

بررسی شیوع آنتی بادی ضد هپاتیت E در بیماران همودیالیزی شهر تبریز در سال ۱۳۸۳

دکتر منوچهر فوش باطن^۱، دکتر محمد رضا زالی^۲، دکتر مهناز طارمی^۳، دکتر لطیف گهک^۴، دکتر مسن ارکانی^۵، دکتر سید مهدی م محمود عربی^۶، دکتر سیما عابدی
 آذری^۷، دکتر طاهره شهنازی^۸، کوروش ذوالفقاریان^۹

خلاصه

سابقه و هدف: ویروس هپاتیت E (HEV) به عنوان شایع‌ترین عامل هپاتیت حاد ویروسی (non-A, B or C)، شناخته شده است. انتقال این نوع ویروس در کشورهای در حال توسعه بیشتر از طریق مدفوعی - دهانی و توسط آب آشامیدنی آلوده صورت می‌گیرد. با توجه به این که بیماران همودیالیزی مزمن، در معرض خطر مواجهه با عفونت‌های ویروسی می‌باشند، به همین دلیل امکان انتقال ویروس هپاتیت E در این گروه از بیماران افزایش می‌یابد. این مطالعه به بررسی سرواپیدمیولوژی عفونت هپاتیت E در بیماران همودیالیزی شهر تبریز می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: این بررسی به صورت مقطعی (Cross-Sectional) بر روی تمام بیماران همودیالیزی مزمن شهر تبریز در شهریور ۱۳۸۳ صورت گرفت. نمونه‌های خونی بیماران جهت آزمایش آنتی بادی TgG ضد هپاتیت E به روش EIA، جمع‌آوری گردید. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمونهای χ^2 مربع کای (دقیق فیشر) با قبول مرز معنی داری $p < 0/05$ انجام شد.

یافته‌ها: از ۳۲۴ بیمار، ۱۹۰ نفر مرد و ۱۳۴ نفر زن با میانگین سنی (\pm انحراف معیار) $53/5 \pm 15/1$ سال بودند. متوسط طول مدت همودیالیز ۳۷/۷ ماه و شیوع کلی سرمی هپاتیت E، $7/4\%$ ($95\% CI: 4/7-10/7$) محاسبه شد. ۱۵ مورد ($4/7\%$) از بیماران $HBS Ag^+$ و ۶۶ مورد ($20/4\%$) $HCVAb^+$ بودند. هیچ ارتباط معنی داری بین متغیرهای دموگرافیک و عفونت‌های ویروسی منتقله از خون با مثبت بودن هپاتیت E وجود نداشت. **نتیجه گیری و توصیه‌ها:** در این مطالعه شیوع سرمی بالا مطرح کننده این موضوع است که، تحقیقات بیشتر و وسیع‌تری در گروه خاص و با توجه به عوامل خطر موجود، در سطح کشور لازم است.

واژگان کلیدی: IgG ضد HEV هپاتیت E، شیوع سرمی، همودیالیز، تبریز

مقدمه

می‌باشد (۳، ۴). میزان مرگ‌ومیر ناشی از هپاتیت E در جمعیت عمومی پایین ولی در زنان حامله تا ۲۰٪ نیز گزارش شده است (۱، ۲، ۵).

انتقال ویروس هپاتیت E در کشورهای در حال توسعه بیشتر از طریق مدفوعی - دهانی و توسط آب آشامیدنی آلوده صورت

ویروس هپاتیت E، ویروس بدون پوشش با RNA تک‌ رشته‌ای که عامل مولد بیماری هپاتیت E محسوب می‌گردد (۱، ۲). یکی از مشکلات بهداشت عمومی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه آسیایی و آفریقایی آلودگی با ویروس، هپاتیت E است. همچنین در بعضی از کشورهای اروپایی و ژاپن این بیماری به صورت اندمیک

^۱ استادیار، فلوشیپ فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲ استاد، گروه گوارش دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، رئیس مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد

