خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۲۰ شماره ۲ تابستان ۱۴۰۲ (۸۹-۸۱)

مقاله پژوهشی

ارزیابی میزان آنتی‌بادی‌ها بر علیه ویروس‌های هپاتیت در فرآورده ایمونوگلوبین تزریق وریدی تهیه شده از پلاسمای ایرانی

مریم زادسر[۱]، زهره شریفی[۲]، افسانه آقایی[۳]

چکیده

سابقه و هدف

ایمونوگلوبولین تزریق وریدی ، یک محصول بیولوژیکی حاوی IgG است که برای محافظت از بیماری‌های خاص در برابر پاتوژن‌های میکروبی استفاده می‌شود. به دلیل کاهش شیوع هپاتیت‌های ویروسی سراسر جهان، اثر محافظتی ایمونوگلوبولین‌ها در درمان نیاز به بررسی مجدد دارد. لذا آنتی‌بادی‌هایanti-HAV و anti-HBs ، anti-HGV ، anti-HDV و anti-HEV در IVIG های ساخته شده از پلاسمای ایرانی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی توصیفی ، حضور و یا عدم حضور آنتی‌بادی علیه هپاتیتA ، E ، D ، G و آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B و آنتی‌ژن هسته هپاتیت B در ۳۸ سری ساخت مختلف محصول IVIG از پلاسمای بازیافتی و یا پلاسمای منبع با روش الایزا تعیین و آنتی‌بادی ضد HAV و ضد HBs تیتر گردید. یافته‌ها توسط آزمون t مستقل و SPSS ۲۳ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

تیتر anti-HAV در محصول IVIG برابر با mIU/mL ۱۷۷۳۵ ± ۳۸۳۰۴ بود و این تیتر در IVIGهای تولید شده از پلاسمای بازیافتی به طور قابل توجهی بالاتر بود. تیتر anti-HBs در محصول IVIG برابر با mIU/mL ۹۶۵ ± ۲۴۸۷ بود که تفاوت معناداری بین دو نوع پلاسمای منبع و بازیافتی مشاهده نگردید. آنتی‌بادی anti-HBc ، anti-HEV وanti-HGV در همه محصولات مورد مطالعه شناسایی شد، و هیچ آنتی‌بادی ضد HDV یافت نشد.

نتیجه گیری

با وجود کاهش شیوع هپاتیت‌های ویروسی و گزارش‌های کاهش تیترآنتیHAV و HBs در محصولات IVIG تولید شده در دنیا، محصولات IVIG پلاسمای ایرانی دارای تیتر قابل قبول آنتیHAV و آنتیHBs طبق فارماکوپه اروپا بوده و برای درمان جایگزینی مناسب می‌باشد.

کلمات کلیدی: ایمونوگلوبولین تزریق وریدی (IVIG)، هپاتیت‌ها، ایران، پلاسما

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۳
تاریخ پذیرش : ۱۴۰۱/۱۲/۱۰

۱- متخصص بیماری‌های عفونی ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۲- PhD ویروس شناسی ـ استاد مرکز تحقیقات انتقال خون- مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون- تهران- ایران
۳- مؤلف مسئول: PhD ایمنی‌شناسی ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

مقدمه

ایمونوگلوبولین تزریق وریدی(IVIG)، یک محصول درمانی مشتق از پلاسمای انسانی و شامل مخلوطی از IgG است که از پلاسمای تازه منجمد شده(FFP) اهداکنندگان خون کامل(پلاسمای بازیافتی) و یا پلاسمای آفرزیس (پلاسمای منبع) به دست می‌آید. تجویز IVIG به عنوان یک درمان جایگزین در بیماران مبتلا به نقص ایمنی اولیه و یا ثانویه است. هم‌چنین یکی از مصارف اساسی برای این محصول بیولوژیکی، استفاده در درمان‌های تعدیل ایمنی می‌باشد. برای محافظت از بیماران در برابر پاتوژن‌های میکروبی مختلف از جمله باکتری‌ها و ویروس‌ها، طیف گسترده‌ای از آنتی‌بادی‌ها مورد نیاز است(۲، ۱).

محصولات ایمونوگلوبولین برای اخذ الزامات قانونی باید حاوی حداقل سطوح آنتی‌بادی علیه دیفتری، سرخک و ویروس فلج اطفال طبق فارماکوپه آمریکا، و علاوه بر این باید حاوی آنتی‌بادی علیه هپاتیت B طبق قوانین اروپا نیز باشد (۳، ۱). اگرچه، سطح حفاظت‌کننده آنتی‌بادی به طور دقیق در برابر سایر ویروس‌ها وجود ندارد. محصولات IVIG از منابع مختلف پلاسمای انسانی به دست می‌آید و سطح آنتی‌بادی در برابر باکتری‌ها و ویروس‌های مختلف از یک بچ تولیدی به بچ دیگر متفاوت است(۴). میزان آنتی‌بادی‌ها در IVIG مستقیما تحت تاثیر پاتوژن‌های بومی و شیوع عفونت‌ها در یک منطقه قرار می‌گیرد. بنابراین، تولید آنتی‌بادی در اهداکنندگان در مناطق مختلف جغرافیایی بر اساس میزان قرار گرفتن در معرض پاتوژن خاص به صورت عفونت طبیعی و یا واکسیناسیون متفاوت است(۴).

