

## فراوانی عفونت ویروس هپاتیت D در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در شهر اراک. ۹۴-

۱۳۹۳

معصومه صوفیان<sup>۱</sup>، آمیتیس رضانی<sup>۲</sup>، مریم توانا<sup>۳</sup>، احسان اله غزنوی راد<sup>۴</sup>، محمدرضا شریف<sup>۵</sup>، محمد بنی فضل<sup>۶</sup>، علی اصغر فرازی<sup>۷</sup>، علیرضا شریف<sup>۸</sup> و آرزو آفاخانی<sup>۹</sup>\*

۱-متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲-متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد انستیتو پاستور ایران

۳-پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۴- PhD میکروبی شناسی، دانشیار گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۵-فوق تخصص عفونی اطفال، دانشیار مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی ، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۶-متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور

۷-متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی ، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۸-متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی ، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۹-پاتولوژیست، دانشیار انستیتو پاستور ایران

\*نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، بخش تحقیقات بالینی، تلفن: ۶۴۱۱۲۸۱۲، نمابر ۶۴۱۱۲۸۱۲،

araghakhani@hotmail.com

پذیرش برای چاپ: خرداد نود و شش

دریافت مقاله: اردیبهشت نود و شش

### چکیده

**سابقه و هدف:** ویروس هپاتیت D (HDV) ، یک ویروس دارای RNA ناقص می باشد که تکثیر آن به آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت B (HBsAg) وابسته است. آلودگی با ویروس هپاتیت D باعث تسریع پیشرفت حاملین مزمن ویروس هپاتیت B به سمت هپاتیت مزمن فعال، سیروز و سرطان کبدی می شود. در مطالعات انجام شده در ایران و کشورهای مختلف، آمارهای متفاوتی در مورد شیوع HDV در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن گزارش شده است. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی عفونت ویروس هپاتیت D در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در شهر اراک می باشد.

**روش کار:** این مطالعه مقطعی، بر روی ۹۵ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن در شهر اراک انجام گرفت. مشخصات دموگرافیک و فاکتورهای خطر انتقال HDV در بیماران ثبت گردید. آنتی بادی هپاتیت D (anti-HDV) با استفاده از روش ELISA در سرم بیماران اندازه گیری شد.

**یافته ها:** در این مطالعه ۹۵ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B وارد شدند. ۶۱٪ بیماران مرد و ۳۹٪ زن بودند. Anti-HDV در ۲ (۲/۱٪) بیمار از بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن یافت گردید. بین شیوع عفونت همزمان HBV/HDV با متغیرهای جنس، سن، سطح تحصیلات و شغل ارتباط معناداری مشاهده نشد ( P value به ترتیب ۰/۷۴ ، ۰/۵۲ ، ۰/۹۵ و ۰/۶۵). در بیماران مبتلا به عفونت هپاتیت D سابقه اعتیاد تزریقی، فعالیت های جنسی غیر مطمئن، خالکوبی و سابقه تماس خانوادگی وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که اراک از مناطق با شیوع پایین عفونت HDV در ایران می باشد.

**واژگان کلیدی:** ویروس هپاتیت B (HBV) ، ویروس هپاتیت D (HDV) ، اراک

### مقدمه

HBV می باشد و ۷۵٪ این حاملین مزمن در آسیا و غرب اقیانوس آرام زندگی می کنند (۱،۲). گزارش شده که ۴۰-۱۵٪ افراد آلوده به HBV به سمت سیروز، نارسایی کبدی و HCC پیش میروند و سالانه ۵۰۰۰۰ تا ۱/۲ میلیون نفر جان خود را در اثر عفونت با HBV از دست می دهند (۳،۴).

عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) یکی از مشکلات بهداشت عمومی در سراسر جهان و عامل اصلی هپاتیت مزمن، سیروز و کارسینوم سلول کبدی (HCC) می باشد. تخمین زده می شود که حدود دو بیلیون نفر شواهد سرولوژیک آلودگی قدیمی یا فعلی با HBV را داشته باشند. بیش از ۳۵۰ میلیون نفر حامل مزمن

## روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی، بر روی ۹۵ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B که بین سال های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۴ به بیمارستان ولیعصر اراک مراجعه نموده اند، انجام گرفته است. پس از اخذ رضایت نامه و تکمیل فرم اطلاعاتی شامل مشخصات دموگرافیک و فاکتورهای خطر انتقال HDV، بیماران وارد مطالعه شدند. این مطالعه تحت نظارت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد.

از تمامی بیماران ۳ سی سی خون گرفته شد و در لوله های لخته جمع آوری گردید. سپس سرم جدا شده و در منفی بیست درجه سانتی گراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شد. نمونه ها از نظر حضور anti-HDV با روش الایزا با استفاده از کیت (Biokit, Barcelona, Spain) بررسی شدند.

یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS 16 و آزمونهای اماری t و chi-square (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل گردید. مرز معنی داری اختلافات روی  $P < 0.05$  قرار داده شد. داده ها به صورت  $\pm$  standard deviations means و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند.

## یافته ها

در این مطالعه ۹۵ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B شامل ۵۸ (۶۱٪) مرد و ۳۷ (۳۹٪) زن بررسی شدند. میانگین سنی مردان  $36 \pm 12$  سال و میانگین سنی زنان  $33 \pm 12$  سال بود.

Anti-HDV در ۲ (۲/۱٪) بیمار از بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن یافت گردید. یکی از این بیماران زن و دیگری مرد بود. هر دو بیمار دارای عفونت همزمان HBV/HDV متاهل بودند.

بین شیوع عفونت همزمان HBV/HDV با متغیرهای جنس، سن، سطح تحصیلات و شغل ارتباط معناداری مشاهده نشد (P value به ترتیب ۰/۷۴، ۰/۵۲، ۰/۹۵ و ۰/۶۵).

در بیماران مبتلا به عفونت هپاتیت D سابقه اعتیاد تزریقی، فعالیت های جنسی غیر مطمئن، خالکوبی و سابقه تماس خانوادگی وجود نداشت. سابقه انتقال خون در یکی از بیماران دارای عفونت همزمان HBV/HDV وجود داشت.

## بحث

این مطالعه نشان داد که عفونت هپاتیت D در ۲/۱٪ بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در شهر اراک مشاهده می گردد. بین شیوع عفونت همزمان HBV/HDV با متغیرهای جنس، سن، سطح تحصیلات و شغل ارتباط معناداری مشاهده نشد. همچنین در بیماران مبتلا به عفونت هپاتیت D سابقه اعتیاد تزریقی، فعالیت های جنسی غیر مطمئن، خالکوبی و سابقه تماس خانوادگی وجود نداشت.

ویروس هپاتیت D (HDV) یک ویروس دارای RNA ناقص می باشد که تکثیر آن به آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت (HBsAg) وابسته است و تنها در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن یا حاد مشاهده می گردد. آلودگی با ویروس هپاتیت D باعث تسریع پیشرفت حاملین مزمن ویروس هپاتیت B به سمت هپاتیت مزمن فعال، سیروز و سرطان کبدی می شود (۵).

راه های انتقال ویروس هپاتیت D مانند ویروس هپاتیت B می باشد و بیشتر در گیرندگان خون و فرآورده های خونی و مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی دیده می شود. عفونت همزمان ویروس هپاتیت D با ویروس هپاتیت B در ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد منجر به ایجاد هپاتیت برق آسای کشنده می گردد در حالیکه این ضایعه در ۲ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت B بدون همراهی با ویروس هپاتیت D دیده می شود (۶).

عفونت با ویروس هپاتیت D در سراسر جهان مشاهده می شود ولی شیوع جغرافیایی آن در نواحی مختلف، متفاوت می باشد. از ۳۵۰ میلیون نفر آلوده به ویروس هپاتیت B در سراسر جهان، ۵٪ آنها از عفونت همزمان HBV و HDV رنج می برند (۷، ۸). نواحی دارای شیوع بالاتر HDV شامل ایتالیا، قسمت هایی از اروپای شرقی، حوزه رود امازون، ونزوئلا، کلمبیا، برخی جزایر اقیانوس آرام، پاکستان و آسیای غربی می باشد (۹-۱۴). HDV یک مشکل بهداشتی عمده در ایران است (۱۵). مطالعات در نواحی مختلف کشور نشان دهنده شیوع متفاوت عفونت HDV از ۲٪ تا ۱۷/۳٪ در ناقلین HBV می باشد (۱۶-۱۸).

آنتی ژن هپاتیت D فقط زمان کوتاهی در ابتدای دوره بیماری تقریباً به مدت ۲ هفته قبل از پیدایش آنتی بادی هپاتیت D (anti-HDV) قابل شناسایی می باشد. بنابراین به ندرت در بیماران قابل شناسایی خواهد بود و مثبت شدن آن نشانه عفونت حاد است. وجود anti-HDV معتبرترین و اختصاصی ترین شاخص تشخیصی برای HDV محسوب می شود. IgM anti-HDV ارتباط مستقیمی با تکثیر ویروس دارد بنابراین در دوره حاد بیماری که تکثیر ویروس زیاد است تیتراژ آنتی بادی نیز بالا خواهد بود و با شروع ازمان بیماری کاهش خواهد یافت و پس از آن anti-HDV IgG تولید می گردد که نشان دهنده عفونت مزمن HDV می باشد (۱۹، ۲۰).

با توجه به اهمیت عفونت همزمان هپاتیت D در مبتلایان به هپاتیت مزمن B و اهمیت همزمانی این دو ویروس در ایجاد سیروز و هپاتو سلولار کارسینوما و با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای مبنی بر بررسی شیوع عفونت هپاتیت D در مبتلایان به هپاتیت B در استان مرکزی انجام نشده است، این مطالعه به بررسی میزان شیوع عفونت ویروس هپاتیت D در مبتلایان به هپاتیت مزمن B در شهر اراک می پردازد.

