

تأثیر ریباویرین در درمان تب خونریزی دهنده کریمه کنگو بر بارداری و پیامدهای آن، هشدار برای پزشکان و مراقبین سلامت

حسین علوی^۱، دکتر مهناز آریان^{۲*}، دکتر فرشته قانع قصاب نوغان^۳

۱. دانشجوی پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دستیار گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۰۴

خلاصه

مقدمه: تب خونریزی دهنده کریمه کنگو (CCHF) یک عفونت حاد منتقله از کنه می باشد که با مرگومیر قابل توجه (تا ۵۰٪) و با خطر جدی در بارداری همراه می‌باشد. ریباویرین، داروی ضدویروس و البته تراتوژن است که در درمان CCHF اثرات قابل توجهی داشته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان آگاهی افراد مبتلا به بیماری CCHF از آسیب‌زا بودن داروی ریباویرین در دوران جنینی و پیامد بارداری در طی دوران ۶ ماه پس از مصرف ریباویرین انجام شد. **روش کار:** در این مطالعه گذشته‌نگر، پرونده‌های تمام بیماران بستری با تشخیص قطعی تب کریمه کنگو در بیمارستان‌های امام رضا (ع) و قائم (عج) شهر مشهد طی ۱۰ سال مورد بررسی قرار گرفت. تماس تلفنی با بیماران و خانواده‌های آنها انجام و اطلاعات مورد نیاز گردآوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های کای دو و دقیق فیشر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** در این مطالعه ۱۷۷ بیمار CCHF بررسی شدند که اطلاعات مربوط به آموزش یا عدم آموزش هنگام ترخیص درباره بارداری برای ۸۴ بیمار قابل دسترسی بود. تنها ۹ نفر (۱/۵٪ از کل بیماران) درباره توجه به پیشگیری از بارداری پس از درمان با ریباویرین آموزش گرفته بودند. در پیگیری بیماران، ۳ مورد بارداری منجر به سقط و ۷ فرزند غیرسالم به دلیل عدم توجه به اصول پیشگیری از بارداری در زمان مصرف ریباویرین و ۶ ماه پس از آن گزارش شد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به اثرات تراتوژنیسته ریباویرین، ارائه آموزش‌های کافی به بیماران درباره خطرات بارداری در طی دوره ۹ ماهه پس از دریافت ریباویرین ضروری به نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: پیشگیری از بارداری، تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی، تراتوژن، دوران بارداری، ریباویرین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مهناز آریان؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۱۸۰۲۷۰۴؛ پست الکترونیک:

ArianM@mums.ac.ir

مقدمه

تب خونریزی‌دهنده کریمه کونگو (CCHF)^۱ یک عفونت حاد منتقله از کنه و خطری جدی به‌عنوان یک بیماری عفونی نوپدید است. همچنین منطقه جغرافیایی وسیعی از جمله ترکیه، روسیه، قزاقستان و ایران در برمی‌گیرد، اما تأخیر در تشخیص و عدم گزارش سیستماتیک همچنان در مورد این بیماری مطرح است. تب، ترومبوسیتوپنی و خونریزی، از تظاهرات بالینی شاخص این بیماری می‌باشد. اقدامات حمایتی از اصول درمان بیماری CCHF می‌باشد؛ اگرچه ریباورین به‌عنوان درمان آنتی-ویرال در بسیاری از مراکز درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علی‌رغم اینکه تجویز فرآورده‌های خونی در صورت لزوم و فراهم‌سازی مداخلات مراقبت‌های ویژه می‌تواند پیامد بیماری را بهبود ببخشد، میزان مرگ‌ومیر برحسب مورد (CFR)^۲ همچنان بالا و بین ۲۰-۴۰٪ می‌باشد (۱).

