



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى / كلية العلوم
قسم التقنية الاحيائية
الدراسة الصباحية

الفيرس المضخم للخلايا (CMV)

بحث تخرج مقدم الى

مجلس قسم التقنية الاحيائية/كلية العلوم/جامعة ديالى

وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في التقنية الاحيائية

من قبل

أسماء صبري عبدالله اشרכת حسين إبراهيم

آية وليد احمد

إيمان علي ياور عذراء فواز نجم

بإشراف

د. محمد عبد الدايم صالح

2020م – 1441هـ

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

(اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ *

خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ * اقْرَأْ

وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ * الَّذِي عَلَّمَ

بِالْقَلَمِ * عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ

يَعْلَمُ)

صدق الله العظيم

سورة العلق (الآيات ١-٥)

الاهداء

إلى معلمنا وقدوتنا في الحياة رسولنا الأعظم ونبينا الكريم

محمد (صلى الله عليه وسلم)

إلى الذي أوصاني الله به برآ وأهدى لي سنين عمري

والذي الحبيب

إلى بحر الحب والحنان والنبض الساكن في عروقي

أمي الحنونة

إلى نجوم سمائي المتلألئة وسندي في الحياة

أخوتي

إلى سند المستقبل وشمعة العطاء وآمل الغد المشرق

أساتذتي وزملائي

إلى كل قلب خفق لي حباً وخوفاً عليّ

أهدي اليهم ثمرة جهدي المتواضع هذا

شكراً للجميع .

الشكر والتقدير

الحمد والشكر لله على نعمه وفضائله التي أنعم علينا في إتمام هذا البحث ونسأله تعالى أن ينال رضى الجميع . يسعدنا ونحن ننهي بحثنا هذا أن نتقدم بوافر الشكر والعرفان إلى الدكتور محمد عبد الدايم صالح المشرف على هذا البحث لإختياره موضوع البحث وتوجيهاته السديدة وجهده ومتابعته المتواصلة لنا ونصائحه القيمة التي كانت مناراً لنا خلال فترة إنجاز البحث ، كما نتقدم بخالص الشكر والإمتنان إلى عمادة كلية العلوم ورئاسة قسم التقانة الاحيائية وكل أساتذة قسم التقانة الاحيائية الذين كان لهم الفضل فيما وصلنا إليه . شكرنا وتقديرنا إلى كل من ساندنا وشجعنا ولو بكلمة طيبة . وفق الله الجميع وسدد خطاهم لما فيه خير العراق .

اسماء صبري عبدالله
أشرفت حسين ابراهيم
اية وليد احمد
ايمان علي ياور
عذراء فواز نجم

اقرار المشرف وترشيح رئاسة قسم التقانة الاحيائية

اشهد بان اعداد هذا البحث الموسوم بـ

الفيرس المضخم للخلايا (CMV)

الذي قدمته الطالبات/الطالبة (اسماء صبري عبدالله، اشرفت حسين ابراهيم، اية وليد احمد، ايمان علي ياور، عذراء فواز نجم) قد جرى تحت اشرافي في كلية العلوم/قسم التقانة الاحيائية/جامعة ديالى، وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في علوم التقانة الاحيائية.

التوقيع:

الاسم:

المرتبة العلمية:

قسم التقانة الاحيائية/كلية العلوم

التاريخ: / / 2020

بناء على التوصيات المتوافرة ارشح هذا البحث للمناقشة

التوقيع:

الاسم:

رئيس قسم التقانة الاحيائية

كلية العلوم/جامعة ديالى

التاريخ: / / 2020

اقرار لجنة المناقشة

نشهد باننا اعضاء لجنة المناقشة، اطلعنا على هذا البحث الموسوم بـ
الفيروس المضخم للخلايا (CMV)
الذي قدمه كلا من الطالبات (**اسماء صبري عبدالله، اشرفت حسين ابراهيم، اية وليد احمد،**
ايمان علي ياور، عذراء فواز نجم) في محتوياته وفيما لها علاقة به، ونعتقد بانهم جديرون
بالقبول لنيل درجة البكالوريوس في علوم التقانة الاحيائية بتقدير () .

رئيس اللجنة

التوقيع:

الاسم:

المرتبة العلمية:

التاريخ: / / 2020

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم:

المرتبة العلمية:

التاريخ: / / 2020

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم:

المرتبة العلمية:

التاريخ: / / 2020

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم:

المرتبة العلمية:

التاريخ: / / 2020

مصادقة رئاسة قسم التقانة الاحيائية

رئيس اللجنة

التوقيع:

الاسم:

المرتبة العلمية:

التاريخ: / / 2019

نبذة مختصرة

يمثل الفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV) ، وهو فيروس بيتا هربس ، السبب الرئيسي المعدي للعيوب الخلقية ، بالإضافة إلى كونه ممرضًا مهمًا للأفراد الذين يعانون من نقص المناعة. نوكليوكابسيد الفيروسية التي تحتوي على الحمض النووي الخطي مزدوج السلاسل من 230 كيلو بايت محاطة بغلاف بروتيني ، وهي نفسها محاطة بطبقة دهنية فضفاضة. يتم التحكم في التعبير عن جينوم HCMV من خلال سلسلة من الأحداث التسخية التي تؤدي إلى تخليق ثلاث فئات من البروتينات الفيروسية المصنفة على أنها في وقت مبكر ومتأخر. يمكن رؤية المظاهر السريرية بعد الإصابة الأولية أو إعادة العدوى أو إعادة التنشيط. يصاب حوالي 10٪ من الرضع بعمر 6 أشهر بعد انتقالهم من أمهاتهم عبر المشيمة أو أثناء الولادة أو الرضاعة الطبيعية . يوضح الفحص النسيجي المرضي لأنسجة التشريح أن الفيروس يدخل عبر ظهارة الجهاز الهضمي العلوي أو التنفسي أو التناسلي. يتم التحكم في العدوى من قبل جهاز المناعة. ومع ذلك ، نادرًا ما يتم تحقيق إزالة HCMV الكلية ، ويبقى الجينوم الفيروسي في مواقع مختارة في حالة كامنة. يتم استخدام التشخيص الفيروسي والجزيئي لفيروس HCMV ، وكذلك العرض المصلي لاستجابة مناعية محددة ، للتشخيص. من الصعب علاج عدوى فيروس الورم الحليمي البشري بسبب قلة الخيارات. أنتجت الأدوية المتاحة حاليًا تحسنًا سريريًا كبيرًا ، ولكنها تعاني من ضعف التوافر البيولوجي عن طريق الفم ، وقوة منخفضة ، وتطور المقاومة في الممارسة السريرية ، والسموم التي تحد من الجرعة.

