

گزارش کوتاه (Brief Report)

شیوع عفونت هم‌زمان هیپاتیت B با هیپاتیت C و هیپاتیت D در استان گلستان

دکتر غلامرضا روشندل^۱، دکتر شهریار سمنانی^۲، دکتر نفیسه عبدالهی^۳، دکتر سیما بشارت^۱، دکتر عباسعلی کشتکار^۴
دکتر حمیدرضا جوشقانی^۵، دکتر عبدالوهاب مرادی^۶، خداپردی کلوی^۷، صبا بشارت^۸، دکتر علی جباری^۱، محمدجواد کبیری^۱
دکتر سیداحمد حسینی^۱، دکتر سیدمهدی صداقت^{۱۱}، دانیال روشندل^{۱۲}، دکتر احمد دانش^{۱۳}

۱- پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان. ۲- فوق تخصص بیماری‌های گوارش و دانشیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان. ۳- رزیدنت داخلی دانشگاه علوم پزشکی ایران، پژوهشگر. ۴- استادیار گروه بهداشت دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۵- استادیار گروه علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۶- دانشیار گروه ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۷- عضو هیأت علمی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۸- دانشجوی کارشناس ارشد مامایی، پژوهشگر. ۹- عضو هیأت علمی گروه بهداشت دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۱۰- رزیدنت اطفال دانشگاه علوم پزشکی تهران، پژوهشگر. ۱۱- پزشک عمومی، معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۱۲- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۱۳- دانشجوی دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و مشاور پژوهشی معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

چکیده

زمینه و هدف: عفونت هیپاتیت B یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی در جهان به شمار می‌رود. این مطالعه به منظور تعیین سرولوژیک آلودگی هم‌زمان HCV و HDV در افراد آلوده به HBV (HbsAg مثبت) در استان گلستان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی مقطعی مبتنی بر جمعیت روی ۱۸۵۰ نفر در استان گلستان طی سال ۱۳۸۳ انجام شد. ۱۶۴ نفر (۹ درصد) از افراد جامعه HBsAg مثبت شدند که ۱۳۹ نفر از این افراد از نظر ابتلا به HDV و HCV بررسی شدند. آزمون‌های سرولوژیک با روش الیزا و با استفاده از کیت‌های تجاری موجود انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-12 و STATA8 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از ۱۳۹ فرد مورد مطالعه ۶۸ نفر (۴۸/۹ درصد) مرد و ۷۱ نفر (۵۱/۱ درصد) زن بودند. میانگین سنی افراد $41/89 \pm 11/3$ سال (۶۴-۲۵ سال) بود. آنتی‌بادی ضد HCV و HDV به ترتیب در ۱۷ نفر (۱۲/۳ درصد) و ۸ نفر (۵/۸ درصد) مثبت شد. میزان آلودگی به HCV و HDV در زنان بیشتر از مردان بود، ولی در هر دو مورد اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که شیوع عفونت HCV و HDV در افراد آلوده به HBV در استان گلستان نسبتاً بالا و قابل توجه می‌باشد. نظر به اثرات منفی عفونت هم‌زمان این ویروس‌ها بر سیر بالینی بیماری، توصیه می‌شود که برای انتخاب روش درمانی مناسب در بیماران مبتلا به عفونت HBV، احتمال عفونت هم‌زمان با HCV و یا HDV در نظر گرفته شود.

کلید واژه‌ها: HBV، HCV، HDV، گلستان

نویسنده مسؤل: دکتر غلامرضا روشندل، پست الکترونیکی: roshandel_md@yahoo.com

نشانی: گرگان، آذر چهارم، پلی کلینیک تخصصی شهید نبوی، طبقه دوم، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، تلفن: ۰۱۷۱-۲۲۶۹۲۱۰، نمابر: ۲۲۶۹۲۱۰
وصول مقاله: ۸۵/۶/۲۱، اصلاح نهایی: ۸۵/۱۲/۱۵، پذیرش مقاله: ۸۶/۱۰/۱۹

مقدمه

عفونت هپاتیت B یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی در جهان، به خصوص در کشورهای در حال توسعه به شمار می‌رود که سالانه باعث مرگ یک میلیون نفر می‌شود (۱). تقریباً ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا آلوده به ویروس HBV هستند. بیش از ۳ درصد جمعیت ایران مبتلا به عفونت با این ویروس هستند (۲ و ۳).

سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است که ۱۷۰ میلیون نفر آلوده به HCV می‌باشند (۴). ویروس هپاتیت C یکی از علل مهم بروز بیماری‌های مزمن کبدی است. از آنجایی که راه‌های انتقال HCV و HBV تقریباً یکسان است، احتمال عفونت هم‌زمان به هر دو ویروس وجود دارد (۵). در افراد آلوده به عفونت هم‌زمان HBV و HCV خطر ابتلا به هپاتیت برق‌آسا، سیروز کبدی و سرطان کبد افزایش می‌یابد (۶). میزان مرگ و میر ناشی از عفونت هم‌زمان HCV در مبتلایان به هپاتیت B مزمن ممکن است تا ۱۰ درصد برسد (۵). بنابراین بررسی بیماران مبتلا به عفونت هپاتیت B از نظر مبتلا بودن یا نبودن به HCV اهمیت بسیاری دارد.

ویروس هپاتیت D یک RNA ویروس ناقص بوده که برای تکثیر و بروز وابسته به HBV می‌باشد. به همین دلیل احتمال ابتلای هم‌زمان به هر دو ویروس بسیار زیاد است. عفونت هم‌زمان با ویروس HDV در مبتلایان به عفونت مزمن HBV موجب تسریع پیشرفت سیر بیماری به سمت هپاتیت مزمن، هپاتیت برق‌آسا، سیروز و سرطان کبد می‌شود (۷).

این مطالعه به منظور تعیین شیوع عفونت هپاتیت C و D در افراد آلوده به هپاتیت B در استان گلستان که یکی از مناطق پرخطر از نظر ابتلا به عفونت HBV است، انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی مقطعی مبتنی بر جمعیت، روی ۱۸۵۰ نفر در استان گلستان طی سال ۱۳۸۳ انجام شد. جمعیت مورد مطالعه با روش نمونه‌گیری خوشه‌ای یک مرحله‌ای وارد مطالعه شدند. برای دستیابی به این تعداد نمونه ابتدا استان گلستان براساس آخرین سرشماری عمومی به ۹۲ خوشه تقسیم شد و در هر خوشه، ۲۰ نفر از نظر آنتی‌ژن سطحی ویروس

هپاتیت B مورد بررسی قرار گرفت. این بررسی با استفاده از روش ELISA و با استفاده از کیت تجاری Diasorin ایتالیایی (حساسیت ۱۰۰ درصد، اختصاصیت ۹۸/۸ درصد) صورت گرفت. در ۱۶۴ نفر (۹ درصد)، HBSAg مثبت شد. ۱۳۹ نفر از این افراد آلوده به HBV وارد مطالعه شدند. ۲ میلی‌لیتر نمونه خون از هر فرد جمع‌آوری شد. سرم‌ها تحت شرایط آسپتیک جداسازی و سپس تا زمان استفاده در دمای منهای ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آزمون‌های سرولوژیک با روش ELISA و با استفاده از کیت‌های تجاری موجود (کیت DRG، آلمان برای آنتی‌بادی ضد HCV و کیت Radim، انگلستان برای آنتی‌بادی ضد HDV) انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-12 (شیکاگو، IL) و STATA8 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه نتایج از آزمون کای اسکوئر و فیشر استفاده شد. به منظور بررسی ارتباط بین متغیرهای مستقل و آلودگی به هپاتیت C و D از رگرسیون لجستیک استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. متغیرهایی که سطح معنی‌داری آنها کمتر از ۰/۱ می‌شد، با رگرسیون لجستیک چندمتغیره مورد تجزیه و تحلیل کامل‌تر قرار گرفتند. Model Fitness با آزمون Hosmer-Lemeshow ارزیابی شد.

یافته‌ها

از ۱۳۹ فرد شرکت‌کننده در مطالعه ۶۸ نفر (۴۸/۹ درصد) مرد و ۷۱ نفر (۵۱/۱ درصد) زن بودند (جدول ۱). میانگین سنی افراد $41/89 \pm 11/3$ سال (۶۴-۲۵ سال) بود.