اگرچه تغییرات سیستم ایمنی در بارداری به‌طور کامل شناخته نشده است، زنان باردار احتمال بالاتری برای ابتلاء به برخی بیماری‌های عفونی از جمله توکسوپلاسموز و نیز اشکال شدید برخی دیگر از جمله آنفلوانزا و آبله‌مرغان دارند (۲). تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی مانند بیماری ویروس ابولا و تب لاسا در بارداری شدیدتر (۳، ۴) و اغلب با سقط خودبه‌خودی با خطر بیشتر انتقال بیمارستانی به‌دلیل عفونت محصولات بارداری همراه می‌باشند. اگرچه داده‌های بالینی و اپیدمیولوژیک برای CCHF رو به افزایش هستند، ولی داده‌های موجود برای CCHF در بارداری همچنان اندک است (۵-۷). مورتالیتی CCHF در زنان باردار احتمالاً بیشتر از آن چیزی است که در جمعیت عمومی مشاهده می‌شود (تا ۳۳٪) (۶)، و سیر شدیدتر CCHF در زنان باردار خود می‌تواند خطر انتقال بیمارستانی را افزایش دهد (۸).

اثرات قابل توجه آسیب‌زایی مرتبط با ریباورین به جنین در دوران بارداری در حیوانات اثبات شده است. ریباورین در درمان هپاتیت C تجویز می‌شود و در زنان باردار و

پارتنرهای جنسی که قصد بارداری دارند، کنتراندیکاسیون دارد. توصیه بر این است که هر دو جنس در زمان مصرف دارو و تا ۶ ماه پس از آن، از مصرف ریباورین خودداری کنند (۹).

با توجه به میزان بالای مرگ‌ومیر در اثر ابتلاء به CCHF، تشخیص سریع و به‌موقع بیماری جهت شروع فوری اقدامات درمانی از اهمیت بسیاری برخوردار است. ریباورین داروی ضدویروسی است که در درمان موارد ابتلاء به CCHF اثرات قابل توجهی داشته است.

مصرف ریباورین به‌عنوان یک داروی تراژون در دوران بارداری در بیماران CCHF به‌عنوان یک چالش بزرگ در تصمیم‌گیری درمانی بیمار مطرح است. به علاوه، توجه به اصول پیشگیری از بارداری در طی مصرف دارو و تا ۶ ماه پس از آن، از موارد ضروری برای آموزش به بیماران است، ولی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی پیامد CCHF در دوران بارداری با تأکید بر سلامت جنین و در همراهی با مصرف ریباورین در طی بارداری و همچنین بررسی نتایج عدم توجه به توصیه‌های پیشگیری از بارداری بعد از مصرف دارو انجام شد.

روش کار

در این مطالعه گذشته‌نگر، پرونده‌های تمام بیماران بستری با تشخیص قطعی تب کریمه کنگو در بیمارستان‌های امام رضا (ع) و قائم (عج) شهر مشهد طی سال‌های ۹۷-۱۳۸۸ مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات آن‌ها مطابق چک‌لیست استخراج و ثبت گردید.

ابتدا اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل جنسیت، سن، شغل (شامل ارتباط یا عدم ارتباط با حوزه سلامت و درمان) و وضعیت تأهل بیماران بررسی گردید.

در قدم بعد، اطلاعات پزشکی کلی شامل بیماری‌های زمینه‌ای، ابتلاء به نقص ایمنی و سابقه دریافت درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی جمع‌آوری گردید. سابقه تماس با دام، بیماران مشکوک به CCHF، تماس با ترشحات آلوده و همچنین سابقه سفر اخیر به مناطق روستایی نیز از شرح‌حال بیماران در پرونده‌ها استخراج گردید. علائم و نشانه‌های بالینی و سیر بروز علائم نیز با

^۱ Crimean-Congo hemorrhagic fever

^۲ Case Fatality Rate

شامل شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی در قالب نمودار و جدول استفاده شد. جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون‌های کای دو و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش در مجموع ۱۷۷ بیمار، شامل ۱۱۰ مرد (۶۲/۱٪) و ۶۷ زن (۳۷/۹٪)، که همگی با تشخیص ابتلاء به تب کریمه کنگو طی سال‌های ۹۷-۱۳۸۸ بستری بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. مسن‌ترین بیمار مورد مطالعه ۸۶ سال داشت و میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه 34.7 ± 15.04 سال با میانه ۳۱ (محدوده چارکی ۲۱-۴۵) بود.

اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه شامل جنس، محل زندگی از نظر شهر یا روستا و وضعیت تأهل در جدول ۱ قابل مشاهده است. از مجموع ۱۷۷ بیمار، ۱۹ نفر (۱۰/۷٪) مشکوک به ابتلاء بودند، ۱۳۰ نفر (۷۳/۴٪) تشخیص محتمل تب کریمه کنگو داشتند (امتیاز بیشتر مساوی ۱۲ و یا مشاهده ترومبوسیتوپنی در آزمایش کامل خون) و ۲۸ نفر (۱۵/۸٪) نیز به صورت قطعی به بیماری مبتلا بودند که ابتلای آن‌ها با تست PCR تأیید شده بود. ۲۱ نفر (۱۱/۹٪) از بیماران مورد مطالعه در هنگام ابتلاء به تب کریمه کنگو باردار بوده‌اند.

بررسی شرح حال بیماران تعیین و ثبت شد. امتیاز تشخیص بیماری نیز با کمک سوابق تماس، نشانه‌ها و علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی طی ۵ روز اول بیماری و بر اساس چک‌لیست راهنمای کشوری مبارزه با تب خونریزی دهنده کریمه کنگو محاسبه و ثبت گردید. آزمایش‌های بدو بستری بیمار نیز از پایگاه داده بیمارستان استخراج شد و از طرف دیگر، جواب تست PCR و سرولوژی بیماران (در صورت انجام) با بررسی پایگاه داده مرکز بهداشت استان اخذ گردید و با پرونده‌های بیمارستانی بیماران Match شد.

در مرحله بعد، با بررسی برگ دستورات پزشک در هر پرونده، درمان یا عدم درمان با ریبوویرین، شروع به موقع درمان و دوز داروی دریافت شده و همچنین عاقبت بیمار (مرگ، بهبودی و ترخیص با رضایت شخصی) ثبت شد. در نهایت، ضمن برقراری تماس تلفنی با بیماران و خانواده‌های آن‌ها، اطلاعات لازم که برای تکمیل چک‌لیست‌ها مورد نیاز بود، شامل سابقه بارداری، زایمان و سقط پس از ابتلاء به CCHF پرسیده و در چک‌لیست‌ها وارد شد.

نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت تمام شماری و با وارد کردن اطلاعات در چک‌لیست انجام شد و تمام بیماران واجد معیارهای ورود در بازه زمانی مذکور، وارد مطالعه شدند. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در توصیف داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

| متغیر | تعداد (درصد) |
|------------|------------------|
| جنس | مرد ۱۱۰ (۶۲) |
| | زن ۶۷ (۳۷/۹) |
| | مجموع ۱۷۷ (۱۰۰) |
| محل سکونت | روستا ۷۰ (۳۹/۵) |
| | شهر ۱۰۷ (۶۰/۵) |
| | مجموع ۱۷۷ (۱۰۰) |
| وضعیت تأهل | مجرد ۴۰ (۲۲/۶) |
| | متأهل ۱۱۶ (۶۵/۵) |
| | باردار ۲۱ (۱۱/۹) |
| | مجموع ۱۷۷ (۱۰۰) |

