

# سایتومگالوویروس و نقش آن در ایجاد عفونت

## مادرزادی: مقاله مروری - روایتی

نگار میرصالحی<sup>۱</sup>، دکتر طلعت مختاری آزاد<sup>۲</sup>، دکتر ژیلا یاوریان<sup>۳</sup>، دکتر سمیه شاطی زاده ملک شاهی<sup>۴</sup>، پرستو حسینی<sup>۵</sup>، دکتر نازنین زهرا شفیعی جندقی<sup>۳\*</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. استاد گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه ویروس شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۵. دانشجوی دکترای ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۰۷

### خلاصه

**مقدمه:** سایتومگالوویروس انسانی، عامل مهم عفونت مادرزادی در سراسر دنیا است. شیوع سرمی این ویروس در مناطق آسیایی در مقایسه با جوامع اروپایی بیشتر است. زنان باردار بسته به نوع عفونت (اولیه یا غیراولیه) می توانند ویروس را به جنین خود منتقل کنند. عفونت مادرزادی سایتومگالوویروس به عنوان عامل کم شنوایی حسی - عصبی در کودکان می - باشد. با توجه به اهمیت HCMV، مطالعه مروری - روایتی حاضر با هدف تعیین و تبیین نقش این ویروس در عفونت مادرزادی انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مروری روایتی جهت یافتن مقالات مرتبط، بانک های اطلاعاتی معتبر انگلیسی و فارسی شامل PubMed، Google Scholar و Magiran در بازه زمانی ۲۰۱۹-۲۰۰۲ جستجو شدند. در این مطالعه از کلمات کلیدی سایتومگالوویروس، عفونت مادرزادی سایتومگالوویروس، تشخیص و شیوع و معادل انگلیسی آنها Cytomegalovirus، Congenital cytomegalovirus infection، Diagnosis، Prevalence به صورت ترکیبی استفاده شد.

**یافته ها:** کشورهای در حال توسعه بروز عفونت مادرزادی با سایتومگالوویروس را بین ۱۴-۶٪ و کشورهای پیشرفته مانند اروپای غربی، ایالات متحده، کانادا و استرالیا نرخ بروز را ۷-۰/۵٪ تخمین زده اند. در حالی که عفونت سایتومگالوویروس می تواند یکی از دلایل قابل توجه ناشنوایی و ناتوانی های جسمی در کودکان باشد، همچنان آگاهی در بین عموم و برخی پزشکان در این خصوص محدود می باشد. در چند کشور اروپایی برای زنان باردار به طور معمول غربالگری عفونت سایتومگالوویروس انجام می شود، اما در حال حاضر این غربالگری در ایران انجام نمی شود.

**نتیجه گیری:** مطالعات در جوامع مختلف اهمیت عفونت مادرزادی سایتومگالوویروس و عوارض طولانی مدت این عفونت را در نوزادان نشان می دهند.

**کلمات کلیدی:** سایتومگالوویروس، شیوع، عفونت مادرزادی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نازنین زهرا شفیعی جندقی؛ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۸۸۹۶۲۳۴۳-۰۲۱؛ پست الکترونیک: nz-shafiei@tums.ac.ir

## مقدمه

بر اساس آخرین طبقه‌بندی انجام شده توسط کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها (ICTV)<sup>۱</sup>، HCMV<sup>۲</sup> در راسته هرپس ویرال‌ها<sup>۳</sup>، خانواده هرپس ویریده<sup>۴</sup>، زیرخانواده بتا هرپس ویرینه<sup>۵</sup>، جنس سایتومگالوویروس و گونه بتا هرپس ویروس ۵ انسانی<sup>۶</sup> قرار گرفته است (۵). این ویروس دارای ژنوم DNA دورشته‌ای خطی بزرگ به اندازه ۲۳۵ کیلوباز است. ژنوم ویروس توسط نوکلئوکپسید بیست وجهی<sup>۷</sup> به اندازه ۱۳۰ نانومتر و متشکل از ۱۶۲ کپسومر<sup>۸</sup> احاطه شده که به‌طور نسبی از کپسید سایر هرپس ویروس‌ها بزرگ‌تر است. کپسید این ویروس را یک پوشش لیپیدی در بر گرفته است (۲). HCMV یا سایتومگالوویروس انسانی در تمامی جوامع شیوع بالایی دارد؛ به‌طوری‌که ۱۰۰-۴۵٪ افراد بالغ در مناطق مختلف دنیا به این ویروس آلوده هستند (۱). انتشار این ویروس از راه تماس با ترشحات آلوده بدن از قبیل بزاق، ادرار، مایع منی، ترشحات واژن، مدفوع و همچنین پیوند عضو آلوده به ویروس رخ می‌دهد. عفونت HCMV در افراد سالم اغلب بدون علامت است و یا می‌تواند بیماری ملایم تب‌دار ایجاد کند (۲). با این حال انتقال عمودی آن در دوران بارداری از مادر به جنین می‌تواند منجر به عفونت مادرزادی<sup>۹</sup> و ایجاد ناهنجاری در جنین شود (۳). سایر عوامل عفونی که سبب ایجاد عفونت‌های مادرزادی می‌شوند شامل: توکسوپلازما گوندی، ویروس سرخچه<sup>۱۰</sup>، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس آبله مرغان<sup>۱۱</sup> و سیفلیس می‌باشد. اخیراً ویروس زیکا<sup>۱۲</sup> نیز به‌عنوان عامل عفونت‌ها و ناهنجاری‌های مادرزادی شناخته شده است (۴). علی‌رغم تعدد این عوامل، با توجه به گسترش جغرافیایی

HCMV و همچنین شیوع بالای عفونت در جوامع مختلف، به‌ویژه پس از کنترل گردش ویروس سرخچه در دنیا به‌دنبال استفاده از واکسن، مهم‌ترین عامل عفونی بیماری مادرزادی، HCMV می‌باشد. با توجه به اهمیت HCMV، مطالعه مروری حاضر با هدف تعیین و تبیین نقش این ویروس در عفونت مادرزادی انجام شد.

## روش کار

این مطالعه مروری روایتی، با استفاده از مقالات مرتبط موجود در بانک‌های اطلاعاتی معتبر انگلیسی و فارسی شامل PubMed، Google Scholar و Magiran در بازه زمانی ۲۰۱۹-۲۰۲۰ انجام شد. در این مطالعه ۶۳ مقاله انگلیسی و ۶ مطالعه فارسی مورد بررسی قرار گرفت و از کلمات کلیدی سایتومگالوویروس، عفونت مادرزادی سایتومگالوویروس، تشخیص و شیوع و معادل انگلیسی آن‌ها به صورت ترکیبی استفاده شد.

