

# چالش های باروری و ملاحظات مرتبط با فناوری کمک باروری در زوجین مبتلا به هیپاتیت B: (مقاله مروری)

آزیتا فتح نژاد کاظمی<sup>۱\*</sup>، نسیمه شریفی<sup>۲</sup>، دکتر معرفت غفاری نوین<sup>۳</sup>

۱. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران.
۲. دانشجوی دکترای تخصصی بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.
۳. استاد گروه غدد تولید مثل و جنین شناسی، مرکز تحقیقات باروری ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۷/۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۱/۲۴

## خلاصه

**مقدمه:** ویروس هیپاتیت B شایع ترین ویروس تهدید کننده سلامت انسان و یک بیماری منتقله از راه جنسی و خونی است. مطالعات بیانگر اثرات منفی عفونت های ویروسی بر باروری انسان بوده و در حال حاضر استفاده از تکنیک های کمک باروری در افراد مبتلا به عفونت های منتقله جنسی در حال افزایش است. مطالعه حاضر با هدف بررسی چالش های باروری و پیامد فناوری کمک باروری زوجین مبتلا به عفونت هیپاتیت B و چگونگی انتقال عفونت از سلول های جنسی انجام شد.

**روش کار:** مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است که داده های آن از مقالات بانک های اطلاعاتی Google scholar، Medline (PubMed)، Cochran و Science direct جمع آوری شد. جستجوی جامع با استفاده از کلیدواژه های Hepatitis B و (infertility، male infertility، female infertility، ART، Father to fetal transmission) انجام شد. با استفاده از قابلیت جستجوی پیشرفته، تمام مقالات چاپ شده طی ۵ سال اخیر (۲۰۱۵-۲۰۱۰) که به زبان انگلیسی و دارای متن کامل بودند، انتخاب و پس از بررسی اولیه و جستجو بر اساس فهرست منابع، ۴۳ مقاله وارد مطالعه شدند.

**یافته ها:** در مطالعه حاضر به جنبه های مختلفی از مسائل مرتبط با زوجین نابارور و بارور مبتلا به هیپاتیت B که خواهان استفاده از فناوری کمک باروری هستند، پرداخته شد. نتایج بدست آمده نشان داد که اولاً غربالگری در زوجین مبتلا و افراد اهداء کننده سلول های جنسی، برای انجام اقدامات لازم و مشاوره مناسب بایستی الزامی شود ثانیاً ویروس هیپاتیت در سلول های جنسی مخصوصاً به صورت آزاد و ادغام یافته با DNA می تواند اثرات منفی بر باروری و پیامد روش های کمک باروری داشته و می تواند از طریق سلول های جنسی به جنین انتقال یابد و در نهایت این که از شستشوی اسپرم و فناوری کمک باروری، می توان برای پیشگیری از انتقال ویروس استفاده نمود. **نتیجه گیری:** یافته های پژوهش بیانگر اهمیت انجام غربالگری و استفاده از فناوری کمک باروری برای کاهش خطر انتقال عفونت هیپاتیت B می باشد.

**کلمات کلیدی:** سلول های جنسی، فناوری کمک باروری، ناباروری، هیپاتیت B

\* نویسنده مسئول مکاتبات: آزیتا فتح نژاد کاظمی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۴۱۳۵۵۶۸۰۰۷۳؛ پست الکترونیک: afnkazemi@gmail.com

## مقدمه

ویروس هپاتیت B، شایع‌ترین ویروس تهدیدکننده سلامت انسان و معضل مهم بهداشتی در سراسر جهان است (۱-۳)؛ به طوری که باعث سیروز کبدی و کارسینوم سلول‌های کبدی شده (۴-۷) و صد برابر بیشتر از ویروس ایدز افراد را مبتلا می‌کند و تا ۷ روز در سطوح مختلف زنده مانده و به سختی از بین می‌رود (۲). حدود دو میلیارد نفر در جهان شواهدی از ابتلاء به این عفونت را دارند و ۳۵۰ میلیون نفر مبتلا به عفونت مزمن هستند (۹-۷). شیوع جهانی عفونت در بین گروه‌های نژادی و مناطق جغرافیایی مختلف، متفاوت می‌باشد (۹، ۱۰). بر اساس گزارشات ۹۰٪ از ناقلین سالم در مناطق در حال توسعه زندگی می‌کنند (۱۰) و این در حالی است که بسیاری از حاملان عفونت بدون علامت هستند (۱۱). حدود ۱/۵ میلیون نفر با شیوع تقریبی ۲/۱۴٪، مبتلا به عفونت هپاتیت B در ایران زندگی می‌کنند (۱۲). شواهد نشان‌دهنده انتقال ویروس از طریق اکثر مایعات بدن مانند خون آلوده، مایع منی، ترشحات واژن و بزاق می‌باشد (۸، ۱۱) هم چنین این ویروس در بافت‌های خارج کبدی مانند کلیه‌ها، غدد پاراتیروئید، تخمدان‌ها و بیضه‌ها شناسایی شده است (۹، ۱۳). عمده‌ترین راه‌های انتقال ویروس هپاتیت B، تماس جنسی و تماس پری ناتال نوزاد مخصوصاً در زمان تولد از مادر مبتلا است (۱۴). اکثر مطالعات نشان داده‌اند که از ۳۵۰ میلیون عفونت موجود در جهان، ۵۰٪ موارد در دوره پری ناتال و یا کودکی به این بیماری مبتلا شده‌اند (۱۵). عفونت هپاتیت B باعث ایجاد عوارض مادری و جنینی مانند افزایش خطر ابتلاء به دیابت بارداری، خونریزی بعد از زایمان، زایمان زودرس، زایمان سزارین و نوزادان با وزن پایین هنگام تولد می‌شود (۱۶، ۱۷)، از طرفی دیگر این حقیقت که عفونت‌های میکروبی و ویروسی اثرات منفی بر باروری دارند به اثبات رسیده و در سال ۱۹۹۳ توسط سازمان جهانی بهداشت مورد تأیید قرار گرفته است (۶، ۸، ۱۸)؛ به طوری که بیماری‌های منتقله از راه جنسی علی‌رغم کشف آنتی بیوتیک‌ها، واکسن و پیشرفت در برنامه‌های پیشگیری و کنترل این بیماری‌ها هنوز در

عوارض حاملگی و باروری مشارکت دارند (۱۸). با وجود این گزینه‌های باروری برای زوجین ناسازگار از نظر بیماری‌های ویروسی مزمن نیز در حال افزایش است (۱۹). اقدامات انجام شده در ۲۰ سال اخیر منجر به کاهش شیوع بیماری شده، اما بعد از آن پیشرفت زیادی صورت نگرفته است و مطالعات بیانگر احتمال انتقال عفونت از طریق گامت‌ها می‌باشند. از طرفی با افزایش استفاده از روش‌های کمک باروری در افراد مبتلا و غیر مبتلا به عفونت‌های ویروسی، مطالعه حاضر با هدف بررسی چالش‌های باروری و پیامد استفاده از فناوری کمک باروری افراد مبتلا به این ویروس و چگونگی احتمال انتقال عفونت از سلول‌های جنسی انجام شد.

## روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است که داده‌های آن از مقالات بانک‌های اطلاعاتی Google scholar، Medline (PubMed)، Cochran و Science direct جمع‌آوری شد. یک جستجوی جامع با استفاده از کلیدواژه‌های Hepatitis B و (infertility male father، ART، Female infertility، infertility to fetal transmission) انجام شد. با استفاده از قابلیت جستجوی پیشرفته، تمام مقالات با معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود کلیدواژه‌ها در عنوان، مقالات چاپ شده طی ۵ سال اخیر (۲۰۱۵-۲۰۱۰) که به زبان انگلیسی و دارای متن کامل بودند، انتخاب و پس از بررسی اولیه از بین مقالات مختلف و حذف مقالات تکراری و بی‌ربط، هم‌چنین جستجو بر اساس فهرست منابع و مطالب منتشر شده توسط سازمان جهانی بهداشت و مرکز مبارزه با بیماری‌ها، در مجموع ۴۳ مقاله وارد مطالعه شده و مقاله حاضر تدوین گردید.

