

بررسی فراوانی (Transfusion Transmitted Virus) TTV در بیماران همودیالیزی HCV مثبت و نقش آن در افزایش ALT

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی، دانشیار گوارش بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر زهره الهیان، دستیار تخصصی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محبوب لسان پزشکی، دانشیار کلیه، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید مؤید علویان، استادیار گوارش، بیمارستان دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

دکتر حمیدرضا محمدی، محقق واحد تحقیقات گوارش، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Prevalence Of Transfusion Transmitted Virus In Hepatitis C Virus Positive Hemodialysis Patients And Its Role In ALT Increase

ABSTRACT

Transmitted Virus In Hepatitis (TTV) is a new human virus that has been introduced by Nishazawa in Japan first time as a virus that is responsible for transfusion induced hepatitis, and so was called transfusion transmitted virus. Most important hypothesis that have been announced about the mechanism of pathogenesis of virus are: 1) This virus is responsible for increasing pathogenetic effect of HCV in the liver of patients 2) Transmission via transfusion 3) Role of TTV in non A- non G fulminant hepatitis 4) Criptogenic cirrhosis and Our study has been organized to define effect of TTV on increasing ALT titer in HCV+ dialysis patients and finding any relation between disease factors and TTV positively.

In this study 37 hemodialysis patients referring to one of the Tehran hemodialysis center, with positive HCV has been included. TTV has been detected with PCR method in blood samples of patients and ALT has been checked 4 times sequentially. Mean ALT level was compared between TTV positive and TTV negative groups.

TTV has been positive in 18.9 percent of patients and there has been no significant relation between ALT increase, transfusion history and duration of dialysis in patients with TTV.

Regarding the results of this study we can conclude that TTV has no effect on ALT increasing in HCV positive patients, but future studies will clearly show weather TTV affects the pathogenicity of HCV.

Key word: Transfusion-transmitted virus(TTV), HCV, hemodialysis, ALT

aminotransferase (ALT) در بیماران HCV مثبت همودیالیزی و بررسی ارتباط مثبت شدن TTV با بعضی از فاکتورهای مربوط به بیماری بوده است. در این مطالعه ۳۷ بیمار همودیالیزی مراجعه کننده به یکی از مراکز دیالیز تهران مورد بررسی قرار گرفتند. TTV در این بیماران به روش PCR کاوش گردید، همچنین ۴ نوبت متوالی ALT اندازه گیری شد و متوسط آن تعیین گردید و مقایسه ای بین دو گروه TTV مثبت و TTV منفی انجام گرفت.

در این بررسی TTV در ۱۹/۸ درصد موارد مثبت بوده است. ارتباط معنی داری بین مثبت بودن TTV و افزایش تیترا ALT، سابقه تزریق خون و طول مدت دیالیز مشاهده نشد.

چکیده

ویروس TTV یک ویروس جدید انسانی می باشد که برای اولین بار Nishazawa در ژاپن آنرا معرفی نمود و نام آنرا Transfusion Transmitted Virus نهاد و این ویروس را مسئول هپاتیت ناشی از انتقال خون دانست. اهم فرضیاتی که در مورد این ویروس مطرحست عبارتند از: تشدید سیر بیماری کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت C توسط TTV، انتقال ویروس از طریق تزریق خون، نقش این ویروس در هپاتیت فولمینانت nonA-nonG و سیروز کریپتوزنیک و... مطالعه ما با هدف اصلی بررسی نقش TTV بر افزایش تیترا Alanine

