

## فراوانی و عوامل خطر ساز ابتلا به هیپاتیت D در مبتلایان به هیپاتیت B

دکتر سید مؤید علویان<sup>۱</sup>، دکتر شروین آثاری<sup>۲</sup>، دکتر حسن منظوری جویباری<sup>۳</sup>، مریم مغانی لنگرانی<sup>۲</sup>، دکتر طاهر درودی<sup>۳</sup>،

دکتر بشیر حاجی بیگی<sup>۲</sup>، دکتر بهزاد حجاری زاده<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی بقیة الله

<sup>۲</sup> پژوهشگر، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی

<sup>۳</sup> پژوهشگر، مرکز هیپاتیت تهران

### چکیده

#### زمینه و هدف

با وجود انجام مطالعات اپیدمیولوژیک هیپاتیت D در کشورمان، عوامل خطر ساز آن به خوبی مشخص نشده اند. مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی هیپاتیت D، عوامل خطر ساز آن و ارتباط آن با شدت آسیب کبدی در مبتلایان به هیپاتیت B انجام شد.

#### روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت مقطعی انجام شد. طی آن ۲۸۰ بیمار مبتلا به هیپاتیت B (شامل ۱۰۲ نفر ناقل غیر فعال، ۱۵۵ نفر مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال و ۲۳ نفر مبتلا به سیروز) از نظر Anti HBV Ab\*، عوامل خطر ساز بیماریهای منتقل شونده از راه خون (شامل سابقه تزریق خون، سابقه جراحی، خالکوبی، جراحی جنگی، مداخلات دندانپزشکی و آندوسکوپی) و همچنین شدت آسیب کبدی (شامل AST\*\*، ALT\*\*\*، PT\*\*\*\*، پلاکت، درجه (grade)، امتیاز (score) و مرحله (stage) پاتولوژی) مورد بررسی قرار گرفت.

#### یافته ها

۱۶ نفر (۵/۷٪) از کل بیماران به هیپاتیت D مبتلا بودند. از این میان ۲ نفر از ناقلین غیر فعال (۲٪)، ۱۲ نفر از مبتلایان به هیپاتیت مزمن (۷/۷٪) و ۲ نفر از مبتلایان به سیروز (۸/۷٪) به هیپاتیت D مبتلا بودند ( $p > 0/05$ ) سابقه خالکوبی ( $p = 0/054$ )، جراحی جنگی ( $p = 0/025$ )، مداخلات دندانپزشکی ( $p = 0/064$ ) و آندوسکوپی ( $p = 0/028$ ) در افراد Anti HDV Ab\*\*\*\*\* مثبت بیشتر از افراد Anti HDV Ab منفی بود. در مبتلایان به هیپاتیت مزمن، ابتلا به هیپاتیت D با امتیاز ( $p = 0/017$ ) و درجه ( $p = 0/012$ ) پاتولوژی بالاتر و تعداد پلاکت ( $p = 0/083$ ) کمتر همراه بود.

#### نتیجه گیری

مطالعه حاضر سابقه خالکوبی، جراحی جنگی، مداخلات دندانپزشکی و آندوسکوپی را به عنوان عوامل خطر زای هیپاتیت D گزارش می کند. همچنین این مطالعه رابطه ای را بین ابتلا به هیپاتیت D و آسیب شدیدتر کبد نشان می دهد. بر این اساس، نه تنها غربالگری بیماران پر خطر مبتلا به هیپاتیت D توصیه می شود، بلکه مراکز دندانپزشکی و آندوسکوپی نیز نیازمند آموزش بیشتر در زمینه روشهای کاهش انتقال این بیماری می باشند.

**کلید واژه:** هیپاتیت D، هیپاتیت B، عوامل خطرزا، آسیب کبدی

گوارش / دوره ۱۰، شماره ۱، بهار ۱۳۸۴، ۲۱-۲۶

#### زمینه و هدف

نیست و در کشورهای مناطق خاورمیانه همچون ایران با مناطق آمریکای جنوبی تفاوت های اساسی دارد. (۱)، بنابراین، انجام مطالعات در کشورهای همچون ایران، که دارای الگوی متفاوت اپیدمیولوژیک در مقایسه با کشورهای آمریکایی می باشد، ضروری می نماید.