جدول ۱: ویژگی‌های فردی - اجتماعی افراد مورد مطالعه

تعداد (درصد)			
۶۸ (۴۸/۹)	مرد	جنس	
۷۱ (۵۱/۱)	زن		
۳۲ (۲۳)	>۳۰	سن (سال)	
۶۵ (۴۶/۸)	۳۰-۵۰		
۴۲ (۳۰/۲)	<۵۰		
۱۱۹ (۸۵/۶)	متأهل	وضعیت تأهل	
۲۰ (۱۴/۴)	مجرد		
۸۶ (۶۱/۹)	روستا	محل سکونت	
۵۳ (۳۸/۱۰)	شهر		
۵۳ (۳۸/۱)	>۲۵	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	
۴۹ (۳۵/۳)	۲۵-۲۹/۹		
۲۲ (۱۵/۸)	۳۰-۳۴/۹		
۱۵ (۱۰/۸)	≥ 35		

جدول ۲: ارتباط آلودگی به HCV و HDV با خصوصیات فردی-اجتماعی در مبتلایان به HBV

آلودگی به HCV		آلودگی به HDV			
Crude odds ratio	موارد مثبت تعداد (درصد)	Crude odds ratio (Adjusted odds ratio)	موارد مثبت تعداد (درصد)		
				مرد	جنس
۱	۷(۱۰/۴)	۱	۱(۱/۵)	زن	
۱/۴۰	۱۰(۱۴/۱)	۷/۳۲(۶/۲۴)	۷(۹/۹)	۳۰ >	
۲/۱۰	۵(۱۵/۶)	۱	۳(۹/۴)	۳۰-۵۰	سن (سال)
۱	۵(۷/۸)	۰/۶۳	۴(۶/۲)	۵۰ <	
۲/۳۶	۷(۱۶/۷)	۰/۲۳	۱(۲/۴)	متأهل	وضعیت تأهل
۱/۳۱	۱۵(۱۲/۷)	۱	۶(۵)	مجرد	
۱	۲(۱۰)	۲/۰۹	۲(۱۰)	روستا	محل سکونت
۱	۸(۱۵/۴)	۱	۴(۷/۵)	شهر	
۱/۵۵	۹(۱۰/۵)	۱/۶۷	۴(۴/۷)	۲۵ >	
۱/۲۷	۶(۱۱/۳)	۱	۲(۳/۸)	۲۵-۲۹/۹	نمایه توده بدن
۱/۷۰	۷(۱۴/۶)	۱/۱۱(۰/۸۳)	۲(۴/۱)	۳۰-۳۴/۹	(کلیوگرم بر مترمربع)
۱	۲(۹/۱)	۱/۱۱(۱/۰۰)	۱(۴/۵)	۳۵ >	
۱/۵	۲(۱۳/۳)	۸/۵۰(۵/۵۲)	۳(۲۰)		

بحث

در این مطالعه شیوع آلودگی به HCV در افراد HbsAg مثبت، ۱۲/۳ درصد بود. این میزان از نتایج به دست آمده در مطالعات مشابه از کشورهای مثل پرتغال (۸) بیشتر بود، ولی Miguel شیوع عفونت HCV در جامعه مشابه را ۱۶ درصد گزارش کرد (۹). به طور کلی در آمار ارائه شده از سراسر جهان، شیوع عفونت HCV در افراد آلوده به HBV (HbsAg مثبت)، بیشتر از ۱۰ درصد بوده (۵) که نتایج مطالعه ما با این آمار مطابقت دارد.

در این مطالعه شیوع عفونت HDV در افراد آلوده به HBV، ۵/۸ درصد به دست آمد که از نتایج به دست آمده در سایر مطالعات مشابه در ایران بیشتر بوده است (۳ و ۱۰ و ۱۱) و نشان می‌دهد که عفونت HDV در استان گلستان آندمیک است.

رضوان (۱۰) در سال ۱۳۷۹ آنتی‌بادی ضد HDV را در ۲/۵ درصد ناقلین HBSAg مثبت بدون علامت گزارش کرد. امینی (۱۱) در سال ۱۳۷۲ شیوع مشابهی (۲/۴ درصد) از عفونت HDV را در جمعیت مشابهی در همدان گزارش کرد.

