

## ردیابی واحدهای خون از گیرندگان تا اهداکنندگان آنها: نتایج مطالعه یک ردیابی اهداکننده برای بروز هپاتیت B در یک گیرنده خون

دکتر صدیقه امینی کافی آباد<sup>۱</sup>، دکتر علی طالبیان<sup>۲</sup>، دکتر علی اکبر پور فتح الله<sup>۳</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

هپاتیت پس از انتقال خون در صورتی رخ می دهد که اهداکنندگان خون در هنگام اهدا در مرحله قبل از تغییرات سرمی، مرحله آغاز بهبودی و ابتلا به عفونت مزمن هپاتیت B، دارای سطح بسیار پایین HBsAg در خون باشند.

#### مورد

در دی ماه ۱۳۸۲، یک مورد تغییرات سرمی هپاتیت B در یک دریافت کننده خون، به سازمان انتقال خون ایران (IBTO) گزارش شد، بیمار دو واحد گلوبول قرمز متراکم دریافت کرده بود. برنامه ردیابی اهداکننده (Trace back) جهت یافتن اهداکنندگانی که در انتقال عفونت ویروسی می توانستند دخیل باشند اجرا شد.

#### نتیجه گیری

اهداکنندگان و بیمار از نظر HBsAg و Anti-HBc IgM مثبت نبودند. بنابراین عفونت در زمان فوق یا عفونت با ویروس هپاتیت B در ۶ ماه اخیر برای آنان نمی توانست مطرح باشد. این گزارش شرحی از یک ردیابی موفق اهداکننده و مستندات دقیق و مناسب است.

**کلمات کلیدی:** ردیابی اهداکننده، انتقال خون، هپاتیت B

۱ - مؤلف مسؤؤل: متخصص آسیب شناسی تشریحی و بالینی - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

۲ - متخصص آسیب شناسی تشریحی و بالینی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

۳ - PhD ایمونولوژی - دانشیار دانشگاه تربیت مدرس و مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

**گزارش نمونه‌ای از ردیابی اهداکننده<sup>۱</sup>**

نتایج آزمایش های اهداکننده اول که خانمی ۵۲ ساله، متأهل و از اهداکنندگان مستمر بود در جدول ۲ ذکر شده است.

**جدول ۲- نتایج آزمایش های سرولوژیک هپاتیت B**

## اهداکننده اول

HBsAg	Negative
HBsAb	Negative
HBcAb	Negative
HBcAb(IgM)	Negative
HBeAg	Negative
HBeAb	Negative

نتایج آزمایش های اهداکننده دوم که آقای ۳۶ ساله و متأهل بود در جدول ۳ ذکر شده است:

**جدول ۳- نتایج آزمایش های سرولوژیک هپاتیت B**

## اهداکننده دوم

HBsAg	Negative
HBsAb	Positive (>150 IU/L)
HBcAb	Positive
HbcAb (IgM)	Negative
HBeAg	Negative
HBeAb	Negative

با توجه به جداول ۱ و ۲ لزومی به انجام آزمایش های مولکولی نبود.

در تاریخ ۸۲/۱۰/۶ طی نامه‌ای از مرکز مدیریت بیماری‌ها، یک نمونه انتقال هپاتیت B از طریق خون به سازمان انتقال خون ایران گزارش شد. در نامه اعلام شده بود که بیمار در تاریخ ۸۲/۴/۱۹ در زمان بستری در یک بیمارستان در تهران دو واحد خون دریافت نموده است. شماره‌های اهدا به‌طور کامل ذکر شده بود. در شهریور ماه بیمار دچار زردی شده و به عنوان هپاتیت حاد در بیمارستان بستری می‌گردد. آنزیم‌های کبدی (SGPT:1100) و بیلی روبین (Bil T:7, Bil D:4.5) افزایش یافته و در شهریور ماه HBsAg بیمار منفی و Anti-HBc مثبت گزارش شده است. آزمایش های غربالگری برای هپاتیت C و A نیز منفی بوده است. به دنبال پی گیری بیمار در آذر ماه ۸۲، آزمایش HBsAg بیمار مثبت گزارش شده (ولی آزمایشی مبنی بر تأیید آزمایش مذکور اعلام نشد) بیلی روبین (Bil T:1) و آنزیم کبدی (SGPT:300) هم چنان بالا گزارش شده است.

با دریافت گزارش مرکز مدیریت بیماری‌ها، بلافاصله توسط پایگاه تهران دو اهداکننده فراخوانده شدند. در آزمایشگاه نمونه جهت انجام آزمایش های سرولوژیک و در صورت لزوم آزمایش های مولکولی تهیه گردید. در شرح حال، اهداکنندگان در ماه اخیر هیچ‌گونه علائم بالینی دال بر هپاتیت نداشتند و سابقه تماس با بیمار مبتلا به هپاتیت را نیز ذکر نکردند. برای نمونه‌های دریافت شده، آزمایش ها با کیت‌های کارخانه Biorad و Diasorin طبق جدول ۱ انجام شد.