## یافته‌ها

بررسی‌ها نشان داد که با وجود ثابت ماندن شیوع ناباروری، استفاده از فناوری کمک باروری مانند لقاح خارج رحمی و تزریق اسپرم به داخل تخمک افزایش یافته است (۷، ۱۲). امروزه روش‌های کمک باروری در

زوجین مبتلا به هیپاتیت B و عفونت‌های ویروسی به دو دلیل مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ غلبه بر مشکلات ناباروری و هم چنین کاهش خطر انتقال عمودی در زوجینی که هر دو یا یکی از آن‌ها حامل بیماری هستند (۱۹-۲۲)، با وجود این که حاملگی خود به خودی در این بیماران قابل قبول است، اما دلیل اخلاقی برای رد درمان با فناوری کمک باروری وجود ندارد (۴، ۹). کمیته اخلاق جامعه باروری و ناباروری آمریکا اظهار داشته که دریغ کردن خدمات باروری از افراد مبتلا به عفونت‌های مزمن ویروسی، در صورتی که مراکز مربوطه منابع کافی داشته باشند، غیراخلاقی است و مراکزی که امکانات کافی ندارند بایستی زوجین را به مراکز مجهز ارجاع دهند (۲۳). به نظر می‌رسد نگرانی‌ها و چالش‌هایی مانند کاهش باروری، انتقال عفونت به نوزاد و شریک جنسی، پزشکان و کارکنان آزمایشگاه و انتقال به سلول‌های جنسی و جنین در مورد استفاده از فناوری کمک باروری مانند IVF<sup>۱</sup> و ICSI<sup>۲</sup> در زوجین نابارور و بارور مبتلا به هیپاتیت B وجود دارد که در این مقاله سعی شده است به این مسائل پرداخته شود (۱۱).

### شیوع ویروس هیپاتیت B در افراد نابارور

در مرور مطالعات مرتبط با این موضوع نتایج متناقضی در خصوص اینکه آیا وضعیت شیوع این ویروس در افراد نابارور با جمعیت عمومی متفاوت است، بیان شده است. به طور مثال در مطالعه نیکبخت و همکاران (۲۰۱۲) که به صورت گذشته‌نگر بر روی ۷۱۲ زوج نابارور انجام شد، شیوع پایینی از هیپاتیت B در افراد نابارور گزارش شد که شامل ۶ زن (۰/۸٪) و ۳ مرد (۰/۴٪) نابارور بودند (۱۲). در مقابل منصور و همکاران (۲۰۱۱) در عربستان شیوع هیپاتیت مزمن را در زوجین نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری نسبت به جمعیت عمومی بیشتر گزارش کردند، به طوری که شیوع آن در زنان ۱/۵٪ و در مردان ۲/۱٪ بود (۲۴). هم چنین در دو مطالعه انجام شده در چین که یک منطقه آندمیک برای بیماری است، شیوع بیماری در زوجین نابارور تقریباً برابر با جمعیت عمومی گزارش

شده است (۱، ۹). اوسمونخا و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه خود در نیجریه که بر روی ۵۱۲ زوج مراجعه کننده به مرکز ناباروری انجام شد، ۳۰ نفر (۵/۹٪) از زنان دارای عفونت مزمن هیپاتیت B بودند که بیشتر زنان مبتلا در گروه سنی ۲۹-۲۵ ساله بودند که لزوم غربالگری را در زنان سنین باروری نشان می‌دهد (۲۵).

### لزوم غربالگری ویروس هیپاتیت B

مشاوره زوجین نابارور و افراد خواهان استفاده از فناوری کمک باروری، از وظایف مهم ارائه‌دهندگان خدمات است و این موضوع زمانی اهمیت بیشتری می‌یابد که وضعیت بیماران از نظر وجود ویروس‌های منتقله از خون مشخص شود (۲۶، ۲۴). بر اساس دستورالعمل و توصیه جامعه باروری انسانی و جنین شناسی اروپا و مؤسسه ملی بریتانیا، زوجینی که در جستجوی درمان با فناوری کمک باروری هستند، بایستی از نظر وجود بیماری‌های ویروسی نظیر HIV، HCV و HBV غربالگری شوند (۱۱، ۲۷، ۲۸). زیرا در افراد مبتلا به HBV که تحت درمان با روش‌های کمک باروری هستند، احتمال آلودگی متقاطع در هنگام ذخیره‌سازی، بازیابی اووسیت و احتمال انتقال به جنین نیز وجود دارد (۲۴). بنابراین غربالگری فرصتی برای آگاهی از وضعیت سرمی زوجین از نظر HBV، برای شروع درمان ضد ویروسی برای سلامتی خود بیماران و پیشگیری از انتقال عفونت به شریک جنسی و انتقال عمودی به فرزندان و فریز جداگانه جنین برای اجتناب از آلودگی متقاطع ایجاد می‌کند (۱۰، ۲۶، ۲۸). هم چنین با آگاهی از وضعیت بیماران، جهت انتخاب گزینه‌های درمانی دیگر می‌توان مشاوره مناسب انجام داد (۲۵، ۲۶، ۲۹).

### مسائل مرتبط با اهداء کنندگان سلول‌های جنسی

بر اساس نتایج مطالعات سازمان باروری انسانی و جنین شناسی<sup>۳</sup> تنها در دو مورد از ۵۲ هزار چرخه درمانی، انتقال بیماری از شخص اهداءکننده به شریک غیر جنسی گزارش شده است (۲۶). اما از آنجایی که آلودگی با HBV در تلقیح مصنوعی گزارش شده است و نشانه انتقال ویروس مستقل از ارتباط جنسی است (۲۵، ۲۶)،

<sup>1</sup> In Vitro Fertilization

<sup>2</sup> intracytoplasmic sperm injection

<sup>3</sup> Human Fertilisation and Embryology Authority

است که عفونت اسپرم با HBV در مردان بدون علامت به طور مکرر شناسایی شده است (۱۸، ۳۱). حتی در غیاب لکوسیتواسپرمیا به عنوان شاخص عفونت دستگاه تناسلی مردانه، HBV شناسایی شده است که این موضوع بیانگر لزوم غربالگری برای شناسایی بیماری است (۱۸، ۳۲). امروزه ارتباط عفونت HBV و عملکرد باروری مردان مورد توجه بسیار قرار گرفته است (۱۳) و مطالعات حاکی از اثرات منفی این ویروس بر پارامترهای مایع منی مخصوصاً کاهش حرکت اسپرم هستند (۱۸). این ویروس از دو طریق می‌تواند بر پارامترهای مایع منی و کیفیت اسپرم تأثیرگذار باشد: ۱- قادر به عبور از سد خونی - بیضوی و ورود به سلول‌های جنسی شده و به شکل آزاد اثرات خود را بروز می‌دهد، ۲- می‌تواند داخل ژنوم سلول‌های جنسی شده و به صورت ادغام یافته با کروموزوم‌های اسپرم مشاهده شود (۱۱، ۱۸، ۳۳، ۳۴). تحقیقات نشان داده‌اند که HBsAg به عنوان جزء اصلی ویروس که با غلظت‌های متغیر از ۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در خون افراد مبتلا وجود دارد، می‌تواند منجر به ایجاد تغییرات در اسپرم شود (۴-۶، ۳۳). مکانیسم‌های مولکولی این تغییرات احتمالاً ناشی از آسیب میتوکندریال، افزایش استرس اکسیداتیو و اسیدهای چرب غیراشباع و تولید مواد سیتوتوکسیک است که در نهایت منجر به نکروز و آپوپتوز اسپرم‌ها و از بین رفتن غشای اسپرم و عملکرد غیرطبیعی آن می‌شود (۷، ۳۳). همچنین ویروس به صورت ادغام یافته می‌تواند منجر به القای ناهنجاری‌های کروموزومی و نقایص ارثی در سلول‌های جنسی مرد از جمله آنوپلوئیدی (۷، ۸، ۱۱، ۱۸)، قطعه قطعه شدن DNA اسپرم (۳۴-۳۶) و چسبندگی کروموزوم‌ها در فاز متافاز شود (۶، ۳۶). از طرفی دیگر درمان‌های ضد ویروسی به کار رفته در عفونت‌های ویروسی خود می‌توانند بر عملکرد بیضه‌ها تأثیر منفی داشته باشند (۱۴، ۳۷). تمام عوامل گفته شده منجر به کیفیت ضعیف اسپرم و کاهش باروری در مردان مبتلا می‌شود (۷، ۳۸). در مطالعه شای و همکاران (۲۰۱۴) درصد مرفولوژی طبیعی در مردان مبتلا نسبت به گروه کنترل کمتر بود (۱۱/۹ در برابر ۱۹) (۷). لی و همکاران (۲۰۱۰) نیز به نتایج مشابهی دست یافتند (۵٪ در برابر

