

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۰۱۹



دکتر بابک ارجمند ۱*

دکتر سیدحمیدرضا آقایان ۱

دکتر علیرضا شعبانزاده ۲

پریسا گودرزی ۳

محمد فرزانه خواه ۴

سیدکاظم حسینی ۵

الهام روان آسا ۴

حمیده غلامی ۳

لیلا خطیبشاد ۶

سهیلا جبلی فر ۷

بررسی میزان شیوع HTLV ۱ و ۲ (ویروس لنفوسیت T انسانی) در اهدانندگان بافت‌های پیوندی در بانک فرآورده‌های پیوندی ایران

چکیده

زمینه: بانک فرآورده‌های پیوندی ایران طیف وسیعی از فرآورده‌های پیوندی انسانی را همانند دریچه‌های قلبی، استخوان، پوست، پرده آمیون، و سایر بافت‌های پیوندی جهت استفاده‌های مختلف بالینی تهیه می‌نماید. این مطالعه به منظور تعیین میزان شیوع ویروس HTLV در میان اهدانندگان بافت‌های پیوندی در بانک فرآورده‌های پیوندی ایران دانشگاه علوم پزشکی تهران از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۵ انجام شده است.

روش کار: در این مطالعه توصیفی گذشته‌نگر تعداد ۱۵۴۸ اهداننده بافت که در یک دوره ۵ ساله با روش الیزا مورد آزمایش قرار گرفته بودند، ارزیابی شدند. آنتی‌بادی ویروس HTLV ۱-۲ برای تمام اهدانندگان به همراه سایر آزمایشات تأکید شده طبق استانداردهای انجمن بانک‌های نسج آمریکا (AATB) مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: ۲۵ نفر (۱/۶۱٪) از ۱۵۴۸ اهداننده بافت که مورد ارزیابی قرار گرفتند دارای نتایج مثبت آنتی‌بادی ۱، ۲ HTLV بودند که از این تعداد ۱۷ نفر مرد و ۸ نفر زن بودند (نسبت زن به مرد حدود ۴۷٪).

نتیجه‌گیری: با توجه به میزان شیوع HTLV در میان اهدانندگانی که تحت یک غربالگری اولیه نیز قرار گرفته‌اند، توصیه می‌شود کلیه مراکز فعال در زمینه تهیه و تولید فرآورده‌های خونی و بافتی در بررسی‌های خود، توجه ویژه‌ای نیز به احتمال آلودگی اهدانندگان به این ویروس داشته باشند.

واژگان کلیدی: پیوند، هموگرافت، HTLV

۱. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات و بانک فرآورده‌های پیوندی ایران
۲. دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات و بانک فرآورده‌های پیوندی ایران
۳. کارشناس پرستاری
۴. کارشناس میکروبیولوژی
۵. کارشناس ارشد میکروبیولوژی
۶. کارشناس شیمی
۷. کارشناس ارشد آمار کاربردی

* نشانی نویسنده مسئول: مرکز

تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، صندوق پستی

۱۴۱۸۵/۸۶۸

تلفن: ۶۶۵۸۱۵۲۰

دورنگار: ۰۹۱۲۱۵۸۱۶۳۳، ۶۹۳۱۸۱۸

نشانی الکترونیکی:

