

مطالعه عفونتهای مضاعف ویروسی در بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C

دکتر سیروس جباری 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 انقادی مستعد ابتلا به ویروسهای متقله توسط خون هستند که هر یک این ویروسها میتوانند با ایجاد سندرومهای مربوطه سبب و خامت 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 و HIV منفی بودند بصورت اتفاقی انتخاب و سرم آنها از نظر آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز جهت بررسی میزان آسیب های کبدی با روش های بیوشیمیائی مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس کلیه نمونه ها از نظره نظر ویروس های شایع فرصت طلب خانواده هرپس، از قبیل ویروس های سیتومنگالو و اپشتین بار و ویروس هپاتیت B با روش ELISA مورد مطالعه قرار گرفتند.

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

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

کلید واژه ها: هموفیلی، هپاتیت C، سیتومنگالو، اپشتین بار

مقدمه

شده و شیوع ویروسهای متقله توسط خون به میزان بالاتر در این افراد گزارش میشود^(۱) 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 متقله توسط خون مثل ویروس هپاتیت B، سیتومنگالو و اپشتین 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.

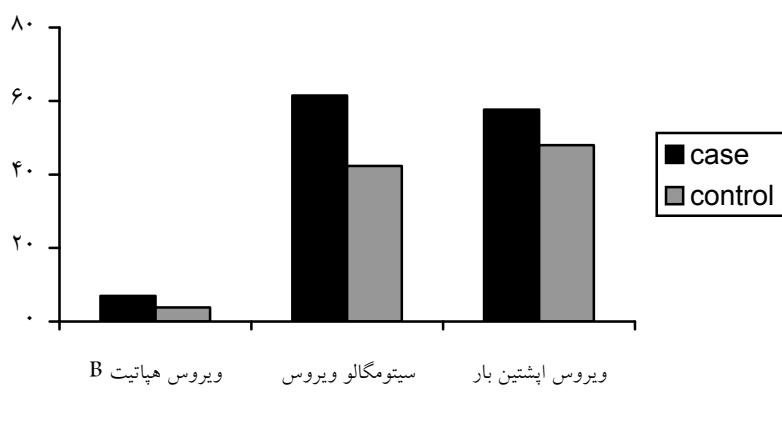
هموفیلی یک بیماری خونریزی دهنده ارشی و حدود ۷۰٪ از بیماران جهت پیشگیری و درمان از CFC^(۲) استفاده میکنند که این مسئله میتواند نقش مهمی را در انتقال ویروسهای متقله فرست طلب توسط خون ایفا نماید^(۳). از سال ۱۹۹۲ کلیه خونهای اهدائی از نظر هپاتیت C و HIV و قبل از این تاریخ نیز از نظر ویروس هپاتیت B مورد بررسی قرار میگیرند^(۴). امروزه تمام CFC با روش های فیریکی و شیمیائی (پاستوریزه کردن، گرمای مرطوب و استفاده از دترزانهای حلال) متحول شده و در نتیجه عاری از ویروسهای متقله توسط خون هستند^(۵). با وجود این افراد هموفیلی جزو گروه در معرض خطر محسوب

یافته ها

نتایج میزان آلدگی 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 آلدگی ویروسهای فوق در هر دو گروه بیماران و کنترل فقط در میزان آلدگی با ویروس CMV اختلاف معنی داری را نشان داد در حالیکه در مورد دو ویروس دیگر هپاتیت B و اپشتین 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.

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 EBsAg 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 Mann-Whitney و آنالیز آماری نتایج حاصله با نرم افزارهای Fisher Exact test و Chi-Square، Whitney انجام گرفت.



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

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					آنژیم ها
+ HBV	+ CMV	+EBV	+CMV+ EBV		
۵	۲۱	۱۴	۱۲		
۲۳ (٪ ۴۶) (٪ ۵۰)	۹ (٪ ۳۱/۲۵)	۶ (٪ ۲۰)	۶ (٪ ۴۲/۸)	ALT	
۲۹ (٪ ۵۷/۶)	۳ (٪ ۷۵)	۱۲ (٪ ۳۷/۵)	۸ (٪ ۲۶/۶)	AST	

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

- Anti - HCV					آنژیم ها
+HBV	+CMV	+EBV	+CMV+ EBV		
۱۵ (٪ ۲۸/۸) (٪ ۵۰)	۵ (٪ ۲۲/۷)	۳ (٪ ۱۲)	۶ (٪ ۴۰)	ALT	
۲۳ (٪ ۴۴/۲) (٪ ۵۰)	۹ (٪ ۴۰/۵)	۶ (٪ ۲۴)	۷ (٪ ۴۶/۶)	AST	

1. Cytomegalovirus, 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 فیزیکوشیمیائی مختلف بر روی این فاکتورهای انعقادی سایر ویروسهای احتمالی متقله از طریق خون نیز غیرفعال میشوند ولی اختلاف معنی دار نبود. تفکیک سنی بیماران anti-HCV مثبت و منفی بر مبنای سن مشخص شد که بیشترین میزان ALT بین دو گروه مطالعه anti-HCV مثبت و منفی، فقط در مورد سطح سرمی 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 آلدگی با ویروسهای فوق در بیماران با افزایش سن دارای ارتباط مستقیم بود بطوریکه میزان بالای آلدگی 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.

علیرغم اینکه امروزه تمام خونهای اهدائی و فرآورده های خونی از نظر ویروسهای متقله توسط خون بررسی میشوند ولی ویروسهای عامل هپاتیت هنوز هم میتوانند با مقادیر نسبتاً کمتری (۱ در 10^{300}) متقل شوند که البته عوامل مختلف تکینیکی 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 90% 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 آلدگی با HCV نزد اهدا کنندگان خون در حدود 0.3% میباشد (۸)، در حالیکه این میزان آلدگی در بیماران هموفیلی در این کشور و سایر کشورها بیش از 50% است که غالباً بصورت غیر عالمی بوده و دارای ALT و AST غیر طبیعی هستند (۵).

بررسیهای انجام یافته توسط Chang CE و همکاران (۲۰۰۰) بیانگر میزان بالای HBsAg تا حدود 7% در بیماران هموفیلی است و بخصوص در بیمارانیکه از نظر anti-HCV نیز مثبت هستند این میزان آلدگی بالا میباشد. مطالعه بیماران هموفیلی مثبت در این 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 مرکز 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

نتیجه گیری

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

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 hemophylia. *AIDS*. 2007; **21**(12): 1631-1636
5. 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 haemophyllic 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 haemophilia. *Haemophylia*, 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 haemophyllic patients. *Haemophylia* 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 hemophylia. *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 Hemophyllic 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.