الكلمات الدالة:-الفيروس المضخم للخلايا البشري؛ التركيب للفايروس؛ تشخيص الفايروس؛ انتشاره؛ العلاج المضاد للفايروس

المحتويات

| الصفحة | الموضوع |
|--------|----------------------------------------|
| 1 | 1- استعراض المراجع |
| 1 | 1-1 المقدمة |
| 2 | 2-1 الهدف من الدراسة |
| 2 | 3-1 تركيب الفيروس |
| 3 | 4-1 تصنيف الفيروس |
| 4 | 5-1 تشخيص الفيروس |
| 4 | ٦-١ انتشار الفيروس |
| 6 | ٧-١ علاقة بالجهاز المناعي |
| 7 | ٨-١ امراضية الفيروس |
| 8 | ١-٨-١ الامراضية للمضيف الطبيعي |
| 8 | ٢-٨-١ الامراضية لدى مرضى الكبت المناعي |
| 9 | ٣-٨-١ الاصابة الجنينية |
| 10 | ٩-١ العلاج |
| 10 | ١٠-١ الوقاية |
| 11 | ٢- المصادر |

1.1 المقدمة

الفايروس المضخم للخلايا البشري (HCMV) هو احدى الاصابات الفيروسية الشائعة في جميع انحاء العالم. يسبب اصابة شبه سريرية مدى الحياة في البالغين الاصحاء ويمثل السبب الرئيسي للعدوى الخلقية وهو من فايروسات الدنا DNA صنف بيتا النوع الخامس Herpesvirus-5 والتي تنتمي الى عائلة فايروسات الهربس المعروفة بانتشارها الواسع لدى العديد من الثدييات ومنها الانسان. (الحمودي, 2015)

تظهر الاصابة بهذا الفايروس غالبا بشكل اصابة تحت سريرية غير واضحة الاعراض Subclinical Inapparent Infection ولكن الفايروس يتغلغل في الجسم , وينتشر في مختلف الاعضاء والانسجة ويبقى كامنا Latent الى ان يعاد تنشيطه Reactivation. (محمد وآخرون, 2010) أن شدة الاصابة وظهور الاعراض المرضية تعتمد على كفاءة الجهاز المناعي للمصابين وغالبا ما تكون الاصابة غير مصحوبة بظهور الاعراض المرضية Asymptomatic للأشخاص الكفوئين
مناعيا وتزداد
امراضية الفايروس عند مرضى الكبت المناعي Immunocompromised patients وبذلك فان التأثير المرضي الخطير لهذا الفايروس وسعة انتشاره في كل من الاطفال المولودين حديثا ومرضى الكبت المناعي جعل هذا الفايروس من الممرضات الانتهازية المهمة , والتي قد تنتهي بأعراض مرضية خطيرة قد تهدد حياة المصاب بهذا الفايروس (Laufer-Perl *et al.*, 2012 ; Pandey *et al.*, 2014).

كذلك تزداد خطورة الاصابة بهذا الفايروس عندما تكون الام الحامل حاملةً للفايروس وتنقله الى جنينها مسببة بذلك الكثير من التغيرات غير الطبيعية في انسجة وخلايا الجنين النامي مما قد يؤدي الى فقدان الجنين Miscarriage في مراحل مبكرة من الحمل او موت الطفل بعد الولادة. وان معدل انتقاله من الام الى الجنين 30-40% ، كذلك تختلف الاصابة. يعدُّ فايروس المضخم للخلايا (Griffith *et al.*, 2015).

وبالرغم من أكثر الأصابات بهذا الفيروس تكون بدون أعراض لكن هنالك بعض المرضى تكون حياتهم في خطر نتيجة العدوى بهذا الفيروس على مدى بعيد إذ يصيب هذا الفيروس أي خلية حية في الجسم . يتوزع وجوده في كافة المناطق الجغرافية ويصيب جميع الفئات العمرية. يمكن للأمراض التي يسببها أن تكون قاتلة. كما يتضح من الاسم فإن الفيروس يقوم بتضخيم الخلية المصابة مما يعطيها شكلها المميز. يتكاثر الفيروس ببطء داخل الخلية مسببا انتفاخها وظهور اجسام ضمنية داخل نواة الخلية المصابة. (اللجنة الدولية لتصنيف الفيروسات ٢٠١٢)

