

بررسی سرواپیدمیولوژی عفونت سیتومگالوویروس در تهران و اثر ابتلا به بعضی از عفونت‌های ویروسی بر فعال شدن آن

● عباس شفیعی، استاد پژوهش مؤسسه رازی ● اشرف محمدی، عضو هیأت علمی مؤسسه رازی
تاریخ دریافت: اردیبهشت ماه ۱۳۷۸

✓ Pajouhesh & Sazandegi, No 43 PP:
Sero-epidemiological investigation of
C.M.V. infection in Tehran and effect of
other viral infection on it's reactivation
By: Shafiyi A., Research Professor of Razi
Serum & Vaccine Research Institute.
Mohammadi A., Member of Scientific Board of
Razi Serum & Vaccine Research Institute.
Cytomegalovirus is the most frequent
cause of congenital infection and mental
retardation and is the leading cause of
sensorineural deafness. In order to define
incidence of C.M.V. in the Tehran
population a data base was assembled in
the sera of 2000 patient's from one lab in
Tehran. First sera of 300 patient's at
different age were studied for C.M.V.,
antibody. 215 (71.7%) of 300 sample had
 $Ab < \frac{1}{20}$ and 55 (18.3%) were positive with the
titre of $Ab > \frac{1}{20}$. Second, the sera of 835
infant's (< 1 years) were studied. The
results have been shown an antibody rise
up according to the increase of age. In 3
activation of C.M.V. by some of viral
disease such as Rubella, Measle's, and
Influenza were investigated.

چکیده
سیتومگالوویروس شایع‌ترین عامل عفونت‌های
مادرزادی و عقب‌افتادگی ذهنی و عامل اصلی
ناشنوایی‌های ناشی از ضایعات عصبی می‌باشد.
به هر صورتی که فرد به ویروس سیتومگال آلوده
شود، تشخیص ضد آن در سرم می‌تواند راهی
برای تشخیص بیماری فوق باشد. به همین دلیل
به منظور بررسی وضعیت سرواپیدمیولوژی
عفونت با ویروس فوق به مدت ۵ سال با استفاده
از بیش از ۲۰۰۰ نمونه سرم دریافتی از بیماران
مراجعه‌کننده به یک آزمایشگاه در تهران برنامه
گسترده‌ای پایه‌ریزی شد تا بتوان میزان پادتن بر
علیه ویروس را در سطح جامعه اندازه‌گیری کرد،
آزمایش بر روی نمونه‌ها با استفاده از آنتی‌ژن CF
فیکس‌اسیون کمپلمان گرفته شده از شرکت
بهرینگ و تکنیک فیکس‌اسیون کمپلمان صورت
گرفته است. در مرحله اول سرم ۳۰۰ نفر از افراد
مراجعه‌کننده به آزمایشگاه در سنین مختلف از
نظر وجود پادتن مورد بررسی قرار گرفت. آزمایش
نشان می‌دهد که قریب به هشتاد درصد از این
تعداد دارای پادتن زیر یک بیستم و بقیه به میزان
۲۰ درصد سطح پادتن بالاتر از آن را دارا هستند.
در مرحله دوم ۸۳۵ نمونه سرم کودکان زیر
یکسال در ۴ گروه سنی: الف) نوزادان تازه متولد
شده (ب) نوزادان ۳-۲ ماهه (ج) نوزادان ۶-۴ ماهه
(د) نوزادان ۱۲-۷ ماهه، مورد آزمایش قرار گرفت
و آنفلوآنزا نیز صادق است.

ب) هم سنتز DNA ویروسی و هم مونتاژ
نوکلئوکپسید در هسته انجام می‌گیرد.
ج) تولید ویروس‌های Progeny به تخریب برگشت
ناپذیر و لیز سلول میزبان منتهی می‌شود.
د) تمام اعضای هرپس ویریده قادر به ایجاد عفونت
نهفته در میزبان طبیعی می‌باشند. بعضی مثل
HSV-1,2 سیکل تکثیر سریع و بعضی مثل ویروس
سیتومگال سیکل تکثیر ملایم دارند (۸ و ۱۴).
انسان تنها مخزن برای ویروس سیتومگال انسانی

مورفولوژیکی مشترک در خانواده هرپس ویریده قرار
گرفت و کلیه خصوصیات متعلق به این خانواده را
داراست. اعضای این خانواده از ویروس‌های DNA
می‌باشند و تنها ویروس‌هایی هستند که پوشش خود را از
طریق جوانه‌زدن از غشای هسته کسب می‌کنند و چهار
ویژگی بیولوژیک مشترک دارند که عبارتند از:
الف) قادر به ساخت تعداد زیادی از آنزیم‌های
ویروسی مورد نیاز برای سنتز و متابولیسم اسیدهای
نوکلئیک می‌باشند.

