● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ششم، شمارهٔ ۱ (پی‌درپی۲۱)، صفحه ۵۰ الی ٥٤، زمستان۱۳۸۲
دریافت:۸۱/۱۰/۱۵ پذیرش: ۸۱/۲/۳۰

شیوع آنتی HDV در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B در بابل طی سالهای ۸۱-۱۳۷۹

دکتر محمدرضا حسنجانی روشن[۱*]، دکتر علی اصغر بیکی[۲] ، دکتر محمدجعفر سلیمانی[۲]
۱- دانشیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- دکترای علوم آزمایشگاهی

سابقه و هدف: ویروس هپاتیت D، یک ویروس RNA دار و ناقصی است که همراه با ویروس هپاتیت B انسان را درگیر می‌کند. آلودگی با ویروس هپاتیت B ممکن است بطور همزمان ایجاد شده و یا به حاملین مزمن آن اضافه شود. ویروس هپاتیت D باعث تسریع پیشرفت حاملین مزمن ویروس هپاتیت B به سمت هپاتیت مزمن فعال، سیروز و سرطان کبدی می شود. چون بیش از ۳٪ جمعیت جامعه ما آلوده به ویروس هپاتیت B می باشند، این مطالعه به منظور تعیین شیوع Anti HDV در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B در بابل انجام شده است.
مواد و روشها: این مطالعه به روش مقطعی در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B که از طریق سازمان انتقال خون بابل شناسایی شده بودند و همچنین افراد آلوده خانواده آنها در طی سالهای ۸۱-۱۳۷۹ انجام شد. تشخیص Anti HDV در سرم این بیماران به روش Elisa انجام گردید. برای مقایسه نسبتها از تست t ، کای دو و تست دقیق فیشر استفاده شد.
یافته‌ها: از ٥٤٦ نفر حاملین بدون علامت ویروس هپاتیت B، ۳۱۹ نفر (٥٨/٤٪) مرد و ۲۲۷ نفر (٤١/٦٪) زن بودند. ٤٨٩ نفر (٨٩/٦٪) $Anti\ Hbe^+$ با میانگین سنی ۱۱/۹±۳۲/۱ سال و ٥٧ نفر(١٠/٤٪)، $Hbe\ Ag^+$ با میانگین سنی۱۱/۲±۲۳/۷ سال مورد بررسی قرار گرفتند. آنتی HDV در ٦ نفر از مردها (١/٩٪) و در ٥ نفر (٢/٢٪) از زنان مثبت بود (p=٠/٧٦٩). آنتی HDV در ۷ نفر (١/٤٪) از بیماران $Anti\ Hbe^+$ و در ٤ نفر (۷٪) از بیماران $HbeAg^+$ مثبت بود (p=٠/٠٢). شیوع Anti HDV در کل بیماران ۲٪ بود.
نتیجه‌گیری: این بررسی نشان داد که ویروس هپاتیت D، در منطقه ما آندمیک است و شیوع آن در بیماران $HbeAg^+$ بیشتر است. مطالعه شیوع آلودگی به این ویروس در افراد پرخطر جامعه توصیه می شود.
واژه‌های کلیدی: ***حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، هپاتیت D، آنتی بادی ویروس هپاتیت D، شیوع.***

مقدمه

ویروس هپاتیت D، یک ویروس RNA دار و ناقصی است که جهت تکثیر به HBsAg ویروس هپاتیت B نیاز دارد و منحصراً در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد و یا مزمن B ایجاد می شود(۱). بیش از ۵٪ جمعیت جهانی و بیش از ۳٪ جمعیت ایران، آلوده به ویروس هپاتیت B می‌باشند. این افراد نه تنها به عنوان منبع آلودگی عمل می کنند بلکه خود نیز در معرض عوارض دیررس این ویروس به صورت هپاتیت مزمن فعال، سیروز و سرطان کبدی قرار دارند(۳و۲). اضافه شدن ویروس هپاتیت D به حاملین مزمن ویروس هپاتیت B منجر به تسریع پیشرفت این ضایعات می گردد (۵و۴). بیش از ۱۵ میلیون نفر در جهان به این ویروس آلوده شده اند به طوری که

