

Original Article

تعیین شیوع آنتی بادی ضد سیتومگالوویروس و روبلا در خانم‌های با سقط مکرر خود به خودی در مقایسه با خانم‌های با زایمان طبیعی

پدیده عبادی^{۱*}، رامین یعقوبی^۲، فتنه افتخار^۲، کامبیز باقری^۱

۱- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، فارس، ایران.
۲- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، فارس، ایران.
۳- مرکز تحقیقات پیوند و ترمیم اعضا، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، فارس، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۸/۲۸

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۸/۳

چکیده

زمینه و هدف: سقط مکرر خود به خودی به علل مختلف می‌تواند رخ دهد، که از میان عوامل مؤثر در ایجاد آن، عوامل عفونت‌زای ویروسی نیز از شانس زیادی برخوردار می‌باشند. از میان عوامل ویروسی تأثیرگذار در ایجاد و یا تشدید شرایط سقط مکرر می‌توان بر اهمیت سیتومگالوویروس و ویروس سرخجه تأکید کرد. سیتومگالوویروس از عفونت‌های ویروسی است که در سقط‌های مکرر خود به خودی و مرگ جنینی مؤثر می‌باشد. همچنین اگر عفونت با ویروس سرخجه در دوران بارداری و به ویژه در سه ماهه اول حاملگی ایجاد شود باعث سقط جنین می‌گردد؛ بنابراین در این مطالعه میزان تأثیر ویروس‌های فوق در ایجاد و یا تشدید شرایط بروز سقط مکرر خود به خودی از طریق تعیین سابقه‌ی سرولوژیکی عفونت سیتومگالوویروس و ویروس سرخجه در خانم‌های دچار سقط مکرر خود به خودی در مقایسه با افراد دارای حاملگی نرمال شهرستان جهرم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مورد - شاهدهی ۱۲۰ خانم باردار با علت سقط مکرر نامشخص و ۱۲۰ خانم باردار که زایمان طبیعی داشتند، به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. از تمامی افراد گروه شاهد و بیمار سرم‌گیری شد و آنتی بادی IgG ضد سیتومگالوویروس و ویروس سرخجه به روش الیزا اندازه‌گیری گردید.

نتایج: در مطالعه حاضر، ۹۴ نفر از ۱۲۰ نفر گروه بیماران و ۷۵ نفر از ۱۲۰ نفر گروه شاهد از نظر وجود آنتی بادی IgG بر علیه سیتومگالوویروس مثبت بوده است. شیوع آنتی بادی بر علیه سیتومگالوویروس در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد بود ($P=0.007$; $OR=2.17$; $95\% CI=1.18-4.00$). همچنین ۹۰ نفر از ۱۲۰ نفر گروه بیماران و ۶۵ نفر از ۱۲۰ نفر گروه شاهد از نظر وجود آنتی بادی IgG ضد ویروس سرخجه مثبت بودند. شیوع آنتی بادی ضد ویروس سرخجه در گروه بیمار، بیشتر از گروه شاهد بود ($P=0.00004$; $OR=3.00$; $95\% CI=1.69-5.33$).

نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع بالای عفونت سیتومگالوویروس و ویروس سرخجه در جامعه و همچنین خانم‌های باردار در این تحقیق نیز تفاوت معنی داری بین میزان شیوع آنتی بادی ضد این دو ویروس در خانم‌های با سقط مکرر و افراد فاقد سابقه سقط مشاهده گردید. این موضوع که آیا آلودگی با سیتومگالوویروس و ویروس سرخجه می‌تواند باعث سقط مکرر شود، نیاز به انجام مطالعات تکمیلی در جمعیت‌های گسترده‌تر دارد.

کلمات کلیدی: سیتومگالوویروس، سرخجه، سقط مکرر خود به خودی

مقدمه

سقط مکرر خود به خودی (Spontaneous Recurrent Abortion) به بروز ۳ سقط یا بیشتر، قبل از نیمه‌ی اول بارداری، اطلاق می‌شود و شیوع آن در جامعه ۰/۰۰۳ می‌باشد. سقط به خودی خود شایع‌ترین عارضه‌ی بارداری است. اما حدود ۱۵ درصد بارداری‌هایی که از نظر تکنیکی سقط تشخیص داده می‌شوند، در نیمه‌ی اول بارداری می‌باشد. در مورد علل سقط مکرر باید گفت که حالت غیرطبیعی کروموزومی والدین تنها علت غیرقابل بحث سقط مکرر است. چنین حالات غیرطبیعی کروموزومی در ۵ درصد زوجینی که دچار سقط مکرر می‌شوند، حادث می‌شود. از سایر علل می‌توان به حالات غیرطبیعی شکل رحم (۱۲ درصد)، مشکلات هورمونی (۱۷ درصد)، عفونت‌ها (۵ درصد)، فاکتورهای ایمنی (۵۰ درصد)، و علل

