خون
فصلنامه پژوهشی
بهار ۸۴ دوره ۲ شماره ۳

# بررسی شیوع آنتی‌بادی IgG پارووویروس B19 دربیماران هموفیل مراجعه‌کننده به مرکز بیماری‌های خاص شیراز

دکتر محمود محمودیان شوشتری[۱]، محمد نبی فروغی[۲]، دکتر رسول همکار[۳]

## چکیده

### سابقه و هدف

پارووویروس B19 عامل بیماری پنجم (Erythema infectiosum) در بچه‌ها می‌باشد. ویروس B19 فاقد غشای لیپیدی است و نسبت به بیشتر عوامل فیزیکوشیمیایی مقاوم می‌باشد. در بیماران هموفیل که محصولات خونی دریافت می‌کنند، احتمال انتقال عفونت ویروس زیاد است. این مطالعه به‌منظور بررسی شیوع آنتی‌بادی IgG پارووویروس B19 در بیماران هموفیل انجام شده است.

### مواد وروش‌ها

این پژوهش به‌صورت مقطعی و توصیفی انجام شد. جهت بررسی شیوع آنتی‌بادی IgG علیه پارووویروس B19 در بیماران هموفیل A یاB یا بیماران فون‌ویل براند، ۱۸۰ بیمار هموفیل به‌روش الایزا آزمایش شدند. نتایج به‌دست آمده با ۴۰۰ نمونه کنترل (اهداکننده خون مذکر و بچه‌های مذکر) که از نظر سنی با بیماران سازگار بودند، مقایسه گردیدند. اطلاعات جمع‌آوری شده به‌وسیله نرم‌افزار آماری SPSS۱۰/۱۰ و آزمون آماری کای‌دو (Chi-square) تجزیه و تحلیل شدند.

### یافته‌ها

شیوع آنتی‌بادی IgG در بیماران هموفیل ۷۴٪ و در گروه کنترل ۵۶/۵٪ بود($p<۰/۰۰۱$). بیماران هموفیل که جهت درمان، داروهایی مثل فاکتور هشت متراکم، پلاسمای تازه منجمدشده یارسوب کرایو استفاده می‌نمودند، (باتوجه به‌این‌که محصول قبلاً باروش Solvent/Detergent یا با روش پاستوریزاسیون، ویروس‌زدایی شده) هیچ اختلافی از نظر شیوع آنتی‌بادی نشان ندادند.

### نتیجه گیری

مشاهدات نشان می‌دهد که پارووویروس B19 می‌تواند از طریق محصولات خون متناوباً انتقال یابد. بنابراین روش‌های ویروس‌زدایی موجود قادر نیستند مانع از انتقال عفونت B19 شوند.

**کلمات کلیدی:** پارووویروس B19، هموفیلی، ویروس‌زدایی، محصول پلاسمایی

---

۱- مؤلف مسؤول: PhD ویروس‌شناسی بالینی- استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۲- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون- مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
۳- PhD ویروس‌شناسی بالینی- استادیار دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقاتی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

پارووویروس B19 انسانی، یک ویروس DNA دار تک رشته‌ای، فاقد غشای لیپیدی و عضو خانواده پارووویریده می‌باشد. سندرم‌های بالینی ایجاد شده توسط این ویروس، اریتم عفونی (بیماری پنجم)، هیدروپس فتالیس، بحران آپلاستیک زودگذر، راش پوستی، دردهای مفصلی و آرتریت است (۱).

ویروس B19 نسبت به بیشتر عوامل فیزیکی شیمیایی مقاوم است و بیشتر از طریق دستگاه تنفس قابل انتقال می‌باشد (۴، ۳، ۲). در حال حاضر، ویروس‌زدایی مشتقات پلاسمایی خون قادر به جلوگیری از انتقال ویروس نمی‌باشد و ممکن است در گیرندگان خون سبب ایجاد عفونت شود. بیماران هموفیل که محصولات پلاسمایی خون را به‌طور مرتب دریافت می‌کنند، در معرض خطر عفونت ویروس B19 هستند(۸-۵). راش پوستی، دردهای مفصلی و آرتریت که احتمالاً ناشی از شکل‌گیری کمپلکس‌های ایمنی داخل عروقی است، در بیماران هموفیل دیده می‌شود. در این مطالعه جهت بررسی شیوع آنتی‌بادی IgG ویروس B19 در بیماران هموفیل A یا B یا فون‌ویل‌براند، حدود ۱۸۰ بیمار هموفیل مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص در شیراز آزمایش شدند. نتایج به‌دست آمده با ۴۰۰ نمونه کنترل شامل ۳۶۵ نفر از اهداکنندگان خون مذکر و۳۵ کودک مذکر که از نظر سنی با بیماران سازگار بودند، مقایسه گردیدند.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت مقطعی و توصیفی انجام شد. در فاصله زمانی بین شهریور ۱۳۸۰ لغایت شهریور ۱۳۸۱ از بیماران هموفیل A، B و فون‌ویل‌براند با محدوده سنی ۱تا ۴۵ سال (میانگین سنی ۲۳ سال) که جهت دریافت فرآورده‌های پلاسمایی به مرکز بیماری‌های خاص شیراز در استان فارس مراجعه می‌کردند، به میزان ۵ میلی‌لیتر خون جمع‌آوری شد. پس از سانتریفوژ و جدا کردن سرم از لخته بلافاصله سرم‌ها در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. کلیهٔ مشخصات بیماران شامل نام و نام خانوادگی، سن، جنس و نوع فرآورده‌های دریافتی در فرم‌های مخصوص حین نمونه‌برداری ثبت شدند. در این مطالعه ۱۸۰ بیمار از کل بیماران مراجعه کننده انتخاب شدند (هموفیل A ۱۲۰ بیمار، هموفیل B ۵۰ بیمار و فون‌ویل‌براند ۱۰ بیمار).

