

## بررسی شیوع آنتی‌بادی‌های ضد ویروس سایتومگال در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

دکتر مهناز آقایی پور<sup>۱</sup>، فروغ اعظم طرآبادی<sup>۲</sup>، دکتر مژگان شایگان<sup>۳</sup>، دکتر غلامرضا بابایی<sup>۴</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

عفونت با ویروس سایتومگال (CMV) یکی از عوارض انتقال خون می‌باشد که در افراد مبتلا به نقص ایمنی نظیر دریافت کنندگان پیوند، افراد تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، مبتلایان به ایدز، بیماران مبتلا به تالاسمی و نوزادان نارس مشکلاتی را ایجاد می‌نماید. با توجه به اهمیت این عفونت در دریافت کنندگان مکررخون و عفونت CMV به دنبال انتقال خون، نیز با توجه به گزارش‌های متعدد از شیوع آنتی‌بادی‌های ضد CMV در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، آنتی‌بادی‌های IgG و IgM ضد ویروس، در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که سابقه دریافت موارد متعدد خون داشتند در مقایسه با اهداکنندگان خون بررسی شده‌اند.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، آنتی‌بادی‌های ضد CMV (IgM و IgG) در سرم ۵۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور در مقایسه با ۱۰۴۰ فرد اهداکننده خون به روش الیزا مورد بررسی قرار گرفتند. جهت مقایسه نتایج بین گروه‌ها از نظر شیوع آنتی‌بادی‌ها از آزمون کای‌دو (Chi-square) استفاده گردید.

#### یافته‌ها

۴۵ نفر از بیماران طحال برداری شده و ۱۰ نفر طحال‌برداری نشده بودند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شیوع IgG ضد CMV در گروه شاهد ۸۹/۶ درصد و در گروه بیمار ۱۰۰ درصد می‌باشد که از نظر آماری فاقد اختلاف معنی‌دار می‌باشد. شیوع IgM ضد CMV در گروه شاهد ۰/۴ درصد و در کل بیماران ۹/۱ درصد می‌باشد که از نظر آماری دارای اختلاف معنی‌دار است ( $p < 0/001$ ). هم‌چنین به تفکیک شیوع این آنتی‌بادی در گروه بیماران طحال‌برداری شده ۳۰ درصد و در بیماران طحال‌برداری نشده ۴/۵ درصد می‌باشد.

#### نتیجه‌گیری

عدم اختلاف معنی‌دار بین شیوع IgG در گروه شاهد و بیماران، بیانگر شیوع بالای این عفونت است و لزوم کاربرد فرآورده‌های کم لکوسیت برای گیرندگان در معرض خطر را یادآور می‌شود. هم‌چنین اختلاف شیوع IgM در گروه بیماران طحال‌برداری شده و طحال‌برداری نشده بیانگر نقش طحال در پالایش عوامل عفونی و تولید IgM می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** تالاسمی ماژور، اهداکنندگان خون، آنتی‌بادی‌های ضد CMV

۱- مؤلف مسئول: متخصص آسیب‌شناسی تشریحی و بالینی - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران  
۲- کارشناس شیمی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران  
۳- PhD ایمنولوژی - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران  
۴- PhD آماریاتی - دانشیار دانشگاه تربیت مدرس

**مقدمه**

بیش از ۴۰ سال است که ویروس سایتومگال<sup>۱</sup> (CMV) به عنوان ویروس قابل سرایت به وسیله انتقال خون شناخته شده است (۱).

میزان آلودگی با این ویروس در کشورهای پیشرفته ۴۵ درصد و در کشورهای در حال توسعه تا ۱۰۰ درصد متغیر است (۲). افزایش شیوع آنتی بادی ضد CMV در بیماران مبتلا به تالاسمی مشاهده شده است و شیوع آن بر حسب سن، در مقایسه با گروه کنترل تفاوت دارد. نتایج برخی بررسی‌ها نشان داده‌اند که اکثر بیماران مبتلا به تالاسمی در ۵ سال اول زندگی به CMV آلوده شده‌اند (۳). مشخص گردید که بیماران تالاسمیک طی حیات خود در معرض خطر بالای عفونت CMV می‌باشند (۴).