## یافته‌ها

عفونت اولیه با این ویروس به‌طور معمول در افراد سالم بدون علامت یا ملایم می‌باشد، اما به‌دنبال آن، همانند سایر اعضای هرپس ویریده این ویروس با ایجاد عفونت نهفته برای تمام عمر در بدن میزبان باقی می‌ماند و هرگز به‌طور کامل از بدن میزبان پاک نمی‌شود. با هر فعال شدن مجدد، ریزش ویروس به ادرار، بزاق و سایر مایعات بدن صورت می‌گیرد (۲، ۸، ۹). این ویروس گرایش<sup>۱۳</sup> دارد که در سلول‌های اندوتلیال، اپی‌تلیال، فیبروبلاست و همچنین سلول‌های ایمنی از قبیل منوسیت، ماکروفاژ و دندریتیک سل‌ها تکثیر نماید (۱۰). سلول‌های خون محیطی، مسئول انتشار ویروس به غدد بزاقی و کلیه‌ها و در نتیجه عفونت سیستمیک در میزبان می‌باشند (۲). HCMV در افراد مبتلا به ایدز و سایر نقص‌های سیستم ایمنی مانند دریافت‌کنندگان عضو، همچنین بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان و تا حدودی افراد مسن سبب عوارض شدیدی می‌شود که زندگی آنها را در معرض خطر قرار می‌دهد. با این وجود در تمامی جوامع بیشترین بار بیماری به‌دلیل عفونت

<sup>1</sup> International Committee on Taxonomy of Viruses

<sup>2</sup> Human cytomegalovirus

<sup>3</sup> Herpesvirales

<sup>4</sup> Herpesviridae

<sup>5</sup> Betaherpesvirinae

<sup>6</sup> Human betaherpesvirus 5

<sup>7</sup> Icosahedral nucleocapsid

<sup>8</sup> Capsomeres

<sup>9</sup> Congenital infection

<sup>10</sup> Rubella

<sup>11</sup> Varicella zoster virus

<sup>12</sup> Zika virus

<sup>13</sup> Tropism

مادرزادی می‌باشد (۱). HCMV عامل بسیار مهم عفونت مادرزادی در سراسر دنیا است. در جوامع توسعه یافته به دنبال حذف گردش ویروس سرخجه از طریق واکسیناسیون، HCMV مهم‌ترین عامل غیرژنتیکی کم‌شنوایی در کودکان و علت مهم تأخیر رشد عصبی در آنها می‌باشد (۱۱). شیوع سرمی HCMV تحت تأثیر فاکتورهای اقتصادی - اجتماعی و قومیتی متفاوت است، به طور مثال شیوع سرمی در زنان آسیایی ۸۸٪ و در زنان کشورهای غربی ۴۶٪ می‌باشد (۱۲). برخلاف دیگر عفونت‌های مادرزادی مانند سرخجه و توکسوپلازما، ایمنی مادر به ویروس پیش از بارداری نمی‌تواند تضمینی برای حفاظت جنین از عفونت باشد (۱۳). برخی آمارها حاکی از آن است که ایمنی قبلی مادر تنها تا حدود ۷۰٪ خطر ابتلاء به عفونت مادرزادی جنین را کاهش می‌دهد (۱۴). ابتلای مادر هنگام بارداری به عفونت اولیه در ۹۰-۷۵٪ موارد بدون علامت است، اما امکان دارد که به صورت منونوکلئوز خفیف و یا سندرمی مشابه آنفلوانزا همراه با تب و خستگی دائم خود را نشان دهد. انتقال درون رحمی ویروس نتیجه عبور آن از جفت و تکثیر در بافت‌های جنین می‌باشد. همچنین انتقال حین زایمان و پس از آن به دلیل تماس با ترشحات دهانه رحم و شیردهی نیز امکان‌پذیر است (۱۵). برخی مطالعات نیز به دلیل حضور ویروس در بافت‌های جنین سقط شده در سه ماهه اول بارداری، ارتباط بین ابتلاء به عفونت HCMV و سقط جنین را تأیید کرده‌اند (۱۶).

#### انواع عفونت‌های مادری

لازم به ذکر است نوع عفونت مادری، در تعیین میزان خطر انتقال عفونت به جنین در حال رشد و شدت عوارض عفونت مادرزادی از قبیل ناهنجاری‌های بالینی و خطر عوارض طولانی‌مدت در رشد و توسعه عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اکتساب عفونت در دوران بارداری در زنانی که پیش از آن به لحاظ سرمی هیچ مصونیتی نسبت به HCMV نداشتند، به عنوان عفونت اولیه شناخته می‌شود که در مطالعات اخیر میزان انتقال ویروس به جنین به دنبال ابتلاء به این نوع عفونت بین ۷۰-۲۰٪ گزارش شده است. ابتلاء به عفونت در زنان باردار با ایمنی سرمی قبلی نسبت به ویروس، تحت

عنوان عفونت مکرر نام‌گذاری شده بود، اما پس از آنکه نشان داده شد زنان باردار با وجود ایمنی قبلی به HCMV ممکن است با سویه دیگری از ویروس آلوده شوند و این ویروس را به جنین در حال رشد خود منتقل نمایند، لذا اصطلاح عفونت مکرر با دقت بیشتری به عفونت غیراولیه مادری تغییر پیدا کرد (۱۷). میزان عفونت مادرزادی جنین به دلیل عفونت غیراولیه مادری در بین جوامع مختلف بین ۱-۰/۱٪ گزارش شده است که این میزان در کشورهای در حال توسعه و در جوامعی که شیوع کلی HCMV در آنها بالاست، بیشتر و در کشورهای توسعه یافته کمتر است (۱۴). اگرچه جنین در تمام طول بارداری می‌تواند به این ویروس آلوده شود، اما عوارض و آسیب‌های طولانی‌مدت معمولاً به دلیل عفونت در نیمه اول بارداری، شدت می‌گیرد. میزان دقیق خطر عفونت مادرزادی علامت‌دار پس از عفونت اولیه و غیراولیه مادری مشخص نشده است، اما تخمین زده شده که این مقدار برای عفونت اولیه می‌تواند ۱۵٪ و برای عفونت غیر اولیه ۲٪ باشد (۱۸). به دنبال عفونت اولیه مادری با این ویروس، حدود یک چهارم نوزادان (۲۵-۲۰٪) که به صورت مادرزادی آلوده می‌شوند، به کم‌شنوایی حسی - عصبی مبتلا می‌شوند و ۳۵-۳۰٪ هم از عوارض سیستم عصبی مرکزی رنج می‌برند (۱۱). مطالعات نشان می‌دهند که میزان شیوع مواجهه قبلی زنان در سن باروری با HCMV در مناطق مختلف جغرافیایی با عادات و رسوم مختلف و در سطوح مختلف اقتصادی بین ۸۳-۴۰٪ متغیر است (۱۹).

#### عفونت مادرزادی سایتومگالوویروس

همانطور که اشاره شد ویروس از طریق انتقال عمودی در دوران بارداری، در هنگام زایمان و همچنین در هنگام شیردهی می‌تواند از مادر آلوده به فرزند منتقل شود. نوزادانی که حین تولد یا پس از تولد به HCMV آلوده شوند، در معرض خطر عوارض این عفونت قرار نمی‌گیرند.

