

سرواپیدمیولوژی HTLV₁ در بیماران با تالاسمی ماژور شهرهای زابل و زاهدان در سال ۱۳۸۰

دکتر عبدالوهاب مرادی^۱، دکتر زهره یعقوب نژاد^۲، دکتر امیرحسین محقق^۱، دکتر شهرام شهرکی^۳، دکتر اباصلت برجی^۳، محمدرضا فیروزکوهی^۴، ابراهیم میری مقدم^۵، مالک رخشانی^۶، دکتر اسماعیل صانعی مقدم^۷

خلاصه

سابقه و هدف: ویروس انسانی لوسمی سلول T تیپ ۱ (HTLV₁) عامل بیماری لوسمی سلول T بزرگسالان (ATL) و بیماری میلوپاتی وابسته به HTLV₁ و فلج اسپاستیک تروپیکال (TSP) می باشد. این ویروس از طریق انتقال خون یا سرسوزن به ویژه در معتادین تزریقی و هم‌چنین از طریق شیردادن و تماس جنسی از مرد به زن انتقال می‌یابد. این مطالعه برای یافتن و فورآنتی بادی برعلیه ویروس فوق در بیماران تالاسمی ماژور، به عنوان یک گروه پرخطر و مقایسه‌ی آن با افراد سالم در شهر زابل و زاهدان در سال ۱۳۸۰ انجام گرفت. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه‌ی کوهورت تاریخی بر روی ۱۹۰ بیمار شناخته شده با تالاسمی ماژور و ۱۸۹ فرد سالم از شهرهای زابل و زاهدان انجام شد. از کلیه‌ی افراد ۳ میلی لیتر خون در لوله‌ی فاقد ضد انعقاد گرفته و سرم آن‌ها جدا شد. سپس به روش الیزا آنتی بادی ضد HTLV₁ در آن‌ها جستجو شده و در موارد مثبت برای تعیین تیپ ویروس از روش وسترن بلات استفاده شد. نتایج با استفاده از آمار توصیفی بیان و برای مقایسه‌ی گروه‌ها از آزمون کای دو استفاده شد. **یافته‌ها:** آنتی بادی برعلیه HTLV₁ در ۱/۶ درصد بیماران تالاسمیک و ۰/۵ درصد افراد سالم یافت شد. هیچ یک از افراد مثبت، سابقه‌ی دریافت خون از استان خراسان را نداشته، و هیچ رابطه‌ای بین سن، جنس، فامیل بودن پدر و مادر، وجود فرد تالاسمیک در خانواده و سابقه‌ی مسافرت به استان خراسان با ابتلا به HTLV₁ دیده نشد. **نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** نتایج حاکی از آن است که احتمالاً راه اصلی انتقال HTLV₁ در کشور ما انتقال خون می‌باشد. بنابراین لازم است ابتدا تمام جمعیت اهداکننده‌ی خون و سپس فقط اهداکننده‌های جدید از نظر وجود HTLV₁ بررسی شوند تا با تشخیص موارد سرولوژیک مثبت از انتقال این ویروس به بقیه‌ی افراد جلوگیری شود. **واژگان کلیدی:** HTLV₁، تالاسمی ماژور، انتقال خون

مقدمه

کامل و پلاکت انتقال می‌یابد. اما عفونت در بیماران دریافت کننده‌ی پلاسما گزارش نشده است^(۱). دو سوم گیرندگان خون آلوده، عفونت را کسب می‌کنند و احتمالاً این ویروس در فرد آلوده برای تمام عمر پایدار می‌ماند. این ویروس در سراسر جهان پراکنده است، که از آن جمله می‌توان جنوب

ویروس HTLV₁^۱ در سال ۱۹۸۰ در بیماران با لنفوم سلول T یافت شد و بعد به ATL^۲ تغییر نام یافت. این ویروس که سلول‌های T را آلوده می‌کند به راحتی از طریق خون و فرآورده‌های خونی مثل سلول‌های قرمز فشرده، خون

^۱ Human T-cell Leukemia Virus Type 1

^۲ Adult T-cell Leukemia Virus

^۱ دکترای ویروس شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۲ کارشناس ارشد مدیریت پرستاری، مربی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۳ پزشک عمومی، سازمان انتقال خون زاهدان

^۴ کارشناس ارشد هماتولوژی، مربی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۵ دکترای میکروبیولوژیکی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۶ کارشناس ارشد مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، مربی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

