

مطالعه عفونتهای مضاعف ویروسی در بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C

دکتر سیروس جداری سیفی: استادیار ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: jedaryseifi@yahoo.com

دریافت: ۸۶/۵/۸، پذیرش: ۸۶/۸/۲

چکیده

زمینه و اهداف: بیماران هموفیلی بعلت استفاده از فاکتورهای انعقادی مستعد ابتلا به ویروسهای منتقله توسط خون هستند که هر یک از این ویروسها میتوانند با ایجاد سندرومهای مربوطه سبب وخامت بیماری شوند. لذا بررسی این عوامل سببی در پیگیری و درمان این بیماران ضروری بنظر میرسد.
روش بررسی: در این مطالعه توصیفی و مقطعی ۵۲ بیمار هموفیلی که از نظر هپاتیت C مثبت و HIV منفی بودند و ۵۲ بیمار هموفیلی که از نظر هپاتیت C و HIV منفی بودند بصورت اتفاقی انتخاب و سرم آنها از نظر آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز جهت بررسی میزان آسیب های کبدی با روشهای بیوشیمیائی مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس کلیه نمونه ها از نقطه نظر ویروس های شایع فرصت طلب خانواده هرپس، از قبیل ویروس های سیتومگالو و ایشیتین بار و ویروس هپاتیت B با روش ELISA مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج بررسی نشان داد که حدود ۶/۷٪، ۱۵/۶٪، ۵۷/۶٪ از بیماران anti-HCV مثبت و حدود ۳/۸٪، ۴۲٪ و ۴۸٪ از گروه کنترل anti-HCV منفی به ترتیب از نظر ویروسهای هپاتیت B، سیتومگالو و ایشیتین بار مثبت بودند و آنالیز آماری اختلاف معنی داری را فقط در مورد میزان شیوع ویروس سیتومگالو بین دو گروه مورد مطالعه نشان داد ($P < 0.05$). افزایش AST و ALT بین دو گروه بطور محسوس مشاهده شد و بخصوص در افرادی که دارای عفونت مضاعف بودند از افزایش نسبتاً بالائی برخوردار بودند و همچنین بررسی پارامترهای سن و مدت استفاده از فاکتورهای انعقادی نیز نشان داد که افزایش این پارامترها در افزایش عفونتهای فوق موثر میباشد.

نتیجه گیری: علیرغم استفاده بیماران هموفیلی از فرآورده های خونی کنترل شده، هنوز هم این بیماران در مقایسه با سایر افراد از شیوع بالای عفونت ویروسهای منتقله توسط خون برخوردار هستند. لذا پیگیری منظم این بیماران از نظر ویروسهای منتشره از طریق خون از نظر بهداشت فردی و اجتماعی و کنترل بیماری ضروری بنظر میرسد.

کلید واژه ها: هموفیلی، هپاتیت B، هپاتیت C، سیتومگالو، ایشیتین بار

مقدمه

شده و شیوع ویروسهای منتقله توسط خون به میزان بالائی در این افراد گزارش میشود (۴) که در طولانی مدت میتواند بحالت نهفته باقی مانده و در شکل عفونت مضاعف باعث تشدید بیماری شود. با توجه به موارد فوق الذکر سعی شد که در این بررسی ویروسهای منتقله توسط خون مثل ویروس هپاتیت B، سیتومگالو و ایشیتین بار در بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C که از نظر HIV منفی بودند در کنار سایر عوامل موثر در ابتلا مورد بررسی قرار گیرند.