^۳ متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، سرپرست دایره تحقیقات بیماریهای ناشی از غذا، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۴ دانشیار بیماریهای عفونی و گرمسیری، معاون مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۵ استادیار، فوق تخصص بیماریهای کلیه، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۶ دکترای علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۷ پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۸ کارشناس میکروبیولوژی، آزمایشگاه دایره تحقیقات بیماریهای ناشی از غذا، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

توسط کیت الایزا قرار گرفتند (۹۹٪ اختصاصیت، ۱۰۰٪ حساسیت). نمونه مثبت در اولین آزمایش، مجدداً با همان روش قبلی مورد آزمایش قرار گرفت تا نمونه‌های مثبت قطعی شناسایی گردند. فراوانی متغیرهای مورد مطالعه و بررسی اختلاف بین افراد با و بدون آنتی‌بادی IgG ضد هپاتیت E از نظر متغیرهای مورد مطالعه با آزمون آماری مربع کای (یا آزمون دقیق فیشر) و آزمون t با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تحلیل قرار گرفت و سطح معنی‌داری به صورت $p < 0/05$ تعریف شد.

یافته‌ها

در این مطالعه تمام بیماران همودیالیزی مزمن متعلق به سه مرکز همودیالیز شهر تبریز، در شهریور ۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفتند. در این تحقیق ۳۲۴ بیمار که شامل ۱۹۰ مرد و ۱۳۴ زن با میانگین سنی (\pm انحراف معیار) $53/5 \pm 15/1$ سال از نظر وجود anti-HEV IgG وارد مطالعه شدند.

متوسط طول مدت همودیالیز ۳۷/۷ ماه (از ۱ تا ۲۶۱ ماه) و تکنیک همودیالیز رایج به صورت ۴-۳ ساعت سه بار در هفته بود. علل نارسایی مزمن کلیه بیماران شامل: ۱۱۳ مورد (۳۵٪) گلوومرولونفریت مزمن، ۷۳ مورد (۲۳٪) نفریو پاتی دیابتی، ۲۸ مورد (۹٪) آنژیواسکلروزیس، ۲۲ مورد (۷٪) کلیه پلی‌کیستیک، ۵ مورد (۱٪) نفریت بینابینی مزمن، علل ناشناخته و دیگر اتیولوژی‌ها ۸۳ مورد (۲۵٪) بودند. هیچ کدام از بیماران سابقه اعتیاد تزریقی نداشتند و در معاینه نیز آثاری از این موضوع یافت نشد.

۲۴ نفر از ۳۲۴ بیمار همودیالیزی مزمن آنتی‌بادی ضد HEV داشتند. براین اساس شیوع این آنتی‌بادی در جمعیت مورد مطالعه ما ۷/۴٪ ($95\% \text{ CI} : 4/6 - 10/6$) محاسبه شد.

میانگین سنی افراد دارای HEV IgG $58/7 \pm 12$ سال و بیماران فاقد آن $53 \pm 15/3$ سال بود (اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود). با این حال از ۶۴ نفر با سن کمتر از ۴۰ سال، یک نفر و از ۲۶۰ بیمار با سن برابر یا بیشتر از ۴۰ سال، ۲۳ نفر از لحاظ anti-HEV مثبت بودند (NS).