^۷ دکترای علوم آزمایشگاهی، ریاست سازمان انتقال خون زاهدان

ویروسی ویژه‌ای علیه عفونت با HTLV₁ در دسترس نمی‌باشد، تنها راه پیش‌گیری به وسیله تعیین و از بین بردن خون‌های آلوده‌ای است که از نظر سرمی مثبت باشد (۲). با وجود شیوع این ویروس در سراسر جهان و این که بیش از ۱۰ درصد جمعیت ساکن در مناطق آندمیک بر علیه این ویروس دارای آنتی بادی هستند و آنتی بادی در ۵۰ درصد خویشاوندان بیماران سرم مثبت مبتلا به لوسمی نیز یافت می‌شود (۲)، انتشار این ویروس در خانواده‌هایی که در آن‌ها افراد آلوده به این ویروس وجود دارد، بالا است. در بین دریافت کنندگان خون، بیماران تالاسمیک که نیاز به تزریق مکرر خون دارند، خطر بالایی برای عفونت با HTLV₁ دارند. از آنجا که شهرهای زابل و زاهدان در همسایگی استان خراسان که منطقه‌ی آندمیک برای HTLV₁ است قرار دارند، این مطالعه به منظور تعیین فراوانی آلودگی با HTLV₁ در بیماران تالاسمیک شهر زابل و زاهدان و گروه کنترل آن‌ها در سال ۱۳۸۰ انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه کوهورت تاریخی تعداد ۱۹۰ نفر از بیماران تالاسمیک از روی لیست اسامی آن‌ها به طور تصادفی انتخاب و ۱۸۹ نفر نیز با در نظر گرفتن یکسان بودن سن از بین افراد غیر تالاسمیک به طور تصادفی از شهرهای زاهدان و زابل انتخاب شدند. از هر فرد تالاسمیک و کنترل آن ۳ میلی لیتر خون گرفته، سرم آن جدا و تا زمان آزمایش در منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد حفظ شد. در زمان گرفتن نمونه پرسش‌نامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک، وجود افراد تالاسمیک در خانواده، نسبت فامیلی والدین، سابقه‌ی مسافرت به مناطق آندمیک، سابقه‌ی دریافت خون از استان خراسان، سابقه‌ی دریافت خون توسط مادر، وجود افراد با بیماری بدخیم خونی و سرطانی در خانواده تکمیل شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده، توسط کیت HTLV₁ به روش الیزا جهت جستجوی آنتی بادی بر علیه این ویروس مورد بررسی قرار گرفتند. کیت مورد استفاده ساخت کارخانه بیوراد با

ژاپن، حوزه کارائیب، جنوب ایالات متحده، مناطقی در افریقای جنوبی و آفریقا را نام برد (۲). امروزه این ویروس به عنوان عامل ایجاد بیماری لوسمی سلول T بزرگسالان (ATL)^۳ و بیماری نورولوژیک دژنراتیو مزمن به نام فلج اسپاستیک تروپیکال^۴ شناخته می‌شود (۲،۳). چند مطالعه نشان داده است که HTLV₁ در شهر مشهد و جنوب این استان بومی است (۱،۳). بومی بودن این ویروس به عوامل متعددی مثل عوامل محیطی، اجتماعی، رفتاری و بهداشتی بستگی دارد (۳). در مناطق بومی در جایی که HTLV₁ شایع است سروکانورژن در ۴۴ تا ۶۳ درصد موارد بعد از دریافت خون آلوده به HTLV₁ دیده شده است. در موارد نادری نیز لوسمی سلول T بزرگسالان بعد از دریافت خون آلوده به HTLV₁ دیده شده است (۱). آلودگی با HTLV₁ در ۰/۶ تا یک درصد در ایالات متحده، ۰/۳ درصد در برزیل و ۰/۷ درصد در نیجریه گزارش شده است (۱). آلودگی با HTLV₁ در بیماران تالاسمیک بعد از تزریق خون در ۲ بیمار از ۴۱ بیمار مورد مطالعه در منطقه آندمیک آپولیای جنوبی ایتالیا (۴) و ۳ بیمار از ۴۹ بیمار تالاسمیک مورد مطالعه در نیویورک (۵) و ۲ بیمار از ۳۰۵ بیمار تالاسمیک مورد مطالعه در سیسیل (۶) و ۹/۱ درصد بیماران تالاسمیک ویتنام (۷) و ۲/۷ درصد بیماران تالاسمیک ایتالیا (۸) گزارش شده است. در مطالعه‌ی انجام شده در ژاپن خطر ایجاد بیماری بعد از دریافت خون آلوده به HTLV₁، یک مورد ابتلا به میلوپاتی وابسته به HTLV₁ و موارد زیادی ابتلا به یووئیت ناشی از HTLV₂ بوده است (۹). در یک مطالعه‌ی انجام شده در مشهد ویروس HTLV₁ از ۴ بیمار با لوسمی سلول T بزرگسالان و یک بیمار با TSP/HAM^۵ و یک بیمار با لنفوم سلول T جدا شده است. در مطالعه‌ی دیگری در استان خراسان در یک پنجم موارد، آلودگی با این ویروس مربوط به افرادی است که بیش از یک بار خون دریافت کرده‌اند (۱). چون هیچ‌گونه درمان ضد