متفرقه دیگر (۱۰ درصد) اشاره کرد. البته بعد از ارزیابی واقعی در ۶۰ درصد موارد، سقط مکرر، غیرقابل توجیه باقی می‌ماند (۱ و ۲). همان گونه که بیان شد، عفونت یکی از علل مؤثر سقط خود به خودی است. حساسیت سیستم ایمنی مادر به عفونت‌های مزمن، نقش مهمی را در بروز این عارضه ایفا می‌کند. فاکتورهای حساس کننده که اجازه بروز عفونت‌های شدید را می‌دهد از جمله اختلال سیستم ایمنی، از شیوع کمی در جمعیت عادی زنان حامله برخوردار است. یک عامل عفونی برای این که بتواند به تنهایی موجب چندین بار سقط گردد باید معیارهای زمینه‌ای متعددی داشته باشد که به ندرت این اتفاق رخ می‌دهد (۱، ۳، ۴ و ۵). از میان عوامل عفونی متعدد و گوناگون مؤثر در سقط مکرر خود

* نویسنده مسئول: گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، فارس، ایران. فاکس: ۰۷۲۱-۲۲۳۰۵۰۸. Email: Padideh_ebadi@yahoo.com

چهرم، از فروردین ۱۳۸۴ تا اسفند ۱۳۸۷ انجام شد. خانم‌هایی که در این مطالعه وارد شدند دارای سابقه سه سقط یا بیشتر بودند. سقط مکرر خود به خودی در این افراد مطابق با تعریف علمی عبارت بود از: پایان حاملگی قبل از هفته‌ی بیستم و یا جنین با وزن کمتر از ۵۰۰ گرم. افراد شرکت داده شده در این مطالعه در دو گروه بیمار و شاهد گروه بندی شدند. گروه بیمار شامل ۱۲۰ نفر از خانم‌های با سابقه سقط مکرر (۵-۳ سقط) و گروه شاهد شامل ۱۲۰ خانم باردار بدون سابقه سقط بود. کلیه افراد شرکت کننده در این بررسی برای تعیین عامل اتیولوژیک سقط، تحت بررسی مطالعات عفونی، هورمونی و ایمنولوژیک قرار گرفتند. از تمامی افراد هر دو گروه شاهد و بیمار یک نمونه خون جمع آوری و سرم آن‌ها پس از جداسازی تا زمان انجام آزمایش‌های سرولوژی در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. به منظور تشخیص آنتی بادی IgG ضد سیتومگالوویروس و ویروس سرخچه از روش الیزا مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده (Euromium, Germany) استفاده شد.

تحلیل آماری: در این مطالعه میزان شیوع سرولوژیک عفونت سیتومگالوویروس و ویروس سرخچه در مبتلایان به سقط مکرر خود به خودی و شاهد مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. به همین منظور در این تحقیق از روش‌های آنالیز آماری موجود در نسخه‌ی ۱۵ نرم افزار کامپیوتری SPSS استفاده گردید. هم چنین سطح معنی دار روابط آماری بررسی شده $P \geq 0.05$ تعیین گردید.

نتایج

در این مطالعه ۱۲۰ بیمار با سقط مکرر که در محدوده‌ی سنی ۳۸-۱۷ سال بودند و گروه شاهد شامل ۱۲۰ نفر در محدوده‌ی سنی ۳۹-۱۸ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی مادران در گروه بیمار و شاهد به ترتیب $27/2 \pm 8/3$ و $25/9 \pm 10/1$ بود. کلیه‌ی بیماران جهت تعیین عوامل اتیولوژیک سقط، هم چون آنتی فسفولیپید آنتی بادی، آنتی اسپرم آنتی بادی و بیماری‌های عفونی (توکسوپلازما) مورد بررسی قرار گرفتند (۱۸). همان‌طور که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است در مطالعه‌ی حاضر ۹۴ نفر از ۱۲۰ نفر گروه بیماران (۷۸/۳ درصد) و ۷۵ نفر از ۱۲۰ نفر گروه شاهد (۶۲/۵ درصد) از نظر وجود آنتی بادی IgG بر علیه سیتومگالوویروس مثبت بودند. شیوع آنتی بادی بر علیه سیتومگالوویروس در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد بود ($P=0.007$; $OR=2.17$, 95% $CI=1.18-4.00$). همان‌طور که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است در مطالعه حاضر ۹۰ نفر از ۱۲۰ نفر گروه بیماران (۷۵ درصد) و ۶۰ نفر از ۱۲۰ نفر گروه شاهد (۵۰ درصد) از نظر وجود آنتی بادی IgG ضد ویروس سرخچه مثبت بودند. شیوع آنتی بادی ضد ویروس سرخچه در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد بود ($P=0.00004$; $OR=3.00$; 95% $CI=1.69-5.33$). بررسی بیشتر نتایج نشان داد که میزان شیوع سقط مکرر در این بیماران از سه ماهه‌ی اول به سمت سه ماهه‌ی سوم کاهش پیدا می‌کرد و به ترتیب ۵۴، ۳۰ و ۱۶ درصد بود. بیشترین میزان شیوع آنتی بادی ضد سیتومگالوویروس و ویروس سرخچه در محدوده‌ی سنی ۲۵-۱۵ سال وجود داشت. اما تفاوت معنی داری بین متوسط سن در گروه بیماران و شاهد مشاهده نشد ($P > 0.05$).