Archive of SID

جهت کم کردن مشکلات ناشی از ابتلا به این ویروس بنماید با توجه به اینکه شیوع عفونت HCV در بیماران دیالیزی در کشورهای مختلف بین ۱۰-۴۸ درصد گزارش شده است و آمار موجود در مراکز مختلف همودیالیز در ایران بین ۱۵-۴۵ درصد گزارش شده است. (۹) لذا جمعیت بیماران همودیالیزی به عنوان جمعیت مرجع در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است. در نهایت هدف ما از این مطالعه بررسی نقش TTV در افزایش تیتراژ ALT در بیماران همودیالیزی HCV مثبت می‌باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه، ۳۷ نفر از بیماران همودیالیزی انتخاب شده از یک مرکز همودیالیز شهر تهران مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران در بررسیهای مکرر انجام شده توسط این مرکز دارای anti-HCV مثبت بودند. بیماران دارای HBS Ag مثبت، هپاتیت اتوایمون، هپاتیت دارویی، هموکروماتوز، سارکوئیدوز، ویلسون TB میلیری، کبد چرب (اثبات شده از طریق بیوپسی)، سابقه‌ای از MI اخیر یا بیماری عضلانی، از مطالعه خارج گردیدند. همچنین ۶ بیمار در طول ۳ ماه قبل از مطالعه، داروهایی که منجر به افزایش آمینوترانسفرازها می‌شود مانند H2 بلاکرها را مصرف کرده بودند که آنان نیز در مطالعه وارد نشدند. از این بیماران ابتدا ۲-۳ سی‌سی خون قبل از شروع دیالیز و از طریق کاتتر دیالیز از بیماران گرفته‌شد و در شرایط استریل در لوله حاوی EDTA سانتریفوژ گردید، و سرم حاصله در ۲۰°C فریز شد و با رعایت زنجیره سرد به آزمایشگاه منتقل گردید. روش آزمایش از نظر TTV به طریق PCR و با DNA Extract از سرم بیماران بود که کلا توسط یک آزمایشگاه انجام گردید. پرایمر بکار برده شده مشابه پرایمری می‌باشد که توسط okamato شرح داده شده (۷) و جهت TTV، spesifity & sensitivity بالایی دارد. در این بیماران Alt توسط آزمایشگاه مرکز دیالیز با کیت MAN و با محدوده طبیعی: ۵-۴۵ اندازه‌گیری شد. در بیماران مورد نظر متوسط Alt در ۴ نوبت متوالی در طول ۹ ماه محاسبه و منظور گردید. پرسشنامه‌ای در بیماران مورد بررسی در مورد عوامل دموگرافیک و فاکتورهایی مانند مدت و نحوه دیالیز، سابقه ترانسفوزیون و ... نیز تکمیل شد.

با توجه به نتایج بررسی حاضر می‌توان اینگونه استنتاج کرد که TTV در افزایش تیتراژ ALT در بیماران HCV مثبت نقشی ندارد. و شاید با پی‌گیری این بیماران بتوان در آینده اثبات نمود که TTV، بیماری کبدی ناشی از هپاتیت C را تشدید نمی‌نماید.

مقدمه

بعد از کشف HCV به نظر می‌رسید این ویروس علت تعداد زیادی از موارد هپاتیت‌های ویرای nonA-nonB باشد، اما بعد از مدتی مشخص گردید که باز هم برای تعدادی از موارد هپاتیت نمی‌توان علتی یافت که این موارد را هپاتیت non A- non E نامیدند. بعدها پیشنهاد شد ویروس هپاتیت G مسئول تعدادی از موارد هپاتیت nonA-E باشد. در چند سال اخیر مقالات جدید خبر از کشف یک ویروس جدید انسانی رامی‌دهند، که هنوز معماهای بسیاری در مورد آن وجود دارد. این ویروس یک ویروس جدید انسانی می‌باشد که برای اولین بار Nishazawa در ژاپن آنرا معرفی نمود و نام آنرا (TTV) Transfusion Transmitted Virus نهاد و این ویروس را مسئول هپاتیت ناشی از انتقال خون دانست (۱).