غربالگری اهداءکنندگان نیز با هدف کاهش انتقال ویروس‌ها به دریافت‌کنندگان، کارکنان و جنین و کاهش آلودگی متقاطع صورت می‌گیرد (۲۶). بنابراین جامعه باروری و جنین‌شناسی اروپا، اجرای دستورالعمل در مورد اهدای گامت‌های سالم و غربالگری اهداءکنندگان را مورد تأکید قرار داده است (۱، ۲۶). حتی توصیه شده است اسپرم اهداءکنندگان به مدت ۶ ماه قرنطینه و سپس آزمایش تکرار و در صورت منفی بودن نتایج، مورد استفاده قرار گیرد (۲۰، ۲۶). بر اساس بخشنامه بافت و سلول اتحادیه اروپا (EUTCD) <sup>۱</sup> EC/۱۷/۲۰۰۶ غربالگری ویروسی بایستی در هر بار اهداء انجام گیرد و هدف آن اطمینان از کیفیت و سلامت سلول‌ها و بافت‌های مورد استفاده است (۲۷، ۲۹). اما تکرار آزمایشات ویروس شناسی و تعداد آن‌ها برای زوجین تحت درمان با فناوری کمک باروری <sup>۲</sup> در اروپا مورد بحث است (۲۷، ۲۸). زیرا به طرق مختلف تفسیر می‌شود (۲۶) و در مواردی که نتایج آزمایشات غربالگری منفی است، چگونگی تکرار آن نامشخص است. بر اساس توصیه جامعه باروری و جنین‌شناسی در سال ۲۰۰۷، غربالگری ۳۰ روز قبل از درمان انجام و تا ۲۴ ماه قابل اطمینان است (۲۸). اما در مراکز مختلف اروپا دستورالعمل‌های متفاوتی در این زمینه انجام می‌شود؛ به عنوان مثال در کشور ایرلند غربالگری ۳۰ روز قبل از درمان انجام و در هر بار درمان دوباره تکرار می‌شود. در حالی که در دانمارک تا ۴۸ ماه قابل اعتماد است (۲۶، ۲۸). هیچ مدرک علمی برای غربالگری در هر بار وجود ندارد و با استفاده از ترکیب غربالگری اولیه، فرآیند مناسب نمونه‌گیری و استفاده از سیستم مناسب نگهداری و انجماد نیازی به تکرار غربالگری وجود ندارد (۲۶).

### عفونت ویروس هیپاتیت B اسپرم و باروری مردانه

ارتباط بین عفونت‌های ویروسی با عوارض حاملگی و ناباروری لوله‌ای به اثبات رسیده است، ولی تأثیر آن‌ها بر باروری مردان هنوز بحث برانگیز است (۳۰). در واقع عفونت‌های ویروسی به عنوان فاکتور اتیولوژیک ناباروری در مردان دست کم گرفته شده است و این در حالی

<sup>۱</sup> European Union Tissues and Cells

<sup>۲</sup> Assisted reproduction technology (ART)

۱۰٪) (۱۱). بنابراین این عفونت با آسیب به اسپرم‌ها می‌تواند علت ناباروری مردانه باشد (۱۹). اگرچه برخی محققین با آن مخالفند (۹). در مطالعه سو و همکاران، شیوع ناباروری در مردان مبتلا به HBV نسبت به گروه کنترل ۱/۵۹ برابر بیشتر گزارش شد (۳۹). هوآنگ و همکاران (۲۰۱۳) برای اولین بار تأثیر HBsAg را بر اسپرم مردانه بررسی کردند (۵). آن‌ها اسپرم‌های انسانی را در محیط‌هایی با صفر، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم از HBsAg به مدت ۳ ساعت قرار دادند. سپس آن‌ها را از نظر حرکت، اتصال به زوناپلوسیدا و واکنش آکروزومی بررسی کردند. در مطالعه آن‌ها با افزایش غلظت HBsAg، میزان حرکت و واکنش آکروزومی کاهش یافت که وابسته به دوز بود، اما اختلاف معنی‌داری در تعداد اسپرم‌های متصل به زوناپلوسیدا بین دو گروه مواجهه و بدون مواجهه یافت نشد. آن‌ها چنین پیشنهاد دادند که HBsAg می‌تواند باعث شروع آپوپتوز سلولی شود که یکی از نشانه‌های آن افزایش  $Ca^{2+}$  می‌باشد؛ به طوری که با افزایش غلظت HBsAg میزان  $Ca^{2+}$  در اسپرم‌ها افزایش می‌یافت. در مطالعه آن‌ها با افزایش غلظت HBsAg حرکت مناسب اسپرم و هیپراکتیویشن و سرعت اسپرم‌ها کاهش یافت (۵). اوگر و همکاران (۲۰۱۱) در یک مطالعه مورد شاهدی گذشته‌نگر تأثیر HBV را بر حرکت اسپرم و توانایی باروری را در ۳۲ سیکل IVF زوجین با مردان HBV مثبت (۱۸ نفر از آفریقا، ۵ نفر از آمریکا، ۳ نفر از آسیا، ۱ نفر از هند، ۳ نفر از مدیترانه و ۲ نفر از اروپا) با ۶۴ سیکل IVF زوج سالم مقایسه کردند. البته دو گروه از نظر سن، زمان قاعدگی، تعداد سیکل و پارامترهای اسپرم در زمان بازیابی اووسیت همسان شده بودند. در ۲۵ بیمار بار ویروسی بین ۱/۹۲ و ۷/۱۴ در هر میلی‌لیتر و در ۷ بیمار غیر قابل تشخیص بود. تحرک اسپرم‌ها قبل از انتخاب به طور

معنی‌داری در گروه مبتلا پایین تر  $36/3 \pm 11/6$  در برابر  $45/3 \pm 14/4$  و میزان باروری نیز در آن‌ها پایین گزارش شده بود  $34/4$  در برابر  $15/6$  که مرتبط با تعداد جنین‌های قابل انتقال بود. آن‌ها نشان دادند که HBV اثرات منفی بر حرکت اسپرم در داخل بدن دارد (۶). اما قدرت اسپرم‌ها در دو گروه مشابه بود. یک فرضیه برای توضیح کاهش حرکت اسپرم در داخل بدن، اتصال HBV با گیرنده‌های گلیکوپروتئینی است که می‌تواند باعث از دست رفتن غشاء میتوکندریال اسپرم و کاهش حرکت آن شود. ژائو و همکاران (۲۰۱۱) پیشنهاد کردند که بار ویروسی بالا در افراد مبتلا در آسیب رساندن به حرکت اسپرم دخیل است (۱۳). اما در مطالعه اوگر و همکاران (۲۰۱۱) همبستگی بین بار ویروسی و حرکت اسپرم یافت نشد (۶). در مطالعه ژائو و همکاران (۲۰۱۱) با بررسی ۹۱۶ مرد شامل ۴۵۷ فرد مبتلا به هیپاتیت B و ۴۵۹ مرد غیر مبتلا که در جستجوی استفاده از روش‌های کمک باروری بودند، از نظر سن، وزن و روز بازیابی تخمک با گروه کنترل همسان شدند. آن‌ها با انتخاب گروه کنترل مردان نابارور، سوگیری ناشی از دیگر مطالعات را که دارای گروه کنترل بارور بودند را از بین بردند. پس از بررسی پارامترهای مایع منی افراد به این نتیجه دست یافتند که با این که غلظت اسپرم‌ها در هر دو گروه یکسان بود، اما حجم مایع منی، میانگین تعداد اسپرم‌ها، مرفولوژی طبیعی و حرکت نوع a (پیشرونده سریع) و نوع b (پیشرونده کند) و نوع a±b (پیشرونده) در افراد مبتلا کمتر بود و نتیجه نهایی آن‌ها به این صورت بود که عفونت با این ویروس با افزایش تعداد الیگوزواسپرمیا، آزواسپرمیا، آستنوز و اسپرمیامی مرتبط است (۱۳). خلاصه نتایج مطالعات انجام شده در مورد تأثیر HBV بر پارامترهای مایع منی در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- مرور مقالات برای تأثیر عفونت HBV بر پارامترهای اسپرم