طی مطالعات مختلف شیوع آنتی بادی‌های ضد CMV از ۴۲/۶ درصد تا ۹۷/۱۴ درصد متفاوت گزارش شده است. در مطالعه‌ای گزارش شده که شیوع این آنتی بادی‌ها در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با انتقال خون متعدد در مقایسه با گروه کنترل در همه سنین و در بیماران طحال برداری شده<sup>۲</sup> نسبت به بیماران دارای طحال بیشتر می‌باشد. انتقال CMV به وسیله خون در افراد فاقد صلاحیت ایمنی<sup>۳</sup> که از نظر سرمی منفی هستند، منجر به بیماری کشنده CMV می‌شود (۴-۸).

غربالگری اهداکنندگان برای آنتی بادی‌های ضد CMV و یا تزریق فرآورده‌های خونی که از نظر سرمی منفی هستند، روش ارجح برای تهیه خون ایمن از نظر CMV می‌باشد (۱). فرآورده‌های خونی تهیه شده از افراد با سرولوژی منفی باعث کاهش شیوع این عفونت به کمتر از ۷ درصد می‌شود. جهت جلوگیری از سرایت ویروس سایتومگال از طریق انتقال خون (TT-CMV)<sup>۴</sup>، استفاده از خون فیلتر شده ممکن است روش جنبی جایگزینی فرآورده‌های خونی با سرولوژی منفی باشد (۹). با توجه به انتقال عفونت CMV از طریق خون به ویژه در مصرف کنندگان مکرر فرآورده‌های خونی، هدف این مطالعه توصیفی، بررسی شیوع آنتی بادی‌های IgG و IgM ضد CMV در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و در مقایسه با اهداکنندگان خون در پایگاه انتقال خون تهران بوده است.

**مواد و روش‌ها**

در این مطالعه توصیفی ۵۵ بیمار تالاسمی ماژور شامل ۲۴ فرد مونث (۴۳/۶ درصد) و ۳۱ فرد مذکر (۵۶/۴ درصد)، ۴۵ نفر طحال برداری شده و ۱۰ نفر طحال برداری نشده در مقایسه با ۱۰۴۰ فرد اهداکننده سالم خون شامل ۸۱۱ فرد مذکر (۷۸ درصد) و ۲۳۰ فرد مؤنث (۲۲ درصد) در محدوده سنی مشابه با بیمارانی که به صورت تصادفی وارد این تحقیق شده بودند، تحت مطالعه قرار گرفتند. ۵ میلی لیتر نمونه خون محیطی از ۵۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به آزمایشگاه تشخیص طبی مرکزی سازمان انتقال خون، در مقایسه با ۱۰۴۰ فرد آلوده مراجعه کننده به پایگاه انتقال خون جهت اهدای خون، جداسازی سرم شده و تا زمان انجام آزمایش به روش الیزا (با استفاده از کیت آنتی بادی‌های IgG و IgM ضد CMV در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شده است).

جهت مقایسه نتایج بین گروه‌ها از نظر شیوع آنتی بادی‌ها از آزمون کای دو استفاده گردیده است.

**یافته‌ها**

یافته‌های این تحقیق نشان دادند؛ IgG ضد CMV در همه بیماران ۱۰۰ درصد و در ۸۹/۶ درصد از گروه شاهد مشاهده گردید و فقط ۱۰/۴ درصد از اهداکنندگان خون از نظر آنتی بادی سرمی، IgG ضد CMV منفی بوده‌اند. بررسی آماری نشان داد که بین دو گروه فوق اختلاف معنی‌داری مشاهده نشده است. IgM ضد CMV در ۹/۱ درصد از کل بیماران و ۰/۰۴ درصد از اهداکنندگان خون مثبت مشاهده شد که از نظر آماری دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد (p<۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۱).

در گروه بیماران به تفکیک برحسب برداشت یا عدم برداشت طحال، مشخص گردید که شیوع IgM ضد CMV در گروه بیماران طحال برداری شده ۳۰ درصد و در گروه بیماران طحال برداری نشده ۴/۵ درصد می‌باشد که از این نظر اختلاف معنی‌دار است (p<۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۲).

