

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

دکتر محمدرضا حسنجانی روشن^{۱*}، دکتر علی اصغر بیگی^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 می‌شود. چون بیش از ۳٪ جمعیت جامعه ما آلوده به ویروس هپاتیت B می‌باشند، 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 ۵۴۶ نفر حاملین بدون علامت ویروس هپاتیت B، ۳۱۹ نفر (۵۸/۴٪) مرد و ۲۲۷ نفر (۴۱/۶٪) زن بودند. ۴۸۹ نفر (۸۹/۶٪) Anti Hbe⁺ با میانگین سنی ۳۲/۱±۱۱/۹ سال و ۵۷ نفر (۱۰/۴٪) Hbe Ag⁺ با میانگین سنی ۲۳/۷±۱۱/۲ سال مورد بررسی قرار گرفتند. آنتی HDV در ۶ نفر از مردها (۱/۹٪) و در ۵ نفر (۲/۲٪) از زنان مثبت بود (p=۰/۷۶۹). آنتی HDV در ۷ نفر (۱/۴٪) از بیماران Anti Hbe⁺ و در ۴ نفر (۷٪) از بیماران HbeAg⁺ مثبت بود (p=۰/۰۲). 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 می‌شود.

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 می‌شود (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 می‌کنند بلکه خود نیز در معرض عوارض دیررس این ویروس به

صورت هپاتیت مزمن فعال، سیروز و سرطان کبدی قرار دارند (۲و۳). اضافه شدن ویروس هپاتیت D به حاملین مزمن ویروس هپاتیت B منجر به تسریع پیشرفت این ضایعات می‌گردد (۴و۵). 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.

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 χ^2 ، t -test 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⁺ (۱۰/۴٪) و ۵۷ نفر (۱۰/۴٪)، Anti Hbe⁺ و HbsAg⁺ بودند. میانگین سنی بیماران Anti Hbe⁺، 32.1 ± 11.9 سال و میانگین سنی بیماران HbeAg⁺، 23.7 ± 11.2 سال بود ($p < 0.001$). 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 (جدول ۱) ($p = 0.02$). شیوع Anti HDV در کل بیماران ۲٪ بود. نسبت آلودگی به ویروس هپاتیت D در گروه‌های سنی مختلف اختلاف معنی داری نداشت (جدول ۲).

جدول ۱. موارد مثبت Anti HDV در بیماران Anti Hbe⁺ و

HbeAg⁺ تحت بررسی

جمع	موارد مثبت و منفی HDV		موارد بیماری
	Anti HDV ⁻ تعداد (%)	Anti HDV ⁺ تعداد (%)	
۴۸۹ (۱۰۰)	۴۸۲ (۹۸/۶)	۷ (۱/۴)	Anti Hbe ⁺
۵۷ (۱۰۰)	۵۳ (۹۳)	۴ (۷)	HbeAg ⁺
۵۴۶ (۱۰۰)	۵۳۵ (۹۸)	۱۱ (۲)	جمع

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 (۱۰۴). عفونت همزمان ویروس هپاتیت D با ویروس هپاتیت B در انسان در ۳۰-۲۰٪ موارد منجر به ایجاد هپاتیت برق آسای کشنده می گردد 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 دریافت کنندگان مکررخون و تزریق کنندگان مواد مخدر دیده می شود (۸۹). 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 (۱۰ و ۱۱). 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 ۵^{cc} خون توسط آزمایشگاههای رازی و بابل کلینیک دریافت شد و Anti

جدول ۲. فراوانی بیماران تحت بررسی و موارد مثبت و شیوع Anti HDV بر حسب گروه‌های سنی

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

بحث

همکارانش در سال ۱۹۸۶ در رومانی، Sakagawa و همکارانش در ژاپن، شیوع ویروس هپاتیت D را در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، به ترتیب ۱۲/۵٪، ۸۳/۳٪ و ۲۳/۶٪ گزارش نمودند (۱۷ و ۵). مطالعات نشان داد که شیوع ویروس هپاتیت D در نقاط مختلف جهان متفاوت است در مناطقی که شیوع Anti HDV در افراد عمومی جامعه (افراد کم خطر) پائین است متأسفانه در افراد پرخطر (دریافت کنندگان مکرر خون و مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی) شیوع این ویروس نسبتاً بالا است که می تواند باعث عوارض زیاد در این گروه از افراد گردد بنابراین شیوع این ویروس در افراد پرخطر جامعه ما باید مشخص شود. ثابت شده است که DNA ویروس هپاتیت B که در DNA سلولهای میزبان ادغام می شود سالها طول می کشد تا تغییر شکل داده و سرطان کبدی ایجاد نماید ولی اضافه شدن ویروس هپاتیت D در این بیماران پیشرفت بیماری را به سمت سیروز و سرطان کبدی تسریع می نماید (۱۸). در مناطق با شیوع بالای Anti HDV میزان بروز این عوارض بالاست. در یک مطالعه ۶۹ نفر از حاملین مزمن ویروس هپاتیت B را که همزمان آلودگی به ویروس هپاتیت D داشتند حداقل به مدت ۳۶ ماه پیگیری نمودند ۱۲٪ دچار سیروز، ۹٪ دچار سرطان کبدی شده بودند در حالیکه در طی این مدت در پیگیری از ۱۰۵۸ نفر بیمار بدون آلودگی به ویروس

در این مطالعه شیوع آنتی-بادی ویروس هپاتیت D در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، Anti Hbe⁺ و HbeAg⁺ به ترتیب ۱/۴٪ و ۷٪ بود و در کل ۲٪ حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، همزمان آلوده به ویروس هپاتیت D بودند. در مطالعه ای که رضوان و همکارانش در طی سالهای ۶۷-۱۳۶۵ در تهران در ۱۲۰ نفر از حاملین مزمن ویروس هپاتیت B انجام دادند شیوع ویروس هپاتیت D را ۲/۵٪ گزارش نمودند (۱۲). در مطالعه دیگری که بوسیله کریمی و همکارانش در سال ۱۳۷۹ در تهران انجام گرفت شیوع این ویروس را در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، ۱/۳٪ گزارش نمودند (۱۳). Chen و همکارانش در سال ۱۹۹۲ در تایوان، Dellic و همکارانش در سال ۱۹۹۳ در یوگسلاوی Munoz Espinosa و همکارانش در سال ۱۹۹۷ در مکزیک، De Miguel و همکارانش در سال ۱۹۹۴ در اسپانیا، میزان شیوع ویروس هپاتیت D را به ترتیب ۲٪، ۱/۵٪، ۴٪ و ۱/۶٪ گزارش نمودند. در حالیکه در همین کشورها شیوع ویروس هپاتیت D را در افراد پرخطر مانند گیرندگان مکرر خون و مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی بین ۶۸-۳۰٪ گزارش نمودند (۱۶-۱۴ و ۱۰). در مطالعه کریمی شیوع این ویروس در ۷۱ نفر از بیماران دیالیزی HBsAg⁺، ۲۵/۲٪ بود (۱۳). اما Iваниushina و همکارانش در سال ۱۹۹۶ در روسیه، Tapalaga و

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.

هپاتیت D، ۴٪ دچار سیروز و ۳٪ دچار سرطان کبدی شده بودند (۱۹). علاوه بر آن در گزارش 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، هپاتیت 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⁺

References

1. Kawal M, Feinstone SMI. Acute viral hepatitis in: Mandell GI, 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, Chiamonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. Hepatology 2000; 32: 824-7.
7. Ivaniushina VA, Ryzhova EV, Grudin 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.

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: ۳۰-۳۶.
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.