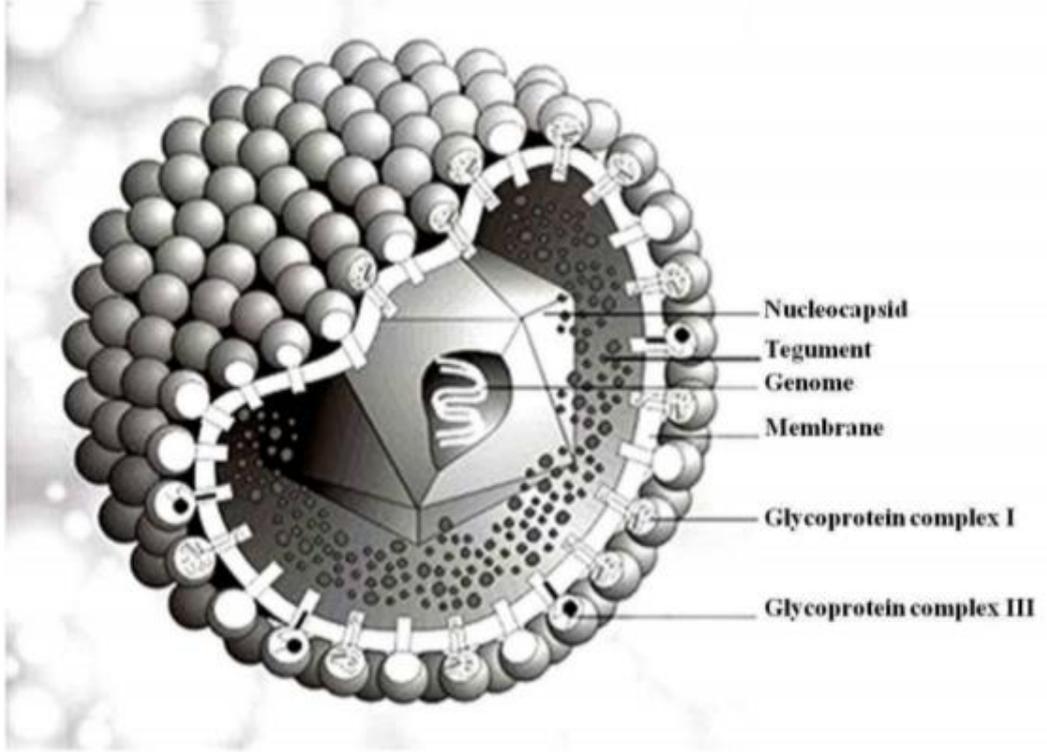
١.٢ الهدف من الدراسة

1. دراسة اغلب التثوهات الخلقية والاسقاطات المتكررة
2. تحديد المخاطر التي يسببها الفيروس
3. توضيح الاجراءات التي يمكن اتخاذها للحد من انتشار الفيروس

١.٣ تركيب الفيروس

يعد هذا الفيروس من اكبر الفيروسات في هذه المجموعة. اذ يبلغ قطر الفيروس الكامل 230nm , يحتوي هذا الفيروس على حامض نووي رايبوزي منقوص الاوكسجين ويكون خيطي وهو غلاف بروتيني مكون من بروتينات غير مفسفرة. قطره 110nm تنظم في 162 وحدة بنائية Capsomeres. يشكل الغلاف البروتيني Capsid مع الحامض النووي تركيب يسمى المحفظة النووية Nucleocapsid قطرها 105nm. وتغلف المحفظة Capsid بطبقة قطرها 50nm مكونة من بروتينات مفسفرة تسمى القشرة او القالب, ويحاط الفيروس بغلاف دهني ثنائي الطبقة يسمى بالـ Envelope ويظهر على سطحه بروتينات مكونة من بروتينات سكرية Glycoprotein تشبه الاشواك spikes تعمل كبروتينات غزو عندما يرتبط الفيروس بمستقبلات الخلية الهدف Target cell كما موضح في الشكل, الذي يظهر تركيب الفيروس المضخم للخلايا (CMV)

(Gibson, 2008 ; Brown and Newcomb, 2011 ; Tomtishen, 2013)



١.٤ تصنيف الفايروس

تصنف فايروسات الحلا Herpesvirus الى ثلاث مجاميع تحت العائلة اعتمادا على التركيب , وكما في

ادناه طبقا لـ (Burke and Heldwen, 2015 ;)

-(Wang, 2013)

1- تحت العائلة نوع الفا Alphaherpesvirinae

2- تحت العائلة نوع بيتا Betaherpesvirinae

3- تحت العائلة نوع كاما Gammaherpesvirinae

تمتاز تحت العائلة نوع الفا بان دورة التضاعف Replicative Cycle لها تكون سريعة نسبيا تبلغ 12-

18 ساعة, وعادة ماتسبب تدمير الخلية المضيفة Lysis وتنشأ اصابة كامنة في العقد الحسية Sensory

Ganglia ولها مدى واسع من المضائف. ومثال هذه المجموعة هو فايروس الحلا البسيط Herpes

simplex virus_1, Herpes simplex virus_2 و فايروس الحماق النطاقي- Varicella

Zostervirus (VZV) (Kramer, 2013). في حين تحت العائلة نوع بيتا , تتميز ببطء دورة

التضاعف فيها اذ يكون على الاقل 24 ساعة حيث تسبب هذه الفايروسات كبر حجم الخلية المصابة

Cytomegalia فى داخل الجسم الحي In vivo وحتى خارجه in vitro عند زراعتها في المزرعة النسيجية وتسبب فايروسات هذه المجموعة عادة اصابة كامنة في غدد الافراز Secretory Gland والخلايا اللمفية Lymphoreticular Cell والكلية Kidney. ومن الامثلة لهذه المجموعة هو الفايروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus و Human Herpes virus 6&7 (HHV6 & 7). اما تحت العائلة نوع كما فتنمىز جميعها بتضاعفها في الخلايا المولدة للخلايا اللمفاوية Lymphoblastiod التي تتخصص فيما بعد الى الخلايا اللمفاوية البائية B- Lymphocyte او الخلايا اللمفاوية التائية T- Lymphocyte وعادة ما تسبب هذه الفايروسات اصابة كامنة في النسيج اللمفاوي لها مدى ضيق من المضائف مثال على هذه العائلة فايروسات KSHV-8)Karposis Sarcoma herpes virus (Roth,) و (EBV) Epstein-Barr virus (2011).

١.٥ تشخيص الفايروس

يمكن عند الشك بعدوى ال CMV لدى شخص معافى، إيجاد مضادات (Antibodies) التي ينتجها الجسم، ضد الفيروس في الدم، أو حتى إيجاد الفيروس نفسه في الدم، في سوائل الجسم أو في عينة من نسيج. كذلك، من المهم قبل بداية الحمل، فحص إذا كنت قد أصبت بالفيروس من قبل، لأن احتمال الإصابة بمرض خلال الحمل منخفض جداً لدى النساء. إذا أصبت لأول مرة بالفيروس خلال الحمل، يمكن التفكير بإجراء فحص السائل السلوي Amniotic fluid test لفحص ما اذا كان الجنين قد تعرض للإصابة. تزداد الحاجة، أحياناً لهذا الفحص فوراً، عند اكتشاف عيب خلقي في فحص فائق الصوت (Achiron, R., et al., 1994).Ultrasound