^۳ Adult T-Cell Leukemia Virus

^۴ Tropical Spastic paralysis

^۵ Tropical Spastic Paralysis/ HTLV₁ Associated Myelopathy

و مادر نسبت فامیلی داشته‌اند. در گروه کنترل نیز فرد سروپازیتو مؤنث و ۹ ماهه بود. در تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون کای دو در مقایسه‌ی دو گروه مورد و کنترل در مورد عوامل تاثیرگذار بر مطالعه‌ی ما شامل سن فرد، جنسیت، سابقه‌ی مسافرت به استان خراسان، سابقه‌ی دریافت خون از یکی از شهرستان‌های استان خراسان، وجود فرد تالاسمی در خانواده و تعداد افراد تالاسمی در خانواده هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد.

بحث

در این بررسی بیماران تالاسمیک که دریافت خون‌های مکرر داشتند، با گروه کنترل که افراد سالم بودند مقایسه شدند. نتایج نشان داد که ۱/۶ درصد افراد تالاسمیک و ۰/۵ درصد افراد در گروه کنترل دارای آنتی بادی بر علیه HTLV₁ بودند. به نظر می‌رسد که این ویروس در استان سیستان و بلوچستان نیز وجود دارد. باید مجدداً متذکر شویم که این ویروس در سراسر جهان پراکنده است و از آن جمله در جنوب ژاپن - حوزة‌ی کارائیب، جنوب ایالات متحده و مناطقی در آمریکای جنوبی و آفریقا (۲) و همچنین در ایران (مشهد و شمال شرقی ایران که آندمیک برای این ویروس می‌باشد) وجود دارد (۳). مطالعات نشان داده است که کمتر از ۱ درصد مردم در سراسر جهان آنتی بادی علیه این ویروس را دارند و بیش از ۱۰ درصد جمعیت ساکن مناطق آندمیک علیه این ویروس سروپازیتو هستند (۲). مطالعه‌ی ما در گروه کنترل نیز نشان دهنده‌ی وجود ۰/۵ درصد و فور آنتی بادی در افراد نرمال می‌باشد، که با مطالعات دیگر نقاط ایران از جمله مشهد (۱) و شیراز (۱۱) هم‌خوانی دارد. آلودگی با ویروس HTLV₁ در بیماران تالاسمیک بعد از تزریق خون در ۲ بیمار از ۴۱ بیمار تالاسمیک مورد مطالعه در منطقه‌ی آپولیای جنوبی ایتالیا (۴) و ۳ بیمار از ۴۹ بیمار تالاسمیک مورد مطالعه در نیویورک (۵) و ۲ بیمار از ۳۰۵ بیمار تالاسمیک مورد مطالعه در سیسیل (۶)، ۹/۱ درصد بیماران تالاسمیک ویتنام (۷)، ۲/۸ درصد بیماران تالاسمیک ایتالیا (۸)، گزارش شده است.

شماره‌ی سریال ۱۸۰۱۵۰ بود. کمپلکس رنگی تشکیل شده در طول موج ۴۹۲ نانومتر در اسپکترومتر خوانده می‌شد و نقطه برش^۱ آن برابر با ۰/۲۵۲ بود که بالاتر از این جذب مثبت و پایین‌تر از آن منفی تلقی می‌شد. اطلاعات به دست آمده با آمار توصیفی توسط نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون کای دو برای مقایسه‌ی گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