منبع	DFI*	قدرت اسپرم	آنوپلوئیدی	آپوپتوز	مرفولوژی طبیعی	حرکت	تعداد اسپرم	
۴۰	×	×	↑	×	×	×	×	هوآنگ و همکاران (۲۰۰۳)
۳۴	×	×	↑	↑	×	↓	×	کنگ و همکاران (۲۰۱۲)
۳۸	×	↓	×	×	↓	↓	↓	لورسسو و همکاران (۲۰۱۰)
۱۳	×	×	×	×	↓	↓	↓	ژائو و همکاران (۲۰۱۱)
۷	×	×	×	×	↓	×	×	شی و همکاران (۲۰۱۴)

۳۴	×	×	×	×	-	-	-	پبرونی و همکاران (۲۰۰۴)
۶	×	-	×	×	-	↓	-	اوگر و همکاران (۲۰۱۱)
۸		×	×	×	↓	-	-	لی و همکاران (۲۰۱۰)
۴۱	↑	↓	×	×	↓	↓	↓	چن و همکاران (۲۰۱۴)

× بدون بررسی، - بی تأثیر، ↓ کاهش، ↑ افزایش \* sperm DNA fragmentation index

### تأثیر بر اووسیت

در مطالعه شای و همکاران (۲۰۱۴) در زوجینی که زن آن زوج، مبتلا به هیپاتیت بودند نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری دارای کیفیت پایین جنین‌ها بودند (۲۲/۴٪ در برابر ۳۱/۶٪). در این مطالعه سطح استرادیول در روز تجویز گنادوتروپین انسانی<sup>۱</sup> در زنان مبتلا بیشتر از گروه کنترل بود. اگرچه دلیل قاطعی برای افزایش استرادیول وجود نداشت. توضیح احتمالی تنظیم آنزیم‌های 3A<sub>4</sub> و P450 1A<sub>2</sub> توسط ویروس هیپاتیت B و کاهش هر دو آنزیم که آنزیم‌های کلیدی در متابولیسم استرادیول می باشند، باعث تجمع استرادیول می‌شود. یافته‌های آن‌ها حاکی از نارسایی کیفیت اووسیت بود (۷). در مطالعات اخیر میزان مثبت بودن اووسیت‌ها به طور مستقیمی مرتبط با سطح DNA ویروس بوده است (۴)، اما تحقیقات بیشتر مورد نیاز است (۷).

### انتقال به جنین:

عمده‌ترین روش انتقال عفونت هیپاتیت B، انتقال عمودی در طی حاملگی و زایمان و با شیوع کمتر با تماس نزدیک با پدران، خواهران و وابستگان مبتلا در زمان کودکی است (۲۵، ۲۹، ۴۲، ۴۳). خطر ابتلاء به بیماری هیپاتیت B مزمن در کودکان کمتر از یک سال ۹۰٪ است. در حالی که در بزرگ ترها این خطر ۲٪ است (۴۳، ۱۱). خطر بیماری در کودکان را می‌توان با انجام ایمونوپروفیلاکسی با واکسن و ایمونوگلوبولین کاهش داد (۴، ۱۱، ۲۹). با این حال ۱۰-۵٪ از عفونت با این روش‌ها قابل پیشگیری نیست و داده‌ای برای توضیح این پدیده وجود ندارد. بنابراین بایستی روش‌های دیگر انتقال HBV یافت شوند. برخی تحقیقات امکان انتقال عمودی از طریق سلول‌های جنینی را نیز بیان کرده‌اند (۴).

### انتقال از مادر به کودک

برخی از مطالعات احتمال انتقال عمودی عفونت هیپاتیت B را در زنان HBsAg مثبت به کودکان را ۱۵-۲٪ و در موارد HBeAg و DNA مثبت ۹۰-۸۰٪ ذکر نموده‌اند (۱۰، ۴۴). انتقال عمودی از مادران HBV مثبت می‌تواند ناشی از مواجهه داخل رحمی، انتقال جفتی و یا شیردهی باشد (۴، ۱۰). اما مکانیسم‌های واقعی عفونت HBV داخل رحمی کاملاً مشخص نشده است. نشت خون مادر از طریق جفت، یک مکانیسم احتمالی فرض شده است. همچنین انتقال سلولی HBV از سلول به سلول در جفت نیز از جمله فرضیات است (۴۲). از دیگر مکانیسم‌های انتقال عمودی، کسب عفونت از طریق تخمک آلوده است. انجام مطالعاتی در مورد اثبات وجود DNA ویروس در اووسیت‌های انسانی و توانایی انتقال به جنین از این طریق، اهمیت ویژه‌ای برای حل مشکل انتقال عمودی دارد. در حال حاضر مطالعات به صورت غیرمستقیم به امکان ابتلاء توسط اووسیت‌ها اشاره دارند. در بیماران مبتلا، وجود DNA ویروس در بافت تخمدان و در سلول‌های تخمدانی یافت شده است. به هر حال مطالعات بیشتری در مورد وجود ژن ویروس هیپاتیت در اووسیت و آمبریو مورد نیاز است. در حال حاضر روش‌های کمک باروری، وجود مشکلات اخلاقی این نوع تحقیقات در انسان‌ها را حل کرده است. هو و همکاران (۲۰۱۱) در بررسی اووسیت‌های گروه‌های مختلف شامل ۱۳۹ زن مبتلا به عفونت هیپاتیت B و ۴۳۶ آمبریو به دست آمده از این زنان و ۷۵ آمبریو از ۲۷ زوجی که شوهر مبتلا به این عفونت داشتند هم چنین ۱۸ زوجی که هر دو مبتلا به هیپاتیت B بودند، وجود ویروس را در ۹/۶٪ اووسیت‌ها و ۱۴/۴٪ جنین‌ها شناسایی کردند. به دلیل بالا بودن میزان جنین‌های مثبت از نظر ویروس نسبت به اووسیت‌ها، آن‌ها بر این باورند که لقاح باعث تسهیل شناسایی DNA این

<sup>1</sup> HCG

ویروس شده و با وجود شستشوی اسپرم‌ها تعداد کمی از ذرات ویروسی هنوز خارج از سطح تشخیص وجود دارند. هم چنین در مطالعه آن‌ها هیچ اختلاف معنی‌داری در میزان جنین‌های مثبت دارای ویروس در زوجینی که تنها یکی از زوجین و یا هر دو مبتلا به عفونت بودند، یافت نشد. بنابراین به این نتیجه رسیدند که ابتلاء جنین، وابسته به مادر و پدر است. هم چنین در مطالعه آن‌ها بین سطوح DNA ویروس در سرم مادر، طول مدت عفونت و وضعیت HBsAg مادر زنان مبتلا با وجود ویروس در اووسیت ارتباط معنی‌داری یافت شد. بنابراین پیشنهاد کردند که مواجهه داخل رحمی با HVB می‌تواند احتمال عفونت سلول‌های زنانه را افزایش دهد. اما بررسی آن‌ها بر روی اووسیت‌های نارس انجام شد و اطلاعاتی در مورد تأثیر عفونت بر اووسیت‌های رسیده وجود نداشت و با روش‌های موجود نتوانستند محل‌های ادغام یافته را مشخص کنند. این که محل ادغام ویروس در هسته تصادفی است یا خاص، مشخص نیست (۴).