arjmand_itb@yahoo.com

مقدمه

بافت‌های هموگرافت انسانی به طور گسترده‌ای برای بسیاری از مصارف بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند که منشأ عمده این بافت‌ها از اهداکنندگان فوت شده می‌باشد. طبق استانداردهای انجمن بانک‌های نسج آمریکا (AATB) علاوه بر رعایت معیارهای انتخاب اهداکنندگان و نحوه فرآوری، انجام آزمایشات خون اهداکنندگان نیز برای بررسی بیشتر ضروری می‌باشد تا احتمال انتقال بیماری و سایر عوارض از طریق پیوند بافت یا سلول از دهنده به گیرنده به حداقل برسد [۱]. بنابراین آزمایش خون اهداکنندگان از نظر بررسی‌های ویروسی نیز جزو جدایی ناپذیر و ضروری وظایف بانک‌های نسج می‌باشد. البته توجه به این نکته ضروری است که نمونه خون اهداکننده فوت شده ممکن است دچار تغییرات شیمیایی نظیر همولیز شود که در نتیجه آزمایشات سرولوژی تداخل ایجاد می‌نماید [۲]. به عنوان نمونه همولیز می‌تواند واکنش زنجیر هپلیمر از (PCR) را به طور اختصاصی مهار نماید و احتمال نتایج منفی کاذب به دلیل این مهار در حدود ۱۵٪ در مطالعات قبلی تخمین زده شده است. از سوی دیگر در بعضی از اهداکنندگان با رقت بیش از ۴۵٪ خون، رقیق شدن خون عامل اصلی موارد منفی کاذب آزمایشات سرولوژی می‌باشد. اگر چه خطر انتقال عفونت‌های ویروسی از اهداکنندگان به گیرنده به دلیل پیوند بافت با رعایت استانداردهای دقیق بسیار کم می‌باشد ولی این خطر به هیچ وجه قابل چشم پوشی و اغماض نمی‌باشد. انتقال ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و ویروس هپاتیت ب (HBV) از اهداکنندگان به گیرندگان اعضا و نسوج پیوندی در مطالعات گذشته گزارش شده است [۵ و ۶]. آزمایشات سرولوژی بر روی خونی که در زمان اهدای بافت از اهداکننده گرفته شده است، تأثیر مستقیمی بر میزان ایمنی (Safety) و کنترل کیفیت بافت‌های پیوندی دارد. غربالگری و انتخاب اهداکنندگان و آزمایشات سرولوژی نمونه خون آنها خطر انتقال ویروس‌ها را از طریق بافت پیوندی کاهش می‌دهد. آزمایشات سرولوژی بایستی بر روی نمونه خونی انجام شود که حوالی زمان اهدا از اهداکننده گرفته شده است و قبل از ترخیص بافت برای مصرف بالینی نتایج کلیه آزمایشات باید مورد بررسی قرار گیرد. امروزه ویروس لنفوسیت T انسانی (HTLV) نیز از اهمیت ویژه‌ای در بانک‌های نسج و سلول برخوردار است و دلیل این اهمیت احتمال قابل توجه انتقال آن از طریق بافت و سلول پیوندی به گیرنده می‌باشد. این ویروس از خانواده رتروویریده بوده و راه‌های انتقال آن

از طریق مادر به جنین، انتقال از راه شیر مادر به نوزاد، انتقال خون و بافت از اهداکننده آلوده به فرد گیرنده و نیز از راه تماس جنسی می‌باشد. در سال ۱۹۸۰ میلادی تیپ یک این ویروس به عنوان اولین رتروویروس انسانی سرطان‌زا شناخته شد و در حال حاضر تعداد ۱۵ تا ۲۰ میلیون نفر در سطح جهان به این ویروس آلوده می‌باشند. این ویروس عامل بیماری‌هایی نظیر لوکمی یا لنفوم سلول T بالغ انسانی (Adult T cell Leukemia/Lymphoma)، نوعی میلوپاتی بنام پاراپارازی اسپاستیک گرمسیری (Tropical Spastic Paraparesis)، یووئیت (Uveitis)، میوزیت (Myositis) و درماتیت عفونی (Infectious Dermatitis) می‌باشد [۸ و ۹]. Barnet و همکارانش میزان ۴/۹٪ نمونه مثبت HTLV را در میان اهداکنندگان پوست فوت شده (Cadaveric Skin Donor) گزارش نموده‌اند [۱۰]. در بررسی دیگری که توسط (Stanworth) و همکارانش انجام شده است، به بانک‌های نسج توصیه شده است که حداث زمان بین مرگ تا نمونه‌گیری از خون اهداکننده (زمان برداشت بافت) را حتی‌المقدور به زیر ۲۴ ساعت کاهش دهند تا از تأثیر همولیز و سایر تغییرات نمونه خون بر روی نتایج آزمایشات کاسته شود. به عبارتی توصیه نموده‌اند که زمان ایسکمی اهداکننده به زیر ۲۴ ساعت تقلیل یابد [۱۱]. (Pianigiani) و همکارانش نیز یک مورد مثبت HTLV را در میان ۴۶۱ اهداکننده بانک پوست (شیوع ۰/۲٪) گزارش کرده‌اند [۱۲]. بسیاری از مطالعات پیشین پیشنهاد نموده‌اند که ترکیب توام آزمایشات روتین سرولوژی با تست‌های مولکولی نظیر (PCR) (Polymerase chain Reaction) یا (Nucleic Acid Amplification Test) جهت شناسایی بهتر عفونت‌های پنهان به کار گرفته شود [۱۳ و ۱۴]. برخی از بررسی‌های پیشین گزارش نموده‌اند که این خطر در مورد اهداکنندگان فوت شده (Cadaveric Donors) بیشتر از اهداکنندگان زنده (Living Donors) می‌باشد و هزینه تست‌های مولکولی نظیر (NAT) یا (PCR) برای اهداکنندگان زنده بدون اینکه احتمال ایمنی را به طور محسوسی افزایش دهند، بسیار بالا بوده و مقرون به صرفه نیست [۱۵]. هدف اصلی بانک‌های نسج و سلول این است که بافت و سلول مناسب و ایمن (Safe) با کیفیت مطلوب تهیه و فراهم نمایند. در صورتی که دستورالعمل‌ها و پروتکل‌های معتبر بین‌المللی شناخته شده برای معیارهای انتخاب و آزمایشات خون اهداکنندگان و تضمین کیفیت برای فرآوری و تهیه بافت به کار رفته باشد، خطر انتقال بیماری از طریق بافت پیوندی به طور محسوسی کاهش