در دهه ۱۹۹۰، پس از پیدایش و گسترش اپیدمی ویروس نیل غربی(*WNV*)، افزایش قابل توجهی در سطح آنتی‌بادی ضد *WNV* در محصولات ایمونوگلوبولین مشاهده شد و مثبت شدن سرمی(Seroconversion) در جمعیت مورد تایید قرار گرفت(۵). از آن زمان به بعد، مطالعه بر روی میزان آنتی‌بادی‌های IVIG به عنوان یک ابزار اپیدمیولوژیک ارزشمند در نظر گرفته شد.

از طرف دیگر، اندمیسیتی ویروس‌های هپاتیت در سراسر جهان به دلیل بهبود وضعیت اجتماعی- اقتصادی، افزایش بهداشت آب و غذا، هم چنین برقراری برنامه گسترده واکسیناسیون و موارد دیگر کاهش یافته است. به همین دلیل تاثیر این الگو بر محتوای پلاسمای انسانی باید بررسی و تعیین گردد که با وجود تغییرات در میزان آنتی‌بادی‌ها در پلاسما و در نتیجه در IVIG ، آیا هنوز این محصولات در درمان‌های جایگزینی مناسب می‌باشند(۶).

علاوه بر این، انجام مطالعه‌های سرواپیدمیولوژیک در مورد ایمن‌سازی و میزان در معرض پاتوژن‌های خاص قرار گرفتن ، به عنوان مثال هپاتیت ویروسی ، در جمعیت عمومی بسیار هزینه‌بر و به دلیل نیاز به بررسی بر روی حجم نمونه بسیار بزرگ دشوار است. ایمونوگلوبولین تزریق وریدی از پلاسمای هزاران اهداکننده سالم به دست می‌آید و بررسی سطح آنتی‌بادی‌ها در برابر پاتوژن‌های مشخص، نشانه‌ای از مواجهه یا عدم مواجهه با پاتوژن و یا بررسی بومی بودن پاتوژن در جمعیت عمومی جامعه می‌باشد. از این رو، در مطالعه حاضر محتوای آنتی‌بادی‌های ضد ویروس‌های هپاتیت در محصولات ایمونوگلوبولین ساخته شده از پلاسمای ایرانی، اعم از پلاسمای بازیافتی و یا پلاسمای منبع، مورد مطالعه قرار گرفت و تیتر آنتی هپاتیت A و آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B تعیین شد و وجود یا عدم وجود آنتی‌بادی علیه HBc ، HEV، HDV و HGV بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی توصیفی، جامعه مورد مطالعه سری‌های ساخت ایمونوگلوبولین تزریق وریدی تهیه شده از پلاسمای ایرانی بود که به صورت تصادفی نمونه‌گیری انجام شد و بر اساس شیوع آنتی‌بادی در جامعه و حسب مطالعه‌های قبلی مقدار حداقل بیست نمونه انتخاب گردید. بنابراین محصولات IVIG به تعداد ۳۸ ویال به طور تصادفی انتخاب و وارد مطالعه شد. این محصولات از شرکت مادر تخصصی پالایش و پژوهش خون(IBRF) و شرکت درمان آرا تهیه گردید. ویال‌های IVIG از شرکت مادر تخصصی پالایش و پژوهش خون از پلاسمای بازیافتی و ویال‌های IVIG از شرکت درمان آرا از پلاسمای منبع تهیه شده بود. کیت‌های بیوراد - فرانسه برای بررسی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

anti HBs (Monalisa^{Tm} Anti-HBs plus) ، برای anti-HAV (Monalisa^{Tm} Anti-HAV plus) و بـــرای anti HBc (Monalisa^{Tm} Anti-HBc plus) بـه روش ELISA مـورد استفاده قرار گرفت. در مورد anti-HDV از کیت دیاسورین – ایتالیـا (ETI-DELTA-IGMK-2) اسـتفاده شـد. هـم چنین anti-HGV و anti-HEV توسـط کیـت‌هـای زل‌بیـو – آلمان مورد بررسی قرار گرفت. برای سـنجش کمـی میـزان آنتی‌بـادی توتـال آنتـی HBs، ابتـدا دو نمونـه بـه صـورت تصادفی تیتر شد و تیتر نهایی بسـیار بـالا مشـاهده گردیـد. بنابراین، برای به دسـت آوردن تیتـر متناسـب بـا محـدوده خطی اسـتاندارد، رقـت سـریال تهیـه شـد. یـک نمونـه از پلاسمای بازیافتی و یک نمونه از پلاسمای منبع برای انجام رقت سـریال و بـه دسـت آوردن تیتـر بهینـه رقیـق‌سـازی انتخاب شد. رقت صفر(نمونه بدون رقیق‌کننده) و رقت‌های سریال $۱۰^{-۱}$ تا $۱۰^{-۶}$ از هر دو نمونه تهیه و طبق اسـتاندارد کیـت آزمـایش شـد و رقـت $۱۰^{-۱}$ در محـدوده خطـی استاندارد کیت قرار گرفت و انتخاب شد. همه نمونه‌هـا بـا نرمال سالین به نسبت ۱:۱۰ رقیق و سپس آزمایش و نتـایج با در نظر گرفتن ضریب رقت گزارش شد.