مقدمه

اسمیت و همکاران (۱۹۵۶)، Rowe و همکاران
(۱۹۵۶) و Weller (۱۹۵۷) هر کدام به طور جداگانه
موفق به جداسازی ویروسی شدند که فقط در بافت
فیروپلاست انسانی تکثیر می‌یابد و به دلیل تغییرات
سلولی خاصی که ایجاد می‌کرد نام سیتومگال را بر آن
نهادند. این تغییرات شامل ظاهر ساختن سلول‌های بزرگ
باهسته‌های مشخص است که حاوی انکلوپونهای داخل
هسته‌ای می‌باشد، بعدها به خاطر سایر خصوصیات

جدول شماره ۱- عیار پادتن سیتومگالوویروس در جمعیت طبیعی (گروههای مختلف سنی در تهران)

تعداد کل	<۵	۵	۱۰	۲۰	۴۰	۸۰ بالاتر
۳۰۰	۴۰	۲۵	۷۵	۷۵	۴۰	۱۵
%	۲۳	۸	۲۵	۲۵	۱۳	۵
فعال شدن مجدد آلودگی						نهفته

ذکر شده است و انتقال بیماری به صورت مستقیم و غیرمستقیم در تماس فرد با فرد صورت می‌گیرد منبع آلوده کننده ویروس شامل ترشحات حلق، ادرار، سرویکس و واژن، منی، شیر، اشک، خون و مدفوع ذکر شده است (۱، ۵، ۷ و ۱۳).

جدول شماره ۲- کودکان زیر یکسال، عیار پادتنی سیتومگالوویروس در تهران

گروههای سن	تعداد کل موارد آزمایش شده	تیتراژ ICF			
		<۲۰	۲۰	۴۰	>=۸۰
نوزاد	۳۳۵	۱۱۰	۱۸۵	۱۵	۲۵
		%۳۲/۸۳	%۵۵/۲۲	%۴/۴۸	%۷/۴
۲-۳ ماه	۲۱۰	۱۱۵	۸۵	۵	۵
		%۵۴/۷۶	%۴۰/۴۷	%۲/۳۸	%۲/۳۸
۴-۶ ماه	۱۲۰	۳۵	۷۰	۰	۵
		%۲۹/۱۶	%۵۸/۳۳	%۰	%۱۲/۵
۷-۱۲ ماه	۱۷۰	۵۰	۸۰	۲۰	۲۰
		%۲۹/۴۱	%۴۷/۰۵	%۱۱/۷۶	%۱۱/۷۶

