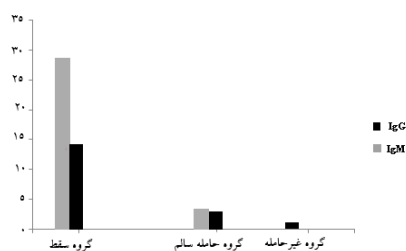
پ: پایین، م: متوسط

سیتومگالوویروس (Cytomegalovirus: CMV) از ویروس‌های خانواده هرپس ویریده است که مانند اعضای دیگر این خانواده توانایی ایجاد عفونت برای تمام طول عمر را دارد. در مواردی ممکن است عفونت اولیه یا نهفته ویروس در دوران بارداری فعال شود و منجر به عفونت جنین شود. عفونت‌های داخل رحمی با ناهنجاری‌های مادرزادی شامل عقب‌افتادگی رشد و نمو، مرگ جنین و ... و همین‌طور پیامدهای دیررس عفونت مانند کوری و ناشنوایی نوزادان آلوده در ارتباط است [۱]. اطلاعات موجود در ارتباط با حضور عفونت ویروس سیتومگالوویروس انسانی (Human CMV: HCMV) در جمعیت زنان باردار بسیار بحث‌انگیز است [۲]. در طول دوران بارداری و به‌ویژه در عفونت‌های اولیه، ویروس قادر است از مادر به جنین منتقل شود [۳]. با توجه به عدم وجود اطلاعات منطقه‌ای در استان ایلام و عدم انجام مطالعات منتشر شده و در نتیجه موجود نبودن اطلاعات ثبت شده در مورد اپیدمیولوژی CMV در استان ایلام، مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان شیوع آنتی‌بادی‌های IgG و IgM علیه HCMV در جمعیت زنان با سقط خودبه‌خودی و بررسی ارتباط میزان شیوع این آنتی‌بادی‌ها با پارامترهای فردی و وضعیت اقتصادی-اجتماعی جمعیت مورد مطالعه در زایشگاه تخصصی کوثر در شهر ایلام انجام گرفت.

۲- مواد و روش‌ها

این مطالعه طی سال‌های ۱۳۸۶ الی ۱۳۸۷ در بین زنان مراجعه‌کننده به زایشگاه تخصصی کوثر که دچار عارضه سقط خودبه‌خودی شده بودند، با فاصله حداکثر یک روز از وقوع سقط و در مجموع روی ۴۶ مورد انجام پذیرفت. نتایج آزمایش‌های ۳۰ زن باردار سالم و ۳۰ زن غیرباردار نیز به‌عنوان کنترل منفی سقط در تحقیق وارد شد. در این مطالعه افراد مورد مطالعه برای حضور آنتی‌بادی‌های IgM و IgG علیه

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آزمون آماری کای‌دو (Chi-2) و رگرسیون لجستیک (Logistic Regression) استفاده شد.



نمودار ۱ مقایسه شیوع آنتی‌بادی در سه گروه مورد مطالعه

۴- بحث

HCMV یک عفونت مادرزادی شایع ایجاد می‌کند که با توجه به سن جمعیت، موقعیت اقتصادی-اجتماعی و منطقه جغرافیایی، به اشکال متفاوت دیده می‌شود. اهمیت عفونت اولیه در دوران بارداری به دلیل بروز بیشتر عفونت‌های علامت‌دار مانند سقط خودبه‌خودی یا تظاهرات کشنده زیاد است [۵-۷].

در این مطالعه به‌طور همزمان آنتی‌بادی IgG و IgM در کلیه زنان باردار مراجعه‌کننده به زایشگاه کوثر که طی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۷ دچار سقط خودبه‌خودی شده بودند، اندازه‌گیری شد. آنتی‌بادی IgM در ۲۸/۵۷ درصد از زنان باردار مشاهده شد که این میزان، شیوع بالای IgM نسبت به IgG را در جمعیت مورد مطالعه نشان می‌دهد. در مواردی که احتمال داده می‌شود، عفونت اولیه وجود دارد، باید طی ۱ یا ۲ هفته بعد، نمونه‌گیری تکرار شده و مجدداً آنتی‌بادی‌ها بررسی شوند، در این صورت جواب مثبت نشان‌دهنده وجود عفونت اخیر با HCMV است. پذیرفته شده است که مثبت بودن IgM نشانه عفونت حاد، فعال یا فعال شدن مجدد یک عفونت نهفته CMV است. اگر خانم بارداری عفونت اولیه CMV داشته باشد، می‌توان از آزمایش آمینوستز و روش‌هایی مانند PCR و ایمونوفلورسانت برای ردیابی عفونت در جنین استفاده کرد. منفی بودن آنتی IgG به این معنی است که هیچ عفونت قبلی با HCMV وجود ندارد و چنین افرادی مستعد کسب عفونت اولیه می‌باشند [۶، ۸، ۹].