١.٦ انتشار الفايروس

ينتشر الفيروس في جميع أنحاء العالم، لذلك لا توجد عوامل خطورة (Risk factor) خاصة للإصابة به، لكن يجب التذكر أن الأشخاص المعافين، لا يعانون من أعراض إثر التقاط العدوى بالفيروس هذا الفيروس هو الاكثر انتشارا بين البشر. 90% من المتقدمين سنا اصابوا في مرحلة ما في حياتهم به، الاغلب في جيل الطفولة. وغالبيتهم بوضع صحي عام سليم، والفيروس عادة ال يتسبب في مرض مميز، ولكن في قسم من الحالات بعد العدوى الاولية، تظهر أعراض مرضية عابرة مثل الحرارة العالية، وجع حلق، ضعف، التهاب الحلق وغيرها. وهذه الاعراض تزول من تلقاء ذاتها دون الحاجة إلى علاج خاص ولكن الفيروس يستوطن في الجسم مدى الحياة فيما بعد. ان الاصابة بهذا النوع من الفايروسات متوطنة

في جميع انحاء العالم , و موجودة على مدار السنة بغض النظر عن موسم معين ، ان انتشار المصلي يختلف باختلاف المستويين الاقتصادي والاجتماعي وظروف المعيشة والثقافة الصحية , فهو يوجد بمعدل 60% تقريبا في البلدان المتقدمة اوربا الغربية , الولايات المتحدة الامريكية و100% في البلدان النامية من امريكا الجنوبية وافريقيا واسيا. (Poole et al., 2014)

يمكن ان تحصل الاصابة في الجنين Fetus , وحديثي الولادة Neonate , والاطفال والبالغين ، والاصابة الخلقية لـ CMV يمكن ان تنتج من الاصابة الاولية للام Maternal Primary او من اعادة تنشيط الاصابة خلال فترة الحمل و انتشار الاصابة الخلقية لـ CMV تتباين بين 0.2-2.4% في مختلف الاقطار. ففي الدول المتقدمة حوالي 50-60% من الحوامل , وربما تكون معتدلة في المجاميع ذات المستويين الاقتصادي والاجتماعي العالين , بالمقارنة الى حوالي 85% لدى الفئات ذات المستويين الاقتصادي والاجتماعي المتدنيين. (Malm, 2007 ; Ouedraogo et al., 2012) اجريت دراسة في بغداد (Albaiati, 2014) سجلت معدل انتشار الـ CMV صنف IgG هو 85% بين النساء المجهضات, في حين وجد معدل صنف الـ IgM هو 10% باستخدام تقنية مقياسة الممتز المناعي المرتبط بالانزيم (ELISA). وفي دراسة اجريت في الديوانية من قبل الباحث (Al-shimmery, 2011) وجد ان معدل انتشار الـ CMV صنف IgG هو 59.2% اما صنف IgM فهو 16% لدى النساء ذات الاسقاط المتكرر باستخدام تقنية (ELISA) ايضا. وفي دراسة اجريت في الناصرية فوجد (Tuama, 2015) ان معدل انتشار الـ CMV صنف IgG هو 97% في النساء الحوامل اما الصنف IgM فهو 10% باستخدام تقنية (ELISA). أما في محافظة بابل فوجد الـ (Ahmed, 2013) ان معدل انتشار CMV صنف IgG هو 70.5% بين النساء في حالة الاجهاض باستخدام تقنية (ELISA). وفي كركوك (Hassan et al., 2014) وجد ان معدل انتشار CMV الصنف IgG هو 91.2% لدى النساء ذات الاسقاط المتكرر في حين كان الـ IgM هو 3.8%, اما في النساء ذات الحمل الطبيعي فكان IgG هو 93.8% و IgM هو 4.5% باستخدام تقنية (ELISA). وفي دراسة اجريت من قبل الـ (Alazzawi, 2012) في محافظة بغداد وجد ان معدل انتشار CMV في النساء قبل الزواج هو 36% للصنف IgG اما عن الـ IgM فهو 9.9% باستخدام تقنية (ELISA). في حين اجريت دراسة في الموصل من قبل الـ (Al-dabbagh, 2010) على الاشخاص المتبرعين بالدم فوجد ان معدل انتشار الفايروس صنف IgM هو 10% باستخدام تقنية (ELISA). وفي محافظة ذي قار وجد الباحث (Al-Khafaji and Al-zubaidi, 2010) ان معدل انتشار الـ CMV صنف IgG هو 100% في النساء المجهضات اما عن IgM فكانت 15% باستخدام تقنية (ELISA). وفي دراسة اخرى اجريت في محافظة ديالى من قبل (Khudir and Molan, 2012) فوجد معدل انتشار CMV صنف IgG هو 97.4% بين الاصحاء الذكور والاناث في حين كان صنف IgM مساوية الى 1.6% باستخدام تقنية

(ELISA). وفي دراسة اخرى ايضا وجد AL-jurani عام 2014 ان معدل انتشار CMV صنف IgG هو 100% اما صنف IgM فكانت 0.0% بين النساء الحوامل باستخدام تقنية (AL- (ELISA) (AL-jurani, 2014). وفي السلبيانية وجد (Hama and Albdurahan, 2013) ان معدل انتشار CMV بين النساء الحوامل ذات الاسقاط المتكرر هو 90% , 9.2% لكل من IgG , IgM على التوالي باستخدام تقنية (ELISA).

معدل انتشار الفايروس في الوطن العربي والعالم

اظهر بحث اجري في نيجيريا للباحث (Yeroh *et al.*, 2014) ان معدل انتشار الـ CMV بين النساء الحوامل صنف IgG هو 94.8% في حين معدل انتشاره بين النساء غير الحوامل 100% باستخدام تقنية مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالانزيم (ELISA). اما في ماليزيا فوجد الباحث (Saraswathy *et al.*, 2008) ان معدل انتشار الـ CMV صنف IgG هو 84% اما صنف IgM فهو 7.2% بين النساء الحوامل باستخدام تقنية (ELISA).. وفي Benue state, Nigeria وجد الباحث (Umeh *et al.*, 2015) ان معدل انتشار الفايروس صنف IgG هو 93.3%. اما صنف IgM هو 3.5% بين النساء الحوامل باستخدام تقنية (ELISA). في دراسة اخرى اجريت في ايران وجد الباحث (Bagheri *et al.*, 2012) ان معدل انتشار CMV صنف IgG بين النساء الحوامل هو 72.1% اما صنف IgM فهو 2.5% باستخدام تقنية (ELISA). وفي السودان وجد الباحث (Hamdan *et al.*, 2011) ان معدل انتشار الـ CMV بين النساء الحوامل صنف IgG هو 72.2% في حين معدل انتشار IgM فهو 2.5% باستخدام تقنية (ELISA). وفي دراسة اخرى في ليبيا وجد (Abusetta *et al.*, 2013) ان معدل انتشار CMV بين النساء الحوامل ذات الاسقاط المتكرر هو 75.1% , 24% لكل من IgG, و IgM على التوالي باستخدام تقنية (ELISA). وفي دراسة اخرى اجريت في فلسطين (Neirukh *et al.*, 2013) فكان معدل انتشار الـ IgG هو 96.6% في حين IgM هو 11.5% بين النساء الحوامل باستخدام تقنية (ELISA).

