

شیوع سرمی سیتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس ویروس در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونی قلب

دکتر افسانه کرمی^۱، سکینه پالیزی^۲، دکتر حسن آهنگر^۳، دکتر احمد جلیلود^۴، دکتر سعیده مظلوم‌زاده^۵،

دکتر نرگس محبی^۶، دکتر زلیخا بیات^۶

نویسنده‌ی مسول: مرکز آموزشی درمانی حضرت ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان s_palizi@yahoo.com

دریافت: ۹۴/۶/۳ پذیرش: ۹۴/۹/۱

چکیده

زمینه و هدف: بیماری ایسکمیک قلب به کاهش اکسیژن و خون‌رسانی میوکارد اطلاق می‌گردد. شایع‌ترین عامل ایسکمی، بیماری آترواسکلروتیک عروق کرونر است. ریسک فاکتورهای گوناگونی برای بیماری عروق کرونر بیان شده است. با این وجود، مکانیسم عوامل عفونی در CAD (Coronary Artery Disease) ناشناخته باقی مانده است.

روش بررسی: در این مطالعه، شیوع سرمی سیتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس در ۳۶۰ بیمار مبتلا و غیرمبتلا به بیماری عروق کرونر بررسی شدند. سرولوژی با استفاده از روش الایزا مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۳۶۰ بیمار تحت بررسی، سرولوژی مثبت هرپس سیمپلکس و سیتومگالو ویروس به ترتیب در ۹۱/۷ درصد و ۹۳/۳ درصد از بیماران مبتلا به CAD و ۶۶/۱ درصد و ۵۷/۵ درصد از افراد غیر مبتلا گزارش شد ($P < ۰/۰۰۱$). ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر به ترتیب در افرادی که سرولوژی مثبت سیتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس را داشتند، ۵/۱ و ۶/۸۱ برابر بود. این ریسک با توجه به کنترل سایر متغیرهای موجود به دست آمده که معنادار بوده است ($P < ۰/۰۰۱$). ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر با افزایش یک واحد سن، ۳ درصد افزایش نشان داد که از نظر آماری معنی دار بود. در مردانی که سرولوژی مثبت هرپس سیمپلکس داشتند، ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر ۴/۸ برابر زنان گزارش شد و در افرادی که سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد داشتند، این ریسک ۶/۴۷ برابر کسانی بود که سابقه نداشتند ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: با توجه به احتمال ارتباط ویروس و باکتری‌ها در روند تشکیل آترواسکلروز عروق کرونر پیشنهاد می‌شود، تحقیقات بیشتری در مورد ارتباط سایر عوامل عفونی و بررسی ردپای ارگاناسم‌ها در قطعات آترواسکلروتیک کرونر انجام گیرد.

واژگان کلیدی: سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، شیوع سرمی، شریان کرونری

- ۱- متخصص بیماری‌های عفونی، استادیار گروه عفونی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
- ۲- کارشناس پرستاری، پرستار مری، مرکز آموزشی درمانی حضرت ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
- ۳- فوق تخصص بیماری‌های قلب و عروق، استادیار گروه قلب، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
- ۴- متخصص پاتولوژی، استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
- ۵- متخصص اپیدمیولوژی، دانشیار گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
- ۶- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

مقدمه

بیماری ایسکمیک قلب از عدم تعادل بین عرضه و تقاضای اکسیژن میوکارد ناشی می‌شود. شایع‌ترین عامل ایسکمی میوکارد، بیماری آترواسکلروتیک شریان کرونر اپیکارد است. آترواسکلروز بیماری التهابی مزمن است که نقش بعضی از عوامل عفونی نظیر کلامیدیا پنومونیه، هلیکوباکتر پیلوری و سیتومگالوویروس مطرح شده است. و نیاز به یافتن ارتباط بین این پاتوژن‌ها و عوامل خطر مرتبط و نشان‌گرهای پیش‌آگهی در بین بیماران کرونری مطرح می‌باشد (۱). توجه زیادی به نقش احتمالی عفونت‌ها در ایجاد آترواسکلروزیس، معطوف شده است. با این وجود، اثبات سازوکارهای اختصاصی که به واسطه‌ی آن‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها می‌توانند باعث آترواسکلروز شوند، ناشناخته باقی مانده است. عفونت ثانویه در این ضایعات، ممکن است اثرات موضعی عوامل خطر شناخته شده از جمله هیپرکلسترولمی را تقویت کند. همچنین، عفونت خارج عروقی ممکن است در پیشرفت ضایعات آترومی و ایجاد عوارض آن‌ها، از طریق تغییر متابولیسم سیستمیک لیپیدی یا از طریق واسطه‌های التهابی در گردش، تاثیر بگذارد. به‌عنوان مثال، اندوتوکسین یا سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (مثل IL-6) که در پاسخ به عفونت قبلی ایجاد شده‌اند، ممکن است منجر به فعال شدن سلول‌های دیواره‌ی رگی و لکوسیت‌ها در ضایعات از قبل موجود شوند (۲). عفونت با سیتومگالوویروس ممکن است با بیماری‌های متفاوتی مانند تنگی شریان کرونر همراه باشد (۳). مطالعات مختلفی مبین نقش این ویروس در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز و عارضه آن در بیماری عروق کرونری می‌باشد. ارتباط ویروس با تشدید آترواسکلروز متعاقب پیوند قلب مطرح است. این مطالعات نشان می‌دهند که بیماران با عفونت قبلی سیتومگالوویروس ریسک غیروابسته بالایی از تنگی مجدد پس از آنژیوگرافی کرونری دارند. در مورد تاثیر درمان آنتی