نوزادانی که در دوران جنینی مبتلا به عفونت مادرزادی HCMV شدند، اغلب (۹۰-۸۵٪) فاقد علائم بالینی می‌باشند و تنها ۱۵-۱۰٪ آنها دارای تظاهرات بالینی آشکار هستند (۲۰). این ویروس با گردش خون جنین به

ارگان‌های هدف اصلی خود در مغز، ریه، کلیه، لوزالمعده و مغز استخوان منتقل می‌شود (۱۸). یافته‌های بالینی در نوزادان طیف وسیعی دارد، از تظاهرات بالینی غیراختصاصی تا درگیری‌های سیستمیک چندارگانی به‌ویژه در بخش رتیکولاندوتلیال و سیستم اعصاب مرکزی نوزاد. عفونت مادرزادی HCMV عامل مهم و متداول کم شنوایی حسی-عصبی و اختلالات رشدی عصبی شناخته شده است. از دیگر یافته‌های بالینی راش‌های پتشی، زردی، بزرگی کبد و طحال، ناهنجاری‌های عصبی، میکروسفالی و مشکلات بینایی مانند کوریورینیت می‌باشد. گزارش‌ها نشان می‌دهد که نیمی از نوزادان علامت‌دار به هنگام تولد وزن پایینی دارند و یک سوم آنها با زایمان زودرس متولد می‌شوند. میزان مرگ‌ومیر نوزادان علامت‌دار ۱۰٪ تخمین زده شده است (۲۰).

#### پیشگیری / مراقبت‌های بهداشتی

در مورد زنان باردار، تماس نزدیک با مایعات بدن در پی مراقبت از کودکان و رابطه جنسی، احتمال آلودگی با HCMV را در آنها افزایش می‌دهد. مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌های آمریکا (CDC)<sup>۱</sup> جهت پیشگیری از ابتلاء به عفونت HCMV حین بارداری توصیه کرده که در این دوران زنان باردار از تماس با مایعات بدن کودکان خودداری نمایند و پس از انجام فعالیت‌های مربوط به کودکان که آنها را در معرض مستقیم مایعات بدن کودکان قرار می‌دهد، دست‌ها و سطوح را کاملاً شست‌وشو دهند. مطالعات انجام شده در ایالات متحده و فرانسه نشان می‌دهد که ارائه اطلاعات در مورد خطرات HCMV و روش‌های پیشگیری از آن می‌تواند میزان عفونت مادر را در دوران بارداری کاهش دهد (۲۱).

#### واکسن

با توجه به اهمیت HCMV در ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های شدید در مبتلایان به نقص سیستم ایمنی، دریافت کنندگان عضو و گیرندگان سلول‌های بنیادی، تولید و توسعه واکسن، یک اصل مهم در بهداشت عمومی محسوب می‌گردد. در حال حاضر واکسن مجاز و کارا برای این ویروس وجود ندارد، اما

پیشرفت‌هایی در این زمینه حاصل شده است که در مراحل کارآزمایی بالینی می‌باشند (۲۲). به‌نظر می‌رسد که وجود آنتی‌بادی برای جلوگیری از کسب عفونت HCMV توسط افراد فاقد آنتی‌بادی سرمی لازم است، اما پاسخ سلول‌های T ایمنی نیز برای سرکوب عود مجدد عفونت در افراد دارای آنتی‌بادی مورد نیاز است. تاریخچه شروع مطالعات برای تولید واکسن به سال ۱۹۷۰ برمی‌گردد، زمانی که عوارض و آسیب‌های ویروس بر جنین و گیرندگان عضو آشکار شد. در مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، برخی واکسن‌های منتخب نوترکیب بر پایه گلیکوپروتئین B و همچنین فسفوپروتئین ۶۵ (pp65) در پیشگیری از عفونت در زنان جوان و همچنین گیرندگان عضو که از نظر سرمی نسبت به ویروس فاقد آنتی‌بادی هستند، مؤثر بوده است (۲۲، ۲۳). در مطالعه آدلر و همکاران (۲۰۱۹) واکسن V160 معرفی شد که از سویه A169 سایتومگالوویروس مشتق گردیده و با مهندسی ژنتیک کمپلکس پنتامری شامل: gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131 را بیان می‌کند. این واکسن در فاز اول کارآزمایی بالینی قرار دارد و از نظر توانایی تحریک سیستم ایمنی<sup>۲</sup> هم در افرادی که فاقد آنتی‌بادی و هم کسانی که دارای آنتی‌بادی هستند، ارزیابی گردیده است. در نهایت نتایج این کارآزمایی نشان داد که واکسن V160 توانسته سبب القای تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه HCMV شود، به‌علاوه پاسخ سلول‌های ایمنی T را همانند شرایطی که در عفونت طبیعی با این ویروس اتفاق می‌افتد، القاء کند (۲۴).

در حال حاضر می‌توان با انجام غربالگری و شناسایی مادران باردار فاقد آنتی‌بادی سرمی در ابتدای بارداری، احتمال ایجاد عفونت مادرزادی را به سه طریق کاهش داد: ۱- با انجام مراقبت‌های بهداشتی ساده از خطر ابتلاء به عفونت در طول بارداری کاست (پیشگیری سطح اولیه)، ۲- در صورت وقوع تغییر سرمی<sup>۳</sup> طی بارداری با تجویز هایپرایمونوگلوبولین<sup>۴</sup> خطر انتقال عفونت را هنگام زایمان کاهش داد (پیشگیری سطح دوم)، ۳- تجویز

<sup>2</sup> Immunogenicity

<sup>3</sup> Sero-conversion

<sup>4</sup> Hyperimmune globulin

<sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention

پایین اوبدیتی IgG نشانگر عفونت اولیه و در مقابل اوبدیتی بالا شاخص عفونت گذشته یا غیراولیه می‌باشد. این تست دارای اختصاصیت ۱۰۰٪ و حساسیت ۹۴٪ می‌باشد (۲۹). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که سنجش اوبدیتی IgG به‌عنوان یک آزمایش تکمیلی ابزار ارزشمند آزمایشگاهی برای تشخیص عفونت اولیه از غیراولیه می‌باشد (۲۸). این تست تکمیلی در افتراق عفونت اولیه و غیراولیه سرخچه در زنان باردار نیز بسیار حائز اهمیت است (۳۱-۳۳).

### تشخیص عفونت مادرزادی

در دوران پیش از تولد مشاهده علائمی از جمله روده اکوژنیک، تأخیر رشد درون رحمی (IUGR)،<sup>۶</sup> کلسیفیکاسیون داخل جمجمه و یا بزرگ شدن بطن‌های مغز از طریق سونوگرافی یا MRI امکان‌پذیر است (۳۴). برای اطمینان بیشتر با روش‌های آزمایشگاهی می‌توان عفونت را در دوران بارداری تشخیص داد. به این صورت که یا مایع آمنیون<sup>۷</sup> با جداسازی ویروس یا روش‌های مولکولی شناسایی ژنوم بررسی شود و یا خون بند ناف از نظر عفونت ویروسی و آنتی‌بادی IgM ارزیابی شود. هر دوی این روش‌ها تهاجمی می‌باشند و ممکن است عوارضی را برای جنین به‌دنبال داشته باشند، بنابراین استفاده از آنها هم‌چنان بحث‌برانگیز است (۳۵).

به‌صورت متداول، تشخیص عفونت مادرزادی در نوزادان پس از تولد با نشان دادن حضور ویروس یا آنتی‌ژن‌های آن در نمونه ادرار یا بزاق نوزاد انجام می‌شود. تشخیص ویروس در ادرار یا دیگر نمونه‌های نوزاد در ۲ هفته اول تولد، روش طلایی تشخیص عفونت مادرزادی است. امروزه روش‌های مولکولی جهت تشخیص ژنوم ویروس قابل اعتماد و رایج هستند. روش سرولوژی برای شناسایی IgM اختصاصی HCMV نیز توصیه می‌شود که از حساسیت کمتری برخوردار است و به لحاظ زمانی تا هفته سوم و چهارم پس از تولد توصیه می‌شود (۲۷).