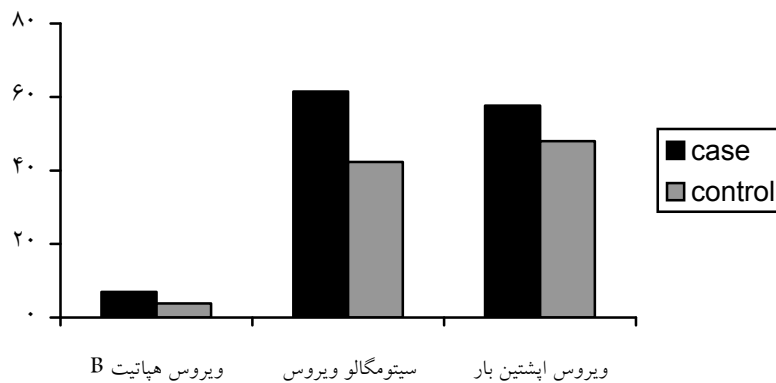
هموفیلی یک بیماری خونریزی دهنده ارثی و حدود ۷۰٪ از بیماران جهت پیشگیری و درمان از CFC استفاده میکنند که این مسئله میتواند نقش مهمی را در انتقال ویروسهای منتقله فرصت طلب توسط خون ایفا نماید (۱). از سال ۱۹۹۲ کلیه خونهای اهدائی از نظر هپاتیت C و HIV و قبل از این تاریخ نیز از نظر ویروس هپاتیت B مورد بررسی قرار میگیرند (۲). امروزه تمام فرآورده های CFC با روشهای فیزیکی و شیمیائی (پاستوریزه کردن، گرمای مرطوب و استفاده از دترژانهای حلال) متحول شده و در نتیجه عاری از ویروسهای منتقله توسط خون هستند (۳). با وجود این افراد هموفیلی جزو گروه در معرض خطر محسوب

مواد و روش ها

تعداد ۵۲ بیمار هموفیلی هپاتیت C مثبت و HIV منفی با میانگین سنی ۲۰/۸ سال و همان تعداد بیمار هموفیلی هپاتیت C و HIV منفی همگن با گروه بیماران از نظر سن و جنس با میانگین سنی ۱۹/۷ سال بعنوان گروه کنترل از بیمارستان شهید قاضی تبریز بصورت اتفاقی انتخاب و در شرایط یکسان با روش ELISA از نظر HBsAg و آنتی بادیهای CMV^۱ و EBV^۲ مورد ارزیابی قرار گرفتند. سایر فاکتورهای موثر در ابتلا مثل سن و مدت زمان استفاده از فاکتورهای انعقادی و سابقه بیماری نیز مورد بررسی قرار گرفت. سطح سرمی آنزیمهای ALT^۳، AST^۴ نیز با روش های بیوشیمیائی و آنالیز آماری نتایج حاصله با نرم افزارهای Mann-Whitney، Chi-Square و Fisher Exact test انجام گرفت.

یافته ها

نتایج میزان آلودگی بیماران هموفیلی anti-HCV مثبت و منفی از نظر ویروسهای هپاتیت B، CMV، EBV در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. آنالیز آماری از نظر میزان آلودگی ویروسهای فوق در هر دو گروه بیماران و کنترل فقط در میزان آلودگی با ویروس CMV اختلاف معنی داری را نشان داد در حالیکه در مورد دو ویروس دیگر هپاتیت B و ایشیتین بار اختلاف معنی داری را نشان نداد. در جداول ۱ و ۲ علاوه بر میزان شیوع عفونتهای مضاعف، سطح سرمی AST، ALT نیز در هر دو گروه بیماران و کنترل نشان داده شده است.



$$P = 0.47, P = 0.06, P = 0.43$$

نمودار ۱: درصد شیوع ویروسهای هپاتیت B، CMV، EBV در بیماران هموفیلی anti-HCV مثبت و anti-HCV منفی.

جدول ۱: افزایش میزان سطح سرمی آنزیمهای کبدی ALT، AST در بیماران هموفیلی anti-HCV مثبت.

+ Anti - HCV				آنزیم ها
+ HBV	+ CMV	+EBV	+CMV+ EBV	
۵	۲۱	۱۴	۱۲	
۲۳ (%۴۶)	۹ (%۳۱/۲۵)	۶ (%۲۰)	۶ (%۴۲/۸)	ALT
۲۹ (%۵۷/۶)	۱۲ (%۳۷/۵)	۸ (%۲۶/۶)	۶ (%۵۰)	AST

جدول ۲: میزان سطح سرمی آنزیمهای کبدی ALT و AST در بیماران هموفیلی anti-HCV منفی.

