

مطالعه سرواپیدمیولوژیک ویروس هپاتیت دلتا در افراد HBsAg مثبت در تبریز

سیداسماعیل ترابی^۱، دکترصادق ابراهیم پور^۲، دکترسیده‌ادی ملجائی^۳، دکتربهروز نقیلی^۴

چکیده

مقدمه: ویروس هپاتیت دلتا یک ویروئید ناقص وابسته به ویروس هپاتیت B (HBV) است که از نظر خصوصیات اپیدمیولوژیک مشابه HBV بوده و می‌تواند در تغییر نوع عفونت و تشدید هپاتیت به شکل فولمینانت مؤثر باشد. شیوع آن فوق العاده متفاوت می‌باشد، با توجه به قرارگیری این ناحیه در منطقه آندمیک، بررسی این ویروس از اهداف اصلی این مطالعه است.

مواد و روش: تعداد ۱۳۰ بیمار و اهداکننده خون (دو نور) HBsAg+ از سازمان انتقال خون تبریز به‌طور اتفاقی انتخاب و سرم آنها از نظر anti-HDV (IgM) و ALT مورد ارزیابی قرار گرفت. تمام نمونه‌های anti-HDV مثبت نیز از نظر anti-HBc نیز با روش الیزا مورد مطالعه قرار گرفتند.

نتایج: نتایج حاصل نشان می‌دهد که ۸ مورد (۶/۱۵٪) از نمونه‌ها از نظر anti-HDV مثبت بودند که ۵ مورد مثبت (۷/۶٪) به بیماران HBV+HDV مثبت و ۳ مورد مثبت (۴/۶٪) به اهداکنندگان خون HBV+HDV مثبت تعلق داشت. در ۶۰٪ (۳ مورد) از بیماران HBV+HDV مثبت شاخص IgM-HBc مثبت بود در حالی‌که در اهداکنندگان مورد مثبتی مشاهده نشد هم‌چنین در تمام موارد HBV+HDV مثبت میزان ALT سرمی بالا بود.

بحث: بر خلاف نتایج بررسی‌های انجام یافته میزان شیوع این ویروس در این منطقه کمتر می‌باشد که با توجه به یکسان بودن خصوصیات اپیدمیولوژیک این ویروس با HBV این مسئله می‌تواند با کنترل و پیشگیری هپاتیت نوع B مرتبط باشد. همانند سایر یافته‌ها میزان شیوع این ویروس در بیماران کبدی نسبت به افراد اهداکننده نورمال بالا بوده لذا، نیاز به بررسی بیشتر با حجم بیشتری از نمونه است. اگر چه این ویروس از واکنس و مواد ضد ویروسی ویژه برخوردار نیست اما کنترل هپاتیت نوع B می‌تواند در مهار این ویروس مؤثر باشد.

کل واژگان: هپاتیت دلتا، آنتی‌بادی IgM-HBc، ALT

مجله پزشکی ارومیه، سال سیزدهم، شماره چهارم، ص ۲۹۷ - ۲۹۰، زمستان ۱۳۸۱

۱- کارشناس ارشد انگل‌شناسی، مسئول آزمایشگاه کنترل کیفی پایگاه آموزش آذربایجان شرقی

۲- استادیار گروه ویروس‌شناسی دانشکده پزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- استادیار گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۴- استاد گروه عفونی دانشکده پزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

با توجه به قرار گرفتن این منطقه در ناحیه آندمیک و نقش این ویروس در افزایش حالت فولمینانت و افزایش سوق عفونت به طرف سیروز، مطالعه این ویروس همراه با سایر عوامل مؤثر و سایر پارامترها از اهداف اصلی این مطالعه می‌باشد.