به خودی، عفونت‌های ویروسی و به خصوص انواع آن با شیوع بیشتر در جمعیت سالم از جایگاه مهمی برخوردار می‌باشند. سیتومگالوویروس از اعضا خانواده "هرپس ویریده"، از عفونت‌های ویروسی شایع است که عاملی مهم در مرگ داخل رحمی جنین می‌باشد و می‌توان وجود آنتی بادی‌های آن را در خون فرد نشان داد (۱، ۶، ۷ و ۸). در ۲/۴ درصد از سقط‌های خود به خودی و مرگ جنینی، عفونت سیتومگالوویروس رخ می‌دهد (۶، ۹، ۱۰ و ۱۱).

برخی شرایط، بیمار را مستعد عفونت سیتومگالوویروس می‌کند. برای نمونه، حاملگی در سن ۲۲ سال یا کمتر، سن بالای ۲۹ سال یا بیشتر، وضعیت اقتصادی و سابقه‌ی سقط. آنتی بادی IgG در آلودگی مجدد طی حاملگی افزایش پیدا می‌کند. فعال شدن مجدد بیماری در حاملگی بعدی با اثرات ترانژنیک خود موجب بروز سقط می‌گردد و شناس سقط در این‌ها ۳ برابر افزایش می‌یابد (۱).

از طرف دیگر سرخچه نیز یکی از بیماری‌های ویروسی جلدی دوران کودکی است که در این سنین، اکثراً به شکل خفیف بروز کرده و خود به خود بهبود می‌یابد. در صورتی که در دوران بارداری، به ویژه در ماه‌های اول حاملگی عفونت ویروس سرخچه ایجاد شود، باعث سقط جنین می‌گردد. در صورتی که عفونت ناشی از سرخچه در اوایل بارداری ایجاد گردد، احتمال عبور ویروس از سد جفتی و رسیدن به بدن جنین در حدود ۹۰ درصد می‌باشد (۱۲). همچنین ابتلای مادر در سه ماهه‌ی اول بارداری، سبب ایجاد ناهنجاری‌های متعدد و حتی مرگ جنینی در ۸۰ درصد جنین‌های آلوده می‌شود. واکسیناسیون خانم‌هایی که در سنین باروری هستند و یا دختران در شرف ازدواج، باعث ایجاد مصونیت در آنان شده و از بروز این بیماری در مادر و به طبع آن از سقط‌های مرتبط با این ویروس و سندرم سرخچه‌ی مادرزادی می‌توان پیشگیری نمود. لازم به ذکر است که شیوع این ویروس در افراد بالغ نرمل بیش از ۵۰ درصد می‌باشد (۱۳ و ۱۴ و ۱۵).

میزان بروز عفونت ویروس سرخچه در هفته‌های ۱۳ و ۱۴ بارداری حدود ۵۰ درصد و در انتهای سه ماهه‌ی دوم، ۲۵ درصد گزارش شده است (۱۶). بررسی سرولوژیک در ۴۵ کشور در حال توسعه نشان می‌دهد که زنان در سنین باروری دارای حساسیت زیادی نسبت به ابتلا به سرخک و سرخچه هستند و میزان آن در کشورهای مختلف حدود ۲۵-۱۰ درصد می‌باشد (۱۷). برخی از پیامدهای سوء همه‌گیری سرخک از قبیل سقط و وزن کم هنگام تولد، در زنان غیر واکسینه در سال‌های ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۱ مشاهده گردیده است (۵).

