

## مقاله خود آموزی

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله ۱/۵ امتیاز به متخصصین داخلی، کودکان، زنان و زایمان و پزشکان عمومی تعلق می‌گیرد

### مروری بر تشخیص عفونت‌های ویروسی جنین، قبل و بعد از تولد

علی مرادی جوشقان\*<sup>۱</sup>، شکوه احمدی<sup>۲</sup>، سعید متولی زاده اردکانی<sup>۳</sup>، شعله زکبانی<sup>۴</sup>

میکروسفالی، آسیت، نشست مایع جنب و پریکار و هیدروپس‌های با منشأ غیرایمنی شوند. شناخت بیولوژی این ویروس‌ها، راه‌های انتقال و روش‌های تشخیص آن در مادر و جنین نقش بسزایی در جلوگیری از ابتلای جنین به عفونت دارد. روش‌های متعددی از بیولوژی ملکولی در خدمت تشخیص عوامل عفونی و از جمله ویروس‌ها درآمده‌اند مانند تکنیک PCR (Polymerase Chain Reaction) که قادر به تشخیص هر نوع اسید نوکلئیک مربوط به پاتوژن در نمونه‌های آزمایشگاهی می‌باشد. در زمینه نمونه برداری از جنین تکنیک‌های مختلف مانند Amniocentesis، Chorionic Villus Sampling (CVS) و Fetal Blood Sampling یا Cordocentesis وجود دارند که به سرعت در حال پیشرفت و گسترش می‌باشند.

**واژه‌های کلیدی:** ویروس، عفونت مادرزادی، تشخیص پیش از تولد، آمنیوسنتز

#### مقدمه

روش‌های نمونه برداری از جنین جهت آزمایشات تشخیصی: آمنیوسنتز: این روش ابتدا توسط Bevis در سال ۱۹۵۲ معرفی گردید. در سال‌های بعد آمنیوسنتز جهت تشخیص نقایص ژنتیکی جنین مانند هموگلوبینوپاتی و نقایص آنزیمی کاربرد یافت. در

#### اهداف

- شناسایی و شرح انواع عفونت‌های ویروسی و تأثیر آن بر جنین و راه‌های تشخیص آنها  
- ارتقای سطح آگاهی جامعه نسبت به شناخت بیولوژی برخی ویروس‌ها، راه‌های انتقال و روش‌های تشخیص آن در مادر و جنین

#### چکیده

عفونت‌های مادرزادی مهمترین عوامل تهدید کننده سلامت جنین در انسان هستند که اکثریت آنها توسط عوامل ویروسی ایجاد می‌شوند. ویروس‌ها از جمله مسری‌ترین عوامل عفونی بوده و ابتلا مادر قبل و یا در حین بارداری به یکی از این عوامل جنین را در ریسک بالای ابتلا به آن قرار می‌دهد و از آنجایی که تشخیص و درمان آنها مشکل است، پیشگیری از ابتلا، امری حیاتی در حفظ سلامت مادر و جنین می‌باشد. ویروس‌ها می‌توانند موجب سقط جنین، مرگ داخل رحمی و بسیاری از عوارض دیگر از جمله اختلال رشد، تغییرات حجم مایع آمنیوتیک، کلسیفیکاسیون داخل جمجمه‌ای و کبدی، هیدروسفالی و

\* نویسنده مسئول: کارشناس ارشد ویروس‌شناسی - استیتو پاستور ایران  
تلفن: ۰۲۶۱-۶۱۰۲۹۹۹  
E-mail: amoradij@yahoo.com

۲،۴- کارشناس مامایی

۳- پزشک - MPH

۲،۳،۴- معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت

نماید. شیوع ابتلا داخل رحمی به این ویروس بین ۰/۲ تا ۲/۲ درصد در کودکان زنده به دنیا آمده است که به همین علت این ویروس را مهمترین عامل عفونتهای مادرزادی در ایالات متحده می دانند(۴).

اگر مادر به عفونت اولیه مبتلا گردد در ۴۰ تا ۵۰ درصد موارد جنین نیز آلوده می شود و اگر مادر به عفونت عود شده مبتلا شود احتمال آلودگی جنین ۱٪ است.

**علائم کلینیکی عفونت CMV:** عفونت مادرزادی با CMV در ۹۰٪ موارد بدون علامت است و در باقی موارد علایمی مانند هپاتواسپلنومگالی، زردی، میکروسفالی، کری، کوریوریتینیت، کلسیفیکاسیون مغز و متعاقب آن ناتوانی ذهنی دیده می شود. سندرم منونوکلئوز همراه با لنفوسیتوز و تست های غیرطبیعی فعالیت آنزیم های کبدی از سایر علائم آزمایشگاهی هستند. این ویروس مهمترین عامل قطع عملکرد عصب حسی شنوایی است که ممکن است در نوزاد مبتلا در نبود سایر علائم تشخیص داده نشود.

**تشخیص عفونت CMV در مادر:** در مادر IgM اختصاصی ضد CMV معمولاً ۴ تا ۸ روز بعد از عفونت اولیه ظاهر می شود اما می تواند به صورت دوره ای بالا رفته و یا با تیتراژ پایین تا سالها باقی بماند. اگر زنی در دوره بارداری آنتی بادی ضد CMV نداشته باشد، به عفونت اولیه با این ویروس حساس می باشد. اگر تیتراژ پایینی از IgG اختصاصی ضد CMV در خون مادر باشد، بدین معنی است که یا در گذشته دور دچار عفونت بوده و یا به عفونت اولیه جدید مبتلا است که نمونه سرم چند هفته بعد این دورا از هم تفکیک می نماید(۵).