۱۵ نفر (۴/۶٪) عفونت پایدار هپاتیت B (HBsAg^+) و ۶۶ نفر (۲۰/۴٪) دارای آنتی‌بادی ضد HCV بودند. تمام بیماران دارای anti-HEV از نظر HBsAg منفی و ۱۵ نفر (۵٪) از ۳۰۰ بیمار فاقد anti-HEV از نظر HBsAg مثبت بودند (NS). ۲ نفر (۸/۳٪) از افراد

می‌گیرد. مطالعات اخیر احتمال انتقال هپاتیت E از طریق حیوانات را در کشورهای صنعتی - که در آنها هپاتیت E اندمیک نیست - مطرح کرده‌اند (۷-۴). همچنین، انتقال عمودی از طریق مادران مبتلا به فرزندان نیز گزارش شده است (۸) به علاوه در مطالعه‌ای انجام اعمال دندانپزشکی نیز عامل خطری جهت آلودگی به ویروس هپاتیت E ذکر گردیده است (۹). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تعداد عمده‌ای از دهندگان خون (۳ در ۲۰۰ یا ۱/۵٪) دارای RNA ویروس هپاتیت E بوده و به صورت بالقوه قادر به انتقال این ویروس از طریق خون به افراد سالم هستند (۱۰، ۱۱). بیماران همودیالیزی مزمن، در معرض خطر مواجهه با عفونت‌های بیمارستانی بوده و احتمال انتقال ویروس هپاتیت E در این گروه از بیماران افزایش یافته است (۱۲). ولی مطالعات انجام شده در مورد شیوع و امکان انتقال هپاتیت E در بیماران همودیالیزی محدود است. بعضی از محققین درصد بالایی از آنتی‌بادی ضد هپاتیت E در بیماران همودیالیزی یافته‌اند (۱۲، ۱۳) که مطرح کننده این فرضیه می‌باشد، شاید راه مدفوعی - دهانی تنها راه انتقال هپاتیت E نیست. با وجود این، سایر محققین تعداد کمی موارد مثبت در بیماران همودیالیزی خود گزارش کرده‌اند (۱۶-۱۴) ولی در بیشتر این مطالعات تعداد کمی از بیماران تحت بررسی قرار گرفته‌اند. میزان شیوع آنتی‌بادی ضد هپاتیت E در بیماران همودیالیزی ایرانی تاکنون بررسی نشده است. ایران کشوری است که در آن مواردی از اپیدمی هپاتیت E رخ داده و این یافته‌ها سبب شد که مطالعه اخیر با هدف تعیین شیوع آنتی‌بادی ضد هپاتیت E در بیماران همودیالیزی شهر تبریز انجام شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مقطعی، طی دو ماه، بر روی کلیه بیماران همودیالیزی شهر تبریز صورت گرفت. اطلاعات دموگرافیک به وسیله پرسشنامه و مصاحبه حضوری (فرد به فرد) و اطلاعات در مورد سابقه زردی، سابقه انتقال خون، مدت همودیالیز و علت نارسایی کلیوی از پرونده پزشکی بیماران کسب شد.

از هر فرد قبل از همودیالیز ۵ سی‌سی خون گرفته شد. سرم نمونه‌ها بلافاصله جدا گردید و سپس در دمای -20°C - درجه سانتیگراد فریز و با رعایت زنجیره سرد - از تبریز به مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - منتقل شدند. نمونه‌ها مورد آزمایش تحت سنجش آنتی‌بادی IgG ضد هپاتیت E

همودیالیزی مشابه با گزارش قبلی بوده و نشان می‌دهد که هپاتیت E در ایران اندمیک است. یافته‌های مشابهی از عربستان سعودی مبنی بر شیوع ۷/۷٪ آنتی‌بادی ضد هپاتیت E در بیماران همودیالیزی نیز وجود دارد (۲۱). میزان شیوع آنتی‌بادی ضد هپاتیت E در مطالعه حاضر نسبت به بیماران همودیالیزی در ژاپن (۹/۴٪) که منطقه اندمیک برای هپاتیت E است، کمتر می‌باشد (۲۲). ولی میزان شیوع آنتی‌بادی در بیماران همودیالیزی کشورهای غیراندیمیک بسیار کمتر گزارش شده است. به طور مثال میزان شیوع آنتی‌بادی در بیماران همودیالیزی ایتالیا ۳/۱۶٪، سوئد ۶/۲۳٪ و برزیل ۷/۲۴٪ (۲۴) محاسبه گردیده است.