اهم فرضیاتی که در مورد این ویروس مطرحست عبارتند از: تشدید سیر بیماری کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت C توسط TTV (۳و۲)، انتقال ویروس از طریق تزریق خون (۴)، نقش این ویروس در هپاتیت فولمینانت nonA-nonG (۵) و سیروز کریپتوزونیک (۶) و ... با توجه به انتقال این ویروس از طریق خون در مورد افرادی که به نحوی در معرض دریافت خون یا فرآورده های خونی هستند ریسک ابتلا به عفونت با این ویروس مانند هپاتیت B و C بالا می‌باشد. در مطالعه‌ای که اخیر در ژاپن انجام گرفته این فرض مطرح شده است که این ویروس به تنهایی قابلیت بیماریزایی ندارد بلکه در شرایطی قدرت بیماریزایی دارد که با ویروس هپاتیت C همراه گردد. با توجه به اینکه در ایران هپاتیت C علت ۱۰ درصد هپاتیت‌های مزمن در افراد معمولی و علت بیش از ۷۰ درصد هپاتیت‌های مزمن در بیماران مبتلا به تالاسمی، هموفیلی و نارسایی کلیوی همراه با سابقه همودیالیز محسوب می‌شود (۸)، لذا در صورتی که مشخص گردد که این ویروس قابلیت بیماریزایی ویروس هپاتیت C را افزایش می‌دهد، این امر می‌تواند کمک شایان توجهی در

Archive of SID

ارتباط طول مدت همودیالیز و مثبت شدن TTV در جدول

۲ نشان داده شده است. با توجه به جدول به نظر می رسد که ارتباط مشخصی بین طول مدت دیالیز و مثبت شدن TTV وجود ندارد (p=0.382)

بحث

در زمینه هدف اصلی که همانا بررسی ارتباط افزایش Alt با آلودگی به TTV در بیماران همودیالیزی HCV مثبت می باشد، در این پژوهش ارتباط معنی داری به چشم نمی خورد (P=1) که این نتایج با مطالعه آقای Yuki (۵) که بر روی ۵۰ بیمار همودیالیز HCV مثبت انجام شده، همخوانی دارد و نتایج مطالعه Setsuo (۴) در ژاپن را که بر روی ۳۳ مورد همودیالیزی HCV مثبت انجام شده بود را تأیید نمی کند. لازم به ذکر است با ادامه این مطالعه با تعداد بیشتری از موارد می توان به نتایجی با توان و اطمینان بالاتر دست یافت. مطالعه ما نشان داد، که در بین ۳۷ بیمار همودیالیزی HCV مثبت، در ۷ بیمار TTV مثبت بوده یعنی ۱۹ درصد از بیماران آلوده به TTV بوده اند که این رقم در مقایسه با نتیجه ای که Setup (۴) و همکارانش در بین ۳۳ بیمار همودیالیزی HCV مثبت بدست آوردند، پائین تر است. چرا که در مطالعه مزبور ۴۱ درصد از بیماران مورد نظر TTV مثبت بوده اند. همچنین در مطالعه آقای Yuki (۵)، ۴۸ درصد از ۵۰ بیمار همودیالیزی HCV مثبت، آلودگی به TTV داشتند، و این مسئله این احتمال را مطرح می کند که شیوع TTV در منطقه ما بسیار کمتر از کشورهای چون ژاپن و آفریقا باشد. از طرفی در مطالعه ای که خانم دکتر پورشمس در بیمارستان شریعتی بر روی دهندگان سالم خون در ایران انجام داده اند شیوع مثبت بودن TTV ۲۲/۹ درصد گزارش شده که این احتمال مطرح می شود که ممکن است موارد آلوده به TTV را کمتر از حد واقعی برآورد کرده باشیم که این مسئله بدلیل تفاوت در پرایمرهای بکار برده شده، می باشد.

