



The evaluation of Seroprevalence of anti-VZV antibody among acute ischemic stroke patients in Comparison with control group

Mehdi Maghbooli^{1*}, Ahmad Reza Mobaien², Abdoreza Ghoreyshi¹, Meysam Moazzami³

1. Department of Neurology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
2. Department of Infectious diseases, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
3. Vali-e-Asr University Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Article Information

Article history:

Received: 2015/07/31
Accepted: 2016/01/20
Available online: 2016/10/16

Article Subject:

Medical Virology

IJMM 2016; 10(4): 55-62

Corresponding author at:

Dr. Mehdi Maghbooli

Department of Neurology,
Faculty of Medicine, Zanjan
University of Medical Sciences,
Zanjan, Iran

Tel: 0989144910131

Email:

m.maghbooli@zums.ac.ir

Abstract

Background and Aim: Varicella zoster virus (VZV) infection of cerebral arteries produces a vasculopathy, manifesting most often as ischemic stroke and less often as hemorrhagic stroke. The aim of this study was to compare the prevalence of seropositivity of anti-VZV IgG between acute stroke patients and control group.

Materials and Methods: In this population-based cross-sectional study, 87 patients with acute ischemic stroke were selected as case group during 2014-2015. Eighty-seven individuals without a history of stroke or other neurological disorders also were considered as control group based on their age and sex. VZV IgG was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Statistical analysis was performed with SPSS V-19. Two groups were adjusted for socio-demographics and stroke risk factors.

Results: The mean age of the stroke patients and control group were 71.33 years (± 10.95) and 67.69 years (± 11), respectively. The rate of seroprevalence of anti-VZV IgG was 95.5% in the stroke patients versus 96.3% in the control group. This difference was not statistically significant (p -value=0.5).

Conclusions: the Current study does not provide any evidence of an association between the immune response to VZV as a marker of prior infection and acute ischemic stroke.

Key Words: Acute ischemic Stroke; anti-VZV IgG; Varicella-zoster Virus

Copyright © 2016 Iranian Journal of Medical Microbiology. All rights reserved.

How to cite this article:

Mghbooli M, Mobaien A R, Ghoreyshi A, Moazzami M. The evaluation of Seroprevalence of anti-VZV antibody among acute Ischemic stroke patients in Comparison with control group. Iran J Med Microbiol. 2016; 10 (4) :55-62

بررسی سروپروالانس آنتی بادی علیه ویروس آبله مرغان در بیماران مبتلابه سکت ایسکمیک حاد مغزی در مقایسه با گروه شاهد

مهدی مقبولی^۱، احمدرضا مبین^۱، عبدالرضا قریشی^۲، میثم معظمی^۳

گروه بیماری های اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
گروه بیماری های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
بیمارستان حضرت ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

زمینه و اهداف: زجمله علل واسکولوپاتی مغز، درگیری عفونی شرایین مغزی با ویروس واریسلا زوستر (VZV) است که اکثراً خود را به صورت سکت مغزی ایسکمیک و با شیوع کمتری سکت هموراژیک نشان می دهد. لذا مطالعه ای طراحی شد تا سطح سرمی آنتی بادی علیه ویروس آبله مرغان در نمونه های سرمی بیماران دچار سکت مغزی حاد اندازه گیری شده و با گروه کنترل مقایسه شود.

مواد و روش کار: با طراحی مطالعه توصیفی Cross-sectional مبتنی بر جمعیت در سال ۱۳۹۴-۱۳۹۳، تعداد ۸۷ بیمار دچار سکت ایسکمیک مغزی حاد وارد تحقیق شدند و ۸۷ نفر هم که هیچ گونه سابقه ای از سکت مغزی یا هر نوع اختلال نورولوژی دیگر نداشتند، به عنوان گروه کنترل همسان تحت بررسی قرار گرفتند. سطح سرمی آنتی بادی علیه ویروس آبله مرغان به روش الیزا اندازه گیری شد. اطلاعات دموگرافیک و متغیرها توسط نرم افزار SPSS-19 مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. دو گروه از لحاظ مشخصات اجتماعی- جمعیت شناختی و عوامل خطر سکت منطبق شدند.

یافته ها: میانگین سنی بیماران سکت مغزی ۷۱/۳۳ سال (۱۰/۹۵ ±) و افراد گروه شاهد ۶۷/۶۹ سال (۱۱ ±) بود. در این مطالعه، شیوع سرولوژی مثبت آنتی بادی علیه ویروس آبله مرغان در بیماران دچار سکت ایسکمیک مغزی حاد ۹۵/۵٪ در مقابل ۹۶/۳٪ در گروه شاهد بود که به لحاظ آماری تفاوت معنی داری میان دو گروه مشاهده نشد (P-Value= ۰/۵).

نتیجه گیری: به نظر می رسد ارتباطی بین سطح سرمی آنتی بادی علیه ویروس آبله مرغان به عنوان نشانه ای از عفونت قبلی با این ویروس و سکت حاد ایسکمیک مغزی یافت نگردید.