1- Cytomegalovirus

2- Splenectomized

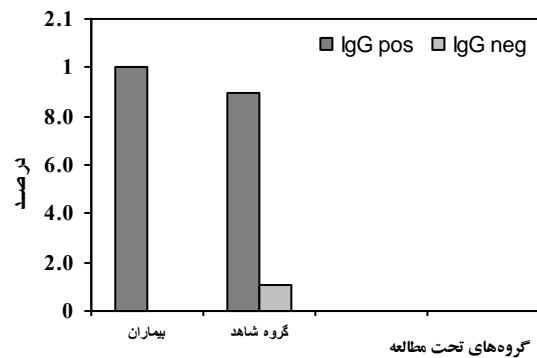
3- Immunocompromized

4- Transfusion – Transmitted Cytomegalovirus

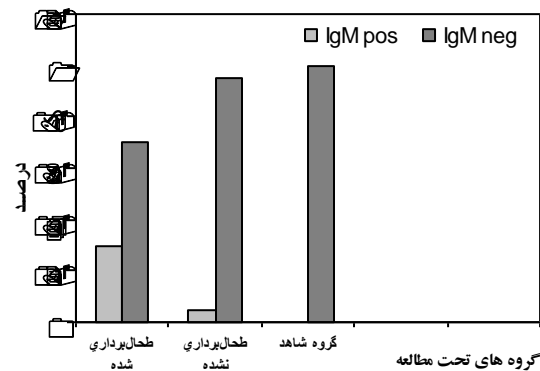
آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تا سال‌ها در خون باقی می‌مانند (۱۰).

افزایش ۴ برابر IgG یا حضور IgM ضد CMV، بیانگر عفونت ویروسی فعال است که در تشخیص بیماری حایز اهمیت می‌باشند. آنتی‌بادی ایجاد شده در سرم از آلودگی به عفونت مجدد با سوش قبلی سرم جلوگیری می‌کند اما از فعال شدن عفونت ویروسی نهفته یا ابتلا به سوش جدید ویروس جلوگیری نمی‌نماید. اگر چه آنتی‌بادی‌ها از شدت بیماری می‌کاهند و ایمونوگلوبولین‌ها در پیشگیری بیماری مؤثرند اما پیشرفت بیماری CMV در بیمارانی که از نظر آلودگی سرمی مثبت می‌باشند، بیانگر نقش ثانویه ایمنی هومورال در مقابله با این پاتوژن است (۱۱).

یافته‌های مطالعه حاضر، مؤید نتایج سایر محققین مبنی بر شیوع نسبتاً زیاد آنتی‌بادی‌های ضد CMV در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می‌باشد. در مطالعه بر روی ۳۹ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که سابقه انتقال خون متعدد داشته‌اند، طی سه سال متوالی، شیوع آنتی‌بادی کلی ضد CMV به ترتیب ۷۶/۹ درصد، ۸۲ درصد و ۷۴/۳ درصد گزارش شده‌اند. بیماران مذکور فاقد عوارض بالینی بوده و در برخی از آن‌ها الگوی آنتی‌بادی از موارد مثبت به منفی و برعکس تغییر نموده است (۱۲). در مطالعه دیگری در ۲۹ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور، ۴۲/۶ درصد از بیماران در معرض CMV قرار گرفته‌اند (۴). گرچه شیوع آنتی‌بادی‌های IgG ضد CMV در بیماران ایرانی بیشتر می‌باشد اما از نظر شیوع آنتی‌بادی‌های مذکور در بین اهداکنندگان خون نیز مشخص گردید که شیوع این آنتی‌بادی‌ها در اهداکنندگان ایرانی (۸۹/۶ درصد) در مقایسه با اهداکنندگان خون در شمال غربی تایلند (۹۳/۳۱ درصد) کمتر است (۱۳). در حالی که در مقایسه با اهداکنندگان خون در فرانکفورت که شیوع آنتی‌بادی‌های کلی ضد CMV در آن‌ها (۶۳/۷ درصد) گزارش شده است، بیشتر می‌باشد (۱۴). این امر بیانگر اختلاف شیوع عفونت با این ویروس در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه است. با توجه به آن که شیوع آنتی‌بادی IgG ضد CMV در