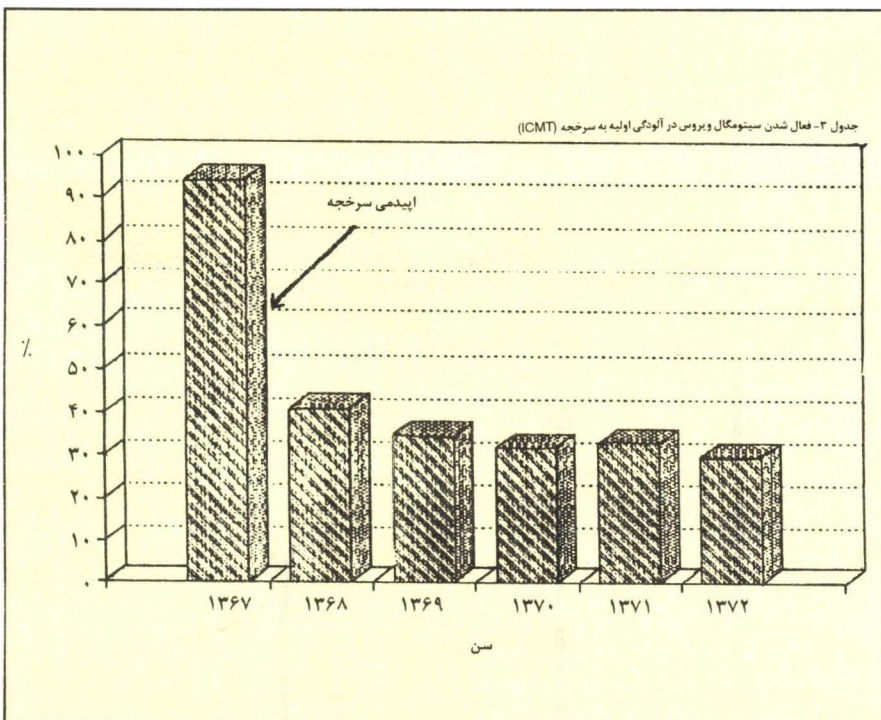
ویروس سیتومگال انسانی مانند سایر ویروس‌های خانواده هرپس دارای خصوصیات مخفی (Latency) می‌باشند (۱۲). در بسیاری از موارد رابطه میان میزبان و ویروس در نتیجه عفونتهای تحت بالینی و یا در اجتماعاتی برقرار می‌شود که سیستم ایمنی آنها به دلیلی سرکوب شده باشد، بعد از بهبودی میزبان از یک عفونت حاد ویروس به صورت مخفی در بدن باقی می‌ماند یعنی منتظر مانده تا دوباره تحت تأثیر عواملی به صورت فعال درآید، این عوامل یا فعال کننده‌ها در هر صورت باید به شکلی سیستم ایمنی را سرکوب کنند تا ویروس از حالت مخفی به صورت فعال درآید. در حالت نهفته، هیچ ویروسی قابل تشخیص نیست (نمودار شماره ۲) تزاید ویروس در بدن انسان باعث ایجاد پادتن‌های IgG، IgA، IgM می‌گردد بعضی از این پادتن‌ها از چند هفته تا چند ماه و ممکن است در مواردی تمام عمر در بدن باقی بماند. کد می‌توان با روشهای IHA, CF, ELISA, IAHA, RIA, IFA و تکنیک‌های جدید دیگر آن را تشخیص داد (۲۳). با توجه به امکانات آزمایشگاهی در این بررسی از روش فیکسایون کمپلمان استفاده شده است. هدف از بررسی فوق آگاهی یافتن از وضعیت سرواپیدمیولوژی عفونت با ویروس فوق در سطح جامعه بوده است.

مواد و روشها

عیار تشخیص در این بررسی وجود پادتن ضد سیتومگالو ویروس در سرم افراد بوده است. بنابراین سعی شده که بیشتر سرم افراد گردآوری و مورد بررسی قرار گیرد این سرم‌ها از افراد مراجعه کننده به یک آزمایشگاه تشخیص پزشکی در تهران و همچنین آزمایشگاه تشخیص واحد تولید فرآورده‌های ویروسی مصرف پزشکی مؤسسه رازی گردآوری شده است. پادگن مورد نیاز جهت این بررسی، پادگن استاندارد شده شرکت بهرینگ بوده است. گلبولهای مورد نیاز جهت آزمایشات سرولوژی توسط بخش فرآورده‌های ویروسی مصرف پزشکی مؤسسه رازی تهیه و در اختیار گذاشته شده است سرم‌های کنترل مثبت با تیتراژ شناخته شده و سرم کنترل منفی در هر سری از آزمایشات به عنوان شاهد گنجانده شده است. از آزمایشات فیکسایون کمپلمان و هم‌گلوبیناسیون در این تحقیق استفاده شده است.

نتایج و بحث

به طوری که در نمودار شماره ۱ مشهود است هر عاملی که به صورتی باعث تضعیف سیستم ایمنی بدن گردد منجر به فعال شدن مجدد ویروس سیتومگال، می‌شود لازم به ذکر است که از خصوصیات مهم ویروس مزبور داشتن حالت هفتگی است. عفونت نهفته چه از نظر بیان ژن و حالت فیزیکی ژنوم با عفونت حاد متفاوت



جدول شماره ۴- ابتلاء به سرخک و فعال شدن سیتومگالوویروس

درصد فعال شدن	سیتومگالوویروس	عیار پادتنی CMV	گروهها	تعداد کل موارد آزمایش شده
۹۴	۳۶	۳۶	۳۸ تعداد بیماران مبتلا به سرخک	۷۸
۲/۷	۱	۱	۲۸ طبیعی	