ویروس هیپاتیت D به دو فرم عفونت همزمان (coinfection) و یا سوار شدن بر هیپاتیت B (superinfection) مشاهده می شود. هیپاتیت

ویروس هیپاتیت D (HDV) یک قطعه ویروسی ناقص است که برای تولید پروتئینهای پوشش خود به ویروس هیپاتیت B (HBV) وابسته است. از این رو این ویروس تنها در بیماران HBsAg+\*\*\*\*\* مشاهده می شود. حداکثر شیوع هیپاتیت D در مناطق مدیترانه و خاورمیانه و همچنین برخی از مناطق آمریکای جنوبی دیده شده است. الگوی اپیدمیولوژیک ابتلا به هیپاتیت D در مناطق مختلف دنیا یکسان

نویسنده مسئول: تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیة الله، دانشکده پزشکی، صندوق پستی ۱۴۱۵۵-۳۶۵۱  
تلفن: ۸۸۶۷۹۲۳ نامبر: ۸۸۹۵۸۰۴۸

E-mail: manager@iranhepgroup.info

\* Anti Hepatitis B Virus Antibody

\*\* aspartate aminotransferase

\*\*\* alanine aminotransferase

\*\*\*\* prothrombine time

\*\*\*\*\* Anti Hepatitis D Virus Antibody

\*\*\*\*\* Hepatitis B surface Antigen

شناسایی راههای انتقال و عوامل خطر ساز آلودگی به هپاتیت D، افراد در معرض خطر را جهت انجام غربالگری مشخص می‌کنند؛ همچنین بر اساس راههای انتقال شناخته شده، امکان طراحی و اجرای مداخلات اختصاصی به منظور کاهش ابتلای به این بیماری را امکان پذیر می‌سازند. هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی هپاتیت D، بررسی عوامل خطر ساز آن و تعیین ارتباط ابتلای به این بیماری با شدت آسیب کبدی در مبتلایان به هپاتیت B بوده است.

### روش بررسی بیماران

مطالعه حاضر به صورت مقطعی-مشاهده‌ای انجام شد. نمونه‌ها شامل مبتلایان به ویروس هپاتیت B بودند. نمونه‌گیری به صورت ترتیبی بود و نمونه‌ها از بین بیماران مراجعه‌کننده به مرکز هپاتیت تهران در سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۰ فراهم شد. ۲۸۰ بیمار وارد مطالعه شدند. مرحله بیماری کبدی به وسیله توصیه‌های AASLD\* برای هپاتیت مزمن فعال تعیین شد. به منظور تشخیص هپاتیت مزمن، HBsAg بیش از ۶ ماه، بار ویروسی HBV DNA\*\* بیش از ۱۰<sup>۵</sup>، افزایش ثابت یا متناوب AST یا ALT و شواهد هپاتیت مزمن در هیستوپاتولوژی کبد (امتیاز نکروانفلاماتوری (necroinflammatory) بیشتر یا مساوی ۴) در نظر گرفته شد. به منظور تشخیص ناقل غیرفعال، HBsAg مثبت بیش از ۶ ماه HBeAg منفی، بار ویروسی HBV DNA کمتر از ۱۰<sup>۵</sup> کپی در میلی لیتر، AST یا ALT دائماً طبیعی و فقدان شواهد هپاتیت مزمن در هیستوپاتولوژی کبد (امتیاز نکروانفلاماتوری کمتر از ۴) در نظر گرفته شد. (۱)، بیماران با تشخیص هپاتیت حاد و یا بیمارانی که مرحله بیماری آنان مشخص نبود، مبتلایان به هپاتیت C، هپاتیت الکلی و بیماران درمان شده با داروهای ضد ویروسی از مطالعه حذف شدند.

### آسیب کبدی

نمونه‌های سرم از نظر پارامترهای بیوشیمی، میزان ویروس HBV داخل سرمی و مارک‌های سرولوژی بررسی شدند. میزان ALT و AST به وسیله دستگاه آنالیز بیوشیمی هیتاچی ۷۱۷۰-ساخت کشور ژاپن تعیین شد. از بیماران مشکوک به هپاتیت مزمن، که در طی ۲ سال گذشته بیوپسی کبد نشده بودند، مطابق راهنماییهای منتشر شده AASLD برای هپاتیت مزمن بیوپسی درخواست شد. (۱)، از کل بیماران، ۱۰۸ بیمار (شامل ۱۱ نفر ناقل غیرفعال، ۹۳ نفر مزمن و ۴ نفر مبتلا به سیروز) بیوپسی شدند. درجه (شدت نکروانفلاماسیون)، مرحله (شدت

مزمن D معمولاً نتیجه سوار شدن این ویروس بر هپاتیت B است، زیرا عفونت همزمان ندرتاً به سمت عفونت مزمن پیش می‌رود، اما در حالت دوم هر دو ویروس معمولاً باقی خواهند ماند. (۲)