از اهداکنندگان خون با محدوده سنی ۱۸ تا ۵۰ سال (میانگین سنی ۳۹ سال) و پسر بچه‌ها با محدوده سنی ۱ تا ۱۸ سال به‌عنوان گروه کنترل، ۵ میلی‌لیتر خون جمع‌آوری گردید. پس از سانتریفوژ و جدا کردن سرم‌ها، نمونه‌ها در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سرم بیماران و هم‌چنین نمونه‌های کنترل در دو گروه A و B تقسیم شده و سپس میزان آنتی‌بادی IgG ویروس B19 با استفاده از کیت الایزا (شرکت LBL هامبورگ، آلمان) اندازه‌گیری شد. اطلاعات جمع‌آوری شده به‌وسیله نرم‌افزار SPSS۱۰/۱۰ وارد رایانه شد و با استفاده از آزمون کای‌دو مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

در این مطالعه از سال ۱۳۷۶ به بعد بیماران هموفیل A و فون‌ویل‌براند، با فاکتور VIII متراکم که از منابع مختلف تهیه شده بودند (DVI Kate بایر آمریکا، Cmbh فارمابیوتست آلمان، M-Octonative فارماسیا سوئد) و هم‌چنین رسوب کرایو و پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) درمان شده بودند.

بیماران هموفیل B اکثراً با فاکتور IX که از منابع مختلف تهیه شده بود (فاکتور Nanotive IX فارماسیا سوئد، فاکتور Alma IX بیاگینی ایتالیا) و یا رسوب کرایو یا پلاسمای تازه منجمد شده (FFP) درمان شده بودند.

براساس میزان فاکتور انعقادی مصرف شده در میان بیماران هموفیل، بیماران به سه گروه درمانی تقسیم شدند. گروه اول بیمارانی که هیچ درمانی دریافت نکرده‌اند و یا کمتر از ۵ تزریق درمانی در سال داشته‌اند. گروه دوم بیماران با درمان کم که این گروه زمان نیاز به فاکتور انعقادی، با آن درمان شده و کمتر از ۱۰ تزریق درمانی در سال داشته‌اند. گروه سوم بیمارانی که شدیداً جهت جلوگیری از بروز بیماری تحت درمان بوده و در سال بیشتر از ۱۰ تزریق جهت درمان داشته‌اند.

## یافته‌ها

جدول ۱ میزان شیوع آنتی‌بادی B19 IgG را در بیماران هموفیل مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص شیراز و هم‌چنین گروه کنترل نشان می‌دهد. همان‌طور که در جدول

مشخص است، شیوع B19 IgG در بیماران (۷۴٪) در مقایسه با گروه کنترل (۵۶/۵٪) بالا است (p<۰/۰۰۱).

در این مطالعه هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری بین بیماران (هموفیل A، هموفیل B یا فون‌ویل‌براند) مشاهده نشد. از طرفی اختلاف معنی‌دار بین گروه بیمار و گروه شاهد نشان می‌دهد که خطر بسیار بالایی در رابطه با انتقال عفونت ویروس از طریق فرآورده‌های انعقادی مشتق از پلاسما وجود دارد.

جدول ۲ شیوع B19 IgG را در بیماران هموفیل با درمان‌های مختلف نشان می‌دهد. بیماران با درمان کم دارای خطر کمتری در مقایسه با بیماران با درمان زیاد، هستند (p<۰/۰۰۰۰۲). در مطالعه ما بیشتر کودکان با هموفیلی شدید که فاکتور VIII متراکم و یا پلاسمای تازه منجمد شده و یا رسوب کرایو زیادی را جهت پیشگیری و عود بیماری استفاده می‌نمودند، از نظر وجود B19 IgG مثبت بودند.