مواد و روش

تعداد ۱۳۰ نفر که از نظر HBs Ag مثبت بودند به صورت اتفاقی انتخاب و سرم نمونه را بعد از اخذ از بیماران بلافاصله از نظر ALT و HBs Ag مورد ارزیابی قرار می‌گرفت مطالعه ALT با روش (IFCC) با استفاده از کیت‌های تهیه شده از شرکت پارس آزمون و تست HBs Ag با استفاده از کیت‌های الیزای شرکت (Enzygnost HBs Ag 5.0) DADE BEHRING صورت گرفت. بقیه نمونه‌ها به مدت ۲ لی ۳ هفته در دفریز 20°C - نگهداری و سپس نمونه‌های HBs Ag مثبت را در فریز نموده و جهت تأیید نتایج HBs Ag مثبت با استفاده از کیت‌های تأییدی تهیه شده از شرکت DADE BEHRING با روش خنثی سازی مورد مطالعه قرار گرفتند که بعد از تأیید شدن کلیه نمونه‌های مثبت آزمایش HBc Ab (IgM) با استفاده از کیت‌های الیزای تهیه شده از شرکت (Enzygnost Anti HBc DADE BEHRING) و آزمایش HDV Ab (IgM) با استفاده از کیت‌های الیزای تهیه شده از شرکت DIA Pro مورد ارزیابی قرار گرفتند. از ۱۳۰ نمونه فوق ۶۵ نمونه مربوط به دونه‌های HBsAg مثبت و ۶۵ نمونه دیگر نیز مربوط به بیماران هپاتیتی ارجاعی بود که از نظر HBsAg مثبت بودند.

نتایج

بررسی نتایج حاصله از این مطالعه نشان داد که تعداد هشت مورد (۶/۱۵٪) از نمونه‌ها از نظر anti-HDV (IgM) مثبت هستند که سه مورد به اهداکنندگان (۴/۶٪) و ۵ مورد به بیماران

ویروس هپاتیت دلتا یا نوع D (HDV) جزء ویروس‌های ناقص محسوب می‌شود که فقط در کنار ویروس هپاتیت نوع (HBV) B قدرت تکثیر دارد و لذا همواره این ویروس در افراد Hepatitis B surface antigen (HBsAg+) مثبت مورد بررسی قرار می‌گیرد (۱).

اشکال بالینی HDV به دو شکل coinfection و superinfection مشاهده می‌شود.

عفونت مضاعف یا coinfection در افرادی که همزمان با HDV و HBV آلوده شده باشند دیده می‌شود در حالی که عفونت نوع superinfection در افرادی که قبلاً به HBV مبتلا بوده و بعداً با HDV آلوده شده‌اند دیده می‌شود (۲).

این ویروس دارای پراکندگی جهانی است ولی میزان شیوع آن در برخی مناطق مانند ایتالیا، خاورمیانه، غرب آفریقا و آسیای مرکزی زیاد است. شیوع این ویروس از نظر اپیدمیولوژیک به دو گروه زیر تقسیم می‌شود:

الف- نواحی غیر آندمیک non-endemic regions شامل نواحی مانند آمریکای شمالی و آمازون است که عفونت غیرمعمول بوده و عامل سببی بیشتر از طریق تزریق منتقل می‌شود (هموفیلی‌ها و افراد معتاد تزریقی).

ب- نواحی آندمیک مانند جنوب ایتالیا، نواحی مدیترانه، بالکان، خاورمیانه و... که شیوع بیماری بیشتر بوده و عامل سببی بیشتر از طریق تماس جنسی و تماس نزدیک فامیلی منتقل می‌شود (۳).

با توجه به اینکه Anti-HDV (IgM) در هپاتیت مزمن نوع دلتا نیز قابل ردیابی است لذا در دوره حاد بیماری این پارامتر برای تشخیص مفید نیست بلکه تیتر بالای IgM از ارزش خوبی برخوردار است لذا سعی شد که از افزایش تیتر IgM در این مطالعه استفاده شود.

مقایسه پارامترهای ALT و IgM HBC-Ab بین دو گروه بیماران و اهداء کنندگان خون نیز بررسی و نتایج آن در جدول شماره ۲ بیان شده است.
در این مقاله سطح سرمی ALT بیش از ۴۰ واحد بین‌المللی غیرطبیعی تلقی شده است.
میانگین سن و وضعیت هپاتیت در بیماران ارجاعی و اهداء کنندگان خون HBs Ag+ نیز بررسی و نتایج آن در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