بیوتیکی در مورتالیتی بیماران کرونری، مطالعات وسیعی انجام شده است (۴). سرپوزیتیویتی سیتومگالوویروس و افزایش CRP، به‌خصوص همراه با هم فاکتور پیشگویی کننده مورتالیتی در بیماران کرونری می‌باشند و این مساله مطرح کننده این موضوع است که عفونت مزمن ویروس ممکن است توانایی تسهیل پروسه آترواسکلروز را داشته باشند (۵). در برخی از بررسی‌ها در مورد تاثیرات مفید ضدالتهابی استاتین‌ها بر روی سیتومگالوویروس و مرگ مرتبط با CRP همراه آن در بیماران کرونری مطالعه شده است (۶) نقش این ویروس علاوه بر ایجاد بیماری کرونری، در تنگی مجدد بعد از رواسکولاریزاسیون کرونری نیز بررسی شده است. که نتیجه بررسی‌ها در مطالعات مختلف متفاوت بوده است و در برخی موارد ارتباط واضحی در این خصوص یافت نشده است (۷). یافته‌ها مبین این است که بیماران کرونری به فعالیت مجدد عفونت سیتومگالوویروس حساس‌تر هستند (۸). مطالعات اخیر ارتباط هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۱ و ۲، و هرپس ویروس انسانی تیپ ۸ را نیز در بیماران کرونری بررسی کرده و افزایش آترواسکلروز را در این بیماران گزارش نموده‌اند (۹). سطح بالای آنتی‌بادی علیه سیتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس تیپ-۱ در بیماران کرونری بررسی شده است. سوالات مهمی در این مورد مطرح است: آیا سیتومگالوویروس منجر به ایجاد سندروم کرونری می‌شود یا بیماران کرونری در خطر فعالیت مجدد ویروس هستند؟ آیا اثرات لوکال ویروس در پلاک‌ها اهمیت دارد یا پاسخ سیستمیک بدن به عفونت در این زمینه نقش دارد؟ بنابراین نیاز به مطالعات بیشتری برای بررسی این ارتباطات می‌باشد (۱۰). در مطالعه‌ی نیومن و همکاران، ۵۵۱ بیمار که استنت گذاری موفق داشتند، از نظر تیتراژ IgG سیتومگالوویروس مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۲ درصد بیماران تیتراژ مثبت آنتی‌بادی داشتند. در پیگیری آنژیوگرافی بیماران تا ۱ سال بعد، تنگی مجدد عروق در ۲۸/۷ درصد از بیماران با تیتراژ

دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. ابتدا سرم بیماران به‌وسیله‌ی محلول رقیق کننده به نسبت ۱ درصد رقیق شد (۱۰ میلی‌لیتر سرم + ۹۹۰ میلی‌لیتر محلول رقیق کننده). ۱۰۰ میلی‌لیتر از محلول‌های استاندارد و ۱۰۰ میلی‌لیتر از سرم رقیق شده‌ی بیماران به چاهک‌ها ریخته شد. انکوباسیون به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد صورت گرفت. بعد از انکوباسیون چهار مرتبه، هر بار با ۳۰۰ میلی‌لیتر محلول شستشو چاهک‌ها را شستشو داده و ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول کونژوگه‌ی آماده به تمام چاهک‌های نمونه اضافه شد. مجدداً انکوباسیون به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد و شستشو نیز صورت گرفت. ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول رنگزا (TMB) به چاهک‌ها اضافه شد. انکوباسیون ۱۵ دقیقه در دمای اتاق و تاریکی صورت گرفت. جذب نوری استانداردها و نمونه‌ها با فیلتر ۴۵۰ نانومتر و ۶۳۰ نانومتر قرائت شد. اطلاعات به‌دست آمده با استفاده از جداول توزیع فراوانی و شاخص‌های مرکزی و پراکندگی و انجام تست آماری Chi-Square و محاسبه‌ی نسبت شانس یا Odds Ratio توسط مدل رگرسیون لجستیک در نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

