

فراوانی آنتی بادی ضد HTLV-1 در بیماران تالاسمیک شهرستان گرگان

چکیده:

زمینه و هدف: ویروس HTLV-1 از خانواده رتروویروسها بوده و بیشترین موارد آلودگی در افرادی مشاهده می شود که بیش از یکبار خون دریافت کرده اند. از آنجاییکه در بین دریافت کنندگان خون، بیماران تالاسمیک نیاز به دریافت مکرر خون دارند، ریسک عفونت به HTLV-1 در آنها بالا می باشد. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی آلودگی به HTLV-1 در بیماران تالاسمیک شهرستان گرگان انجام شده است.

روش بررسی: از ۱۸۱ بیمار تالاسمیک مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی گرگان در سالهای ۸۳ و ۸۴ خونگیری به عمل آمد. سرمها با روش الیزا از نظر وجود آنتی بادی علیه HTLV بررسی شد و نمونه های مثبت برای تائید مثبت واقعی بودن و تعیین تیپ ویروس با روش وسترن بلات مورد آزمون قرار گرفت.

یافته ها: از ۱۸۱ نفر افراد تالاسمیک، ۹۳ نفر (۵۱/۴٪) مذکر و بقیه مونث بودند. سن افراد یک تا ۲۵ سال با میانگین سنی $6/5 \pm 14/11$ بودند. ۱۶۹ نفر (۹۳/۴٪) آنها در ماه فقط یکبار پکدسل دریافت می کردند. در تست الیزا از ۱۸۱ نفر مورد مطالعه ۲۷ نفر (۱۴/۹٪) از نظر HTLV مثبت شدند ولی با تست وسترن بلات از ۲۷ مورد الیزا مثبت فقط ۸ نفر (۲۹/۶٪) مثبت شده و همگی از تیپ HTLV-1 بودند. نتایج نشان می دهد که در کل افراد مورد مطالعه فقط ۴/۴٪ نمونه ها از نظر HTLV-1 مثبت بودند. همچنین مشخص گردید که با بالا رفتن سن درصد آلودگی با این ویروس افزایش می یابد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که در بیماران تالاسمیک شهرستان گرگان مواردی از آلودگی با HTLV-1 وجود دارد و فراوانی آن با دیگر نقاط ایران همخوانی دارد. برای شناسایی خونهای آلوده در اهدا کنندگان خون مطالعه وسعتیتر پیشنهاد می شود تا در نتیجه خطر انتقال عفونت در جامعه بخصوص در گیرندگان خون، از جمله بیماران تالاسمیک، به حداقل برسد.

واژه های کلیدی: HTLV-1، تالاسمی ماژور، الیزا، وسترن بلات، گرگان

عبدالوهاب مرادی

دانشیار ویروس شناسی
دانشگاه علوم پزشکی گرگان

علیرضا احمدی

دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی
دانشگاه علوم پزشکی گرگان

سپیده بخشنده نصرت

استادیار زنان دانشگاه علوم پزشکی گرگان

اسماعیل صانعی مقدم

مرکز سازمان انتقال خون زاهدان

محسن سعیدی

مربی ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان

نویسنده مسئول: عبدالوهاب مرادی

تلفن: ۰۹۱۱۷۷۲۱۰۷

پست الکترونیک: abmoradi@yahoo.com

آدرس: گرگان، بلوار هیرکان، ابتدای جاده شصت کلاته
مجموعه فلسفی - دانشکده پزشکی - گروه میکروب شناسی