در رابطه نقش تزریق خون در انتقال TTV در این بررسی ۱۰۰ درصد بیماران TTV مثبت سابقه تزریق خون را ذکر کرده اند اما از ۳۰ بیمار TTV منفی ۹۳/۳ درصد سابقه تزریق خون داشتند، این ارقام به خودی خود تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد (P=1) در حالیکه این نتیجه برای ما قابل

نتایج

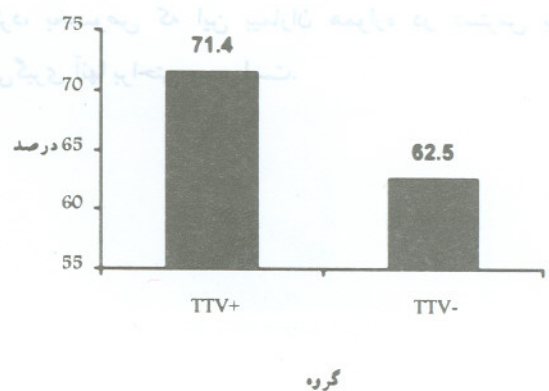
از بین ۳۷ بیمار، TTV در ۷ مورد (۱۸/۹ درصد) یافت شد. از ۳۷ بیمار مورد بررسی سه نفر انترفرون دریافت نموده اند و سه نفر نیز بدلیل مصرف داروهای هپاتوتوکسیک Alt بالا داشتند. که این ۶ نفر در ادامه بررسی منظور نشده اند. متوسط سنی در بیماران TTV مثبت ۴۳/۱۴ ± ۵۳/۱۴ بوده است که این رقم در مورد بیماران TTV منفی ۴۰/۳۰ ± ۱۱/۹۶ بدست آمد (P=0.362) توزیع جنسی بیماران مورد بررسی در جدول ۱ بیان شده است.

جدول ۱- فراوانی جنس در گروه های مورد بررسی

گروه	جنس مرد		جنس زن	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
TTV+	۶	۸۵/۶	۱	۱۴/۴
TTV-	۱۲	۴۰	۱۸	۶۰
کل	۱۸	۴۵/۹	۱۹	۵۴/۱

با توجه به جدول، ارتباط معنی داری بین جنس و مثبت شدن TTV مشاهده نگردید (P=0.08). در بیماران TTV مثبت ۷۱/۴ درصد و در بیماران TTV منفی ۶۲/۵ درصد ALT بالا داشته اند (P=1) (نمودار ۱).

نمودار ۱- فراوانی ALT بالا بر حسب TTV



در بیماران TTV مثبت، ۱۰۰ درصد و در بیماران TTV منفی، ۹۳/۳ درصد سابقه ترانسفوزیون داشته اند (P=1).

جدول ۲- فراوانی آلودگی با ویروس TTV بر حسب طول مدت دیالیز

کل		منفی		مثبت		TTV
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	طول مدت دیالیز (سال)
۱۶/۱	۵	۸۰	۴	۲۰	۱	۵-۰
۵۱/۶	۱۶	۸۷/۵	۱۴	۱۲/۵	۲	۱۰-۵
۱۲/۹	۴	۵۰	۲	۵۰	۲	۱۵-۱۰
۱۹/۴	۶	۶۶/۷	۴	۳۳/۳	۲	>۱۵
۱۰۰	۳۱	۷۷/۴	۲۴	۲۲/۶	۷	کل

TTV برخلاف بعضی نظرات و فرضیات مطرح شده، تأثیر ثابت شده‌ای بر روی افزایش ALT در بیماران HCV مثبت ندارد. در این جا، ضرورت دارد بدین نکته اشاره کرد که، ادامه این تحقیق بر روی تعداد بیشتری از بیماران همودیالیزی HCV مثبت و نیز پی‌گیری بیماران بررسی شده و مقایسه سیر بیماری کبدی در بین موارد TTV مثبت و TTV منفی و انجام آزمایشات تکمیلی از جمله سونوگرافی و احیانا نمونه‌برداری از کبد، مسائل بیشتری را در مورد نقش TTV در تشدید سیر بیماری کبدی در بیماران HCV مثبت مشخص خواهد نمود و معمایی را که تا بحال جوابهای متفاوتی به آن داده شده است را حل خواهد کرد، بخصوص که این بیماران همواره در دسترس بوده و پی‌گیری آنها براحتی میسر است.