### درمان

در حال حاضر ۴ داروی دارای مجوز برای درمان عفونت سیستمیک HCMV وجود دارد که شامل: گان

داروهای ضدویروسی به زنانی که طی بارداری از نظر سرمی دچار تغییر وضعیت شده‌اند<sup>۱</sup>، می‌تواند از میزان عوارض بالینی در نوزادان این افراد بکاهد (پیشگیری سطح سوم) (۲۵).

### تشخیص

برای شناسایی HCMV، کشت در سلول‌های فیروبلاست انسانی یک روش قدیمی است. با تکثیر ویروس در این سلول‌ها نوعی اثر سایتوپاتیک<sup>۲</sup> مشخص به شکل انکلوژین‌های چشم جغدی<sup>۳</sup> ایجاد می‌شود، اما با توجه به زمان‌بر بودن این روش (۲-۳ هفته) روش‌های سرولوژی و مولکولی امروزه جایگزین بهتری برای تشخیص هستند (۲۶).

### تشخیص عفونت مادر

شناسایی IgM اختصاصی HCMV با روش الایزا در سرم زنان باردار، نشان‌دهنده عفونت حاد یا اخیر است، اما این آنتی‌بادی در زنانی که مبتلا به عفونت غیراولیه هستند نیز گاهی تولید می‌شود. همچنین ۶-۹ ماه (گاهی بیشتر) پس از عفونت اولیه IgM قابل شناسایی خواهد بود (۲۷). از دلایلی که اختصاصیت شناسایی IgM را در شناسایی عفونت اولیه پایین می‌آورد، مثبت شدن IgM در عفونت‌های غیراولیه مانند فعال شدن عفونت پایدار و هنگام عفونت مجدد با سویه جدید HCMV می‌باشد (۲۸). به‌علاوه احتمال مثبت شدن IgM به‌علت وجود واکنش متقاطع با سایر ویروس‌ها از جمله اپشتین باروویروس<sup>۴</sup> و هرپس سیمپلکس ویروس<sup>۵</sup> می‌باشد (۲۹). بنابراین در صورت مثبت بودن IgM برای شناسایی عفونت اولیه HCMV، بررسی اوبدیتی IgG اختصاصی به‌عنوان آزمایش تکمیلی توصیه می‌شود (۲۷). اوبدیتی IgG، تمایل و قدرت اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن است، در هفته‌های اولیه عفونت IgG نسبت به آنتی‌ژن اوبدیتی پایینی دارد و پس از آن طی چند ماه پاسخ آنتی‌بادی به‌تدریج بالغ می‌شود و شاخص اوبدیتی در سطح بالای خود باقی می‌ماند (۳۰). بنابراین میزان

<sup>1</sup> Seroconvert

<sup>2</sup> Cytopathic

<sup>3</sup> Owl's eye inclusion

<sup>4</sup> Epstein-Barr virus

<sup>5</sup> Herpes simplex

<sup>8</sup> Intrauterine growth restriction

<sup>7</sup> Amniocentesis

سیکلوویر<sup>۱</sup>، وال گان سیکلوویر، سیدوفوویر<sup>۲</sup> و فوسکارنت<sup>۳</sup> می‌باشد (۳۶). در سال‌های اخیر پیشرفت چشمگیری در زمینه درمان ضد ویروسی نوزادان دارای علائم بالینی ایجاد شده است. مطالعات در زمینه درمان عفونت مادرزادی HCMV از حدود ۳۰ سال قبل با ارزیابی گان سیکلوویر به‌عنوان اولین دارو آغاز شده است. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که داروهای ضد ویروسی مؤثر برای نوزادان علامت‌دار جهت بهبود حس شنوایی و مشکلات عصبی وجود دارد، هر چند که ممکن است این داروها به‌طور کامل عوارض طولانی‌مدت عفونت HCMV را از بین نبرند. لازم به ذکر است که در حال حاضر درمان دارویی پیش از تولد در دسترس نیست (۳۷).

### اپیدمیولوژی سرمی

همان‌طور که اشاره شد، سایتومگالوویروس دارای گسترش جهانی است. میزان شیوع سرمی در جمعیت کلی ۸۳٪، در زنان طی سن باروری و در اهداءکنندگان خون و عضو ۸۶٪ گزارش شده است. در منطقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت برای هر یک از سه گروه ذکر شده، بالاترین میزان شیوع در مدیترانه شرقی به میزان ۹۰٪ و کمترین میزان در منطقه اروپایی به میزان ۶۶٪ گزارش شده است (۳۸). شیوع این ویروس معمولاً در کشورهای در حال توسعه بیشتر است. به‌طور مثال شیوع سرمی HCMV در زنان سن باروری در برزیل، هند و ترکیه بیش از ۹۰٪، در آفریقای جنوبی ۸۰-۹۰٪ و در غنا ۷۰-۸۰٪ گزارش شده است. در کشورهای صنعتی میزان پایین‌تری از شیوع سرمی گزارش شده است؛ به‌عنوان مثال، در کشورهای اروپای غربی از ۷۰-۴۰٪، در استرالیا و کانادا حدود ۷۰-۶۰٪ و در ایالات متحده ۶۰-۵۰٪ گزارش شده است. حتی در داخل هر کشور میزان شیوع سرمی HCMV بین زنان بر حسب موقعیت‌های اقتصادی و اجتماعی و شرایط قومیتی متفاوت می‌باشد (۳۹، ۴۰).

به‌دنبال تفاوت شیوع سرمی HCMV در زنان در سنین باروری، در میزان عفونت مادرزادی HCMV در کشورها و جوامع مختلف، تفاوت وجود دارد.

ارتباط شیوع سرمی HCMV مادران و خطر انتقال HCMV به جنین طی بارداری به این صورت است که اگر زنان در سنین باروری از نظر سرمی مثبت باشند، که احتمال آن در کشورهای در حال توسعه حدود ۹۰-۷۰٪ و در کشورهای توسعه یافته حدود ۷۰-۴۰٪ می‌باشد، در نهایت میزان انتقال ویروس از مادر به جنین ۱/۴٪ می‌باشد. اگر مادر از نظر سرمی منفی باشد، که احتمال آن در کشورهای در حال توسعه حدود ۳۰-۰٪ و در کشورهای توسعه یافته ۶۰-۳۰٪ است، با احتمال ۱/۲٪ این مادران حین بارداری به ویروس آلوده می‌شوند که در این شرایط خطر انتقال عفونت به جنین ۳۲/۴٪ می‌باشد (۴۰).

در مجموع در کشورهای در حال توسعه مطالعات مختلف بروز عفونت مادرزادی را بین ۱۴-۶٪ تخمین زده‌اند (۴۱)، در حالی که در کشورهای پیشرفته و صنعتی مانند اروپای غربی، ایالات متحده، کانادا و استرالیا نرخ بروز این عفونت تقریباً ۷/۰-۵/۰٪ می‌باشد (۴۲).