**تشخیص پیش از تولد عفونت CMV در جنین:** در حال حاضر روش استاندارد در تشخیص عفونت CMV مادرزادی جداسازی ویروس در کشت سلول و یا تشخیص DNA ویروس از نمونه مایع آمنیوتیک جنین است(۶). تحقیقات در جداسازی ویروس از خون جنین تاکنون ناموفق بوده اما تشخیص DNA ویروس در مایع آمنیوتیک از طریق PCR روش بسیار حساسی می باشد(۷). بعضی عوامل در ایجاد پاسخ منفی کاذب نقش دارند از جمله نمونه برداری زودهنگام و همچنین نمونه برداری قبل از هفته ۲۱

ابتدا برداشت مایع آمنیوتیک جنین به صورت تصادفی صورت می گرفت اما امروزه این عمل به طور همزمان و تحت کنترل تصویربرداری اولتراسونوگرافی انجام می شود. مقدار ۵ تا ۱۰ درصد (حداکثر ۳۶ میلی لیتر) از مایع آمنیوتیک را در فاصله هفته های ۱۵ تا ۲۰ عمر جنین می توان برداشت نمود. ریسک مرگ و میر جنین در این عمل حدود ۱٪ است که نشت مایع آمنیوتیک و خونریزی واژینال از جمله خطرات احتمالی آن است(۱).

**CVS:** اولین بار در دهه ۱۹۶۰ عمل Transcervical CVS انجام شد که به علت ریسک بالای مرگ جنین (۳ تا ۵ درصد) پیشنهاد شد انجام آن تحت کنترل همزمان با سونوگرافی باشد. در این تکنیک از جفت (Placenta) و در تکنیک Transabdominal CVS از خود جنین نمونه برداری انجام می گردد. Transcervical CVS بین هفته های ۷ تا ۱۲ عمر جنین انجام می شود و جهت تشخیص نقایص متابولیکی مادرزادی پیش از تولد معمول ترین روش است. مواردی از منع انجام این آزمایش وجود دارد از جمله واژینیت، اسپاسم واژن (Vaginismus) و بارداری دوقلوئی که در آنها باید از روش Transabdominal CVS استفاده نمود.

**Cordocentesis:** در سال ۱۹۸۵ Daffos و همکاران(۲) روش نمونه گیری از خون جنین را از طریق بند ناف (Umbilical cord) معرفی کردند. این عمل معمولاً بعد از ۱۷ هفتهگی پیشنهاد می شود. مقدار ۱ تا ۸ میلی لیتر از خون جنین برداشت و آزمایش می گردد. این نمونه خون نبایستی با نمونه خون مادر در هنگام برداشت آمیخته شود. مرگ جنین در بعد از این عمل ۱/۷ تا ۱/۹ درصد در دو مطالعه مختلف بوده(۲،۳) که عوامل دیگری غیر از خود تکنیک نیز در آنها دخیل بوده اند.

### تشخیص عفونتهای ویروسی در جنین

**CMV (سایتومگالوویروس):** ویروس سایتومگال یک DNA ویروس دارای ژنوم دو رشته ای و از خانواده هرپس ویروس است. به دنبال عفونت اولیه تا ماهها و حتی سالها از بدن دفع گردیده و قابلیت سرایت دارد. معمولاً دارای دوره نهفتگی (Latency) است و می تواند دوباره فعال شده و ایجاد بیماری

بزاقت فرد آلوده (Airborn Transmission) ایجاد می‌شود. با بهبود علایم بیماری ویروس خود را در Dorsal Root Ganglia یا عقده عصبی پشتی پنهان ساخته و به شکل غیرفعال در می‌آید. زونا که زوستر Shingles نیز خوانده می‌شود به واسطه فعال شدن مجدد ویروس مخفی شده ایجاد می‌شود. زونا به صورت بروز راشهای وزیکولار سطح پوستی و در امتداد یک عصب حسی مشخص می‌شود.

**تظاهرات کلینیکی بیماری در جنین:** اگر زن بارداری در نیمه اول دوره بارداری مبتلا به آبله مرغان شود جنین او نیز دچار عفونت می‌گردد. اولین بار Lafart و Lynch (۱۲) در ۱۹۴۷ موردی را گزارش کردند که در آن زن بارداری در طول هفته هشتم بارداری دچار آبله مرغان شده بود. نوزاد به دنیا آمده از این زن دچار هیپوپلازی استخوان و آتروفی چشم و هیدروسفالی بود. نوزاد در گزارشات بعدی سندرم Scarring پوست، هیپوپلازی دستها و پاها، چشم و آسیب مغزی را نشان داد. معمولاً آتروفی یکی از اندام‌های تحتانی که اغلب پا است به نام Peg leg دیده می‌شود. عفونت مادر اگر در ۲۰ هفته اول بارداری رخ دهد تقریباً در ۲٪ موارد این سندرم مشاهده می‌شود و استفاده از ایمنوگلوبولین ضد ویروس VZIG در این حالت ریسک عفونت جنین را کاهش نمی‌دهد. زونا در مادر باردار خطرات خیلی کم و حتی بدون خطر برای جنین است (۱۳).

**تشخیص:** آبله مرغان مادر با معاینه پوست بدن قابل تشخیص است و نیاز به تست‌های اختصاصی تشخیص ویروس ندارد. اما به روش کلاسیک می‌توان ویروس را از مایع وزیکولهای سطح پوست جدا نمود. تشخیص DNA ویروس در مایع وزیکول نیز روش مطمئن دیگری است (۱۴).