بیماران مبتلا به هپاتیت D به طیف وسیعی از آسیب کبدی مبتلا می‌باشند، اما بروز سیروز، افت عملکرد کبدی و سرطان سلول کبدی در مبتلایان عفونت همزمان HDV/HBV در مقایسه با مبتلایان به HBV بیشتر مشاهده می‌شود (۱ و ۳)، از این رو برخی از این بیماران به پیوند کبد نیاز پیدا خواهند کرد. (۴)، درمان HDV دشوار و انتخابهای درمانی محدود می‌باشند. (۴)

شیوع عفونت همزمان در بسیاری از مناطق دنیا متفاوت گزارش شده است. چندین مطالعه اپیدمیولوژیک در کشورمان در زمینه هپاتیت D انجام شده است. (۵-۱۱)، جمعیت مورد مطالعه در مطالعات مختلف در ایران متفاوت بوده است. ملک‌زاده و همکاران ناقلین HBsAg مثبت سالم (۵)، امینی و همکاران مبتلایان به بیماریهای کبدی (۶)، حسنجان‌روشن و همکاران حاملین بدون علامت ویروس هپاتیت B (۷)، زاهدی مبتلایان به هپاتیت B (۸)، رضوان و همکاران اهداکنندگان خون HBsAg+ (۹)، ترابی و همکاران اهداکنندگان خون HBsAg+ (۱۰)، آویژگان و بشردوست افراد پرخطر (بیماران هموفیلی و تالاسمی) (۱۱) را مورد بررسی قرار داده‌اند. شیوع هپاتیت D در ناقلین HBsAg مثبت سالم در شیراز ۱۳/۹٪ (۵)، در مبتلایان به بیماریهای کبدی برابر ۱۰٪ (۶)، در حاملین بدون علامت ویروس هپاتیت B ۲٪ (۷)، در افراد مبتلا به هپاتیت در کرمان ۲۰/۷٪ (۸) و در اهداکنندگان خون HBsAg+ بی علامت (ناقلین غیرفعال) ۲/۴٪ و در مبتلایان به سیروز و هپاتیت مزمن فعال برابر ۴۹/۲٪ (۹)، و در اهداکنندگان خون HBsAg+ برابر ۶/۱۵٪ بوده است. (۱۰)

با وجود انجام این مطالعات، عوامل خطر زای هپاتیت D در کشورمان همچون بسیاری از مناطق دنیا به روشنی مشخص نشده است. دریافت‌کنندگان مکرر خون در معرض ابتلای به هپاتیت D می‌باشند. اهمیت انتقال از طریق روابط جنسی در هپاتیت D کمتر از هپاتیت B است. (۱۲)، ابتلای به هپاتیت D و اعتیاد تزریقی قویاً با یکدیگر مرتبط بوده‌اند. شیوع عفونت HDV در معتادان تزریقی مبتلا به هپاتیت B بسیار بالا گزارش شده است. (۱۳)، این میزان در تایوان تا ۸۰٪ نیز گزارش شده است. (۱۴)

با توجه به درمان دشوارتر و سیر بدخیم‌تر عفونت همزمان HDV/HBV، لازم است که تمامی بیماران مبتلا به هپاتیت B از نظر ابتلای به هپاتیت D مورد بررسی قرار گیرند. این در حالی است که با توجه به محدود بودن منابع در کشورهای در حال توسعه همچون کشورمان، شاید امکان انجام غربالگری هپاتیت D در همه بیماران مبتلا به هپاتیت B وجود نداشته باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک با هدف

\* American Association of Liver Diseases

\*\* Hepatitis B Virus DNA Viral Load

معنی داری و سابقه خالکوبی ( $p=0/054$ ) و سابقه مداخلات دندانپزشکی ( $p=0/064$ ) به میزان معنی دار مرزی بیشتر مشاهده شد (جدول ۱). عوامل خطرزای دیگر شامل روابط پرخطر جنسی، اعتیاد تزریقی، سابقه جراحی، حجامت و دریافت خون با ابتلای به HDV ارتباط معنی داری را نشان نداد.

جدول ۱: مقایسه عوامل خطرزا در افراد HDV Ab+ و HDV Ab-

| p value        | افراد HDV Ab+ (نفر ۱۶) | افراد HDV Ab- (نفر ۲۶۴) |                         |
|----------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| $p=0/054^*$    | ۲ (۱۲/۵)               | ۵ (۱/۹)                 | سابقه خالکوبی           |
| $p=0/025^*$    | ۳ (۱۸/۸)               | ۹ (۳/۴)                 | سابقه جراحی جنگی        |
| $p=0/064^{**}$ | ۸ (۵۰)                 | ۷۵ (۲۸/۴)               | سابقه مداخله دندانپزشکی |
| $p=0/028^*$    | ۴ (۲۵)                 | ۱۸ (۶/۸)                | سابقه آندوسکوپی         |
| $p>0/05^{**}$  | ۶ (۳۷/۵)               | ۹۴ (۳۵/۶)               | سابقه جراحی             |
| $p>0/05^*$     | ۳ (۱۸/۸)               | ۲۹ (۱۱)                 | سابقه حجامت             |
| $p>0/05^*$     | ۳ (۱۸/۸)               | ۲۳ (۸/۷)                | سابقه دریافت خون        |