وصول مقاله: ۸۵/۱۱/۳۰

اصلاحی نهایی: ۸۶/۲/۱۸

پذیرش مقاله: ۸۶/۲/۲۹

ویروس HTLV-1 سلولهای T را آلوده می کند و به راحتی از طریق خون و فرآورده های خونی مثل خون کامل و پلاکت انتقال می یابد اما عفونت در بیمارانی که پلاسما دریافت می کنند گزارش نشده است (۱). دو سوم از گیرندگان خون آلوده به عفونت مبتلا می شوند و احتمالاً این ویروس در افراد آلوده برای تمام عمر پایدار می ماند. در انسان این ویروس بعد از آلودگی T-Cell ها باعث فناپذیری آنها شده و لذا لنفوسیت های مذکور تکثیر یافته و ایمنی اختصاصی بر علیه HTLV-1 را تحریک می نماید. سیستم ایمنی لنفوسیت های T آلوده ای را که آنتی ژنهای ویروسی را بیان می کنند از بین می برد و لنفوسیت های T آلوده ای که آنتی ژنهای ویروسی را بیان نمی نمایند زنده باقی می ماند، این سلولها تکثیر یافته و سبب لوسمی می گردند. این ویروس در سراسر جهان پراکنده است از آن جمله می توان جنوب ژاپن، حوزه کارائیب، جنوب ایالات متحده، مناطقی در آفریقای جنوبی و آفریقا را نام برد (۲). امروزه این ویروس عامل اتیولوژیک بیماری ATL (Adult T-cell leukemia) و بیماری نورولوژیک دژنراتیو مزمن بنام (TSP) (Tropical Spastic Paralysis) شناخته می شود. (۳ و ۲) چند مطالعه نشان داده است که HTLV-1 در شهر مشهد و جنوب خراسان اندمیک است (۳ و ۱) و اندمیسیت آن به عوامل متعددی مثل شرایط محیطی، اجتماعی، رفتاری و بهداشتی بستگی دارد (۳). در مناطق اندمیک در جایی که HTLV-1 شایع است Seroconversion در ۶۳-۴۴٪ موارد بعد از دریافت خون آلوده به HTLV-1 دیده شده است. بنابراین در مناطق اندمیک، ابتدا باید تمام جمعیت اهداء کننده خون و بعد از آن تمام اهداء کننده های جدید از نظر وجود HTLV-1 مورد بررسی قرار گیرند، تا از انتقال این ویروس به بقیه افراد جلوگیری شود. (۱) زیرا هیچگونه درمان ضدویروسی ویژه ای علیه عفونت با HTLV-1 در دسترس نمی باشد و تنها راه پیشگیری، تعیین و از بین بردن خونهای آلوده ای است که از نظر سرمی مثبت می باشد (۲). انتشار این ویروس در خانواده هایی که در آنها افراد آلوده به این ویروس وجود دارد بالا است. در بین دریافت کنندگان خون، بیماران تالاسمیک نیاز به

تزریق مکرر خون دارند و از این نظر ریسک عفونت به HTLV-1 برای آنها بالا می باشد. استان گلستان در همسایگی استان خراسان شمالی که منطقه اندمیک برای این ویروس است، قرار دارد. گزارشهایی نیز مبنی بر وجود این ویروس از استان مازندران وجود دارد. با توجه به مجاورت استان گلستان با استان خراسان شمالی که منطقه اندمیک این ویروس است. و همجواری با استان مازندران که مواردی از وجود ویروس HTLV-1 در آن گزارش شده است و از آنجاییکه این ویروس ریسک ابتلا به سرطان و ATL را افزایش می دهد، تعیین فراوانی آلودگی به HTLV-1 در بیماران تالاسمیک شهرستان گرگان که خون و فرآورده های خونی دریافت می کنند، هدف این مطالعه می باشد.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی- مقطعی از ۱۸۱ بیمار تالاسمیک مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی گرگان که برای دریافت خون دوره ای خود مراجعه می کردند، خون گرفته شد. سرمها تا زمان اجرای آزمایشها در منهای ۲۰ درجه سانتیگراد نگهداری گردید. در زمان جمع آوری نمونه برای هر کدام از افراد پرسشنامه پرگردید که حاوی اطلاعات فردی و متغیرهای مورد بررسی بود. وجود آنتی بادی ضد HTLV با استفاده از روش الیزا و (کیت Diapro) بررسی گردید و نمونه های مثبت با تست الیزا برای آنتی بادی برای تایید مثبت واقعی بودن و تعیین تیپ با کیت وسترن بلات ساخت شرکت Genelab Diagnostics Ltd (HTLV BLOT 2.4) مورد آزمایش قرار گرفت. داده ها به رایانه وارد و جهت آنالیز نهایی در نرم افزار SPSS 11.5 بررسی و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