**تشخیص قبل از تولد:** روش‌های PCR و کشت ویروس در این زمینه محدودیت‌هایی دارند. در فراگیرترین مطالعه تا به امروز (۱۵) از ۱۰۷ زن باردار مبتلا به آبله مرغان آمیوستتوز انجام شده و با روش‌های کشت و PCR ارزیابی گردیدند. از ۱۰۷ نفر تنها ۹ نفر در PCR مثبت بودند که از بین آنها تنها ۲ نفر در کشت جواب مثبت داشتند. اما در هیچکدام از نمونه‌های خون جنین IgM ضد ویروس ردیابی نشد. از ۹ نمونه مثبت در PCR تنها ۲

که حساسیت خیلی کمی در تشخیص دارد (۸،۹). اگر بین نمونه‌برداری و آزمایش فاصله زمانی طولانی رخ دهد آزمایش PCR بر کشت ویروس ارجحیت دارد.

**تشخیص بعد از تولد:** بهترین راه تشخیص عفونت CMV در نوزاد تازه به دنیا آمده کشت و جداسازی ویروس در هفته اول تولد است. اگر وجود عفونت بعد از هفته دوم ثابت شود معلوم نیست مربوط به عفونت داخل رحم بوده باشد. نوزاد دارای عفونت مادرزادی مقدار زیادی ویروس از طریق ادرار دفع می‌نماید که به کشت ویروس سریعاً جواب می‌دهد. سطح دفع ویروس از طریق ادرار (Viruria) تا ۹ ماه ثابت می‌ماند. تشخیص ویروس در ادرار از طریق PCR نیز به خوبی جواب می‌دهد. همچنین کشت ویروس از نمونه بزاق از نظر حساسیت با کشت ادرار قابل رقابت است (۱۰).

ردیابی IgM ضد CMV در خون نوزاد حساسیت لازم را ندارد. اما بهترین تست سرولوژی در این زمینه RIA است که حساسیت ۸۹٪ و اختصاصیت ۱۰۰٪ دارد (۱۱). یک تست سرولوژی تشخیص CMV مادرزادی حتماً باید با کشت ویروس تأیید شود.

**واریسلا - زوستر (آبله مرغان - زونا) یا VZV: VZV** یک ویروس هرپس انسانی است. عفونت اولیه توسط آن به نام آبله مرغان (واریسلا) یک بیماری مسری است. علایم اولیه آبله مرغان شامل تب، بی‌قراری، سردرد و درد ناحیه شکم است که در ۵۰٪ موارد حدود ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از بروز علایم یاد شده، راش‌های پوستی ظاهر می‌شوند. این راشها (گزانتها) در پوست سر و صورت و یا بر روی بدن ظاهر می‌شوند. راش‌ها ابتدا نقاط قرمز رنگی هستند که ظرف چند ساعت به وزیکول‌های حاوی مایع (تاول مانند) تبدیل شده که شدیداً با احساس خارش همراه هستند. سپس ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد وزیکول‌ها خشک شده و به صورت Crust در می‌آیند. چنین جراحاتی ممکن است در مخاط دهان، ملتحمه چشم و واژن نیز ایجاد شوند. ۱ تا ۲ روز قبل از بروز راش‌ها و ۴ تا ۵ روز بعد از آن، عامل بیماری به اطرافیان خود انتقال می‌دهد. آلودگی به ویروس از طریق استنشاق ذرات

مورد سندرم آبله مرغان مادرزادی را نشان دادند که یکی از آنها در هفته ۲۴ سقط شد و اتوپسی جنین وجود عفونت آبله مرغان در جنین را تأیید کرد. جنین دیگر با میکروفتالمی دوطرفه به دنیا آمد و در ۴ سالگی به زونا مبتلا گردید. نتیجه گرفته می شود که PCR مثبت قویاً عفونت VZV مادرزادی را تأیید می کند اما مستقیماً قادر به پیش گویی وجود سندرم آبله مرغان مادرزادی در بعد از تولد نیست. لذا می بایست از طریق US و یا MRI اعضایی از جنین مانند دست ها و پاها و ساختمان مغز و چشم ها به دقت بررسی گردند. PCR منفی مایع آمنیوتیک به شکل مطلوبی قادر به رد بیماری است. پیشنهاد کلی این است که در تمام موارد عفونت آبله مرغان در مادر، اگر جنین در بررسی های اولیه نرمال است در هفته های ۸ تا ۱۰ بعد از عفونت، مادر مجدداً بررسی گردد.

**تشخیص بعد از تولد:** تشخیص اینکه آبله مرغان نوزاد تازه به دنیا آمده مادرزادی است یا نه تا حدودی مشکل است چون بعد از تولد ویروس به مدت زیادی از بدن دفع نمی شود و کشت ویروس در این مورد منفی است.

**هرپس سیمپلکس ویروس (HSV):** هرپس ویروس های نوع انسانی شامل تیپ های ۱ و ۲ هستند که قرابت زیادی باهم دارند. تیپ ۱ (HSV-1) با تروپسم ازوفارنکس (حلق و دهان) و تیپ ۲ (HSV-2) با تروپسم مخاط دستگاه تناسلی مشخص می شوند. هر دو تیپ هرپس ویروس ها قادرند عفونت نهفته (Latent) ایجاد کنند. عفونت با HSV-1 در اکثر کودکان مشاهده می شود ولی HSV-2 چون با انتقال تناسلی همراه است معمولاً در بعد از دوره بلوغ ایجاد عفونت می کند. اگر در طی بارداری مادر به عفونت با HSV-2 مبتلا گردد جنین در خطر بالای ابتلا به عفونت قرار می گیرد. اما کسب عفونت در داخل رحم کمتر شایع است و اغلب تشخیص داده نمی شود.

**عفونت مادرزادی با HSV:** اثرات ایجاد شده توسط HSV-2 در جنین بسیار شبیه VZV است. در مطالعه ای South و همکارانش (۱۶) سندرم HSV را برای اولین بار شرح دادند. در این مطالعه تعداد ۱۳ نوزاد به دنیا آمده با عفونت داخل رحمی

HSV-2 مورد بررسی قرار گرفتند. آنها تأیید کردند که بیشتر عفونت های HSV در نوزادان در اثر تماس با ترشحات تناسلی مادر در هنگام زایمان کسب می گردد. بعضی نوزادان نیز در داخل رحم با بعضی حالات غیر طبیعی دیده شده اند که این نشان می دهد عفونت را قبل از تولد در رحم کسب کرده اند.