\*آزمون دقیق فیشر  
\*\*آزمون کای-دو

سابقه زردی در ۲۶ نفر از غیرمبتلایان به HDV (۹/۸٪) و در ۱ نفر از مبتلایان به HDV (۶/۳٪) وجود داشت که غیرمعنی دار بود. تشخیص با توجه به علامت دار بودن بیماری در ۲۹ نفر از غیرمبتلایان به HDV (۱۱٪) و در ۱ نفر از مبتلایان به HDV (۶/۳٪) وجود داشت که معنی دار نبود. تشخیص به دنبال ابتلای یکی از افراد خانواده به HBV در ۴۹ نفر از غیرمبتلایان به HDV (۱۸/۶٪) و در ۱ نفر از مبتلایان به HDV (۶/۳٪) وجود داشت که ارتباط معنی داری نداشت.

### رابطه عفونت HDV و شدت آسیب کبدی

در مبتلایان به هیپاتیت مزمن، عفونت همزمان HBV/HDV به میزان معنی داری با امتیاز بالاتر ( $p=0/017$ ) و درجه بالاتر ( $p=0/012$ ) همراه بود. در مبتلایان به هیپاتیت مزمن، عفونت همزمان HBV/HDV با مرحله ارتباط معنی داری را نشان نمی داد (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه معیارهای آسیب کبدی در مبتلایان به هیپاتیت مزمن

HDV Ab- و HDV Ab+

| p value *   | HDV Ab-   | HDV Ab+    |            |
|-------------|-----------|------------|------------|
| $p=0/012$   | ۴/۷۷±۲/۶۱ | ۸/۱۷±۳/۱۹  | درجه       |
| غیرمعنی دار | ۱/۸۶±۱/۲۷ | ۲/۶۰±۱/۳۴  | مرحله      |
| $p=0/017$   | ۶/۷۸±۳/۳۰ | ۱۰/۶۷±۳/۹۸ | امتیاز کلی |

\*مان ویتنی

فیروز) و امتیاز کلی (مجموع درجه و مرحله) پاتولوژی کبد بر پایه شدت التهاب و فیروز ایشاک (Ishak) (امتیاز HAI) تعدیل شده («modified HAI score») تعیین شد. محدوده درجه ۱۸-۰، محدوده مرحله ۶-۰ و محدوده امتیاز کلی ۲۲-۰ در نظر گرفته شد.

### تحلیل داده‌ها

تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد. فراوانی نسبی HDV در زیر گروههای جمعیت مورد مطالعه تعیین شد. فراوانی ابتلا به هیپاتیت D در مبتلایان به مراحل مختلف بیماری مقایسه شد. ارتباط بین HDV و عوامل خطر ساز مختلف با استفاده از آزمون کای-دو (Chi-square test) و یا فیشر تعیین گردید. به منظور بررسی میانگین ارتباط سن، ALT، AST و پلاکت و ابتلا به هیپاتیت D، میانگین ALT، AST و پلاکت در دو گروه HDV مثبت و HDV منفی با استفاده از آزمون مان ویتنی (Mann Whitney test) مقایسه گردید. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار و p بین ۰/۰۵ و ۰/۱ به صورت مرزی معنی دار تلقی شد.

### یافته‌ها

از تعداد ۲۸۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۰۲ نفر (۳۶/۴٪) ناقل غیرفعال، ۱۵۵ نفر (۵۵/۴٪) مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال و ۲۳ نفر (۸/۲٪) مبتلا به سیروز بودند. از تعداد ۱۵۵ نفر مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال، ۴۸ نفر (۳۱٪) HBeAg مثبت و ۱۰۷ نفر (۶۹٪) HBeAg منفی بودند. محدوده سنی بین ۷۷-۱۰ و میانگین سنی (انحراف معیار) برابر  $39/25 \pm 13/13$  سال بود. ۲۰۷ بیمار (۷۳/۹٪) مرد و ۷۳ نفر (۲۶/۱٪) زن بودند. محدوده درجه بیماران ۱۷-۰، محدوده مرحله بیماران ۶-۰ و محدوده امتیاز کلی بیماران ۲۱-۱۲ بود.