از ۱۸۱ نفر افراد تالاسمیک مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی شهر گرگان تعداد ۹۳ نفر (۵۱/۴٪) مذکر و ۸۸ نفر (۴۸/۶٪) مونث بودند. این افراد یک تا ۲۵ سال سن داشتند و میانگین سنی آنها $6/5 \pm 14/11$ بود. ۲۸ نفر از این افراد در خانواده های شش تا نه نفره و ۱۵۳ نفر نیز در خانواده های دو تا پنج نفره زندگی می کردند. میانگین تعداد افراد خانواده $1/44 \pm 4/23$ نفر بود. ۱۶۹ نفر (۹۳/۴٪) آنها در ماه فقط یکبار پکدسل

بحث

نتایج مطالعه مشخص نمود که ۴/۴ درصد بیماران تالاسمیک مورد مطالعه در شهر گرگان با استفاده از تست وسترن بلات آنتی بادی بر علیه HTLV-1 دارند. این نتایج با مطالعات انجام گرفته بر روی بیماران تالاسمیک در ایتالیا ۴/۸ درصد (۴)، شیراز ۳/۱۲ درصد (۵)، شیراز ۳ درصد (۶)، استان هرمزگان ۳/۷ درصد (۷) تا حدودی همخوانی دارد، ولی با مطالعات دیگر که بر روی بیماران تالاسمیک در نیویورک ۶/۱۲ درصد (۸)، سیسیل ۶/۶۵ درصد (۹)، ویتنام ۹/۱ درصد (۱۰)، ایتالیا ۲/۷ درصد (۱۱)، اصفهان ۲/۷ درصد (۱۲) و استان سیستان و بلوچستان ۱/۶ درصد (۱۳)، همخوانی ندارد. همچنین میزان شیوع آنتی بادی ضد HTLV-1 در اسپانیا در خانمهای حامله ۱۰ مورد از ۲۰۳۳۶ مورد (۱۴)، لبنان در اهداء کنندگان خون یک مورد از ۱۹۰۰ نمونه (۱۵)، انگلستان در خانمهای حامله ۶۷ مورد از ۱۲۶۰۱۰ نمونه (۱۶)، امریکا در بیماران لنفوما ۰/۰۲ درصد (۱۷)، یونان در اهدا کنندگان خون ۷ مورد از ۵۱۷۱۴ نمونه (۱۸) می باشد. لازم به ذکر است در مطالعه قادری فراوانی موارد مثبت ۲۵/۵ درصد گزارش شد (۱۹). این تفاوت ممکن است به این دلیل باشد که در این مطالعه تنها از تست الیزا استفاده شده است. به نظر می رسد مناطقی با شیوع بالای این ویروس در کشورمان وجود داشته باشد. اختلاف در برآورد شیوع این ویروس در مناطق مختلف کشورمان ممکن است ناشی از وجود مناطق خاص جغرافیایی با شیوع بالای این ویروس، روشهای آزمایشگاهی متفاوت برای جستجوی آنتی بادی بر علیه این ویروس باشد که بیشتر فقط نتیجه تست الیزا گزارش گردیده است (۲۰) در صورتیکه نتایج باید با تست وسترن بلات نیز تایید گردد. در مطالعه ای در استان هرمزگان (۷) ۴۱ مورد الیزا مثبت بود که با تست وسترن بلات ۱۴ مورد آن تایید گردید. در یونان نیز از ۱۱۵ نمونه مثبت با الیزا فقط ۷ مورد آن با وسترن بلات تایید گردید (۱۸). در مطالعه حاضر تعداد بیماران الیزا مثبت بر علیه این ویروس ۲۷ مورد بوده که فقط ۸ مورد آن با تست وسترن بلات

دریافت می کردند. در خانواده ۳۶ نفر از آنها (۱۹/۹٪) سابقه بیماری خونی وجود داشت.