مکان های اصلی درگیری در نوزادان آلوده به HSV پوست، چشم ها و CNS بوده است. از ۱۳ نوزاد آلوده ۱۲ تنی آنها جراحی در پوست داشتند که در ۸ تا آنها وزیکول های پوستی مشاهده شد. ۴ تنی دیگر دارای اسکار (جای زخم) در پوست سر، صورت، روی بدن و دستها و پاها بودند. در دو نوزاد اختلالات سیستم مرکزی اعصاب مشاهده شد که در آنها میکروسفالی شایع ترین علامت بود. هیدرانسفال (آتروفی مغز) از دیگر علایم است. بسیاری از علایم نورولوژیک این عفونت شبیه VZV مادرزادی است. از علایم عفونت چشم میکروفتمالی و کوریوریتیت می باشد.

**عفونت در نوزاد:** نوزاد دچار عفونت HSV چه آنرا قبل از زایمان و یا در حین زایمان کسب کرده باشد علایم بیماری را در ماه اول زندگی نشان می دهد که اکثراً در پایان هفته اول و اوایل هفته دوم می باشد. در ۷۵٪ این موارد وزیکول های پوستی در نوزاد دیده می شود.

عفونت نوزاد تازه متولد شده به این ویروس ۳ بخش مجزا را شامل می گردد:

- بیماری محدود به پوست، چشم و سطوح مخاطی (۴۰٪)
- بیماری محدود به سیستم اعصاب مرکزی (CNS) (۳۵٪)
- بیماری منتشر (۲۵٪) (۱۷)

تنها نوع محدود به پوست، چشم و مخاطات است که تظاهرات کلینیکی بارز و مشخص داشته و به راحتی قابل تشخیص می باشد. بیماری سیستم اعصاب مرکزی (CNS) اغلب در طول هفته سوم زندگی به شکل مشخص در می آید. کودکان مبتلا به این عارضه ممکن است همراه با جراحات پوستی و یا بدون آن باشند. مایع نخاعی دارای پلئوسیتوز لنفوسیتیک بوده و الکتروانسفالوگرام و تصاویر CNS در آنها غیرطبیعی می باشد. نوزادان با بیماری منتشر ممکن است تصویر کلینیکی مبنی بر

آئروسل آلوده به ویروس می‌باشد. این ویروس ترجیحاً در سلول‌های فعال در حال تقسیم مانند پیش سازهای رده اریترئوئید سلول‌های خونی تکثیر می‌کند. ۳۰ تا ۵۰ درصد زنان در سن بارداری شواهدی از عفونت با این ویروس را دارند. دوره کمون بیماری ۴ تا ۲۰ روز است. مهمترین بیماری ایجاد شده در کودکان در عفونت با این ویروس اریتما اینفکتیوزوم یا بیماری پنجم است. عفونت در بالغین اغلب بدون علامت است. حدود ۶ تا ۸ روز بعد از تماس با ویروس ویرمی رخ می‌دهد و ۴ تا ۷ روز ادامه می‌یابد. حدود ۱۶ روز پس از تماس با ویروس راش‌های پوستی بروز می‌کنند یعنی ۸ روز بعد از ویرمی.

گزارش از صورت شروع شده و گاهی به ته و دست و پاها نیز می‌رود. ۲ تا ۳ هفته بعد از تماس با ویروس هماتوکریت خون کاهش نشان می‌دهد. از دیگر تظاهرات آرتریت است که در ۸۰٪ بالغین و در ۱۰٪ کودکان آلوده دیده می‌شود. عفونت جنین با این ویروس منجر به هیدروپس فتالیس و مرگ جنین می‌شود. در مطالعه‌ای معلوم شد که ۱۸ درصد موارد هیدروپس با منشا غیرایمنی و بدون علل دیگر مربوط به این ویروس می‌باشد. حالت هیدروپس مربوط به ایجاد آنمی در جنین توسط ویروس است. اگر تا ۸ هفته بعد از عفونت، هیدروپس و آنمی در جنین مشاهده نشود احتمال بروز آنها در بعد از ۸ هفتگی غیرمحتمل است. بدین منظور در صورت در معرض قرار گرفتن مادر با ویروس و یا عفونت با ویروس می‌بایست از طریق اولتراسونوگرافی جنین به طور مرتب به مدت ۴ تا ۸ هفته بررسی گردد.

عفونت در افراد بالغ به این ویروس می‌تواند دو دوره علامتدار را شامل شود: ۱- تب، بی‌قراری و یکسری از علایم شبیه آنفلوآنزا (Flu-like) که در طول دوره ویرمی رخ می‌دهد. ۲- راش که ۱۶ تا ۱۸ روز بعد از تماس با ویروس رخ می‌دهد. مطالعه دیگری (۲۰) احتمال آلوده شدن جنین در صورت عفونت در مادر حدود ۲۷٪ محاسبه شده و احتمال مرگ جنین بین ۱ تا ۱۹ درصد متغیر بوده است. خطر مرگ جنین در ۲۰ هفته اول عمر جنین بسیار بالا می‌باشد.

**تشخیص:** این ویروس در آزمایشگاه قابل کشت نیست و تست‌های معمول تشخیص محدود به سرولوژی، Dot blot

عفونت Sepsis باکتریایی داشته باشند. همچنین پنومونیت، هپاتیت و شواهدی از انعقاد داخل عروقی منتشر یا DIC ممکن است دیده شود.