میانگین (انحراف معیار) سن بیماران مبتلا به HDV در مبتلایان و غیرمبتلایان به HDV به ترتیب برابر  $46/25 \pm 14/26$  و  $39/29 \pm 13/92$  سال بود، که به صورت مرزی، اختلاف معنی داری را نشان می دهد ( $p=0/095$ ) به روش مان ویتنی) در هیچ یک از مراحل بیماری، ارتباطی بین ابتلا به HDV و جنس مشاهده نشد ( $p>0/05$ ).

۱۶ نفر (۵/۷٪) از بیماران به عفونت همزمان HBV/HDV مبتلا بودند. ۲ نفر از ناقلین غیرفعال (۲٪)، ۱۲ نفر از مبتلایان به هیپاتیت مزمن (۷/۷٪) و ۲ نفر از مبتلایان به سیروز (۸/۷٪) مبتلا به HDV بودند. مقایسه فراوانی ویروس HDV در بیماران مبتلا به مراحل مختلف بیماری تفاوت معنی داری را نشان نداد.

### رابطه ابتلا به هیپاتیت D و عوامل خطرزا، سابقه زردی و نحوه

#### تشخیص بیماری

در مبتلایان به HDV در مقایسه با غیرمبتلایان به HDV، سابقه جراحی جنگی ( $p=0/025$ ) و سابقه آندوسکوپی ( $p=0/028$ ) به میزان

### رابطه عفونت HDV و تست‌های آزمایشگاهی

در مبتلایان به هیپاتیت مزمن، عفونت همزمان HBV/HDV به میزان معنی‌دار مرزی با پلاکت پایین‌تر ( $p=0/083$ ) همراه بود. عفونت همزمان HBV/HDV با ALT، AST و مرحله رابطه معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۳).

در ۴ نفر از ۵ نفر (۸۰٪) بیمار مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال که تحت بیوپسی قرار گرفته بودند، درجه بیشتر از ۹ بود.

جدول ۳: مقایسه آزمونهای آزمایشگاهی در مبتلایان به هیپاتیت مزمن

HDV Ab- و HDV Ab+

| p value * | HDV Ab-       | HDV Ab+      |       |
|-----------|---------------|--------------|-------|
| $p>0/05$  | ۸۰/۳۲±۷۲/۵۴   | ۳۷/۰۰±۳۷/۴۸  | AST   |
| $p>0/05$  | ۱۳۶/۰۲±۱۴۴/۰۶ | ۷۹/۷۳±۳۱/۹۲  | ALT   |
| $p=0/083$ | ۲۰۰۷۱۰±۴۹۸۷۰  | ۱۷۶۹۲۰±۶۲۷۱۰ | پلاکت |

\* مان ویتنی

### بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به الگوی اپیدمیولوژیک متفاوت هیپاتیت D در مناطق مختلف دنیا، و با توجه به اینکه به نظر می‌رسد که این الگو در کشورهای هم‌چون کشور ما با بسیاری از مناطق دنیا همچون آمریکا تفاوت‌های اساسی داشته باشد، انجام مطالعات اپیدمیولوژیک هیپاتیت D در کشورمان ضروری به نظر می‌رسد.

هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی HDV در مبتلایان به هیپاتیت B و بررسی عوامل خطرزای ابتلا به آن و همچنین تعیین ارتباط بین ابتلا به هیپاتیت D و شدت آسیب کبدی بود. فراوانی نسبی ابتلا به HDV در مبتلایان به هیپاتیت B در مطالعه حاضر برابر ۵/۷٪ به دست آمد. در مطالعه حاضر، ۲٪ ناقلین غیرفعال، ۷/۷٪ مبتلایان به هیپاتیت مزمن، ۸/۷٪ مبتلایان به سیروز ویروس HDV داشتند. بنابراین فراوانی عفونت HDV در مبتلایان به هیپاتیت B، با پیشرفت مرحله بیماری از هیپاتیت غیرفعال به سمت هیپاتیت مزمن و سیروز بیشتر می‌شود. اگر چه به دلیل تعداد ناکافی (حجم نمونه ناکافی)، تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه‌های مذکور به دست نیامد.