در یک مطالعه ارتباط معنی‌داری بین هپاتیت C و هپاتیت E وجود داشت و عنوان شد که راه‌های انتقال در مورد این دو ویروس مشابه است (۲۵) که چنین ارتباطی در مطالعه اخیر یافت نگردد.

در مطالعه اخیر، شیوع بالایی از آنتی‌بادی anti-HEV را در بیماران همودیالیزی بدست آمد. ولی در این مطالعه هیچ ارتباطی بین هپاتیت E و سایر ویروس‌های منتقله از طریق خون وجود نداشت. با توجه به اینکه کشور ایران منطقه اندمیک هپاتیت E است، بیشتر موارد مثبت احتمالاً نتیجه عفونت محلی با آن می‌باشند. غربالگری دوره‌ای گروه‌های در معرض خطر عفونت‌های ویروسی منتقله از راه خون مانند بیماران همودیالیزی، می‌تواند راه مناسبی جهت پیشگیری محسوب شود. اما برای مشخص شدن مقرون به صرفه بودن این غربالگری و همچنین شیوع واقعی عفونت هپاتیت E در ایران، مطالعات جامع و کاملتری بر روی جمعیت‌های مختلف در معرض خطر با نمونه‌های بیشتر توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از زحمات فراوان سرکار خانم دکتر مریم خردپژوه که در انجام این مطالعه نهایت همکاری را ابراز داشتند، اعلام می‌دارند.

دارای anti-HEV و ۶۴ نفر (۲۱/۳٪) از بیماران فاقد این شاخص از نظر HCV-IgG مثبت بودند (NS).

از ۲۴ نفر دارای anti-HEV ۱۵ مرد و ۹ زن و از ۳۰۰ نفر فاقد این شاخص ۱۷۵ مرد و ۱۲۵ زن بودند (NS). متوسط دفعات همودیالیز در افراد دارای آنتی‌بادی بر علیه هپاتیت E، $2/33 \pm 0/5$ و در افراد فاقد آن $2/4 \pm 0/5$ مرتبه بود (NS). یک نفر از بیماران دارای anti-HEV و ۳۳ نفر از بیماران فاقد آن سابقه پیوند کلیه را داشتند (NS). سابقه دریافت خون در ۱۲ نفر از افراد دارای anti-HEV و ۹۹ نفر از بیماران فاقد این شاخص، وجود داشت (NS). متوسط دفعات انتقال خون به ترتیب در گروه‌های دارای آنتی‌بادی بر علیه هپاتیت E و فاقد آن $6/6 \pm 3/5$ و $7 \pm 2/5$ مرتبه بود (NS).

بحث

مطالعات انجام شده در مورد اپیدمیولوژی هپاتیت E در بیماران همودیالیزی کم و نتایج بدست آمده از آنها گیج کننده و مبهم می‌باشد. تفاوت میزان شیوع هپاتیت E در مناطق مختلف، شاخص‌های ورود بیماران به مطالعات و آن، می‌تواند بیان کننده علت وجود اختلاف در نتایج بدست آمده باشد.

هپاتیت E معمولاً از طریق مدفوعی - دهانی منتقل می‌شود و با توجه به این که وضعیت حاملی مزمن برای این ویروس انسان وجود ندارد، راه انتقال خونی در عفونی شدن با آن نقشی پیدا نمی‌کند (۳). ولی بر اساس تجربیات بدست آمده در انسان، فازگذرایی از ویرمی قبل از ظاهر شدن علائم بالینی وجود دارد و علاوه بر آن در برخی بیماران ویرمی طول کشیده مشاهده می‌شود (۱۹-۱۷). در نتیجه، تئوری امکان انتقال از طریق خون مطرح شده است.

