

خون

فصلنامه علمی پژوهشی
زمستان ۸۳ سال ۱ شماره ۲

بررسی شیوع آنتی‌بادی‌های ضد ویروس سایتومگال در بیماران مبتلا به تالاسمی مژور

دکتر مهناز آقامی پور^۱، فروغ اعظم طرآبادی^۲، دکتر مژگان شایگان^۳، دکتر غلامرضا بابایی^۴

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 مژور، آنتی‌بادی‌های IgG و IgM ضد ویروس، در بیماران مبتلا به تالاسمی مژور که سابقه دریافت موارد متعدد خون داشتند در مقایسه با اهداکنندگان خون بررسی شده‌اند.

مواد و روش‌ها

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

یافته‌ها

۴۵ نفر از بیماران طحال‌برداری 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 مژور، اهداکنندگان خون، آنتی‌بادی‌های ضد CMV

-
- ۱- مؤلف مسؤول: متخصص آسیب‌شناسی تثربیجی و بالینی - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
 - ۲- کارشناس شبیه - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
 - ۳- PhD ایمنولوژی - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
 - ۴- آمار‌حیاتی - دانشیار دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

بیش از ۴۰ سال است که ویرس سایتومگال^۱ (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 آنتی‌بادی ضد CMV در بیماران مبتلا به تالاسمی مشاهده شده است و شیوع آن بر تحقیق شده بودند، تحت مطالعه قرار گرفتند. ۵ میلی‌لیتر نمونه خون محیطی از ۵۵ بیمار مبتلا به تالاسمی مازور 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 الایزا (با استفاده از کیت آنتی‌بادی‌های IgG و IgM ضد CMV در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شده است.

جهت مقایسه نتایج بین گروه‌ها از نظر شیوع آنتی‌بادی‌ها از آزمون کایدو 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 آنتی‌بادی 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 ۰/۴ درصد از اهداکنندگان خون مثبت مشاهده شد که از نظر آماری دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.001$) (نمودار شماره ۱).

در گروه بیماران به تفکیک بر حسب 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 ($p < 0.001$) (نمودار شماره ۲).

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

غربالگری اهداکنندگان برای آنتی‌بادی‌های ضد CMV و یا تزریق فرآورده‌های خونی که از نظر سرمی منفی هستند، روش ارجح برای تهیه خون اینمن 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)^۴، 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 آنتی‌بادی‌های IgG و IgM ضد CMV در بیماران مبتلا به تالاسمی مازور و در مقایسه با اهداکنندگان خون در پایگاه انتقال خون تهران بوده است.

1- Cytomegalovirus

2- Splenectomized

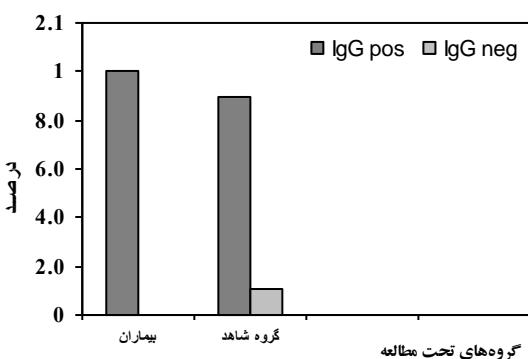
3- Immunocompromized

4- Transfusion –Transmitted Cytomegalovirus

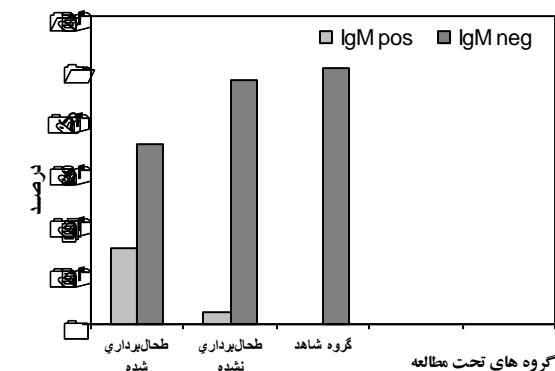
آنتی بادی های خشی کننده تا سال ها در خون باقی می مانند (۱۰).

افزایش ۴ برابر IgG یا حضور IgM ضد CMV، بیانگر عفونت ویروسی فعال است که در تشخیص بیماری حائز اهمیت می باشند. آنتی بادی ایجاد شده در سرم از آلودگی به عفونت مجدد با سوش قبلی سرم جلوگیری می کند اما از فعل شدن عفونت ویروسی نهفته یا ابتلا به سوش جدید ویروس جلوگیری نمی نماید. اگر چه آنتی بادی ها از شدت بیماری می کاهند و ایمونوگلوبولین ها در پیشگیری بیماری مؤثرند اما پیشرفت بیماری CMV در بیمارانی که از نظر آلودگی سرمی مثبت می باشند، بیانگر نقش ثانویه ایمنی هومورال در مقابله با این پاتوژن است (۱۱).