برای اندازه‌گیـری کمـی آنتـیHAV نیـز از ایمونواسـی آنزیمی استفاده شد. ابتدا دو نمونه به صورت تصادفی تیتـر شد و تیتر نهایی بسیار بالا مشاهده گردید. بنابراین، برای به دست آوردن تیتر متناسب با محدوده خطی استاندارد کیت، بـرای یـک نمونـه از پلاسـمای بازیـافتی و یـک نمونـه از پلاسمای منبع، رقت‌های سریال $۱۰^{-۱}$ تا $۱۰^{-۶}$ مطابق روش ذکر شده برای آنتی HBs، تهیـه و تیتـر بهینـه رقیـق‌سـازی $۱۰^{-۳}$ انتخاب شد. همه نمونه‌ها با نرمال سـالین بـه نسـبت ۱:۱۰۰۰ رقیق، آزمایش و سپس بـا محاسـبه ضـریب رقـت گـزارش گردیـد. هـم‌چنـین کیـت ELISA غیرمسـتقیم بـا میکروپلیـت‌هـای پوشـش داده شـده توسـط آنتـی‌ژن‌هـای نوترکیب برای تشخیص آنتی‌بادی توتال(IgM و IgG) علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای ویروس هپاتیت B استفاده شد.

علاوه بر این، وجود آنتی‌بادی علیه HEV و یا HGV نیز با روش کیفی تعیین شد. کیت زل‌بیو، برای ارزیـابی HEV-IgG و نیز HGV-IgG استفاده گردید. این کیـت بـر اسـاس ساندویچ ELISA کار می‌کند و شامل یک سنجش کیفی دو مرحله‌ای است و برای نمونـه‌هـای سـرم، لیـزات سـلولی، سوپرناتانت کشت سلولی و سایر مایعات بیولـوژیکی قابـل استفاده است.

برای تعیین کیفی وجود آنتی‌بادی علیه ویروس هپاتیـت D (HDV)، کیت تشخیصی ELISA استفاده شـد. ویـروس هپاتیت D یک ویروس اقمـاری هپاتیـت B اسـت و فقـط افرادی را آلوده می‌کند که بـه ویـروس هپاتیـت B (HBV) مبتلا شده باشند و باعث نارسایی حاد کبد در نـاقلین HBs-Ag می‌شود. کیـت تشخیصـی ELISA بـر اسـاس واکـنش رقابتی سازماندهی شده است، به این معنی که اگر هر گونه anti-HDV در نمونه موجود باشد، بـرای اتصـال بـه HDV پوشش داده شده به میکروپلیت، با anti-HDV نشاندار کیت رقابت مـی‌کنـد. مقـدار آنتـی‌بـادی متصـل بـه فـاز جامـد (میکروپلیت) و فعالیت آنزیمی متعاقب آن با غلظـت anti-HDV در نمونـه و یـا کنتـرل مثبـت رابطـه معکـوس دارد. فعالیت آنزیمـی باعـث ایجـاد رنـگ مـی‌شـود کـه توسـط نورسنجی اندازه‌گیری می‌شود.

یافته‌ها

بر اساس آزمون آمـاری تـی تسـت مسـتقل(SPSS 23)، نتایج نشان داد که میـانگین تیتـر Anti-HAV در پلاسـمای بازیافتی ۱۶۳۸۰±۵۳۱۷۴ mIU/mL با فاصـله اطمینـان ۹۵٪ (CI)، برابر با ۶۲۰۷۸/۷۹۱ و ۴۴۲۷۰/۴۴۹ بود، در حالی که تیتر مرتبط در پلاسمای منبع ۱۲۹۸۹ mIU/mL ± ۳۰۵۷۲ با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI)، برابر بـا ۳۵۶۶۳/۶۹ و ۲۵۴۸۰/۳۱ بود. میانگین کل تیتر در محصول IVIG بدون توجه به نوع پلاسـمایFFP (بازیـافتی و یـا منبـع) ۱۷۷۳۵ mIU/mL ± ۳۸۳۰۴ با CI ۹۵٪ برابـر بـا ۴۳۹۴۳/۴۵۵۲ و ۳۲۶۶۵/۴۸۴۸ بود(جدول ۱). تفاوت در تیتـر آنتـی‌بـادی بـین پلاسـمای بازیافتی و پلاسـمای منبـع معنـادار بـود و بـچ‌هـای IVIG حاصل از پلاسمای بازیافتی حاوی مقادیر بـالاتری از anti-HAV نسبت به پلاسما بود(p< ۰/۰۰۰۱).