بنابراین با توجه به اهمیت ویروس‌های سیتومگالوویروس و سرخچه در ایجاد و یا تشدید شرایط بروز سقط جنین و عدم مطالعه میزان شیوع و نقش این ویروس‌ها در سقط‌های مکرر خود به خودی خانم‌های باردار شهرستان چهرم نقش عفونت‌های ویروسی فوق‌الذکر در خانم‌های باردار شهرستان چهرم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق که یک مطالعه مورد - شاهدی می‌باشد که بر روی زنان مراجعه کننده به کلینیک زنان بیمارستان مطهری دانشگاه علوم پزشکی

جدول ۱: فراوانی و میزان شیوع سرولوژیکی آنتی بادی IgG ضد سیتومگالوویروس

و ضد ویروس سرخچه در دو گروه بیمار و شاهد

فراوانی عفونت ویروسی	بیمار (خانم با سقط مکرر)		شاهد (خانم باردار بدون سقط)		ارتباط معنی دار (P Value; OR; 95%CI)
	مثبت (درصد)	منفی (درصد)	مثبت (درصد)	منفی (درصد)	
سیتومگالوویروس	۷۸/۳۹۴	۲۶/۲۱۷	۶۲/۵۷۵	۳۷/۵۴۵	P=0.007, OR=2.17, 95%CI=1.18-4.00
سرخچه	۷۵/۹۰	۳۰/۲۵	۵۴/۲۶۵	۴۵/۸۴۵	P=0.00004, OR=3.00 95%CI=1.69-5.33

جدول ۲: پراکندگی سنی میزان شیوع سرولوژیکی آنتی بادی IgG ضد سیتومگالوویروس و ضد ویروس سرخچه در دو گروه بیمار و شاهد

گروه سنی	آنتی بادی IgG ضد سیتومگالوویروس		آنتی بادی IgG ضد ویروس سرخچه	
	بیماران مثبت دارای سقط مکرر (درصد)	شاهد مثبت فاقد سقط مکرر (درصد)	بیماران مثبت دارای سقط مکرر (درصد)	شاهد مثبت فاقد سقط مکرر (درصد)
۱۵-۲۵	۴۰/۴۲/۵	۲۰/۲۶/۷	۸/۳۰	۱۱/۳۱/۴
۲۶-۳۵	۳۳/۳۵/۲	۳۱/۴۱/۳	۷/۲۷	۱۰/۲۸/۶
بالتر از ۳۵ سال	۲۱/۲۲/۳	۲۴/۳۲	۱۱/۴۳	۱۴/۴۰

بحث

از میان اتیولوژی های مختلفی که برای ایجاد سقط مکرر خود به خودی مطرح گردیده‌اند حدود ۵ درصد از موارد را به علل عفونی اختصاص می‌دهند. از میان عوامل میکروبی، ویروس‌ها در ایجاد سقط‌های مکرر به علت ایجاد عفونت مزمن یا راجعه در دستگاه تولید مثل مادر از جایگاه مهمی برخوردار می‌باشند (۵ و ۲۰-۱۹). ویروس‌ها با استفاده از ابزارهای گوناگون در ایجاد و یا تشدید شرایط بروز سقط‌های مکرر خود به خودی نقش دارند که از آن جمله می‌توان موارد زیر را نام برد: الف - تولید مواد توکسیک با قابلیت تأثیر مخرب بر جنین و جفت، ب - تحریک تولید سایتوکاین‌های محرک پروستاگلاندین‌های مؤثر بر روی اندومتر و جفت و جنین. برای مثال تحریک تولید سایتوکین اینترلوکین ۱، بتا، اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا که در سلول‌های تروفوبلاست جفت خانم‌هایی که سقط می‌کنند، افزایش می‌یابند (۴)، ج - تولید مواد متابولیک از قبیل تعدادی از آمین‌ها و پروتئازها که با تأثیر بر روی آمینون و جفت ایجاد آمینونیت و التهاب نموده و در نتیجه منجر به پارگی زودرس کیسه‌ی آب می‌شوند، د - تحریک تولید آنتی بادی‌های ضد ویروسی که با بافت جنین و جفت واکنش متقاطع داشته و با اتصال به آن در روند طبیعی حاملگی تداخل ایجاد می‌کنند، ه - ایجاد عفونت در جفت که موجب بروز اختلال در جفت و جنین شده و عدم خون رسانی خوب به جفت باعث مرگ جنین می‌گردد و تحریک ایجاد اندومتریس ناشی از عفونت که تولید محصولات اصلی اندومتر را مهار نموده و پروتئین‌های لازم جهت لانه‌گزینی مناسب جنین را کاهش داده و بروز رسپتورهای پروژسترون در سطح اندومتر را کم می‌کند (۵، ۲۰ و ۲۱). بنابراین در این مطالعه تعیین نقش و اهمیت ویروس‌های شایعی نظیر سیتومگالوویروس و ویروس سرخچه در ایجاد و یا تشدید شرایط بروز سقط جنین مکرر در جنوب ایران مورد توجه قرار گرفت. از میان عفونت‌های ویروسی مؤثر در ایجاد سقط مکرر سیتومگالوویروس به دلیل این که در ۰/۲ تا ۲/۲