در بررسی درمان با داروی ریبوورین، ۳۱ نفر (۱۷/۵٪) داروی ریبوورین دریافت نکرده بودند، ۱۳۶ نفر (۷۶/۸٪) در بیمارستان محل مطالعه دارو را دریافت کرده بودند و در ۱۰ نفر (۵/۶٪) نیز، پیش از مراجعه به بیمارستان مورد مطالعه، درمان با دارو آغاز شده بود. تنها ۶۵ نفر (۳۶/۷٪) از بیماران دوز کامل ریبوورین را مطابق دستورالعمل کشوری دریافت کرده بودند؛ بدین ترتیب که ابتدا ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت یک‌جا و سپس ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر ۶ ساعت برای ۴ روز و پس از آن ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر ۸ ساعت به مدت ۶ روز دارو را دریافت کرده و طول دوره درمان ریبوورین را (در مجموع ۱۰ روز) به اتمام رسانده بودند. همچنین لازم به ذکر است که در اغلب بیماران (۷۷/۴٪) درمان با ریبوورین در همان ۲۴ ساعت ابتدایی شروع شده بود. در بررسی عاقبت بیماران در زمان ترخیص از بیمارستان، ۱۴۱ نفر (۷۹/۷٪) زنده مانده، ۱۵ نفر (۸/۵٪) فوت شده و ۲۱ نفر (۱۱/۹٪) نیز با رضایت شخصی ترخیص شده بودند. بررسی وضعیت بیماران مرخص شده با رضایت شخصی طی برقراری تماس تلفنی نشانگر آن بود که تمامی این بیماران نیز زنده مانده‌اند. بر همین اساس، در نهایت از مجموع ۱۷۷ بیمار مورد بررسی، ۱۶۲ نفر (۹۱/۵٪) زنده مانده و ۱۵ نفر فوت شده بودند و نرخ مرگ‌ومیر بر اثر بیماری معادل ۸/۵٪ محاسبه گردید. همچنین لازم به ذکر است که نرخ مرگ‌ومیر در افراد با PCR مثبت ۳/۶٪ (یک بیمار از مجموع ۲۸ بیمار با

PCR مثبت) و در افراد با سرولوژی مثبت نیز معادل ۱۶/۷٪ (یک بیمار از ۶ بیمار با سرولوژی مثبت) بود. از مجموع بیماران، اطلاعات مربوط به آموزش یا عدم آموزش درباره بارداری به هنگام ترخیص برای ۸۴ نفر دردسترس بود که از این میان فقط ۹ نفر (۵/۱٪) از کل بیماران) درباره عدم بارداری پس از درمان با ریبوورین آموزش گرفته بودند.

در پیگیری بیماران از نظر بارداری و سقط، از میان ۸۴ بیماری که اطلاعات آن‌ها جمع‌آوری شده بود، طی ۶ ماه بعد از ترخیص از بیمارستان، یک مورد بارداری جدید منجر به سقط یافت شد. علاوه بر این، در ۲ نفر دیگر نیز که هنگام ابتلاء به بیماری باردار بودند، طی ۶ ماه پس از ترخیص سقط جنین اتفاق افتاده بود (در مجموع ۳ سقط در جمعیت مورد مطالعه). بررسی تولد نوزاد در بیماران یا همسران آن‌ها پس از ابتلاء به تب کریمه کونگو نشان داد که از بین ۸۴ بیمار مورد بررسی، ۳۰ نفر بعداً فرزندان شده بودند که از این میان، در ۸ نفر تولد فرزند طی بازه ۱۵ ماهه پس از دریافت ریبوورین اتفاق افتاده بود که می‌تواند شامل موارد شروع بارداری قبل از اتمام دوره ریبوورین (باردار بودن بیمار در زمان ابتلاء به بیماری) و نیز موارد بارداری طی ۶ ماه پس از اتمام آن باشد. از میان این ۸ نفر، ۷ بیمار (۸۷/۵٪) فرزند متولد شده سالم نبود. نتایج فوق در جدول ۲ مشاهده می‌شود.

جدول ۲- نتایج بارداری و تولد پس از بهبود در بیماران مورد مطالعه و یا همسران آن‌ها

| تعداد (درصد) | وضعیت بارداری | |
|--------------|---------------|--|
| ۱ (۱/۲) | بله | بارداری جدید منجر به سقط طی ۶ ماه بعد از ترخیص |
| ۸۳ (۹۸/۸) | خیر | |
| ۸۴ (۱۰۰) | مجموع | |
| ۳ (۳/۶) | بله | سقط طی ۶ ماه بعد از ترخیص |
| ۸۰ (۹۶/۴) | خیر | |
| ۸۳ (۱۰۰) | مجموع | |
| ۷ (۸۷/۵) | غیر سالم | تولد فرزند طی ۱۵ ماه بعد از ترخیص |
| ۱ (۱۲/۵) | سالم | |
| ۸ (۱۰۰) | مجموع | |

از میان ۲۱ بیمار باردار، یک بیمار فوت کرده بود (نرخ مرگومیر $4/8\%$). بر اساس نتایج آزمون دقیق فیشر، نرخ مرگومیر در بیماران باردار تفاوتی با سایر بیماران نداشت ($p=0/999$).