میانگین تیتر anti-HBs در پلاسـمای بازیـافتی mIU/mL ۴۷۱ ± ۲۱۸۶ بـا CI ۹۵٪ بـرابـر بـا ۲۴۴۲/۲۱ و ۱۹۳۰/۰۸ بود، در حالی که در پلاسمای منبع میانگین تیتـر بـه میـزان ۱۱۲۴ mIU/mL ± ۲۶۵۰ بـا CI ۹۵٪ برابـر بـا ۳۰۹۱/۵۵ و

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

جدول ۱: تیتر anti-HAV در پلاسمای بازیافتی و منبع

پلاسمای منبع	تعداد بچ	حداقل	حداکثر	متوسط	انحراف معیار ± میانگین	٪۹۵ CI	p value
بازیافتی	۱۳	۱۳۸۶۰	۷۴۹۵۰	۵۶۹۸۰/۰۰	۵۳۱۷۴/۶۲ ± ۱۶۳۸۰/۱۲۶	۴۴۲۷۰/۴۴–۶۲۰۷۸/۷۹	
منبع	۲۵	۶۴۳۰	۵۵۳۰۰	۳۰۶۴۰/۰۰	۳۰۵۷۲/۰۰ ± ۱۲۹۸۹/۲۴۶	۲۵۴۸۰/۳۱–۳۵۶۶۳/۶۹	p< ۰/۰۰۰۱
جمع	۳۸	۶۴۳۰	۷۴۹۵۰	۳۵۹۶۰/۰۰	۳۸۳۰۴/۴۷ ± ۱۷۷۳۵/۵۵۶	۳۲۶۶۵/۴۸–۴۳۹۴۳/۴۵	

* All antibody levels are measured in mIU/mL

جدول ۲: تیتر anti-HBs در پلاسمای بازیافتی و منبع

نوع پلاسما	تعداد بچ	حداقل	حداکثر	متوسط	انحراف معیار ± میانگین	٪۹۵ CI	p value
بازیافتی	۱۳	۱۵۲۰	۳۱۴۰	۲۱۰۰/۰۰	۲۱۸۶/۱۵ ± ۴۷۱/۰۵۴	۱۹۳۰/۰۸–۲۴۴۲/۲۱	
منبع	۲۵	۷۲۰	۴۱۸۰	۲۹۰۰/۰۰	۲۶۵۰/۸۳ ± ۱۱۲۴/۳۰۸	۲۲۱۰/۱۰–۳۰۹۱/۵۵	p< ۰/۱۶
جمع	۳۸	۷۲۰	۴۱۸۰	۲۲۱۰/۰۰	۲۴۸۷/۵۷ ± ۹۶۵/۴۷۵	۲۱۸۰/۵۹–۲۷۹۴/۵۴	

* All antibody levels are measured in mIU/mL

جدول ۳: وجود و یا عدم وجود anti-HBc ، anti HGV ، anti-HEV و anti-HDV در پلاسمای بازیافتی و منبع

نوع پلاسما	تعداد بچ	anti-HBc detected	anti-HGV detected	anti-HEV detected	anti-HDV detected
بازیافتی	۱۳	۱۳ (٪۱۰۰)	۱۳ (٪۱۰۰)	۱۳ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)
منبع	۲۵	۲۵ (٪۱۰۰)	۲۵ (٪۱۰۰)	۲۵ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)
جمع	۳۸	۳۸ (٪۱۰۰)	۳۸ (٪۱۰۰)	۳۸ (٪۱۰۰)	۰ (٪۰)

* All antibody levels are measured in mIU/mL

۲۲۱۰/۱۰ مشاهده شد. میانگین کل تیتر در محصول IVIG بدون توجه به نوع پلاسمایFFP (بازیافتی و یا منبع) ۲۴۸۷ ± ۹۶۵ mIU/mL با CI ۹۵٪ برابر با ۲۷۹۴/۵۴ و ۲۱۸۰۵/۵۹ بود(جدول ۲). اگر چه تیتر anti-HBs در پلاسمای بازیافتی در مقایسه با پلاسمای منبع کمتر بود، اما این تفاوت در تیتر آنتی‌بادی معنادار نبود. در تمام نمونه‌های IVIG مورد ارزیابی (پلاسمای بازیافتی و پلاسمای منبع)، anti-HBc مثبت(٪۱۰۰) گزارش گردید. هم‌چنین در تمام نمونه‌ها نتایج مثبت(٪۱۰۰) برای anti-HEV وanti-HGV مشاهده شد و کلیه نمونه‌ها از نظر anti-HDV منفی(٪۱۰۰) گزارش شدند(جدول ۳).

بحث

میزان آنتی‌بادی بر علیه ویروس‌های هپاتیت در فرآورده ایمونوگلوبولین تزریق وریدی تهیه شده از پلاسمای ایرانی برای اولین بار در ایران گزارش شده است. در این مطالعه تیتر آنتی‌بادی anti-HAV و anti-HBs تعیین و نشان داده شد که تیتر این آنتی‌بادی‌ها در محصولات IVIG ساخته شده از پلاسمای ایرانی در سطح بالاتری نسبت به محصولات اروپایی و آمریکایی قرار دارد. هم چنین آنتی‌بادی علیه HBc ، HEV ، HDV و HGV در محصولات IVIG ساخته شده از پلاسمای ایرانی بررسی گردید.

انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌ها به منظور پیشگیری و درمان عفونت‌های ویروسی سال‌هاست که مورد تایید و استفاده قرار گرفته است(۷). منبع اصلی آنتی‌بادی برای این نوع درمان، استفاده از فرآورده ایمونوگلوبولین تزریق وریدی و یا همان IVIG است که از پلاسما به دست می‌آید و حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی بیماری‌های ویروسی مانند

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

سیتومگالوویروس، ویروس‌های هپاتیت A، B ، C، HIV ، ویروس سنسیشیال تنفسی، ویروس سرخک و ویروس واریسلا زوستر می‌باشد(۸، ۷). تعداد کمی از محصولات ایمونوگلوبولینی خاص مانند محصول هیپرایمیون حاوی anti-HBs یا همان HBIG وجود دارد، اما این محصولات گرانقیمت هستند و در همه جا قابل دسترس نیستند. علاوه بر این، برای بسیاری از بیماری‌ها، محصول هیپرایمونوگلوبولین اختصاصی در دسترس نیست و در این موارد محصولات طبیعی ایمونوگلوبولین و همان IVIG ، تنها انتخاب برای درمان جایگزین می‌باشد.