نمودار ۱: فراوانی موارد مثبت و منفی CMV-IgG در گروه شاهد و بیماران



نمودار ۲: فراوانی نسبی موارد مثبت و منفی CMV-IgM در گروه شاهد و بیماران طحال‌برداری نشده

### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که شیوع آنتی‌بادی IgG ضد CMV در جمعیت اهداکنندگان خون و بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، به‌عنوان مصرف‌کننده‌های مکرر فرآورده‌های خونی، بالا و تقریباً مشابه بوده اما بروز عفونت حاد با توجه به شیوع بالاتر IgM ضد CMV، در بیماران به‌ویژه در بیماران فاقد طحال نسبت به بیماران دارای طحال بیشتر می‌باشد.

CMV پس از ورود به بدن پاسخ ایمنی ایجاد می‌نماید، آنتی‌بادی‌های IgM در اوایل دوره عفونت و آنتی‌بادی IgG ضد CMV طی یک‌ماه بعد از عفونت به حداکثر میزان خود می‌رسند که آنتی‌بادی اخیر، عمدتاً از زیر گروه IgG1 و IgG3 می‌باشد. آنتی‌بادی‌های تثبیت‌کننده کمپلمان سریع‌تر از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده<sup>۱</sup> به حداکثر مقدار خود می‌رسند ولی به مرور زمان غلظت آن‌ها کاهش یافته و به‌مقادیر غیرقابل تشخیص می‌رسند. درحالی‌که

1- Neutralizing

به عفونت CMV هستند، ضمن این که این اختلاف می تواند بیانگر نقش طحال به عنوان فیلتر میکروارگانسیم ها باشد. مطالعات گسترده ای جهت تعیین میزان عفونت با CMV و تعیین شیوع آنتی بادی های ضد CMV در جمعیت های مختلف افراد سالم از نظر سطوح مختلف اقتصادی- اجتماعی و مصرف کنندگان متعدد فرآورده های خونی و بیماران فاقد صلاحیت ایمنی در معرض خطر ابتلا به TT-CMV لازم است، هم چنین با توجه به شیوع بالای آنتی بادی های IgG ضد CMV در اهداکنندگان خون شاید بتوان پس از تعیین عیار این آنتی بادی ها در سرم آنان برحسب unit/ml و تغلیظ آنها، اقدام به تهیه ایمونوگلوبولین های ضد CMV جهت پیشگیری از ابتلا به عفونت مذکور در گیرندگان فرآورده های خونی در خطر ابتلا به TT-CMV نمود.

مطالعه حاضر بین دو گروه افراد سالم و بیمار تفاوت آشکاری ندارد، احتمالاً این امر بیانگر شیوع بالای آلودگی با این ویروس در جامعه ما می باشد. لذا استفاده از فرآورده های خونی فیلتر شده و کم لکوسیت جهت بیماران در معرض خطر ضروری به نظر می رسد.

در مطالعه حاضر مشخص گردید که بین شیوع آنتی بادی های IgG ضد CMV در گروه بیماران فاقد طحال و دارای طحال اختلاف معنی داری وجود دارد که این نتیجه نیز مشابه نتیجه به دست آمده بین ۲۸۷ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور و ۱۲۲۰ فرد سالم در سال ۱۹۸۹ است، ضمن این که شیوع این آنتی بادی در بیماران طحال برداری نشده بیشتر می باشد (۷). لذا می توان نتیجه گرفت بیماران تالاسمیک به ویژه بیماران طحال برداری شده در خطر ابتلا

