

## انسیدانس عفونت EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV) در کودکان و بالغین در شهر تهران

دکتر شهرزاد مدرس<sup>۱</sup>، دکتر شهاب مدرس<sup>۱</sup>

واژه های کلیدی: عفونت EBV، انسیدانس، کودکان، بالغین، تهران

### چکیده

انجام مطالعات سرواپیدمیولوژیک در مقیاس جهانی حاکی از انتشار وسیع EBV در مناطق و جوامع مختلف دنیا بوده و نشان می دهد که در کشورهای در حال توسعه اکثر کودکان تا شش سالگی با EBV آلوده می شوند و دارای آنتی بادی این ویروس می باشند. در حالی که در جوامع صنعتی بیش از ۵۰٪ افراد تا سن بلوغ نسبت به EBV حساس باقی می مانند. نظر به اینکه سن وقوع و انسیدانس عفونت EBV در جوامع با شرایط اجتماعی اقتصادی مختلف متفاوت می باشد، به منظور بررسی انسیدانس عفونت EBV در شهر تهران جمعاً ۱۲۲۰ سرم کودک و نوجوان دختر و پسر تا ۱۴ سال و زن و مرد سنین ۱۵ تا ۴۰  $\geq$  سال در طی سال های ۱۳۷۶ - ۱۳۷۵ در پنج مرکز آموزشی و درمانی در تهران تهیه گردید و در بخش ویروس شناسی انستیتو پاستور ایران مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق با استفاده از تکنیک الیسا اقدام به شناسایی Anti-EBV IgG-VCA در سرم کودکان و بالغین شد که شیوع آنتی بادی EBV حدود ۸۰٪ در جوامع کودکان و زنان و مردان در شهر تهران مشخص گردید. نتایج این پژوهش نشانگر بالا بودن شیوع آنتی بادی EBV متفله از مادر ماه های اول تولد، کاهش سطح ایمنی غیرفعال مادری در سنین ۶-۴ ماهگی و وقوع عفونت اولیه EBV در سال اول زندگی می باشد. بالا بودن انسیدانس عفونت در دختران و پسران تا ۶ سالگی نشان می دهد که در تهران سن وقوع عفونت EBV در کودکان پایین بوده و نیز مشخص شد که بیش از ۷۰٪ کودکان دختر و پسر تا ۱۴ سالگی تقریباً بطور یکسان دارای آنتی بادی EBV می باشند و بیش از ۹۰٪ زنان و مردان تا ۴۰ سالگی با EBV آلوده شدند که شیوع آنتی بادی EBV در زنان و مردان تقریباً مشابه بوده است. سرانجام نتایج حاصل از این پژوهش حاکی از انسیدانس بالای عفونت EBV در کودکان و بالغین در شهر تهران می باشد.

## سرآغاز

ویروس ابستین - بار<sup>۱</sup> در خانواده هرپس ویریدا<sup>۲</sup> و جنس لیمنوکرپتوویروس<sup>۳</sup> طبقه بندی شده است و هرپس ویروس ۴ انسان محسوب می شود. ویروس EB به قطر ۱۸۰ - ۱۵۰ نانومتر دارای پوشینه گلیکوپروتئین و نوکلئوکپسید<sup>۴</sup> و ژنوم DNA دو زنجیره (۱۷۲ Kbp). با ساختمان پروتئینی شامل آنتی ژن های مختلف بوده که انواعی از آنتی ژن های ویروس نظیر آنتی ژن هسته ای<sup>۵</sup>، آنتی ژن های غشایی<sup>۶</sup> و آنتی ژن کپسیدویروس<sup>۷</sup> را می توان بوسیله تکنیک های ایمونوسروولوژیک شناسایی نمود. سویه های مختلف EBV که از نظر ساختمان ژنوم، ترکیبات آنتی ژنیک و خواص بیولوژیک متفاوت هستند، شناخته شده اند و اکثر سویه های EBV قادرند لنفوسیت های B انسان را ترانسفورماسیون نموده و سبب تشکیل تیره های لنفوسیت B مقاوم شوند (۱۰). انتقال اولیه EBV در انسان از راه دهان صورت می گیرد و در جوامع پیشرفته در بالغین جوان غالباً EBV از طریق بوسیدن منتقل می شود و در کشورهای در حال توسعه انتقال EBV اغلب توسط انگشتان، اسباب بازی و سایر وسایل آلوده به بزاق دهان انجام می پذیرد (۷،۶).