از ۱۹۰ بیمار تالاسمیک تعداد ۱۱۰ نفر مرد و ۸۰ نفر زن بودند. از ۱۸۹ نفر گروه کنترل نیز ۸۸ نفر مرد و ۱۰۱ نفر زن بودند. میانگین سنی بیماران ۴/۵ سال و میانگین سنی گروه کنترل ۸/۴۵/۶ سال بود. تفاوت دو گروه از نظر سنی معنی دار نبود. پدر و مادر ۶۷/۹ درصد بیماران در گروه مورد و ۳۲/۸ درصد در گروه کنترل نسبت فامیلی با هم داشتند. تعداد موارد مثبت آنتی بادی بر علیه HTLV₁ در بین بیماران تالاسمیک در دو شهر زاهدان و زابل ۱/۶ درصد بوده و در گروه کنترل در این دو شهر ۰/۵ درصد بود. در ۵۳/۷ درصد موارد در خانواده‌ی بیماران، افراد دیگر تالاسمیک وجود داشته ولی در هیچ‌یک از خانواده‌های افراد گروه کنترل فرد تالاسمیک وجود نداشت. ۴۴/۷ درصد بیماران و ۶۲ درصد گروه کنترل سابقه‌ی مسافرت به استان خراسان را داشتند و در ۸/۴ درصد بیماران و ۷/۴ درصد گروه کنترل سابقه‌ی دریافت خون از یکی از شهرهای استان خراسان وجود داشت، که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در بین بیماران تالاسمیک در ۱/۶ درصد موارد و در بین گروه کنترل ۰/۵ درصد موارد بر علیه HTLV₁ با روش الیزا آنتی بادی مثبت وجود داشت. تمام موارد مثبت به روش وسترن بلات نیز تایید شد.

بررسی پرسش‌نامه‌ها نشان داد که تمام افراد دارای آنتی بادی بر علیه HTLV₁ یک بار در ماه خون از نوع سلول‌های فشرده دریافت می‌کردند و سابقه‌ی دریافت خون از استان خراسان را نداشته‌اند. در گروه آنتی بادی مثبت سابقه‌ی خانوادگی مثبت از نظر تالاسمی وجود نداشت و تنها در یک مورد از آن‌ها پدر

^۱Cut off point

مطالعه‌ی مانیز در افراد تالاسمیک ۳ بیمار سروپازیتو از ۱۹۰ نفر را نشان داد که تاحدودی مشابه دیگر نقاط دنیا است. در استان خراسان ۱۵ مورد آلودگی مربوط به افرادی بود که بیش از یک بار خون دریافت کرده بودند (۱)، که نشان دهنده‌ی افزایش خطر این عفونت با تعداد دفعات دریافت خون می‌باشد. در مطالعه‌ی مانیز در افراد تالاسمیک، آلودگی در افرادی دیده شد که ۶/۵ سال، ۷ سال و ۱۲ سال سن داشتند و از اوایل زندگی خود خون دریافت می‌کرده‌اند. مطالعه‌ی انجام شده در شیراز بر روی ۹۰ بیمار (۴۹ مرد و ۴۰ زن) مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که برای مدت ۵ سال فرآورده‌ی خونی دریافت کرده بودند، شیوع آنتی بادی ضد HTLV₁ را ۲۵/۶ درصد گزارش کرد (۱۱). نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی ما با نتایج مطالعه‌ی مذکور کاملا متفاوت می‌باشد، بنابراین بایستی در مطالعات آینده عوامل دیگری نیز مورد مطالعه قرار گیرند. در مطالعه بر روی دهنده‌های خون از نظر شیوع HTLV₁ در استان مازندران در سال ۱۳۷۸ در بین ۱۴۳ مرد و ۴۷ زن که سن آن‌ها ۱۷ سال و بالاتر بود، شیوع ۱/۷ درصد گزارش شده است (۱۲) که با مطالعه‌ی ما در شهر زابل و زاهدان هم‌خوانی دارد. مطالعات انجام شده در استان مازندران و استان فارس و مطالعه‌ی کنونی در شهر زابل و زاهدان نشان می‌دهد که برخلاف آن چه که تصور می‌شود، عفونت HTLV₁ در ایران فقط محدود به استان خراسان نمی‌باشد و نتایج به دست آمده از مطالعات مختلف که شیوع را در مشهد ۱۰ درصد و در گناباد ۰/۴ درصد و در کل خراسان ۲ درصد گزارش کرده است (۱) با نتایج مطالعه‌ی ما هم‌خوانی دارد. اختلاف نتیجه‌ی