کلمات کلیدی: سکت مغزی ایسکمیک حاد؛ آنتی بادی؛ ویروس آبله مرغان

کپی رایت ©: حق چاپ، نشر و استفاده علمی از این مقاله برای مجله میکروبی شناسی پزشکی ایران محفوظ است.

تاریخچه مقاله
دریافت: ۱۳۹۴/۰۵/۹
پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۲۹
انتشار آنلاین: ۱۳۹۵/۰۷/۲۵
موضوع:
ویروس شناسی پزشکی
IJMM 1395; 10(4): 55-62

نویسنده مسئول:

دکتر مهدی مقبولی

گروه بیماری های اعصاب، دانشکده
پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
زنجان، زنجان، ایران
تلفن: ۰۹۸۹۱۴۴۹۱۰۱۳۱

پست الکترونیک:

m.maghbooli@zums.ac.ir

مقدمه

کنترل و درمان عوامل خطرزای قابل تعدیل بر روی کاهش بروز سکت مغزی و حتی کاهش عود سکت مغزی بسیار مؤثر بوده و از میزان عوارض و مرگ و میر آن می کاهد؛ درعین حال بر بهبود پیش آگهی بیماری هم تأثیر بسزایی دارد. از جمله عوامل خطر قابل تعدیل، درگیری عروقی ناشی از عفونت ها مانند عفونت ناشی از ویروس آبله مرغان (VZV) می باشند. ویروس واریسلا- زوستر از جمله ویروس های انسانی شناخته شده است که در عروق

سکت مغزی بیش از آنکه کشنده باشد، ناتوان کننده است؛ بطوریکه شایع ترین بیماری نورولوژی ناتوان کننده در امریکا می باشد و موجب عوارض سوء و معلولیت های جسمانی بسیاری می گردد. به همین سبب موجب صرف هزینه های هنگفتی در سیستم بهداشت و سلامت جامعه همراه با افت عملکرد و کارایی افراد مبتلا می شود.

به علت ماهیت تولید آنتی‌بادی IgM در موارد حاد، وجود آن نشان‌دهنده عفونت اخیر با ویروس واریسلا-زوستر بوده و چند روز بعد از آن، آنتی‌بادی IgG تولید می‌شود و پس از بهبودی در سطح خونی پایین‌تری برای تمام طول عمر باقی می‌ماند.

علیرغم ارتباط مسجل بین عفونت VZV و سکنه مغزی در اطفال، هنوز پرسش‌های فراوانی درباره ارتباط بین عفونت واریسلا-زوستر با بروز سکنه مغزی حاد در بالغین بدون پاسخ مانده است، لذا با توجه به اهمیت پرداختن به عوامل سبب‌شناسی سکنه مغزی حاد به‌عنوان حادثه‌ای پرخسارت در عرصه سلامت و کمبود مطالعات در زمینه واسکولوپاتی مغزی VZV در بالغین، مطالعه‌ای طراحی شد تا به بررسی سطح سرمی آنتی‌بادی علیه ویروس آبله‌مرغان در افراد مبتلا به سکنه مغزی حاد در مقایسه با افراد سالم بپردازیم.

مواد و روش‌ها

با طراحی یک مطالعه توصیفی مقطعی Cross-sectional تعداد ۸۷ نفر از بیماران در مرحله حاد سکنه مغزی و ۸۷ نفر از افراد سالم از جامعه در طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ وارد مطالعه شدند. انتخاب نمونه از جامعه در این مطالعه به‌صورت نمونه‌گیری در دسترس (آسان) صورت گرفت. گروه مورد شامل بیماران مبتلا به سکنه ایسکمیک مغزی حاد با سن بالای ۵۰ سال در طی ۴۸ ساعت اول متعاقب وقوع بود. احراز و تایید تشخیص سکنه مغزی بر مبنای معیارهای موسسه ملی اختلالات عصبی و سکنه مغزی (NIHSS) انجام پذیرفت که بر اساس آن هر نشانه عصبی کانونی با شروع ناگهانی که دال بر اختلال عملکرد CNS بوده، منشأ عروقی داشته و دست‌کم ۲۴ ساعت به طول انجامد به‌عنوان سکنه مغزی تعریف می‌شود. ایسکمیک بودن نوع سکنه مغزی نیز به‌وسیله CT Scan یا MRI مغز تأیید می‌شد. کلیه بیماران در سرویس نورولوژی بیمارستان ولیعصر (عج) زنجان بستری بوده‌اند. گروه کنترل مشتمل بر افراد بالای ۵۰ سال بستری در بخش‌های چشم، جراحی و قلب بیمارستان ولیعصر بودند که هیچ‌گونه سابقه سکنه مغزی و اختلالات نورولوژیک دیگر را نداشتند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل سکنه مغزی خونریزی دهنده گروه مورد و وجود هر یک از موارد زیر در هر دو گروه؛ نقص ایمنی، بدخیمی، بیماری کلان‌واسکولار، شرح‌حال مبنی بر دریافت واکسن. عوامل مخدوش‌کننده مطالعه شامل عوامل

