

## سرواپیدمیولوژی واریسلا زوستر ویروس در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص)

مهشید طالبی طاهر<sup>۱</sup>، امید رضایی<sup>۲</sup>

۱- دانشیار گروه بیماریهای عفونی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (مؤلف مسئول) تلفن ۰۶۶۵۰۷۰۵۶-

۰۲۱ m-talebitaher@tums.ac.ir

۲- متخصص بیماریهای داخلی، گروه بیماری های داخلی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده:

**زمینه و هدف:** ویروس واریسلا زوستر عامل یک بیماری خفیف در کودکان است، اگر چه در بالغین و بزرگسالان بیماری می تواند به صورت جدی همراه با ابتلاء احشاء مانند پنومونی و هپاتیت بروز نماید. در این مطالعه سطح سرمی آنتی بادی IgG ضد واریسلا در بزرگسالان جوان (۴۰-۲۰ سال) تعیین گردید. سابقه ابتلا به آبله مرغان با نتایج تست برای تعیین قابل اعتماد بودن ارتباط سابقه ابتلا و ایمن بودن در این جمعیت مقایسه شد (شامل حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی).

**روش بررسی:** یک مطالعه مقطعی بر روی ۴۰۰ فرد بزرگسال انجام شد. با روش ELISA میزان تیتراژ آنتی بادی IgG ضد واریسلا زوستر مورد سنجش قرار گرفت. مقایسه آماری نتایج با تست کای دو ( $X^2$ ) انجام شد.

**یافته ها:** ۴۰۰ فرد بزرگسال ۴۰-۲۰ ساله مورد آزمایش قرار گرفتند. ۳۱۳ نفر (۷۸/۲۵٪) تیتراژ آنتی بادی مثبت داشتند. مثبت بودن تیتراژ آنتی بادی در زنان به طور معنی داری بیشتر از مردان بوده است ( $p=0/048$ )، اما در گروه های سنی تفاوت در تیتراژ آنتی بادی از نظر آماری معنی دار نبوده است ( $p=0/82$ ). حساسیت و ارزش اخباری مثبت سابقه ابتلا به آبله مرغان برای حضور آنتی بادی در سرم به ترتیب ۸۹ و ۹۵ درصد بوده است.

**نتیجه گیری:** این نتایج نشان می دهد که تعداد قابل توجهی از افراد بالغ مستعد ابتلا به آبله مرغان می باشند و غربالگری و مطالعات وسیع در مورد ضرورت تجویز واکسن در دوران کودکی مورد نیاز است.