ملک‌زاده و همکاران در شیراز، شیوع ۱۳/۹٪ هیپاتیت D را در ناقلین HBsAg مثبت سالم گزارش کرده‌اند. (۵)، امینی و همکاران شیوع هیپاتیت D را در مبتلایان به بیماریهای کبدی برابر ۱۰٪ گزارش نموده‌اند. (۶)، حسنجانی روشن و همکاران شیوعی برابر ۲٪ را در حاملین بدون علامت ویروس هیپاتیت B گزارش کرده‌اند. (۷)، زاهدی فراوانی نسبی ۱۰/۷٪ را برای ابتلا به HDV در افراد مبتلا به هیپاتیت در کرمان نشان داده است. (۸)، رضوان و همکاران فراوانی نسبی HDV را

در اهداکنندگان خون HBsAg+ بی‌علامت (ناقلین غیرفعال) برابر ۲/۴٪ و در مبتلایان به سیروز و هیپاتیت مزمن فعال برابر ۴۹/۲٪ گزارش کرده‌اند (۹) و به گزارش ترابی و همکاران فراوانی نسبی anti-HDV مثبت در اهداکنندگان خون HBsAg+ برابر ۶/۱۵٪ بوده است. (۱۰)

بنابراین، فراوانی به دست آمده هیپاتیت D در ناقلین بی‌علامت هیپاتیت B در مطالعه حاضر با مطالعه رضوان و همکاران (۹) و همچنین مطالعه حسنجانی روشن و همکاران (۷) همخوانی دارد، اما از میزان گزارش شده توسط ملک‌زاده و همکاران (۵) و همچنین ترابی و همکاران (۱۰) کمتر است. شیوع HDV در ناقلین HBsAg در ترکیه (۱۵)، اردن (۱۶) و کویت (۱۷) به ترتیب برابر ۵/۲٪، ۳۱٪ و ۳۱٪ گزارش شده است. این تفاوتها احتمالاً به دلیل متفاوت بودن عوامل بسیاری همچون توزیع سنی و عوامل خطرزای بیماران مورد مطالعه و همچنین تفاوت‌های اپیدمیولوژیک مناطق مختلف کشور می‌باشد.

در بسیاری از مطالعات، شیوع HDV در مبتلایان به هیپاتیت مزمن بیشتر از ناقلین غیرفعال بوده است. (۱۸)، مطالعه حاضر نیز ابتلای به هیپاتیت D را در مبتلایان به سیروز بیشتر از مبتلایان به مراحل دیگر بیماری نشان داد. در یک مطالعه در ایتالیا، ۵۰٪ مبتلایان به سیروز Anti HDV Ab مثبت بوده‌اند. (۳)، مورد انتظار است که بیماری کبدی در اغلب مبتلایان به HDV مزمن به مرور زمان به سمت سیروز پیشرفت کند. (۳)، فرضیه سرعت کمتر پیشرفت هیپاتیت D به سمت سیروز در مناطق اندمیک در مقایسه با مناطق غیر اندمیک پیش از این نیز مطرح شده است. عدم ابتلای سهم قابل توجهی از مبتلایان به سیروز به هیپاتیت D و همچنین عدم ابتلای ۸۷٪ بیماران مبتلا به HDV به سیروز را شاید بتوان به معنی سرعت کند حرکت هیپاتیت D به سمت سیروز در کشورمان تلقی کرد. به هر حال، تأیید این فرضیه به مطالعات آینده‌نگر نیاز دارد.

عوامل خطرزای هیپاتیت D کمتر از هیپاتیت B و C بررسی شده است. (۱۹ و ۲۰)، اغلب مطالعات عوامل خطرزای محدودی همچون دریافت مکرر خون، اعتیاد تزریقی (۱۳ و ۱۴ و ۲۱) و سابقه زندان (۲۱) را برای هیپاتیت D ذکر کرده‌اند. با وجود آنکه اهمیت انتقال از طریق روابط جنسی در هیپاتیت D کمتر از هیپاتیت B عنوان شده است (۱۲)، اما این رفتارها در برخی از مطالعات با ابتلای بیشتر به هیپاتیت D مرتبط بوده‌اند. (۲۱)

در این مطالعه بین سابقه آندوسکوپي و جراحی جنگی و ابتلای به هیپاتیت D ارتباط معنی‌داری وجود دارد، بنابراین می‌توان این دو عامل را به‌عنوان عوامل خطرزای هیپاتیت D در این مطالعه در نظر داشت. همچنین، این مطالعه رابطه مرزی معنی‌داری را بین خالکوبی و مداخلات دندانپزشکی و ابتلای به هیپاتیت D نشان می‌دهد، که البته نمی‌توان با استفاده از نتایج این مطالعه، این دو عامل را نیز به‌عنوان

همانندسازی ویروس HBV پشتیبانی می‌کند و بنابراین بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV/HDV معمولاً HBeAg منفی می‌باشند. در مطالعه‌ای که دارویش (Darwish) و همکاران در سال ۱۹۹۲ در مبتلایان به هپاتیت B انجام دادند، نشان دادند که ۴۶٪ افراد HBeAg- و ۸٪ افراد HBeAg+ به HDV مبتلا بوده‌اند. (۲۴)، این موضوع با یافته‌های ما نیز همخوانی دارد، زیرا اغلب بیماران مبتلا به عفونت HDV در مطالعه حاضر (۱۵ نفر از ۱۶ نفر)، HBeAg منفی بودند. اگرچه اختلاف نسبت HBeAg منفی در مبتلایان و غیرمبتلایان به HDV احتمالاً به دلیل حجم نمونه کم از نظر آماری تأیید نشد.