تکثیر می‌یابند، تقریباً همه عوارض عصب‌شناختی که به دنبال عفونت با VZV ایجاد می‌شود، ناشی از واسکولوپاتی ثانویه به تکثیر ویروس در عروق کوچک و بزرگ مغزی می‌باشد (۳-۱). واسکولوپاتی ناشی از این ویروس در اکثر موارد به‌صورت سکنه مغزی ایسکمیک و در موارد کمتری به‌صورت سکنه مغزی خونریزی دهنده خود را نشان می‌دهد (۶-۴). هم عفونت اولیه ویروس آبله‌مرغان (VZV) و هم فعال شدن مجدد آن می‌تواند با سکنه مغزی در اطفال و بالغین همراه باشند (۸، ۷). ارتباط بین VZV و سکنه مغزی در اطفال تقریباً اثبات شده است (۱۱-۹). تظاهر نمونه وار واسکولوپاتی ویروس واریسلا-زوستر به‌صورت یک شرح‌حال تبییک از بثورات پوستی می‌باشد که به دنبال آن علائم و نشانه‌های درگیری سیستم عصبی مرکزی رخ می‌دهد (۱۲). تشخیص سکنه مغزی ناشی از واسکولوپاتی همیشه آسان نیست، زیرا همه افرادی که به واسکولوپاتی VZV مبتلا می‌شوند واجد شرح‌حال بثورات جلدی نبوده و یا هفته‌ها و ماه‌ها قبل از بروز سکنه مغزی دچار بثورات بوده‌اند. در حدود یک‌سوم موارد هم ممکن است افزایش سلول‌های مایع مغزی نخاعی (CSF) وجود نداشته باشد (۱۳). مکانیسم بیماری‌زایی این واسکولوپاتی به‌طور کامل شناخته‌نشده است؛ ولی در آنالیز بافت‌شناسی و ویروس‌شناسی نمونه‌های اتوپسی شده از عروق مغزی افراد مبتلا، DNA و آنتی‌ژن ویروس دیده شده است که می‌تواند نشانگر نقش مستقیم ویروس در درگیری دیوار عروق مغزی باشد (۱۷-۱۴). علاوه بر این یک نقش بالقوه هم برای اتو آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدها و پروتئین‌های انعقادی که در سیر عفونت با VZV ایجاد می‌شوند مطرح می‌باشد (۱۹، ۱۸).

از آنجائی که بعضی از بیماران دچار واسکولوپاتی همزمان برای هفته‌ها یا ماه‌ها انسفالوپاتی داشته‌اند، تشخیص واسکولوپاتی VZV یک مسئله مهم و حیاتی به شمار می‌رود، به همین دلیل درمان ضدویروسی ممکن است در این بیماران مؤثر واقع شود. ویروس واریسلا-زوستر را نمی‌توان با کشت از مایع CSF جدا کرد. قبل از تکوین تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)، برای تشخیص واسکولوپاتی VZV از سنجش anti-VZV antibody در مایع CSF استفاده می‌شد. از سوی دیگر علی‌رغم پیشرفت چشمگیر تکنیک PCR، هنوز هم سنجش anti-VZV antibody در مایع CSF ارزش بالاتری نسبت به تکنیک PCR دارد؛ چراکه در مواردی از واسکولوپاتی VZV توأم با PCR منفی، آنتی‌بادی علیه ویروس آبله‌مرغان در مایع CSF مثبت بوده است (۲۲-۲۰).

دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت و در دیگر موارد تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت.

جدول ۱: فراوانی عوامل خطر اصلی سکتة مغزی در میان دو گروه مورد مطالعه

p-value	بیمار تعداد (درصد)	کنترل تعداد (درصد)	
۰/۶۴۰	۴۲(۴۸/۳)	۴۴(۵۰/۶)	سیگار
۰/۰۰۰۱	۶۴(۷۳/۶)	۳۲(۳۶/۸)	پرفشاری خون
۰/۳۰۶	۴۵(۵۱/۷)	۳۷(۴۲/۵)	افزایش چربی خون
۰/۵۷۰	۴(۴/۶)	۵(۵/۷)	اختلال ضربان قلب
۰/۰۰۶	۱۸(۲۰/۷)	۳۴(۳۹/۱)	دیابت