**کلید واژه ها:** واریسلا زوستر ویروس، آبله مرغان، سرواپیدمیولوژی، ایران

وصول مقاله: ۸۹/۱۲/۲۸ اصلاحیه نهایی: ۹۰/۰۷/۱۹ پذیرش مقاله: ۹۰/۰۹/۱۲

## مقدمه

اپیدمیولوژی آبله مرغان در کشورهایی که واکسن مربوطه را در دوران کودکی تجویز می نمایند تغییر کرده است، اما در کشورهای دیگر مانند ایران این گونه نیست (۱). در کشورهای با آب و هوای معتدل، بیماری در تمامی سال رخ می دهد و ۹۵ درصد افراد تا سن ۲۰ سالگی مبتلا می شوند و ایمن می باشند اما در کشورهای مناطق گرمسیر بیماری اساساً در بزرگسالان جوان رخ می دهد (۲ و ۳)، که در این گروه سنی شدت بیماری بیشتر است و مرگ و میر شایعتر می باشد (۴). میزان ایمنی افراد بزرگسال در برابر ویروس واریسلا زوستر در کشورهای گوناگون متفاوت است. در یک مطالعه انجام شده در مادرید، اسپانیا در سال های ۲۰۰۰ - ۱۹۹۹ بیش از دو هزار نفر از سن ۴۰-۲ سال برای بررسی تیتراآنتی بادی ضد واریسلا زوستر مطالعه شدند. تا سن یازده سالگی ۹۰٪ افراد سرولوژی مثبت داشتند و صد درصد بزرگسالان در برابر این ویروس ایمن بودند. در واقع به صورت قابل توجهی از زمان کودکی تا بلوغ تیتراآنتی بادی افزایش یافته بود (۵). در مطالعه ی دیگر در سریلانکا بر روی ۴۵۱ دانشجوی سال اول نشان دادند که فقط نیمی از آنها در برابر ویروس آبله مرغان ایمن می باشند. همچنین در این مطالعه حساسیت خود گزارش دهی یا self reporting در مورد سابقه ابتلا به آبله مرغان و تیترا مثبت و یا منفی آنتی بادی ضد واریسلا زوستر در سرم مورد بررسی قرار گرفت و میزان تیترا مثبت IgG ضد واریسلا زوستر مابین افراد با سابقه منفی آبله مرغان فقط ۱۰٪ بوده است و این یافته به این معنی است که خود گزارش دهی در مورد سابقه ابتلا می تواند قابل اعتماد باشد (۶). مطالعه ای در اسرائیل در سربازان نشان داده است که از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۳ از میزان تیترا آنتی بادی مثبت بر علیه واریسلا زوستر کاسته شده است که می تواند در تصمیم گیری در مورد تجویز واکسن ضد واریسلا در این گروه از افراد مهم باشد (۷). مطالعات انجام شده در ایران محدود می باشد، در یک مطالعه بر روی ۶۳۵ نمونه

خون از افراد ۶۰-۱۰ سال تیترا آنتی بادی بر علیه واریسلا زوستر در ۸۳/۶٪ از افراد مثبت بوده است و محققین نشان دادند افراد با افزایش سن، شانس ابتلای بیشتری می یابند به طوریکه در سنین زیر ده سال ۵۹/۷٪ افراد و در سنین ۳۹-۳۰ سال ۸۷/۹٪ افراد تیترا آنتی بادی مثبت داشته اند (۸). از آن جایی که واکسن موثر و بی خطر در دسترس می باشد و از طرفی بیماری با افزایش سن می تواند پر خطر و کشنده باشد، و همچنین مطالعات محدودی در ایران از نظر ایمنی بزرگسالان انجام شده است، لذا مطالعه فوق با هدف تعیین آنتی بادی حمایتی IgG بر علیه واریسلا زوستر در ۴۰۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص) در سنین ۲۰-۴۰ انجام گرفت.

## روش بررسی

در این مطالعه مقطعی ۴۰۰ فرد مراجعه کننده به درمانگاه های بیمارستان رسول اکرم به علل متفاوت (۵۰ نفر از هر کدام از درمانگاه های داخلی، ارتوپدی، جراحی، چشم، جراحی اعصاب، گوش حلق بینی، روماتولوژی، پوست) در سنین ۴۰-۲۰ سال در سال ۱۳۸۷ برای بررسی تیترا آنتی بادی IgG واریسلا زوستر مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه گیری غیر احتمالی آسان در دسترس بوده است. بعد از اخذ رضایت کتبی از مراجعه کنندگان برگه پرسشنامه حاوی اطلاعات دموگرافیک و سابقه ابتلا به آبله مرغان توسط مجری طرح تکمیل می گردید. افراد با ویژگی های زیر از مطالعه حذف شدند: بیماران مبتلا به بیماری عفونی حاد، تزریق Ig در سه ماه گذشته، تزریق خون و فرآورده های آن، دریافت کننده های داروهای ایمنوساپرسیو مانند کورتیکواستروئید. به منظور نمونه برداری پنج سی سی خون از هر بیمار گرفته شد و بعد از جداسازی سرم در منفی ۲۰ درجه سانتیگراد منجمد گردید. IgG ضد واریسلا زوستر با روش ELISA با کیت های Varicella IgG EIA well , RADIM Italy (با