١.٧ علاقته بالجهاز المناعي

بعد الاصابة الاولية بـ CMV تؤدي الى حث استجابة مناعية فعالة في ايقاف تضاعف الفايروس وانتشاره. اذ لا يتم قتل الفايروس من قبل المضيف وانما يستمر مدى الحياة , على الاقل جزئيا وهذا مايسمى الكمون Latency , يمتلك الفايروس القدرة على تحوير المستضدات Antigen Modulation الخاصة به , وبالتالي لا تتمكن الخلايا للمفاوية التائية السامة (T-cell (Cytotoxic) من تحليل الخلايا المصابة بالفايروس , بالاضافة الى قدرته على تصنيع بروتينات مشابهة الى مستضدات معقد التوافق

Major Histocompatibility Complex (MHC1) مما يؤدي الى عرض الفايروس الى سطح الخلية وبالتالي لن تتمكن الاضداد من معادلته فيبقى كامنا داخل الخلية (Wills et al., 2015) ، بالإضافة الى انتاج بروتينات مضادة للموت المبرمج Anti apoptotic Protien للخلية المصابة بالفايروس خلال الاصابة الكامنة مع غياب التعبير الجيني للجينات التحليلية Lytic الرئيسية للفايروس دون انتاج ذرية فايروس معدية. اذ يبقى كامنا في Cluster of Differentiation (CD34,CD33,CD14) وهي علامات markers على سطح الخلايا المناعية للخلايا الوحيدة Monocyte والخلايا البلعمية Macrophage . (Manicklal, 2013)

١.٨ أمراض الفايروس

اثبتت الدراسات النسيجية Histopathological studies وجود الفايروس المضخم للخلايا في انواع مختلفة من الاعضاء والخلايا بما في ذلك الغدد اللعابية Salivary gland , والكلية Kidney , والبنكرياس Pancreas , والغدة الكظرية Adrenal gland , والرئتين Lung , والكبد Liver , والعين Eye , والأذن Ear , والمشيمة Placenta , والجهاز الهضمي Gastrointestinal tract , والقلب Heart , والمبايض Ovaries , والجلد Skin , والدم Blood , والاعوية Vessels , والدماغ Brain . (Pass, 2002) ان الخصائص المهمة للاصابة التي ترتبط مع الأمراض هي قدرة الفايروس على تحطيم خلية العائل والتداخل مع دفاعات العائل والهروب من الجهاز المناعي, مما يمكنه من البقاء لمدة طويلة او يبقى بشكل كامن داخل المضيف. (Johansson et al., 2014) عند اصابة الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous system) فان الفايروس يمكن ان يصيب انواعا مختلفة من الخلايا بما في ذلك الخلايا العصبية Neurons , والدبقية Glia , وبطانة العصبية Epenyma , والصفيرة المشيمية Choroid Plexus , وسحايا الدماغ Menings , وبطانة الاعوية الدموية Vascular Endothelium وبذلك يؤدي الى ضعف وظيفة الجهاز نتيجة لإصابة بطانة او عية الخلايا Vascular Endothelial cell . بالإضافة الى قدرة الفايروس على اصابة كريات الدم البيضاء White Blood cell مما يسهل انتشار الفايروس داخل المضيف . (Pass, 2002) هناك نسبة صغيرة من الخلايا وحيدة النواة في الاشخاص المصابين بالفايروس تحوي على اصابة فايروسه كامنة latent CMV , وعندما تنشط الخلايا الوحيدة وتتمايز الى الخلايا البلعمية في الانسجة

فان الفايروس المضخم للخلايا ينشط من الاصابة الكامنة وينتقل الى انواع عديدة من انسجة الجسم لإحداث الاصابة . ان قدرة الفايروس المضخم للخلايا للحفاظ على الاصابة الفعالة (Active infection) في المضيف الطبيعي لفترات طويلة من الزمن دون القضاء عليه من قبل النظام المناعي (immune System) بسبب امتلاكه استراتيجيات متعددة لتتداخل مع الاستجابة المناعية للعائل، وهذه تتضمن غلق تقديم المستضد (Antigen Presentation) بواسطة معقد التوافق النسيجي الصنف الاول والثاني، وتثبيط عمل الخلايا القاتلة الطبيعية. (Natural killer cell) بالإضافة الى ان CMV يشفر لبروتينات يكون لها القدرة على عرقلة دفاعات المضيف بواسطة آليات اخرى مثل التداخل مع (Apoptosis) وتحليل وسائط المتمم. (Complement- mediated lysis) . كذلك له القدرة على تشفير حركات الجذب الكيميائي (Chemokines) . مع القدرة على جذب الخلايا العدلة (Neutrophils)، والخلايا وحيدة النواة (Monocytes) لتسهيل انتشار الفايروس . (Christidou et al., 2007)

١.٨.١ الامراضية للمضيف الطبيعي

ان الاصابة الاولية لـ HCMV في المرضى الطبيعيين مناعيا هي عادة بدون اعراض ونادرا ما تسبب المرض ، وفي بعض الحالات تظهر اعراض مشابهة لداء وحيدات النواة. Mononucleosis-like (Syndrome) الذي يسببه فايروس ابشتاين بار، مع حمى Fever، الم عضلي Myalgia ، وتضخم الكبد Hepatomegaly ، واعتلال العقد اللمفاوية Lymphadenopathy. ان التهاب اللوزتين والبلعوم Tonsillopharyngitis، واعتلال العقد اللمفاوية Lymphadenopathy . (Laufer-Perl et al., 2012)