#### انتقال از پدر به کودک

دو راه انتقال عمودی و افقی برای امکان انتقال پدر به کودک وجود دارد (۳۶). زمانی که ویروس از طریق تماس روزانه از پدر به فرزند منتقل می‌شود، به عنوان روش افقی در نظر گرفته می‌شود (۳۶، ۴۵) که می‌توان از طریق تزریق واکسن و ایمونوگلوبولین از آن پیشگیری کرد (۴۶). بلومبرگ (۱۹۷۷) حدسیاتی در مورد وجود DNA ویروس هپاتیت در سلول‌های جنسی بیان کرد (۴۷) و وجود DNA ویروس هپاتیت در سلول‌های جنسی با آشکار شدن عفونت هپاتیت B در نوزادان مادران HBsAg منفی قوت گرفت. بعد از آن در بسیاری از تحقیقات ویروس هپاتیت B در مایع منی و اسپرم تشخیص داده شد (۳۶، ۹). سپس هدچوئل (۱۹۸۵) DNA HBV را به صورت ادغام یافته در مایع منی بیماران با هپاتیت حاد شناسایی کرد (۳۶، ۴) و احتمال انتقال عفونت از پدر به فرزند را پیشنهاد نمود (۳۶، ۹). تاجیری و همکاران (۲۰۰۷) شواهد مولکولی این پدیده را کشف کردند و باعث شد که انتقال پدر به فرزند از یک فرضیه به واقعیت تبدیل

شود (۴۸). تجربیات حیوانی نشان داده اند که HBV DNA به وسیله اسپرم‌های انسانی در طی لقاح نه تنها وارد زوناپلوسیدای همستر شده، بلکه در سلول‌های آمبریو نیز بیان شده است (۳، ۴). مطالعه کائو و همکاران (۲۰۱۵) بیانگر احتمال افزایش انتقال در مواردی است که پدر آنتی ژن مثبت و سطوح بالای DNA ویروس وجود دارد (۳۶). در مطالعه کائو و همکاران (۲۰۱۵) که سطوح DNA ویروس در خون مایع منی ۱۵۱ مرد مبتلا به عفونت مزمن اندازه‌گیری شد، در ۶۵ نفر از مردان مبتلا به عفونت مزمن، DNA ویروس در مایع منی به اثبات رسید و بین وجود DNA در مایع منی و سطوح DNA سرم و HBeAg ارتباط معنی‌داری وجود داشت. بهترین سطح تشخیصی HBeAg و DNA برای تعیین وجود DNA در مایع منی به ترتیب بیشتر از ۱۴/۸ و بیشتر از ۶/۹، ۱۰ لگاریتم واحد در میلی لیتر بود. ترکیب هر دوی آن‌ها حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۵/۵٪ داشت که فاکتور پیشگویی‌کننده‌ای برای وجود ویروس در مایع منی است (۴۹). کای و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه خود شواهدی به نفع انتقال از پدر به کودک نیافتند و برخلاف مطالعات قبلی هیچ کدام از نوزادان تحت مطالعه آن‌ها که از پدران مبتلا به عفونت مزمن به دنیا آمده بودند، شواهدی از بیماری را نداشتند. آن‌ها چنین فرض کردند که سیستم ایمنی مادر می‌تواند نقشی در این زمینه داشته باشد، زیرا با وجود انجام واکسیناسیون، آنتی بادی از مادر وارد جنین شده و در پاک سازی سریع مقدار کم ویروس منتقل شده از اسپرم و تکثیر آن نقش مؤثر می‌تواند داشته باشد. هم چنین آن‌ها چنین توضیح دادند که عدم رسیدگی هپاتوسیت‌های جنین در مراحل اولیه حاملگی از تکثیر ویروس حمایت نمی‌کند و تجمع و تکثیر ویروس بعد از رشد سلولی و در اواخر حاملگی اتفاق می‌افتد که با انجام واکسیناسیون بعد از تولد می‌توان از آن پیشگیری کرد. البته مطالعه آن‌ها دارای محدودیت‌هایی مانند عدم بررسی ادغام DNA ویروس با سلول‌های جنینی بود (۴۵). فرضیه وجود انتقال عمودی از طریق سلول‌های جنسی نیاز به بررسی بیشتر دارد (۴).

### پیامد ART در زوجین مبتلا به هیپاتیت B

محققین مطالعات بسیاری را به منظور پاسخ‌یابی این سؤال که آیا از فناوری کمک باروری در حاملین مزمن این ویروس استفاده شود یا خیر و تأثیر این عفونت بر

پیامد درمان IVF و ICSI انجام داده‌اند که در این زمینه به نتایج متناقضی دست یافته‌اند که در این بخش به آن پرداخته شده است (جدول ۲).

جدول ۲- مرور مقالات برای تأثیر عفونت HBV بر پیامد ART

منبع	تأثیر بر ICSI	تأثیر بر IVF	تولد زنده	میزان لانه‌گزینی	میزان حاملگی	میزان لقاح	نویسنده و جامعه پژوهش
۳۴	×	اثر منفی	×	×	↓	↓	پبرونی و همکاران (۲۰۰۴)
۹	×	اثر مثبت	↑	↑	↑	×	لم و همکاران (۲۰۱۰) در زوجین ناسازگار
۱	×	تأثیر کم- غیر معنی‌دار		↓	↓	×	بو و همکاران (۲۰۱۴) در مردان مبتلا
۴۹	×	بدون تأثیر	×	×	-	-	ژائو و همکاران (۲۰۱۱)
۶	×	اثر منفی	×	×	×	↓	اوگر و همکاران (۲۰۱۱)
۱۳	↓	بدون تأثیر	×	↓	↓	↓	زو و همکاران (۲۰۱۱)
۱۹	بدون تأثیر	×	-	×	-	×	مولینا (۲۰۱۴) در زوجین مبتلا
۴۱	×	بدون تأثیر	-	-	×	×	چن و همکاران (۲۰۱۴) در زنان مبتلا
۱۱	×	بدون تأثیر	-	-	×	×	لی و همکاران (۲۰۱۰)

× بدون بررسی، - بی تأثیر، ↓ کاهش و ↑ افزایش، <sup>۱</sup> Sperm Vitality، <sup>۲</sup> sperm DNA fragmentation index

در بیماران شده است. همچنین به عقیده آن‌ها با انجام IVF و انتقال جنین می‌توان بر ویروس هیپاتیت موجود در ترشحات واژن و سرویکس که باعث تغییرات التهابی در دستگاه تناسلی زنانه می‌شود غلبه کرد و مانع تأثیرگذاری بر مایع منی شد (۹). با این وجود در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۰) در میزان حاملگی (۲۳٪، ۲۹٪ و ۳۰٪) و میزان تولد زنده (۲۳٪، ۲۷٪ و ۲۷٪) در گروهی که هر دو زوج مبتلا به عفونت بودند، با گروه ناسازگار از نظر HBV و گروه کنترل، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. البته عدم تفاوت در میزان باروری می‌تواند ناشی از سیاست مرکز آن‌ها در استفاده از ICSI در زوجین با اسپرم‌های غیر طبیعی باشد که درصد استفاده از این روش در زوجین مبتلا به HBV با اینکه از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما مقدار کمی بالاتر بود. همچنین عملکرد کبدی در تعداد کمی از زنان کنترل شده بود که بررسی تأثیر عملکرد غیرطبیعی کبد بر پیامد درمان IVF ممکن نبود (۱۱). در اولین مطالعه برای بررسی کیفیت جنین‌های انتقال یافته در افراد مبتلا به این ویروس، شای و همکاران (۲۰۱۴)، ۲۲۴ زوج که حداقل یکی از آن‌ها مبتلا به هیپاتیت B بودند را بررسی و به این نتیجه رسیدند که