به علت کمبود نمونه، تست آنتی‌بادی ضد HCV در ۱۳۸ نفر انجام شد. آنتی‌بادی ضد HCV و HDV به ترتیب در ۱۷ نفر (۱۲/۳ درصد) و ۸ نفر (۵/۸ درصد) مثبت شد. میزان آلودگی به HCV و HDV در زنان بیشتر از مردان بود، ولی در هر دو مورد اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود. بین سن افراد و آلودگی به هپاتیت C و D ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. شیوع هپاتیت C در افراد متأهل بیشتر از مجردها بود، ولی در مورد HDV عکس این مطلب مشاهده شد. میزان آلودگی به HCV و HDV در افراد ساکن روستا بیشتر از افراد شهرنشین بود که البته این اختلاف معنی‌دار نبود. بین شاخص توده بدنی و ابتلا به عفونت HCV ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد، ولی میزان آلودگی به HDV در افراد بسیار چاق ($BMI > 35 \text{ Kg/m}^2$) به طور معنی‌داری بیشتر از افراد طبیعی ($P < 0.05$)، وقتی جنس و BMI (دو متغیری که آماره P در آنها کمتر از ۰/۱ شد) را وارد رگرسیون لجستیک چند متغیره کردیم، رابطه معنی‌داری بین BMI و آلودگی به HDV مشاهده نشد (جدول ۲). فقط در یک فرد (۰/۷۲ درصد) هر دو آنتی‌بادی (ضد HCV و HDV) مثبت شد.

لجستیک چندمتغیره برای شناسایی تاثیر سایر متغیرها استفاده کردیم. به این منظور ما BMI را با جنس (دو متغیر با آماره P کمتر از ۰/۱) تعدیل کردیم. بعد از یکسان‌سازی با رگرسیون لجستیک چندمتغیره، رابطه آماری معنی‌داری بین نمایه توده بدنی و مثبت بودن HDV یافت نشد. در واقع یافته‌های ما رابطه بین عفونت HDV و جنس را معنی‌دارتر از رابطه آن با BMI نشان داد. از آنجایی که قدرت مطالعه ما کم بود (۴۱ درصد)، ما نتوانستیم رابطه آماری معناداری بین سن و مثبت شدن HDV پیدا کنیم. بنابراین باید مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزرگ‌تر طراحی و اجرا شود.

در مطالعه حاضر مثبت شدن سرم از نظر HCV در زنان بیشتر از مردان بود، اما Barros (۹) شیوع بالاتری را در مردان گزارش کرده است.

نتیجه‌گیری

شیوع عفونت HCV و HDV در افراد آلوده به HBV در استان گلستان نسبتاً بالا و قابل توجه می‌باشد. باتوجه به اثرات منفی عفونت هم‌زمان این ویروس‌ها بر سیر بالینی بیماری، توصیه می‌شود که برای انتخاب روش درمانی مناسب در بیماران مبتلا به عفونت HBV، احتمال عفونت هم‌زمان با HCV و یا HDV را در نظر گرفته و بررسی‌های لازم در این خصوص انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان به خاطر تصویب و تقبل هزینه‌های طرح مذکور (با شماره ۳۰۹۵) تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- 1) Zaki H, Darmstadt GL, Baten A, Ahsan CR, Saha SK. Seroepidemiology of hepatitis B and delta virus infections in Bangladesh. *J Trop Pediatr*. 2003;49(6):371-4.
- 2) Massarat S, Malekzadeh R, Rezvan H. Hepatitis B in Iran. *Arch Iranian Med*. 2000;3:192-201
- 3) Hassanjani MR, Taheri H. Frequency of chronic active hepatitis in symptomatic HBV carriers in Babol, Iran. *Archives of Iranian Medicine*. 2002; 5(2):97-99
- 4) [No authors listed]. Hepatitis C-global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*. 1999;74(49):425-7.
- 5) Liaw YF. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*. 2002;37 Suppl 13:65-8.