درصد از تولدهای زنده ابتلا به عفونت این ویروس تأیید شده است، از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. هنگامی که زن باردار برای اولین بار با این ویروس مواجه می‌شود، خطر انتقال ویروس به جنین نیز وجود دارد. اهمیت عفونت اولیه در دوران بارداری به دلیل بروز بیشتر عفونت‌های علامت دار مانند سقط خود به خودی یا تظاهرات کشنده زیاد است (۲۱ و ۷). مطالعات متعددی در مورد ارتباط این ویروس با بروز سقط مکرر در مناطق مختلف جهان برخلاف ایران صورت گرفته است که در زیر به مواردی از آن‌ها اشاره می‌گردد. در یک مطالعه به طور هم زمان آنتی بادی IgG و IgM در تمام ۴۲ زن باردار که دچار سقط خود به خودی شده بودند، اندازه‌گیری شد. آنتی بادی IgM در ۲۸/۵۷ درصد و آنتی بادی IgG در ۱۴/۲۸ درصد از زنان باردار مشاهده شد (۸). از طرف دیگر چندین مطالعه ارتباطی بین شیوع آنتی بادی ضد سیتومگالوویروس در بارداری و سقط جنین را مشاهده نکرده‌اند (۲۴-۲۲). در مطالعه‌ای مادرانی که سابقه سقط جنین داشتند وجود ژنوم ویروس را به روش PCR در لنفوسیت‌های خون محیطی آن‌ها جستجو کردند. در ۲/۵ درصد موارد، آنتی بادی IgM در این مادران یافت شد اما نتیجه PCR در ۶ درصد آن‌ها مثبت بود (۱۰). در مطالعه دیگر بر روی ۱۱۸ مادری که سابقه سقط داشتند، عفونت سیتومگالوویروس در ۶ بیمار (۵/۱ درصد) از نظر کشت در رده‌های سلولی و آنتی بادی IgM مشاهده شد (۱۱). در مطالعه‌ای که در ایران انجام شده است از ۱۶۵ مادری که سابقه سقط جنین داشتند آنتی بادی ضد سیتومگالوویروس در ۴/۳ درصد از این افراد یافت شد. بیشترین موارد سقط جنین در گروه سنی ۲۹-۲۵ سال بودند (۲۵). در مطالعه دیگری در ایران شیوع عفونت‌های سیتومگالوویروس را در ارتباط با سقط‌های با علت ناشناخته بررسی کردند. در ۱۲ درصد از مادرانی که سقط تکراری داشتند، عفونت سیتومگالوویروس یافت شد (۲۶). در مطالعه‌ای دیگر شیوع عفونت سیتومگالوویروس و ویروس سرخچه در ۱۵ درصد از خانم‌های با سابقه از دست دادن جنین مشاهده شد (۲۷). در مطالعه‌ای در زنانی که سابقه سقط جنین داشتند، ۹/۶ درصد از نظر IgG ضد سیتومگالوویروس مثبت بودند (۲۸). در مطالعه دیگر عفونت سیتومگالوویروس مورد مطالعه قرار گرفت و در نمونه‌های جفت، مایع آمنیوتیک و خون وجود ویروس به روش کشت بررسی گردید. از میان ۱۸۹ جنینی که بعد از سقط یا سقط خود به خودی مورد ارزیابی قرار گرفتند، در ۵۷ مورد، عفونت در مادر یافت شد و میزان انتقال داخل رحمی در حدود ۲۰/۶ درصد بود (۲۹). در مطالعه‌ای اسکیلد و همکاران ارتباط میان سطح آنتی بادی IgG، IgM بر علیه سیتومگالوویروس و مرگ داخل رحمی جنین را بررسی کردند که ۷۲ درصد گروه بیمار و ۶۹ درصد گروه شاهد از نظر وجود IgG مثبت بودند (۳۰). در حالی که در مطالعه دیگر ۹ درصد زنان با عفونت اولیه و ۳ درصد با عفونت مجدد دچار سقط شدند (۳۱). پترسون و همکاران موارد مرگ داخل رحمی جنین را با انجام PCR بر روی نمونه‌های جفت و بافت‌های جنینی مورد بررسی قرار دادند و از ۵۲ نفر، ۳ نفر از نظر سیتومگالوویروس مثبت بودند (۳۲). چانگ و همکاران وجود DNA سیتومگالوویروس را در جفت ۴ مورد از ۳۱ مورد مرگ داخل رحمی و ۱ مورد از ۷۷ مورد گروه کنترل پیدا کردند (۳۳). با توجه به مطالعات گذشته در این بررسی ۷۸/۳ درصد از ۱۲۰ خانم با سقط مکرر و ۶۲/۵ درصد از خانم‌های باردار بدون سابقه سقط از نظر وجود آنتی بادی IgG بر علیه سیتومگالوویروس مثبت بودند. شیوع آنتی بادی بر علیه سیتومگالوویروس در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی دار