**جدول ۱- کیت های مورد استفاده در انجام آزمایش های**

## اهداکنندگان و بیمار مورد مطالعه

نام تست	نام کیت	کمپانی
HBsAg	MONOLISA Ag HBs PLUS	BIORAD
HBsAb	MONOLISA Anti-HBs 3.3	BIORAD
HBcAb	MONOLISA Anti- HBc	BIORAD
HBeAb/Ag	MONOLISA HBe	BIORAD
HBcAb(IgM)	ETI-CORE-IgMK PLUS	Diasorin

1- Trace back

در همان زمان از گیرنده خون نیز آزمایش ها به عمل آمد که نتایج آن در جدول ۴ ذکر شده است:

جدول ۴- نتایج آزمایش های سرولوژیک هپاتیت B در گیرنده خون

HBsAg	Negative
HBsAb	Positive (12 IU/L)
HBcAb	Positive
HbcAb (IgM)	Negative

با توجه به نتایج آزمایش ها و شرح حال بیمار، از پزشک فوق تخصص کبد و گوارش درخواست مشاوره شد که اعلام گردید: «در نامبرده هپاتیت B به دنبال تزریق خون مطرح نیست و خوشبختانه Hbc Ab IgM منفی است. هپاتیت C نیز مطرح نیست. آنچه که مد نظر است امکان هپاتیت اتوایمیون و یا ویروس های ناشناخته دیگر است. به هر حال بحث عفونت هپاتیت B منتقله از راه خون منتفی است.»

### بحث

هپاتیت پس از انتقال خون اولین بار در سال ۱۹۴۳ شرح داده شد. در سال ۱۹۶۰ در آلمان اولین بار اهداکنندگان خون با سنجش آنزیم های کبدی مورد غربالگری قرار گرفتند. بعد از شناخت ویروس هپاتیت B، از سال ۱۹۷۰ اهداکنندگان برای HBsAg آزمایش شدند و به این ترتیب هپاتیت پس از انتقال خون کاهش چشمگیری یافت (۱).

در طی سالها حساسیت کیت های HBsAg افزایش یافته ولی خطر احتمال انتقال عفونت با ویروس هپاتیت B کاملاً از بین نرفته است، آزمایش غربالگری جهت شناسایی عفونت HBsAg می تواند در ابتدای شروع عفونت<sup>۱</sup> در مرحله اولیه بهبودی<sup>۲</sup> در عفونت مزمن هپاتیت B با مقادیر

کم HBsAg در خون و در عفونت با فرم های موتانت ویروس هپاتیت B قابل شناسایی نباشند (۹-۲). بنابراین خطر انتقال عفونت در بین دریافت کنندگان خون و فرآورده های خون هم چنان وجود دارد، چنان که احتمال انتقال عفونت از طریق واحدهای منفی آزمایش HBsAg، یک مورد از هر شصت و سه هزار تا صد هزار انتقال خون برآورد می شود (۱۰،۳).

یکی از اصول مهم در شناسایی مواردی که آزمایش غربالگری منفی ولی احتمال انتقال عفونت وجود دارد مستندات موجود در پایگاه های انتقال خون، بانک خون بیمارستان و پرونده بیمار دریافت کننده خون و فرآورده های آن است که بررسی مراحل دریافت خون از اهداکننده تا مصرف آن در بالین بیمار را فراهم می سازد (۱۱،۱۲). این مستندات شامل شماره کیسه خون، تاریخ اهدا و مرکز انتقال است. در صورتی که اهداکننده در نوبت های بعدی اهدا یا به علت بیماری پس از اهدا خون که آزمایش های غربالگری منفی بوده و خون و فرآورده های واحد اهدایی به مصرف رسیده باشد، دارای آزمایش مثبت در یکی از آزمایش های غربالگری شده باشد، جهت ردیابی گیرنده خون<sup>۳</sup> لازم است کلیه مصرف کنندگان محصولات خون اهدایی مذکور، مورد بررسی و ارزیابی از نظر ابتلا به عفونت پس از انتقال خون قرار گیرند.

اگر گیرنده خون یا فرآورده های آن پس از دریافت مبتلا به یکی از عفونت های منتقله از راه خون شود، لازم است کلیه اهداکنندگان خون و یا فرآورده های آن از نظر ابتلا به عفونت تحت عنوان ردیابی اهداکننده مورد آزمایش قرار گیرند (۱۲).