### یافته ها

از ۴۰۰ فرد مورد مطالعه، ۲۶۰ مورد (۶۵٪) مذکر و ۱۴۰ مورد (۳۵٪) مونث بودند. میانگین سنی افراد ۵/۳۴±۳۴/۴۲ سال بوده است. ۳۱۳ نفر (۷۸/۲۵٪) افراد تیتراز آنتی بادی مثبت داشتند. در گروه‌های سنی متفاوت تیتراز آنتی بادی تقریباً یکسان بوده است و بیشترین تیتراز مثبت در گروه سنی ۳۱ تا ۳۵ سال مشاهده شد که ۸۴/۷۶٪ بود. میانگین سنی افراد با تیتراز مثبت ۳۱/۶۲±۵/۲۱ سال و در افراد با تیتراز منفی ۴/۹۹ ± ۳۰/۲۶ سال بوده است (جدول ۱). آنالیزهای آماری انجام شده نشان داد که مثبت بودن تیتراز آنتی بادی ارتباطی با سن ندارد ( $p=0/82$ ).

۱۰۸ مورد (۲۷٪) افراد مورد مطالعه سابقه ابتلا به واریسلا زوستر را نمی‌دادند. ۲۹۲ نفر (۷۳٪) سابقه ابتلا را مثبت گزارش کردند. در افرادی که سابقه ابتلا به واریسلا زوستر داشتند فراوانی موارد مثبت تیتراز آنتی بادی ۲۸۰ نفر (۹۵/۸۹٪) بوده است، این نسبت در افراد با سابقه منفی ابتلا ۳۳ نفر (۳۰/۵۵٪) بود. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی سابقه ابتلا و تیتراز مثبت آنتی بادی در جدول ۲ نشان داده شده است.

حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۸۸٪ در آزمایشگاه بیمارستان رسول اکرم (ص) مورد سنجش قرار گرفت. نتایج به صورت مثبت و منفی گزارش گردید. در صورت OD کمتر از ۰/۲ آزمایش منفی و بالاتر از ۰/۷ مثبت و مابین آنها نامعین گزارش شد و نمونه‌های نامعین در چک مجدد در صورت پاسخ نامعین، منفی در نظر گرفته شدند. آنالیز آماری با نرم افزار spss 13 انجام شد. بدنبال آنالیز آماری توصیفی، آزمون خی دو برای تفاوت در میزان داده‌ها در گروه‌های سنی و جنسی استفاده گردید. P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید. سابقه ابتلا به آبله مرغان با نتایج تست برای تعیین قابل اعتماد بودن سابقه ابتلا در این جمعیت مقایسه گردید شامل حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی. نکات اخلاقی در انجام این طرح مد نظر بوده است و مراجعین از انجام آزمایش مطلع بودند و رضایت کتبی از بیماران گرفته شد و همچنین هزینه‌ای به بیماران تحمیل نگردید.

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و نتایج سرولوژی ۴۰۰ مورد برای آنتی بادی ضد واریسلا زوستر

p.value	نتایج سرولوژی			جمع
	منفی	مثبت		
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰.۰۴۸	(%)۲۳.۸۵)۶۲	(%)۷۶.۱۵)۱۹۸	مرد ۲۶۰ (%.۶۵)	جنسیت
	(%)۱۷.۸۶)۲۵	(%)۸۲.۱۴)۱۱۵	زن ۱۴۰ (%.۳۵)	
۰.۸۲	(%)۲۵.۳۴)۱۹	(%)۷۴.۶۶)۵۶	۲۰-۲۵ ۷۵ (%.۱۸.۷۵)	سن
	(%)۲۳.۵۰)۲۳	(%)۷۶.۵۰)۷۵	۲۶-۳۰ ۹۸ (%.۲۴.۵۰)	
	(%)۲۵.۲۴)۱۶	(%)۸۴.۷۶)۸۹	۳۱-۳۵ ۱۰۵ (%.۲۶.۲۵)	
	(%)۲۳.۷۸)۲۹	(%)۷۶.۲۲)۹۳	۳۶-۴۰ ۱۲۲ (%.۳۰.۵۰)	

جدول ۲: آنتی بادی ضد واریسلا در دو گروه با و بدون سابقه ابتلا به آبله مرغان و آنالیز حساسیت\*.