۳۶۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که میانگین سنی در مبتلایان به بیماری عروق کرونر $60/2 \pm 10/9$ و در افراد غیر مبتلا 58 ± 12 سال بود. همسان سازی گروهی انجام شد ولی چون سن و جنس همچنان در دو گروه متفاوت بود در آنالیز چند متغیره در مدل رگرسیون لجستیک سن و جنس وارد شدند و اثر آن‌ها تحت کنترل قرار گرفت. سرولوژی مثبت HSV و CMV به‌ترتیب در ۹۱/۷ درصد و ۹۳/۳ درصد از بیماران مبتلا به CAD (Coronary Artery Disease) و ۶۶/۱ درصد و ۵۷/۵ درصد از افراد غیر مبتلا گزارش شد ($P < 0/001$) (جدول ۱).

مثبت و ۳۴/۶ درصد با تیتراژ منفی سیتومگالوویروس مشاهده شد ($P = 0/18$) که به نظر نمی‌رسید این ویروس عامل مهمی در تنگی مجدد عروقی باشد (۱۱). با توجه به این که مطالعات متعددی نقش مهمی برای ویروس‌های سیتومگال و هرپس سیمپلکس در بیماران کرونری مطرح نموده‌اند، و ارتباط سطح بالای CRP و مورتالیتی بیماران در حضور آلودگی با این عوامل عفونی مطرح شده است، شناخت بهتر این ارتباط ممکن است این نیاز را مطرح نماید که با درمان کردن ویروس‌ها از طریق دارو یا واکسیناسیون، و یا با تداخلاتی با هدف تعامل ویروس و سطح CRP، شاید بتوان در کاهش مورتالیتی بیماران تلاش نمود. برای پیشگیری و درمان ریسک فاکتورهای هر بیماری، در مرحله‌ی اول اثبات این ارتباط ضروری است. با توجه به این که شیوع بیماری‌های عفونی در مناطق مختلف در افراد متفاوت است و متناسفانه اطلاع از شرایط اپیدمیولوژی آن‌ها در جامعه‌ی ما مشخص نشده، لذا تعیین شیوع عفونت با این دو ویروس و این ارتباط در منطقه‌ی ما به نظر می‌آید کمک کننده باشد. در صورت معنی دار بودن ارتباط این دو بیماری، برای پاسخ به سایر سوالات مطرح شده نیاز به بررسی‌های مفصل‌تر و مطالعات کوهورت می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه‌ی حاضر از نوع مقطعی-تحلیلی می‌باشد. بیماران مبتلا به بیماری کرونری قلبی مراجعه کننده به درمانگاه و بخش قلب و CCU بیمارستان موسوی زنجان در سال ۱۳۹۲ که سن بالای ۱۲ سال داشته و مبتلا به نقص ایمنی هومورال نبودند وارد مطالعه شدند. گروه مورد در آنژیوگرافی تنگی عروق کرونر بیشتر از ۵۰ درصد داشته و گروه کنترل از بین بیمارانی انتخاب شدند که پس از آنژیوگرافی، تنگی کمتر از ۵۰ درصد داشتند. همزمان با آنژیوگرافی از بیماران نمونه‌ی خون گرفته شد و بلافاصله با رعایت شرایط آزمایشگاه در

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک بیماران مبتلا و غیر مبتلا به بیماری کرونری