- Anti - HCV				آنزیم ها
+HBV	+CMV	+EBV	+CMV+ EBV	
۱۵ (%۲۸/۸)	۵ (%۲۲/۷)	۳ (%۱۲)	۶ (%۴۰)	ALT
۲۳ (%۴۴/۲)	۹ (%۴۰/۵)	۶ (%۲۴)	۷ (%۴۶/۶)	AST

1. Cytomegalo virus, CMV
2. Epstein Barr Virus, EBV
3. Alanine amino Transferees, ALT
4. Aspartate amino Transferees, AST

دیگری بر پائین بودن HBSAg باشد (۹). فاکتورهای VIII و IX که از خونهای اهدائی متعدد تهیه میشوند از نظر ویروسهای HBV, HCV, HIV مورد آزمایش قرار میگیرند و از طرفی با انجام روشهای مختلف فیزیکیوشیمیائی مختلف بر روی این فاکتورهای انعقادی سایر ویروسهای احتمالی منتقله از طریق خون نیز غیر فعال میشوند ولی علیرغم این مسئله برخی از ویروسها مانند EBV و CMV نیز وجود دارند که این مسئله احتمالاً ناشی از نقص سیستم ایمنی بصورت اکتسابی در اثر استفاده مکرر از فرآورده های خونی در این بیماران باشد. نقص ایمنی اکتسابی در این بیماران ممکن است در اثر وجود فراوان برخی از آنتی ژنها در سیستم جریان خون، وجود کمپلکس ایمنی در سیستم جریان خونی و مداخله در رسپتورهای آنتی ژن HLA سلولهای T بوسیله آنتی ژنهای محلول اهداکنندگان باشد (۱۰) و از طرفی چون این ویروسها در اغلب افراد بصورت غیر بیماریزا وجود داشته و نقص در سیستم ایمنی بصورت اکتسابی سبب تسهیل در ایجاد عفونت و یا فعال شدن ویروسهای نهفته مانند CMV و EBV در این گروه از بیماران میشود. لذا نتایج بسیاری از بررسیهای انجام یافته بر روی این گروه از بیماران بیانگر شیوع بالای ویروسهای CMV و EBV در مقایسه با گروههای کنترل است (۱۱) و نتایج این بررسی هم نشانگر شیوع این دو ویروس بصورت غیر علامتی در این گروه از بیماران است که در مقایسه با گروه کنترل از افزایش محسوسی برخوردار است. Klaus S و Mingdong Z (۱۹۹۷) و همکاران نشان دادند که حدود ۵۰٪، ۴۳٪ و ۸۲٪ بترتیب از بیماران هموفیلی، اپشتین بار و سیتومگالو ویروس anti-HCV مثبت دارای افزایش بیش از حد طبیعی در آنزیم های کبدی بوده که بصورت غیر علامتی میباشند (۱۱ و ۱۲). نتایج بررسی حاضر نیز افزایشی حدود ۴۶٪ و ۵۰٪ بترتیب در ALT و AST در بیماران anti-HCV مثبت نشان میدهد که در مقایسه با گروه کنترل بالاست و آنالیز آماری اختلاف معنی داری را نشان میدهد. به نظر برخی از محققین در مواردیکه امکان ارزیابی anti-HBc میسر نباشد اندازه گیری ALT میتواند در تشخیص خیلی کمک کننده باشد (۱۳).

Mingdong Z, Taylor C (۲۰۰۳) و Forbi JC (۲۰۰۷)،
 (۲۰۰۶) و همکاران ارتباط معنی داری را از نظر فاکتورهای سن و طول مدت دریافت فرآورده های خون را با میزان شیوع آلودگی هپاتیت ها نشان داد. نتایج این بررسی نیز نقش طول مدت درمان را در ارتباط با آلودگی HCV نشان داد ولی در میزان شیوع ویروسهای CMV و EBV اختلاف معنی داری را نشان نداد (۱۵) و (۱۱).