#### منابع

- 1- Reesink HW, Engelfriet CP, Tegtmeier GE, O'Riordan J, Eglin R: International forum; Prevention of post-transfusion cytomegalovirus: leukoreduction or screening? *Vox. Sang*, 2002, 83 (1) P:72-87.
- 2- Cecil .R, Goldman. L, Bennett. JC: Cecil text book of medicine. 20<sup>th</sup> ed , 1996, W.B. Saunders, Philadelphia: 1770-6.
- 3- Murray . D: Medical microbiology herpesviruses, 1990: 446-529.
- 4- Baronciani D, Angelucci E, Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Durazzi SM: Cytomegalovirus infections in thalassemic patients after bone marrow: Bone marrow transplant .1990 5(3): 167-72.
- 5- Hwang KC, Hsieh KH, Chen BW, Lin KH: Immunologic and virologic status of multi-transfused thalassemic patients *Zhonghua. Min.Guo Wei -Shang Wu Ji Mian Yi Xue Zazhi*, 1990, 23 (1) :19-26 (Abstract).
- 6- Gargouri J, Elleuch H, Karray H, Pekik H, Hammani A: Prevalence of anti-CMV antibodies in blood donors in the Sfax region (value in blood transfusion) *Tunis. Med*, 2002, 78(8-9): 512-7 (Abstract).
- 7- Germentis A, Politis C: Thalassemic patients are at high risk for transfusion-transmitted CMV infections *Acta. Hematol*, 1989, 82(2): 57-60.
- 8- Roback J.D: CMV and blood transfusion *Rev Med Virol*, 2002, 12(4) :211-9.
- 9- Bowden RA: Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995, 9(1):155-66.
- 10- CMV Related immuno Pathology monographs in virology. Vol :21 ,1998.Karger.
- 11- Nigro G, Lionetti P, Digilio G, Multari G, Vania A, Midulla M: Viral infections in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major: the predominant role of cytomegalovirus. *Transfusion*, 1990 Nov-Dec, 30 (9): 808-13.
- 12- Choudhury N, Saraswat S ,Naveed M: Serological monitoring of thalassemic major patients for transfusion associated viral infection .*Indian J.med Res*, 1998 Jun,107:163-8.
- 13- Urwijitaroon Y,Teawpatanataworn S,Kitjareontarm A: Prevalance of CMV antibody in Thai-northeastern blood donors . *Southeast.Asian JTrop.med public Health*, 1993, 24,suppl 1: 180-2 (Abstract).
- 14- Albert S, Kuhl p, Sibrowski W, Seidl S, Doerr WH: Significance of CMV in blood donation. *Infusionstherapie*, 1990 Feb, 17(1):48-56.

## Detection of serologic prevalence of anti-CMV antibodies in thalassemia major patients and blood donors

Aghaeipour M<sup>1</sup>., Tarabadi F.A<sup>1</sup>., Shaeigan M<sup>1</sup>., Babae G.R<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center

<sup>2</sup>Tarbiat Modarres University, Tehran

### Abstract

#### **Background and Objectives**

Cytomegalovirus (CMV) infection has been recognized as a complication of blood transfusion. Transfusion-related CMV infection produces dramatic problems in immunocompromised patients including organ transplantation recipients, AIDS patients under immunosuppressive therapy, thalassemia major patients, and premature neonates. Regarding the importance of this infection in multitransfused patients and differences in prevalence of transfusion – related CMV infection in various reports, especially in thalassemia major patients, we decided to detect and compare the prevalence of CMV antibodies in thalassemia patients and blood donors.

#### **Materials and Methods**

In this study we detected anti-CMV antibodies (IgG, IgM) by Elisa technique. We tested these antibodies in 55 thalassemia major patients (45 non-splenectomized and 10 splenectomized) and 1040 healthy donors.

#### **Results**

Our results showed that anti-CMV IgG antibody was positive in 89.6% of control group and 100% of thalassamic group, thus indicating of no significant difference in these two groups. Anti-CMV IgM antibody was positive in 0.04% of control group and in 9.1% of thalassemic group showing a significant difference. The prevalence of this antibody was respectively 30% and 4.5% in splenectomized and non-splenectomized groups of patients.

#### **Conclusions**

Absence of significant difference of anti-CMV IgM antibody in patient and control group reflected high frequency of this infection in our population and also the importance of the use of leukocyte free products for high risk blood recipients. Moreover, the significant difference in anti-CMV IgM antibody in splenectomized and non-splenectomized patient groups is related to the role of spleen in clearance of infectious agents and production of IgM antibody in this organ

**Key words:** Cytomegalovirus (CMV), Thalassemia major, Elisa, Blood donor, Anti-CMV antibodies