در این آزمایش P-value کمتر از ۵ درصد با فاصله اطمینان ۹۵ درصد به‌عنوان حد معنی‌داری در نظر گرفته شد.

۳- نتایج

میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۲۵ سال بود و همه بیماران در زمان وقوع سقط به‌صورت میانگین در هفته‌های ۱۵-۲۵ بارداری قرار داشتند. برای ارزیابی اثر سن بر میزان شیوع آنتی‌بادی در بیماران، جمعیت مورد مطالعه به گروه‌های سنی مختلف طبقه‌بندی شدند (جدول ۱). به‌منظور بررسی عفونت اولیه، ثانویه و یا عود بیماری، آنتی‌بادی‌های IgG و IgM به‌طور همزمان اندازه‌گیری شدند.

در مطالعه حاضر میزان شیوع IgG در هر سه گروه با افزایش سن در ارتباط بود و این ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$)، ولی بین میزان شیوع IgM و سن ارتباطی دیده نشد. از ۴۲ مورد دارای سقط جنین ۶ (۱۴/۲۸ درصد) دارای آنتی‌بادی IgG اختصاصی CMV و ۱۲ مورد (از ۲۸/۵۸) دارای IgM اختصاصی ویروس CMV بودند. عفونت مادرزادی در مواردی که IgM مثبت بود و همین‌طور در مواردی که نمونه اولیه مادری برای IgG منفی بود ولی در نمونه‌گیری بعدی به فاصله دو هفته، مثبت می‌شد، تأیید شد. حضور IgM در نمونه خون نشان‌دهنده عفونت اولیه است و ممکن است نشانگر عفونت مادرزادی باشد. در هیچ‌یک از افراد گروه‌های کنترل سابقه سقط یافت نشد. در یک مورد از گروه کنترل باردار، IgM مثبت بود، اما در گروه کنترل غیرباردار، IgM مثبت شناسایی نشد. IgG مثبت به‌ترتیب در ۱ و ۳ مورد از گروه‌های کنترل غیرباردار و باردار یافت شد (نمودار ۱). با مقایسه مشخص می‌شود که، شیوع عفونت CMV در موارد سقط جنین در مقایسه با کشورهای دیگر بالاتر است [۴]. با بررسی بیشتر مشخص می‌شود که میزان شیوع IgM در این مطالعه بیشتر از دیگر مطالعات منتشر شده است [۴] (جدول ۱).

عفونت به جنین وجود دارد، شناسایی کنند. به نظر می‌رسد غربالگری زنان برای عفونت اولیه HCMV در دوران بارداری ارزش محدودی دارد و غربالگری زنان نمی‌تواند نتیجه بیماری را تغییر دهد؛ چرا که نشان داده شده است که ایمنی مادر نسبت به عفونت، به‌طور مؤثری نمی‌تواند پیش‌آگهی عفونت مادرزادی را کاهش دهد [۱۴]، اما ممکن است یک هشدار به موقع برای پزشکان در مورد عفونت‌های احتمالی جنین باشد [۲]. استفاده از روش‌های تشخیصی حساس‌تر مانند ایمونوفلورسانس و PCR که قادر به تشخیص سریع‌تر عفونت در مراحل ابتدایی‌تر هستند، برای موارد مشکوک به عفونت با این ویروس منطقی به نظر می‌رسد [۱۵]. با توجه به کمبود امکانات لازم در استان ایلام و همچنین ارزش نسبی اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها با روش ELISA، روش مورد بحث برای ارزیابی IgG و IgM به‌طور همزمان انجام پذیرفت. مطالعه انجام شده حاضر در ایلام، شیوع بالای آنتی‌بادی IgM را نسبت به IgG در بین زنان باردار که دچار سقط جنین خودبه‌خودی شده‌اند را نشان داد. ارتباط بین سن و شیوع آنتی‌بادی مشابه دیگر مطالعات انجام شده بود. به نظر می‌رسد روش‌های حساس‌تر و اختصاصی‌تر مانند NAT (Nucleic Acid Test) برای بررسی‌های کامل‌تر و تأیید ارتباط عفونت CMV اولیه با سقط خودبه‌خودی در این منطقه نیاز باشد.

۵- تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده علوم پزشکی برای حمایت مالی و معنوی تشکر می‌نمایند.

۱۴/۲۸ درصد از زنان باردار در این مطالعه آنتی‌بادی IgG داشتند. علاوه بر مطالب ذکر شده مشخص شد که شیوع آنتی‌بادی HCMV با توجه به وضعیت اقتصادی-اجتماعی و نژادی متفاوت است. احتمالاً تماس با کودکان آلوده باعث عفونت در زنان جوان می‌شود [۲].