الجمیلی و همکاران (۲۰۱۴) در کشور عراق، میزان شیوع سرمی این ویروس را به‌طور کلی ۹۵/۷٪ گزارش کرد که این میزان در زنان سنین بارداری حدود ۹۶/۶-۹۴/۷٪ اعلام شده است (۴۳). در کشور پاکستان میزان شیوع سرمی در جامعه بیش از ۹۰٪ و در زنان باردار ۹۷/۵٪ برآورد شده است. در مطالعه مجتبی و همکاران (۲۰۱۶) که در این کشور انجام شد، نشان داد که در نوزادان به دنیا آمده از مادران با عفونت فعال، نرخ بروز عفونت مادرزادی ۵۸٪ بوده است که ۲۱٪ این نوزادان علامت‌دار و ۴۷/۲٪ بدون علائم بالینی بوده‌اند (۴۴، ۴۵). در کشور افغانستان سال ۲۰۱۹ شیوع سرمی این ویروس در چند منطقه از جمله کابل، قندهار، هرات و مزار شریف ۹۹/۷۹٪ بود که ۵۲٪ شرکت‌کنندگان زن و ۴۷٪ مرد بودند (۴۶). در کشور بنگلادش ۱۰۰٪ زنان باردار دارای IgG علیه ویروس بودند و شیوع IgM علیه این ویروس در نوزادان هنگام تولد از مادرانی که از نظر HCMV- IgM مثبت بودند، ۱/۳٪ گزارش شد (۴۷).

<sup>1</sup> Ganciclovir

<sup>2</sup> Cidofovir

<sup>3</sup> Foscarnet

مشهد و یاسوج گزارش شد، در حالی که این میزان در شهرستان جهرم ۶۲٪ بود (۵۶).

بررسی نرخ بروز عفونت مادرزادی HCMV در نوزادان علامت‌دار و بدون علامت نیز در استان‌های مختلف ایران نتایج متفاوتی نشان داده است و در دامنه‌ای از حدود ۴۹٪ تا ۴۱٪ در مطالعات مختلف گزارش شده است.

در مطالعه مورد-شاهدی نوربخش و همکاران (۲۰۱۰) که در آن طی سال‌های ۲۰۰۲-۲۰۰۳ در شهر تهران، ۷۴ نمونه نوزاد مشکوک به عفونت درون رحمی و ۶۵ کنترل مورد آزمایش قرار گرفت، ۴۱٪ از موارد مشکوک دارای IgM و ۷۴٪ دارای IgG بودند، در نمونه‌های کنترل ۶۱٪ دارای IgM و ۹۵٪ دارای آنتی‌بادی IgG بودند (۵۷). در اصفهان طی بررسی میزان عفونت HCMV مادرزادی در ۱۶۱۷ نوزاد، نرخ بروز آن ۴۹٪ برآورد شد (۵۸). در مطالعه مرعشی و همکاران (۲۰۱۱) عفونت مادرزادی در چهار استان ایران شامل مازندران، هرمزگان، یزد و کرمان بررسی شد. برای تعیین میزان شیوع IgG علیه این ویروس نمونه خون بند ناف ۱۸۲ نوزاد دارای نقص مادرزادی و ۳۸۷ نوزاد سالم را مورد آزمایش قرار دادند و نتایج به‌دست آمده نشان داد که ۸۶/۵۶٪ از گروه بیمار و ۸۴/۰۷٪ از گروه کنترل سالم از نظر HCMV-IgG مثبت بودند، بنابراین تفاوت معناداری بین این دو گروه وجود نداشت. همچنین این دو گروه از نظر HCMV-IgM نیز تست شدند که در گروه بیمار ۷/۱۴٪ و در گروه سالم ۲/۸۴٪ مثبت بودند که ارتباط معناداری میان مثبت بودن IgM ضد این ویروس و نقص‌های مادرزادی نشان داده شد (۵۹). علت تفاوت در آمار موارد مثبت از نظر عفونت مادرزادی در این مطالعات می‌تواند ناشی از تفاوت در حساسیت و اختصاصیت کیت‌های استفاده شده باشد.

در مطالعه متاآنالیز فرشیدی و همکاران (۲۰۱۷) در ایران، شیوع IgG، IgM و عفونت اولیه در زنان باردار به‌ترتیب ۹۲/۸٪، ۶/۴٪ و ۱/۱٪ بود. ضمن اینکه این مطالعه شیوع IgM علیه این ویروس را بین نوزادان ۰/۱۶٪ گزارش کرد (۶۰).

در مطالعه میرصالحی (۲۰۱۹) در گروه ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد، طی سال‌های

تحقیقات انجام شده در کشور ترکیه بر روی ۹۴۴ نوزاد، میزان عفونت مادرزادی را ۱/۹۱٪ گزارش کرده که همگی این نوزادان بدون علامت بوده‌اند. نتایج آنها نشان داد که اکثر عفونت‌های مادرزادی به‌دنبال عفونت غیراویلیه مادر اتفاق می‌افتد (۴۸). در هند ۹۶ نمونه نوزاد چند روزه تا ۶ ماهه برای تعیین شیوع عفونت مادرزادی مورد آزمایش قرار گرفتند و نتایج نشان داد که ۱۸/۷۵٪ نوزادان از نظر IgM علیه HCMV مثبت بودند، همچنین این مطالعه نشان داد که همه مادران این نوزادان IgG مثبت بوده و دچار عود عفونت شده بودند (۴۹).

در ایران نیز مطالعاتی در زمینه میزان شیوع سرمی عفونت HCMV در زنان سنین باروری و یا به‌هنگام بارداری و همچنین نرخ بروز عفونت مادرزادی در مناطق مختلف انجام شده است. در استان فارس میزان شیوع سرمی HCMV در زنان سنین باروری ۹۳٪ (۵۰) و در شرق ایران (گناباد) ۷۲/۱٪ گزارش شده است (۵۱). در مطالعه جانان و همکاران (۲۰۱۴) در شهر رشت ۴۰ مورد از زنانی که دچار سقط خودبه‌خودی شده بودند را از نظر ابتلاء به عفونت HCMV بررسی کردند، یافته‌ها نشان دادند که تمام ۴۰ نفر (۱۰۰٪) دارای تیترا بالای IgG علیه این ویروس بودند. همچنین در این مطالعه نقش عفونت HCMV در سقط جنین تأیید شد (۵۲).

در خرم‌آباد نیز از میان زنان باردار با میانگین سنی ۲۶ سال، ۹۰/۶٪ دارای IgG بودند (۵۳). محققان در استان آذربایجان شرقی (شهر تبریز) ۲۰۴۹ زن را جهت ارزیابی شیوع آنتی‌بادی HCMV مورد بررسی قرار دادند که از میان آنها ۸۸٪ سرم مثبت بودند (۵۴). در مطالعه توصیفی-مقطعی همکار و همکاران (۲۰۰۵) در شهر ارومیه، حضور IgG اختصاصی HCMV در سرم افراد زیر ۴۵ سال مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده از گروه‌بندی‌های سنی نشان داد که در افراد زیر ۱ سال شیوع سرمی ۷۳/۹٪، در گروه ۱-۵ سال ۸۹/۳٪ و برای سایر گروه‌ها به‌طور میانگین ۹۷٪ بود که نشان می‌دهد با افزایش سن، میزان شیوع آنتی‌بادی بالا رفته است (۵۵). در مطالعه متاآنالیز شرقی و همکاران (۲۰۱۹) بیشترین نرخ شیوع سرمی (۱۰۰٪) در تهران، رشت،

۲۰۱۶-۲۰۱۷ از سراسر کشور تعداد ۱۰۳۷ نمونه از نوزادان زیر یک ماه با علائم مشابه عفونت HCMV مادرزادی جمع‌آوری شد. این نمونه‌ها از نظر حضور Igm اختصاصی HCMV بررسی شدند که حدود ۱/۱۵٪ از نمونه‌های این نوزادان از نظر Igm سرمی مثبت بودند (۶۱).