عفونت با ویروس هپاتیت B پس از دریافت خون و فرآورده های خون ممکن است به عللی که ذکر گردید رخ دهد. پس اگر مانند بیمار اعلام شده، احتمال انتقال ویروس هپاتیت B از راه انتقال خون مطرح باشد باید اهداکنندگان خون فراخوانده شوند و مورد بررسی قرار گیرند.

1- Window phase  
2- Core window  
3- Look back

در سال ۱۹۹۸ مطالعه ای توسط جان گریوس<sup>۱</sup> و همکارانش منتشر شد که بیماری با دریافت مکرر خون و فرآورده های آن مبتلا به هپاتیت B شده و در مجموع با فرآورده های خون ۲۰۰ اهداکننده تماس داشته است. از ۲۰۰ اهداکننده، ۱۷۲ اهداکننده دارای نمونه زمان اهدا بودند که در مراکز انتقال خون نگهداری می شد و ۲۸ اهداکننده دیگر نیز دعوت و فراخوان شدند، فقط یک اهداکننده دارای تست HBV DNA (PCR) مثبت در زمان اهدا خون بود که در همان زمان برای HBsAg و Anti-HBc منفی بود. بنابراین مطرح شد که حتی آزمایش Anti-HBc نمی توانست مانع از انتقال عفونت در این اهداکننده شود (۲).

در یک مطالعه توسط رازنت<sup>۲</sup> و همکارانش که در سال ۲۰۰۰ منتشر گردید اعلام شد که در طی یک سال، ۵۳ مورد عفونت با ویروس هپاتیت C پس از انتقال خون در ایتالیا گزارش شده است. علل دریافت خون و فرآورده های خونی توسط بیماران متنوع و شامل عللی مانند آنمی آپلاستیک، لوسمی و جراحی های متفاوتی بوده است. خون و فرآورده های خونی از ۳۵۹ اهداکننده دریافت شده که ۲۶۷ نفر آنان به فراخوان پاسخ داده و با آزمایش های Anti-HCV به روش الیزا، HCV RIBA و HCV RNA (RT-PCR) مورد بررسی قرار گرفتند که هیچ یک از اهداکنندگان مثبت گزارش نشدند. بنابراین آنان توصیه می کنند راه های دیگر انتقال عفونت به جز انتقال خون نیز باید مورد توجه قرار گیرد (۱۴).

جهت ردیابی اهداکننده یا گیرنده خون و فرآورده های خونی، تنظیم مستندات کلیه فرایندها از رگ اهداکننده تا رگ گیرنده خون و فرآورده های آن ضروری است و برای انجام موفقیت آن گزارش موارد عفونت در فاصله زمانی متناسب با دوره کمون بیماری الزامی است.

در صورتی که اهداکننده خون در مرحله ابتدایی شروع عفونت با HBV باشد، پس از گذشت حدود ۳ ماه از آغاز عفونت، آزمایش HBsAg مثبت خواهد شد (۳). پس با منفی بودن هر دو اهداکننده خون احتمال عفونت در زمان اهدا خون مطرح نمی باشد.

از علل دیگر می توان مرحله اولیه بهبودی، عفونت مزمن با هپاتیت B با مقادیر کم HBsAg در خون و فرم های موتانت نام برد که الزاماً باید آزمایش Anti-HBc همراه یا بدون Anti-HBe مثبت گردد. زیرا Anti-HBc حدود ۵-۳ هفته پس از آغاز عفونت ظاهر شده و برای سالیانی چند مثبت باقی می ماند (۲). در این موارد انجام آزمایش های مولکولی برای سنجش و شناسایی ژنوم ویروس توصیه می گردد (۴). ولی با توجه به این که برای اهداکننده اول Anti-HBc منفی گزارش شده و در اهداکننده دوم Anti-HBc و HBsAb توأم مثبت هستند، لزومی به انجام آزمایش های مولکولی نمی باشد.

با توجه به اینکه Anti-HBc IgM اهداکننده دوم منفی است، احتمال عفونت در ۶ ماه اخیر برای وی مردود است (۲، ۱۳).

گیرنده خون پس از حدود ۵ ماه از دریافت خون دارای Anti-HBc IgM منفی است بنابراین ابتلا به عفونت در ۶ ماه اخیر برای وی غیر قابل قبول است (۳، ۱۳). HBsAb و Anti-HBc وی نیز مثبت گزارش شده است و می تواند دال بر عفونت در سالیان گذشته باشد. نتیجه آزمایش HBsAg بیمار در آذر ماه ۸۲ مثبت گزارش شده ولی چون آزمایش تأییدی انجام نشده است قابل ارزیابی نیست. هرگاه آزمایش HBsAg بیمار یا اهداکننده مثبت گزارش می شود انجام آزمایش تأییدی با روش ختنی سازی (نوترالیزاسیون) برای افتراق موارد مثبت حقیقی از واکنش های غیراختصاصی ضروری است که برای بیمار انجام نشده است (۳).