خواهد یافت [۱۶]. احتمال انتقال ویروس لنفوسیت T انسانی (HTLV) از طریق انتقال خون برای بانک‌های خون بسیار حائز اهمیت می‌باشد. در مطالعه‌ای که در کشور ایران در اهداکنندگان خون انجام شده، میزان شیوعی که با روش‌های سرولوژی سنجیده شده است، نتایج جالب توجهی نشان می‌دهد به این صورت که میزان شیوع این ویروس در جمعیت مورد مطالعه در حدود ۱/۱۶٪ بوده و همچنین نسبت HTLV^۱ به HTLV^۲ بیشتر از برخی از کشورهای دیگر است [۱۷]. هدف این پژوهش مشخص نمودن میزان شیوع ویروس لنفوسیت T انسانی (HTLV) در میان اهداکنندگان نسوج پیوندی در بانک فرآورده‌های پیوندی ایران بوده است که علت مرگ در اهداکنندگان فوت شده (Cadaveric Donor) و علت اهدای نسوج در اهداکنندگان زنده (Living Donor) گروه مورد مطالعه در (شکل ۱) نمایش داده شده است.

مواد و روش‌ها

تعداد ۲۹۳۵ اهداکننده نسوج پیوندی از سال ۱۳۸۰ تا پایان سال ۱۳۸۵ توسط بانک فرآورده‌های پیوندی ایران غربالگری و ارزیابی شدند که از این تعداد ۱۳۸۷ اهداکننده به دلایلی غیر از دلیل سرولوژی و آلودگی‌های ویروسی نظیر مشکلات بافت شناسی، رقت بیش از حد مجاز پلاسما و همولیز نمونه خون اهداکننده و یا نواقص آناتومیک نسوج در مرحله اول و قبل از فراهم‌آوری کنار گذاشته شدند. از ۱۵۴۸ اهداکننده نهایی باقی‌مانده ۵۶ مورد اهداکننده زنده (اهداکننده پرده آمنیون) و ۱۴۹۲ مورد اهداکننده فوت شده (اهداکننده سایر بافت‌ها مانند استخوان، دریچه قلب، تاندون و پوست) بودند. همچنین ۱۱۷۱ نفر آنها مرد (۷۵/۶٪) و ۳۷۷ نفر زن (۲۴/۴٪) بودند و سن آنها بین ۲ ماه تا ۶۶ سال (میانگین ۲۹/۱۱ سال با انحراف معیار ۱۱/۶۴) بود. که تمامی این اهداکنندگان از نظر علت مرگ، زمان ایسکمی و سوابق پزشکی قبلی و معاینات بالینی و سوابق اجتماعی مورد ارزیابی و بررسی دقیق قرار گرفتند و پس از اخذ رضایت آگاهانه (Informed Consent) از اولیای دم، نسوج مورد نیاز برداشت شد. همچنین نمونه‌های خون اهداکنندگان که قبل از برداشت بافت‌ها از شریان فمورال و یا ورید اجوف تحتانی اهداکننده گرفته می‌شود، از نظر رقت پلاسمایی و احتمال همولیز بررسی شدند و نمونه‌هایی که دچار همولیز و یا رقت بیش از ۴۵٪ شده بودند غیر قابل ارزیابی تلقی شده و اهداکنندگان مورد نظر نیز از نظر معیارهای اهداکنندگی نامناسب بوده و کنار گذاشته شدند. نمونه خون اهداکنندگان مناسب با تکنیک میکروالیز (Micro ELIZA)