جدول شماره ۵- ابتلاء به آنفلوآنزا و فعال شدن CMV

درصد فعال شدن	سیتو	تیتراژ پادتنی سیتو	گروهها	کل نمونه‌های آزمایش شده
۸۶/۲	۲۵	۲۵	۲۹ تعداد بیماران مبتلا به آنفلوآنزا	۵۸
۱۰/۳۴	۳	۳	۲۹ طبیعی	

ویروسی صورت گرفته باشد نسبت TH به TS که در حالت طبیعی ۲ به ۱ است به صورت ۱ به ۲ درآمده و همین تغییر و تحول موجب بیدار شدن ویروس CMV از حالت مخفی می‌گردد (۵) غیر از عفونتهای ویروسی، داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، وجود سیستم ایمنی نابالغ در نوزادان - نارسایی سیستم ایمنی و یا ابتلا به بیماری ایدز می‌تواند به همان صورت ذکر شده در بالا، اثر فعال کنندگی بر ویروس سیتومگال القا کند (نمودار شماره ۲).

جدول شماره ۱: عیار پادتن CF در تهران را نشان می‌دهد. از ۳۰۰ نمونه مورد آزمایش در رده‌های سنی مختلف، ۲۰ درصد دارای سطح پادتن معادل یک چهارم و بیشتر هستند و ۸۰ درصد افراد سطح پادتن زیر آن را نشان می‌دهند و بیماری را به صورت مخفی در خود نگه می‌دارند.

مطالعات اپیدمیولوژی در ارتباط با ویروس CMV بیانگر این نکته است که انتشار ویروس فوق در جامعه رابطه مستقیمی با تراکم دارد.

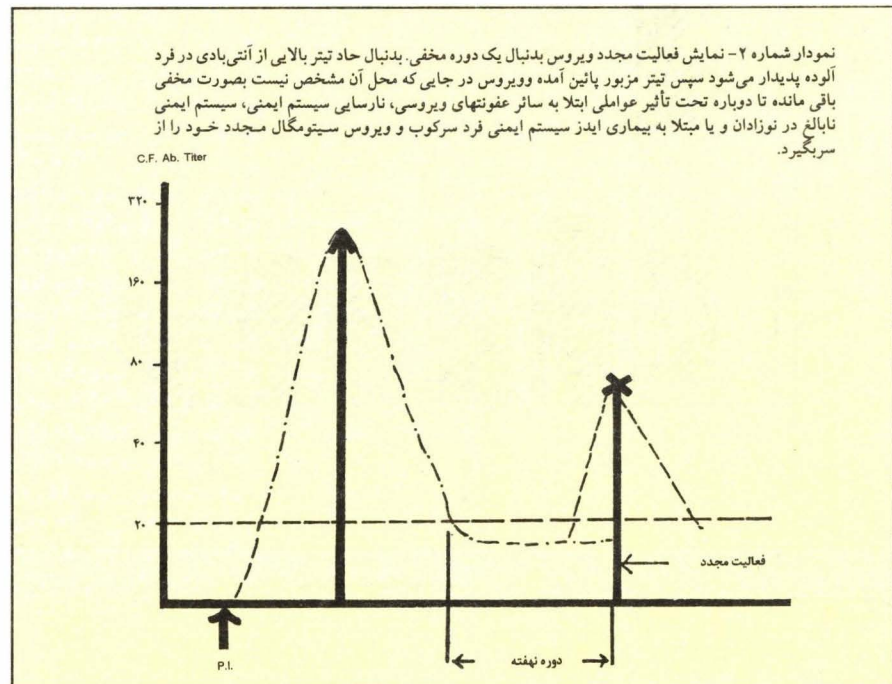
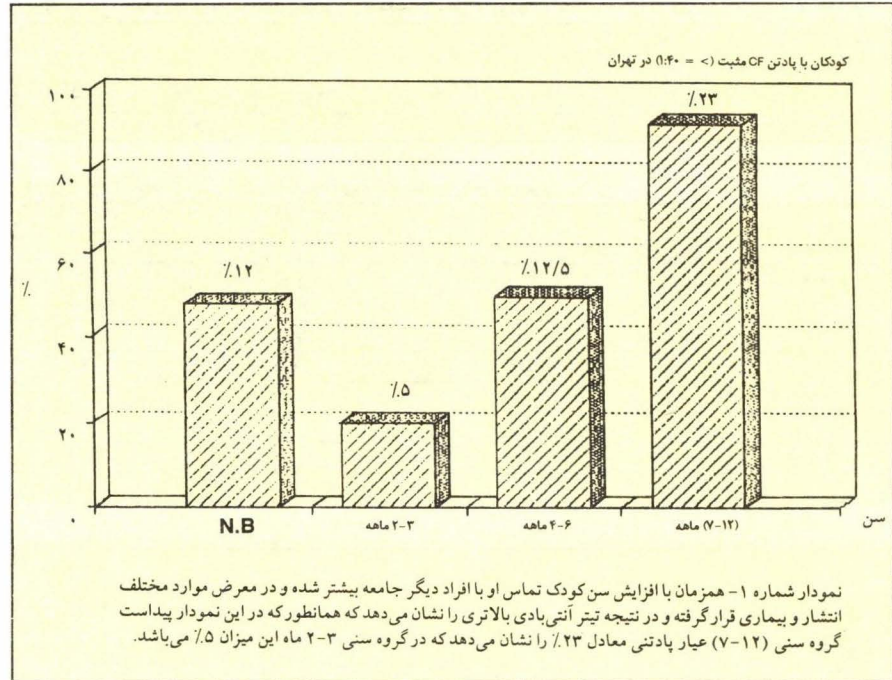
هر چه اجتماع متراکم‌تر باشد عفونت بیشتر است. مطالعات سرواپیدمیولوژی در آمریکا نشان داده است که ۲۴ تا ۷۵ درصد دهندگان خون از نظر سیتومگالوویروس دارای واکنش مثبت سرمی هستند این میزان در بعضی از نقاط دنیا مثل ژاپن و آفریقا به صد درصد می‌رسد مطالعات سرواپیدمیولوژی انجام شده در تهران که نتایج آن در جدول شماره ۱ آمده است این میزان را ۹۰ درصد برآورد کرده است، مؤید این نکته است که در مورد ویروس مورد مطالعه ۹۰ درصد افراد واکنش مثبت سرمی نشان می‌دهند.

جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۱، تیتراژ پادتن CF را در گروه‌های سنی زیر یکسال نشان می‌دهند. در کل تعداد ۸۲۵ نمونه سرم از ۴ رده سنی:

- (الف) نوزادان تازه متولد شده
- (ب) نوزادان ۲-۳ ماهه
- (ج) ۴ تا ۶ ماهه
- (د) ۷ تا ۱۲ ماهه

گردآوری و مورد آزمایش CF قرار گرفتند نتایج به دست آمده نشان داده است که همزمان، با افزایش سن زمانی که کودک از محیط خانه به بیرون پاگذارده و در معرض موارد مختلف انتشار بیماری قرار می‌گیرد تیتراژ پادتن نیز بالا می‌رود. این افزایش در نمودار شماره ۲ با وضوح بیشتری نمایان است به طوری که در گروه نوزادان تازه متولد شده، ۱۲ درصد نوزادان عیار پادتنی معادل یک چهارم و یا کمتر را نشان می‌دهد در حالی که در گروه سنی (۷-۱۲) ماه به میزان ۲۳ درصد افراد عیار پادتنی ۱/۴ و یا بیشتر را نشان می‌دهد.

انتقال ویروس در میان بچه‌های تازه راه افتاده که در مراکز مراقبت روزانه پانسیونها و مهدکودکها نگهداری می‌شوند به دلیل بوسیدن، دست به دست گشتن و تماس بیشتر با بچه‌های همسن و سال در مقایسه با بچه‌هایی که در خانه و تحت مراقبت مادر نگهداری می‌شوند به میزان ۴ برابر یعنی ۸۰ درصد در مقابل ۲۰ درصد است (۱۸). طبق گزارشات داده شده در بسیاری از کشورهای توسعه یافته عفونت بعد از ورود به مدرسه و همزمان با افزایش سن به میزان بسیار زیادی بالا می‌رود ۸۰-۴۰ درصد بچه‌ها قبل از بلوغ به سیتومگالو ویروس آلوده می‌شوند (۴). در تمام نقاط دنیا ۱۰۰-۹۰ درصد



سپس تیتراژ مزبور پائین آمده و ویروس در جایی که محل دقیق آن مشخص نیست به صورت مخفی باقیمانده، تا بار دیگر تحت تأثیر عواملی فعالیت خود را از سر بگیرد. عواملی که در تجدید فعالیت ویروس CMV دخالت دارند عبارتند از کلیه مواردی که سیستم ایمنی بدن را به دلیلی مورد سرکوب خود قرار می‌دهند. به دنبال سرکوب سیستم ایمنی بالاخص اگر تحت تأثیر عفونتهای

