



وزارة التعليم العالي
و البحث العلمي
جامعة ديالى / كلية العلوم
قسم علوم الحياة



تقييم انتشار الفيروس المضخم للخلايا بين مرضى التهاب الكبد B و C والمتبرعين بالدم في بعقوبة - ديالى

رسالة

مقدمة الى مجلس كلية العلوم - جامعة ديالى و هي جزء من
متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل

ظافر هاشم ستير

بكلوريوس علوم حياة / كلية العلوم / الجامعة المستنصرية (2002)

بإشراف

أ.م.د. مثني عبدالقادر صالح المهداوي

2023 م

1444 هـ



Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Diyala
College of Sciences
Department of Biology



Evaluation of the prevalence of cytomegalovirus among hepatitis B and C patients and blood donors at Baqubah- Diyala

A thesis

Submitted to the Council of College of Science/ University of Diyala In
Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Master of Science in Biology

By:

Dhaffir Hashim Steer

B . Sc. of Biology / College of Science/University of Mustansiriya
(2002)

Supervised by:

Dr. Muthanna A. Saleh Al-Mahdawi

2023 AD

1444 H

CHAPTER ONE
INTRODUCTION

Introduction

Hepatitis is an inflammation in the liver. The hepatitis can be self-limiting or can progress to fibrosis, cirrhosis or liver cancer. Viral hepatitis is one of the major public health concerns around the world (Gharbi and Razzaq, 2022). Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) cause acute and chronic hepatitis and are major causes of fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (Baudi et al., 2020 and Torres-Vázquez et al., 2022).

Human cytomegalovirus (HCMV) is capable of infecting different cells of the body, such as endothelial, fibroblasts, and neuronal cells, and hepatocytes besides blood monocytes and tissue resident macrophages (Nuévalos et al., 2023).

Although infection with HCMV is mild in healthy people, co-infection with HBV or HCV may have a detrimental effect on the host. DaPalma and his group suggested three groups of virus–virus interactions: (I) direct interactions of viral genes or gene products, (II) indirect interactions caused by changes in the host environment, and (III) immunological interactions that are special to organisms with an adaptive immunity (DaPalma *et al.*, 2010).

Bader El Din and his colleagues concluded that HCMV infection inhibits the response of chronic hepatitis C virus-infected patients to interferon-based therapy; therefore, HCMV co-infection in HCV patients should be considered when developing predictive models for HCV response to interferon therapies (Bader El Din *et al.*, 2011). In chronically infected HCV patients, reactivation of HCMV can partially block the upregulation of two important pro-inflammatory cytokines (Platelet-derived growth factor alpha (PDGF α) and Transforming growth factor

beta 2 (TGF β 2)) at early stages of fibrosis, and HCMV-mediated blockage of signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) shows statistical significance at late stages of fibrosis. (Abd El-Meguid *et al.*, 2021). A study in Russia advised conducting tests by PCR to detect the DNA of herpes viruses in whole blood or liver tissue in the case of severe hepatitis or poor response to treatment for viral hepatitis (Yurlov *et al.*, 2021).

Both HCMV and HBV can infect the liver and produce mild or severe diseases, depending on the host's immune system. In a stable chronic hepatitis B patient with a hepatitis flare, physicians must be aware of the possibility of acute infection with HCMV or reactivation (Khan *et al.*, 2022). A previous study done by Hu and his colleagues (2018) revealed that lower HBV replication levels were linked to an increased likelihood of HCMV infection. HCMV infection may inhibit HBV replication and decrease liver injury. In managing HCMV and HBV co-infection, there is an unmet need; research initiatives devoted to understanding HCMV and HBV interactions are desperately needed (Hu *et al.*, 2018).

Blood transfusions are an important and common procedure in hospitals in order to save lives of many patients (Goel *et al.*, 2019). HCMV infection is one of transfusion-transmitted infections (Bloch, 2022). Transfusion of whole blood or one of its blood products from donors who are latently infected with HCMV is an important infection route for high-risk groups. Transfusion of blood products contaminated with HCMV can cause primary infection in recipients who are seronegative for HCMV or reinfection by a new strain of HCMV in recipients who are seropositive for HCMV. Choosing a blood donors who are HCMV-seronegative can reduce the risk of infection with the virus

(Adane and Getawa, 2021). However, Because of the likelihood of the window period, using blood that is HCMV-seronegative cannot completely eliminate the risk of HCMV transmission by blood transfusion. Leukoreduction (LR) is another method to reduce HCMV infection transmitted by transfusion of blood products. HCMV is only found in a limited number of white blood cells (WBCs) during latent infection; therefore, WBCs removal significantly reduces the risk of HCMV infection by blood transfusions. Although Leukoreduction is highly effective in removing HCMV-containing white blood cells, it cannot remove the virus from plasma (Harmon and Cooling, 2017). Therefore, there is also need to investigate the HCMV DNA in blood donors by real-time PCR assay. There are countries that have measures in place to prevent the transmission of HCMV by blood transfusion, such as Austria and Belgium, where leukoreduction and HCMV DNA-negative blood components are used for patients receiving bone marrow transplantation, and also Spain and Sweden, where for the same group of diseases, leukoreduction or HCMV DNA-negative blood components are used (Uskudar-Guclu *et al.*, 2022).