وتضخم الطحال Splenomegaly ، هي من الاعراض الاقل شيوعا في اصابة HCMV مقارنة مع ابشتاين بار، ومن المضاعفات النادرة الاخرى للاصابة هي ألم مفصلي Arthralgia ، والتهاب المفاصل Arthritis، والتهاب القولون التقرحي Ulcerative Colitis ، والتهاب الرئوي Pneumonitis ، والتهاب الكبد Hepatitis ، والتهاب السحايا Aseptic Meningitis، التهاب عضلة القلب Myocarditis . (Crough and Khanna, 2009)

١.٨.٢ الامراضية لدى مرضى الكبت المناعي

الفايروس المضخم للخلايا هو من الامراض الفيروسيية الانتهازية المهمة في المرضى المصابين بالكبت المناعي (Immunocompromis) وخصوصا مرض العوز المناعي المكتسب (HIV/ AIDS) (Human Immunodeficiency Syndrome) . ومتلقي زرع الاعضاء الصلبة Transplant

(Recipients) . مما يتسبب في كثير من الامراض وزيادة معدل الوفيات اذ اشارت البحوث ان معدل انتشار CMV في مرض HIV هو 40%. (Momin et al., 2011 ; Pandey et al., 2014) ان الاصابة الاولية (Primary infection) او اعادة التنشيط. (Reactive) في كل من مرضى الزرع والايذ يرتبط مع انخفاض قيمة المناعة ففي مرضى الايذ فان المشاكل الاكثر شيوعا المتعلقة بـ CMV هي التهاب الشبكية (Retinitis) والتهاب المريء (Esophagitis) والتهاب القولون (Colitis), ونادرا ما تحدث مضاعفات تشمل التهاب الدماغ والاعتلال العصبي. (Neuropathy) والتهاب الكبد, (Hepatitis) والالتهاب الرئوي (Pneumonitis) (Yeroh et al., 2015).

التأثير المباشر Direct effects لإصابة بالفايروس المضخم للخلايا CMV في مرض زرع الاعضاء الصلبة (Solid Organ Transplant (SOT) هو السبب الرئيسي لمعدلات الاعتلال والوفيات بعد زرع الاعضاء الصلبة (SOT). (Ramanan and Razonable, 2013) يسبب الفايروس امراضا عديدة , تبدأ من متلازمة الفايروس المضخم للخلايا الى امراض غزو النسيج (Tissue Invasive) .حيث ان متلازمة CMV تشبه اعراض الانفلونزا (Flu-like illness) والتي قد تتميز بحمى Fever وتوعك Malaise , ونقص كريات الدم البيض Leucopenia ونقص الصفيحات الدموية Thrombocytopenia وارتفاع خفيف في انزيمات الكبد , اما امراض غزو النسيج (Tissue-Invasive diseases) فهي تختلف باختلاف العضو المزروع. وشارت البحوث ان نسبة الاصابة بـ CMV في مرض زرع الرئة () الاصابة بـ CMV في مرض زرع الرئة () والقلب (35-75%) وفي غياب الوقاية . (Kotton et al., 2013) (9-35%)

١.٨.٣ الاصابة الجنينية

اصابة الجنين او الاطفال حديثي الولادة ربما تكون شديدة، وهي نتيجة لانتقال CMV عبر المشيمة ، ويحدث انتقاله الى الجنين بسبب الاصابة الاولية او اصابة الام اصابة ثانوية ، وان احتمال انتقالها داخل الرحم بعد الاصابة الاولية خلال الحمل هي (30-40%) مقارنة بـ 1% فقط بعد الاصابة الثانوية. وان حوالي (15-50%) من اصابة الجنين خلقيا يكون مصحوبا بأعراض عند الولادة بما في ذلك تحديد نمو الجنين (Intrauterine Growth restrictio) . صغر الراس Microcephaly , ضخامة الكبد والطحال Hepatosplenomegaly , نمشات دموية Petechiae , واليرقان Jaundice , والتهاب المشيمة والشبكية Chorioretinitis , قلة الصفيحات Thrombocytopenia , فقر الدم anemia , ونسبة (20-30%) تحدث لديهم حالة وفاة من تجلط الدم داخل الاوعية الدموية. (Disseminated intravascular) او القصور الكبدى (Hepatic Dysfunction) وان معظم الاصابة الخلقية

للأطفال (85-90%) هي بدون اعراض عند الولادة , ولكن بنسبة (5-15%) منهم تتطور الى مضاعفات مثل فقدان السمع الحسي العصبي Sensorineural Hearing Loss , وضعف البصر Visual impairment , وتأخر في التطور Delay Psychomotor Development. ان شدة الاصابة تعتمد على الفترة التي اصيب بها الجنين او المولود بالفايروس , فعندما يصاب الجنين في اثناء فترة الحمل (Congenital) فان الاصابة تكون اكثر شدة مما لو حدثت الاصابة عند الولادة(Perinatal) وتكون اشد من الاصابة بعد الولادة. (Postnatal) كما وجد ان الاضداد الموجودة في دم الام تؤدي دور كبير في تحديد التلف الذي قد يحدث للجنين , لان هذه الاضداد IgG لها القدرة على العبور عبر المشيمة الى الجنين. حيث يتضاعف الفايروس المضخم للخلايا CMV في الغدة الظهارية للرحم (Uterine Glandular epithelium) وبطانة الخلايا الشعرية(Endothelial cell Capillary) وينتشر الى أرومة غاذية خلوية Cytotrophoblasts حيث ان فايروس الـ CMV يستخدم Fc-Receptor الجنين للانتقال عبر المشيمة . (Adler and Nigro, 2013 ; Manicklal et al, 2013)