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف تعیین اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی، آزمایشگاهی و عاقبت درمانی بیماران بستری با تشخیص تب کریمه کونگو در مراکز آموزشی مشهد از سال ۹۷-۱۳۸۸ انجام شد، در مجموع ۱۷۷ بیمار، شامل ۱۱۰ مرد ($62/1\%$) و ۶۷ زن ($37/9\%$) مورد مطالعه قرار گرفتند که میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه $34/7 \pm 15/04$ سال با میانه ۳۱ (محدوده چارکی ۲۱-۴۵) بود.

بر اساس نتایج آزمون‌های آماری، بین جنسیت و ابتلاء به بیماری هیچ ارتباط معنی‌داری وجود نداشت؛ اما میزان مرگومیر بر اثر بیماری در زنان به‌طور معنی‌داری بیشتر از مردان بود. از مجموع ۲۱ بیمار باردار مورد مطالعه، تنها ۱ بیمار فوت شده بود که بر اساس نتایج آزمون‌های آماری، مرگومیر در بیماران باردار تفاوت معنی‌داری با سایر بیماران نداشت.

از مجموع ۸۴ بیماری که خود و یا همسران آنها در دوره باروری بودند و طی تماس تلفنی در دسترس بوده و اطلاعات آن‌ها جمع‌آوری شده بود، طی ۶ ماه بعد از ترخیص از بیمارستان، ۲ نفر از کسانی که هنگام ابتلاء به بیماری باردار بودند، دچار سقط جنین شده و ۱ نفر دیگر نیز باردار شده بود که بارداری وی به سقط منجر شده بود. همچنین از این ۸۴ بیمار با مشخصات ذکر شده، ۸ نفر طی بازه ۱۵ ماهه پس از دریافت ریبیویرین و ترخیص از بیمارستان فرزندان شده بودند که از میان این ۸ نفر، در ۷ بیمار ($87/5\%$) فرزند متولد شده سالم نبود.

گوزل و همکاران (۲۰۱۴) در یک پژوهش از نوع سری موارد و مرور متون، سرنوشت ۲۵ مادر باردار مبتلا به CCHF و فرزندان‌شان را مورد مطالعه قرار دادند. از میان بیماران مورد بررسی، وضعیت درمان یا عدم درمان با ریبیویرین در ۷ بیمار مشخص نبود. از میان ۱۸ بیمار

باقی‌مانده، ۹ نفر تحت درمان با ریبیویرین قرار گرفته بودند که از این تعداد، ۱ مادر فوت کرده بود و باقی زنده مانده بودند. بررسی سرنوشت نوزادان این مادران نشان داد که ۳ مورد سقط، ۲ مورد مرده‌زایی و ۳ مورد تولد زنده و سالم اتفاق افتاده و وضعیت یک نوزاد نیز مشخص نبود. در مجموع، از ۲۵ بیمار بررسی شده، ۸ مادر (32%) فوت شده بودند و باقی زنده مانده بودند (۶). در مطالعه حاضر، ۲۱ نفر از بیماران باردار بودند و از این میان تنها ۱ بیمار فوت شده بود ($4/8\%$) که نرخ مرگومیر بسیار پایین‌تری را نسبت به مطالعه گوزل نشان می‌دهد. همچنین در مطالعه حاضر مرگومیر در بیماران باردار، تفاوت معنی‌داری با سایر بیماران نداشت. علاوه بر این، ۲ نفر از مادران باردار در مطالعه حاضر، در شرح‌حال اخذ شده درباره سابقه مواجهه، سابقه مصرف جگر خام را ذکر می‌کردند. این موضوع ممکن است ناشی از توصیه‌های رایج در بین مردم مبنی بر مصرف جگر خام به‌منظور درمان کم‌خونی مادران باردار باشد و با توجه به خطرات بهداشتی بالقوه چنین توصیه‌ای، اطلاع‌رسانی دقیق و کافی در این زمینه ضروری به‌نظر می‌رسد.