در سال ۱۳۷۹ حسنجانی روشن (۳) مبتلا به HDV را در ۲ درصد ناقلان HBV گزارش نمود. برخلاف نتایج فوق در مطالعه‌ای در تبریز ۶ درصد از افراد HBSAg مثبت از نظر ویروس HDV مثبت بودند (۱۲). اخیراً علویان شیوع موارد HDV مثبت را در ناقلین هپاتیت B در ایران ۵/۷ درصد گزارش کرده است (۱۳). این نتایج نشان می‌دهد که شیوع عفونت هم‌زمان HBV/HDV طی دهه گذشته در ایران افزایش یافته است. در سایر قسمت‌های جهان شیوع سرمی HDV در موارد HBSAg مثبت ۱/۵ درصد در یوگسلاوی (۱۴)، ۱۶/۶ درصد در پاکستان (۱۵) و ۲۴/۴ درصد در بنگلادش (۱) بوده است.

در مطالعه ما آنالیز شیوع سرولوژیکی وابسته به جنس آنتی‌بادی HDV در زنان (۹/۹ درصد) بیشتر از مردان (۵/۵ درصد) بود. این یافته‌ها با گزارش‌های قبلی بابل (۳) و پاکستان (۱۵) هم‌خوانی ندارد. در مطالعه افراد، آلودگی به عفونت هم‌زمان HBV و HDV در مناطق روستایی بیشتر از مناطق شهری بود. این یافته با نتایج Mumtaz از پاکستان (۱۵) هم‌خوانی دارد. نتایج ما نشان داد که شیوع آنتی‌بادی ضد HDV در جمعیت جوان و مجرد بیشتر است. علت این امر احتمالاً ناشی از رفتارهای پرخطر در آنان است. Mumtaz (۱۵) از پاکستان یافته‌های مشابه‌ای را گزارش کرده است. در مطالعه ما عفونت HDV در افراد خیلی چاق به طور واضحی بیشتر از سایر افراد بود. ما این رابطه را در مطالعات گذشته پیدا نکردیم و تاکنون رابطه علت و معلولی بین عفونت HDV و BMI بیماران گزارش نشده است. بنابراین ما از رگرسیون

- 6) Chu CM, Sheen IS, Liaw YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterology*. 1994;107(1):189-95.

- 7) Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Fauci AS, Harrison TR, et al. Harrison's principles of internal medicine. 14th Ed. New York: Mc Graw Hill. 1998;pp: 1696-1704.

- 8) Barros H, Miranda HP, Silvestre F. Hepatitis C virus antibodies in asymptomatic chronic carriers of hepatitis B surface antigen. *Acta Med Port*. 1994;7 Suppl 1:S30-4.

- 9) de Miguel J, Collazos J, Mayo J, López de Goicoechea MJ, Echániz C, Mendarte U. Seroprevalence of delta virus and hepatitis C virus in patients with chronic infection with hepatitis B virus. *Rev Clin Esp*. 1994;194(10):897-900.

- 10) Rezvan H, Forouzandeh B, Taroyan S, Fadaiee S, Azordegan F. A study on delta virus infection and its clinical impact in Iran. *Infection*. 1990;18(1):26-8.
- 11) Amini S, Mahmoodi MF, Andalibi S, Solati AA. Seroepidemiology of hepatitis B, delta and human immunodeficiency virus infections in Hamadan province, Iran: a population based study. *J Trop Med Hyg*. 1993;96(5):277-87.
- 12) Torabi S, Ebrahim-poor S, Maljaie H, Naqili B. Seroepidemiologic study on hepatitis delta virus among HBsAg positive subjects in Tabriz, Iran. *Uromia Medical Journal*. 2002; 13(4): 290-297.
- 13) Alavian SM, Assari Sh, Manzoori-Joybari H, Moghani Lankarani M, Doroudi T, Haji-Beigi B, et al. Frequency and risk Factors of Hepatitis D virus in Hepatitis B Patients. *Govaresht* 2005; 10(1): 21-26.
- 14) Delić D, Gotić M, Ostrić V, Fridman V, Nikolić P, Jemuović L, et al. Epidemiology of hepatitis D virus (delta) infection in Yugoslavia. *Liver*. 1993; 13(6):302-4
- 15) Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, Afaq A, Islam M, Abid S, Shah HA, et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20(10): 1503-7.