با توجه به این واقعیت که فرآورده‌های خونی اهداکنندگان و در واقع پلاسمای اهداکنندگان حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه ویروس‌های خاص هستند، انتظار می‌رود افراد با سابقه ابتلا به عفونت در گذشته و یا پس از واکسیناسیون حاوی سطوح فزاینده‌ای از این آنتی‌بادی‌ها در پلاسما و متعاقب آن در محصولات ایمونوگلوبولین باشند. به همین منظور از پلاسمای این افراد برای تهیه محصولات هیپرایمیون استفاده شده است. به عنوان مثال، وجود آنتی‌بادی با تیتر بالا علیه ویروس نیل غربی در برخی از اهداکنندگان اسرائیلی(فلسطین اشغالی) منجر به تولید محصولات ایمونوگلوبولین هیپرایمیون علیه ویروس نیل غربی شده است(۹).

در فرآیند تولید IVIG به سبب تغییر در میزان آنتی‌بادی‌ها در پلاسمای اهداکنندگان، تغییرات در غلظت آنتی‌بادی‌ها در محصول نهایی ایجاد می‌شود و تعیین حداقل معیارهای مشخص برای این آنتی‌بادی‌ها دشوار است. با این حال، انواع مختلفی از تحقیقات برای ارزیابی مشکلات انجام شده است(۱۰). اگر چه برای بعضی از این آنتی‌بادی‌ها برای مثال برای anti-HAV حداقل سطح حفاظتی در فارماکوپه تعریف شده است، اما تعیین آن برای کلیه آنتی‌بادی‌ها امکان‌پذیر نمی‌باشد. به همین دلیل پایش آنتی‌بادی‌های خاص در فرآورده‌های ایمونوگلوبولینی برای تدوین گایدلاین مناسب در سیاست‌گزاری‌های درمانی و به صورت ارزیابی دوره‌ای توصیه گردیده است(۱۱).

در ۵۰ سال گذشته، کاهش قابل توجهی در شیوع عفونت هپاتیت A در دنیا مشاهده شده است. مطالعه‌ای در اروپا(اتریش، آلمان و جمهوری چک) نشان داد که این کاهش در حال حاضر نیز ادامه دارد، به طوری که anti-HAV بیش از یک سوم در پلاسمای انسان کاهش یافته است (۶). در سال ۲۰۱۶، سطح تیتر آنتی‌بادی علیه ویروس‌های هپاتیت A و B در محصولات ایمونوگلوبولینی تولید شده در کره ارزیابی و سطح تیتر آنتی‌بادی‌ها با محصولات تولید شده در ایالات متحده و ژاپن مقایسه گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح آنتی‌بادی‌های anti-HAV در کره و ایالات متحده آمریکا در مقایسه با ژاپن بالاتر است. با این حال، حداقل سطح حفاظتی ۲۰ mIU/mL در همه محصولات از هر سه کشور موجود بود (۱۱). مطالعه اخیر بر روی محصولات حاصل از پلاسمای ایرانی نشان داد که این محصولات دارای سطح بالاتری ازanti-HAV در مقایسه با محصولات کره‌ای بوده و این تفاوت برابر با (mIU/mL) ۴۳۹۴۳-۳۲۶۶۵ در محصول ایرانی در مقابل (mIU/mL) ۴۴۸۹-۷۱۵۴ در محصول کره‌ای با CI ۹۵٪ بوده است.

پس از عفونت با HAV، تیتر آنتی‌بادی در سرم ۳ تا ۳۰ برابر بیشتر از میزان مشاهده شده توسط واکسیناسیون HAV افزایش می‌یابد. حد آستانه میزان آنتی‌بادی پس از عفونت mIU/mL ۱۱۴۰۰ و پس از واکسیناسیون mIU/mL ۴۰۴ گزارش شده است. بنابراین بهبود و گسترش واکسیناسیون عمومی در بسیاری از کشورها دلیل اصلی کاهش تیتر آنتی‌بادی در پلاسما می‌باشد(۱۲).

فارست و همکاران نشان داده‌اند که در نتیجه کاهش anti-HAV در پلاسمای اروپایی(۲۴٪) و در ایالات متحده آمریکا(۴۱٪)، از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۷، تیتر آنتی‌بادی در محصولات IVIG نیز کاهش یافته است. بر این اساس، تفاوت تیتر anti-HAV در محصولات اروپایی به میزان mIU/mL ۶۸۰ ± ۲۲۹۱۰ نسبت به محصولات آمریکایی mIU/mL ۴۸۰ ± ۱۴۶۰۰ معنادار بوده است. این تفاوت را می‌توان در نتیجه استراتژی‌های مختلف واکسیناسیون در آن مناطق توصیف کرد. در ایالات متحده، واکسیناسیون به طور معمول در دوران کودکی انجام می‌شود در حالی که در اروپا واکسیناسیون به میزان کمتری ارائه می‌شود که منجر به بروز طبیعی عفونت HAV می‌گردد(۶). مقدار

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

بالاتر آنتی‌HAV در محصولات مشتق از پلاسمای ایرانی را می‌توان به عنوان پیامد عفونت طبیعی مکرر در اهداکنندگان ایرانی توصیف کرد.