یونان بر روی خانم‌های حامله که واکسن سرخچه را به مدت کوتاهی قبل از حاملگی و یا در حین حاملگی دریافت کردند خطر آلودگی به عفونت و ویروس سرخچه ۵-۱۰ درصد گزارش شد. همچنین از ۳۴۳ مادر بارداری که در این مطالعه واکسن زده بودند، ۱۴۵ نفر سقط درمانی انجام دادند (۳۷). دو تحقیق دیگر نیز احتمال خطر عفونت جنینی و سقط ناشی از آن در پی استفاده از واکسن سرخچه را ۵-۱۰ درصد گزارش کردند (۳۸-۳۹). در این مطالعه نیز ۷۵ درصد از خانم‌های با سابقه سقط مکرر خود به خودی و ۵۴/۲ درصد از گروه شاهد از نظر وجود آنتی بادی IgG ضد ویروس سرخچه مثبت بودند. شیوع آنتی بادی ضد ویروس سرخچه در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد بود و این تفاوت از نظر آماری کاملاً معنی دار بود. این نتایج بر اهمیت بالای ویروس سرخچه در ایجاد شرایط بروز سقط مکرر خود به خودی در خانم‌های بیمار در مقایسه با افراد سالم تأکید دارد.

نتیجه گیری

شناسایی شیوع بالاتر آنتی بادی ضد سیتومگالوویروس و ضد ویروس سرخچه در خانم‌های باردار با سابقه سقط مکرر خود به خودی در مقایسه با گروه مادران بدون سابقه سقط می‌تواند بر اهمیت نقش عفونت‌های ویروسی فوق در ایجاد و یا تشدید شرایط بروز سقط مکرر تأکید داشته باشد که تأیید این نظریه به انجام مطالعه در جمعیت وسیع‌تر و استفاده از روش‌های آزمایشگاهی دقیق‌تر نیازمند است.

References

1. Karimzadeh Meibodi MA, Taheripناه R. Infectious agents in RSA. *Journal of Reproduction and Fertility*. 2000;1(2):88. [Article in Persian]
2. Nadushan HH, Mirahmadian M, Aflatounian A, Akbariasbagh F. The role of natural killer cells in recurrent spontaneous abortion. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Science*. 2004;12(2):52-59. [Article in Persian]
3. Simpson JL, Mills JL. Infectious abortions. *Hum Reprod*. 1996;11(3):668-672.
4. Paul R. Microbiology relevant to recurrent miscarriage. *Clin Obstet & Gynecol*. 1994; 37(3):722-729.
5. Key C. Infertility evaluation and treatment. 1th ed. 1995.P.241-243.
6. Mirzaie F, Arabzadeh SA, Jeihuni Sh, Molaie HR. Comparison of the frequency of CMV and Parvo B19 infections in intrauterin fetal death and normal pregnancy. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 2008;15(4):273-281. [Article in Persian]
7. Fallahi SH, Ravanshad M, Kenarkohi O, Mohammad Karimi A. The prevalence of anti-CMV antibodies in women with spontaneous abortion Kosar Ilam Hospital in 1386-1387. *Modares Journal of Medical Sciences*. 2009;12(4):39-43. [Article in Persian]
8. Weber B, Opp M, Born HJ, Langenbeck U, Doerr HW. Laboratory diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection sing polymerase chain reaction and shell vial culture. *Infection*. 1992;20(3):155-157.
9. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*. 1992;326(10):663-667.
10. Rahimi MK, Dolati M, Arshadi AA, Chaichian Sh, Moosavi L. Comparative study of tissue culture and ELISA methods for cytomegalovirus infection diagnosis in abortions. 2008;18(2) :107-111. [Article in Persian].
11. Rubella and Congenital Rubella Syndrome (CRS), WHO; 2009. Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/rubella/en/index.html
12. Anne Gershon A. Rubella Virus (German Measles), In: Mandell, Douglass and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Churchill Livingstone, USA: 2010.P. 2127-2132.
13. Park K. Rubella, In: Park's textbook of Preventive and Social Medicine, Bhandot Publishers, India: 2009.P.138-140.
14. Azarkar Z, Afshar M, Hossaini SM. Determination of ru-