پبرونی و همکاران (۲۰۰۴) اولین کسانی بودند که عملکرد باروری بعد از IVF را در ۱۳ زوج مبتلا به عفونت هیپاتیت B (شامل ۱۰ مرد و ۳ زن مبتلا) با ۲۷ نفر از گروه کنترل مقایسه کردند. در این مطالعه کوچک با وجود عدم اختلاف معنی‌دار در پارامترهای مایع منی و میزان لقاح بین گروه‌ها، میزان حاملگی در زوجین ناسازگار از نظر HBV کمتر گزارش شد (۷/۷٪ در مقابل ۴۰/۷٪). به عقیده آن‌ها این امر می‌تواند به دو دلیل باشد، اول عدم بررسی اتصال DNA به اسپرم و تأثیر آن که در مراحل بعدی اثر خود را با کاهش میزان حاملگی نشان می‌دهد و علت دیگر انجام دستکاری‌ها و اقدامات احتیاطی بیشتر در حین آمادگی نمونه‌های آلوده بود که می‌تواند منجر به آسیب سلولی شود (۱۱)، ۳۴. برخلاف آن‌ها لم و همکاران (۲۰۱۰) در بررسی ۲۱ زن و ۳۲ مرد مبتلا که اولین چرخه IVF را تجربه کرده بودند، به نتیجه جالب و غیر قابل انتظار دست یافتند، زیرا در زوجین دارای زن مبتلا، میزان حاملگی و لانه‌گزینی بیشتر بود، در حالی که در زوجین با مرد مبتلا چنین نبود. اما مکانیسم بهبود باروری در زنان مشخص نشد. شاید به دلیل استفاده از شیب چگالی سانتریفوژ در مایع منی بود که باعث کاهش بار ویروسی



ویروس هیپاتیت B می‌تواند علت ناباروری باشد؛ به طوری که در گروه مبتلا نسبت به گروه کنترل مدت ناباروری طولانی‌تر (۴/۹ در برابر ۴/۱ سال) و میزان لقاح در مردان و زنان مبتلا نسبت به گروه کنترل (۸۰/۲٪ در برابر ۸۲/۸٪ و ۷۶/۶٪ در برابر ۸۴/۳٪) به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (۷). ژائو و همکاران (۲۰۱۱) پیامد IVF و ICSI را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که عفونت هیپاتیت B باعث کیفیت پایین مایع منی و پیامد منفی در موارد استفاده از ICSI می‌شود، اما تأثیری بر پیامد IVF و انتقال جنین ندارد. یک توضیح احتمالی برای پیامدهای منفی در ICSI، تزریق اسپرم‌های آلوده به داخل اووسیت‌ها است که این گونه اسپرم‌ها موفقیت باروری پایین‌تری دارند؛ به طوری که حتی با شستشوی اسپرم‌ها که خطر انتقال کاهش می‌یابد، هنوز خطر انتقال ۱۰٪ دیگر باقی می‌ماند. از آنجایی که در موارد استفاده از ICSI انتقال ویروس به داخل اووسیت وجود دارد، انجمن هلند - بلژیک برای حاملان مزمن عفونت هیپاتیت B تلقیح مصنوعی را پیشنهاد می‌کنند. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، عفونت هیپاتیت B در مواردی که مستقیماً به داخل اووسیت تزریق می‌شود، بر باروری، تشکیل زیگوت و گامت تأثیر منفی دارد. زیرا با ورود پروتئین S ویروس به سلول جنسی، آسیب غشای میتوکندری رخ می‌دهد که این نوع آسیب‌ها در موارد IVF وجود ندارد. اما اثرات ICSI بر کودکان این مردان که مبتلا به عفونت بوده و از روش ICSI استفاده نمودند، بررسی نشد (۴۹).

اطلاعات در مورد انتقال HBV در طی IVF و ICSI محدود است. با این وجود در مورد زوجین مبتلا به HIV، ICSI قابل قبول‌تر است، زیرا فقط از یک اسپرم استفاده می‌شود. با این وجود در این روش، دو مکانیسم مهم حفاظتی شامل واکنش آکروزومی و زوناپلوسیدا حذف می‌شود که این دو، مکانیسم حفاظتی در برابر پاتوژن‌های منتقله از اسپرم هستند و فعلاً روش صد درصدی برای انتخاب اسپرم بدون ویروس وجود ندارد. نتایج مطالعه هو و همکاران (۲۰۱۱) نیز حاکی از میزان بالای HBV در جنین‌های

حاصل از ICSI در مردان آلوده نسبت به IVF بود، اما اختلاف معنی‌دار نبود (۴).

در مطالعات انجام شده در زنان مبتلا، خطر انتقال عمودی طی IVF تفاوتی با حاملگی خود به خودی نداشت. بنابراین دلیلی برای توصیه به انجام IVF در زنان مبتلا نیست. اما در مورد انجام ICSI شواهد کمی وجود دارد (۲۵). به نظر می‌رسد در انتقال جنین به عنوان آخرین گام در فرآیند ART، سرنوشت جنین‌های منتقل شده خارج از کنترل می‌باشد. لانه‌گزینی موفقیت‌آمیز نه تنها نیاز به جنین‌های با کیفیت بالا دارد، بلکه آماده‌سازی مناسب آندومتر، خود عامل مهمی در لانه‌گزینی است که نشان می‌دهد هیچ عامل واحدی نمی‌تواند به تنهایی لانه‌گزینی و حاملگی را تغییر دهد (۱). به همین دلیل قبل از نتیجه‌گیری در مورد پیامد درمان، بایستی مسائل زیادی را در نظر گرفت.

#### پیامد نوزادی و حاملگی بعد از درمان IVF در

##### افراد مبتلا به هیپاتیت B

لین و همکاران (۲۰۱۵) با بررسی ۵۰۴ زایمان انجام شده بعد از IVF که از نظر علل ناباروری، قد، وزن و شاخص توده بدنی، میان زوجین اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ۳۰ نفر از مردان و ۱۹ نفر از زنان HBsAg مثبت و مبتلا به عفونت مزمن هیپاتیت B بودند. در مطالعه آن‌ها در زنانی که HBeAg و HBsAg هر دو مثبت بودند، سن حاملگی در زمان زایمان به طور معنی‌داری پایین‌تر بود، ولی وجود HBV در مردان تأثیری بر سن حاملگی نداشت. همچنین وزن و قد نوزادان در زنان دارای HBeAg مثبت به طور جزئی کمتر بود، اما از نظر آماری معنی‌دار نبود. از آنجایی که در حاملگی متابولیسم مواد و مصرف مواد غذایی در حاملگی افزایش می‌یابد و دفع مواد زاید وابسته به کبد مادر است، امکان تشدید بیماری وجود دارد. از نظر محقق ممکن بود مادران HBeAg و HBsAg مثبت دارای بیماری کبدی باشند که بر سن حاملگی تأثیر گذاشته است. به هر حال از نظر آن‌ها نیاز به مطالعات دیگر برای بررسی مکانیسم‌هایی که می‌توانند بارداری را تحت تأثیر قرار

دهند، وجود دارد (۸). در مطالعه کاو و همکاران (۲۰۱۵) در مورد مردان مبتلا به عفونت هیپاتیت B، ارتباطی از نظر سن حاملگی، قد، وزن، یرقان و نوع زایمان در کودکان متولد شده وجود نداشت (۳۶). اما در مطالعه ویکاری و همکاران (۲۰۰۶) سقط خود به خودی، مرگ جنین، مالفورماسیون‌های جنینی و مرگ و میر پری ناتال بیشتر بود (۵۱).

**راهکارهای پیشنه‌ادی برای کاهش خطر انتقال**

چندین راهکار برای کاهش انتقال عفونت HBV پیشنهاد شده است. اول اینکه از آنجایی که ۲۵٪ از تماس‌های جنسی با اشخاص مبتلا باعث انتقال عفونت می‌شود (۶، ۲۶)، واکسینه کردن شرکای جنسی و استفاده از روش‌های پیشگیری سد کننده مانند کاندوم قبل از تماس جنسی توصیه می‌شود (۶، ۲۵، ۴۴). مطالعات نشان داده‌اند زمانی که پدر HBsAg مثبت است، سطح آنتی بادی مادر قبل از حاملگی می‌تواند از انتقال عمودی به کودک پیشگیری کند؛ به طوری که اگر سطح HBSAb مادر بیش از ۱۰ میلی واحد در هر میلی لیتر باشد، آنتی بادی از جفت به جنین انتقال می‌یابد (۳۹، ۴۴). آیولا و همکاران (۱۹۸۷) با واکسینه کردن ۷۲ زن باردار بدون عفونت مشاهده کردند که ۵۹٪ از نوزادان از نظر آنتی بادی مثبت بودند و جنین‌ها ایمنی داخل رحمی به دست آوردند (۵۲) کائو و همکاران (۲۰۱۵) نیز نتایج مشابهی به دست آوردند (۴۹). در ضمن زوجین مبتلا بایستی قبل از بارداری از نظر سطوح DNA و HBeAg و عملکرد کبدی بررسی شوند و در صورت نیاز برای انجام مشاوره و اقدامات مناسب ارجاع داده شوند (۵۰).