در تست الیزا از ۱۸۱ نفر مورد مطالعه، ۲۷ نفر (۱۴/۹٪) از نظر آنتی بادی HTLV مثبت شدند. ولی با تست وسترن بلات - که هم نوع HTLV را از نظر تیپ مشخص می نمود و هم تست تاییدی برای الیزا می باشد، از ۲۷ مورد مثبت فقط ۸ نفر (۴/۴٪) آنها مثبت بودند. این مساله نشان دهنده موارد کاذب زیاد در روش الیزا می باشد.

آلودگی قطعی به این ویروس در افراد مذکر ۴/۳ درصد و مونث ۴/۵ درصد بود که تفاوتی بین دو جنس از نظر آلودگی به این ویروس از نظر آماری مشاهده نگردید. ولی در روش الیزا در افراد مذکر ۱۶/۱ درصد و در افراد مونث ۱۴/۹ درصد مثبت بودند.

در جدول شماره یک فراوانی HTLV-1 با تست وسترن بلات بر حسب گروههای سنی نشان داده شده است که تفاوتی بین گروههای سنی از نظر آلودگی به این ویروس از نظر آماری مشاهده نمی گردد. بیشترین درصد آلودگی در گروه سنی ۲۱ تا ۲۵ سال دیده می شود.

جدول ۱: فراوانی HTLV-1 با تست وسترن بلات بر حسب گروههای سنی در بیماران تالاسمیک شهر گرگان در سال ۱۳۸۴

متغیرها	نتیجه تست وسترن		جمع کل
	مثبت	منفی	
۱-۵	-	۱۵ (۱۰۰)	۱۵ (۸/۳)
۶-۱۰	۱ (۲/۹)	۳۴ (۹۷/۱)	۳۵ (۱۹/۳)
۱۱-۱۵	۲ (۴/۳)	۴۴ (۹۵/۷)	۴۶ (۲۵/۴)
۱۶-۲۰	۳ (۴/۸)	۶۰ (۹۵/۲)	۶۳ (۳۴/۸)
۲۱-۲۵	۲ (۹/۱)	۲۰ (۹۰/۹)	۲۲ (۱۲/۲)
جمع کل	۸ (۴/۴)	۱۷۳ (۹۵/۶)	۱۸۱ (۱۰۰)

فراوانی آنتی بادی بر علیه HTLV-1 با تست وسترن بلات در افرادی که یکبار خون دریافت کردند، ۴/۱ درصد و در افرادی که دوبار خون دریافت می کنند ۸/۳ درصد است.

نتیجه گیری

در جمع بندی نتایج حاصله مشاهده می شود که HTLV-I محدود به مناطق اندمیک نیست. با وجود این در کشورهای درحال توسعه از جمله ایران، هنوز اصلی ترین راه انتقال این ویروس از راه خون، می باشد. بنابراین لازم است اهداکنندگان خون از نظر وجود HTLV-I بررسی شوند تا با تشخیص موارد سرولوژیک مثبت، از انتقال این ویروس به بقیه افراد، بویژه بیماران تالاسمیک جلوگیری شود. ضمناً در حال حاضر نیز به علت عدم غربالگری خونها جهت HTLV-I، تزریق خون یا فرآورده های آن عامل اصلی انتقال در این منطقه است. بر این اساس پیشنهاد می گردد، غربالگری خونهای اهدا کنندگان از نظر ویروس HTLV-I در این استان نیز صورت گیرد و همچنین این مطالعه در طیف وسیعتری در افراد سالم استان گلستان صورت گیرد تا بتوان آنرا به کل جمعیت استان تعمیم داد.

تشکر و قدر دانی

از کلیه همکارانی که در اجرای این طرح ما را یاری نمودند، بخصوص کارکنان آزمایشگاه بیمارستان طالقانی و آزمایشگاه دانش گرگان تشکر و قدر دانی می کنیم. بودجه این طرح را معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان تامین نموده است.