یافته های مطالعه حاضر، مؤید نتایج سایر محققین مبنی بر شیوع نسبتاً زیاد آنتی بادی های ضد CMV در بیماران مبتلا به تالاسمی مژوزر می باشد. در مطالعه برروی ۳۹ بیمار مبتلا به تالاسمی مژوزر که سابقه انتقال خون متعدد داشته اند، طی سه سال متوالی، شیوع آنتی بادی کلی ضد CMV به ترتیب ۷۶/۹ درصد، ۸۲ درصد و ۷۴/۳ درصد گزارش شده اند. بیماران مذکور فاقد عوارض بالینی بوده و در برخی از آنها الگوی آنتی بادی از موارد مثبت به منفی و بر عکس تغییر نموده است (۱۲). در مطالعه دیگری در ۲۹ بیمار مبتلا به تالاسمی مژوزر، ۴۲/۶ درصد از بیماران در معرض CMV قرار گرفته اند (۱۳). گرچه شیوع آنتی بادی های IgG ضد CMV در بیماران ایرانی بیشتر می باشد اما از نظر شیوع آنتی بادی های مذکور در بین اهدا کنندگان خون نیز مشخص گردید که شیوع این آنتی بادی ها در اهدا کنندگان ایرانی (۸۹/۶ درصد) در مقایسه با اهدا کنندگان خون در شمال غربی تایلند (۹۳/۳۱) درصد کمتر است (۱۴). در حالی که در مقایسه با اهدا کنندگان خون در فرانکفورت که شیوع آنتی بادی های کلی ضد CMV در آنها (۶۳/۷ درصد) گزارش شده است، بیشتر می باشد (۱۵). این امر بیانگر اختلاف شیوع عفونت با این ویروس در کشورهای پیشرفت و در حال توسعه است. با توجه به آن که شیوع آنتی بادی 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 آنتی بادی IgG ضد CMV در جمعیت اهدا کنندگان خون و بیماران مبتلا به تالاسمی مژوزر، به عنوان مصرف کننده های مکرر فرآورده های خونی، بالا و تقریباً مشابه بوده اما بروز عفونت حاد با توجه به شیوع بالاتر IgM ضد CMV، در بیماران به ویژه در بیماران فاقد طحال نسبت به بیماران دارای طحال بیشتر می باشد. CMV پس از ورود به بدن پاسخ ایمنی ایجاد می نماید، آنتی بادی های IgM در اوایل دوره عفونت و آنتی بادی IgG ضد CMV طی یک ماه بعد از عفونت به حداکثر میزان خود می رستند که آنتی بادی اخیر، عمده ای از زیر گروه IgG1 و IgG3 می باشد. آنتی بادی های تشییت کننده کمپلمان سریع تر از آنتی بادی های خشی کننده^۱ به حداکثر مقدار خود می رستند ولی به مرور زمان غلظت آنها کاهش یافته و به مقادیر غیرقابل تشخیص می رستند. در حالی که

1- Neutralizing

به عفونت CMV هستند، ضمن این که این اختلاف می‌تواند بیانگر نقش طحال به عنوان فیلتر میکرووارگانیسم‌ها باشد. مطالعات گسترده‌ای جهت تعیین میزان عفونت با CMV و تعیین شیوع آنتی‌بادی‌های ضد CMV در جمعیت‌های مختلف افراد سالم از نظر سطوح مختلف اقتصادی-اجتماعی و مصرف کنندگان متعدد فرآورده‌های خونی و بیماران فاقد صلاحیت ایمنی در معرض خطر ابتلا به TT-CMV لازم است، همچنین با توجه به شیوع بالای آنتی‌بادی‌های IgG ضد CMV در اهداکنندگان خون شاید بتوان پس از تعیین عیار این آنتی‌بادی‌ها در سرم آنان بر حسب ml/unit و تعییظ آنها، اقدام به تهیه ایمونوگلوبولین‌های ضد CMV جهت پیشگیری از ابتلا به عفونت مذکور در گیرندگان فرآورده‌های 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 آلدگی با این ویروس در جامعه ما می‌باشد. لذا استفاده از فرآورده‌های خونی فیلتر شده و کم لکوسیت جهت بیماران در معرض خطر ضروری به نظر می‌رسد.

در مطالعه حاضر مشخص گردید که بین شیوع آنتی‌بادی‌های IgG ضد CMV در گروه بیماران فاقد طحال و دارای طحال اختلاف معنی‌داری وجود دارد که این نتیجه نیز مشابه نتیجه به دست آمده بین ۲۸۷ بیمار مبتلا به تالاسمی مژور و ۱۲۲۰ فرد سالم در سال ۱۹۸۹ است، ضمن این که شیوع این آنتی‌بادی در بیماران طحال برداری نشده بیشتر می‌باشد (۷). لذا می‌توان نتیجه گرفت بیماران تالasmیک 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. 20th 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- Germenis 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, Kuhnl 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 M¹., Tarabadi F.A¹., Shaeigan M¹., Babaee G.R².

¹Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center

²Tarbiat Modares 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

Correspondence: Aghaeipour M., M.D, IBTO-Research Center - Tehran
Tel.: (+ 9821) 8601577; Fax: (+9821) 8601555
E-mail: mahnazaghaii@ibto.ir