است و آن را می‌توان به سه مرحله زیر تقسیم نمود:

- ۱- بناگذاری
 - ۲- تداوم
 - ۳- فعالیت مجدد (۳).
- بدنبال عفونت حاد، تیتراژ بالایی از پادتن در فرد آلوده (که در مورد ویروس مورد مطالعه معیار یک چهارم و بیشتر از آن در نظر گرفته می‌شود) پدیدار می‌شود

13- Lewandowski G.A., 1993. Interference with major histocompatibility complex class II-restricted antigen presentation in the brain by herpes simplex virus type 1: a possible mechanism of evasion of the immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90: 5: P. 2005-9.

14- Lehrman S.N., 1990. Sections, chap. 66. *Zinsser Microbiology*: P 769-98.

15- Moshref M. Antimicrobial activity of some medicinal plant extract. A thesis for Ph.D. degree in microbiology. Department of experimental clinical microbiology. University of Sheffield medical school, (U.K.).

16- Middle brooks M., 1992. Section 11. Chapter 68, *Cytomegalovirus*. Microbiology by Baron. 3rd edition. 1992: P. 875-78.

17- Perham TGM, Caul Eo, Conway Ry and et al., 1971. CMV infection in blood donors: a prospective study. *Brit. J. Haematology*; 20, 307-320.

18- Pass RF, August Am, Dworsky Me, Reynolds DW., 1982. Cytomegalovirus infection in a day care center. *N Engl J. Med.*; 307: 477-479.

19- Pass RF, Hutto et al., 1984. Increased frequency of cytomegalovirus in children in group day care. *Pediatrics*; 74: 121-126.

20- Pass RF and et al., 1986. Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day care centers. *N Engl. J. Med.*; 314: 1414-1418.

21- Pass RF, Little EA, Stango S., Britt WJ., Alfordca, 1987. Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *N. Engl. J. Med.*; 316: 1366-1370.

22- Field virology, 1996. 3rd Edition, Chap 77: 2493-2511.

23- Ralph D. and et al., 1992. Text book of pediatric infectious diseases. Vol. II, 3rd edition.

24- Stango S. and et al., 1989. *Cytomegalovirus* In: Schmidt Ny, Emmonesrw, eds. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections 6th ed. Washington, DC: American public health association; 321-372.

چراکه انتشار ویروس مورد مطالعه رابطه مستقیم و تنگاتنگ با تراکم دارد. با توجه به گستردگی عفونت CMV در جوامع مختلف به نظر می‌رسد آلودگی به این ویروس اجتناب ناپذیر است و شاید به همین دلیل باشد که سازمان بهداشت جهانی مقرراتی در مورد کنترل کیفی خون و فرآورده‌های آن از نظر آلودگی به این ویروس پیشنهاد نکرده است. چون اگر قرار باشد خونهای آلوده به ویروس CMV حذف گردند، خونی برای انتقال باقی نمی‌ماند.

منابع مورد استفاده

1- Drew W.L., 1990. Part 4. Chap 42, *Cytomegalovirus*. Medical Microbiology by Morry. P: (523-240).

2- Drew W.L., Mintz L., 1984. *Cytomegalovirus infection in healthy and immune-deficient homosexual men*, edited by P. Ma: D. Armsiron, PP. 117-123. York medical books, New York.

3- Fraser N.W., 1991. Overview of the molecular mechanism of HSV-1 latency. *Cur. eye. Res.*, 10 suppl., PP: 1-13.

4- Gold E. and et al., 1982. *Cytomegalovirus: Viral infections of human epidemiology and control*, edited by A.S. Evans. Plenum, New York. P. 167-186.

5- Hitzig W.H., 1984. T and B lymphocyte system: significance in perinatal infectious disease. *Med lab. Suppl.*, 21-30.

6- Ho.M. Chapter, 1990. *Cytomegalovirus*. Principles of infectious disease. 3rd edition. P: 1159-72.

7- Hutto S., Ricks R., Gravle M. and Pass R. 1985. Epidemiology of cytomegalovirus infections in young children: day care vs home care. *Pediatr. infect Dis.* 4 149-152.

8- Jawetz E. (chapter 53), 1991. *Medical microbiology* 16th edition, P. 430-34.

9- Jawetz E. and Levinson E., 1993. *Medical Microbiology: Immunology* 2nd edition.