با توجه به اینکه ایران کشوری در حال توسعه است و مطابق با نتایج مطالعات صورت گرفته بیش از ۹۰٪ زنان باردار و یا در سنین باروری از نظر سرمی دارای آنتی‌بادی هستند، به میزان کمتری حین بارداری دچار تغییر وضعیت سرمی می‌شوند و عفونت را به جنین منتقل می‌کنند، اما با توجه به مطالعات انجام شده در صورت ابتلاء مادر به عفونت غیر اولیه HCMV (عفونت مجدد، عود عفونت قبلی) احتمال انتقال ویروس به جنین و ایجاد عوارض وجود دارد.

#### اپیدمیولوژی مولکولی

HCMV بر اساس توالی‌های دو ژن B و H به چندین ژنوتایپ تقسیم می‌شود. تعیین ژنوتایپ این ویروس از نظر بررسی شدت بیماری‌زایی در سویه‌های مختلف و همچنین اثبات عفونت هم‌زمان با چندین سویه در بیماری‌های وابسته به این ویروس در بزرگسالان و عفونت مادرزادی در نوزادان دارای اهمیت است. گلیکوپروتئین B، یک پروتئین مهم آنولوپ برای تکثیر ویروس در داخل سلول و در شرایط آزمایشگاهی محسوب می‌شود. بر اساس تفاوت‌های HCMV، gB دارای ۴ ژنوتایپ اصلی gB1، gB2، gB3 و gB4 می‌باشد و ۳ ژنوتایپ gB5، gB6 و gB7 نیز شناسایی شده است که نادر هستند. طبق مطالعات اخیر این ژنوتایپ‌ها در ایجاد بیماری‌ها متفاوت عمل می‌کنند (۶، ۷).

در کشورهای مختلف مطالعاتی با هدف تعیین ژنوتایپ‌های HCMV در حال گردش انجام شده است که از آن جمله تعیین ژنوتایپ در عفونت‌های مادرزادی نوزادان، زنان باردار آلوده، دریافت‌کنندگان پیوند عضو و افراد مبتلا به بیماری‌های HCMV را نام برد. همچنین در مورد بررسی ارتباط بین ژنوتایپ و شدت بیماری‌زایی آن‌ها نیز تحقیقاتی انجام شده است.

محققین در کشور هلند طی سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۰۳ ژنوتایپ HCMV را در نوزادان با عفونت‌های مادرزادی و عفونت پس از زایمان بررسی نمودند. تعیین ژنوتایپ با روش توالی‌یابی ژن‌های UL144 و UL55(gB) انجام گردید. توزیع ژنوتایپ‌های HCMV در هر دو گروه از نوزادان (عفونت مادرزادی و عفونت پس از زایمان) قابل مقایسه بود؛ به طوری که با بررسی نواحی UL55 و UL144 در هر دو گروه، UL144-3 و UL155-1 غالب بودند و با توجه به تشابه در توزیع ژنوتایپ‌ها در هر دو گروه، احتمالاً فاکتورهای دیگری در ایجاد تفاوت در شدت بیماری مؤثر بوده‌اند (۶۲).

در مطالعه براناس و همکاران (۲۰۱۵) در کشور اسپانیا که بر روی ۴۸ مورد عفونت مادرزادی و ۵۸ مورد عفونت پس از زایمان ژنوتایپ‌های gB، gN و UL144 و ارتباط آنها با تظاهرات بالینی مورد بررسی قرار گرفتند، ژنوتایپ‌ها در هر دو گروه مشابه بودند و بیشترین شیوع را ژنوتایپ‌های UL144B، gB1 و gN1 داشتند. به‌علاوه مشاهده شد که در عفونت مادرزادی ژنوتایپ gB2 با یافته‌های غیرطبیعی در تصاویر سونوگرافی و یا MRI و gN1 با افزایش خطر ابتلاء به اختلالات عصبی در ارتباط بودند. اما تحلیل‌های آماری هیچ رابطه‌ای را بین UL144 و شدت بیماری نشان نداد (۶۳). محققان ایتالیایی با هدف بررسی توزیع ژنوتایپ gN در میان نوزادان آلوده به عفونت مادرزادی و رابطه آن با علائم در هنگام تولد و عوارض بعد از آن، ۷۴ نوزاد که از نظر عفونت مادرزادی تحت کنترل بودند را مورد آزمایش قرار دادند. آنها نتایج خود را در دو گروه دسته‌بندی کردند: گروه اول که فاقد علائم در بدو تولد بودند، ارتباط معناداری با ژنوتایپ‌های gN1 و gN-3a داشتند و گروه دوم نوزادان دارای علائم هنگام تولد که با gN4 مرتبط بودند. نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که ژنوتایپ gN می‌تواند نشانگر ویروانس HCMV باشد (۶۴).

در شرق کشور هند مطالعه سرکار و همکاران (۲۰۱۹) با هدف تعیین ژنوتایپ گلیکوپروتئین B در نوزادان دارای علائم عفونت مادرزادی انجام شد، حاصل این مطالعه نشان داد که از میان ژنوتایپ‌های متفاوت gB،



تعیین ژنوتایپ انجام گردید و این طور نشان داده شد که gB1 شایع ترین ژنوتایپ در این بیماران بوده است (۶۹).

### نتیجه گیری

همانطور که مرور مقالات جمع آوری شده نشان داد به دنبال کنترل سرخجه توسط واکسیناسیون، عفونت مادرزادی سایتومگالوویروس عامل اصلی تأخیر در رشد و عوارض جدی و طولانی مدت در نوزادان می باشد. مطالعات نشان داده اند در صورت ابتلاء مادر به عفونت اولیه احتمال انتقال ویروس به جنین و ایجاد عوارض بیشتر از عفونت غیراولیه HCMV (عفونت مجدد یا عود عفونت قبلی) است. در برخی کشورها زنان در دوران بارداری از نظر این ویروس بررسی و غربالگری می شوند. در ایران این غربالگری معمولاً صورت نمی گیرد، اما از آنجایی که بیش از ۹۰٪ زنان باردار و یا در سنین باروری از نظر سرمی دارای آنتی بادی هستند، احتمال تغییر وضعیت سرمی نسبت به سایتومگالوویروس حین بارداری و انتقال ویروس به جنین به علت عفونت اولیه مادری کم است. با این حال با توجه به اینکه در عفونت غیراولیه نیز احتمال انتقال ویروس به جنین و ایجاد عوارض وجود دارد، آموزش در جهت کاهش احتمال عفونت توصیه می شود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام پژوهشگران و نویسندگان مقالاتی که در این مطالعه از نتایج تحقیقات آنها استفاده شد، تقدیر و تشکر می گردد.