برپایه نتایج این مطالعه و اطلاعات جمعیت‌شناسی و محاسبات آماری یک شیوع بیش از حد انتظار IgM در زنان باردار تحت مطالعه دیده شد. احتمالاً این شیوع بالا نتیجه فعال شدن دوباره HCMV یا عفونت ثانویه در دوران بارداری است.

عفونت CMV به‌عنوان شایع‌ترین عفونت مادرزادی است که حدود ۲/۲-۰/۲ درصد از تولدهای زنده در قسمت‌های مختلف جهان را شامل می‌شود [۲، ۱۰، ۱۱].

عفونت اولیه در بارداری باعث بروز بالای عفونت‌های مادرزادی علامت‌دار و از بین رفتن جنین می‌شود. ایون (Ione) شیوع IgM را در ۱۲/۹ درصد از زنان باردار همراه با عوارض در هند گزارش کرد [۲]. علمی و همکاران در مطالعه‌ای در تهران نشانگان هموفագوسیتیک (Hemophagocytic Syndrome) مرتبط با عفونت CMV را گزارش کردند [۱۲]. در مطالعه دیگر در تهران فلاحی عفونت CMV را در بارداری ۲ قلوبی و با همراهی نوع یک تیروزومی را در یکی از ۲ قلوها گزارش کرد [۱۳]. همه این یافته‌ها نشان می‌دهد که عفونت HCMV یک عفونت غیرمعمول در منطقه ما نیست و این شیوع بالا ممکن است ناشی از وضعیت بهداشتی نامناسب جامعه باشد. چندین مطالعه گزارش کردند که ارتباطی بین شیوع آنتی‌بادی در بارداری و سقط جنین وجود ندارد [۲]. آزمایش‌های تعیین‌کننده IgM و IgG می‌توانند همه زنانی را که در آن‌ها خطر انتقال

۶- منابع

- [1] Wong A, Tan KH, Tee CS, Yeo GS. Seroprevalence of cytomegalovirus, toxoplasma and parvovirus in pregnancy. Singapore Med J 2000. 41(4): 151-5.
- [2] Ione R, Fomda BA., Thokar M, Wani T, Kakru D, Shaheen R, Nazir A. Seroprevalence of Cytomegalovirus (CMV) in Kashmir valley-a preliminary study. JK-Practitioner 2004; 11(4): 261-2.

- [3] Chamani TL. Assessment of CMV, Toxoplasma, HBV and HCV in patients at ebena infertility treatment center. *Infect Trop Dis* 2006; 11(35): 59-63.
- [4] Numazaki K, Fujikawa T. Prevalence of serum antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in Sapporo, Japan. *Int J Infect Dis* 2002; 6(2): 147-8.
- [5] Kost BP, Mylonas I, Kästner R, Rack B, Gingelmaier A, Friese K. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a case report of fetal death in a CMV-infected woman. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(3): 265-8.
- [6] Ergun UG, Bakaris S, Ucmak H, Ozbek A. Fatal congenital cytomegalovirus infection following recurrent maternal infection after a 7-year interval. *Saudi Med J* 2007; 28(2): 264-7.
- [7] Rajaii, M, Pourhassan A. Evaluation of immunity against CMV in Azarbaijan female population. *Iran J Clin Infect Dis* 2008; 3(3): 143-8.
- [8] Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Yoeli R, Auslander R, Achiron R, Goldberg Y. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(4): 417-20.
- [9] Satılmış A, Güra A, Ongun H, Mendilcioğlu I, Colak D, Oygür N. CMV seroconversion in pregnant and the incidence of congenital CMV infection. *Turk J Pediatr* 2007; 49(1): 30-6.
- [10] Library OM. Congenital and perinatal Cytomegalovirus infection (CMV). Merck Manuals 2005 [cited; Available from: www.merck.com/mmpe/sec19/ch279/ch279b.html].
- [11] Marodi L. CMV in HIV-infected newborns. *Pediatr Res* 2000; 47(2): 173.
- [12] Oloomi Z, Moayeri H. Cytomegalovirus infection-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Iran Med* 2006. 9(3): 284-7.
- [13] Fallahi GH, Farahmand F, Sobhani Shahmirzadi M. Cytomegalovirus infection in twin pregnancy and coincidence of type I tyrosinemia in one of twins. *Iran J Pediatr* 2008; 18(3): 281-4.
- [14] Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(4): 245-56.
- [15] Schulenburg A, Watkins-Riedel T, Greinix HT, Rabitsch W, Loidolt H, Keil F, Mitterbauer M, Kalhs P. CMV monitoring after peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation by pp65 antigen and quantitative PCR. *Bone Marrow Transplant* 2001 28(8): 765-8.