عفونت اولیه EBV اغلب در کودکان به شکل عفونت نآشکار بدون علامت بالینی است و در ۷۵ - ۳۵٪ نوجوانان و بالغین جوان این ویروس سبب ایجاد منوکلئوز عفونی می گردد. EBV با آلوده نمودن لنفوسیت های B و سلول های اپی تلیال عفونت مخفی<sup>۸</sup> ایجاد نموده که در طول عمر پایدار باقی می ماند و حدود ۲۰٪ بالغین سالم این ویروس را از طریق بزاق دهان دفع می نمایند (۲). امروزه EBV بعنوان عامل اتیولوژیک سرطان های انسان شامل لنفوم بورکیت، کارسینوم نازوفارنکس، بیماری هوچکین، لنفوم سلول های T و B به شدت مطرح می باشد. لنفوم بورکیت شایع ترین سرطان کودکان و نوجوانان با میانگین سنی ۱۰/۵ - ۷/۷ سال در مناطق مختلف دنیا خصوصاً در نواحی گرمسیر آفریقا با انسیدانس بالا می باشد. در آفریقا در بیش از ۹۰٪ موارد لنفوم بورکیت و در سایر نقاط جهان در ۲۰٪ موارد این تومور ژنوم EBV و آنتی ژن هسته ای<sup>۹</sup> و سطح بالای Anti-EBV IgG-VCA مشخص شده است. کارسینوم نازوفارنکس یکی از سرطان های نادر بالغین سنین ۵۰ - ۲۰ سالگی است که اغلب در مردان در نواحی جنوب چین اتفاق می افتد و انسیدانس بیماری به نسبت ده مورد در ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت گزارش شده و در کلیه موارد کارسینوم نازوفارنکس ژنوم EBV و آنتی ژن های غشایی و هسته ای<sup>۱۰</sup> مشاهده شده است و نیز توانسته اند در ۹۰ - ۸۰ درصد موارد بیماری هوچکین که بفاصله زمانی ۳۰ > سال بعد از وقوع عفونت اولیه EBV مشاهده شده ژنوم EBV و آنتی ژن های هسته ای و غشایی<sup>۱۱</sup> را

1- Epstein-Barr Virus

2- Herpesviridae

3- Lymphocryptovirus

4- Icosahedral

5- EBNA

6- LMP, MA

7- VCA

8- Latent Infection

9- EBNA-1

10- LMP, EBNA

مشخص نمایند (۱۴،۱۰).

نظریه اینکه سن وقوع و انسیدانس عفونت EBV در جوامع با شرایط بهداشتی اقتصادی متفاوت متغیر است و خطر بالقوه این عفونت ویروسی در ارتباط با بدخیمی های لنفوپرولیفراتیو در کودکان و جوانان می باشد. در این راستا سعی بر این شد که با انجام مطالعه سرواپیدمیولوژیک شیوع آنتی بادی EBV در کودکان و زنان و مردان به منظور شناسایی روند وقوع عفونت EBV در سنین مختلف کودکان و نوجوانان و تعیین انسیدانس عفونت در بالغین در شهر تهران مورد بررسی قرار گیرد.

### نمونه گیری و روش بررسی

در این پژوهش ۴۸۰ سرم کودک و نوجوان دختر و پسر سنین ۱۴ ≤ سال و ۷۴۰ سرم زن و مرد سنین ۱۵ تا ۴۰ ≥ سال که ظاهراً سالم بودند. در طی سال های ۱۳۷۶ - ۱۳۷۵ در پنج مرکز آموزشی و درمانی وابسته به دانشگاه های علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، شهید بهشتی و ایران همراه با تنظیم پرسشنامه تهیه گردید و در بخش ویروس شناسی انستیتو پاستور ایران سرم کودکان و بزرگسالان از نظر آنتی EBV ایمونوگلوبین VCA-G<sup>۱</sup> با بکارگیری و تکنیک الیسا<sup>۲</sup> و استفاده از کیت<sup>۳</sup> ساخت و شرکت بهرینگ، ماربورگ، آلمان<sup>۴</sup> مورد آزمایش قرار گرفتند و نتایج آزمایش در طول موج ۴۰۵ نانومتر مطالعه شد (۱۷، ۱۹).