10- Kane R. and et al., 1975. CMV infection in a volunteer blood donor population. *Infec. Imm.* 11: 719-723.

11- Klemola and et al., 1969. CMV antibodies in donors of fresh blood to patients submitted to open heart surgery. *Scan. infect. Dis.* 1: 134-140.

12- Krech U., 1973. Complement-Fixing antibodies against CMV. In different part of the world. *Bulis WHO* 49: 103-106.

مردم در طول دوران کودکی به این ویروس آلوده می‌گردند (۴). در این گروهها انتشار از راه دهان - تنفس غالب‌ترین راه انتقال بوده است (۲۰ و ۱۹).

همانطور که قبلاً گفته شد نهنفتگی از مهمترین خصوصیات ویروسهای خانواده هرپس به حساب می‌آید که ویروس سیتومگال از این قاعده مستثنی نمی‌باشد. نمودار شماره ۲ نمایشی از فعالیت مجدد ویروس به دنبال یک دوره مخفی می‌باشد. عوامل مختلفی از قبیل ابتلاء به بیماریهای ویروسی، نقص مادرزادی و یا اکتسابی در سیستم ایمنی بدن و یا ابتلاء به بیماریهای که موجب نارسایی سیستم ایمنی می‌شوند می‌توانند باعث فعال شدن مجدد این ویروس در بدن گردند بدنبال این امر، اثر ابتلاء به ۳ بیماری سرخچه، سرخک و آنفلوآنزا بر فعال سازی ویروس مورد مطالعه قرار گرفته است. بدین منظور سرم مراجعه کنندگان به آزمایشگاه واحد تولید فرآورده‌های ویروسی - پزشکی مؤسسه رازی که عیار پادتن علیه ویروسهای سرخک، سرخچه و آنفلوآنزا در آنها مؤید ابتلاء به بیماریهای مزبور بود نیز از نظر ویروس سیتومگال نیز مورد آزمایش قرار گرفته است، که نتایج آن در جداول شماره ۳ تا ۵ آورده شده است.

جدول شماره ۳: متعاقب اپیدمی بیماری سرخچه در سال ۱۳۶۷ تقریباً ۹۰ درصد مبتلایان به بیماری فوق، واکنش مثبتی را از نظر ابتلاء به ویروس سیتومگال نشان داده‌اند و در سالهای ۱۳۶۸-۱۳۷۲ به تدریج که از عفونت اولیه سرخچه دور می‌شویم تیتراژ پادتن نیز کاهش را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۴: افزایش عیار پادتن CMV در بیماران را متعاقب ابتلاء به سرخک نشان داده است همانطور که در جدول آمده است از ۲۸ مورد بیماری مبتلا به سرخک در ۳۶ مورد (معادل ۹۴ درصد) افزایش عیار تیتراژ پادتن ضد CMV نشان می‌دهد از ۵۸ نمونه سرم مورد آزمایش تعداد ۲۹ مورد از افراد مبتلا به آنفلوآنزا و معادل ۱۶/۲ درصد از این افراد عیار پادتن معادل و یا بالاتر از یک چهلم را نشان داده است.

بحث

از بررسی نتایج حاصل از جداول ۵-۳ چنین می‌توان گفت که ابتلاء به عفونتهای ویروسی نسبت به T helper به T suppressor را به صورت معکوس در می‌آورد (۵)، این نسبت که در حالت عادی در خون محیطی به صورت ۲ به ۱ است پس از ابتلاء به عفونت به صورت ۱ به ۲ در آمده و نقصان لنفوسیت‌های T helper و تریازید T suppressor باعث تضعیف سیستم ایمنی و فعال شدن ویروسهای مخفی بدن مثل CMV می‌شود و این گونه است که در اثر ابتلاء به عفونتهای ویروسی مثل سرخک، سرخچه، آنفلوآنزا و... عیار پادتن علیه CMV نیز افزایش می‌یابد مطالعات سروایدمیولوژی انجام شده در ایالات متحده آمریکا میزان پادتن در دهنده‌های خون را بین ۷۵-۲۴ درصد برآورد کرده است و این میزان در بعضی از نقاط دنیا مانند ژاپن و آمریکا ۱۰ درصد می‌رسد (۱۱). در ایران میزان پادتن رقمی در همین حدود یعنی ۹۰ درصد در افراد طبیعی جامعه می‌باشد که به دلیل تراکم در تهران این رقم دور از انتظار نمی‌باشد