

فراوانی عفونت نهفته ویروس هپاتیت B در معتادین به مواد مخدر تزریقی

آمیتیس رضانی^۱، کیهان ازادمنش^۲، آرزو آقاخانی^۳، محمد بنی فضل^۴، علی اصغر فرازی^۵، علی اسلامی فر^۳، رزیتا عدالت^۶، نبی ا. ایزدی^۷، فاطمه السادات مهدویانی^۷ و معصومه صوفیان^{۵*}

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران

۲. PhD بیوتکنولوژی، استادیار انستیتو پاستور ایران

۳. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران

۴. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور

۵. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک

۶. فوق لیسانس، انستیتو پاستور ایران

۷. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات انتقال خون ایران

* نشانی برای مکاتبه: اراک، میدان ولی عصر، بیمارستان ولی عصر، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷، نامبر ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷، ma_sofian@yahoo.com
پذیرش برای چاپ: فروردین هشتاد و نه دریافت مقاله: بهمن هشتاد و هشت

چکیده

سابقه و هدف: عفونت نهفته ویروس هپاتیت B (*Occult HBV infection*) به موارد عفونت HBV با HBsAg غیر قابل شناسایی در خون اطلاق می شود. عفونت نهفته HBV در تعدادی از گروه ها مانند معتادین به مواد مخدر تزریقی شایع تر است و این افراد از گروه های پرخطر برای اکتساب عفونت HBV محسوب می گردند. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی عفونت نهفته ویروس هپاتیت B در مردان IDUs دارای anti-HBc ایزوله می باشد.
روش کار: ۱۵۳ مرد IDUs در این مطالعه وارد شدند. در کلیه افراد anti-HBs، anti-HBc، anti-HCV، HBsAg، anti-HIV اندازه گیری شد. HBV-DNA در پلاسمای بیماران دارای anti-HBc ایزوله به روش real time PCR مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: از ۱۵۳ IDUs مورد مطالعه، ۱۱ نفر دارای anti-HBc ایزوله بودند (۳/۲-۱۱/۲٪، CI ۷/۲-۹/۵٪) و HBV-DNA در هیچیک از افراد دارای anti-HBc ایزوله شناسایی نشد. عفونت هم زمان HBV-HCV در ۵/۹٪، HIV-HBV در ۲٪ و HIV-HCV در ۵/۲٪ افراد مشاهده گردید. ۱/۳٪ افراد نیز الوده به هر ۳ عفونت HIV، HCV و HBV بودند.

نتیجه گیری: مطالعه ما نشان داد که anti-HBc ایزوله و عفونت نهفته ویروس هپاتیت B در معتادینی که در نواحی مرکزی ایران (با اندامیسسته پایین برای HBV) زندگی می کنند بدون ارتباط با سن، نوع مواد مخدر مصرفی، مدت زمان تزریق مواد مخدر و عفونت HIV همزمان بسیار اندک می باشد.

واژگان کلیدی: معتادین به مواد مخدر تزریقی، عفونت نهفته ویروس هپاتیت B (*Occult HBV infection*)، anti-HBc ایزوله

مقدمه

عفونت نهفته HBV به موارد عفونت HBV بدون حضور HBsAg گفته می شود. تئوری های متعددی در مورد مکانیسم های احتمالی عدم شناسایی HBsAg در حضور ویروس HBV در سرم، از جمله موتاسیون های موجود در ناحیه pre-S و S ژنوم ویروس، کاهش viral load و حساسیت ناکافی تست های موجود برای شناسایی HBsAg مطرح هستند (۷-۴).

عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) یک مشکل جهانی است که ۳۵۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر را در دنیا آلوده کرده است (۱). شیوع HBV در نقاط مختلف جهان متفاوت می باشد. در حال حاضر ایران از نظر شیوع HBV در منطقه با اندامیسسته پایین قرار دارد و این میزان از ۱/۷٪ تا بیش از ۵٪ در بین استان های مختلف متغیر می باشد (۲ و ۳).