سابقه ابتلا	تیترا نتی بادی	
	مثبت	منفی
سابقه مثبت	(%)۹۵.۸۹)۲۸۰	(%)۴.۱۰)۱۲
سابقه منفی	(%)۳۰.۵۵)۳۳	(%)۶۹.۴۵)۷۵

\* حساسیت ۸۹٪، ویژگی ۸۶٪، ارزش اخباری مثبت ۹۵٪ و ارزش اخباری منفی ۶۹٪

## بحث

در این مطالعه نشان داده شده است که بیش از ۲۰٪ افراد بالغ تحت مطالعه در برابر ویروس واریسلا زوستر ایمن نمی باشند و در خطر ابتلا به این بیماری و عوارض جدی آن در دوران بزرگسالی می باشند.

شیوع آبله مرغان در یک منطقه بستگی به شرایط آب و هوایی دارد و در مناطق معتدل شیوع بیماری بیش از مناطق گرمسیر می باشد (۸). مطالعات محدودی در ایران در مورد سرواپیدمیولوژی آبله مرغان انجام شده است. در مطالعه ای انجام شده در شیراز بر روی ۸۴۳ فرد ۷۰-۱ سال همچنین در مطالعه ای دیگر در بیمارستان رسول اکرم بر روی کودکان ۱-۱۶ سال نشان داده شد که با افزایش سن تعداد بیشتری از افراد سرولوژی مثبت دارند و مولفین توصیه به تجویز واکسن در سن ۱۲ ماهگی داشته اند (۹ و ۱۰).

در مطالعه دیگر در جهرم بر روی ۳۳۳ خانم در سنین باروری با سن متوسط  $20/5 \pm 4/9$  سال  $72/7\%$  سرولوژی مثبت و در تحقیقات انجام شده در ایتالیا بر روی خانم های ۱۷-۴۲ سال،  $81\%$  تیتراآنتی بادی مثبت برای واریسلا زوستر داشته اند (مشابه مطالعه حاضر) و مولفین اهمیت تجویز واکسن به خانم های در سنین باروری برای پیشگیری از عوارض نامطلوب بیماری در دوران حاملگی را یادآوری کرده اند (۱۴-۱۱). مطالعه ای دیگر در ایتالیا در سال ۲۰۰۴ نشان داده که  $9\%$  افراد ۳۹-۲۰ سال سرولوژی منفی برای ویروس واریسلا زوستر دارند و این میزان دو برابر آمار دیگر کشورهای اروپایی مانند اسپانیا است و با این که تعداد افراد مستعد به بیماری بسیار کمتر از مطالعه حاضر می باشد اما محققین توصیه به تجویز واکسن در دوران کودکی دارند (۱۵ و ۱۶).

مطالعات انجام شده در اسلوانی و استرالیا بر روی دانشجویان سال اول رشته پزشکی نشان داده است که به ترتیب  $97/6\%$  و  $90\%$  آنها تیتراآنتی بادی مثبت بر علیه ویروس واریسلا داشته اند (۱۷ و ۱۸).