نشان می‌داد که این موضوع نشانگر نقش تأثیرگذار سیتومگالوویروس در بروز سقط در این افراد در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد. ویروس دیگری که می‌تواند به دلیل نقش مؤثر در آلوده سازی خانم‌های باردار و ایجاد سندرم سرخچه مادرزادی در جنین و نوزاد گردد، ویروس سرخچه است که هنگامی که در حاملگی و خصوصاً در ۱۱ هفته‌ی اول اتفاق افتد تا ۹۰ درصد می‌تواند منجر به محدودیت رشد داخل رحمی، مرده زایی و سقط خود به خودی شود (۳۴). بیشتر مطالعات گذشته بر اهمیت بروز این عفونت در مادران باردار و بروز نقص‌های جنینی و نوزادی و تأثیر استفاده از واکسن ضد ویروس سرخچه در پیشگیری از بروز این علائم متمرکز شده‌اند و کمتر به بررسی میزان نقش این ویروس در تشدید شرایط بروز سقط‌های خود به خودی پرداخته‌اند. واکسن ضد این ویروس نیز باید با مراقبت‌های زمانی به خانم‌های باردار تزریق گردد (۵). در مطالعه‌ای که بر روی ۴۰۶ مادر باردار که واکسن ضد این ویروس دریافت کرده بودند در مقایسه با ۴۹۳ خانم بارداری که این واکسن را دریافت نکرده بودند انجام شد، در ۵۸ نفر علائم عفونت ویروس سرخچه مشاهده شد. از این تعداد در ۳۹ نفر (۱۱ فرد واکسینه نشده و ۲۸ مادر واکسینه) سقط مرتبط با عفونت این ویروس نشان داده شد (۵). در مطالعه‌ای دیگر مشخص گردید که ۲۲/۷ درصد از خانم‌های باردار که در سه ماهه‌ی اول به سرخچه مبتلا شده بودند، نوزاد سالم به دنیا آوردند. این میزان برای سه ماهه‌ی دوم ۶۶/۷ درصد و برای سه ماهه‌ی سوم ۱۰۰ درصد بود (۳۵). در مطالعه دیگری که در آمریکا بعد از واکسینه شدن بر علیه سرخچه در بارداری انجام شد فقط یک نوزاد مبتلا به سرخچه مادرزادی وجود داشت و ۲۴۰ مورد سقط وجود داشت (۳۶). در تحقیق دیگری که در