١.٩ العلاج

تشخيص إصابة الشخص بالفايروس المضخم للخلايا ، فإن علاج المرض يهدف إلى خنق جميع أشكال المرض والقضاء على الأعراض غير السارة. في الواقع ، لا يملك الأطباء اليوم وسائل لتدمير الفايروس في جسم الإنسان بالكامل. إذا لم تظهر الأعراض في المرضى الذين تم تشخيصهم بالفايروس المضخم للخلايا ، فإن علاج المرض غير مطلوب. بعد كل هذا ، يشير هذا إلى المناعة الطبيعية لحامل الفايروس. إذا تم اكتشاف فايروس في الدم ، في هذه الحالة ، ينطوي العلاج على دعم وتقوية جهاز المناعة. لذلك ، من الضروري إجراء علاج مناعي ، وكذلك علاج تقوية عام. كما يشرع تناول مجمعات الفيتامينات. في علاج الفايروس المضخم للخلايا لدى الأطفال والبالغين ، من المهم استخدام نهج متكامل لتعيين العلاج. وكقاعدة عامة ، أثناء العلاج ، يشرع تناول الأدوية ذات الآثار المضادة للفيروسات والمناعة. مع النهج الصحيح للعلاج ، يتم تنشيط دفاعات الجسم ، ويتم التحكم بشكل أكبر في تنشيط الشكل الكامن للمرض. من المهم للغاية الخضوع لجميع الفحوصات اللازمة وتحديد الوقت المناسب لتفاقم المرض أثناء الحمل. وفقاً لذلك ، إذا كانت المرأة الحامل مصابة بالفايروس المضخم للخلايا ، فسيتم اختيار العلاج مع مراعاة جميع الخصائص الفردية لجسمها. إذا كانت حالة المرض شديدة ، فمن المستحسن في بعض الأحيان اللجوء إلى الأجهزة. يستند هذا الاستنتاج إلى المعلومات التي تم الحصول عليها نتيجة الدراسات الفيروسية ، المؤشرات

السريرية ، الموجات فوق الصوتية للمشيمة والجنين يتضمن العلاج الذي يهدف إلى الحفاظ على المناعة إجراءات لتقوية وتصلب الجسم. لذلك ، في كثير من الأحيان في هذه الحالة ينصح بإجراءات الاستحمام ، وبالنسبة لأولئك الذين لديهم إعداد معين ، يمكنك الاستحمام بشكل دوري في الماء المتلج. هناك العديد من الأعشاب الطبية ، التي تحفز decoctions تحسننا في الحالة العامة للجسم. استخدام الأعشاب مع التأثير الصفراوي هو مناسب: ، dogrose ووصمة العار الذرة ، الخلود ، yarrow. يمكنك شطف فمك بمحلول ضعيف/اليود. (Isakov et al., 2006)

١.١٠ الوقاية

يتكون الوقاية من الفيروس المضخم للخلايا بشكل رئيسي من اتباع قواعد النظافة الشخصية والجنسية بعناية. من المهم توخي الحذر عند الاتصال بالأشخاص المصابين. يجب توخي الحذر بعناية فائقة أثناء الحمل: في هذه الحالة ، يجب عدم السماح بالاتصال الجنسي العرضي. نقطة أخرى مهمة في الوقاية من الفيروس المضخم للخلايا هي دعم المناعة. يجب أن تعيش حياة نشطة بدنياً ، وتناول الطعام جيداً ، وتمشي في الهواء النقي النظيف ، وتناول الفيتامينات ، وتجنب المواقف العصبية. يحتاج الأطفال إلى أن يعتادوا على أسلوب الحياة الصحيح والنظافة الصحية منذ السنوات الأولى من الحياة . (منظمة الصحة العالمية)

٢. المصادر

المصادر العربية

- الحمودي, حيدر عبد الحسين(2015). علم الفيروسات البشرية (المجلد الاولي). العراق - البصرة: شركة الغدير للطباعة والنشر المحدودة.,193ص
- العبادي, فاضل عباس منشد., و الغزي, سجا جبار خلف., (3102). دراسة تشخيصية لطيفي المقوسة الكونيدية Gondii Toxoplasma والفايروس المضخم للخلايا في النساء الحوامل والمجهضات في محافظة ذي قار. مجلة كمية التربية لمعموم الصرفة , المجلد.2, العدد.0, ص.49-01
- بوريسوف ل. علم الأحياء الدقيقة الطبية ، علم الفيروسات ، علم المناعة: م: وكالة المعلومات الطبية ذ.م.م ، 2002.

المصادر الاجنبية

- Abdel-Hamid, S.E., Abdei-Wahab, K.S.E., Saleh, L.H., Davis, G.E., Hastie, L., and Booth., J.C., (2011). Comparative Epidemiology of Infection with Human Cytomegalovirus in Cairo and South London. *International Journal of Virology*, Vol.7, No.3, pp116-122.
- Aboul Enien, W.M., Azzam, A.Z, Karkour, T.A., Abou Khedr, N.A., Rizk, N.G., (2006). Cytomegalovirus and the expression of immunological markers in reproductive failure. *Middle East Fertility Society Journal*, Vol.11, No.2, pp.119-126.
- Abusetta, A. M., Gamal, M. A. B., and Ben Saed, F. A., (2013). Incidence of cytomegalovirus infection among blood at Tripoli city, Libya. *J. Am. Sci*, Vol.9, No.11, pp 6-11.
- Acharya, D., Shrestha, S., Bogati, B., Sherchan, J. B., Karki, P., Yadav, A., Madhup, S.K., and Tuladhar, N. R., (2013). Immune status in infection by cytomegalovirus in women with bad obstetric history. *International Journal of Infection and Microbiology*, Vol.2, No.1, pp.3-6.
- Adams, M. J., Carstens, E. B., & Lefkowitz, E. J. (2012). Virus taxonomy. *Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 486-487.
- Adler, S.P., (2015). Prevention of Maternal–Fetal Transmission of Cytomegalovirus. *EBioMedicine*, Vol.2, No.9, pp. 1027–102.
- Adler, S.P and Nigro, G., (2013). Prevention of Maternal-Fetal Transmission of Cytomegalovirus. *Clinical Infectious Diseases*, 57(S4) , pp.189-192