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۹۲۱ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.6.1.8.4]

شیوع آن در ایتالیا، اروپای شرقی و آسیای غربی از بقیه نقاط جهان بیشتر است شیوع این ویروس در رومانی ۸۳/۳٪، ایتالیا ۸/۳٪ و در روسیه ۱۲/۵٪ گزارش شده است (۷-۵). راههای انتقال ویروس هپاتیت D مانند ویروس هپاتیت B است و بیشتر در گیرندگان خون و فرآورده های خونی، مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی دیده می شود همچنین تماس جنسی، انتقال از مادر آلوده به کودک و تماس نزدیک خانوادگی از راههای دیگر انتقال است(۴و۱). عفونت همزمان ویروس هپاتیت D با ویروس هپاتیت B در انسان در۳۰-۲۰٪ موارد منجر به ایجاد هپاتیت برق آسای کشنده می‌گردد در حالیکه این ضایعه در ۲٪ بیماران مبتلا به هپاتیت حاد B بدون همراهی با ویروس هپاتیت D، دیده می شود(۱). در مناطق با شیوع پایین این ویروس، آلودگی بیشتر در دریافت‌کنندگان مکررخون و تزریق کنندگان مواد مخدر دیده می‌شود(۹و۸). تشخیص آلودگی با این ویروس، معمولاً با یافتن آنتی بادی IgG و IgM، Anti HDV در سرم به روش Elisa انجام می شود. با روش PCR نیز می توان RNA این ویروس را در خون شناسایی نمود (۱۱و۱۰). چون بیش از ۳٪ جمعیت ایران آلوده به ویروس هپاتیت B می باشند و مطالعات بسیار محدودی در رابطه با شیوع ویروس هپاتیت D، در حاملین مزمن ویروس هپاتیت در نوشتجات پزشکی ایرانی دیده می شود، این مطالعه به منظور تعیین شیوع Anti HDV در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B در بابل انجام شده است.

مواد و روشها

این مطالعه به روش مقطعی بر روی ۵۴۶ نفر از حاملین مزمن ویروس هپاتیت B از فروردین ۷۹ تا مهر ۸۱ در بابل انجام شد. بیمارانی که از طریق انتقال خون شناسایی شده بودند و همچنین افراد آلوده خانواده آنها نیز وارد مطالعه شدند. حاملین مزمن ویروس هپاتیت B که دچار تالاسمی بودند و آنهائیکه مکرراً خون و فرآورده های خون دریافت می نمودند و همچنین مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی از این مطالعه حذف شدند. برای تمام این بیماران پرونده تشکیل شد و متغیرهای مربوط به سن، جنس، HBsAg، Anti HBe و HbeAg، Anti HDV ثبت گردید. از هر بیمار 5^{cc} خون توسط آزمایشگاههای رازی و بابل کلینیک دریافت شد و Anti HDV (که IgG ویروس هپاتیت D را شناسایی می کند) در این بیماران به روش Elisa (با استفاده از کیت رادیم انگلستان) بررسی شد. HbsAg نیز با استفاده از کیت Alpha-Wasermann ایتالیا و همچنین HbeAg و Anti HBe نیز با استفاده از کیت Diapro ایتالیا انجام شد. داده ها جمع آوری و با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید. برای مقایسه آلودگی در دو جنس و همچنین نسبت آلودگی در بیماران $Anti\ Hbe^+$ و $HbeAg^+$، از t-test، X^2 و تست دقیق فیشر استفاده شد و $p<0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۴۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۳۱۹ نفر (۵۸/۴٪) مذکر و ۲۲۷ نفر (۴۱/۶٪) مؤنث بودند. طیف سنی بیماران بین ۶ تا ۷۵ سال بود. ۴۸۹ نفر (۸۹/۶٪)، ($Anti\ Hbe^+$ و $HbsAg^+$) و ۵۷ نفر (۱۰/۴٪)، ($HbsAg^+$ و $HbeAg^+$) بودند. میانگین سنی بیماران $Anti\ Hbe^+$، ۱۱/۹±۳۲/۱ سال و میانگین سنی بیماران $HbeAg^+$، ۱۱/۲±۲۳/۷ سال بود ($p<0/0001$). Anti HDV در ۶ نفر از مردها (۱/۹٪) و در ۵ نفر از زنها (۲/۴٪) مثبت بود ($p=0/769$). Anti HDV در ۷ نفر(۱/۴٪) از بیماران $Anti\ Hbe^+$ و در ۴ نفر (۷٪) از بیماران $HbeAg^+$، مثبت بود(جدول۱) ($p=0/02$). شیوع Anti HDV در کل بیماران ۲٪ بود. نسبت آلودگی به ویروس هپاتیت D در گروههای سنی مختلف اختلاف معنی داری نداشت(جدول ۲).