متغیر	مبتلا به بیماری عروق کرونر	غیر مبتلا به بیماری عروق کرونر	P Value
سن	۹۷/۱۰±۲۶/۶۰	۱۲۰/۰۱±۵۸/۰۸	۰/۰۷۳
جنس	مرد	(/۴۰)۷۲	<۰/۰۰۰۱
	زن	(/۳۲/۸)۵۹	
شغل	خانه دار	(/۵۰/۶)۹۱	<۰/۰۰۰۱
	آزاد (کارمند)	(/۳۳/۳)۶۰	
تحصیلات	بیسواد	(/۶۲/۲)۱۱۲	۰/۶۸۰
	دیپلم	(/۲۳/۳)۴۲	
	بالاتر از دیپلم	(/۱۴/۴)۲۶	
سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر	دارد	(/۵)۹	۰/۰۰۲
	ندارد	(/۹۵)۱۷۱	
سابقه ای انفارکتوس میوکارد	دارد	(/۵)۹	<۰/۰۰۰۱
	ندارد	(/۹۵)۱۷۱	
مصرف سیگار	دارد	(/۱۰/۶)۱۹	۰/۰۶۷
	ندارد	(/۸۹/۴)۱۶۱	
مصرف الکل	دارد	(/۰)۰	۰/۰۱۵۶
	ندارد	(/۱۰۰)۱۸۰	
دیابت ملیتوس	دارد	(/۸/۹)۱۶	۰/۰۵۳
	ندارد	(/۹۱/۱)۱۶۴	
هیپرتانسیون	دارد	(/۳۷/۸)۶۸	۰/۸۲۸
	ندارد	(/۶۲/۲)۱۱۲	
هیپرلیپیدمی	دارد	(/۶۶/۷)۱۲۰	۰/۲۰۷
	ندارد	(/۳۳/۳)۶۰	
سرولوژی سیتومگالوویروس	دارد	(/۵۷/۵)۶۹	<۰/۰۰۰۱
	ندارد	(/۴۲/۵)۵۱	
سرولوژی هرپس سیمپلکس ویروس	دارد	(/۶۶/۱)۱۱۹	<۰/۰۰۰۱
	ندارد	(/۹)۶۱	

* اعداد به درصد بیان شده اند.

ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر در بیماران با سرولوژی مثبت هرپس سیمپلکس در بیماران بدون زمینه هیپرتانسیون، دیابت و هیپرلیپیدمی کمتر از افراد با این زمینه بیماری‌ها بود (OR=۰/۴۴ و P=۰/۰۰۵)، (OR=۰/۴۲ و P=۰/۰۲)، (OR=۰/۴۲ و P=۰/۰۰۷) (جدول ۲).

ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر با افزایش یک واحد سن، ۳ درصد افزایش نشان داد که از نظر آماری معنی‌دار بود. در مردانی که سرولوژی مثبت هرپس سیمپلکس داشتند ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر ۴/۸ برابر زنان گزارش شد و در افرادی که سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد داشتند این ریسک ۶/۴۷ برابر کسانی بود که سابقه نداشتند. در آنالیز چند متغیره

جدول ۲: نسبت احتمال و فاصله اطمینان بیماری کرونری بر حسب وضعیت هرپس سیمپلکس ویروس و سایر متغیرهای مورد مطالعه در مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره

متغیرها	نسبت احتمال	فاصله‌ی اطمینان 95 %	P Value
سرولوژی هرپس سیمپلکس ویروس	۱	-	-
مثبت	۶/۸۱	۱۳/۳۷-۳/۳۸	<۰/۰۰۰۱
سن	۱/۰۳	-	۰/۰۱۸
جنس	۱	-	-
زن	۴/۸	۱۲/۸۵-۱/۸۳	۰/۰۰۱
مرد	۱	-	-
شغل	۱	-	-
خانه دار	۰/۸	۲/۰۴-۰/۲۸	۰/۵۸
آزاد	۱/۴۵	۱۴/۳۳-۰/۴۸	۰/۵۰
کارمند	۱	-	-
سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد	۱	-	-
مثبت	۶/۴۷	۱۴/۸۴-۲/۸۲	<۰/۰۰۰۱
منفی	۱	-	-
سابقه‌ی خانوادگی	۱/۵۶	۰/۹۹-۰/۶۱	۰/۳۵
مثبت	۱	-	-
منفی	۰/۹۷	۲/۱۳-۰/۴۴	۰/۹۴
مصرف سیگار	۱	-	-
مثبت	۰/۴۲	۰/۸۹-۰/۱۹	۰/۰۲
منفی	۱	-	-
هیپرتانسیون	۰/۴۴	۰/۷۸-۰/۲۵	۰/۰۰۵
مثبت	۱	-	-
منفی	۰/۴۵	۰/۸-۰/۲۵	۰/۰۰۷
هیپرلیپیدمی	۱	-	-
مثبت	۰/۴۵	۰/۸-۰/۲۵	۰/۰۰۷
منفی	۱	-	-

(جدول ۳). ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر به ترتیب در افرادی که سرولوژی مثبت سیتومگالوویروس و هرپس سیمپلکس را داشتند ۵/۱ و ۶/۸۱ برابر بود. این ریسک با توجه به کنترل سایر متغیرهای موجود به دست آمده است که همچنان معنادار بوده است.