در کشوری مانند سنگاپور با آب و هوای گرم  $76\%$  سربازان در برابر این بیماری ایمن بوده اند (۱۹)، اما در کره جنوبی  $92/7\%$  سربازان تیتراآنتی بادی مثبت داشته اند (۲۰). در کشوری مانند کانادا با آب و هوای سرد محققین نشان دادند که با افزایش سن به تعداد افراد ایمن افزوده می شود به صورتی که در خانم های حامله در سنین ۴۵-۱۵ سال  $92/1\%$  ایمن بودند و در کارکنان بهداشتی در سنین ۵۵-۱۵ سال  $93/1\%$  ایمن بوده اند و مولفین پیشنهاد می نمایند چون کمتر از  $10\%$  بزرگسالان مستعد به عفونت هستند تجویز واکسن فقط در گروه های در معرض خطر توصیه شود (۲۱).

در بعضی از کشورها تصمیم گیری برای تزریق واکسن در افراد بزرگسال بر اساس گزارش از طرف خود فرد Self reporting می باشد و اظهار می دارند این روش با حساسیت بالایی نشان دهنده وضعیت ایمنی فرد است (۶). در مطالعه حاضر خود گزارش دهی از ارزش اخباری مثبت بالایی بر خوردار بوده است و می توان به سابقه بیمار مبنی به ابتلا به آبله مرغان و ایمن بودن فرد اعتماد کرد و نتایج بدست آمده مشابه مطالعه انجام شده در سنگاپور می باشد که حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب  $87/2\%$ ،  $83/2\%$ ،  $94/3\%$  و  $67/1\%$  بوده است (۱۹).

اما مطالعه انجام شده در ایران نشان داده که ارزش اخباری مثبت خود گزارش دهی نزدیک به  $80\%$  می باشد و ارزش اخباری منفی بسیار پایین است (۱۱)، که شاید یکی از علل این تفاوت در آمار میزان آگاهی افراد در مناطق مختلف کشور از بیماری ها باشد.

همانگونه که در مطالعات بالا نشان داده شده، کشورهای متفاوت میزان ایمنی متغیری را در برابر واریسلا زوستر گزارش کرده اند، بنابراین بررسی وضعیت ایمنی در برابر ویروس های قابل پیشگیری با واکسن مختص هر کشوری می باشد و با مطالعات مداوم و پایدار می توان در مورد تزریق واکسن در کودکان تصمیم گیری کرد. بعضی از

در کودکان با پوشش وسیع بعد از انجام مطالعات کامل تر در سرتاسر کشور امکان پذیر است.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب پایان نامه دوره دکترای تخصصی دکتر امید رضایی تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران (پردیس همت-شماره ۶۲۶) انجام گرفت. از مدیریت و کارکنان آزمایشگاه بیمارستان رسول اکرم (ص) سپاسگزاریم.

افراد با تجربه، اظهار می دارند که در بسیاری از کشورها آبله مرغان یک مسئله بهداشتی مهم نمی باشد، اما در هر صورت نمی توان نقش جدی بودن این عفونت را در افراد بزرگسال و یا خانم های حامله منکر شد (۲۲)، و در صورت تصمیم گیری برای انجام واکسیناسیون در دوران کودکی باید میزان پوشش دهی کافی باشد در غیر این صورت باعث ایجاد بیماری در افراد بالغ و بزرگسال با شدت بیشتر می شود (۲۳).

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان می دهد که بیش از ۲۰٪ بزرگسالان در خطر کسب بیماری هستند و شاید تا چند سال آینده با بروز بیشتر بیماری در افراد بالغ و بزرگسال مواجه شویم، البته تصمیم گیری برای تجویز واکسن آبله مرغان