جدول۱. موارد مثبت Anti HDV در بیماران $Anti\ Hbe^+$ و $HbeAg^+$ تحت بررسی

موارد مثبت و منفی HDV / موارد بیماری	$Anti\ HDV^+$ تعداد (٪)	$Anti\ HDV^-$ تعداد (٪)	جمع
$Anti\ Hbe^+$	۷(۱/٤)	٤٨٢(٩٨/٦)	٤٨٩(١٠٠)
$HbeAg^+$	٤(٧)	٥٣(٩٣)	٥٧(١٠٠)
جمع	١١(٢)	٥٣٥(٩٨)	٥٤٦(١٠٠)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.6.1.8.4]

جدول۲. فراوانی بیماران تحت بررسی و موارد مثبت و شیوع Anti HDV بر حسب گروههای سنی

موارد Anti HDV / گروههای سنی (سال)	فراوانی مطلق و نسبی بیماران تعداد (٪)	موارد مثبت Anti HDV تعداد (٪)	شیوع (٪)
۵-۱۴	(۴/۶)۲۵	۲	۸
۱۵-۲۴	(۲۷/۵)۱۵۰	۵	۳/۳
۲۵-۳۴	(۳۱/۵)۱۷۲	۲	۱/۲
۳۵-۴۴	(۲۳/۹)۱۳۱	۲	۱/۵
≥۴۵	(۱۲/۵)۶۸	۰	۰
جمع	(۱۰۰)۵۴۶	۱۱	۲