تایید گردیده است. آلودگی به HTLV-1 در افراد تالاسمیک که بطور مکرر خون دریافت می کنند نشان دهنده وجود عفونت در جمعیت اهداکننده خون است. مطالعه ای از تایلند مشخص نمود که در افراد تالاسمیک عفونت HTLV-1 وجود ندارد، چون در اهدا کنندگان خون عفونت با این ویروس وجود نداشت (۲۱).

بررسی ما نشان داد که بین جنسیت بیماران تالاسمیک شهرستان گرگان و عفونت با HTLV-1 رابطه معنادار آماری وجود ندارد و عفونت با این ویروس در هر دو جنس یکسان اتفاق می افتد. در این مطالعه هیچ موردی از آلودگی در کودکان زیر پنج سال دیده نشد و بالاترین میزان آن در گروه سنی ۲۱-۲۵ ساله، ۹/۱ درصد مشاهده شد که این مساله طبیعی به نظر می رسد.

چون این افراد نسبت به گروه سنی ۱ تا ۵ ساله چندین برابر خون و یا فرآورده های خونی دریافت کرده اند که این مساله ریسک عفونت با این ویروس را در آنها بسیار بالا می برد. بین تعداد نوبتهای دریافت خون در یک ماه و عفونت با HTLV-1 رابطه آماری مشاهده نمی گردد. ولی در بین افرادی که ماهانه یک نوبت خون و یا فرآورده های خونی را دریافت کردند، میزان آلودگی ۴/۱ درصد و در میان بیمارانی که دوبار در ماه خون دریافت می کنند این میزان ۸/۳ درصد می باشد که نشان دهنده افزایش ریسک عفونت با افزایش تعداد نوبتهای دریافت خون یا فرآورده های خونی است. بین عفونت با HTLV-1 و نسبت فامیلی والدین، سابقه بیماری خونی در خانواده، وجود افراد تالاسمیک در خانواده و تعداد افراد خانواده، از نظر آماری رابطه ای یافت نشد.

References

1) Ashraf Tavanai Sani, MD. *Serologic prevalence of HTLV-I among blood donors in Mashhad (North eastern of Iran)*. Arch.Irn.Med. 2001; 4:25-26

۲) جاوتز، ملنیک، آدلبرگ. میکروبیشناسی پزشکی جاوتز. جلد دوم (ویروس شناسی) ترجمه دکتر مجیدی و همکاران. انتشارات سماط، چاپ اول سال ۱۳۷۸

3) Farid, R. Shirdel, A. *Phylogenetic of HTLV-1 in Iranian born in Mashhad*. Arch.Irn.Med. 1999; 2:24-25

4) Agliano, AM. Vania, A. et al. *Post-transfusional human retrovirus infection in 41 Italian beta-thalassemic patients*. *Haematologica*, 1992;77(1):54-9

5) Sotoodeh M, Tabei SZ. *Detection of human T-cell leukemia virus carriers in Thalassemia patients in Shiraz: A brief report*. IRANIAN Journal OF MEDICAL SCIENCES 1994;2-1(19): 14-12

۶) فریا ارجمندی. شیوع آلودگی به HTLV-1 در مبتلایان به لوسمی: شیراز، ۱۳۷۹. مجله دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (پژوهش در علوم پزشکی)، ۱۳۸۰؛ دوره ۶، تابستان، شماره ۲: ص ۱۴۸-۱۴۷

۷) محمودرضا پورکریم، غلامرضا خمیسی پور، غلامرضا حاجیانی، رحیم طهماسبی، نوشین اردشیردوانی. بررسی سرواییدمیولوژیک عفونت HTLV-1/III در بیماران دریافت کننده مکرر خون استان بوشهر در سال ۱۳۸۲. فصلنامه پژوهشی خون، ۱۳۸۴؛ دوره ۲، تابستان، شماره ۴: ص ۱۰۴-۹۹