نتیجه گیری

نتایج این بررسی نشان میدهد که بیماران هموفیلی در این منطقه از نظر ویروسهای فرصت طلب و منتقله توسط خون حساس میباشند و در موارد پیگیری و درمان این بیماران این ویروسها نیز بایستی مد نظر قرار گیرند.

مقایسه سطح سرمی آنزیمهای ALT, AST بین دو گروه مورد مطالعه anti-HCV مثبت و منفی، فقط در مورد سطح سرمی ALT بین دو گروه اختلاف معنی داری را نشان داد و علیرغم میزان بالای AST اختلاف معنی داری مشاهده نشد. همچنین در افراد دارای عفونت مضاعف افزایش چشمگیری در هر دو آنزیم مشاهده شد ولی اختلاف معنی دار نبود. تفکیک سنی بیماران anti-HCV مثبت و منفی بر مبنای سن مشخص شد که بیشترین میزان بالای آلودگی با ویروسهای فوق در بیماران با افزایش سن دارای ارتباط مستقیم بود بطوریکه میزان بالای آلودگی در گروههای سنی بیش از ۳۵ سال مشاهده میشود. همچنین تعداد و مدت زیاد استفاده از فرآورده های خونی ارتباط مستقیم و واضحی را در میزان شیوع ویروسهای فوق نشان میدهد.

بحث

نتایج بسیاری از بررسیها نشان میدهد که در استفاده طولانی مدت بیماران هموفیلی از CFC علاوه بر برخی تغییرات آناتومیک ممکن است سبب مهار فعالیت فاکتور VIII، نقص در سیستم ایمنی بصورت اکتسابی، هپاتیت و سیروز مشاهده شود.

علیرغم اینکه امروزه تمام خونهای اهدائی و فرآورده های خونی از نظر ویروسهای منتقله توسط خون بررسی میشوند ولی ویروسهای عامل هپاتیت هنوز هم میتوانند با مقادیر نسبتاً کمتری (۱ در ۱۰۳۰۰) منتقل شوند که البته عوامل مختلف تکنیکی میتوانند در این میزان موثر باشند (۵ و ۶). یکی از گروههای در معرض خطر برای عفونت هپاتیت C، بیماران هموفیلی هستند و نتایج اغلب گزارشات حاکی از شیوع بالای HCV تا میزان ۹۰٪ در این بیماران است که غالباً بصورت مزمن بوده و سالانه حدود ۸۰۰۰ - ۱۰۰۰۰ مورد مرگ و میر توسط این ویروس در این بیماران گزارش میشود (۷).

نتایج بررسیهای انجام یافته در سطح کشور نشان میدهد که میزان آلودگی با HCV نزد اهدا کنندگان خون در حدود ۰/۳٪ می باشد (۸)، در حالیکه این میزان آلودگی در بیماران هموفیلی در این کشور و سایر کشورها بیش از ۵۰٪ است که غالباً بصورت غیر علامتی بوده و دارای AST و ALT غیر طبیعی هستند (۵).

بررسیهای انجام یافته توسط Chang CE و همکاران (۲۰۰۰) بیانگر میزان بالای HBSAg تا حدود ۷٪ در بیماران هموفیلی است و بخصوص در بیمارانیکه از نظر anti-HCV نیز مثبت هستند این میزان آلودگی بالا میباشند. مطالعه بیماران هموفیلی anti-HCV مثبت در این بررسی از نظر HBSAg نشان داد که در این گروه از بیماران علیرغم استفاده مکرر از فرآورده های خونی میزان شیوع HBSAg معادل گروه کنترل و یا همانند میزان ناقلین سالم ۳ تا ۵ درصد از جمعیت در سطح کشور است که این مسئله میتواند در ارتباط با مطالعه خونهای اهدائی توسط مراکز انتقال خون و واکسیناسیون علیه HBV در سطح کشور باشد (۳). تماس قبلی با ویروس هپاتیت B و وجود anti-HBc در این بیماران میتواند دلیل