### گفتگو و بهره گیری پایانی

از زمان کشف EBV در سال ۱۹۶۴ و شناخت نقش اتیولوژیک این ویروس در ایجاد بیماری منونوکلئوز عفونی در سال ۱۹۶۸، مطالعات سرواپیدمیولوژیک در مقیاس وسیعی در نقاط مختلف جهان به منظور بررسی اپیدمیولوژی EBV انجام گرفته است. در طول وقوع عفونت اولیه EBV در اشکال منونوکلئوز عفونی و یا بدون علامت بالینی، آنتی بادی کلاس IgG اختصاصی EBV-VCA در انسان تشکیل می شود و در طول عمر پایدار باقی می ماند و شناسایی و اندازه گیری عیار آنتی بادی مذکور به منظور تعیین انسیدانس عفونت EBV در جوامع مختلف روشی مناسب و معمول می باشد (۱۵، ۸). EBV انتشار جهانی دارد و شیوع آنتی بادی های اختصاصی این ویروس در مناطق و جوامع مختلف دنیا متغیر می باشد. در کشورهای در حال توسعه عفونت EBV در سنین پایین کودکی معمولاً بدون علامت بالینی اتفاق می افتد و اکثر کودکان تا شش سالگی با EBV آلوده می شوند و در آنان ایمنی پایدار انجام می گردد و در جوامع صنعتی وقوع عفونت EBV به میزان بیش از ۵۰٪ تا سنین بعد از بلوغ به تاخیر می افتد و تقریباً نیمی از موارد عفونت در بالغین به

1- Anti-EBV IgG-Viral capsid antigen (VCA)

2- ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

3- Enzygnost-Anti-Epstein-Barr Virus

4- Behring Co., Marburg

شکل بیماری منونوکلئوز عفونی بروز می نماید (۱۸، ۱۴، ۱۰).

چگونگی شیوع آنتی بادی EBV در کودکان و بالغین در شهر تهران در شترنگ ۱ و نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است. در این تحقیق شیوع آنتی بادی EBV IgG-VCA به میزان ۶۴/۸٪ در کودکان و نوجوانان تا ۱۴ سال و بیش از ۹۰٪ در جوامع زنان و مردان تهران مشخص شد که انسیدانس عفونت EBV در کودکان دختر و پسر تا ۳ سالگی حدود ۵۰٪ و در بالغین تا ۴۰ سال حدود ۹۵٪ بوده است ( $P < 0.001$ ).

انجام مطالعات سرواپیدمیولوژیک در نقاط مختلف دنیا نشان می دهد که در طی ماه های اول تولد شیوع آنتی بادی EBV کاهش می یابد و تیتراژ آنتی بادی ویروس در کودکان ۴ تا ۶ ماهه اغلب پایین بوده و با مشاهده نمی شود و سطح آنتی بادی EBV بعد از ۷ ماهگی افزایش می یابد که احتمالاً ناشی از وقوع عفونت اولیه و اخیر EBV می باشد (۹، ۸، ۱).

در این پژوهش شیوع آنتی بادی EBV IgG-VCA در نوزادان به میزان ۸۲٪، کودکان ۳-۱ ماهه ۵۳/۳٪، کودکان ۴-۶ ماهه ۲۲/۲٪ و کودکان ۷-۱۱ ماهه ۳۰/۸٪ بوده است (شترنگ ۱). در مطالعه حاضر بالا بودن شیوع آنتی بادی EBV در ماه های اول تولد ناشی از ایمنی غیرفعال مادری است و پایین بودن سطح و ضریب جذب نوری آنتی بادی ویروس در سنین ۴ تا ۶ ماهگی در ارتباط با ناپدید شدن آنتی بادی EBV IgG منتقله از مادر بوده و نیز افزایش سطح آنتی بادی EBV بعد از ۷ ماهگی به علت وقوع عفونت اولیه EBV در سال اول زندگی است که نشانگر پایین بودن سن وقوع عفونت EBV در شهر تهران می باشد. در این تحقیق مشاهده شد که حدود ۷۰٪ کودکان دختر و پسر تا ۶ سالگی با EBV آلوده شدند و انسیدانس عفونت در سنین ۷ تا ۱۴ سالگی تغییر قابل ملاحظه ای نشان نمی دهد و بیش از ۷۰٪ کودکان دختر و پسر تا ۱۴ سالگی تقریباً بطور یکسان دارای آنتی بادی EBV می باشند (شترنگ ۱ و نمودار ۱).