در گروه مورد (بیماران سکتة مغزی) ۸۳ نفر (۹۵/۵٪) دارای آنتی‌بادی ضد VZV بیشتر از ۱۱ بودند، در حالی که آنتی‌بادی در ۸۴ نفر (۹۶/۶٪) از افراد کنترل مثبت شد. به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مشاهده نشد (p-value = ۰/۵). در بین کل شرکت‌کنندگان در مطالعه (اعم از بیمار و شاهد) ۹۶٪ افراد مذکر و ۹۶٪ افراد مؤنث از نظر آنتی‌بادی ضد VZV مثبت شدند، اما به لحاظ توزیع جنسی از میان بیماران مبتلا به سکتة حاد ایسکمیک مغزی که دارای IgG مثبت ضد واریسلا-زوستر بودند، ۵۰ نفر (۵۶/۲ درصد) مرد و ۳۳ نفر (۴۵/۸ درصد) زن بودند، در میان گروه کنترل نیز ۴۵ نفر (۴۷/۴ درصد) مرد و ۳۹ نفر (۵۴/۲ درصد) نیز زن بودند که در کل ارتباط معنی‌داری میان جنسیت و ابتلای به عفونت با VZV مشاهده نگردید (P= ۰/۲۷). در میان دو گروه، شیوع ابتلا به بیماری پرفشاری خون در گروه مورد تقریباً دو برابر گروه کنترل بود، برعکس، شیوع دیابت در گروه کنترل کمی بیش از دو برابر گروه مورد بود. از نظر افزایش چربی خون و اختلال آهنگ ضربان قلب (آریتمی) و همچنین مصرف سیگار از نظر آماری دو گروه تفاوتی نداشتند. در بررسی آماری تفاوت معنی‌داری میان شیوع عفونت VZV در میان دو گروه مورد مطالعه بر حسب ابتلای به افزایش قند، فشار و چربی خون مشاهده نشد (جدول ۲).

هم‌چنین ضریب تأثیر هرکدام از عوامل مؤثر بر سکتة مغزی با حذف سایر علل مخدوش‌کننده با مدل رگرسیون لجستیک تحلیل شد. بر این اساس احتمال سکتة مغزی در افراد دیابتی ۲/۴ برابر افراد غیر دیابتی بود که این اختلاف معنی‌دار بود (P-Value = ۰/۰۳). همچنین سکتة مغزی در افراد با فشارخون

خطرزای اصلی سکتة مغزی می‌باشند که شامل دیابت ملیتوس، پرفشاری خون، هیپرلیپیدمی، بیماری فیبریلاسیون دهلیزی و مصرف سیگار است که این بیماران نیز از مطالعه خارج شدند.

در این مطالعه در فاصله کمتر از ۴۸ ساعت از شروع سکتة مغزی، پس از ارائه اطلاعات لازم به بیمار یا قیم بیمار و اخذ رضایت نامه کتبی، ۵ سی‌سی نمونه خون لخته و همچنین از گروه کنترل نیز ۵ سی‌سی خون لخته در فاصله کمتر از ۴۸ ساعت از بستری و قبل از انجام هرگونه اقدام تهاجمی گرفته می‌شد. نمونه‌ها پس از سانتریفوژ و جدا کردن سرم به آزمایشگاه دانشکده پزشکی ارسال شد و در آنجا در ۷۰- درجه سلسیوس فریز شده و تا زمان انجام آزمایش نگهداری شد. سپس با روش الیزا و با استفاده از کیت anti-VZV ELISA (IgG) ساخت کارخانه EUROIMMUN انگلستان با حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۱۰۰٪، غلظت سرمی آنتی‌بادی IgG علیه VZV اندازه‌گیری شد. شاخص‌های تعریف شده برای anti-VZV antibody در صورتیکه سطح سرمی آن زیر ۹ بود منفی، بین ۹ تا ۱۱ بینابینی و بالای ۱۱ مثبت در نظر گرفته شد.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک و مشخصات بالینی بیماران و گروه کنترل، پرسشنامه‌ای بود که حاوی اطلاعاتی درباره سن، جنس، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه واکسیناسیون، مصرف سیگار، میزان تحصیلات و محل سکونت بود. نهایتاً، اطلاعات جمع‌آوری‌شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۹ پردازش شد. برای متغیرهای کمی، تعیین محدوده تغییرات، میانگین، انحراف معیار و سایر موارد ضروری P-Value، از آن استخراج شد. داده‌ها با استفاده از جدول توزیع فراوانی، آزمون آماری کای دو، تست دقیق فیشر و T-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان P-Value با ارزش کمتر یا مساوی ۰/۰۵ ($P \leq 0.05$) ارزشمند در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۷ بیمار مبتلا به ایسکمیک و ۸۷ نفر هم‌به‌عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی افراد مورد $71/33 \pm 10/95$ سال و افراد شاهد $67/69 \pm 11$ سال بود. ۶۰/۹ درصد گروه مورد و ۵۲/۹٪ گروه شاهد مذکر و بقیه افراد مؤنث بودند. میزان فراوانی بیماری‌های زمینه‌ای و مصرف سیگار در دو گروه در جدول ۱ آورده شده است. تنها بین فشارخون در

آریمتی و ابتلا به سیگار در دو گروه مورد و شاهد مقایسه گردید که هیچ کدام از نظر آماری معنادار نشد.