غریبالگری HDV در تمامی بیماران مبتلا به هپاتیت B، خصوصاً در بیماران دارای سابقه خالکوبی، جراحی جنگی، مداخلات دندانپزشکی و آندوسکوپی و همچنین مبتلایان دارای شواهدی از آسیب بیشتر کبد ضروری است. همچنین رعایت بیشتر اصول پیشگیری از انتقال هپاتیت D در مراکز دندانپزشکی و آندوسکوپی توصیه می‌شود.

عامل خطر را در نظر گرفت، اما مطالعه حاضر ضرورت توجه به آنها را در مطالعات آتی یادآوری می‌کند. جراحی جنگی پیش از این نیز به عنوان عامل خطر ساز هپاتیت B و C شناخته شده است. (۲۲ و ۲۳)، مجموع نتایج حاصل و مطالعات پیشین مبنی بر عامل خطر را بودن جراحی جنگی برای هپاتیت D، توجه به متغیر مجروحیت جنگی در بررسی‌های بیماران مبتلا به هپاتیت توصیه می‌شود. به هر حال باید در خاطر داشت که به منظور نتیجه‌گیری پیرامون عوامل خطر زای هپاتیت D، به مطالعات آتی با بهره‌گیری از حجم نمونه بزرگتر و نمونه‌گیری اتفاقی از بین مبتلایان و غیرمبتلایان به هپاتیت B و هپاتیت D نیاز است. همچنین باید توجه دهیم که به دلیل کم بودن تعداد بیماران HDV مثبت، امکان انجام آنالیز رگرسیون وجود نداشت، و از آنالیز یک طرفه استفاده شد.

در مبتلایان به هپاتیت مزمن، عفونت با HDV به میزان معنی داری با امتیاز و درجه بالاتر و پلاکت کمتر همراه بود، که مورد انتظار بود. همچنین برخی شواهد وجود دارد که از جلوگیری ویروس HDV از

## References

- 1- Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
- 2- Abiad H, Ramani R, Currie JB, Hershov RC. The natural history of hepatitis D virus infection in Illinois state facilities for the developmentally disabled. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 534-40.
- 3- Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, Pomaro E, Stenico D, Alberti A, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987; 155: 931-5.
- 4- Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12: 2-9.
- 5- Malekzadeh R, Borhanmanesh F. Prevalence and prognostic implications of hepatitis delta (D) virus infection in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers in Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences* 1989; 14: 35-8.
- 6- 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: 277-87.
- 7- حسنجانی روشن محمد رضا، بیگی علی اصغر، سلیمانی محمد جعفر. شیوع آنتی HDV در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B در بابل طی سالهای ۸۱-۱۳۷۹. *مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل*. ۱۳۸۲؛ سال ششم: ۵۴-۵۰.
- 8- زاهدی محمد جواد. بررسی میزان شیوع سرولوژیک هپاتیت D در افراد HBsAg مثبت در شهرستان کرمان در سال ۸۲-۱۳۸۱. *دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان*. طرح تحقیقاتی شماره ۸۱/۵۵. ۱۳۸۲.
- 9- 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: 26-8.
- 10- ترابی سیداسماعیل، ابراهیم پور صادق، ملجائی سیدهادی، نقیلی بهروز. مطالعه سرواپیدمیولوژیک ویروس هپاتیت دلتا در افراد HBs Ag مثبت در تبریز. *مجله پزشکی ارومیه*، سال چهارم، ۲۹۷-۲۹۰.
- 11- آویزگان مجید، بشردوست نصرالله. سرواپیدمیولوژی هپاتیت دلتا در افراد در معرض خطر. *مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید صدوقی یزد*، ۱۳۷۸؛ سال دوم؛ ۵۶-۵۱.