**جدول شماره ۱: شیوع آنتی‌بادی B19 IgG در بیماران هموفیل و گروه کنترل**

| | کل نمونه | تعداد نمونه مثبت |
|---|---|---|
| **هموفیل A** | ۱۲۰ | ۸۹ (۷۴) |
| **هموفیل B** | ۵۰ | ۳۷ (۷۴) |
| **فون‌ویل براند** | ۱۰ | ۷ (۷۰) |
| **جمع** | ۱۸۰ | ۱۳۳ (۷۴) |
| **گروه کنترل** | ۴۰۰ | ۲۲۶ (۵۶/۵) |

**جدول شماره ۲: ارتباط بین شیوع آنتی‌بادی B19 IgG ومقدار فاکتورانعقادی مصرف شده در درمان بیماران**

| | تعداد نمونه مثبت | تعداد نمونه منفی |
|---|---|---|
| **بیمارانی‌که درمان نشده‌اند** | ۰ | ۳ (۱۰۰) |
| **درمان کم** | ۱۰ (۵۵) | ۸ (۴۵) |
| **درمان زیاد** | ۱۲۳ (۷۷) | ۳۶ (۲۳) |
| **جمع** | ۱۳۳ (۷۴) | ۴۷ (۲۶) |

## بحث

در این مطالعه شیوع B19 IgG در بیماران، کمتر از میزانی است که در بیماران هموفیل هلندی (Dutch) گزارش شده است. شیوع آنتی‌بادی B19 IgG در بیماران هلندی ۹۳٪ و در گروه کنترل ۶۱٪ می‌باشد (۹). شیوع پایین B19 IgG در بیماران هموفیل در مطالعه ما در مقایسه با بیماران هموفیل کشور هلند شاید به دلیل تعداد کم بیماران باشد که از یک منطقه جغرافیایی خاص (شیراز) انتخاب شده‌اند.

مک اومیش و همکاران مطالعه‌ای را در رابطه با وجود B19 DNA در اهداکنندگان خون انجام داده‌اند. آن‌ها گزارش کردند که به روش PCR از هر ۳۳۰ اهداکننده، یک نفر از نظر B19 DNA مثبت است در صورتی‌که در زمان شیوع فصلی، ازهر ۲۶۰ اهداکننده یک‌نفرمثبت می‌باشد(۱۰).

گروهی دیگر از محققین در مطالعات خود وجود ژنوم ویروس را در فاکتورهای انعقادی متراکم مشتق شده از پلاسماهای زیاد (Large-pool) بررسی نمودند. آن‌ها گزارش کردند که از مجموع ۲۰ گروه از فاکتورهای انعقادی متراکم مشتق شده از پلاسما که با روش Solvent/Detergent ویروس‌زدایی شده بودند، حدود ۶ گروه از نظر B19 DNA مثبت بودند (۱۱). همین مطالعه به وسیله کونی‌باور و همکارانش نیز انجام گردید. آن‌ها نشان دادند از مجموع ۲۵ گروه از فاکتورهای انعقادی تهیه شده، ۹ گروه از نظر وجود B19 DNA به روش PCR مثبت هستند، هم‌چنین این افراد نیز گزارش کردند که در فرآورده‌های انعقادی ویروس‌زدایی نشده با خلوص کمتر و هم‌چنین محصولات انعقادی که با روش کروماتوگرافی خالص شده‌اند، DNA ویروس نیز وجود دارد (۱۲).

در این مطالعه به‌دلیل این‌که تمامی بیماران از همه محصولات انعقادی به نسبت‌های مختلف استفاده کرده بودند قادر به تفکیک بیماران براساس نوع فاکتور انعقادی مصرف شده نبودیم لذا بیماران براساس میزان فاکتور انعقادی مصرف شده به ۳ گروه درمانی با درمان زیاد، درمان کم و بیمارانی که درمان نشده بودند، تقسیم شدند.

بیماران هموفیل که فاکتور VIII متراکم و یا پلاسمای تازه منجمد شده و یا رسوب کرایو را جهت درمان مصرف

کرده بودند، هیچ‌گونه اختلافی در استفاده از فرآورده‌هایی که با روش پاستوریزاسیون و یا روش حرارتی ویروس زدایی شده بودند، نشان ندادند.