جدول ۳: برآورد نسبت شانس تطبیق یافته با فاصله اطمینان ۹۵٪ براساس عوامل خطر سکتته مغزی

P.Value	Adjusted Odds Ratio(95%)	متغیر	
		عدم وقوع سکتته مغزی (%)	وقوع سکتته مغزی (%)
-	مرجع	۵۲/۸	۴۷/۲
۰/۰۸۸	(-۲/۰۲۹)	۵۲/۸	۴۷/۲
۰/۵۳۸	(۰/۲۸۵-۲/۱۶۵)	۶۰/۶	۳۹/۴
۰/۸۶۰	(۰/۳۴۲-۱/۸۶۰)		
سن			
سن کمتر از ۶۵			
-	مرجع	۵۳/۵	۴۶/۵
۰/۲۸۴	(-۳/۱۶۵)	۴۵/۳	۵۴/۷
۰/۷۸۸	(۰/۷۸۸-۱/۷۸۸)		
جنس			
مرد			
-	مرجع	۵۳/۵	۴۶/۵
۰/۲۸۴	(-۳/۱۶۵)	۴۵/۳	۵۴/۷
۰/۷۸۸	(۰/۷۸۸-۱/۷۸۸)		
زن			
-	مرجع	۵۳/۵	۴۶/۵
۰/۲۸۴	(-۳/۱۶۵)	۴۵/۳	۵۴/۷
۰/۷۸۸	(۰/۷۸۸-۱/۷۸۸)		
قند خون طبیعی بالا			
-	مرجع	۵۳/۵	۴۶/۵
۰/۰۸	(-۵/۲۸۷)	۳۴/۶	۶۵/۴
۰/۷۸۸	(۰/۷۸۸-۱/۷۸۸)		
فشارخون طبیعی بالا			
-	مرجع	۲۹/۵	۷۰/۵
۰/۰۰۰	(-۰/۴۹۵)	۶۶/۷	۳۳/۳
۰/۷۸۸	(۰/۷۸۸-۱/۷۸۸)		
ضربان قلب طبیعی غیر طبیعی			
-	مرجع	۵۰/۰	۵۰/۰
۱/۰۰۰	(-۶/۴۶۰)	۵۰/۰	۵۰/۰
۱/۳۵۶	(۰/۲۸۴-۱/۳۵۶)		
چربی خون طبیعی بالا			
-	مرجع	۴۵/۸	۵۱/۶
۰/۴۹۷	(-۱/۳۵۳)	۵۴/۲	۴۸/۴
۰/۷۸۸	(۰/۷۸۸-۱/۷۸۸)		
مصرف سیگار ندارد دارد			
-	مرجع	۵۰/۰	۵۰/۰
۱/۰۰۰	(-۳/۰۴۶)	۵۰/۰	۵۰/۰
۱/۳۰۳	(۰/۵۵۸-۱/۳۰۳)		
Anti VZV-IgG Negative Positive			
-	مرجع	۵۷/۱	۴۲/۹
۰/۷۰۰	(-۹/۷۶۲)	۴۹/۷	۵۰/۳
۱/۹۲۹	(۳/۸۱-۱/۹۲۹)		

بالا نسبت به افراد بدون پرفشاری خون به طور معنی داری (۰/۲۴ برابر بیشتر) محتمل تر است (P-Value = ۰/۰۰). (جدول ۳)

جدول ۲: مقایسه فراوانی آنتی بادی ضد VZV در میان دو گروه برحسب جنس، ابتلای به دیابت، هیپرلیپیدمی و هیپرتانسیون در میان افراد مورد مطالعه

جنس	گروه	آنتی بادی VZV		p-value
		مثبت	منفی	
		بیمار	کنترل	
مرد	بیمار	۳	۵۰	۰/۳۸۰
	کنترل	۱	۴۵	
زن	بیمار	۱	۳۳	۰/۶۷۰
	کنترل	۲	۳۹	
دیابت ملیتوس	دارد	بیمار	۲	۰/۷۸۸
	کنترل	۱	۳۳	
ندارد	بیمار	۲	۶۷	۰/۲۲۹
	کنترل	۲	۵۱	
افزایش چربی خون	دارد	بیمار	۲	۰/۹۰۴
	کنترل	۰	۳۷	
ندارد	بیمار	۲	۴۰	۰/۵۹۸
	کنترل	۳	۴۷	
پرفشاری خون	دارد	بیمار	۳	۰/۲۱۳
	کنترل	۰	۳۲	
ندارد	بیمار	۱	۲۲	۰/۸۴۰
	کنترل	۳	۵۲	

بحث

در این مطالعه توصیفی تحلیلی سطح سرمی آنتی بادی ضد ویروس واریسل-زوستر از نوع IgG در ۸۷ بیمار فاز حاد سکتته مغزی ایسکمیک (طی ۴۸ ساعت اول پذیرش) بررسی شد و با ۸۷ نفر شاهد مقایسه شد. مثبت شدن سطح خونی ایمونوگلوبین -G ضد آبله مرغان در بیماران تحت مطالعه ۹۵/۵ درصد و در گروه کنترل ۹۶/۳ درصد به دست آمد که از لحاظ آماری معنی دار نبود. از لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین یافته های سرم شناسی واریسل-زوستر با جنسیت وینز گروه های سنی نیز مشاهده نگردید. همچنین فراوانی IgG ضد واریسل-زوستر هم برحسب ابتلا به دیابت، پرفشاری خون، هیپرلیپیدمی،