یافته‌ها

از ۲۹۳۵ اهداکننده نسوج پیوندی ۱۳۸۷ اهداکننده در مرحله اول فراهم‌آوری و فرآوری به دلایلی غیر از دلایل سرولوژی، غیر قابل استفاده تشخیص داده شده و کنار گذاشته شدند و ۱۵۴۸ مورد نهایی مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۵ مورد از اهداکنندگان از نظر نتایج آزمایشات HTLV مثبت بودند (۱/۶۱٪) و سن متوسط موارد مثبت از نظر HTLV حدود ۳۴/۲۸ سال بود. بررسی ارتباط میان سن اهداکنندگان با نتیجه مثبت از نظر HTLV نیز نتایج قابل توجهی را نشان می‌داد (جدول ۱). میزان شیوع HTLV در میان اهداکنندگان نسوج بین سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۵ متفاوت بود (جدول ۲).

بحث

علی‌رغم رعایت معیارهای سخت‌گیرانه انتخاب اهداکنندگان و غربالگری دقیق اولیه میزان نتایج مثبت سرولوژی اهداکنندگان نسوج پیوندی به دلیل وجود خطر انتقال آن از اهداکننده به گیرنده از طریق بافت پیوندی بسیار با اهمیت می‌باشد. طبق استانداردهای



آزمایشات سرولوژی مرسوم جهت غربالگری اهداکنندگان نسوج پیوندی خطر انتقال عفونت‌های ویروسی را به گیرندگان نسوج پیوندی کاهش می‌دهد [۱۴]. در مطالعه‌ای که در کشور ایران انجام شده است، ویروس HTLV در صورت انتقال از طریق خون از اهداکننده به گیرنده در بعضی از موارد می‌تواند باعث ایجاد بدخیمی‌هایی در گیرنده خون گردد. در این مطالعه میزان شیوع HTLV با روش‌های سرولوژی بررسی شده بود و قابل مقایسه با گزارشات کشورهای دیگر بود [۱۷].

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه ما مشابه سایر مطالعات نشان می‌دهد که علیرغم غربالگری‌های دقیق اولیه احتمال انتقال ویروس‌ها از طریق بافت‌های پیوندی به گیرندگان همواره وجود دارد و بنابراین در کنار بررسی ویروس‌های HBV و HCV و HIV به دلیل شیوع قابل توجه HTLV در کشورمان، ضروری به نظر می‌رسد که HTLV نیز توسط کلیه بانک‌های خون و نسوج پیوندی در اهداکنندگان مورد بررسی قرار گیرد و از سوی دیگر روش‌های دقیق‌تر و حساس‌تری جهت انتخاب و غربالگری اولیه اهداکنندگان نسوج پیوندی و یا خون و سلول‌های پیوندی طبق استانداردهای AATB نیز انجام شود که رعایت تمامی این موارد شرایط فراهم نمودن بافت‌ها و سلول‌های پیوندی با کیفیت مطلوب و تضمین شده و ایمن (Safe) را میسر می‌نماید.