در آنالیز چند متغیره ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر در بیماران با سرولوژی مثبت سیتومگالوویروس در بیماران بدون زمینه هیپرتانسیون، دیابت و هیپرلیپیدمی کمتر از افراد با این زمینه بیماری‌ها بود ($OR=0/22$ و $P<0/001$)، ($OR=0/21$ و $P=0/006$)، ($OR=0/44$ و $P=0/045$)

جدول ۳: نسبت احتمال و فاصله اطمینان بیماری کرونری بر حسب وضعیت سیتومگالوویروس و سایر متغیرهای مورد مطالعه در مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیره

متغیرها	نسبت احتمال	فاصله‌ی اطمینان 95 %	P Value
سرولوژی منفی	۱	-	-
سیتومگالوویروس مثبت	۱۵/۱	۴۰/۳۵-۵/۶۵	<0/0001
جنس زن	۱/۰۳	-	0/04
جنس مرد	۱	-	-
شغل خانه دار	۷/۲۴	۲۵/۶۲-۲/۰۴	0/002
شغل آزاد	۰/۷	۲/۴۸-۰/۲	0/58
کارمند	۱/۰۲	۴/۵۳-۰/۲۳	0/97
سابقه‌ی انفارکتوس منفی	۱	-	-
میوکارد مثبت	۱۰/۶	۳۳/۲۴-۳/۳۸	<0/0001
سابقه‌ی خانوادگی منفی	۱	-	-
مثبت	۱/۲۷	۳/۹۵-۰/۴۱	0/67
مصرف سیگار مثبت	۱	-	-
منفی	۱/۱۱	۳/۰۶-۰/۴	0/82
دیابت ملیتوس مثبت	۱	-	-
منفی	0/21	0/65-0/07	0/006
هیپرتانسیون مثبت	۱	-	-
منفی	0/22	0/47-0/1	<0/0001
هیپرلیپیدمی مثبت	۱	-	-
منفی	0/44	0/98-0/2	0/045

بحث

غیر مبتلا با میانگین سنی 58 ± 12 مورد بررسی قرار گرفتند. سرولوژی مثبت HSV و CMV به ترتیب در ۹۱/۷ درصد و

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی ۱۸۰ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر با میانگین سنی $60/2 \pm 10/9$ و ۱۸۰ بیمار

دارد و افزایش ریسک مطرح شده در نژاد آسیایی می‌تواند توجیه‌کننده‌ی ریسک بالای جمعیت مورد مطالعه‌ی ما نسبت به سایر مطالعات باشد. در مطالعه‌ی کاترونیزاسیون سنی گروه مورد، که همان اتوپسی به دنبال مرگ ناشی از انفارکتوس میوکارد بود، ۲۸ تا ۹۱ سال با میانگین سنی ۶۲/۴ و در گروه شاهد ۱۷ تا ۳۳ سال با میانگین ۲۴/۵ سال بوده است. در استفاده از روش *nPCR* *HSV DNA* در ۱۸ نفر (۴۳ درصد) از ۴۲ مورد اتوپسی به دنبال مرگ ناشی از انفارکتوس میوکارد شناسایی شد. همچنین در استفاده از روش *HSV JSH-TSA* در ۱۶ نفر (۳۸ درصد) از ۴۲ مورد و ۷ نفر (۲۵ درصد) از ۲۸ نفر گروه کنترل مثبت بوده است که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P=0/1$) (۱۴).

در این مطالعه شیوع *HSV* با روش *nPCR* مورد بررسی قرار گرفته بود که نسبت به روش بررسی الایزا سرمی ما، روش دقیق‌تری است و شیوع پایین‌تری از عفونت را نشان می‌دهد. البته با توجه به تفاوت گروه هدف و تفاوت در حساسیت و ویژگی تست‌های به کار رفته در دو بررسی، این تفاوت دیده می‌شود.

در مطالعه‌ی صفایی در بیمارستان مدنی تبریز ۱۵۷ بیمار تحت آنژیوگرافی مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این مطالعه ۲۳ نفر (۶۹/۷ درصد) مبتلا به سندروم کرونری حاد مرد بوده‌اند. در حالی که در گروه کنترل (۶۹/۴ درصد) نفر مرد می‌باشد و رابطه‌ی معناداری بین سن و سندروم کرونری حاد یافت نشده است. در مطالعه‌ی صفایی و همکاران ۹۴ نفر (۸۳/۲ درصد) از بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر و ۲۸ نفر (۶۳/۶ درصد) از افراد غیر مبتلا از جهت سرولوژی سیستم‌گالوویروس مثبت بوده‌اند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بوده است ($P=0/01$) (۱۵). تطبیق شیوع *CAD* در مردان منطبق بر مطالعه‌ی ماست. در بررسی صفایی بر خلاف تحقیق ما ارتباط سنی دیده نشد که به نظر می‌رسد این تفاوت مربوط به پایین بودن حجم نمونه آن‌ها می‌باشد. شیوع