**تشخیص:** تشخیص عفونت HSV پیش از تولد به درستی مطالعه نشده است اما تشخیص آن مشکل نیست. استفاده از اولتراسونوگرافی قادر است بعضی ناهنجاریهای جنینی در اثر این ویروس را ردیابی نماید. ویروس را نیز می‌توان با کشت مایع آمنیوتیک به دست آورد و یا از طریق PCR وجود DNA ویروس را اثبات کرد.

عفونت داخل رحمی HSV را می‌توان به واسطه وجود ضایعات فیزیکی و تاریخ بروز ضایعات بعد از تولد از عفونت بعد از زایمان تفریق داد. ویروس HSV-2 را می‌توان از کشت ضایعات پوستی بر روی بدن که در زمان تولد و یا ظرف ۲ روز بعد از تولد ایجاد می‌شوند به دست آورد. اگر وزیکول‌های سطح پوستی تازه نباشند می‌بایست سطح Igm ضد HSV در خون نوزاد در طول هفته اول اندازه‌گیری شود که به تشخیص عفونت داخل رحمی کمک می‌کند.

در فرم منتشر بیماری، خون مکان مناسبی برای جداسازی ویروس است مخصوصاً اگر جراحات پوستی مشخص نباشد. توانایی PCR در تشخیص ویروس از نمونه‌های خون تا به حال به طور کامل مشخص نشده است. در یک مورد مطالعاتی (۲۰) در ۳ بیمار یکی با بیماری منتشر، یکی با عفونت CNS و دیگری با عفونت پوست، چشم و مخاطات، DNA ویروس با تست PCR تشخیص داده شد. بیشترین تجربه در تشخیص HSV از طریق PCR در نوزادان آزمایش بر روی نمونه مایع مغزی نخاعی (CSF) بوده است (۱۸، ۱۹). در مطالعه‌ای دیده شده که در کودکان با بیماری سیستم اعصاب مرکزی ۷۶٪، با بیماری منتشر ۹۶٪ و با بیماری محدود به پوست، چشم و مخاطات ۲۴٪ آزمایش PCR از CSF آنها مثبت بوده است. لذا یک جواب منفی PCR از نمونه CSF نوزاد به تنهایی نمی‌تواند قادر به رد بیماری باشد.

**پاروویروس انسانی B19:** پاروویروس B19 از اعضای خانواده پارو ویریده و یک DNA ویروس تک رشته‌ای می‌باشد. این ویروس تنها انسان را آلوده کرده و انتقال آن از طریق ذرات

**ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان:** ویروس HIV از جمله رتروویروسهای انسانی است که شامل دو تیپ HIV-1 و HIV-2 می باشد. عفونت با HIV-1 بیماری سختی ایجاد می کند که سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار داده و در نهایت منجر به مرگ انسان می شود. تظاهرات بیماری تا حدودی پیچیده بوده و بسته به مرحله بیماری، علایم مختلفی ایجاد می نماید. بیمار مبتلا ممکن است تا سالها بعد از عفونت اولیه با ویروس کاملاً بدون علامت باشد. زنان باردار مبتلا به ویروس HIV در صورت عدم درمان ضد ویروسی تا ۲۵٪ احتمال آلوده شدن جنین در آنها می رود (۲۲)، اما درمان ضد ویروسی این ریسک را به حدود ۸٪ و پایین تر می رساند. به نظر می رسد اکثر موارد انتقال عمودی بیماری از مادر به جنین در هنگام زایمان باشد. از آنجا که انتقال ویروس به جنین در مرحله مشخصی صورت نمی گیرد لذا تشخیص پیش از تولد آن تا حدودی کم اهمیت است. چون از طرفی انجام نمونه برداری از جنین که خود باعث انتقال عامل از مادر به جنین نیز می شود، توصیه نمی گردد. با این حال کشت ویروس از طریق کوردوستز از سلولهای جنین جهت جداسازی ویروس به کار می رود (۲۳).

**تشخیص بعد از تولد:** در کودکان مشکوک از طریق کشت و یا PCR از نمونه سلولهای تک هسته ای خون محیطی (لنفوسیت و منوسیت) می توان ویروس را تشخیص داد (۲۳).

**ویروس سرخچه (Rubella):** ویروس سرخچه یک توگا ویروس است که قادر به ایجاد اثرات تراتوژنیک بر روی جنین انسان می باشد. علایم ایجاد شده در بیماری توسط این ویروس شامل اختلالات قلبی عروقی، اختلالات شنوایی (از دست دادن شنوایی دو طرفه) اختلالات بینایی (کاتاراکت، گلوکوم و رتینیت) ناهنجاریهای عصبی شامل (مننگوانسفالیت موقتی، هیپوتونیا، ناتوانی ذهنی) پورپورا، کندی رشد و هپاتواسپلنومگالی می باشد. ویروس سرخچه قابلیت انتقال از جفت به جنین را دارد. خطر عفونی شدن جنین بستگی به سن جنین در زمان آلودگی مادر دارد. ریسک ناهنجاریهای جنین در ۱۲ هفته اول بارداری در اوج خود می باشد یعنی ۸۵٪ و بعد از ۱۶ هفتگی در حداقل خود است.

**تشخیص:** تستهای آزمایشگاهی تشخیص ویروس سرخچه شامل کشت ویروس، سرولوژی و تشخیص ملکولی ویروس

Hybridization و PCR است. در موارد هیدروپس با منشا غیر ایمنی بدون علت می بایست به دنبال تشخیص ویروس B19 DNA ویروس را می توان به وسیله PCR و یا از طریق Dot Blot Hybridization از سرم مادر، خون جنین و یا مایع آمنیوتیک به دست آورد. روش PCR حساسیت بیشتری داشته و بر سایر روشها ارجحیت دارد (۲۱). مایع آمنیوتیک نیز نسبت به خون جنین برای تشخیص با PCR حساسیت بیشتری دارد.