روش‌های کمک باروری به دنبال فرآیندهای مختلف و تکنیک‌های ذخیره‌سازی، خطر انتقال عفونت را کم می‌کند (۲۳، ۲۶). این اعتقاد که برای انتخاب اسپرم بدون عفونت ویروسی هیچ روشی وجود ندارد، بسیار قاطعانه است. همچنان که نشان داده شده است که روش شستشوی اسپرم خطر انتقال را کاهش می‌دهد (۴، ۲۲، ۲۹). با وجود این هنوز نمی‌توان تنها براساس شستشوی اسپرم، انتقال ویروس را محدود نمود (۱۰) و ایمنی این روش به اثبات نرسیده است (۴). در مطالعات متعدد بیان

شده است که در صورت استفاده از روش‌های مناسب و رعایت اصول آزمایشگاهی در آماده‌سازی اسپرم، DNA ویروس تا حد غیرقابل تشخیص رسیده است. البته وایسته به حساسیت روش به کار رفته دارد. شستشوی اسپرم ابتدا در سال ۱۹۹۲ برای پیشگیری از عفونت HIV مطرح شد و در ۳۰۰۰ سیکل شستشوی اسپرم برای تلقیح مصنوعی و IVF برای مردان مبتلا به ایدز، گزارشی از عفونت در زنان و نوزادان گزارش نشده است (۲۶). عملکرد آزمایشگاهی خوب، روش محافظتی مناسب، زمان دستکاری سلول‌ها، استفاده از وسایل یکبار مصرف، عملکرد حفاظتی بالا در هنگام فریز کردن و جداسازی برای کاهش میزان آلودگی در هر مرکزی توصیه می‌شود (۲۳، ۲۶). هنگام عملکرد بهتر و رعایت اصول ایمنی در فرآیند انجام درمان‌های کمک باروری تاکنون آلودگی کارکنان و انتقال عمودی وافقی نیز گزارش نشده است (۲۶). در مطالعه مولینا و همکاران (۲۰۱۴) برای بررسی اثر شستشوی اسپرم‌ها، ۹۳ مرد مبتلا به عفونت‌های ویروسی مورد بررسی قرار گرفتند و در مجموع ۳۸ حاملگی بالینی ایجاد شد که به ۳۴ تولد زنده ختم شد، پیامد نوزادی و مادری در گروه مبتلا و کنترل یکسان بود و با پیگیری ۳ ماهه هیچ سرم مثبتی گزارش نشد. آن‌ها نتیجه گرفتند که شستشوی اسپرم و ICSI گزینه‌های ایمن برای زوجین مبتلا است (۱۹). برخی نیز معتقدند در صورت انجام واکسیناسیون، دیگر نیازی به شستشوی اسپرم وجود ندارد (۲۲، ۲۶، ۳۰). با این حال، امروزه شستشوی اسپرم، در تمام مراکز به صورت معمول انجام می‌شود (۳۰). در ضمن ایمونوپروپرفیلاکسی با واکسن و ایمونوگلوبولین بعد از تولد و ادامه واکسیناسیون تا تکمیل حداقل ۲ تا ۳ دوز دیگر طی ۶ ماه اول زندگی و پیگیری وضعیت سرمی آن‌ها از نظر وجود ویروس اکیداً توصیه شده است (۲۵، ۴۴).

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به استفاده صرف از مقالات انگلیسی که طی ۵ سال اخیر چاپ شده‌اند اشاره کرد. همچنین به نداشتن اطلاعات در این زمینه در کشور برای مقایسه با نتایج مطالعات سایر کشورها نام برد. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده‌نگر با دوره پیگیری طولانی و در نظر گرفتن و کنترل تمامی فاکتورهای

تأثیرگذار بر انتقال عفونت صورت گرفته و برنامه‌هایی برای آگاه‌سازی زوجین مبتلا و ارائه‌دهندگان خدمات در مورد استفاده از روش‌های کمک باروری برای کمک به کاهش ابتلاء به این عفونت صورت بگیرد.

### نتیجه‌گیری

اکثر کشورها از این دیدگاه که بیماران مبتلا به هیپاتیت B باید فرصتی برای باروری داشته باشند حمایت می‌کنند و از نظر اخلاقی داشتن کودک از طریق روش‌های کمک باروری، حق زوجین مبتلا به عفونت‌های مزمن ویروسی است. نتایج نشان داد که غربالگری قبل از استفاده از فناوری کمک باروری و حاملگی می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در اختیار زوجین و مراقبین بهداشتی قرار دهد تا مشاوره مناسب و انتخاب گزینه مناسب صورت گیرد. هم‌چنین مطالعات بیانگر آن بودند که عفونت هیپاتیت B در مردان می‌تواند بر پارامترهای مایع منی به خصوص حرکت و مرفولوژی طبیعی اسپرم تأثیر گذاشته و نه تنها ویروس هیپاتیت می‌تواند بر پیامد روش‌های کمک باروری اثر منفی داشته باشد بلکه می‌تواند به شریک جنسی و نوزاد مردان مبتلا به عفونت انتقال یابد. از طرفی اگرچه تعداد سیکل‌هایی با استفاده از اسپرم‌های آلوده انجام

شده‌اند بدون آلودگی بودند، نتیجه‌گیری در مورد این که روش‌ها کاملاً ایمن هستند و در مورد روش‌های استاندارد برای شستشوی اسپرم‌ها و هم‌چنین روش‌های حساس برای آشکار کردن ویروس، به مطالعات زیادی مورد نیاز است. با این وجود در موارد ابتلاء مردان، استفاده از تکنیک‌هایی که امکان انتخاب اسپرم‌های سالم وجود دارد توصیه می‌شود. در کل می‌توان نتیجه گرفت که با وجود تناقضاتی که در مطالعات به دلیل گذشته نگر بودن و حجم کم نمونه‌ها و عدم در نظر گرفتن مسائلی مانند، ژنوتیپ ویروس، وضعیت و شدت بیماری و مصرف دارو و عدم بررسی از نظر وضعیت HBeAg و بار ویروسی در افراد مورد مطالعه وجود داشت، لزوم انجام مطالعات آینده نگر خوب طراحی شده توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و مرکز خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی به دلیل حمایت همه‌جانبه از این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

### منابع

1. Bu Z, Kong H, Li J, Wang F, Guo Y, Su Y, et al. Effect of male hepatitis B virus infection on outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer treatment: insights from couples undergoing oocyte donation. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(7):1860-6.
2. Technical content reviewed by the Centers for Disease Control and Prevention. Every week hundreds of people get hepatitis B. Available at: URL: [www.immunize.org/catg.d/p4112.pdf](http://www.immunize.org/catg.d/p4112.pdf); 2012.
3. Zhou XL, Sun PN, Huang TH, Xie QD, Kang XJ, Liu L. Effects of hepatitis B virus S protein on human sperm function. *Hum Reprod* 2009; 24(7):1575-83.
4. Hu XL, Zhou XP, Qian YL, Wu GY, Ye YH, Zhu YM. The presence and expression of the hepatitis B virus in human oocytes and embryos. *Hum Reprod* 2011; 26(7):1860-7.
5. Huang J, Zhong Y, Fang X, Xie Q, Kang X, Wu R, et al. Hepatitis B virus S protein enhances sperm apoptosis and reduces sperm fertilizing capacity in vitro. *PLoS One* 2013; 8(7):1-4.
6. Oger P, Yazbeck C, Gervais A, Dorphin B, Gout C, Jacquesson L, et al. Adverse effects of hepatitis B virus on sperm motility and fertilization ability during IVF. *Reprod Biomed Online* 2011; 23(2):207-12.
7. Shi L, Liu S, Zhao W, Zhou H, Ren W, Shi J. Hepatitis B virus infection reduces fertilization ability during in vitro fertilization and embryo transfer. *J Med Virol* 2014; 86(7):1099-104.
8. Lin S, Li R, Zheng X, Wang L, Ren X, Chen L, et al. Impact of hepatitis B virus carrier serostatus on neonatal outcomes after IVF-ET. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(4):6206-11.