هپاتیت مثبت ارجاعی (۷/۶٪) تعلق دارد. مطالعه anti-HBc در تمام نمونه‌های anti-HDV مثبت نشان داد که ۳ مورد از بیماران ارجاعی که HBV-HDV مثبت می‌باشند و علائم اختصاصی و غیراختصاصی هپاتیت قابل رویت بود. مطالعه ALT در تمام نمونه‌ها نشان داد که میزان سطح سرمی ALT در تمام نمونه‌ها HBV+HDV مثبت از افزایش چشم‌گیری برخوردار هستند.
در جدول شماره ۱ نتایج پارامترهای مورد مطالعه نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: نتایج شاخص‌های مورد مطالعه در افراد تحت بررسی در تبریز

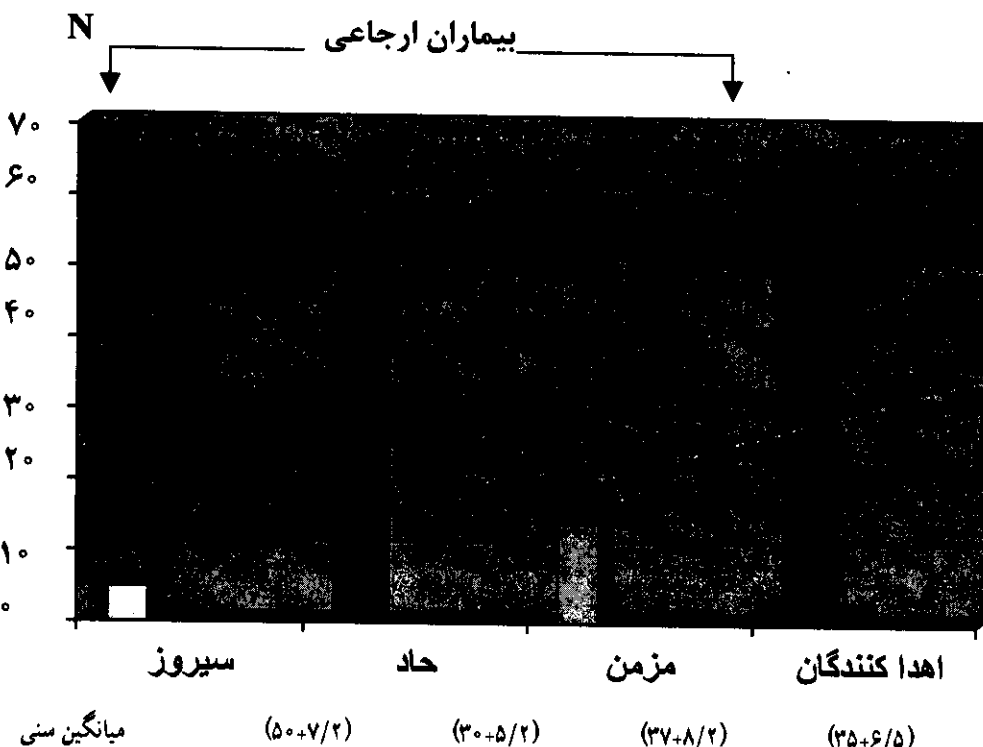
اهداء کنندگان خون N=۶۵	بیماران ارجاعی N=۶۵	گروه‌های مورد مطالعه شاخصها
۴/۶٪	۷/۶٪	Anti-HDV+
منفی	۶۰٪	IgM HDV-Ab+ در افراد IgM-HBc
در حد نورمال	۱۰٪ بیش از نورمال	ALT در افراد IgM HDV-Ab+
---	۶۰٪	علائم بالینی (اختصاصی و غیراختصاصی)

جدول شماره ۲: مقایسه پارامترهای ALT و IgM HBC-Ab در بین بیماران و اهداء کنندگان خون

HBs Ag+ در تبریز

HDV-		HDV+		گروه مورد مطالعه
IgM HBC-Ab+	ALT	IgM HBC-Ab+	ALT	
۴۲٪	۶۸٪ بیش از نورمال	۶۰٪	۱۰۰٪ بیش از نورمال	بیماران ارجاعی
منفی	۵٪ بیش از نورمال	منفی	۱۰۰٪ بیش از نورمال	اهداء کنندگان

نمودار شماره ۹: نمایش مراحل بیماری هپاتیت با شاخص سن در گروه‌های مورد مطالعه



بحث

مطالعه می‌باشد که با توجه به امکانات آزمایشگاهی و اقتصادی کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد لذا در اغلب مطالعات از روش‌های ایمنولوژیک، ردیابی آنتی‌ژن و یا آنتی‌بادی، استفاده می‌شود.