شایع ترین ژنوتایپ gB1 بود (۲۳/۵٪) و gB4 کمترین شیوع (۵/۸٪) را داشت (۶۵).

توزیع ژنوتایپ سایتومگالوویروس در میان نوزادان متولد شده از مادران آلوده در اسلام آباد پاکستان انجام و نتایج این آزمایش نشان داد که در ۳۶ نوزاد آلوده به ویروس، فراوان ترین ژنوتایپ gB1 در ۷۵٪ نوزادان با آسیب های کبدی بوده است (۶۶).

همان طور که اشاره شد، تعیین ژنوتایپ ویروسی در دریافت کنندگان پیوند عضو نیز انجام شده است. در ایتالیا بررسی های انجام شده در یک مطالعه میزان توزیع gB در بیماران پیوندی را این طور نشان داد که ۴۰٪ بیماران در گروه تک ژنوتایپی قرار گرفتند و ۱۲/۸٪ gB1، ۲۳/۴٪ gB2 و ۴/۲٪ gB3 بودند. ژنوتایپ های مخلوط gB نیز در ۵۹/۶٪ بیماران مشاهده شد (۶۷). در مطالعه سلیمانی و همکاران (۲۰۱۸) در تهران نیز که با هدف تعیین میزان گسترش ژنوتایپ gB در دریافت کنندگان کلیه انجام شد، gB1 به عنوان شایع ترین ژنوتایپ و به دنبال آن gB3، gB4 و gB2 و همچنین ژنوتایپ های مخلوط gB1,2 و gB1,3 در این بیماران وجود داشت (۶۸). در مطالعه طاهرخانی و همکاران (۲۰۱۵) در اهواز نیز بیماران مبتلا به کولیت السراتیو جهت تعیین میزان انتشار ژنوتایپ gB مورد آزمایش قرار گرفتند. لازم به ذکر است که خطر ابتلاء به عفونت HCMV در این بیماران به دنبال دریافت داروهای سرکوب کننده ایمنی افزایش می یافت. از میان ۹۸ بیمار، تنها در ۱۲ نفر به دلیل حضور ژنوم ویروس

### منابع

1. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PloS One* 2018; 13(7):e0200267.
2. Mocarski E, Shenk T, Griffiths P, Pass R. Cytomegaloviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 1960-2014.
3. Jackson JW, Sparer T. There is always another way! cytomegalovirus' multifaceted dissemination schemes. *Viruses* 2018; 10(7):383.
4. Noorbakhsh F, Abdolmohammadi K, Fatahi Y, Dalili H, Rasoolinejad M, Rezaei F, et al. Zika virus infection, basic and clinical aspects: A review article. *Iran J Public Health* 2019; 48(1):20-31.
5. Davison A. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available at: URL:<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Accessed Oct 14, 2019.
6. de Vries JJ, Wessels E, Korver AM, van der Eijk AA, Rusman LG, Kroes AC, et al. Rapid genotyping of cytomegalovirus in dried blood spots by multiplex real-time PCR assays targeting the envelope glycoprotein gB and gH genes. *J Clin Microbiol* 2012; 50(2):232-7.

7. Rycel M, Wujcicka W, Zawilińska B, Paradowska E, Suski P, Gaj Z, et al. Mixed infections with distinct cytomegalovirus glycoprotein B genotypes in Polish pregnant women, fetuses, and newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(3):585-91.
8. Leng SX, Kamil J, Purdy JG, Lemmermann NA, Reddehase MJ, Goodrum FD. Recent advances in CMV tropism, latency, and diagnosis during aging. *Geroscience* 2017; 39(3):251-259.
9. Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2011; 21(4):240-55.
10. Germa G, Kabanova A, Lilleri D. Human Cytomegalovirus Cell Tropism and Host Cell Receptors. *Vaccines (Basel)* 2019; 7(3):pii: E70.
11. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(1):86-102.
12. Navti O, Hughes BL, Tang JW, Konje J. Comprehensive review and update of cytomegalovirus infection in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2016; 18:301-7.
13. Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, et al. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol* 2017; 96:32-36.
14. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res* 2018;7:255.
15. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res* 2017; 109(5):336-46.
16. Spano LC, Lima Pereira FE, Gomes da Silva Basso N, Mercon-de-Vargas PR. Human cytomegalovirus infection and abortion: an immunohistochemical study. *Med Sci Monit* 2002; 8(6):BR230-5.
17. Britt WJ. Maternal immunity and the natural history of congenital human cytomegalovirus infection. *Viruses* 2018; 10(8):405.
18. Mathias CR, Joung SJS. Diagnostic challenges in congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: A case report. *Case Rep Women's Health* 2019; 22:e00119.
19. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(6):B5-B11.
20. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2013; 57(suppl\_4):S178-81.
21. Pass RF, Anderson B. Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and prevention of congenital infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3(suppl\_1):S2-S6.
22. Anderholm K, Bierle CJ, Schleiss MR. Cytomegalovirus vaccines: current status and future prospects. *Drugs* 2016; 76(17):1625-45.
23. Plotkin SA, Boppana SB. Vaccination against the human cytomegalovirus. *Vaccine*. 2019; 37(50):7437-7442.
24. Adler SP, Lewis N, Conlon A, Christiansen MP, Al-Ibrahim M, Rupp R, et al. Phase 1 Clinical Trial of a Conditionally Replication-Defective Human Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in CMV-Seronegative Subjects. *The Journal of infectious diseases* 2019; 220(3):411-9.
25. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:96.
26. Kazemi A, Norouzi H, Nazarpour S. Comparison the Diagnostic Value of Culture and Polymerase Chain Reaction Methods in Diagnosis of Cytomegalovirus Infections in Spontaneous Abortions. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(53):1-6.(Persian).
27. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Diagnosis of cytomegalovirus infections. *Infect Disord Drug Targets* 2011; 11(5):466-74.
28. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21(10):1377-84.
29. Abdullahi Nasir I, Babayo A, Shehu MS. Clinical significance of IgG avidity testing and other considerations in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a review update. *Med Sci (Basel)* 2016; 4(1):5.
30. Vilibić-Čavlek T, Ljubić-Sternak S, Vojnović G, Sviben M, Mlinarić-Galinović G. The role of IgG avidity in diagnosis of cytomegalovirus infection in newborns and infants. *Coll Antropol* 2012; 36(1):297-300.
31. Seyed-Khorrami SM, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Moghadam-Nia N, Shadab A, Adjaminezhad-Fard F, et al. Positive predictive value of IgM detection in diagnosis of acute rubella infection. *Journal of Isfahan Medical School* 2016; 33(360):2049-53. (persian).
32. Khorrami SM, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Nasab GS, Naseri M, Jandaghi NZ. The etiology of Rubella IgM positivity in patients with rubella-like illness in Iran from 2011 to 2013. *J Med Virol* 2015; 87(11):1846-52.
33. Shafiei Jondaghi NZ, Tabatabaei H, Sarijlou M, Hamkar R, Mokhtari Azad T, Mahmoudi M, et al. Application of rubella specific IgG avidity assay EIA format in differential diagnosis of primary. *Hakim Research Journal* 2005; 8(3):38-44.
34. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus—who, when, what-with and why to treat? *J Infect* 2017; 74 Suppl 1:S89-S94.
35. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for cytomegalovirus in pregnancy. *J Clin Microbiol* 2017; 55(3):693-702.
36. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(5):862-7.

37. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017; 43(1):38.
38. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019; 29(3):e2034.
39. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; 20(4):202-13.
40. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z, Hall B, Shand A, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstet Med* 2014; 7(4):140-6.
41. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis* 2014; 22:44-8.
42. Lunardi S, Lorenzoni F, Ghirri P. Universal Screening for Congenital CMV Infection. *Common Newborn and Infant Health Problems: Intech Open*; 2019. p.15.
43. Aljumaili ZK, Alsamarai AM, Najem WS. Cytomegalovirus seroprevalence in women with bad obstetric history in Kirkuk, Iraq. *J Infect Public Health* 2014; 7(4):277-88.
44. Mujtaba G, Shaukat S, Angez M, Alam MM, Hasan F, Zahoor Zaidi SS, et al. Seroprevalence of Human Cytomegalovirus (HCMV) infection in pregnant women and outcomes of pregnancies with active infection. *J Pak Med Assoc* 2016; 66(8):1009-14.
45. Siddiqui AR, Ibrahim S, Siddiqui AA, Moss P, Lalani EN. Human Cytomegalovirus: a neglected public health area of significant relevance to women, the foetus and new born. Time for action!. *J Pak Med Assoc* 2017; 67(6):827-829.
46. Husseini AA, Fidan I, Saeed KMI, Bozdayi AM. Seroprevalence of Cytomegaloviruses in Afghanistan. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2019; 9(02):78-82.
47. Jahan M, Sultana N, Asma R, Tabassum S, Islam MN. Birth Prevalence of Congenital Cytomegalovirus (CMV) infection in a cohort of pregnant women in Bangladesh. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin* 2017; 43(2):77-81.
48. Sahiner F, Cekmez F, Cetinkaya M, Kaya G, Kalayci T, Gunes O, et al. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: a prevalence study in Turkey. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47(7):465-71.
49. Gandhoke I, Aggarwal R, Lal S, Khare S. Congenital CMV infection in symptomatic infants in Delhi and surrounding areas. *Indian J Pediatr* 2006; 73(12):1095-7.
50. Arabpour M, Kaviyane K, Jankhah A, Yaghobi R. Human cytomegalovirus infection in women of childbearing age throughout Fars Province-Iran: a population-based cohort study. *Malaysian Journal of Microbiology* 2007; 3(2):23-28.
51. Bagheri L, Mokhtarian H, Sarshar N, Ghahramani M. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among pregnant women in Eastern Iran. *Braz J of Infect Dis* 2012; 16(4):402-3.
52. Janan A, Honarmand H, Amirmozafari N, Asgharnia M, Janan A. Distribution of Cytomegalovirus Infection in Spontaneous Abortion. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(102):12-19. (Persian).
53. Delfan Beiranvand M, Sheikhian A, Birjandi M, Fazeli M. Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women Referred to Health Care Center of Khorramabad. *Iranian Journal of Virology* 2011; 5(4):11-6.
54. Rajaii M, Pourhassan A. Evaluation of immunity against CMV in Azarbaijan female population. *Iran J Clin Infect Dis* 2008; 3(3):143-148.
55. Hamkar R, Azarian B, Saadatmand Z, Babaei Z, Farrokh Eslamlo HR, Mokhtari-Azad T. Seroprevalence of Cytomegalovirus in the <45 years old age groups of Orumiye 2005:6.(Persian).
56. Sharghi M, Musavi H, Malekpour SM, Kooti W, Behzadifar M, Ashrafi-Zadeh H, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among women of reproductive age in iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health* 2019; 48(2):206-216.
57. Noorbakhsh S, Farhadi M, Tabatabaei A. Cytomegalovirus, a Common Cause of Intrauterine Infection: A Case-Control Study in Tehran, Iran. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases* 2010; 5(1):9-13.
58. Karimian P, Yaghini O, Nasr Azadani H, Mohammadzadeh M, Arabzadeh SA, Adibi A, et al. Prevalence, characteristics, and one-year follow-up of congenital cytomegalovirus infection in Isfahan City, Iran. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2016; 2016:7812106.
59. Marashi SM, Tabatabaei H, Mahmoodi M, Nategh R, Mokhtari-Azad T. Prevalence of rubella and HCMV antibodies among neonates with congenital defects in four provinces of Iran. *Iran J Virol* 2011; 5(3):34-39.
60. Farshidi F, Abedi Gh, Moosazadeh M, Afshari M. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies and primary infection among women and infants in Iran: A meta-analysis. *Iranian Journal of Cancer Prevention* 2017; 10(1):e3704.
61. Mirsalehi N. Frequency of congenital cytomegalovirus infection in newborns suspected of congenital rubella syndrome in Iran in 2016-2017.[Master of science thesis].Iran.Virology Department, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences; 2019. (persian)
62. Nijman J, Mandemaker FS, Verboon-Macielek MA, Aitken SC, van Loon AM, de Vries LS, et al. Genotype distribution, viral load and clinical characteristics of infants with postnatal or congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One* 2014; 9(9):e108018.



63. Brañas P, Blázquez-Gamero D, Galindo A, Prieto C, Olabarrieta I, Cuadrado I, et al. Cytomegalovirus genotype distribution among congenitally and postnatally infected patients: Association of particular glycoprotein (g) B and gN types with symptomatic disease. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(4):ofv151.
64. Pignatelli S, Lazzarotto T, Gatto MR, Dal Monte P, Landini MP, Faldella G, et al. Cytomegalovirus gN genotypes distribution among congenitally infected newborns and their relationship with symptoms at birth and sequelae. *Clin Infect Dis* 2010; 51(1):33-41.
65. Sarkar A, Das D, Ansari S, Chatterjee RP, Mishra L, Basu B, et al. Genotypes of glycoprotein B gene among the Indian symptomatic neonates with congenital CMV infection. *BMC Pediatr* 2019; 19(1):291.
66. Mujtaba G, Khurshid A, Sharif S, Alam MM, Aamir UB, Shaukat S, et al. Distribution of cytomegalovirus genotypes among neonates born to infected mothers in Islamabad, Pakistan. *PloS One* 2016; 11(7):e0156049.
67. Ciotti M, Cella E, Rittà M, Ciccozzi M, Cavallo R, Perno CF, et al. Cytomegalovirus Glycoprotein B Genotype Distribution in Italian Transplant Patients. *Intervirology* 2017; 60(4):165-70.
68. Soleimani AR, Jafari M, Piroozmand A, Nikouejad H, Akbari H, Einollahi B. The incidence of cytomegalovirus glycoprotein B genotypes in kidney transplant recipients in Iran. *Int J Organ Transplant Med* 2018; 9(4):173-177.
69. Taherkhani R, Farshadpour F, Makvandi M, Hamidifard M, Esmailizadeh M, Ahmadi B, et al. Determination of cytomegalovirus prevalence and glycoprotein B genotypes among ulcerative colitis patients in Ahvaz, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8(2):e17458.