در مطالعه ما شانس بروز سکتة مغزی در افرادی که سابقه ابتلا به عفونت VZV را داشتند، پس از تعدیل اثر عوامل خطر اصلی سکتة مغزی، ۹۲٪ به دست آمد؛ در حالی که در مطالعه Jefferson، شانس بروز سکتة مغزی در افراد با سرولوژی مثبت ضد VZV ۷٪ بود (۲۷). اگرچه در مطالعه ما افراد با سرولوژی مثبت واریسلا شانس بیشتری جهت ابتلا به سکتة مغزی نشان دادند، اما هم در مطالعه ما و هم در مطالعه Jefferson از نظر آماری این مقادیر معنی دار نشد. در مطالعه Kang هم شانس بروز سکتة مغزی در طی یک سال پس از ابتلا به بیماری زونا ۳۰٪ به دست آمد.

در مطالعه حاضر، پرفشاری خون بطور چشمگیری در میان بیماران بیشتر از افراد گروه کنترل بود؛ بطوریکه ۷۳/۶ درصد از افراد گروه مورد و ۳۶/۸ درصد از افراد گروه کنترل مبتلا به بیماری پرفشاری خون بودند. همراستا با مطالعه ما، در مطالعه Jefferson هم ابتلا به پرفشاری خون در گروه مورد بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. از این جنبه، هر دو مطالعه مشابه مطالعات قبلی انجام شده بر روی عوامل خطر اصلی سکتة مغزی بودند که هیپرتانسیون را مهم‌ترین ریسک فاکتور در ایجاد سکتة مغزی معرفی کرده‌اند.

در این مطالعه ما ابتلا به دیابت در گروه شاهد بیشتر از گروه مورد بود؛ ۳۹/۱ درصد از گروه کنترل و ۲۰/۷ درصد از گروه مورد دیابتی بودند. برخلاف مطالعه حاضر در مطالعه Jefferson، ابتلا به دیابت در گروه مورد به‌طور چشمگیری بیشتر از گروه شاهد بود؛ در این مطالعه ۴۰/۲٪ از افراد گروه مورد و تنها ۰/۷ درصد از گروه شاهد دیابتی بودند. این اختلاف در شیوع دیابت، شاید به نحوه انتخاب گروه کنترل ما مرتبط باشد؛ زیرا تعدادی از افراد گروه کنترل ما بیماران بستری در بخش‌های چشم و قلب بودند.

در این مطالعه ما ۵۱/۷٪ از گروه مورد و ۴۲/۵٪ از گروه شاهد افزایش چربی خون داشتند. در مطالعه Jefferson با اینکه شیوع هیپرلیپیدمی در هر دو گروه بالاتر از مطالعه ما بود (۵۶/۱٪ در گروه مورد و ۵۸/۱٪ در گروه شاهد)، اما مشابه مطالعه ما تفاوت مشاهده شده بین دو گروه مورد و شاهد در آن مطالعه نیز معنی دار نبود.

مطالعات زیادی به بررسی همه گیرشناسی یافته‌های خونی مربوط به مواجهه با ویروس آبله مرغان در جمعیت عادی پرداخته‌اند. در مطالعه‌ای که در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه به منظور بررسی تیترا آنتی‌بادی ضد VZV در کارکنان بهداشتی-درمانی انجام شد، شیوع آنتی‌بادی مثبت در کارکنان و دانشجویان ۸۴/۵٪ بوده است (۲۳). در مطالعات شیوع در کشورهای دیگر هم، سطح آنتی‌بادی ضد واریسلا-زوستر بالا گزارش شده است؛ از جمله در مطالعه‌ای که در هند انجام شده شیوع آنتی‌بادی ضد VZV ۷۰٪ گزارش شده است (۲۴). از طرف دیگر در مطالعه‌ای که در فیلیپین انجام شده ۵۰ تا ۶۰٪ افرادی که سطح آنتی‌بادی کافی داشته‌اند به گروه سنی ۱۶ تا ۲۰ سال تعلق داشتند (۲۵). همچنین مطالعه‌ای در اسپانیا نشان داد که ۸۰٪ کودکان تا سن ۷ سالگی سطح کافی از آنتی‌بادی محافظ را پیدا می‌کنند (۲۶). در مطالعه ما هم ۹۵/۵٪ از گروه مورد (بیماران مبتلا به سکتة مغزی ایسکمیک) و ۹۶/۳٪ از گروه کنترل از نظر سرولوژی واریسلا-زوستر مثبت بودند که مشابه نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک بود.