نتایج این تحقیق با مطالعات سرواپیدمیولوژیک انجام شده در کشورهای در حال توسعه و جوامع مناطق گرمسیری تقریباً مشابه بوده. چنانچه شیوع آنتی بادی EBV در کودکان ۴-۶ سال در این مناطق به میزان ۸۰٪ و در اروپای غربی (انگلستان، فرانسه، سوئد) و استرالیا ۴۰-۵۰٪ گزارش شده است (۱۶، ۱۳، ۱۲، ۵، ۴، ۳).

مشخص شده که انسیدانس عفونت EBV بر حسب شرایط اجتماعی اقتصادی جوامع مختلف متغیر است، چنانکه در آمریکا شیوع آنتی بادی ویروس EB در کودکان ۷-۵ سال با سطح بهداشتی پایین ۶۰٪ و در کودکان با شرایط بهداشتی مناسب ۲۰٪ بوده است (۱۱) و نیز در کشور چین حدود ۱۰۰٪ کودکان سنین ۱۵-۱۰ سال دارای آنتی بادی EBV می باشند و مشاهده می شود که در مناطق وسیعی از چین کارسینوم نازوفارنکس در سنین ۴۰-۲۰ سالگی شایع بوده که احتمالاً منتج از فعال شدن عفونت اولیه EBV می باشد (۲۰).

در این پژوهش مشخص شد انسیدانس عفونت EBV در زنان و مردان تهران بعد از ۱۵ سالگی افزایش داشته است و بیش از ۸۰٪ بالغین تا ۲۰ سالگی و بیش از ۹۰٪ زنان و مردان تا

۴۰ سال دارای آنتی بادی IgG EBV-VCA بوده اند و نیز شیوع آنتی بادی ویروس بعد از ۱۵ سالگی در زنان و مردان تقریباً مشابه بوده است (شترنگ ۱ و نمودار ۲). در حالی که شیوع آنتی بادی EBV در مردم عادی جوامع غربی تا ۳۰ سالگی به میزان ۹۰ - ۵۰ درصد گزارش شده است (۱۳.۷). نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که در شهر تهران شیوع آنتی بادی EBV از ۷۰٪ در کودکان دبستانی تا بیش از ۹۰٪ در بالغین  $\geq 40$  سال متغیر است که این امر نشانگر انتشار وسیع ویروس می باشد و نیز بالا بودن انسیدانس عفونت EBV در سال های اول زندگی نشان می دهد که سن وقوع عفونت EBV در کودکان تهران پایین بوده و مشخص شد انسیدانس عفونت EBV در زنان و مردان در شهر تهران بالا می باشد.