References

1. Benny S, Egon P, Jorden I. Factor VIIa analogue (V158D/E296V/M298Q-FVIIa) normalizes clot formation in whole blood from patients with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology* 2007; **137**: 158-165.
2. Mecky IN M, Pius M, Eligius F. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses and syphilis infections among blood donors at the Muhimbili National Hospital in Dar Es Salam, Tanzania. *BMC Public Health* 2006; **6**: 21.
3. Chang CE, Eo HG, Lee YS, Chung SK, Shin JS, Lah YK, et al. Human intravenous immunoglobulin preparation and virus inactivation by pasteurization and solvent detergent treatment. *Prep Biochem Biotechnol.* 2000; **30**(3): 177-97.
4. Melendez- Morales L, Konkle BA, Preiss L, Zhang M, Mathew P, Eyster ME, Goedert JJ. Chronic Hepatitis B and other correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among HIV-infected people with hemophilia. *AIDS.* 2007; **21**(12): 1631-1636
۵. افتخاری مسعود و جهانگیری ابراهیم: کاربرد بالینی خون و فرآورده های خونی. سازمان ملی انتقال خون ایران ۱۳۶۹ سال سوم شماره ۹ ص ۴۱-۳۶.
6. Yee T, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophylic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; **47**: 845 -851.
7. Stephan A, Brackmann A, Andreas G, Johannes Oldenberg, Hans-Hermann Brackmann, and Karl E. Search for Intrafamilial Transmission of Hepatitis patients. *Blood.* 1993; **81**(4):1077-1082.
8. Gholamreza Roshandel, Shahryar Semnani, Abbasali Keshtkar, Hamidreza Joshagani, Abdolvahab Moradi, Khodaberdi Kalavi, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus and its co-infection with hepatitis D virus and hepatitis C virus in Iranian adult population. *Indian J of Med Sci.* 2007; **61**(5): 263-268.
9. Posthouwer D, Mauser EP, Fisher K and Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophyilia. *Haemophyilia*, sep 2006; **12**(5): 473-478.
10. Theodossiades G, Arvanitakis L, Nomikou E, Zografidis A, Bourboulia D, and Kontopoulou-Griva I. Prevalence of Kaposi 's sarcoma – associated herpesvirus infection in haemophylic patients. *Haemophyilia* 2003; **9**: 657 -659.
11. Mingdong Z, Philip S, Rosenberg, D, Brown L, Barbara A, Kokle M, Eline Eyster, James J. Geodert, et al. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophyilia. *Blood* 2006; **107** (3): 892-897.
12. Klaus Stark, Ulrich Bienzle, Richard Vonk, and Irene Guggenmoos-Holzman. History of syringe sharing in prison and risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human Immunodeficiency virus infection among injecting drug users in Berlin. *International Journal of Epidemiology*, 1997; **26**(6): 1359-1366.
13. Margaret V, Ragni O, Ndimbie K, Erin O, Rice A, Franklin A. Bontempo M, and Sayah N, The Presence of Hepatitis C virus (HCV) Antibody in Human Immunodeficiency Virus – Positive Hemophylic Men Undergoing HCV “Seroreversion“ . *Blood.* 1993; **82**(3): 1010-1015.
14. Mohsen A H, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Wiselka M, Norris S, et al .Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut.* 2003 July; **52** (7) :1035 – 1040.
15. Forbi JC, Gabadi S, Alabi R, Iperepolu HO, Pam CR, Entonu PE, et al .The role of hepatitis C virus, and Human immunodeficiency virus (HIV) type-1 on CD4+ lymphocyte levels in the highly HIV infected population of north-central Nigeria. *Mem. Inst. Oswaldo* ,2007; **102**(4): 146-150.