### ویروس کوریومننژیت لنفوسیتیک (LCM): ویروس LCM یک

RNA ویروس است و ارتباط نزدیکی با ویروس تب لاسا در غرب آفریقا دارد. موشها به عنوان مخزن عفونت با این ویروس عمل می کنند و آن را به انسان منتقل می نمایند. انتقال به انسان از طریق تماس با فضولات موش می باشد. در مناطق با آب و هوای معتدل انتقال به انسان بیشتر در ماههای زمستانی انجام می شود چون در این فصول موشها بیشتر به فضای داخل منازل پناه می برند. عفونت اولیه انسان یک عفونت با علایم شبیه آنفلوانزا بوده که با تب و بی قراری همراه است و اکثراً با آنفلوانزا اشتباه می شود. عفونت به ویروس LCM در زن باردار منجر به آلودگی جنین می شود.

**علایم کلینیکی بیماری:** علایم این بیماری بسیار شبیه به علایم توکسوپلاسموزیس است. در هر دوی این عفونت ها در ۵۰٪ کوریورتنیت در کودک مبتلا دیده می شود و از علایم درگیری CNS نیز هیدروسفالی و به مقدار کمتر میکروسفالی قابل مشاهده است.

کلسیفیکاسیون داخل جمجمه ای در این عفونت یادآور عفونت مادرزادی نوزاد به CMV می باشد، ولی وجود هپاتواسپلنومگالی، زردی و راشهای پتشی تشخیص CMV را تأیید می کند. در عفونت مادرزادی با LCM احتمال مرگ نوزاد حدود ۴۰٪ گزارش شده و اکثر کودکان زنده مانده بعد از عفونت علایمی شدید و پیشرونده از درگیری نورولوژیک را نشان داده اند.

**تشخیص:** در حال حاضر تست های سرولوژیکی برای تشخیص این عامل کاربرد دارند. البته تستهای RT-PCR نیز برای تشخیص RNA ویروس ابداع گردیده است.

می‌نماید. جداسازی ویروس از طریق کشت نمونه حلق، ادرار، ملتحمه چشم، مدفوع، CSF و خون امکانپذیر است. با یک بار تست نمونه سرم کودک بعد از تولد می‌توان آنتی‌بادی IgM ضد سرخجه را تعیین نمود. IgM اختصاصی ضد سرخجه حداقل تا ۶ ماه در خون نوزاد مبتلا به سرخجه مادرزادی باقی می‌ماند. تست مثبت کاذب وجود IgM ضد سرخجه ممکن است در عفونت با ویروس ایشیتین بار، ویروس B19 و یا با علل ناشناس دیگری مشاهده شود. از این رو یک جواب IgM ضد ویروس مثبت تنها تشخیص اولیه بوده و باید با نمونه‌های بعدی و افزایش در آن و یا با کشت ویروس و PCR تأیید گردد.

### نتیجه‌گیری

ابتلای مادر باردار به عفونت‌های ویروسی بر حسب زمان و سن جنین می‌تواند عوارض پیچیده و برگشت‌ناپذیری بر سلامتی جنین داشته باشد. از اینرو تشخیص سریع عفونت مادر و جنین کمک بزرگی در پیشگیری از عوارض می‌نماید. با این وجود علوم و تکنیک‌های مربوط به تشخیص عفونت‌های ویروسی مادرزادی هنوز در ابتدای راه خود بوده و جای پیشرفت زیادی دارند و ابداع و به کارگیری تکنیک‌های جدید در دسترسی آسان‌تر و بدون خطر به بافت جنین ضروری می‌باشد. همچنین کیت‌های آزمایشگاهی روش‌های تشخیصی سریع همانند PCR می‌بایست پیشرفته‌تر شده و در دسترس آزمایشگاهها قرار گیرد. تشخیص و درمان همزمان و در اسرع وقت قادر خواهد بود عوارض عفونت را مرتفع ساخته و یا به حداقل برساند.

است. ویروس در کشت سلولی اثرات آسیب سلولی (CPE یا CytoPathic Effects) مشخص نداشته و به سختی قابل تشخیص است و لذا تست‌های سرولوژی در این زمینه کاربرد بیشتری دارند.

**تشخیص پیش از تولد:** تشخیص سرخجه مادرزادی در پیش از تولد از طریق جداسازی ویروس از مایع آمنیوتیک بین هفته‌های ۱۷ تا ۲۱ امکانپذیر است (۲۴). به علت مشکل بودن جداسازی ویروس در کشت سلول بیشتر تلاشها در جهت تشخیص سرولوژی بیماری در خون جنین متمرکز می‌باشد. آنتی‌بادی IgM اختصاصی ضد سرخجه از ۱۹ هفتگی به بعد توسط سیستم ایمنی جنین تولید می‌شود.

ویروس را می‌توان از جفت و بافت جنین سقط شده از طریق کشت سوسپانسیون بافتی آن بر روی کشت سلول مناسب تشخیص داد. تکنیک هیبریدیزاسیون cDNA-RNA بر روی فیلترهای نیتروسولوز جهت تشخیص ژنوم ویروس انجام پذیر است. همچنین از تکنیک RT-PCR جهت تشخیص RNA ویروس از نمونه‌های بافت Chorionic Villus، جنین و مایع آمنیوتیک می‌توان استفاده نمود. در یک بررسی از هر ۸ جنین مبتلا به سرخجه مادرزادی RNA ویروس شناسایی شد که یکی از آنها در ۱۵ هفتگی منفی ولی در ۲۲ هفتگی مثبت تشخیص داده شد (۲۵).