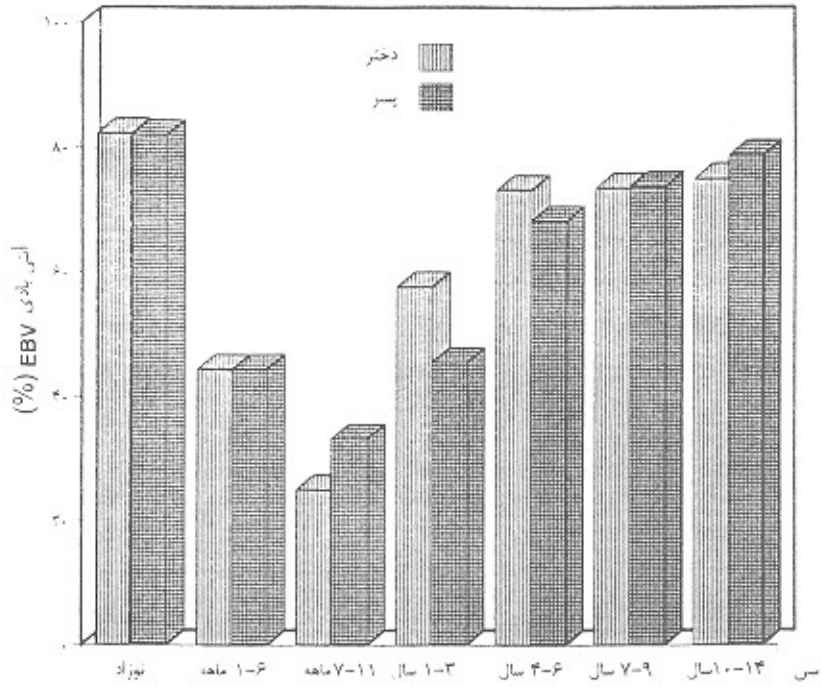
### سپاسگزاری

از همکاری و زحمات کلیه پرستل بخش ویروس شناسی انستیتو پاستور ایران که در اجرای این تحقیق ما را یاری نمودند سپاسگزاری می شود.

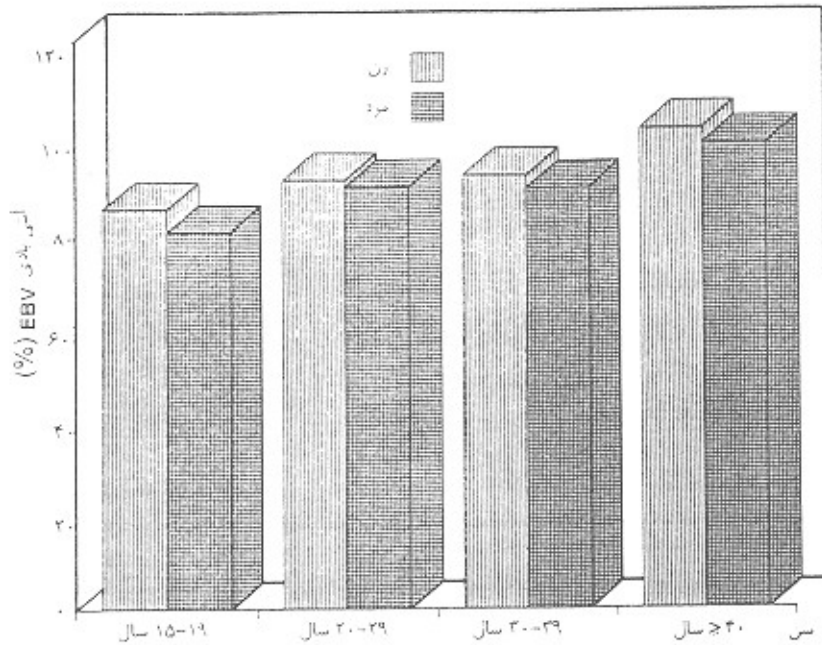
### شترنگ ۱ - نمایش شیوع آنتی بادی EBV در کودکان و بزرگسالان در شهر تهران

تعداد سرم مثبت از لحاظ Anti-EBV IgG-VCA(%)*	تعداد سرم آزمایش شده	گروه سنی
۵۰ (۸۲)	۶۱	نوزاد
۲۲ (۵۳/۳)	۴۵	۱-۳ ماهه
۴ (۲۲/۲)	۱۸	۴-۶ ماهه
۴ (۳۰/۸)	۱۳	۷-۱۱ ماهه
۵۰ (۵۰/۵)	۹۹	۱-۳ سال
۵۸ (۷۰/۷)	۸۲	۴-۶ سال
۵۶ (۷۳/۷)	۷۶	۷-۹ سال
۶۶ (۷۶/۷)	۸۶	۱۰-۱۴ سال
۸۴ (۸۷/۵)	۹۶	۱۵-۱۹ سال
۳۲۱ (۹۲/۱)	۳۴۹	۲۰-۲۹ سال
۱۴۹ (۹۲/۵)	۱۶۱	۳۰-۳۹ سال
۱۲۷ (۹۴/۸)	۱۳۴	$\geq 40$ سال
۹۹۳ (۸۱/۴)	۱۲۲۰	جمع