یافته ها

۱۵۳ معتاد به مواد مخدر تزریقی مرد با میانگین سنی 30.7 ± 5.9 سال (طیف ۲۰ تا ۵۰ سال) در این مطالعه وارد شدند. مدت زمان تزریق مواد مخدر در این افراد 50.6 ± 56.6 ماه (طیف ۳ تا ۲۴۰ ماه) بود. همه آنها سابقه حبس در زندان را داشتند. anti-HCV ، HBsAg ، anti-HBs ، anti-HBc ایزوله و anti-HIV به ترتیب در 59.5% ، 71.2% ، 44.4% ، 22.9% و 5.9% بیماران مثبت بودند. عفونت همزمان HBV-HCV در 5.9% ، HIV-HBV در 2% و HIV-HCV در 5.2% افراد مشاهده گردید. 13.1% افراد نیز الوده به هر ۳ عفونت HIV ، HCV و HBV بودند. 34% افراد تنها از یک ماده مخدر استفاده می کردند که شایعترین آنها به ترتیب هروئین (22.2%) ، تریاک (3.9%) ، کراک (3.9%) ، نورجیزک (2%) و تمجیزک (2%) بود. 66% بقیه از بیش از یک ماده مخدر استفاده می کردند که شایع ترین آنها مصرف همزمان تریاک ، هروئین و کراک (17.6%) و هروئین و کراک (15.7%) بود. 11 نفر دارای anti-HBc ایزوله بودند ($7.2-11.2\%$ ، CI 95% ، 7.2%) . همه آنها anti-HCV مثبت بوده و 18.2% از آنها الوده به عفونت HIV بودند. HBV-DNA در هیچ یک از 11 بیمار دارای anti-HBc ایزوله شناسایی نشد. اختلاف معنی داری بین بیماران دارای anti-HBc ایزوله و فاقد آن از نظر سن، نوع مواد مخدر مصرفی، مدت زمان تزریق مواد مخدر و عفونت HIV مشاهده نشد. ولی بین افراد دارای anti-HBc ایزوله و فاقد آن از نظر عفونت HCV اختلاف معنی داری مشاهده گردید (10% در برابر 56.3% ، $P < 0.003$).

بحث

در این مطالعه میزان عفونت نهفته HBV در مردان IDUs دارای anti-HBc ایزوله ساکن اراک (منطقه با اندمیسیت پایین HBV) بررسی شده است. HBV-DNA در هیچیک از این افراد یافت نشد. بررسی ما نشان داد که شیوع anti-HBc ایزوله و عفونت نهفته HBV در معتادین به مواد مخدر تزریقی در این منطقه بدون ارتباط با سن ، نوع مواد مخدر مصرفی و مدت زمان تزریق مواد مخدر بسیار اندک می باشد. در این مطالعه شیوع بالای عفونت HCV (59.5%) ، توام با شیوع پایین عفونت overt (7.2%) و نهفته HBV (5.9%) و عفونت HIV (5.9%) مشاهده شد. چندین تئوری، شامل تاسیون های موجود در HBV-DNA ، ادغام HBV-DNA در کروموزوم های میزبان، الودگی سلول های منونوکلتر خون محیطی با HBV، تشکیل کمپلکس های ایمنی حاوی HBV ، تغییرات پاسخ ایمنی میزبان و تداخل HBV با سایر ویروس ها، در مورد مکانیسم های احتمالی ایجاد عفونت نهفته ویروس هپاتیت B ذکر شده است (۱۲).

مطالعات در خصوص عفونت نهفته HBV بسیار اندک است. اغلب مطالعات عفونت نهفته HBV را در IDUs دارای عفونت HIV بررسی کرده اند و این میزان بر اساس حساسیت تستها از صفر تا 10% با روش PCR (۱۵-۱۳) تا $35-89\%$ باروش های حساس تر (۱۶ و ۱۷) متغیر می باشد. این تفاوت در شیوع عفونت نهفته HBV در IDUs می تواند به دلیل شیوع متفاوت عفونت HBV در کشورهای مختلف نیز باشد. همچنین تفاوت در حساسیت روش های بکار برده شده و تعداد و مشخصات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه نیز از دیگر عوامل ایجاد این اختلافات می باشد. مطالعه ما نشان داد که در یک منطقه با اندمیسیت پایین HBV میزان پایین عفونت نهفته HBV قابل پیش بینی است.

anti-HBc ایزوله به حضور انتی بادی بر علیه انتی ژن کور هپاتیت B بدون حضور HBsAg و anti-HBs اطلاق می گردد که گاهی تنها نشانگر عفونت مزمن HBV می باشد. عفونت نهفته HBV ممکن است در بیماران دارای anti-HBc ایزوله مشاهده گردد (۸). به علاوه عفونت نهفته HBV در تعدادی از گروه ها مانند معتادین به مواد مخدر تزریقی (IDUs) ، همودیالیزی ها، افراد دارای عفونت همزمان HIV و HCV ، مبتلایان به هیپاتوسلولار کارسینوم و بیماری های کبدی کریپتوزئیک نیز مشاهده می شود (۹-۱۱). معتادین به مواد مخدر تزریقی از گروه های پرخطر عفونت HBV و مخزنی برای ویروس های منتقله از راه خون محسوب می گردند. با توجه به ارتباط بین تزریق مواد مخدر و عفونت HBV تعجب آور نیست که افراد IDUs در خطر عفونت نهفته HBV نیز قرار گیرند. تاکنون مطالعات اندکی بر روی شیوع عفونت نهفته HBV در IDUs ایرانی صورت گرفته است، با توجه به اهمیت بالینی این عفونت بر آن شدیم تا فراوانی عفونت نهفته ویروس هپاتیت B را در مردان معتاد به مواد مخدر تزریقی تعیین نماییم.

روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی 153 IDUs در شهر اراک انجام گرفت. همه آنها سابقه حداقل ۳ ماه تزریق مواد مخدر و حضور در زندان را داشتند. پس از اخذ رضایت نامه و تکمیل فرم اطلاعاتی شامل مشخصات دموگرافیک از بیماران ، نوع ماده مخدر مصرفی (کراک، کریستال، نورجیزک، تمجیزک، تریاک و هروئین) و مدت زمان مصرف ماده مخدر، نمونه خون گرفته شد.

کراک واقعی یک ماده محرک و فرم الکالینه کوکائین است اما آنچه که در ایران به عنوان کراک مصرف میشود هروئین فشرده است که با داروهای psychedelic ، امونیاک و امفتامین ترکیب شده است. بوپرونورفین یا نورجیزک در بازار ایران با نام های تمجیزک و اورجیزک موجود است.

HBsAg و anti-HBs (Hepatitis B surface antibody) و HBc ، anti-HCV (Hepatitis C virus antibody) توسط روش الایزا با استفاده از کیت (Enzygnost, Dade Behring, Marburg GmbH, Germany) بررسی شدند.

anti-HIV با روش الایزا Vironostika HIV-1 ELISA (bioMerieux, Durham, NC) بررسی گردید و نمونه های مثبت با روش وسترن بلات (Diaplus, San Francisco, USA) تایید شدند.

برای بررسی عفونت نهفته HBV، HBV-DNA با استفاده از کیت QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) از

نمونه ها استخراج گردید و سپس توسط real time PCR با استفاده از کیت Primer Design Ltd, Millbrook Technology Rotor-Gene 6000 Campus, Southampton, UK و دستگاه (Corbett Research, Sydney, real-time thermal cycler Australia) به صورت کمی تعیین شد. square limits این کیت ۱۰۰ کپی از target template بود.

یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمونهای اماری t و chi-square (با تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی داری اختلافات روی $P < 0.05$ قرار داده شد. داده ها به صورت means \pm standard deviations و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند. حدود اطمینان (CI) 95% نیز محاسبه گردید.

شیوع بالای عفونت HCV توام با شیوع پایین عفونت HBV و HIV را مشاهده کردیم که تعجب اور نیست زیرا تزریق مواد مخدر قوی ترین عامل خطر برای اکتساب عفونت HCV محسوب می شود و IDUs گروه در معرض خطر اصلی برای این عفونت می باشند.

نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که anti-HBc ایزوله و عفونت نهفته ویروس هپاتیت B در معتادینی که درنواحی مرکزی ایران (با اندمیسیتیه پایین برای HBV) زندگی می کنند بدون ارتباط با سن، نوع موادمخدر مصرفی، مدت زمان تزریق موادمخدر و عفونت HIV همزمان بسیار اندک می باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از دانشگاه علوم پزشکی اراک، به جهت حمایت مالی از طرح فوق قدردانی می نمایند.

تنوع زیادی در شیوع عفونت HBV ، HCV و HIV در جمعیت های مختلف IDUs گزارش شده است (۱۸). Shirin و همکارانش شیوع HBsAg و anti-HBc را در IDUs بنگلادش به ترتیب ۶/۲٪ و ۳۱/۸٪ گزارش کردند (۱۹). در حالیکه HBsAg مثبت در ۱۶/۳٪ IDUs عربستان سعودی و ۸۰/۹٪ IDUs ویتنام مشاهده گردیده است (۲۰ و ۲۱). در مطالعه ای در اسپانیا بر روی معتادین به مواد مخدر تزریقی میزان anti-HBc مثبت ۷/۲٪ بود (۲۲) در حالیکه HBsAg و anti-HBc به ترتیب در ۷/۲٪ و ۵۱/۳٪ IDUs جورجیا (۲۳) و ۴٪ و ۴۰٪ IDUs ملبورن استرالیا (۲۴) مثبت گزارش شد. Novais و همکارانش شیوع عفونت HCV را در IDUs برزیل ۳۳٪ گزارش کردند (۲۵). در مطالعه ای دیگر بر روی IDUs ویتنام فراوانی HCV و HIV به ترتیب ۷۴/۱٪ و ۴۲/۴٪ بود (۲۱). Anti-HCV و anti-HIV به ترتیب در ۶۸٪ و کمتر از ۱٪ معتادین به مواد مخدر تزریقی ملبورن استرالیا مشاهده گردید (۲۴). در مطالعه ما فراوانی عفونت HCV ، HBsAg ، anti-HBc و anti-HIV به ترتیب ۵۹/۵٪ ، ۷/۲٪ ، ۲۲/۹٪ و ۵/۹٪ بود. در این مطالعه، ما