گزارشات کمی در مورد اپیدمی‌های هپاتیت E در ایران وجود دارد. در یک مطالعه جمعیت نگر نشان داده شد که شیوع anti-IgG HEV شهر نهاوند در سال ۱۳۸۱، ۹/۶٪ بوده است (۲۰). در مطالعه حاضر، شیوع anti-HEV در بیماران همودیالیزی شهر تبریز ۷/۴٪ بدست آمد. وجود ۷/۴٪ آنتی‌بادی ضد هپاتیت E در بیماران

REFERENCES

- Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 1997; 4:155-65.
- Miller MJ. Viral taxonomy. *Clin Infect Dis* 1995; 21:279-20
- Purcell RH, Emerson SU. *Hepatitis e virus*. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE, editors. *Fields virology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2001: 3051-3061.

4. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. *Biophys Res Commun* 2001; 289: 929-36.
5. Hussaini SH., Skidmore SJ, Richardson P et al. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepat* 1997; 4:51-4.
6. Meng XJ. Novel strains of hepatitis E virus identified from humans and other animal species: is hepatitis E a zoonosis? *J Hepatol* 2000; 33: 842-5.
7. Halbur PG, Kasorndorkbua C, Gilbert C et al. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 918-23.
8. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025-6.
9. Tassopoulos NC, Krawczynski K, Hatzakis A et al. Case report: role of hepatitis E virus in the etiology of community-acquired non-A, non-B hepatitis in Greece. *J Med Virol* 1994; 42: 124-8.
10. Arankalle VA, Chobe LP. Hepatitis E virus: can it be transmitted parenterally? *J Viral Hepat* 1999; 6(2): 161-4.
11. Arankalle VA, Chobe LP. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang* 2000; 79: 72-4.
12. Halfon P, Ouzan D, Chanas M, et al. High prevalence of hepatitis E virus antibody in hemodialysis patients (letter). *Lancet* 1994; 344: 746.
13. Dalekos GN, Zervou E, Elisaf M, et al. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: increased prevalence in an hemodialysis unit. *Transfusion*. 1998;38(6):589-95.
14. Psychogiou M, Vaindirli E, Tzala E, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in hemodialysis patients. The Multicentre Hemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1093-5.
15. Fabrizi F, Raffaele L, Bacchini Get al. Antibodies to hepatitis C virus (HCV) and transaminase concentration in chronic haemodialysis patients: a study with second-generation assays. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(8):744-7.
16. F. Fabrizi, G. Lunghi², G. Bacchini et al. Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients: a seroepidemiological survey. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 133-6.
17. Chauhan A, Jameel S, Dilawari Jb, et al. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341: 149-150.
18. Nanda SK, Ansari IH, Acharya Sk et al. Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 225-30.
19. Schlauder GG, Dawson GJ, Mushahwar IK et al. Viremia in Egyptian children with hepatitis E virus infection. (letter). *Lancet* 1993; 341: 378.
۲۰. علیزاده، امیرهوشنگ. بررسی شیوع سرمی هپاتیت E و عوامل همراه در جمعیت ۶ سال و بالاتر در نهاوند در سال ۱۳۸۱، *ماهنامه پژوهنده*، شماره ۷، مکرر بهمن و اسفند، ۱۳۸۲
21. Ayoola EA, Want MA, Gadour MO, et al. Hepatitis Virus Infection in Hemodialysis Patients: A Case-Control Study in Saudi Arabia. *J Med Virol* 66:329-334.
22. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: Evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol* 2004 oct 13;74(4):563-72.
23. Staffan P.E. Sylvan, Stefan H et al. Prevalence of Antibodies to Hepatitis E Virus among Hemodialysis Patients in Sweden. *J med virol* 1998, 54:38-43.
24. Trinta KS, Liberto MI, de Paula VS, et al. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001, 96(1):25-9.
25. Pisanti FA, Coppola A, Galli C. Association between hepatitis C and hepatitis E viruses in southern Italy. *Lancet* 1994 Sep 10;344(8924):746-7.