مطالعات متعددی برای ردیابی اهداکنندگان از نظر

عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی و ویروس هپاتیت C در سال های اخیر انجام شده است.

1- John Gerius J.M

2- Ruzzenet, M.R

### تشکر و قدردانی

از سرکار خانم دکتر عطارچی مدیر کل محترم پایگاه انتقال خون منطقه‌ای آموزشی تهران به سبب پی‌گیری اهداکنندگان و تنظیم مستندات در پایگاه، جناب آقای

دکتر علویان فوق تخصص بیماری‌های کبد و گوارش به سبب انجام مشاوره مفید و ارزشمند شان و مرکز مدیریت بیماری‌ها به سبب انعکاس به سازمان انتقال خون در زمان مناسب تشکر می‌گردد.

### منابع

- 1- Gerich W.H and Caspari G. "Hepatitis viruses and the safety of blood donations." J of Viral Hep 1999; 6(Suppl. 1), 6-15
- 2- Jongerius J.M, van der Poel C.L and van Leeuwen. "A simple strategy to look back on post transfusion hepatitis B in a multitransfused patient." Vox Sang 1998; 75: 66-69
- 3- Henry J.B. "Clinical diagnosis and management by laboratory methods." 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001: 270-271 and 718-775
- 4- Jagodzinski L, Kraus F, Garret P and *et al.* "Detection of hepatitis B یرal sequences in early HBV infection." Transfusion 1994; 34(Suppl): S148
- 5- McMahan B.J, bender T.R, Berquist K.R and *et al.* "Delayed development of antibody to hepatitis B surface antigen after symptomatic infection with hepatitis B virus." J Clin Microbiol 1981; 14: 130-134
- 6- Whyte G.S, and Savoia H. the risk transmitting HCV, HBV or HIV by blood transfusion in Victoria. MJA 1997; 166: 584- 586
- 7- Brechot C, Degos F, Lugassyb C and *et al.* "Hepatitis B virus DNA in patients with liver chronic liver disease and negative test for hepatitis B surface antigens." N Englmed J 1985; 312: 270-276
- 8- Fagan E.A and Harrison T. J. Viral Hepatitis. 1<sup>st</sup> ed. "Derby: Saxson Graphics Ltd;" 2000: 62-130
- 9- Zuckerman A.J, Thomas H.C. "Viral hepatitis" 2<sup>nd</sup> ed. Churchill Livingstone; 1998: 141-172
- 10- Grant P.R and Busch M.P. "Nucleic acid amplification technology methods used in blood donor screening." Transfusion Med 2002; 12: 229- 242
- 11- Ballard S, Buck J, Llewelyn C and *et al.* "Tracing blood units to their recipients: results o a two-center study." Transfusion Med 2003; 13: 127-130
- 12- Zimmermann R, Linhardtnc, Weisbach v and *et al.* "An analysis of errors in blood component transfusion records with regard to quality improvement of data acquisition and to the performance of lookback and traceback procedures." Transfusion 1999; 39: 351-356
- 13- Storch G.A. Essentials of diagnostic virology. 1<sup>st</sup> ed. "USA: Churchill Livingstone;" 2000: 116-137
- 14- Ruzzeneti M.R, De Luigi M.C, Giannini G and *et al.* "PCR testing for HCV in anti-HCV negative blood donors involved n the so called HCV positive post-transfusion hepatitis." Transfus Sci 2000; 22(3): 161-4

## Tracing blood units from recipients to their donors: results of a trace back study for hepatitis B

*Amini Kafi-abad S.<sup>1</sup>, Talebian A.<sup>1</sup>, Pourfathollah A.A.<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup>*Tarbiat Modarres University and Iranian Blood Transfusion Organization- Research Center*

### **Abstract**

#### ***Background and Objectives***

Post-transfusion hepatitis B may occur if donors donate blood in the window period, in the early convalescence phase and period with very low levels of HBsAg in blood.

#### ***Case***

In December 2003, a case as post-transfusion hepatitis B in a blood recipient was reported to IBTO. The patient had received 2 units of red blood cells. Trace back program was set up to find out the donors possible involvement in viral transmission.

#### ***Conclusions***

Donors and recipients were not positive for HBsAg and Anti-HBc IgM; so current or recent infection during last 6 months had to be excluded. This case report explains a successful trace back, and accurate well-maintained records.

**Key words:** Trace back, Hepatitis B, Transfusion