بحث

در ایـن مطالعه شیوع آنتی‌بادی ویروس هپاتیت D در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، $Anti\ Hbe^+$ و $HbeAg^+$ به ترتیب ۱/۴٪ و ۷٪ بـود و در کـل ۲٪ حاملیـن مزمن ویروس هپاتیت B، همزمان آلـوده بـه ویـروس هپاتیـت D بودنـد. در مطالعـه ای کـه رضوان و همکـارانش در طـی سـالهای ۶۷-۱۳۶۵ در تهـران در ۱۲۰ نفـر از حاملیـن مزمن ویروس هپاتیت B انجام دادند شیوع ویروس هپاتیت D را ۲/۵٪ گزارش نمودند(۱۲). در مطالعه دیگری که بوسیله کریمی و همکـارانش در سـال ۱۳۷۹ در تهـران انجـام گرفـت شـیوع ایـن ویـروس را در حاملیـن مزمـن ویـروس هپاتیـت B، ۱/۳٪ گـزارش نمودند(۱۳). Chen و همکارانش در سال ۱۹۹۲ در تایوان، Dellic و همکـارانش در سـال ۱۹۹۳ در یوگسـلاوی Munoz Espinosa و همکارانش در سال ۱۹۹۷ در مکزیک، De Miguel و همکارانش در سال ۱۹۹۴ در اسپانیا، میزان شیوع ویروس هپاتیتD را به ترتیب ۲/ ۲٪، ۱/۵٪ ، ۴٪ و ۱/۶٪ گـزارش نمودنـد. در حالـیکه در همیـن کشـورها شیوع ویروس هپاتیت D را در افراد پرخطر مانند گیرندگان مکـرر خـون و مصـرف کنـندگان مـواد مخـدر تزریق بین ۶۸-۳۰٪ گـزارش نمودنـد (۱۶-۱۴و۱۰). در مطالعه کریمی شیوع این ویروس در ۷۱ نفـر از بـیماران دیالـیزی $HBsAg^+$، ۲۵/۲٪ بـود(۱۳). امـا Ivaniushina و همکـارانش در سال ۱۹۹۶ در روسیه، Tapalaga و همکـارانش در سال ۱۹۸۶ در رومانی، Sakagawa و همکارانش در ژاپـن، شـیوع ویروس هپاتیت D را در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، بـه ترتیـب ۱۲/۵٪، ۸۳/۳٪ و ۲۳/۶٪ گـزارش نمودند (۱۷و۷و۵). مطالعـات نشـان داد کـه شـیوع ویروس هپاتیت D در نقاط مختلف جهـان مـتفاوت اسـت در مناطقـی کـه شیوع Anti HDV در افراد عمومـی جامعـه (افراد کم خطر) پائین است متأسفانه در افراد پرخطر (دریافـت کنندگان مکرر خون و مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی) شیوع این ویروس نسبتاً بالا است که می تواند باعث عوارض زیاد در ایـن گـروه از افـراد گردد بنابراین شیوع این ویروس در افراد پرخطر جامعـه مـا بـاید مشـخص شـود. ثابت شده است که DNA ویروس هپاتیـت B که در DNA سلولهای میزبان ادغام می شود سالها طول مـی کشد تا تغییر شکل داده و سرطان کبدی ایجاد نماید ولی اضافه شدن ویروس هپاتیت D در این بیماران پیشرفت بیماری را به سمت سـیروز و سـرطان کـبدی تسریع می نماید (۱۸). در مناطق با شیوع بـالای Anti HDV میزان بروز این عوارض بالاست. در یک مطالعه ۶۹ نفر از حاملین مزمن ویروس هپاتیت B را که همزمان آلودگی به ویروس هپاتیتD داشتند حداقل به مدت ۳۶ماه پیگیری نمودند۱۲٪ دچـار سـیروز، ۹٪ دچـار سرطان کبدی شده بودند در حالیکه در طی ایـن مـدت در پیگـیری از ۱۰۵۸ نفـر بیمار بدون آلودگی به ویروس

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.6.1.8.4]

هپاتیت D، ۴٪ دچار سیروز و ۳٪ دچار سرطان کبدی شده بودند (۱۹). علاوه بر آن درگزارش دیگر شدت ضایعات کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت D بمراتب بیشتر از بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B بود (۲۰). Morcos و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در مصر، شیوع anti HDV را در بچه های مبتلا به هپاتیت مزمن فعال و سیروز ۸/۹٪ گزارش نمودند (۲۱). Nakasone و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در ژاپن، شیوع Anti HDV را در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، هپایت مزمن فعال، سیروز و سرطان کبدی به ترتیب، ۱۰/۶٪، ۳۲٪، ۴۰٪، ۸۷/۵٪ گزارش نمودند(۲۲). بنابراین باتوجه به شدت ضایعات کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت D شیوع این ویروس در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B، سیروز و سرطان کبدی در جامعه ما، باید بررسی گردد. در مطالعه ما، شیوع Anti HDV در بیماران $HbeAg^+$ بیشتر از بیماران $Anti\ Hbe^+$ بود. شیوع آلودگی به این ویروس در این گروه از بیماران نیاز به بررسی بیشتر داشته و نمونه بیشتری لازم است تا شیوع دقیق آلودگی در این گروه از بیماران مشخص گردد. زیرا که شدت ضایعات کبدی در بیماران $HbeAg^+$ بیشتر از بیماران $Anti\ Hbe^+$ است(۱). بنابراین اضافه شدن ویروس هپاتیت D به این گروه از بیماران شدت ضایعات را نیز تسریع خواهد نمود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و همچنین از پرسنل سازمان انتقال خون بابل، آزمایشگاه بیمارستان بابل کلینیک و رازی بابل، و همچنین از آقای دکتر حاجی احمدی بخاطر تجزیه و تحلیل آماری تقدیر و تشکر می شود.

****

References

1. Kawal M, Feinstone SMI. Acute viral hepatitis in: Mandell Gl, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases, 5th ed, Churchill livingstone Co eds 2000; P: 1287.