۹۳/۳ درصد از بیماران مبتلا به *CAD* ۶۶/۱ درصد و ۵۷/۵ درصد از افراد غیر مبتلا گزارش شد ($P<0/001$). ریسک ابتلا به *CAD* در بیمارانی که سرولوژی مثبت *HSV* و *CMV* داشتند، به ترتیب ۶/۸۱ و ۱۵/۱ برابر افراد با سرولوژی منفی بود. ریسک ابتلا به *CAD* با افزایش یک واحد سن ۳ درصد افزایش را نشان داد که از نظر آماری معنی‌دار بود. در مردان با سرولوژی مثبت *HSV*، ریسک ابتلا به *CAD* ۴/۸ برابر زنان بود. در افراد با سابقه‌ی انفارکتوس میوکارد، ریسک ابتلا ۶/۴۷ برابر بیماران بدون سابقه بود ($P<0/001$). در مطالعه‌ی ایزدی که بر روی ۱۰۵ بیمار با میانگین سنی بیماران مبتلا به *CAD*، $59/9 \pm 9/2$ و در گروه کنترل $60/8 \pm 9/9$ بوده است. ۷۳ نفر (۶۵/۲۱ درصد) از مبتلایان و ۱۵ نفر (۳۴/۷۸ درصد) از افراد غیرمبتلا به *CAD* مرد بودند. رابطه‌ی معناداری بین سن و بیماری عروق کرونر به دست آمده است. با استفاده از روش الایزا ۳۰ نفر (۹۰/۹ درصد) نفر از مبتلایان و ۶۰ نفر (۸۳/۳ درصد) از افراد غیر مبتلا *IgG* بر علیه *CMV* داشته‌اند ($P=0/38$) (۱۲) این مطالعه از نظر شیوع *CAD* در مردان و افراد مسن‌تر، با مطالعه‌ی ایزدی همخوانی داشت. که با توجه به تغییرات آترواسکلروتیک در عروق با افزایش سن، این نتیجه مورد انتظار بود. شیوع سرمی *CMV* در *CAD* در مطالعه‌ی ما نزدیک به بررسی ایزدی بود ولی در افراد بدون *CAD* شیوع *CMV* پایین‌تر از آن مطالعه بود. این مساله می‌تواند به علت تفاوت اپیدمیولوژی عفونت‌ها در جوامع مختلف باشد. در پژوهش متاآنالیز انجام شده در سال ۲۰۱۲، در مطالعات گذشته نگر و آینده‌نگر، ویروس *CMV* به‌عنوان ریسک فاکتور بیماری کرونری قلبی مطرح شده است. بیشترین ریسک مطرح شده در بیماران آسیایی، و مطالعاتی که از روش استفاده کرده بودند (در مقابل الایزا) عنوان نموده است (۱۳) این بررسی متاآنالیز با نتایج به دست آمده از بررسی ما مطابقت

سرولوژی مثبت CMV در هر دو بررسی در مبتلایان نسبت به افراد غیرمبتلا به CAD اختلاف آماری معنی‌داری داشته که این مساله می‌تواند مبین نقش این ویروس در ایجاد این بیماری باشد.

در مطالعه‌ی القمدی در عربستان ۵۰ بیمار در گروه مورد و ۱۷ بیمار در گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. درصد بالایی از بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر سرولوژی مثبت CMV را دارا بوده‌اند ولی رابطه معنادار نبوده است. طبق مطالعه‌ی القمدی و همکاران در عربستان ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر در افراد با سرولوژی مثبت سیتومگالوویروس ۱/۴ برابر می‌باشد (۱۶) در مطالعه‌ی اخیر ریسک ابتلا به CMV نسبت به مطالعه القمدی بالاتر بود که این تفاوت و معنادار نبودن آماری می‌تواند به علت تعداد کم حجم نمونه مطالعه عربستان باشد.

طبق مطالعه‌ی موندکور ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر در افراد با High titre CMV NA، ۲/۲۴ برابر و ریسک حوادث قلبی راجعه در افراد با High titre CMV NA ۴/۶۵ برابر می‌باشد. این در حالی است که ریسک بیماری عروق کرونر در افراد با Total CMV Ab مثبت ۱/۶۷ برابر و ریسک حوادث عودکننده قلبی ۲/۷ برابر بوده است.