در موارد کمیاب، عفونت B19 سبب بیماری شدید و یا مزمن در بیمارانی که دچار نقص سیستم ایمنی هستند، می‌شود. بیماران هموفیل و یا بیماران لوسمی که از نظر HIV مثبت هستند از این گروهند (۱۳). یافته‌های مطالعه ما همراه با سایر گزارش‌های محققین دیگر نشان می‌دهد که عفونت پارووویروس B19 متناوباً می‌تواند از طریق محصولات خون منتقل شود. لذا در این رابطه باید اقداماتی صورت گیرد که خطر انتقال ویروس B19 در محصولات انعقادی کاهش یابد. روش نانوفیلتراسیون روش جدیدی است که امکان حذف ویروس‌های مقاوم بدون پوشش و هم‌چنین پریون‌ها را در محصولات انعقادی متراکم، به‌خصوص فاکتور IX متراکم، فراهم می‌سازد (۱۴). با این روش، ایمنی و سلامت محصولات از نظر انتقال عوامل عفونی ناشناخته به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از جناب آقای دکتر سقراط فقیه‌زاده، دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس که در امر تجزیه و تحلیل نتایج راهنمایی‌های لازم را مبذول داشته‌اند و هم‌چنین جناب آقای دکتر سید اردشیر تراب جهرمی مدیر کل پایگاه منطقه‌ای آموزشی انتقال خون شیراز که در زمینه استفاده از آزمایشگاه پایگاه همکاری لازم را نموده‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

## منابع

1- Anderson L J, Young NS, *et al*. Monographs in virology (Human parvovirus B19). Switzerland, 1997; 20: 17-130.
2- Solheim BG, Rollag H, Svennevig J L, *et al*. Viral safety of solvent/detergent treated pooled plasma. Transfusion 2000; 40: 84-90.
3- Just B, Lefevre H. Detection of parvovirus B19 DNA in solvent/detergent plasmas. Vox 2002: 83-167.
4- Zakrzewaka K, Azzi A, *et al*. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovium of patients of patients with hemophilic arthritis, Medicom. International 2002; 10(1): 16-17.
5- Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoisis. Blood. Reviews 1995: 176-182.
6- Schmidt I, Bliimel J, Seitz H, *et al*. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. Vox. 2001; 81: 228-235.
7- Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, Aziz A, Morfini M. Eliminating parvovirus B19 from blood products. Lancet 1994; 345: 798.
8- Rogni MV, Roch WC. Parvovirus B19 infection in patients with hemophilia. Transfusion 1996; 36: 238-241.
9- Mauser-Bunschoten EP, Zaaijer HL, van Drimmelen, AAJ, *et al*. High prevalence of parvovirus B19 IgG antibodies among dutch Hemophilia patients. Vox Sang 1998; 74: 225-227.
10- McOmish F, Yap PL, Jordan A. Detection of parvo B19 in donated blood: Amodel system for screening by polymerase chain reaction. J. Clin. Microbiol, 1993; 31: 325-328.
11- Lefrere JJ, Mariotti M, Thauvin M. B19 Parvovirus DNA in solvent/detergent-treated antihaemophilia concentrates. Lancet, 1994; 343: 211-212.
12- Koenigbauer L, Eastlund T, John W. Clinical illness due to Parvovirus B19 infection after injection of solvent/detergent treated pooled plasma. Transfusion 2000, 40: 1203-1206.
13- Naides S I, Howarde E J, Swack NS, True CA. Parvovirus B19 infection in human immunodeficiency virus type-1 infected persons failing or intolerant to zidovudine therapy. J. Infect Dis, 1999; 168: 101-105.
14- Burnouf-Radosevich, M, Appourchaux P, Huart J.J. Nanofiltration, a new specific-virus elimination method applied to high-purity factor IX and factor XI concentrates. Vox Sang. 1994; 67: 132-138.

# High prevalence of parvovirus B19 IgG antibody among hemophilia patients attending Shiraz Center for Special Diseases

***Mahmoodian Shooshtari M.[1], Forughi M.N.[1], Hamkar R.[2]***

*[1]Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center*
*[2]School of Public Health and Institute of Public Health, Tehran University of Medical Sciences*

## Abstract

***Background and Objectives***
Human Parvovirus B19, the causative agent of fifth disease in childhood, lacks lipid envelop and is resistant to many physicochemical agents. B19 is a potential risk to hemophiliac patients receiving blood products.

***Materials and Methods***
The present research is a descriptive and cross-sectional study. To determine the prevalence of the corresponding antibody in patients with hemophilia A or B or Von Willbrand's disease, we tested 180 hemophilia patients for anti B19 IgG. The results were compared with those of 400 age-matched controls subjects (male blood donors and children). SPSS version 10 and Chi-squar were used for data analysis.

***Results***
The overall prevalence of B19 IgG in the hemophilia patients was 74% (133/180) and in the control 56.5% (226/400, $p<0.001$).

***Conclusions***
These observations demonstrate that parvovirus B19 is frequently transmitted by blood products. Existing virus-inactivating methods do not prevent transmission.

***Key words:*** Parvovirus B19, Hemophilia, Viral inactivation, Plasma product

*Correspondence:* Mahmoodian Shooshtari M., IBTO-Research Center
Tel.: (+9821) 8601583; Fax : (+9821) 8601580
E-mail: *shooshtari@ibto.ir*