مطالعه‌ی ما با شیراز ممکن است حاکی از وابسته بودن عفونت با این ویروس به عوامل ناشناخته‌ای از جمله ژنتیک باشد. این مطالعه نشان داد که بیماران تالاسمیک به علت دریافت خون‌های مکرر در معرض انواع عفونت‌های قابل انتقال از راه خون از آن جمله HTLV₁ هستند. با این وجود در گروه کنترل نیز که هیچ سابقه‌ای از دریافت خون مکرر را نداشته‌اند، یک نفر از نظر آنتی بادی ضد HTLV₁ مثبت بود. با توجه به راه‌های انتقال این ویروس و سن این فرد که ۹ ماهه می‌باشد، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالا ابتلای این فرد یا در حین تولد و یا با احتمال بیشتر انتقال از مادر به کودک از طریق خوردن شیر مادر بوده است. مطالعات دیگر نیز تایید می‌نمایند که در ۱۵ تا ۲۰ درصد موارد کودکان آلوده، این عفونت را از مادران سروپازیتو خود، از طریق شیر می‌گیرند و انتقال HTLV₁ از طریق شیرمادر راه اصلی انتقال HTLV₁ از مادر به کودک بعد از تولد، در مناطق با شیوع بالا است (۱۳). اگر شیر دادن بیش از ۶ ماه ادامه یابد خطر انتقال HTLV₁ به کودک افزایش می‌یابد (۱۴). در کشورهای در حال توسعه مثل کشور ما بدون انجام آزمون غربال‌گری خون‌ها از نظر HTLV₁ هنوز خطر انتقال از طریق تزریق خون به عنوان یک عامل خطر اصلی باقی مانده است (۱۵). با توجه به این که در دو شهر بزرگ استان سیستان و بلوچستان وجود این ویروس به اثبات رسید، پیشنهاد می‌شود کلیه‌ی خون‌های اهدایی از نظر وجود آنتی بادی بر علیه این ویروس غربال‌گری شوند و خون‌های مثبت از نظر آنتی بادی بر علیه این ویروس مورد استفاده قرار نگیرند.

منابع

- 1- Tavanai Sani A. Serologic prevalence of HTLV₁ among blood donors in Mashhad (North eastern of Iran). *Arch Irn Med* 2001; 4:25-6.
- 2 - Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6476-80.
- 3- Farid R, Shirdel A. Phylogenetic of HTLV₁ in Iranian born in Mashhad. *Arch Irn Med* 1999; 2:24-5.
- 4- Agliano AM, Vania A, Gandini O, et al. Post transfusional human retrovirus infection in 41 Italian beta-thalassemic patients. *Haematologica* 1998; 77:54-9.

- 5- Jason JM, McDougal JS, Cabradillac. Human T-Cell leukemia virus (HTLV₁) P24 antibody in New York city blood product recipients. *Am J Hematol* 1985; 20:129-37.
- 6- De Montalembert M, Costagliola DG, Lefrere JJ. 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 talassemia patient. *Transfusion* 1993; 32:509-12.
- 7- Lin MT, Nguyen BT, Binh TV. Human T-Lymphotropic virus type 2 infection in Vitnamese thalassemic patients. *Arch Virol* 1997; 142:1429-40.
- 8- Mozzi F, Rebullia P, Lillo F. HIV and HTLV infections in 1305 transfusion-dependent thalasseemics in Italy. *AIDS* 1992; 6:505-8.
- 9- Zaninovic V. On the etiology of tropical spastic paraparesis and Human T-Cell Lymphotropic Virus type 1 associated myelopathy. *Int J Infect Dis* 1999; 3(3):168-76.
- 10- Samdel HH, Skaug K, Stigum H, Herving T, Kjeldgen-Kragh J, Skar H. HTLV₁ examination of Norwegian blood donors. *Tidsskr Nor Laegenforen* 1999; 114(2):206-8 [abstract].
- 11- Ghaderi AA, Habib-Agahi M. High prevalence of Anti - HCV and HTLV-I antibodies in Thalassemia major patients of southern Iran. *Irn J Med Sci* 1996; 21(1,2):62.
- 12- Agami A, Tabarestani N. Seroepidemiologic Research for HTLV₁ Prevalance In Blood Donors in Mazandaran State in 1378. *Thesis of Ph.D.* Tonekabon- Azad University; 1378:1.
- 13- Hirata M, Hajashi J, Noguchi A, Naka shima K, Kajiyama W. The effects of breast feeding and presence of antibody to P40 (Tax) protein of human Tcell lymphotropic virus Type-1 on mother to child Transmission. *Int J Epidemiol* 1992; 21:989-94.
- 14 - Saito S, Furuki K, Ando Y, et al. Identification of HTLV1 sequence in cord blood mononuclear cells of neonates born to HTLV1 antigen/ antibody - positive mothers by polymerase chain reaction. *JPN J Cancer Res* 1990; 81: 890-5.
- 15 - Stoekle M. *Introduction - Type C Oncoviruses Including Human Tcell Leukemia Virus Type I and II: infection diseases and their etiologic agents.* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Douglas RG (editors). *Principle and Practice of Infectious Disease.* 5 th ed. London: Churchill Livingstone; 2000: 1862-9.