Sealy-Jefferson و همکارانش طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ انتشار یافت، به بررسی ارتباط بین سرولوژی پنج میکروارگانسیم (شامل هلیکوباکتر پیلوری، توکسوپلازما گوندی، ویروس واریسلا-زوستر، سیتومگالوویروس و ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱) و خطر ابتلا به سکتة مغزی پرداختند (۲۷). نتایج این مطالعه تنها نشان‌دهنده ارتباط بین سکتة مغزی و عفونت هلیکوباکتر بود و رابطه معنی داری بین سرولوژی واریسلا-زوستر و افزایش خطر ابتلا به سکتة مغزی یافت نشد که با نتایج مطالعه حاضر مشابه بود.

در مطالعه مورد-شاهدی که به‌صورت آزمایشی توسط Asiki و همکارانش در اوگاندا انجام شده اختلاف آشکاری بین ۳۱ بیمار سکتة مغزی و ۱۳۲ نفر شاهد از لحاظ آنتی‌بادی سرمی علیه ویروس واریسلا-زوستر در فاصله ۱۵ سال پیش از تشخیص محرز نگردید (۲۸). شاید بتوان در اینجا این نکته را مطرح کرد که سرولوژی VZV در خون نمی‌تواند کمک چندانی به پی بردن به نقش ویروس واریسلا-زوستر در افزایش ریسک ابتلا به سکتة مغزی در بزرگسالان نماید. به احتمال قوی اگر Kang هم در مطالعه خود، سرولوژی VZV را در افراد گروه کنترل ارزیابی می‌کرد، اکثر آن‌ها از نظر سرولوژی واریسلا مثبت می‌شدند (۶).

مغزی، بتوان اقدامی در جهت کاهش شانس وقوع سکته در این افراد انجام داد.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی داری بین سرولوژی مثبت ویروس واریسلا-زوستر و افزایش خطر ابتلا به سکته مغزی ایسکمیک در بالغین وجود ندارد. البته این نتیجه نمی‌تواند به یقین رد کننده نقش ویروس واریسلا - زوستر در ایجاد سکته مغزی در بالغین باشد. پیشنهاد می‌شود برای بررسی نقش VZV در سکته مغزی، مطالعات هم‌گروهی برای تعیین میزان بروز سکته‌های مغزی در بالغین مبتلا به بیماری هرپس-زوستر (زونا) انجام شود.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای پزشکی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زنجان بوده؛ نویسندگان علاوه بر معاونت محترم پژوهشی دانشگاه، از کلیه کارکنان و پزشکانی که ما را در این امر یاری رسانیدند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تعارض منافع:

بین نویسندگان و هیچ شرکت و موسسه دولتی یا خصوصی داخلی یا خارجی تعارض منافی وجود ندارد.

با اینکه درصد افراد سیگاری در مطالعه Jefferson از مطالعه ما بالاتر بود، اما مشابه مطالعه ما از نظر استعمال سیگار دو گروه مورد و شاهد با هم اختلاف آماری معنی داری نداشتند. افراد سیگاری در مطالعه ما ۴۸/۳٪ درصد از گروه مورد و ۵۰/۶٪ از گروه شاهد و در مطالعه Jefferson، ۱/۵۶٪ از گروه مورد و ۵۲/۸٪ از گروه شاهد را تشکیل می‌دادند.

پژوهش حاضر با محدودیت‌هایی مواجه بود که از آن جمله می‌توان به عدم وفور افراد حائز شرایط جهت ورود در مطالعه و عوامل مخدوش کننده در همسان سازی گروه‌ها از لحاظ دیابت ملیتوس، فشارخون، هیپرلیپیدمی، فیبریلاسیون دهلیزی و استعمال دخانیات اشاره نمود. همچنین انتخاب گروه شاهد از میان بیماران بستری در بخش‌های جراحی، چشم و قلب و از سوی دیگر اختلال هوشیاری زودرس یا عمیق تعدادی از بیماران در فاز حاد سکته مغزی و یا مرگ در ۲۴ ساعت اول در پی سکته، مواردی هستند که پیشنهاد می‌شود در طراحی مطالعات بعدی در این زمینه تصحیح و تعدیل شوند.

در صورت وجود تفاوت معنی‌دار در شیوع آنتی‌بادی سرمی ضد ویروس آبله‌مرغان بین بیماران مبتلا به سکته حاد مغزی و افراد سالم (گروه کنترل)، این احتمال می‌توانست مطرح شود که با مداخلاتی مثل واکسیناسیون افراد پرخطر از نظر ابتلا به سکته

References

1. Nagel MA, Gilten D. The relationship between herpes zoster and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(4):16.
2. Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, Molbak K. Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination. *Vaccine* 2015;33(21):2406-13.
3. Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, Kleinschmidt-DeMasters B, Hedley-Whyte T, Russman A, et al. Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. *Neurology* 2011;77(4):364-70.
4. Matsuo K, Uozumi Y, Miyamoto H, Tatsumi S, Kohmura E. Varicella-zoster vasculitis presenting with cerebellar hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(6):e153-5.
5. Breuer J, Pacou M, Gautier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology* 2014;83(2):e27-33.
6. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009;40(11):3443-8.
7. Massano J, Ferreira D, Toledo T, Mansilha A, Azevedo E, Carvalho M. Stroke and multiple peripheral thrombotic events in an adult with varicella. *Eur J Neurol* 2008;15(10):e90-1.
8. Onozawa M, Hashino S, Takahata M, Fujisawa F, Kawamura T, Nakagawa M, et al. Relationship between preexisting anti-varicella-zoster virus (VZV) antibody and clinical VZV reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *J Clin Microbiol* 2006;44(12):4441-3.