پیش‌بینی بود، چرا که جمعیت مورد مطالعه ما همه HCV مثبت بودند، و برای آلودگی به HCV تزریق خون مهمترین ریسک فاکتور تلقی می‌گردد، و از آنجا که بدلیل وجود محدودیت، بیماران HCV منفی در این مطالعه وارد نشده‌اند در زمینه ارتباط تزریق خون و TTV در این مطالعه نمی‌توان قضاوت قاطعی داشت، جز این یافته که ۱۰۰ درصد بیماران TTV مثبت و ۹۳/۳ درصد بیماران TTV منفی سابقه تزریق خون داشته‌اند. در مطالعه Setsuo (۴) و چند بررسی دیگر ارتباط بین تزریق خون و آلودگی با TTV، بعنوان یکی از راههای اصلی انتقال پیشنهاد شده است. در مطالعه Setsuo ۷۳ درصد بیماران TTV مثبت، سابقه تزریق خون داشته‌اند. در این مطالعه ارتباطی بین مدت دیالیز و مثبت شدن TTV مشاهده نشد و این نتیجه با نتایج setsuo (۴) مشابه است چرا که مطالعه آقای Setsuo بر روی ۱۱۵ بیمار همودیالیزی نشان داد که ارتباطی بین مثبت شدن TTV و طول دیالیز یافت نشده و ۵۸ درصد از موارد TTV مثبت در این مطالعه کمتر از یکسال دیالیز شده بودند. و این دلالت بر این دارد که، آلودگی با TTV در اغلب موارد در مراحل اولیه دیالیز رخ می‌دهد، بر خلاف HCV که احتمال عفونت با آن با مدت دیالیز رابطه مستقیم دارد. بعنوان یکی نتیجه کلی اینطور می‌توان بیان نمود که آلودگی با

منابع

1. Yokozaki S, Toyoda H, Nakomi et al. Infection with TT virus a novel transfusion transmissible DNA virus in hemophiliacs and in blood products. Br J Haematol Jun;105(4):1114-9
 2. Charlton et al. TTV infection in north America blood donors, patients with fulminant hepatitis and cryptogenic cirrhosis. Hepatol, September 1998. P: 839-842
 3. Itah K., Hisakaura K., et al. Infection by an unenveloped DNA virus associated with non-A non-G hepatitis in Japanese blood donors with or without elevated ALT levels. Transfusion, May 1999 Vol.39 P:522-26
 4. Setsu U, et al. TTV infection in hemodialysis patients. The American Journal of Gastroenterology, 1999, 94(12):3567-70
 5. Yuki N, Katom E, et al. Clinical implications of coinfection with a novel DNA virus (TTV) in hepatitis C virus carriers on maintenance hemodialysis. J Med Virol, 1999 Dec, 59(4). PP:431-6
 6. Ikuchi T, et al. Super infection of TTV and hepatitis C virus among chronic hemodialysis patients. J Gastroenterol Hepatol. 1999 Aug. 14(8). P:796-800
 7. Okamoto H, Nishizawa T, kato N, ukita M, Ikeda k, Miyakewa Y, Mayumi, M. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with post transfusion hepatitis of unknown etiology. Hepatol. Res 1998; 10: 1-16
- ۸ - دکتر رضا ملکزاده، دکتر سهرابی، برخورد با هپاتیت مزمن، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد - اسفند ۱۳۷۹
- ۹ - دکتر سید مؤید علویان، شیوع هپاتیت C در بیماران همودیالیز، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج) - سمینار هپاتیت و بیماریهای خاص اسفند ۱۳۷۹