در اغلب افراد با عفونت مضاعف HBV-HDV هر دو آنتی‌بادی IgG و یا IgM ویژه HDV قابل ردیابی است در حالی‌که HDV-Ag فقط در ۲۵٪ از موارد عفونت مضاعف HBV-HDV در سرم بیماران قابل ردیابی است و زمانی‌که در بیماران HDV-Ag همزمان با HbsAg کاهش پیدا می‌کند معمولاً بیماران به عفونت نوع مزمن سوق داده نمی‌شوند (۵، ۳).

ویروس دلتا یک RNA ویروس ناقص است که سطح آن با HbsAg پوشیده شده و انتشار آن نیز تقریباً مشابه هپاتیت نوع B است لذا کنترل هپاتیت نوع B می‌تواند در کنترل ویروس دلتا نیز موثر باشد. ویروس دارای سه ژنوتایپ I، II، III است که تایپ‌های I، II شایع می‌باشد، احتمال می‌رود که تایپ II در آسیا غالب باشد (۴، ۲).

روش‌های مختلفی جهت شناسایی این ویروس توصیه شده است که شامل تجسس آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن دلتا و مطالعه HDV-RNA است که روش اخیر حساس‌ترین و بهترین روش

در این منطقه در ۶۰٪ از موارد IgM Hbc+-Ab مثبت بود که اغلب دارای علائم اختصاصی و غیراختصاصی هپاتیت بودند از طرفی، در اغلب آنها سطح سرمی ALT از افزایش چشم‌گیری برخوردار بود که برخلاف یافته‌های ایشان این عفونت‌ها احتمالاً از نوع مضاعف یا coinfection می‌باشد، در حالی که اهداکنندگان از نظر IgM Hbc-Ab منفی بودند و سطح سرمی ALT آنها نیز در حد نرمال بود که به احتمال زیاد این نوع عفونت در اهداکنندگان از نوع عفونت ثانویه superinfection می‌باشد (۹).

مطالعه برخی از فاکتورها نظیر سن و جنس و میزان تحصیلات و محل زندگی ارتباطی را با میزان شیوع این ویروس در این منطقه نشان نداد.

اگر چه در این مطالعه میزان نمونه‌ها در حد بالائی نبود ولی نتایج این مطالعه نشان داد که میزان آلودگی با ویروس هپاتیت دلتا نسبتاً در دو نوره پائین بوده در حالی که در بیماران کبدی میزان آلودگی بالا است و لازم است در این بیماران (HBsAg+) که میزان ALT بالا است این ویروس نیز مورد ارزیابی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آقای حسین بالوانه و جعفر بابائی که صمیمانه در این بررسی ما را یاری نمودند سپاسگزاری می‌شود.

در عفونت نوع coinfection (HBV+HDV) مثبت بیماری اغلب به صورت حاد و شدید بوده و امکان خطر عفونت نوع مزمن کم است در حالی که در عفونت نوع superinfection امکان سوق عفونت به طرف مزمن بیشتر بوده و امکان خطر بیماری‌های مزمن کبدی و عوارض مربوطه بیشتر است که از نظر ظهور و تیر شاخص‌ها باهم متفاوت هستند البته مواردی از عفونت سه‌تایی ناشی از HBV, HCV و HDV هم گزارش شده است (۶، ۳).

بررسی‌های انجام یافته در این منطقه و کشورهای هم‌جوار اغلب با روش تجسس آنتی‌بادی‌ها است، بررسی‌های انجام یافته در مناطق مانند ترکیه و مصر نشان می‌دهد که میزان آلودگی با این ویروس در اهداکنندگان به ترتیب در حدود ۱۰٪ - ۲۰٪ می‌باشد در حالی که در بیماران دارای بیماری‌های کبدی در حدود ۳۰٪ - ۵۰٪ می‌باشد (۷) که این مقدار در مقایسه با نتایج حاصله (۶/۱۵٪) نسبتاً پائین است.