### References

1. Heininger U, Seward JF. Varicella . Lancet 2006 ; 368: 1365-76.
2. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, Felser JM, Freifeld A, Croen KD and et al. NIH conference. Varicella – Zoster virus infection: Biology, natural history, treatment , and prevention. Ann Intern Med 1988;108:221-37. (Review)
3. Merrett P, Schwartzman K, Rivest P, Greenaway C. Strategies to prevent varicella among newly arrived adult immigrants and refugees: a cost-effectiveness analysis. Clin Infect Dis 2007;44:1040-48.
4. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine Licensure in the United States, 1970-1994. J Infect Dis 2000;182:383-90.
5. Perez-Farinos N, Garcia-Comas L, Ramirez-Fernandez R, Sanz JC, Barranco D, Garcia-Fernandez C and et al. Seroprevalence of antibodies to varicella-zoster virus in Madrid (Spain) in the absence of vaccination. Cent Eur J Public Health 2008;16:41-4.
6. Kurukulasooriya GM, Thevanesam V, Agampodi SB, Abeykoon AM , Amarasinghe SP, Goonasekara KP. Susceptibility of New Entrant University students in Sri Lanka to varicella zoster infection. Asia Pac J Public Health 2010;22:219-24.
7. Grotto I, Balicer RD, Smetana Z, Davidovitch N, Bar-Zeev Y, Mendelson E and et al. Immunity to varicella zoster virus among young adults: a decline prior to widespread uptake of varicella vaccines. Infection 2008;36:130-4.
8. Sharifi Z, Emadi Ghanjin S. The seroepidemiology of varicella zoster virus (VZV) in different age groups in Tehran, Iran. Iran J Allergy Asthma Immunol 2005;4:95-8.
9. Ziyaeyan M, Alborzi A, Jamildoust M, Moeini M, Pourabbas B. Seroepidemiology of varicella zoster virus infection among 1-70 year individuals in Iran. IRCMJ 2010;12:176-80.
10. Ehsanipour F, Shayanfar N, Salariyan K. Surveying of protective antibody against varicella zoster virus (VZV) infection in children referring to Hzzrat-e-Rasool Akram hospital (2005). Razi Med J 2009;16:38-44.

11. Pourahmad M, Davami MH, Jahromi AR. Evaluation of anti- varicella antibody in young women before their marriage: A sero- epidemiologic syudy in Iran. *J Clin Virol* 2010;48: 260-63.
12. Marculescu R, Richter L, Rappersberger K. Infections with herpes simplex and varicella – zoster viruses during pregnancy. *Hautarzt* 2006;57:207-12.
13. Alfonsi V, Montomoli E, Manini I, Alberini I, Gentile C, Rota MC and et al. Susceptibility to varicella in childbearing age women, central Italy: is there a need for vaccinating this population group? *Vaccine* 2007;25:6086-8.
14. Narkeviciute I. Consequences of varicella in pregnancy: a report of four cases. *Acta Paediatr* 2007;96:1090-100.
15. Gabutti G, Rota MC, Guido M, De Donno A, Bella A, Ciofi degli Atti ML and et al. The epidemiology of varicella zoster virus infection in Italy. *BMC Public Health* 2008;8:372-80.
16. Salleras L, Dominguez A, Plans P, Costa J, Cardenosa N, Torner N and et al. Seroprevalence of varicella zoster virus infection in child and adult population of Catalonia (Spain). *Med Microbiol Immunol* 2008;197:329-33.
17. Socan M, Berginc N. High seroprevalence of varicella, measles, mumps, rubella and pertusis antibodies in first – grade medical students. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:422-6.
18. Torda AJ. Vaccination and screening of medical students: results of a student health initiative. *Med J Aus* 2008;189:484-6.
19. Dashraath P, Ong ES, Lee VJ. Seroepidemiology of varicella and the reliability of a self-reported history of varicella infection in Singapore military recruits. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:636-41.
20. Kang CI, Choi CM, Park TS, Lee DJ, Oh MD, Choe KW. Incidence of herpes zoster and seroprevalence of varicella – zoster virus in young adults of South Korea. *Int J Infect Dis* 2008;12:245-7.
21. Ratnam S. Varicella susceptibility in a Canadian population. *Can J Infect Dis* 2000;11: 249-53.
22. Bhave SY. Controversies in chicken–pox immunization. *Indian J Pediatr* 2003;70:503-7.
23. Floret D. Immunization against varicella and zoster . *Bull Acad Natl Med* 2007;191: 1051-64.