8) Jason, JM. McDougal, JS. And et al. *Human T-Cell Leukemia virus (HTLV-1) P24 antibody in New York city blood product recipients*. Am.J.Hemato. 1985; 20:129-137

9) de Montalembert, M. Costagliola, DG. et al. *Prevalence of markers for human immunodeficiency virus type 1 and 2, human t-Lymphotropic virus type I, Cytomegalovirus, and Hepatitis B and C virus in multiply transfused thalassemia patient*. Transfusion.1993; 32:509-512

10) Lin, MT. Nguyen, BT. Binh, TV. *Human T-Lymphotropic virus type II infection in Vitnamese thalassemic patients*. Arch.Virol. 1997; 142:1429-1440

11) Mozzi, F. Rebulli P. Lillo, F. *HIV and HTLV infections in 1305 transfusion-dependent thalassemics in Italy*. The CooleyCare AIDS. 1992;6(5):505-8

۱۲) بهجت السادات مویدی، علیرضا نفیسی، کامبیز ترابی زاده. آلودگی به HTLV-1/III در بیماران مبتلا به تالاسمی و ارتباط آن با میزان خون دریافتی. مجله دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (پژوهش در علوم پزشکی)، ۱۳۷۸؛ دوره ۴، بهار، شماره ۱: صفحات ۳۲-۲۹.

۱۳) عبدالوهاب مرادی، زهره یعقوب نژاد، امیرحسین محقق، شهرام شهرکی، اباصت برجی، محمدرضا فیروز کوهی، ابراهیم میری مقدم، مالک رخشانی، اسماعیل صانعی مقدم. سرواییدمیولوژی HTLV-1 در بیماران با تالاسمی مازور شهرهای زابل و زاهدان در سال ۱۳۸۰. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان، ۱۳۸۲؛ دوره ۱۱، تابستان، شماره ۴۳: صفحات ۴۷-۴۳.

14) Machuca A, Tuset C, Soriano V, Caballero E, Aguilera A, Ortiz de Lejarazu R. *HTLV Spanish Study Group*. Prevalence of HTLV infection in pregnant women in Spain. Sex Transm Infect. 2000; 76(5):366-70.

15) Naman R, Klayme S, Naboulsi M, Mokhbat J, Jradi O, Ramia S. *HTLV-I and HTLV-II infections in volunteer blood donors and high-risk groups in Lebanon*. J Infect. 2002;45(1):29-31.

16) Ades AE, Parker S, Walker J, Edginton M, Taylor GP, Weber JN. *Human T cell leukaemia/lymphoma virus infection in pregnant women in the United Kingdom. Population study 2000*. 320(7248):1497-501

17) Poiesz BJ, Papsidero LD, Ehrlich G, Sherman M, Dube S, Poiesz M, et al. *Prevalence of HTLV-I-associated T-cell lymphoma*. Am J Hematol. 2001;66(1):32-8.

18) Zervou EK, Georgiadou S, Tzilianos M, Georgitsi P, Pournara V, Nouis S, et al. *Human T-lymphotropic virus type I/II infections in volunteer blood donors from Northern and Western Greece: increased prevalence in one blood bank unit*. Eur J Intern Med. 2004;15(7):422-427.

19) Ghaderi AA, Habib Agahi M. *High prevalence of anti-HCV and HTLV-1 antibodies in Thalassemia major patients of southern Iran*. Iranlan Journal OF Medical Sciences 1996;2-1(21): 62-60.

۲۰) ابوالقاسم عجمی، رضا فرید حسینی، نازنین طبرستانی. بررسی سرواییدمیولوژی HTLV-1/III در اهدا کنندگان خون مازندران سال ۱۳۷۸ (یک مطالعه پیشاهنگ). مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ۱۳۷۹؛ دوره ۱۰، بهار، شماره ۲۶: صفحات ۴۸-۴۵.

21) Chiewsilp P, Iamsilp W, Hathirat P. *HTLV-I antibody screening in donated blood and Thalassemic patients*. J Med Assoc Thai. 1993;76; Suppl.2:103-5