هم‌چنین در این مطالعه مشخص شد که میانگین تیتر anti-HAV در پلاسمای بازیافتی به طور معناداری بیشتر از پلاسمای منبع، ۵۳۱۷۴ mIU/mL در مقایسه با mIU/mL ۳۰۵۷۲ بوده است. پلاسمای منبع معمولاً از افراد جوان اهداکننده پلاسما به دست می‌آید که شانس کمتری برای آلوده شدن و یا در معرض قرار گرفتن قبلی با عفونت HAV داشته‌اند. به عبارت دیگر افراد در طیف سنی جوان‌تر در مقایسه با اهداکنندگان پلاسمای بازیافتی، مواجهه کمتر با عفونت داشته و به این صورت مقادیر بالاتر anti-HAV در پلاسمای بازیافتی قابل توضیح می‌باشد. اما با توجه به طیف گسترده اهداکنندگان، رنج وسیع فاصله بین حداقل و حداکثر تیتر در هر دو گروه پلاسمای بازیافتی و منبع ملاحظه می‌گردد.

تاکنون هیچ الزامی برای سطح آنتی‌بادی‌های HAV در فارماکوپه در مورد فرآورده IVIG تعیین نشده است. با این حال مقامات ذی‌صلاح تیتر آنتی‌بادی بیش از mIU/mL ۱۰ را در هر محصول جدید پیشنهاد می‌کنند، اگر چه که نمی‌توان به راحتی این سطح را در هر بچ تولید حفظ کرد(۱۳). به همین دلیل هم اندازه‌گیری و پایش مداوم تیتر آنتی‌بادی‌های خاص در محصولات مختلف ایمونوگلوبولین ضروری است(۱۲).

باید این نکته را مد نظر قرار داد که فرآیند تولید محصولات ایمونوگلوبولین نیز می‌تواند بر تیتر آنتی‌بادی محصول نهایی تأثیر بگذارد. محصولات ایمونوگلوبولینی تولید شده از پلاسمای ایرانی حاوی تیتر ۱۰۰۰ برابر بالاتر از حداقل سطح ضروری برای ممانعت از ایجاد عفونت توسط HAV است(۶).

در مطالعه حاضر تیتر anti-HBs در محصول IVIG در پلاسمای بازیافتی کمتر از پلاسمای منبع بوده است، اگر چه این تفاوت با p value کمتر از ۰/۰۵ معنادار نبود. این موضوع به علت واکسیناسیون کشوری هپاتیت B از سال ۱۹۹۴ برای نوزادان قابل توجیه است، چرا که اهداکنندگان پلاسمای منبع اغلب از افراد جوان جامعه می‌باشند که واکسیناسیون هپاتیت B بر روی آنها انجام گرفته است و به همین دلیل HBs Ab در پلاسمای آن‌ها نسبت به افراد واکسینه نشده تیتر بالاتری را نشان می‌دهد. مطالعه‌ها نشان داده است که تیتر anti-HBs در محصولات مختلف ایمونوگلوبولین بسته به منشا تولید محصولات متفاوت بوده است. محصولات ساخت ایالات متحده در مقایسه با فرآورده‌های ساخت کره تیتر بالاتری را نشان داده است. با این حال و با وجود کاهش تیتر در محصولات کشور کره حتی نسبت به مطالعه‌های پیشین، محصولات هم در کشور کره و هم در آمریکا غلظت مناسب anti-HBs و در حد بالاتر از حداقل سطح حفاظتی(minimal protective level)، به میزان ۱۰mIU/mL را داشته است. این موضوع عمدتاً به استراتژی‌های مختلف ملی ایمن‌سازی در این کشورها مرتبط است، در کشور آمریکا و کره واکسیناسیون روتین از سال ۱۹۹۱ آغاز شده است. هر چند وقوع طبیعی عفونت‌های مختلف، ایمنی‌زایی واکسن‌ها و دیگر عوامل نیز می‌تواند در محصولات هر کشور تاثیرگذار باشد(۱۱).

حداقل تیتر آنتی‌بادی برعلیه هپاتیت B برای محصول IVIG در فارماکوپه اروپا برابر با ۰/۵ IU/g IgG تعیین شده است(۳).

مقادیر آنتی‌بادی در محصولات ایمونوگلوبولین تهیه شده از پلاسمای ایرانی تیتر بسیار بالاتری را نسبت به مطالعه انجام گرفته توسط سویانگ و همکارانش نشان داده است. در مطالعه سویانگ تیتر anti-HBs در محصولات کره بین ۹۶۵–۴۳۸ mIU/mL و در محصولات ژاپن بین ۱۵۷–۱۲۳ mIU/mL و در محصول مشابه امریکایی ۱۹۴۵ mIU/mL گزارش شده بود. بنابراین میانگین تیتر مشاهده شده ۲۴۸۷ mIU/mL در مطالعه اخیر و در محصول به دست آمده از پلاسمای ایرانی به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از مطالعه سویانگ می‌باشد.

نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده وضعیت ایمنی هزاران اهداکننده خون سالم است و بنابراین می‌تواند ابزار ارزشمندی برای مطالعه های سرواپیدمیولوژیک باشد. میزان بروز عفونت‌های HBV و HAV در کشورهای توسعه یافته در مقایسه با کشورهای در حال توسعه کمتر است. البته این نکته حائز اهمیت است که عفونت HAV وابستگی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

زیادی به وضعیت اجتماعی و اقتصادی جامعه دارد، در حالی که ابتلا به HBV از طریق خون، سمن و یا انتقال پریناتال از مادر آلوده به نوزاد صورت می‌گیرد و به همین دلیل تیتر آنتی‌بادی در کشورهای توسعه یافته کمتر از کشورهای در حال توسعه است. اگرچه واکسیناسیون گسترده نقش مهمی در پیشگیری از عفونت ایفا می‌کند، اما توجه به این نکته مهم است که بدون مواجهه طبیعی و یا واکسیناسیون بدون پاسخ‌های یادآور تقویت‌کننده، تیتر آنتی‌بادی به تدریج کاهش می‌یابد(۱۱).

تمام محصولات IVIG به دست آمده از پلاسمای ایرانی، Anti-HBC ، Anti-HEV ، Anti-HGV مثبت بودند. در مورد عفونت ویروسی هپاتیت E و در مطالعه آنکورن ، ۱۰ محصول مختلف از ایمونوگلوبولین مورد بررسی قرار گرفت که همه آن‌ها سطح مناسبی از anti-HEV داشته و قادر به خنثی‌کردن آنتی‌ژن‌های HEV بودند(۱۴). در همین راستا مطالعه‌های سال‌های اخیر در نقاط مختلف ایران، عفونت ویروسی هپاتیت E را به صورت اندمیک و با شیوع سرمی HEV ۱۰٪ نشان داده است که این میزان در ایران مشابه عربستان سعودی، کمتر از کشورهای آسیای جنوبی و بیشتر از کشورهای اروپایی بوده است(۱۶، ۱۵)، به طوری که وجود anti-HEV در تمام محصولات کمک به سلامت اولیه کرده و از ایجاد عفونت در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی جلوگیری می‌کند. در مورد عفونت ویروسی هپاتیت G بر اساس مطالعه امینی و همکاران، HGV یک ویروس شایع در ایران است و در ۴/۸٪ اهداکنندگان HGV RNA گزارش شده است(۱۷). بنابراین همان طور که قابل پیش‌بینی هم بود در کلیه محصولات IVIG تهیه شده از پلاسمای ایرانی anti-HGV و نیز anti-HEV مثبت گزارش گردید، در حالی که anti-HDV در کلیه محصولات منفی بود.

نتیجه‌گیری

علی‌رغم روند رو به کاهش شیوع عفونت‌های هپاتیت ویروسی(A & B) در دنیا و نگرانی ناشی از احتمال تاثیر این میزان کاهش در فرآورده‌های ایمونوگلوبولینی از نظر تامین سطوح حفاظتی آنتی‌بادی در بیماران، این مطالعه نشان داد تیتر آنتی‌بادی موجود در محصولات تهیه شده از پلاسمای ایرانی برای درمان‌های جایگزینی مناسب می‌باشد. در واقع تیتر این آنتی‌بادی‌ها بر علیه ویروس هپاتیت A و یا B ، نه تنها برای درمان‌های جایگزینی کافی به نظر می‌رسد، بلکه از مقادیر ذکر شده در مطالعه‌های اروپا و آمریکا بالاتر نیز بوده است. بنابراین دو نکته اساسی در این مطالعه قابل استنتاج می‌باشد. اول این که تیتر متفاوت آنتی‌بادی‌ها در انواع مختلف پلاسما(پلاسمای بازیافتی و یا پلاسمای منبع) می‌تواند در برنامه‌ریزی‌های استراتژیک پلاسمایی مد نظر قرار گیرد. دوم این که تیتر آنتی‌بادی‌ها بر علیه هپاتیت B و A از تیترهای موجود در مطالعه‌های انجام گرفته در دنیا بسیار بالاتر بوده است. بنابراین از آن جایی که برای تهیه مشتقات پلاسمایی، پلاسما بدون هیچ‌گونه غربالگری اولیه مورد استفاده قرار گرفته است، در صورتی که هدف تهیه محصولات ایمونوگلوبولینی هیپرایمیون باشد، غربالگری اولیه و انتخاب افراد با تیتر آنتی‌بادی بالا، برای تولید محصولات اختصاصی و هیپرایمیون پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این پروژه تحقیقاتی توسط مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون تأمین مالی شده است. هم‌چنین بدین وسیله از شرکت پالایش و پژوهش خون برای اهدای ویال‌های IVIG تهیه شده از پلاسمای بازیافتی و از شرکت درمان آرا برای اهدای ویال‌های IVIG تهیه شده از پلاسمای منبع، تشکر و قدردانی می‌شود.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

References:

1- Additional Standards for Human Blood and Blood Products: Part 640 : Food and Drugs Administration; 2019. Available from: https:// www. govinfo. gov/ content/ pkg/CFR-2019-title21-vol7/xml/CFR-2019-title21-vol7-part640.xml.

2- Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg): European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2021. Available from: https://www. ema. europa. eu/en/ documents/ scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-6_en.pdf.

3- European Pharmacopoeia. 10th ed. Council of Europe, Strasbourg Cedex, France: Human normal immunoglobulin for intravenous administration; 2019. p. 2862-3.

4- Lejtenyi D, Mazer B. Consistency of protective antibody levels across lots of intravenous immunoglobulin preparations. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(1): 254-5.

5- Planitzer CB, Modrof J, Kreil TR. West Nile virus neutralization by US plasma-derived immunoglobulin products. J Infect Dis 2007; 196(3): 435-40.

6- Farcet MR, Planitzer CB, Stein O, Modrof J, Kreil TR. Hepatitis A virus antibodies in immunoglobulin preparations. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(1): 198-202.

7- Keller MA, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. Clin Microbiol Rev 2000; 13(4): 602-14.

8- Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol 2004; 2(9): 695-703.

9- Ben-Nathan D, Gershoni-Yahalom O, Samina I, Khinich Y, Nur I, Laub O, *et al*. Using high titer West Nile intravenous immunoglobulin from selected Israeli donors for treatment of West Nile virus infection. BMC Infect Dis 2009; 9(1): 1-8.

10- Assarehzadegan MA, Shakerinejad G, Amini A, Rezaee SR. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Khuzestan Province, southwest Iran. Int J Infect Dis 2008; 12(4): 387-90.

11- Lee S, Kim HW, Kim KH .Antibodies against Hepatitis A and Hepatitis B virus in intravenous immunoglobulin products. J Korean Med Sci 2016; 31(12): 1937-42.

12- Wu CY, Wang HC, Wang KT, Shih DYC, Lo CF, Wang DY. Analyzing titers of antibodies against bacterial and viral antigens, and bacterial toxoids in the intravenous immunoglobulins utilized in Taiwan. Biologicals 2013; 41(2): 88-92.

13- Buchacher A, Kaar W. Intravenous immunoglobulin G from human plasma--purification concepts and important quality criteria. In: Bertolini J, Goss N, Curling J. Production of plasma proteins for therapeutic use; 2013. p. 185-205.

14- Ankcorn M, Moreira F, Ijaz S, Symes A, Buckland MS, Workman S, *et al*. Absence of persistent hepatitis E virus infection in antibody-deficient patients is associated with transfer of antigen-neutralizing antibodies from immunoglobulin products. J Infect Dis 2019; 219(2): 245-53.

15- Behzadifar M, Lankarani KB, Abdi S, Mirghaed MT, Beyranvand G, Keshavarzi A, *et al*. Seroprevalence of hepatitis E virus in Iran: a systematic review and meta-analysis. Middle East J Dig Dis 2016; 8(3): 189-200.

16- Jamali R. Epidemiologic studies on viral hepatitis: a short review. Thrita 2014; 3(1): e15376.

17- Kafi-Abad S, Samiei S, Talebian A, Maghsudloo M, Gharehbaghian A. Hepatitis G virus infection in Iranian blood donors and high-risk groups. Hepat Mon 2009; 9(4): 282-6.

18-

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2023;20 (2): 81-89

Orginal Article

Evaluation of anti-hepatitis antibodies in intravenous immunoglobulin products from Iranian plasma

Zadsar M.[1], Sharifi Z.[1], Aghaie A.[1]

[1]*Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a biological product containing a mixture of IgGs which is needed to protect special patients against various microbial pathogens. Due to worldwide decrease in the prevalence of viral hepatitis, the protective effect of immunoglobulins in treatment needs to be re-examined. For this reason the presence of, anti-HAV, anti-HBs, Anti HBc, anti-HGV, anti-HDV and anti-HEV antibodies in the IVIG products of Iranian plasma have been investigated.

Materials and Methods

In this randomized descriptive cross-sectional study, the presence or absence of antibodies against hepatitis A, hepatitis E, hepatitis D, hepatitis G, antibodies against hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in 38 different lots of IVIG products from the Iranian recovered and source plasma was determined by ELISA method and anti-HAV and anti-HBs antibodies were titrated.

Results

Total anti-HAV in IVIGs was 38304 ± 17735 mIU/mL and this titer was significantly higher in IVIGs from recovered plasma compared with source plasma. Total anti-HBs titer in IVIGs was equal to 2487 ± 965 mIU/mL, and no significant difference was observed between the two types of recovered and source plasma. Anti-HBc, Anti-HEV and Anti-HGV were detected in all products, while no anti-HDV was found.

Conclusions

Despite the worldwide decrease in the prevalence of viral hepatitis and reports of a decrease in anti-HAV and anti-HBs titers in IVIG products, IVIG products prepared from Iranian plasma have acceptable anti-HAV and anti-HBs titers according to the European Pharmacopeia and are suitable for replacement therapy.

Key words: Intravenous Immunoglobulin, Hepatitis, Iran, Plasma

Received: 23 Jan 2023
Accepted: 1 Mar 2023

Correspondence: Aghaie A., PhD of Immunology. Associate Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82052183; Fax: (+9821) 88601599
E-mail: *aghaie.a@gmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-01-30]