ریسک محاسبه شده در مطالعه‌ی ما نسبت به بررسی موندکور بالاتر گزارش شده است. البته با توجه به تفاوت در شیوع این عفونت‌ها در جامعه ما، مواجهه‌ی بیماران با این عوامل عفونی بیشتر بوده و افراد را مستعدتر برای ابتلا به بیماری‌هایی نظیر CAD می‌نماید. در ضمن به علت متفاوت بودن حساسیت و ویژگی تست‌های انجام شده و تفاوت در دقت انجام دهنده‌ی آزمایش، این تفاوت می‌تواند دیده شود. ولی با این وجود به نظر می‌رسد که بررسی با روش‌های دقیق‌تر نظیر PCR کمک کننده‌تر باشد. در مطالعه‌ی اسدی بررسی شیوع سرمی بر روی ۵۰۰ نمونه خون افراد اهدا کننده در انتقال خون زنجان صورت گرفت که IgG ضد سیتومگالوویروس را در

۸۹/۲ درصد گزارش نمودند و تیتراژ IgM در ۳/۴ درصد از افراد مثبت بود (۱۷). در مطالعه‌ی اخیر شیوع سرمی CMV نسبت به اهدا کنندگان خون در بررسی اسدی کمتر گزارش شده که با توجه به پایین بودن حجم نمونه انتقال خون، به نظر می‌رسد که برای تعیین سروپره والانس این ویروس در جامعه نیاز به بررسی گسترده‌تری باشد. در بررسی انجام شده توسط صباحی بر روی ۷۳ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان، عوامل خطر بیماری کرونری تحت بررسی قرار گرفتند. با کاهش فشار دیاستولی به اندازه‌ی ۱ واحد کاهش حدود ۴ درصد خطر ابتلاء در مردان و با افزایش هیپریپیدمی و کاهش وزن تا حد ۱ واحد، کاهش حدود ۵/۳ درصد در زنان دیده شد (۱۸). در مطالعه ما رابطه‌ی معناداری بین عفونت CMV و HSV با بیماری عروق کرونر به دست آمده است. علت این تفاوت می‌تواند ناشی از متفاوت بودن اپیدمیولوژی و مواجهه با عوامل عفونی از جمله ویروس‌ها در جوامع گوناگون باشد. البته مطالعات مشابه اندکی در این زمینه انجام شده لذا مقایسه دقیق با سایر تحقیقات میسر نبود.

نتیجه گیری

با توجه به این که در مطالعه ما رابطه‌ی معناداری بین عفونت CMV و HSV با بیماری عروق کرونر به دست آمده است، این احتمال مطرح است که این ویروس‌ها در ایجاد بیماری عروق کرونری نقش داشته باشند و شاید با اقدامات لازم پیشگیری و درمانی بتوانیم تا حدی ایجاد این بیماری را به تعویق اندازیم.

پیشنهادات: به نظر می‌رسد جستجوی رد پای اجزای ویروس‌ها و باکتری‌ها در قطعات آترواسکلروتیک به دست آمده از عروق کرونر در طی CABG کمک بیشتری در جهت اثبات تاثیر میکروارگانیزم‌ها در شرابین باشد. لذا توصیه می‌شود که مطالعات بیشتری بر روی نمونه‌های به دست آمده از عمل جراحی انجام گیرد و نیز در خصوص ارتباط

دانشگاه علوم پزشکی زنجان اقتباس شده است. از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه و پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان موسوی زنجان کمال تشکر را داریم.

سایر عوامل عفونی با بیماری کرونری بررسی انجام گیرد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه از پایان نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی عمومی

References

- 1- Mundkur LA, Shivanandan H, Hebbagudi S, et al. Human cytomegalovirus neutralising antibodies and increased risk of coronary artery disease in Indian population. *Heart*. 2012; 98: 982-7.
- 2- Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th Ed. Philadelphia: Saunders; 2005.
- 3- Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
- 4- Yung-Liang L, Yi-Chueh Y, Ting-Chun H, et al. The correlation between cytomegalovirus infection and coronary artery disease. *J Intern Med Taiwan*. 2007; 18: 88-96.
- 5- Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, et al. Cytomegalovirus seropositivity and C-reactive protein have independent and combined predictive value for mortality in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102: 1917-23.
- 6- Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Statin therapy interacts with cytomegalovirus seropositivity and high C-reactive protein in reducing mortality among