نتایج مطالعه خانم دکتر صدیقه امینی و همکاران در سال ۱۳۸۰ در تهران که با همین روش صورت گرفته میزان IgM-HDV را حدود ۸/۸٪ در افراد مراجعه کننده به بانک خون نشان داد که تقریباً با این نتایج هم‌خوانی دارد و با توجه به منفی بودن IgM Hbc-Ab و سایر پارامترها به عفونت superinfection مشکوک بوده‌اند (۸) در حالی که در بیماران ارجاعی HBsAg+

References

1. Jawetz E, Melnick H, Adetberg SB: Medical Microbiology. 22nd ed, New York Chicago and Lisbon, Langer, 2001: 404-414.
2. Collier L, Balloms A, Sussman M: Microbiology and Microbial Infections. 9th ed, New York, Arnold, 1998: 775-779.

3. Howard JW: The hepatitis D virus-disease. New York, Thilabonline Health Site 2002: 1-8.
4. Specter S, Hodinka RI, Young SA: Clinical Virology Manual. 3rd ed, Washington DC, Asm pres, 2000: 300-310.
5. Fauci B, Jameson L: Harrison's Principles Of Internal Medicine. 15th ed, New York, Mc Graw-Hill, 2001: 1721-30.
6. Alter MJ: Hepatitis Delta virus (HDV) antibodies-serum. Infect Agen Dis, 1993, 84:15.
7. Grady GF and et al: Delta Hepatitis- Massachusetts [editorials]. CDC, MMWR, weekly 1984, 33(35); 493-4
- 8- امینی کافی آباد ص ، تقی‌نیا ، خان باباف، طالبیان ع ، زرین کلاه ح : شیوع Anti-HDV(IgM) و anti-HBc(IgM) و عفونت ثانویه با عامل هپاتیت دلتا در بین بیماران HBs Ag مثبت مراجعه کننده به آزمایشگاه سازمان انتقال خون ایران. اولین کنگره ویروس شناسی تهران، ۳۰ بهمن الی ۲ اسفند ۱۳۸۰، صفحه ۱۰.
9. Maclennam A: Hepatitis D virus dominant in co-infection and triple C, infection. New York, Thilabonline Health Site 2002; 1-2.

SEROEPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF HEPATITIS DELTA (HDV) IN HbsAg POSITIVE INDIVIDUALS IN TABRIZ

S E Torabi¹, Ms.; S Ebrahimpoor², Ph.D.; S H Maljaie³, Ph.D.;
B Naghili⁴, Ph.D.

Abstract

Introduction: HDV, a defective viroid, is related to hepatitis B virus (HBV). Its epidemiological properties are similar to HBV, and this virus has crucial roles in induction of chronic and fulminant hepatitis. Prevalence of this virus is very variable and HBV control is very useful in HDV control, regarding to this endemic region.

Methods & Materials: 130 patients and donors randomly selected and their were studied for anti-HDV (IgM) by using ELISA method. Serum ALT was examined by a routine biochemistry method. All anti-HDV positive serums were also studied for anti-HBc.

Results: Eight cases (6.15%) were positive for anti-HDV which 5 cases (7.6%) belonged to HBV+HDV positive patients and remainder (4.6%) belonged to blood donors. In 60% of HBV + HDV positive patients, IgM-HBc was positive. ALT level were abnormal in all HBV+HDV positive sera.

1- Member of scientific board, Tabriz Regional & Educational Blood Transfusion Organization

2- Assistant Professor of virology, Tabriz University of Medical Sciences

3- Assistant Professor of laboratory sciences, Tabriz University of Medical Sciences

4- Professor of infectious diseases, Tabriz University of Medical Sciences

Discussion: *Since the epidemiological properties of HDV is similar to HBV and the prevalence of HDV in our region (Azarbaijan) is low, this range may be related to controlling of HBV.*

Like the other findings, the prevalence of HDV in patients with liver diseases is higher than normal donors, so it needs more samples to study. Although there is no vaccine for HDV, control and management of HBV would be helpful in HDV control.

Key words : *Delta Hepatitis, IgM-HBc, ALT*

Address : *Tabriz Regional & Educational Blood Transfusion organization, Tabriz University Of Medical Sciences, Department of Virology, Tabriz, Iran.*

Source : *UMJ 2003; 13(4): 290-297 . ISSN: 1027-3727.*