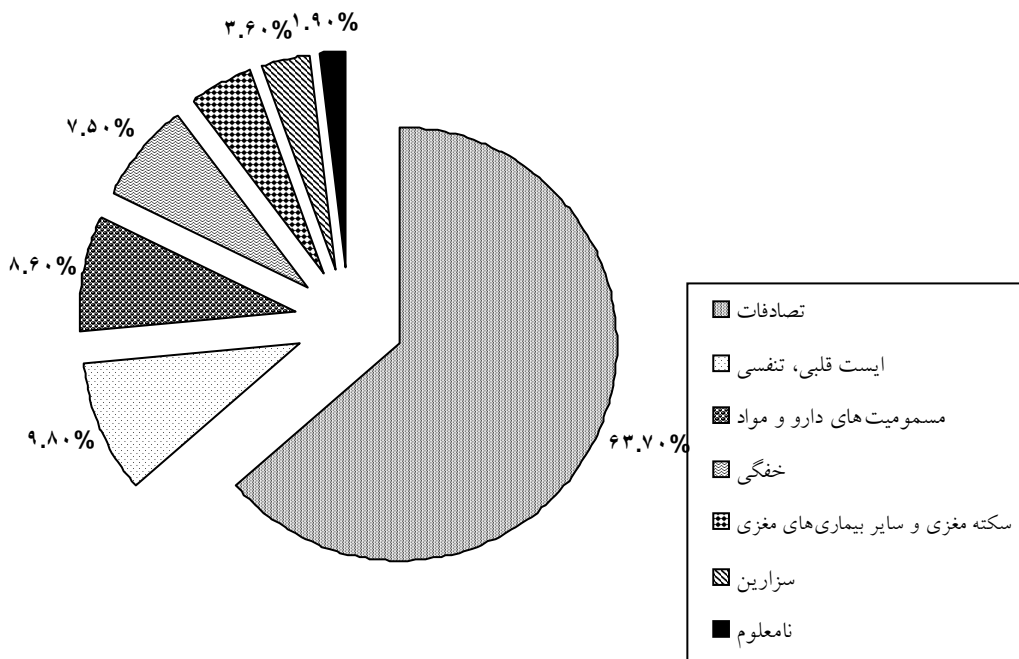
انجمنی بانک‌های نسج امریکا (AATB)، بررسی HTLV برای کلیه بانک‌های سلول و نسج پیوندی اجباری می‌باشد [۱]. در این مطالعه میزان شیوع HTLV در میان مردان بیش از زنان بود (F/M Ratio ~ ۴۷%) و سن متوسط موارد مثبت HTLV در حدود ۳۴/۲۸ سال بود و در میان اهداکنندگان با سن بالای ۵۰ سال این میزان صفر بود. میزان شیوع HTLV در میان اهداکنندگان نسوج بانک فرآورده‌های پیوندی ایران از میزان شیوع ذکر شده در اکثر مطالعات بررسی شده با شیوع ۰/۶۰٪ [۱۴]، ۰/۰۳٪ [۱۵] و ۱/۱۶٪ [۱۷] بیشتر بود و تنها در یکی از آنها میزان شیوع بالاتری از نتایج مطالعه ما در حدود ۴/۹٪ گزارش شده بود که این مطالعه در یک بانک پوست و در میان اهداکنندگان پوست انجام شده بود [۱۰]. سن اکثر موارد مثبت HTLV در این بررسی بین ۲۴ تا ۴۹ سال بود. ویروس لنفوسیت T انسانی (HTLV) همانند ویروس‌های نقص ایمنی اکتسابی انسانی (HIV)، هپاتیت سی (HCV)، و هپاتیت بی (HBV) یک دوره زمانی تغییر سرمی (Seroconversion Window Period) در حدود ۶ تا ۸۷ روز دارد [۳]. انجام روش PCR به عنوان آزمایش تکمیلی در اهداکنندگان نسوج با نتایج سرولوژی منفی، میزان اطمینان و بافت را به صورت تقویت شده‌ای افزایش می‌دهد [۳]. برخی از پژوهش‌های گذشته یک ارتباط معنی‌دار میان میزان‌های سرولوژی منفی و نوع کیت‌های مورد استفاده و یا زمان ایسکمی به طور مستند گزارش نموده‌اند [۱۱]. با توجه به پژوهش‌های انجام شده و مطالعه حاضر اضافه نمودن روش آزمایش نوکلئیک اسید (Nucleic Acid Amplification Testing) به سایر