2. Massarat S, Malekzadeh R, Rezvan H, et al. Hepatitis B in Iran. Arch Iranian Med 2000; 3: 192-201.

3. Hasanjani Roshan MR, Taheri H. Frequency of chronic active hepatitis in asymptomatic HBV carriers in Babol, Iran. Arch Iranian Med 2002; 5(2): 97-90.

4. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis in: Fauci AS, Harrison TR, et al. Harrison's principles of internal medicine, 14 th ed, NewYork: Mc Graw Hill 1998; pp: 1696-1704.

5. Tapalaga D, Forzani B, Hele C, et al. Prevalence of the hepatitis D virus in Rumania. Hepatogastroenterology 1986; 33(6): 238-9.

6. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. Hepatology 2000; 32: 824-7.

7. Ivaniushina VA, Ryzhova EV, Grudinin MP, et al. The frequency of antibodies against delta virus in patients with HbsAg positive hepatitis. Virusol 1996; 41(4): 1666-9.

8. Njoh J, Zimmo S. Prevalence of antibody to hepatitis D virus among HbsAg- positive drug- dependent patients in Jeddah, Saudi Arabia. East Afr Med J 1998; 75(6): 327-8.

9. Duraisamy G, Zuridah H, Ariffin Y, et al. Hepatitis delta virus in intravenous drug users in Kuala Lumpur. Med J Malaysia 1994; 49(3): 212-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.6.1.8.4]

10. De Miguel J, Collazos J, Mayo J, et al. Seroprevalence of delta virus and hepatitis C virus in patients with chronic infection with hepatitis B virus. Rew Clin Esp 1994; 194(10): 897-900.

11. Robet. B, Belsh E. Textbook of human virology, 2 nd ed. 1990; pp: 182-95.

12. Rezvan H, Forouzandeh B, Tarogan S, et al. A study on delta virus infection and its clinical impact in Iran. Infection 1990; 18(1): 26-8.

۱۳. کریمی ع، امینی ص ، امیرخانی ع. بررسی و مقایسه میزان شیوع هپاتیت D در افراد دیالیزی و دونورهای حامل HbsAg . طب و تزکیه . بهار ۱۳۷۹؛ ۳۶: ۳۶-۳۰.

14. Chen CJ, Tseng SF, Lu CF, et al. Current seroepidemiology of hepatitis D virus infection among hepatitis B surface antigen carriers of general and high-risk population in Taiwan. Med Virol 1992; 38(2): 97-101.

15. Dellic D, Gotic M, Ostric V, et al: Epidemiology of hepatitis D virus (delta) infection in Yugoslavia. Liver 1993; 13(6): 302-4.

16. Munoz Espinosa LE, Ibarrasalas MJ. Prevalence of hepatitis in a population of North East Mexico and its relationship with other viruses. Rev Gastroenterol Mex 1997; 62(4): 246-9.

17. Sakugawa H, Nakasone H, Shokita H, et al. Seroepidemiological study on hepatitis delta virus infection in the Irabu Islands, Okinawa, Japan. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12(4): 299-304.

18. Verme G, Brunetto MR, Oliveri F, et al. Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 1997; 36(8): 1134-6.

19. Tamura I, Kurimoura O, Koda T, et al. Risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in subjects with hepatitis B and delta virus infection: a study from Kure, Japan. J Gastroenterol Hepatol 1993; 8(5): 433-6.

20. Sagnelli E, Felaco FM, Filippini P, et al. Multiple hepatitis virus infections in chronic HbsAg carriers in Naples. Arch Virol 1997; 142(3): 445 –51.

21. Morcos MM, Hanna WM, Abdel Fatah S, et al. The prevalence of delta virus infection in chronic liver disease in Egyptian children in comparison with some other countries. Panminerva Med 2000; 42 (2): 97-100.

22. Nakasone H, Sakugawa H, Shokita H, et al. Prevalence and clinical features of hepatitis delta virus infection in the Miyako Islands, Okinawa, Japan. J Gastroenterol 1998; 33(6): 850-4.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، بخش عفونی، تلفن:٦-٢٢٢٣٥٩٤-٠١١١.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.6.1.8.4]