- Ahmed, Z.K., (2013). Seroprevalence of Cytomegalovirus (CMV) in Women with Pregnancy Associated Problem. Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences , Vol.21, No.6, pp.2104-2107.
- AiLian, Y., FengXue,Z., and QingYu, H., (2000). Correlation of serum cytokine and TORCH infection with recurrent spontaneous abortion. Chinese Journal of Zoonoses, Vol.16, No.4, pp.44-46.
- Akinbami,A.A., Rabi, K.A., Adewunmi, A.A., Wright, K.O., Dosunmu, A.O., Adeyemo, T.A., Adediran.A., Osunkalu, V.O., (2011). Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies amongst normal pregnant women in Nigeria. International Journal of Women's Health , Vol.3,pp. 423–428.
- Al-azzawi, R.H.M.,(2012). Seroprevalence of Cytomegalovirus infection in Pre-Marital Women in some Baghdad hospitals. Iraqi Journal of Science, Vol. 53, No. 1, pp.40-45.
- Al-Baiati, H.A.M., Muhsin, M.A., and Jabbar, R.N., (2014). Seroprevalence of Human CytomegaloVirus (HCMV) in aborted women in Baghdad province. Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci, Vol.3, No.2, PP. 97-102.
- Al-Dabbagh, K. A., (2011). Detection of toxoplasma gondii IgM and cytomegalovirus IgM antibodies among blood donors in Mosul. Irq J Pharm, Vol. 11, No. 2, pp.85-87.
- AL-Jurani, A.H.H., (2014). Seroprevalence of Anti- Cytomegalovirus IgM , IgG antibodies among pregnant women in Diyala province. Diyala Journal for Pure Sciences, Vol.10, No.2, pp.83-87.
- Al-Khafaji, A.H., and Al-Zubaidi, K.I., (2010). Seroprevalence of Cytomegolovirus Infection among Aborted Women in Thi-Qar Governorate. J.Thi-Qar Sci. Vol.2, No.3, pp.20-26.

- Al-Mishhadani, J.I., Al-Janabi, A.U., (2008). Toxoplasmosis and Cytomegalovirus Infection among Aborted Women in Al-Anbar Governorate. *Al-Anbar Medicine Journal*, Vol.6, No.1, pp.88-97.
- Al-Shimmery, M.N., Al-Hilaly, H.A., and Al-khafaji, A.A., (2011). Seroprevalence of cytomegalovirus and toxoplasmosis in cases of miscarriages women in Al-Diwaniyah province. *QMJ* Vol.7, No.11, PP.160-168.
- Anshu, Arundhati, et al. "Interventions for the management of CMV-associated anterior segment inflammation." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8 (2017).
- Arai,Y., Tsuchida,T., Kosugi, I., Kawasaki, H., Meguro, S., Kinoshita, M., Baba, S., Maeda, M., Shinmura,Y., Tsutsui,Y., and Iwashita,T., (2012). Effects of intrapulmonary viral tropism and cytokine expression on the histological patterns of cytomegalovirus pneumonia, *Pathology International*, Vol.62, No.9, pp. 628–639.
- Azarpira, N., Haghghi, A.B., Pourjafar, M., and Shariat, A., (2010). Interleukin 10 Gene Polymorphism in Iranian Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Neurologica Taiwanica*, Vol. 19, No. 2, pp.107-111.
- Babayo, A., Thairu, Y., Nasir, I.A., and Baba, M.M., (2014). Serological Evidence and Sociodemographic Risk Factors of Recent Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women Attending a Tertiary Hospital in Maiduguri, Nigeria. *J Med Microbiol Infec Dis*, Vol.2, No.2, pp.49-55.
- Babon, J.J., Nicola, N.A., (2012).The biology and mechanism of action of suppressor of cytokine signaling.Growth Factors, Vol. 30, No. 4, pp.207-19.
- Bagheri, L., Mokhtarian, H., Sarshar, N., and Ghah-ramani, M., (2012). Seroepidemiology of Cytomegalovirus Infection during Pregnancy in

Gonabad, East of Iran: A Cross-Sectional Study. *Journal of Research in Health Sciences*, Vol. 12, No.1, pp. 38-44.

- Barah,F., (2012). Prevalence of herpes simplex types 1 and 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, and immunoglobulin G antibodies among female university students in Syria. *Saudi Med J* 2012; Vol. 33 (9): 990-994.
- Beltran, P. M.J., and Cristea, I.M., (2015).The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *HHS Public Access*, pp.1-26.
- Bennett, J.M., Glaser, R., Malarkey, W.B., Beversdorf, D.Q., Peng, J., and Kiecolt-Glaser, J.K., (2012). Inflammation and Reactivation of Latent Herpesviruses in Older Adults. *Brain Behav Immun*, Vol.26, No.5, pp.739–746.
- Berrien-Elliott,M.M, Wagner,J.A, Fehniger,T.A.,(2015). Human Cytokine-Induced Memory-Like Natural Killer Cells.*J Innate Immun* Vol.7,pp.563–571.
- Berry, V., and Madan, L.A.L., (2012). Primary Cytomegalovirus infection During Pregnant . *international Journal of Life Science and Pharma Research*, Vol. 2, No. 2, pp.1-3.
- Burke, H.G., Heldwein, E.E., (2015). Crestal structure of human cytomegalovirus glycoprotein B. *PLoS Pathog*, Vol.11, No.10, pp.1-21.
- Isakov, V.A, Arkhipova E. I, Isakov D.V. HIV infection: a guide for physicians. Saint Petersburg: SpetsLit, 2006;
- Krasnov V.V., Malysheva E.B. Cytomegalovirus infection. Nizhny Novgorod: Publishing house of the Novosibirsk State Medical Academy, 2004.

الخلاصة

الفايروس المضخم للخلايا البشري (HCMV) هو احدى الاصابات الفايروسية الشائعة في جميع انحاء العالم, يسبب اصابة شبه سريرية مدى الحياة في البالغين الاصحاء ويمثل السبب الرئيسي للعدوى الخلقية. وان الفيروس المضخم للخلايا له علاقة بالامراض المزمنة ويمكن ان يؤثر على الحالة المناعية للمريض. ولا يوجد علاج سوى علاجات الادوية المضادة للفايروسات.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى/كلية العلوم
قسم التقنية الاحيائية
الدراسة الصباحية

الفيرس المضخم للخلايا (CMV)

بحث تخرج مقدم الى

مجلس قسم التقنية الاحيائية/كلية العلوم/جامعة ديالى

وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في التقنية الاحيائية

من قبل

اشرقت حسين إبراهيم

أسماء صبري عبدالله

آية وليد احمد

عذراء فواز نجم

إيمان علي ياور

بإشراف

د. محمد عبد الدايم صالح

2020م – 1441هـ