از دیگر نتایج مهم و حائز اهمیت در مطالعه حاضر که تاکنون در سایر مطالعات به اندازه کافی مورد بررسی قرار نگرفته است، عدم ارائه آموزش‌های کافی درباره خطرات بارداری پس از درمان با داروی ریبیویرین و نرخ قابل توجه سقط و تولد فرزندان ناسالم در بیماران CCHF پس از درمان با این دارو بود. در مطالعه حاضر، از مجموع بیماران مورد بررسی، اطلاعات مربوط به آموزش یا عدم آموزش به هنگام ترخیص تنها برای ۸۴ نفر در دسترس بود که از این میان، فقط ۹ نفر ($5/1\%$) از کل بیماران و $10/7\%$ از بیمارانی که اطلاعات آن‌ها موجود بود) درباره منع بارداری تا ۶ ماه پس از درمان با ریبیویرین آموزش گرفته بودند و سایرین به کلی از خطرات بارداری پس از درمان با داروی مذکور بی‌اطلاع بودند. قابل ذکر است که این اطلاعات در مورد آموزش صحیح اختصاص به بیماران و یا پارتنرهای جنسی آنها در سنین باروری بود. همانطور که در مقدمه اشاره شد، در مورد داروی ریبیویرین که تراژون می‌باشد، منع باروری تا ۶ ماه بعد از قطع داروی ریبیویرین است، لذا ۸۴ نفر، مجموع افراد

واجد شرایط در این گروه بوده که با تماس تلفنی در دسترس بوده‌اند و در مورد اطلاعات مربوط به آموزش یا عدم آموزش درباره منع بارداری بعد از مصرف داروی ریباورین مورد ارزیابی قرار گرفتند.

عدم رعایت فاصله زمانی کافی بین درمان با ریباورین و اقدام برای بارداری در اثر عدم آموزش کافی یا عوامل دیگر موجب شده بود که از میان ۸۴ نفر مذکور، طی ۶ ماه پس از بستری، ۱ مورد بارداری جدید منجر به سقط یافت شود. علاوه بر این، ۲ بیمار دیگر نیز که در هنگام ابتلاء باردار بودند، طی ۶ ماه پس از ترخیص دچار سقط جنین شده بودند. همچنین از میان ۳۰ بیماری که پس از ترخیص تا زمان انجام مطالعه فرزنددار شده بودند، در ۸ نفر تولد فرزند طی بازه ۱۵ ماهه پس از دریافت ریباورین اتفاق افتاده بود که می‌تواند شامل موارد شروع بارداری قبل از اتمام دوره ریباورین (باردار بودن بیمار در زمان ابتلاء به بیماری) و نیز موارد بارداری طی ۶ ماه پس از اتمام آن باشد. از میان این ۸ نفر، در ۷ بیمار (۸۷/۵٪) فرزند متولد شده سالم نبود. اگرچه مطالعات حیوانی به‌خوبی نشان‌دهنده اثرات تراتوژن ریباورین بوده‌اند؛ اما تاکنون مطالعه‌ای که به‌صورت سیستماتیک اثرات درمان با ریباورین را بر بارداری در انسان بررسی کرده باشد، انجام نشده است. البته تعدادی از مطالعات گزارش مورد و سری موارد، همچون مطالعه گوزل که بدان اشاره شد، نتیجه بارداری به‌دنبال استفاده از ریباورین را بررسی کرده و نشان داده‌اند که درمان با داروی مذکور می‌تواند با افزایش موارد سقط همراه باشد (۶، ۱۰). قابل ذکر است که گزارش سلامت فرزند در افرادی که مصرف داروی ریباورین و فرزندآوری داشته‌اند، طی تماس تلفنی بوده است و ویزیت پزشک توسط تیم تحقیقاتی برای این ۷ فرزند، جزء اهداف طرح نبوده است، لذا ذکر فرزند غیرسالم از نظر جسمی طی تماس تلفنی والدین بوده است که از محدودیت‌های این طرح می‌باشد و نیاز به انجام مطالعات مشابه با جزئیات عوارض تراتوژنیسته ریباورین در جنین و نوزاد و فرزند را دارد. یافته‌های مطالعه حاضر از سویی تأیید کننده اثرات