9. Lam P, Suen SH, Lao TT, Cheung LP, Leung TY, Haines C. Hepatitis B infection and outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer treatment. *Fertil Steril* 2010; 93(2):480-5.
10. Abdi F, Ghaffari Novin M, Afrakhteh M, Khorvash F, Beheshti S. Hepatitis B and pregnancy: an update review article. *World J Obstet Gynecol* 2015; 4(1):1-8.
11. Lee VC, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Impact of positive hepatitis B surface antigen on the outcome of IVF treatment. *Reprod Biomed Online* 2010; 21(5):712-7.
12. Roshan N, Nasrin S, Farzam F. Prevalence of HBsAg, HCV and HIV antibodies among infertile couples in Ahvaz, south-west Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2012; 5(2):393-7.
13. Zhou XP, Hu XL, Zhu YM, Qu F, Sun SJ, Qian Y. Comparison of semen quality and outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B. *Asian J Androl* 2011; 13(3):465-9.
14. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4(3):74-80.
15. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009; 29(Suppl 1):133-9.
16. Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2012; 18(33):4517-21.
17. Kumar A. Hepatitis B virus infection and pregnancy: a practical approach. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31(2):43-54.
18. Garolla A, Pizzolo D, Bertolodo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol* 2013; 100(1):20-9.
19. Molina I, Carmen Del Gonzalvo M, Clavero A, Angel López-Ruz M, Mozas J, Pasquau J, et al. Assisted reproductive technology and obstetric outcome in couples when the male partner has a chronic viral disease. *Int J Fertil Steril* 2014; 7(4):291-300.
20. Savasi V, Ferrazzi E, Fiore S. Reproductive assistance for infected couples with bloodborne viruses. *Placenta* 2008; 29(Supple B):160-5.
21. Gilling-Smith C, Emiliani S, Almeida P, Liesnard C, Englert Y. Laboratory safety during assisted reproduction in patients with blood-borne viruses. *Hum Reprod* 2005; 20(6):1433-8.
22. Kalu E, Wood R, Vourliotis M, Gilling-Smith C. Fertility needs and funding in couples with blood-borne viral infection. *HIV Med* 2010; 11(1):90-3.
23. Ajayi AB, Oladokun A, Bello FB, Morhason-Bello IO, Ogundepo MO. Viral infections among couples for assisted reproduction in a fertility clinic in Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2013; 16(3):352-5.
24. Mansoor AA, Salih AI, Al-Jaroudi DH. Screening of hepatitis B and C and human immunodeficiency virus in infertile couples in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2011; 32(3):260-4.
25. Osemwenkha AP, Ibadin KO, Enabulele OI, Ibeh IN. Sero prevalence of hepatitis B virus among infertile women recruited for Assisted Reproduction Technology (ART). *Malaysian J Microbiol* 2011; 7(4):230-2.
26. Wingfield M, Cottell E. Viral screening of couples undergoing partner donation in assisted reproduction with regard to EU Directives 2004/23/EC, 2006/17/EC and 2006/86/EC: what is the evidence for repeated screening? *Hum Reprod* 2010; 25(12):3058-65.
27. Walsh AP, Omar AB, Marron KD, Walsh DJ, Salma U, Sills ES. Recipient screening in IVF: first data from women undergoing anonymous oocyte donation in Dublin. *Reprod Health* 2011; 8:8-12.
28. Hughes C, Grundy K, Emerson G, Mocanu E. Viral screening at the time of each donation in ART patients: is it justified? *Hum Reprod* 2011; 26(11):3169-72.
29. Lutgens S, Nelissen EC, van Loo IH, Koek GH, Derhaag JG, Dunselman GA. To do or not to do: IVF and ICSI in chronic hepatitis B virus carriers. *Hum Reprod* 2009; 24(11):2676-8.
30. Brookings C, Goldmeier D, Sadeghi-Nejad H. Sexually transmitted infections and sexual function in relation to male fertility. *Korean J Urol* 2013; 54(3):149-56.
31. Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, Linn T, Diemer T, Schuppe HC, et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol* 2012; 30(1):23-30.
32. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, Kuypers JM, Wolff H, Anderson DJ. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. *Fertil Steril* 2007; 87(5):1087-97.
33. Kang X, Xie Q, Zhou X, Li F, Huang J, Liu D, et al. Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions. *PloS One* 2012; 7(3):e3341.
34. Pirwany IR, Phillips S, Kelly S, Buckett W, Tan SL. Reproductive performance of couples discordant for hepatitis b and c following IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(5):157-61.
35. Chen JM, Cui Y, Zhang XX. Investigate the impact of hepatitis B virus infection on sperm DNA integrity. *Chin J Exp Clin Virol* 2011; 25(5):345-7.

36. Cao LH, Liu ZM, Zhao PL, Sun SC, Xu DB, Shao MH, et al. Efficacy of combined hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine in blocking father-infant transmission of hepatitis B viral infection. *Genet Mol Res* 2015; 14(2):4651-7.
37. van Leeuwen E, Wit FW, Repping S, Eeftinck Schattenkerk JK, Reiss P, van der Veen F, et al. Effects of antiretroviral therapy on semen quality. *AIDS* 2008; 22(5):637-42.
38. Lorusso F, Palmisano M, Chironna M, Vacca M, Masciandaro P, Bassi E, et al. Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia* 2010; 42(2):121-6.
39. Su S, Chang SN, Sung FC, Su CT, Shieh YH, Lin CC, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of male infertility: a population-based analysis. *Fertil Steril* 2014; 102(6):1677-84.
40. Huang J, Huang TH, Qiu HY, Fang XW, Zhuang TG, Liu HX, et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J Gastroenterol* 2003; 9(4):736-40.
41. Chen H, Ge HS, Lv JQ, Wu XM, Xi HT, Huang JY, et al. Chronic hepatitis B virus infection in women is not associated with IVF/ICSI outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(1):213-7.
42. Zhang L, Zhang W, Shao C, Zhang J, Men K, Shao Z, et al. Establishment and characterization of a spontaneously immortalized trophoblast cell line (HPT-8) and its hepatitis B virus-expressing clone. *Hum Reprod* 2011; 26(8):2146-56.
43. Lou H, Ding W, Dong M, Zhu Y, Zhou C, Wang Z, et al. The presence of hepatitis B surface antigen in the ova of pregnant women and its relationship with intra-uterine infection by hepatitis B virus. *J Int Med Res* 2010; 38(1):214-9.
44. Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M. Infection in IVF: review and guidelines. *Hum Reprod Update* 2000; 6(5):432-41.
45. Cai Q, Zhu Y. Is hepatitis B virus transmitted via the male germ line? A seroepidemiological study in fetuses. *Int J Infect Dis* 2013; 17(1):e54-8.
46. Fei QJ, Yang XD, Ni WH, Pan CS, Huang XF. Can hepatitis B virus DNA in semen be predicted by serum levels of hepatitis B virus DNA, HBeAg, and HBsAg in chronically infected men from infertile couples? *Andrology* 2015; 3(3):506-11.
47. Cao L, Li YR, Wang SY, Liu ZM, Sun SC, Xu DB, et al. Effect of hepatitis B vaccination in hepatitis B surface antibody-negative pregnant mothers on the vertical transmission of hepatitis B virus from father to infant. *Exp Ther Med* 2015; 10(1):279-84.
48. Zhao EY, Chen SL, Sun L, Yin MN, Xiong XS, Song J, et al. Influence of chronic HBV infection in the husband on the outcome of IVF-ET treatment. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27(12):1827-9.