The Aim of Study

The study aimed to assess the risk of co-infection with HCMV in HBV and HCV patients and the prevalence of HCMV among blood donors through the following steps:

1. Detection of co-infection with HCMV among HBV patients and HCV patients serologically and molecularly.
2. Detection of the HCMV infection among blood donors.
3. Evaluation of HCMV viral load.
4. Evaluation of the effect of co-infection with HCMV on the liver function.

الخلاصة

يستطيع الفيروس المضخم للخلايا ان يصيب الانسان في أي مرحلة من مراحل الحياة ويبقى كامن لفترة طويلة في الجسم ويستطيع ان يعيد نشاطه في أي وقت وفقا الى الحالة المناعية للجسم. كان هدف الدراسة هو تقييم مخاطر الإصابة المشتركة بفيروس HCMV في مرضى التهاب الكبد B ومرضى التهاب الكبد C وكذلك تقييم انتشار الفيروس المضخم للخلايا بين المتبرعين بالدم.

أجريت هذه الدراسة في الفترة (من الاول من كانون الثاني ٢٠٢٢ إلى الاول من أيار ٢٠٢٢ في مستشفى بعقوبة التعليمي ومختبر الصحة العامة ومصرف الدم الرئيسي في بعقوبة - محافظة ديالى).

بلغ العدد الكلي للعينات التي تم جمعها 112 عينة، جمعت من 31 مريضاً مصاباً بفيروس التهاب الكبد B ، و 31 مريضاً مصاباً بفيروس التهاب الكبد C ، و 50 متبرعاً بالدم.

تم إجراء الاختبارات المصلية بواسطة ELISA للكشف عن HCMV IgM و HCMV IgG بينما تم إجراء الاختبارات الجزيئية بواسطة real-time PCR للكشف عن HCMV DNA وتقييم الحمل الفيروسي ل HCMV. كذلك تم تحليل اختبارات وظائف الكبد (TSB) ، البيليروبين غير المباشر indirect bilirubin ، البيليروبين المباشر direct bilirubin ، (ALT ، ALP ، AST ،) بواسطة جهاز Cobas c-111 ، والتي تعتبر اختبارات قياس لحالة الكبد.

أظهرت النتائج أن (3.2%) من مرضى التهاب الكبد الفيروسي B كانوا إيجابيين لـ HCMV IgM وكان أيضاً (100%) إيجابيين لـ HCMV IgG ، بينما (3.2%) من مرضى التهاب الكبد الفيروسي C كانوا إيجابيين لـ HCMV IgM و (96.8%) لـ HCMV IgG. أما بالنسبة للمتبرعين بالدم ، فقد أظهرت النتائج أن HCMV IgM لم يكن مكتشف، بينما تم الكشف عن HCMV IgG في 92% منهم مع عدم وجود فروق معنوية (P-value > 0.05).

كان معدل الإيجابية لـ HCMV IgM 2.2% بين الذكور و 0% بين الإناث ، بينما كان معدل الإيجابية لـ HCMV IgG 94.5% بين الذكور و 100% بين الإناث مع عدم وجود فروق معنوية. كان معدل الإيجابية لـ HCMV IgM 1.6% في المناطق الحضرية و 2% في المناطق الريفية، بينما كان معدل الإيجابية لـ HCMV IgG 96.7% في المناطق الحضرية و

94.1% في المناطق الريفية مع عدم وجود فروق معنوية. كذلك أوضحت النتائج أن الفئة العمرية (≥ 60) سنة لديها أعلى معدل من HCMV IgM 12.5% والفئات العمرية (≥ 60) و45-59 سنة لديها أعلى معدل من HCMV IgG 100% لكل منهما مع عدم وجود فروق معنوية.

تم إجراء الاختبارات الجزيئية بواسطة real-time PCR أظهرت النتائج هنا أن HCMV DNA كان موجوداً في 54.8% من مرضى التهاب الكبد B ، و 38.7% من مرضى التهاب الكبد C ، و 14% من المتبرعين بالدم مع وجود فروق معنوية ($P\text{-value} < 0.001$). أظهرت النتائج أن إيجابية HCMV DNA كانت أعلى بين الإناث منها بين الذكور بدون وجود فروق معنوية ($P\text{-value} > 0.05$). أيضاً، كانت إيجابية HCMV DNA أعلى في المناطق الريفية منها في المناطق الحضرية. من حيث العمر ، كانت الفئة العمرية (≥ 60) سنة لديها أعلى معدل لإيجابية HCMV DNA بين المجموعات الأخرى ، مع وجود فروق معنوية ($P\text{-value} = 0.019$). كان مدى الحمل الفيروسي للفيروس المضخم للخلايا 1-1835958 في مرضى التهاب الكبد C و 1-217115 في مرضى التهاب الكبد B و 1-1440464 في المتبرعين بالدم.

فيما يتعلق باختبارات وظائف الكبد ، كشفت النتائج أن المستويات المرتفعة (غير الطبيعية) للـ ALT و AST كانت موجودة في 4 فقط من مرضى التهاب الكبد C الذين لديهم الـ HCMV DNA positive. اما بقية فحوصات وظائف الكبد فقد كانت ضمن الحدود الطبيعية في جميع جامعي الدراسة.