- 12- Machado IV, Deibis L, Zabaleta M, Toro FI, Marino V, Ramirez JL, *et al.* Assessment of delta virus infection in Venezuelan high-risk population for hepatitis B virus. *Prog Clin Biol Res* 1991; 364: 105-13.
- 13- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis D virus genotypes in intravenous drug users in Taiwan: Decreasing prevalence and lack of correlation with hepatitis B virus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3047-9.
- 14- Chung DC, Ko YC, Chen CJ, Chen ER, Wu CC, Wu PS. Seroepidemiology of hepatitis B virus, hepatitis D virus, and human immunodeficiency virus infections among parenteral drug abusers in southern Taiwan. *J Med Virol* 1989; 28: 215-8.
- 15- Balik I, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 48-54.
- 16- Toukan AU, Abu-el-Rub OA, Abu-Laban SA, Tarawneh MS, Kamal MF, Hadler SC, *et al.* The epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus (delta) infection in Jordan. *Hepatology* 1987; 7: 1340-5.
- 17- Al-Kandari S, Nordenfelt E, Al-Nakib B, Hansson BG, Ljunggren K, Al-Nakib W. Hepatitis delta virus infection in acute hepatitis in Kuwait. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 15-9.
- 18- Chen X, Xuan M, Yin Y. Study of HDV infection in Shandong province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1998; 19: 138-40.
- 19- Oliveira ML, Bastos FI, Telles PR, Yoshida CF, Schatzmayr HG, Paetzold U, *et al.* Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 1107-14.
- 20- Pang Z, Chu Q, Xu Y. Research on risk factors of 5 types of viral hepatitis among population with high risk behaviors. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1998; 19: 141-3.
- 21- Manghisi OG, Guglielmi V, Cozzolongo R, Buongiorno G, Cuppone R, Ragnini F, *et al.* The risk factors for hepatitis D viral infection in southern Italy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1996; 42: 11-6.
- ۲۲- علویان سیدمؤید، ملکزاده رضا، عظیمی کوروش و همکاران. جراحی جنگی عامل خطر ساز آلودگی به ویروس نوع هپاتیت B در رزمندگان اسلام. مجله طب نظامی، ۱۳۸۰؛ سال سوم: ۹-۱۴.
- ۲۳- علویان سیدمؤید، غلامی بردیا. نقش سابقه مجروحیت جنگی در ابتلا به HCV در نظامیان. مجله طب نظامی، ۱۳۸۰؛ سال سوم: ۱۸۳-۱۸۸.
- 24- Darwish NM, Abbas MO, Abdelfattah FM, Darwish MA. Virus infection in Egypt. *J Egypt Public health Assoc* 1992; 67: 147-61.

## Frequency and Risk Factors of Hepatitis D Virus in Hepatitis B Patients

### ABSTRACT

**Alavian SM**  
Baqiyatallah University of  
Medical Sciences, Tehran  
Hepatitis Center

**Assari Sh**  
Islamic Azad University,  
School of Medicine, Tehran

**Manzoori-Joybari H**  
Islamic Azad University,  
School of Medicine, Tehran

**Moghani Lankarani M**  
Islamic Azad University,  
School of Medicine, Tehran

**Doroudi T**  
Tehran Hepatitis Center

**Haji-Beigi B**  
Tehran Hepatitis Center

**Hajarizade B**  
Tehran Hepatitis Center

**Corresponding Author:**

*Seyed Moayed Alavian, M.D.*  
School of Medicine, Baqiyatallah  
University of Medical Sciences,  
Mollasadra St., Vanak Sq.,  
Post Box: 14155-3651, Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 88967923  
Fax: +98 21 88958048  
E-mail:  
manager@iranhepgroup.info

**Introduction and Aims:** Although a few studies have done in our country in the field of hepatitis D, its risk factors are not clearly known. This study was conducted with the aim of assessing the relative frequency and risk factors of HDV and the correlation between HDV and severity of liver damage.

**Materials and Methods:** This was a cross sectional study. 280 HBsAg positive subjects (including 102 inactive carriers, 155 patients with chronic active hepatitis and 23 cirrhotic subjects) were assessed for Anti HDV Ab, risk factors (blood transfusion, surgery, tattoo, war injury, dentistry interventions and endoscopy) and severity of liver damage (ALT, AST, Platelet).

**Results:** From all subjects, 16 patients (5.7%) were affected with HDV. 2 inactive carriers (2%), 12 patients with chronic active hepatitis (7.7%) and 2 cirrhotics (8.7%) were Anti HDV Ab positive. History of tattoo ( $p=0.054$ ), war injury ( $p=0.025$ ), dentistry interventions ( $p=0.064$ ) and endoscopy ( $p=0.028$ ) were more reported in Anti HDV Ab positives than negatives. Anti HDV Ab positive was correlated with higher pathological score ( $p=0.017$ ) and grade ( $p=0.012$ ) and lower platelet count ( $p=0.083$ ).

**Conclusions:** Our results indicate that the severity of liver disease is independent of serum levels of hepatitis D virus. The correlation between serum titers of hepatitis B virus and severity of liver disease clearly require further investigation. *Govaresht*/ Vol. 10, No. 1, Spring 2005; 21-26

**Keywords:** Hepatitis B, Hepatitis D, Risk factors, Liver damage