REFERENCES

1. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B - clinical implications. *Medscape J Med*. 2008; 10(4):91.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
3. Merat S, Malekzadeh R, Rezvan H, Khatibian M. Hepatitis B in Iran. *Arch Iran Med* 2000; 3: 192-201.
4. Carman WF. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1997; 4 (Suppl. 1): 11-20.
5. Zuckerman AJ. Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet* 2000;355: 1382-1384
6. Liang TJ, Blum HE, Wands JR. Characterization and biological properties of a hepatitis B virus isolated from a patient without hepatitis B virus serologic markers. *Hepatology* 1990; 12: 204-212.
7. Ackerman Z, Wands JR, Gazitt Y, Brechot C, Kew MC, Shouval D. Enhancement of HBsAg detection in serum of patients with chronic liver disease following removal of circulating immune complexes. *J Hepatol* 1994;20: 398-404
8. Chemin I, Zoulim F, Merle P et al. High incidence of hepatitis B infection among chronic hepatitis cases of unknown aetiology. *J Hepatol* 2001; 34: 447-454.
9. Azadmanesh K, Mohraz M, Aghakhani A, Edalat R, Jam S, Eslamifar A, Banifazl M, et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated hepatitis B core antibody. *Intervirol*. 2008; 51(4):270-4.

10. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:479- 486.
11. Hamkar R, Aghakhani A, Soufian S, Banifazl M, Ghavami N, Nadri M, et al. Surface gene mutations of hepatitis B virus among high-risk patients with occult hepatitis B virus infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Nov 9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.10.006
12. Hu K. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implication. *J Viral Hepat*. 2002; 9(4):243-57
13. Neau D, Winnock M, Jouvencel AC, Faure M, Castera L, Legrand E, et al. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine cohort, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005; 40:750–753.
14. Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, Soriano V. Lack of ‘occult’ hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2002; 16:2099–2101.
15. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:869–875.
16. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:6–13.
17. Piroth L, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour JB, Buisson M, et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol* 2002; 36:681–686.
18. Wiessing L, Nardone A. Ongoing HIV and viral hepatitis infections in IDUs across the EU, 2001–2005. *Euro Surveill* 2006; 11(11): E0611232.
19. Shirin T, Ahmed T, Iqbal A, Islam M, Islam MN. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infections among drug addicts in Bangladesh. *J Health Popul Nutr* 2000; 18: 145-50.
20. Njoh J. The prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among drug-dependent patients in Jeddah, Saudi Arabia. *East Afr Med J* 1995; 72: 198-9.
21. Quan VM, Go VF, Nam le V, Bergenstrom A, Thuoc NP, Zenilman J, et al. Risks for HIV, HBV, and HCV infections among male injection drug users in northern Vietnam: a case-control study. *AIDS Care*. 2009; 21(1):7-16.
22. Santana Rodriguez OE, Male Gil ML, Hernandez Santana JF, Liminana Canal JM, Martin Sanchez AM. Prevalence of serologic markers of HBV, HDV, HCV and HIV in non-injection drug users compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 555-61
23. Kuniholm MH, Aladashvili M, Del Rio C, Stvilia K, Gabelia N, Chitale RA, et al. Not all injection drug users are created equal: heterogeneity of HIV, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infection in Georgia. *Subst Use Misuse*. 2008;43(10):1424-37
24. Miller ER, Hellard ME, Bowden S, Bharadwaj M, Aitken CK. Markers and risk factors for HCV, HBV and HIV in a network of injecting drug users in Melbourne, Australia. *J Infect*. 2009; 58(5):375-82.
25. Novais AC, Lopes CL, Reis NR, Silva AM, Martins RM, Souto FJ. Prevalence of hepatitis C virus infection and associated factors among male illicit drug users in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(6):892-6.