**تشخیص بعد از تولد:** بعد از تولد تشخیص سرخجه از طریق کشت ویروس و سرولوژی انجام می‌شود. در سال اول تولد بین ۲ تا ۲۰ درصد کودکان مبتلا ویروس را در ترشحات خود دفع

### References

- 1- Johnson A, Godmilov L. *Genetic amniocentesis at 14 weeks or less*. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 345.
- 2- Daffos F, Capella Pavlovsky M, Forestier F. *Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases*. Am J Obstet Gynecol 1985; 153 (6): 655-60.
- 3- Weiner CP. *Cordocentesis*. Obstet Gynecol clin

- North Am 1988; 15: 283-301.
- 4- Demmler GJ. *Congenital cytomegalovirus infection and disease*. Adv Pediatr Infect Dis 1996; 11: 136-62.
  - 5- Giovanni N, Stuart P. Adler, Renato La Torre. *Passive Immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection*. N Engl J Med 2005; 353 (13): 1350-62.
  - 6- Grose C, Meehan T, Weiner CP. *Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by virus isolation after amniocentesis*. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 605-7.
  - 7- Revello MG, Baldanti F, Furione M. *Polymerase chain reaction for prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection*. J Med virol 1995; 47: 2-466.
  - 8- Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, et al. *Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women*. J Clin Microbiol 2005; 43 (9): 4713-8.
  - 9- Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. *Accuracy of amniotic fluid testing before 21 week's gestation in Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection*. Prenat Diagn 1994;14: 1055-9.
  - 10- Balcarek KB, Warren W, Smith RJ. *Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva*. J Infect Dis 1993; 167: 1433-6.
  - 11- Stagno S, Pass RF, Reynolds DW. *Comparative study of diagnostic procedures for congenital cytomegalovirus infection*. Pediatrics 1980; 65 (2): 251-7.
  - 12- Laforet EG, Lynch CL. *Multiple congenital defects following maternal varicella*. N Engl J Med 1947; 236: 534-7.
  - 13- László Maródi. *Neonatal innate immunity to infectious agents*. Infect Immun 2006; 74 (4): 1999-2006.
  - 14- Puchhammer– stockl E, Kunz C, Wagner G, Enders G. *Detection of varicella- zoster virus DNA in fetal tissue by polymerase chain reaction*. J Perinat Med 1994;22(1):65-90.
  - 15- Mouly F, Mirlesse V, Meritet JF. *Prenatal diagnosis of Fetal Varicella- zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 Cases*. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 894-8.
  - 16- South MA, Tompkins WA, Morris CR, Rawls WE. *Congenital malformation of central nervous system associated with genital type (type 2) herpesvirus*. J Pediatr 1969 ;75 (1): 13-5.
  - 17- Whitley RJ, Corey L, Arvin A. *Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates*. J infect Dis 1988 ;158 (1): 109-16.
  - 18- Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L. *Genital herpes complicating pregnancy*. Obstet. Gynecol 2005; 106 (4) : 845 - 56.
  - 19- Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM. *Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex Virus disease: national institute of allergy and infectious diseases collaborative antiviral study group*. J Infet Dis 1996; 174 (6): 1162-7.
  - 20- Public Health Laboratory Service working party on Fifth Disease: *Prospective study of iuman parvovirus (B19) infection in pregnancy*. Br Med J 1990; 300: 1166-70.
  - 21- McIver CJ, Jacques CH, Chow SW, Munro SC, Scott GM, Roberts JA, etal. *Development of multiplex PCRs for detection of common viral*



- pathogens and agents of congenital infections.* J Clin Microbiol 2005; 43 (10): 5102-10.
- 22- Peckham C, Gibb D. *Mother-to child transmission of the human immunodeficiency virus.* N Engl J Med 1995 (5) : 298-303.
- 23- Pizzo PA, Wilfert CM. *Pediatric AIDS.* 3rd ed, Baltimore, 1998, williams and wilkins.
- 24- Levin MJ, Oxman MN, Moore MG. *Diagnosis of congenital rubella in utero.* N Engl J Med 1974; 290 (21): 1187-8.
- 25- Revello MG, Baldanti F, Sarasini A. *Prenatal diagnosis of rubella virus infection by direct detection and semiquantitation of viral RNA in clinical samples by reverse transcription- PCR.* J Clin Microbiol 1997; 35 (3): 708-13.