- patients with angiographically significant coronary disease. *Circulation*. 2003; 107: 258-63.
- 7- Kruk M, Przyłuski J, Deptuch TW, et al. Influence of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus infections on prevalence and the course of coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2001; 105: 39-44.
- 8- Gredmark S, Jonasson L, Van Gosliga D, Ernerudh J, Söderberg-Nauclér C. Active cytomegalovirus replication in patients with coronary disease. *Scand Cardiovasc J*. 2007; 41: 230-4.
- 9- Hechter RC, Budoff M, Hodis HN, et al. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) as a coronary atherosclerosis risk factor in HIV-infected men: multicenter AIDS cohort study. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 433-6.
- 10- Al-Ghamdi A. Role of herpes simplex virus-1, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in atherosclerosis. *Pak J Pharm Sci*. 2012: 89-97.
- 11- Neumann FJ, Kastrati A, Miethke A, et al. Previous cytomegalovirus infection and restenosis after coronary stent placement. *Circulation*. 2001; 104: 1135-39.
- 12- Izadi M, Fazel M, Saadat SH, et al. Cytomegalovirus localization in atherosclerotic

plaques is associated with acute coronary syndromes: report of 105 patients.

Methodist Debakey Cardiovasc J. 2012; 8: 42-6.

13- Ji YN, An L, Zhan P, Chen XH.

Cytomegalovirus infection and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012; 39: 6537-46.

14- Kotronias D, Kapranos N. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction..

In Vivo. 2005; 19: 351-7.

15- Safaie N, Ghotaslou R, Montazer Ghaem H. Seroprevalence of cytomegalovirus in patients with and without coronary artery diseases at

Madani Heart Center, Iran. *Acta Med Iran.* 2010; 48: 403-6.

16- Al-Ghamdi A, Jiman-Fatani AA, El-Banna H. Role of *Chlamydia pneumoniae*, helicobacter pylori and cytomegalovirus in coronary artery disease. *Pak J Pharm Sci.* 2011; 24: 95-101.

17- Asadi MH, Esmaeil zadeh A. Frequency of cytomegalovirus antibodies (IgG and IgM) in blood donors in Zanjan province during. 2004. *J Zanjan Univ Med Sei.* 2005; 13: 43-48.

18- Sabahi F, Akbarzadeh Tootoonchi M. Comparative Evaluation of risk factors in coronary heart disease based on fuzzy probability-validity modeling. *J Zanjan Univ Med Sei.* 2014; 22: 73-83.

Seroprevalence of *Cytomegalovirus* and *Herpes Simplex Virus* in Patients with Coronary Artery Diseases (CAD)

Karami A¹, Palizi S², Ahangar H³, Jalil Vand A⁴, Mazloom Zadeh S⁵, Mohebbi N⁶, Baiat Z⁶

¹Dept. of Infectious, Social Determinants Health Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

²Dept. of Nursing, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences Zanjan, Iran

³Dept. of Cardiology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁴Dept. of Pathology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁵Dept. of Epidemiology, Social Determinants Health Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

⁶Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Corresponding Author: Palizi S. Dept. of Nursing, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

E-mail: s-palizi@yahoo.com

Received: 25 Aug 2015 **Accepted:** 22 Nov 2015

Background and Objective: Ischemic heart disease implies reduction of oxygen and blood supply in the myocardium. The most common cause of ischemia is atherosclerotic coronary artery disease. While numerous risk factors lead to coronary diseases, the mechanism of infectious agents in CAD remains unidentified.

Materials and Methods: In this study, 360 patients with and without coronary disease underwent evaluation in terms of cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus (HSV) seroprevalences. Serology was performed by means of ELISA assays.

Results: Of 360 patients, positive serology was reported for CMV and HSV in 91.7 % and 93.3% with CAD as well as 66.1 % and 57.5 % without CAD ($P < 0.001$). The risk of coronary disease by cytomegalovirus and herpes simplex in people who had positive serology were 1.5% and 6.81% times, respectively. The risk in regard to the control of other significant variables was statistically significant ($P < 0.001$). The risk of coronary disease pointed out an increase by 3% per age which was statistically significant. In men at risk of coronary artery disease, positive HSV serology was 4.8 times more than women and in patients with a history of myocardial infraction, this risk was reported 6.47 % times more than the patients without this history ($P < 0.001$).

Conclusion: Owing to possible association of viruses and bacteria in the process of atherosclerosis, further research is recommended to find out the relationship of other infectious agents with CAD and the presence of microorganisms in the coronary atherosclerotic specimens.

Keywords: *Cytomegalovirus, Coronary artery, Herpes simplex, Seroprevalence*