9. Driesen Y, Verweij M, De Maeseneer M, De Dooy J, Wojciechowski M, Van Den Akker M. Vascular Complications of Varicella :Description of 4 Cases and a Review of Literature. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(11):1256-9.
10. Dunkhase-Heinl U, Stausbol-Gron B, Christensen J, Ostergaard JR. Post-varicella angiopathy: a series of 4 patients with focus on virologic and neuroimaging findings. *Pediatr Neurol* 2014;50(6):581-5.
11. Bartolini L, Gentilomo C, Sartori S, Calderone M, Simioni P, Laverda AM. Varicella and stroke in children: good outcome without steroids. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(6):E127-30.
12. Amlie-Lefond C, Jubelt B. Neurologic manifestations of varicella zoster virus infections. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(6):430-4.
13. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008;70(11):853-60.
14. Nagel MA, Khmeleva N, Choe A, Gutierrez J, Gilden D. Varicella zoster virus (VZV) in cerebral arteries of subjects at high risk for VZV reactivation. *J Neurol Sci* 2014;339(1-2):32-4.
15. Gonzalez-Suarez I, Fuentes-Gimeno B, Ruiz-Ares G, Martinez-Sanchez P, Diez-Tejedor E. Varicella-zoster virus vasculopathy. A review description of a new case with multifocal brain hemorrhage. *J Neurol Sci* 2014;338(1-2):34-8.
16. Nagel MA, Traktinskiy I, Stenmark KR, Frid MG, Choe A, Gilden D. Varicella-zoster virus vasculopathy: immune characteristics of virus-infected arteries. *Neurology* 2013;80(1):62-8.
17. Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Shimek C, Marcoux HL, Wellish M, Tyler KL, et al. Profound cerebrospinal fluid pleocytosis and Froin's Syndrome secondary to widespread necrotizing vasculitis in an HIV-positive patient with varicella zoster virus encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1998;159(2):213-8.
18. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, Hacker MR, Murphy J, Weinberg A, et al. The varicella-autoantibody syndrome. *Pediatr Res* 2001;50(3):345-52.
19. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, Jacobson L, Meech S, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr* 1996;128(3):319-23.
20. Yasuda C, Okada K, Ohnari N, Akamatsu N, Tsuji S. Cerebral infarction and intracranial aneurysm related to the reactivation of varicella zoster virus in a Japanese acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patient. *Rinsho Shinkeigaku* 2013;53(9):701-5.
21. Mehta SK, Tying SK, Cohrs RJ, Gilden D, Feiveson AH, Lechler KJ, et al. Rapid and sensitive detection of varicella zoster virus in saliva of patients with herpes zoster. *J Virol Methods* 2013;193(1):128-30.
22. Nagel MA, Forghani B, Mahalingam R, Wellish MC, Cohrs RJ, Russman AN, et al. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. *Neurology* 2007;68(13):1069-73.
23. Farshchi A, Niyasheh A. Evaluation of safety levels of Varicella-zoster virus in health staff and students of Imam Reza (AS) in Kermanshah. *Health Pharm Sci* 2011;1(1):37-40.
24. Lokeshwar MR, Agrawal A, Subbarao SD, Chakraborty MS, Ram Prasad AV, Weil J, et al. Age related seroprevalence of antibodies to varicella in India. *Indian Pediatr* 2000;37(7):714-9.
25. Barzaga NG, Roas JR, Florese RH. Varicella zoster virus prevalence in Metro Manila, Philippines. *J Am Med Assoc* 1994;274 (Suppl 3):s633-s5.
26. Cilla Eguiluz G, Perez Trallero E, Garcia Arenzana JM .Seroepidemiology of varicella in children from Spain. *J Infect Dis* 1987;156(5):851.
27. Sealy-Jefferson S ,Gillespie BW, Aiello AE, Haan MN, Morgenstern LB, Lisabeth LD. Antibody levels to persistent pathogens and incident stroke in Mexican Americans. *PloS one* 2013;8(6):e65959.
28. Asiki G, Stockdale L, Kasamba I, Vudriko T, Tumwekwase G, Johnston T, et al. Pilot study of antibodies against varicella zoster virus and human immunodeficiency virus in relation to the risk of developing stroke, nested within a rural cohort in Uganda. *Trop Med Int Health* 2015;20(10):1306-10.