- bella antibody titer in women of reproductive age, Birjand, 2001-2002. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Science*. 2005;12(4):41-64. [Article in Persian]
15. Center for disease control. Measles, Mumps, and Rubella, vaccine use and strategies for elimination of measles rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendation of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 1998;47:1-64.
16. National program to eliminate measles and congenital rubella in the Islamic Republic of Iran, Ministry of Health and Medical Education Department Center for Disease Control vaccine-preventable diseases, University of Medical Sciences, 2003.
17. Abediyan K, Khani S, Shah Hosseini Z, Yazdan Panah A. MR vaccine during pregnancy is associated with adverse outcomes [To the national vaccination program for MR in 2003]. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2007;17(58):108-110. [Article in Persian]
18. Ebadi P, Solhjoo K, Bagheri K, Eftekhar F. Seroprevalence of toxoplasmosis in women with recurrent spontaneous abortion in comparison with normal delivery. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*. 2011;9(1):33-37. [Article in Persian]
19. Kenneth JR. *Kistner's Gynecology*. 6th ed. Principles and practice 1990. 1995.P.330-365.
20. Shearer WT, Reuben J, Lee BN, Popek EJ, Lewis DE, Hammill HH, et al. Role of placental cytokines and inflammation in vertical transmission of HIV infection. *Acta Paediatr suppl*. 1997;421:33-38 Review.
21. 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):265-268.
22. Ione R, Fomda BA, Thokar M, Wani T, Kakru D, Shaheen R, et al. Seroprevalence of Cytomegalovirus (CMV) in Kashmir valley-a preliminary study. *JK-Practitioner*. 2004;11(4):261-262.
23. 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):245-256.
24. Szkaradkiewicz A, Pieta P, Tułeczka T, Breborowicz G, Słomko Z, Strzyzowski P. The diagnostic value of anti HPV – B19 antiviral antibodies in studies on causes of recurrent abortion. *Gynekol. Pol*. 1997;68(4):181-186.
25. Dehghani Firoozabadi R, Klantar SM. Cytogenetic analysis in couples with recurrent spontaneous abortion. *Iranian J Reprod Med*. 2006;1:13-17. [Article in Persian]
26. Sayed Zaki M, Goda H. Prevalence of Parvovirus B19, herpes simplex virus 2 and cytomegalovirus virologic markers in maternal serum for diagnosis of unexplained recurrent abortions. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:956-960. [Article in Persian]
27. Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;91:307-315.
28. Ahmed MU. Role of cytomegalovirus in reproductive losses among women of child bearing age in our population. *Am J Reprod Immunol*. 1994;22:1-3.
29. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*. 2001;21:362-377.
30. Eskild A, Jennum PA, Bruu AL. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(11):1034-1041.
31. Yow MD, Williamson DW, Leads LJ, Thompson P, Woodworra RM, Walmus BF. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(5):1189-1195.
32. Petersson K, Norbeck O, Westgren M, Broliden K. Detection of parvovirus B19, cytomegalovirus and entrovirus infections in cases of intrauterine fetal death. *J Perinat Med*. 2004;32(6):516-521.
33. MA YY. Effects of cytomegalovirus infection in pregnant women to fetuses: study with DNA-DNA hybridization method. *Chinese J Obstet Gynecol*. 1992;27:355-358.
34. Hatami H, Mansouri F, Mehrabi Y, Namdari H. Seroepidemiological study and vaccine efficacy of rubella in girls at marriage: Kermanshah, Iran, 2006. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 1388;9(4):283-291. [Article in Persian]
35. Barbara K, Hackly CNM, MS. Immunization in pregnancy. *J Nurse*. 1999;44(2):106-114.
36. Fleet WF, Vaughn W, Lotkowitz YR. Gestational exposure to rubella vaccines. A population surveillance study. *Am J Epidemiol*. 1975;101(3):220-230.
37. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunization in Greece. Retrospective survey and systematic review. *BMJ*. 1999;319:1462-1467.
38. Minussi L, Mohrdeick R, Bercini M, Ranieri T, Sanseverino MT, Momino W. Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. *Reprod Toxicol*. 2008;25(1):120-23.
39. Modlin JF, Herrmann K, Brandling-Bennett AD, Edins DL, Hayden GF. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Engl J Med*. 1976;294(18):972-974.



Original Article

Seroprevalence of CMV and Rubella in Women with Recurrent Spontaneous Abortion in Comparison with Normal Delivery

Ebadi P^{1*}, Yaghobi R³, Eftekhari F², Bagheri K¹

1- Department of Biochemistry, Faculty of medicine, Islamic Azad University, Kazerun branch, Kazerun, Fars, Iran.

2- Jahrom University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Gynecology Department, Jahrom, Fars, Iran.

3- Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Fars, Iran.

Abstract

Background & Objective: Recurrent spontaneous abortion occurs by different etiological causes including viral infections. Cytomegalovirus and rubella infections can cause or promote the recurrent fetal loss. Cytomegalovirus is one of the important viral infections which may play a role in recurrent spontaneous abortion. Also, rubella virus infection can induce abortion especially in the first trimester of pregnancy. Thus, in this study the prevalence of anti-cytomegalovirus and rubella IgG antibody are measured in both pregnant women with and without recurrent spontaneous abortion.

Materials & Methods: A case-control study was carried out on 120 women who had a history of unexplained recurrent spontaneous abortion and 120 pregnant women with normal delivery as controls. Serum samples from each group were collected and anti-cytomegalovirus and rubella IgG antibody were assayed by ELISA methods.

Results: Anti-cytomegalovirus antibody was diagnosed in 94 and 75 of each group of patients or controls respectively. The Significant differences are as follows ($P=0.007$; $OR=2.17$; $95\%CI=1.18-4.00$). Also, Anti-rubella antibody was diagnosed in 90 and 65 of 120 patients or controls, respectively. The significant differences are ($P=0.00004$; $OR=3.00$; $95\% CI=1.69-5.33$) when compared with each other.

Conclusion: Based on the high prevalence of cytomegalovirus and rubella infection in our community, especially in pregnant women, also according to this study, the significant differences were found between the prevalence of these viruses in pregnant women with recurrent abortion and pregnant women without the history of abortion. To reach to a concrete conclusion, further studies with larger population should be carried out.

Keywords: Cytomegalovirus, Rubella, Recurrent spontaneous abortion.

* **Corresponding author:** Ebadi Padideh, Department of Biochemistry, Faculty of medicine, Islamic Azad University, Kazerun branch, Kazerun, Iran.

Fax: +987212230508

E-mail: Padideh_ebadi@yahoo.com