تراتوژن داروی ریباورین بوده و از سوی دیگر نشان می‌دهد که آموزش‌های ارائه شده به بیماران مبتلا به تب کریمه کونگو درباره اثرات مضر و خطرناک ریباورین بر روی جنین انسان کافی نبوده و نقص جدی در این زمینه وجود دارد. البته همان‌طور که پیش‌تر ذکر گردید، مطالعاتی که قبلاً پیرامون این موضوع انجام شده باشد، بسیار محدود و اندک بوده و پژوهش حاضر از جمله اولین مطالعات در منطقه می‌باشد که سرنوشت بارداری و زایمان بیماران CCHF را پس از درمان با ریباورین و ترخیص از بیمارستان، بررسی نموده و نقش کلیدی آموزش‌های ناکافی حین ترخیص را ارزیابی نموده است. در نهایت نتایج مطالعه حاضر نشانگر آن بود که ضعف جدی در زمینه ارائه آموزش‌های کاربردی و اساسی به بیماران درباره خطرات بارداری پس از درمان با داروی ریباورین وجود داشته و این ضعف در تعداد قابل توجه موارد سقط و تولد فرزندان ناسالم در بیماران مورد مطالعه، نمود داشت. این یافته به مسئولان حوزه بهداشت و درمان کمک می‌کند تا دید جامع‌تری نسبت به نقص آموزش‌های زمان ترخیص داشته و به منظور برطرف ساختن کاستی‌های فعلی، برنامه‌ریزی نمایند.

نتیجه‌گیری

با توجه به این که درصد قابل توجهی از بیماران پس از درمان با داروی ریباورین بچه‌دار شده‌اند و نوزادان ناسالم به‌دنیا آورده بودند، ارائه آموزش‌های کافی به بیماران درباره مضرات و خطرات بارداری در طی دوره ۶ ماهه پس از دریافت ریباورین، و همچنین لزوم اجرای سازوکارهایی برای پیگیری و نظارت بر بیماران تب کریمه کونگو که از بیمارستان ترخیص شده‌اند، ضروری به‌نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

1. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksai I, et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 2012; 12(9):805-11.
2. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerging infectious diseases* 2006; 12(11):1638.
3. Price ME, Fisher-Hoch SP, Craven RB, McCormick JB. A prospective study of maternal and fetal outcome in acute Lassa fever infection during pregnancy. *British Medical Journal* 1988; 297(6648):584-7.
4. Black BO, Caluwaerts S, Achar J. Ebola viral disease and pregnancy. *Obstetric Medicine* 2015; 8(3):108-13.
5. Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, et al. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clinical microbiology and infection* 2010; 16(6):647-50.
6. Gozel MG, Elaldi N, Engin A, Akkar OB, Bolat F, Celik C. Favorable outcomes for both mother and baby are possible in pregnant women with Crimean-Congo hemorrhagic fever disease: a case series and literature review. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2014; 77(4):266-71.
7. Sharifi Mood B, Mardani M, Metanat M. Clinical Manifestations, Laboratory Findings and Clinical Outcome in 6 Pregnant Women with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases* 2007; 2(4):193-6.
8. Pshenichnaya NY, Nenadskaya SA. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. *International Journal of Infectious Diseases* 2015; 33:120-2.
9. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, Greene MF, Kwo PY, Maddrey WC. The Ribavirin Pregnancy Registry: an interim analysis of potential teratogenicity at the mid-point of enrollment. *Drug safety* 2017; 40(12):1205-18.
10. Roberts SS. Assessing ribavirin exposure during pregnancy: the Ribavirin Pregnancy Registry. *Gastroenterology Nursing* 2008; 31(6):413-7.