\*:  $P < 0.001$



نمودار ۱- شیوع Anti-EBV IgG-VCA در کودکان و نوجوانان دختر و پسر در شهر تهران



نمودار ۲- شیوع Anti-EBV IgG-VCA در زنان و مردان در شهر تهران

## کتابنامه

- 1- Biggar RJ , Henle W and et al (1978) : Primary Epstein -Barr virus infections in African infants, decline of maternal antibodies and time of infection. *Int J Cancer*, **22**: 239.
- 2- Chang RS , Lewis JP and et al (1973) : Prevalence of oropharyngeal excreters of leucocyte-transforming agent among a human population. *N Engl J Med*, **289**: 1325.
- 3- Demmissie A and Svedmyr A (1969): Age distribution of antibodies to EB virus in Swedish females as studies by indirect immunofluorescence on Burkitt cells. *Acta Pathol Microbiol Scand*, **75**: 457.
- 4- de - The G (1982): Epidemiology of Epstein - Barr virus and associated diseases in man. In: Roizman B, ed. *The herpesvirus*. Vol. 1, New York; Plenum Press 34.
- 5- Epstein MA and Achong BG (1977): Recent progress in Epstein-Barr virus research. *Annu Rev Microbiol*, **31**: 421.
- 6- Evans AS (1980): Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and disease. In : Nahmias AJ , Dowdle WR, Schinazi RF, eds. International conference on human herpesvirus, New York Elsevier, 141.
- 7- Evans AS (1982): The transmission of EB viral infections. In: Hooks J, Jordan GW, eds. *Viral infections in oral medicine*. New york: Elsevier, 211-25.
- 8- Evans AS and Niederman JC (1976): Epstein-Barr virus. In: Evans AS, ed. *Viral infections of humans*. New york : Plenum. 209.
- 9- Evans AS and Niederman JC (1982): Epstein-Barr virus. In: Evans AS, ed. *Viral infections of humans*. 2nd ed. New york: Plenum, 253-81.
- 10- Fields BN and Knipe DM (1968): *Virology*. 3rd ed, Raven Press, New york, 1996.
- 11- Henle G, Henle W, Clifford P, Diehl V, Kafuko GW, Kirya BG, Klein G et al (1969): Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst*, **43**: 1147.
- 12- Henle G, Henle W and Diehl V (1968): Relation of Burkitt's tumor - associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl*

- Acad Sci USA*, **59**: 94.
- 13- Henle G and Henle W (1970): Observations on childhood infections with the Epstein - Barr virus. *J Infect Dis* , **121**: 303.
- 14- Jawetz M, Melnick A, Adelbergs J (1995): *Medical microbiology*, 12th ed. Appleton & lange, Norwalk.
- 15- Jette H , Karsten K and et al (1983): Prevalence of antibodies to Epstein - Barr virus (EBV) in childhood and adolescence in Denmark. *Scand J Infect Dis*, **15**: 3338-9.
- 16- Kenneth E, Schmader Charles M and et al (1989): Epstein-Barr virus and the Elderly host. *Rev Infect Dis*, **11**: 64-78.
- 17- Lai PK, Mackay-Scollay Em et al (1975): Epidemiological studies of Epstein - Barr herpes virus infection in Western Australia. *J Hgy (camb)*, **74**: 329.
- 18- Lang DJ and et al (1977): Early acquisition of cytomegalovirus and Epstein - Barr virus antibody in several insolated Melanesian populations. *Am J Epidemiol*, **105**: 480-70.
- 19- Lennette Edwin H, Lennette David A and Evelyne L (1995): Diagnostic procedures for viral , rickettsial , and chlamydial Infections, 7th ed. *Washington, DC, APHA*.
- 20- PEI - SHAN Wang and Alfred SE (1986): Prevalence of antibodies to Epstein - Barr virus and Cytomegalovirus in sera from a group of children in the peoples Republic of China. *J Infect Dis*, **153**:150-2.