مراجع

- ۱- American Association of Tissue Banks. Standards for tissue Banking. ۱۰th ed. Mclean, Va: AATB, ۲۰۰۲.
- ۲- Lefor WM, Shires DL, McGonigle AF. Hemoconcentration Prior to Serology Testing in Hemodiluted Cadaver Bone and Tissue Donors. Clin Transplant ۱۹۹۵;۹:۲۹۷-۳۰۰.
- ۳- Pirnay JP. HIV Transmission by Transplantation of Allograft skin: A Review of the Literature. Burns ۱۹۹۷;۲۳:۲.
- ۴- Heck EL, Baxter CR. Guidelines Preventing "Dilution False Negative" in In vivo Laboratory Testing of Donor Population. Cornea ۱۹۹۴;۱۳:۲۹۰-۲۹۳.
- ۵- Kealy PG. Disease Transmission by Means of Allograft. Journal of Burn & Rehabilitation ۱۹۹۷;۱۸(suppl):S۱۰.
- ۶- Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwits RL, et al. Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type I from A Seronegative Organ and Tissue Donor. N England J Med ۱۹۹۲;۲۳۶:۷۲۶-۷۳۲.
- ۷- Hoft RH, Pfluger SC, Forster RK, et al. Clinical Evidence for Hepatitis B Transmission Resulting from Corneal Transplantation. Cornea ۱۹۹۷;۱۶:۱۳۲-۱۳۷.
- ۸- Yoshida m. Human T Cell Leukemia Viruses: General Features. Encyclopedia of Virology ۲۰۰۸; ۵۵۸-۵۶۴.
- ۹- Mahienx R, Gessain A. Human T Cell Leukemia Viruses: Human Disease. Encyclopedia of Virology ۲۰۰۸; ۵۶۴-۵۷۴.
- ۱۰- Barnett JR, McCauley RL, Schutzler S, Sheridan K, Heggors JP. Cadaver Donor Discards Secondary to Serology. Journal of Burn care & Rehabilitation ۲۰۰۱;۲۲(۲):۱۲۴-۱۲۷.
- ۱۱- Stanworth SJ, Warwick RM, Ferguson M, Barbara JA. A UK Survey of Virological Testing of Cadaver Tissue Donors. Vox Sanguinis ۲۰۰۰;۷۹:۲۲۷-۲۳۰.
- ۱۲- Pianigiani E, risulo M, Lerardi F, Sbrano p, Andreassi L, Fimiani M, Caudai C, Valensin PE, Zazzi M. Prevalence of Skin Allograft Discards as A Result of Serological and Molecular Microbiological Screening in A Regional Skin Bank in Italy. Burns ۲۰۰۶;۳۲:۳۴۸-۳۵۱.
- ۱۳- Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV^۱ and HCV Infections Among Antibody-Negative Blood donors by Nucleic Acid-Amplification Testing. N England J Med ۲۰۰۴;۳۵۱:۷۶۰-۷۶۸.
- ۱۴- Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong M. Probability of Viremia With HBV, HCV, HIV and HTLV Among Tissue Donors in the United State. N England J Med ۲۰۰۴;۳۵۱:۷۵۱-۷۵۹.
- ۱۵- Zahariadis G, Plitt SS, O'Brien S, Yi QL, Fan W, Preiksaitis JK. Prevalence and Estimated Incidence of Blood-Born Viral Pathogen Infection in Organ and Tissue Donors from Northern Alberta. American Journal of Transplantation ۲۰۰۶;۶:۱-۹.
- ۱۶- Jaudas F, Teixeira L, Proenca A. Coimbra University Hospital's Bone and Tissue Bank: Twenty-Two Years of Experience. Transplantation Proceedings ۲۰۰۵;۳۷:۲۷۹۹-۲۸۰۱.
- ۱۷- Sani AT. Serologic Prevalence of HTLV Among Blood Donors in Mashhad (Northeastern Iran). Archives of Iranian Medicine ۲۰۰۱;۴:۲۵-۲۶.



بررسی میزان شیوع HTLV ۱ و ۲ (ویروس لنفوسیت T انسانی) در ... ۲۰۱



شکل ۱: علت اهدا در اهداکنندگان بافت‌های پیوندی که با روش‌های سرولوژی در بانک فراورده‌های پیوندی ایران مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

جدول ۱: میزان شیوع ویروس لنفوسیت تی انسانی در میان اهداکنندگان بافتهای پیوندی از سال ۱۳۸۰ تا سال ۱۳۸۵ دز بانک فراورده های پیوندی ایران به تفکیک سن و جنس

سن (سال)	تعداد اهدا کننده در هر رده سنی	تعداد موارد مثبت در هر رده سنی	مثبت HTLV (زن)	مثبت HTLV (مرد)
۲۵ <	۶۳۴	۶ (%۰/۹۴)	۳	۳
۴۹ - ۲۶	۸۴۷	۱۹ (%۲/۲۴)	۵	۱۴
۵۰ >	۶۷	۰	۰	۰
کل	۱۵۴۸	۲۵ (%۱/۶۱)	۸	۱۷

جدول ۲: میزان شیوع ویروس لنفوسیت تی انسانی در میان اهداکنندگان بافتهای پیوندی از سال ۱۳۸۰ تا سال ۱۳۸۵ در بانک فراورده های پیوندی ایران به تفکیک هر سال

سال	تعداد کل	(درصد) تعداد موارد مثبت
۱۳۸۱-۱۳۸۰	۳۰۵	۲ (%۰/۶۶)
۱۳۸۲-۱۳۸۱	۲۲۱	۶ (%۲/۷)
۱۳۸۳-۱۳۸۲	۲۷۹	۶ (%۲/۲)
۱۳۸۴-۱۳۸۳	۴۷۷	۴ (%۰/۸)
۱۳۸۵-۱۳۸۴	۲۶۶	۷ (%۲/۶)
کل	۱۵۴۸	۲۵ (%۱/۶۱)