## سؤالات مقاله خودآموزی مروری بر تشخیص عفونتهای ویروسی جنین قبل و بعد از تولد

- ۱- در مادر مبتلا به عفونت HIV؛
  - الف- درمان ضد ویروسی کارایی ندارد.
  - ب- حداکثر ریسک انتقال به نوزاد در حین تولد است.
  - ج- به عنوان اولین اقدام تشخیص پیش از تولد HIV در جنین توصیه می‌گردد.
  - د- در چنین عفونتی جلوگیری از ابتلا نوزاد امکانپذیر نمی‌باشد.
- ۲- در مورد عفونت پاروویروس B19 کدام گزینه صحیح است؛
  - الف- دارای مخازن متعدد در طبیعت است.
  - ب- سلول‌های در مراحل انتهایی تمایز را آلوده می‌نماید.
  - ج- تشخیص قطعی آن با جداسازی در کشت سلول است.
  - د- از جمله مهمترین عوارض آن در جنین هیدروپس فتالیس است.
- ۳- عوامل ویروسی زیر از جمله اصلی‌ترین عوامل تراوتوزنیک در جنین می‌باشند؛
  - الف- پاروویروس B19 و HIV.
  - ب- سرخچه و HSV.
  - ج- CMV و سرخچه.
  - د- HIV و HSV.
- ۴- مهمترین عامل عفونت مادرزادی که منجر به اختلال عملکرد عصب حسی شنوایی می‌گردد کدام است؟
  - الف- HSV
  - ب- CMV
  - ج- HIV
  - د- پاروویروس B19
- ۵- نوزاد مبتلا به عفونت مادرزادی HSV؛
  - الف- علایم بیماری را در ۲ هفته اول نشان می‌دهد.
  - ب- علایم این عفونت بعد از بلوغ نمایان می‌گردد.
  - ج- علایم این عفونت منحصر به پوست و سطوح مخاطی نوزاد است.
  - د- تمامی تظاهرات کلینیکی این عفونت در نوزاد بارز و به راحتی قابل تشخیص است.
- ۶- سریعترین راه تشخیص آبله مرغان در مادر کدام است؟
  - الف- اندازه گیری سطح IgM
  - ب- جداسازی ویروس از تاول‌ها
  - ج- معاینات فیزیکی
  - د- PCR نمونه خون
- ۷- روش قابل اعتماد در تشخیص CMV مادرزادی در بعد از تولد نوزاد کدام است؛
  - الف- جداسازی ویروس در هفته اول
  - ب- اندازه گیری IgM
  - ج- PCR نمونه ادرار تا ۹ ماهگی نوزاد
  - د- تشخیص عفونت در مادر
- ۸- در عفونت مادر با ویروس سرخچه؛
  - الف- شدت جراحات جنین بستگی به سن آن در زمان آلودگی دارد.
  - ب- آلودگی جنین در هفته‌های آخر بارداری حداکثر جراحات را در پی خواهد داشت.
  - ج- تشخیص سریع عفونت از طریق کشت سلولی نمونه خون مادر است.
  - د- اثرات تراوتوزنیک در جنین مشاهده نمی‌شود.
- ۹- یکی از عوامل ویروسی زیر قادر به ایجاد هیدروسفالی و کلسیفیکاسیون جمجمه‌ای در جنین بوده و انتقال آن به مادر از طریق جوندگان آلوده می‌باشد؛
  - الف - CMV
  - ب - پاروویروس B19
  - ج - ویروس آبله مرغان -زونا
  - د - LCM
- ۱۰- فرد آلوده به ویروس آبله مرغان-زونا (VZV) در چه دوره‌ای از ابتلا قادر به انتقال عامل به دیگران است؟
  - الف - تا قبل از بروز راش‌های پوستی
  - ب - ۲ روز قبل و تا ۵ روز بعد از بروز راش‌های پوستی
  - ج - تا ۲ هفته بعد از رفع علایم بیماری
  - د- انتقال در هر دوره ای میتواند رخ دهد.

**بسمه تعالی**

**قابل توجه شرکت کنندگان در برنامه خودآموزی:**

شرکت کنندگان در برنامه خودآموزی لازم است فرم ثبت نام را بطور کامل تکمیل و به مهر نظام پزشکی ممهور نمایند و پس از مطالعه مقاله خودآموزی بعد از پاسخگویی به سؤالات پرسشنامه و اعلام نظر خود در خصوص مقاله مطالعه شده در فرم نظرخواهی نسبت به ارسال اصل هر سه فرم تکمیل شده حداکثر تا تاریخ ۱۳۸۸/۲/۲۰ به آدرس: یزد - میدان باهنر - سازمان مرکزی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی - دفتر مجله علمی پژوهشی اقدام نمایند تا در صورت پاسخگویی صحیح به حداقل ۷۰٪ از سؤالات مقاله، گواهینامه شرکت در برنامه خودآموزی صادر و به آدرس مندرج در فرم ثبت نام ارسال گردد.

**بسمه تعالی**

**جمهوری اسلامی ایران**

**وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی**

**معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی**

**فرم ثبت نام در برنامه خودآموزی**

عنوان مقاله: مروری بر تشخیص عفونتهای ویروسی جنین قبل و بعد از تولد نام نشریه: مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد  
 نام خانوادگی: نام پدر: شماره شناسنامه: صادره از:  
 تاریخ تولد: جنس: مرد  زن   
 محل فعالیت: استان: شهرستان: بخش: روستا:  
 نوع فعالیت: هیأت علمی  آزاد  رسمی  پیمانی  قراردادی  طرح  سایر   
 مقطع آخرین مدرک تحصیلی و سال اخذ مدرک:  
 رشته تحصیلی مقاطع: لیسانس: فوق لیسانس: دکترا: تخصص: فوق تخصص:  
 آدرس دقیق پستی: کدپستی: شماره تلفن: تاریخ تکمیل و ارسال فرم:  
 امضاء، شماره نظام پزشکی و مهر متقاضی:

امضاء و مهر مسئول ثبت نام

نظری	کاملاً مخالفم	تاحدی مخالفم	تاحدی موافقم	کاملاً موافقم	خواهشمند است نظر خود را با گذاردن علامت (x) در زیر گزینه مربوطه اعلام نمایید
					۱-محتوای مقاله براساس منابع جدید علمی ارایه شده است.
					۲-محتوای مقاله با نیازهای حرفه ای من تناسب داشته است.
					۳- محتوای مقاله در جهت تحقق اهداف آموزشی نوشته شده است.
					۴- در محتوای مقاله شیوایی و سهولت بیان در انتقال مفاهیم رعایت شده است.
- سه عنوان پیشنهادی خود را برای ارایه مقالات خودآموزی ذکر نمایید					
همکار گرامی لطفاً با ارایه نظرات و پیشنهادات خود در جهت توسعه کیفی مقالات خودآموزی، برنامه ریزان و مجریان برنامه های آموزش مداوم را یاری فرمایید					

لطفاً با گذاردن علامت (x) در زیر گزینه صحیح به سؤالات پرسشنامه مقاله خودآموزی پاسخ دهید:									
سوال	الف	ب	ج	د	سوال	الف	ب	ج	د
۱					۱۶				
۲					۱۷				
۳					۱۸				
۴					۱۹				
۵					۲۰				
۶					۲۱				
۷					۲۲				
۸					۲۳				
۹					۲۴				
۱۰					۲۵				
۱۱					۲۶				
۱۲					۲۷				
۱۳					۲۸				
۱۴					۲۹				
۱۵					۳۰				