همزمان HBV و HDV بودند (۳۱). فراوانی عفونت HDV در بیماران مبتلا به HBV در استان قم ۲٪، در استان اصفهان ۲/۹٪ و در استان همدان ۱۷/۳٪ بوده است (۱۸). این اختلافات در میزان شیوع عفونت هیپاتیت D در بیماران مبتلا به هیپاتیت B می تواند ناشی از عوامل مختلف مانند تعداد افراد مورد مطالعه، گروه های مختلف تحت بررسی، شیوع متفاوت عفونت HBV و نیز تفاوت در عوامل دموگرافیک و اپیدمیولوژیک باشد. مطالعه ما نشان داد که اراک از مناطق با شیوع پایین عفونت HDV در ایران می باشد که با میزان شیوع گزارش شده از سایر نواحی مرکزی ایران مانند قم و اصفهان مطابقت دارد.

در مطالعه حاضر بین شیوع عفونت توام HBV و HDV با متغیر های جنس، سن، سطح تحصیلات و شغل ارتباط معناداری مشاهده نشد. این نتایج با نتایج مطالعات Habibi، Khazae و Ziaee همخوانی دارد (۱۶، ۳۰، ۳۲). همچنین در این مطالعه بین سایر ریسک فاکتورها با عفونت همزمان HBV و HDV ارتباطی دیده نشد. در مطالعه ای که توسط Ziaee و همکاران انجام گرفت، نیز در بیماران دارای عفونت همزمان HBV/HDV سابقه تماس خانوادگی و خالکوبی رویت نشد (۱۶). همچنین در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۲ توسط Bakhshipour انجام شد، بسیاری از بیماران دارای عفونت HDV، ریسک فاکتور مشخصی برای انتقال عفونت هیپاتیت D نداشتند (۳۳).

#### نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه فوق، اراک از مناطق با شیوع پایین عفونت HDV در ایران می باشد. با وجود این، از آنجا که ایران به عنوان کشوری در ناحیه خاورمیانه به عنوان ناحیه اندمیک برای HDV محسوب می شود، نیازمند تمرکز بیشتر برنامه های غربالگری، پیشگیری و آموزش عمومی در این زمینه است. محدود کردن رفتارهای پرخطر در جامعه نیز به کاهش شیوع این عفونت کمک می نماید.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از دانشگاه علوم پزشکی اراک برای حمایت مالی از این تحقیق تشکر می نمایند.

راه های انتقال ویروس هیپاتیت D مانند ویروس هیپاتیت B می باشد و بیشتر در گیرندگان خون و فرآورده های خونی و مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی دیده می شود. عفونت با ویروس هیپاتیت D در سراسر جهان مشاهده می شود ولی شیوع جغرافیایی آن در نواحی مختلف، متفاوت می باشد. از ۳۵۰ میلیون نفر آلوده به ویروس هیپاتیت B در سراسر جهان، ۵٪ آنها از عفونت همزمان HBV و HDV رنج می برند (۷، ۸). نواحی دارای شیوع بالاتر HDV شامل ایتالیا، قسمت هایی از اروپای شرقی، حوزه رود امازون، ونزوئلا، کلمبیا، برخی جزایر اقیانوس آرام، پاکستان و آسیای غربی می باشد (۹-۱۴). در ایران میزان عفونت HDV در ناقلین HBV، در نواحی مختلف بین ۲٪ تا ۱۷/۳٪ گزارش شده است (۱۸-۱۶).

در مطالعه ای که توسط Bahcecioqlu و همکاران در ترکیه انجام شد، anti-HDV در ۴۵/۵٪ بیماران دارای عفونت مزمن HBV مشاهده گردید (۲۱). در مطالعه دیگری که در غرب برزیل انجام شد، ۷/۱٪ بیماران HBsAg مثبت دارای anti-HDV بودند (۲۲). در مطالعه ای که در پاکستان توسط Zaidi و همکاران انجام شد، ۸۸/۸٪ بیماران HBsAg مثبت از نظر anti-HDV نیز مثبت بودند (۲۳). در بررسی که در عربستان صورت گرفت، ۸/۶٪ بیماران دارای عفونت همزمان HBV و HDV بودند (۲۴). در بررسی دیگر در ایتالیا این میزان را ۴/۹٪ بیان نمود (۲۶).

در مطالعاتی که در ایران انجام شده نیز میزان شیوع عفونت هیپاتیت D در بیماران مبتلا به هیپاتیت B متغیر بوده است. در مطالعه ای که فروتن و همکارانش در بیمارستان امام خمینی تهران انجام دادند این میزان برابر ۱۲/۶٪ بوده است (۲۷). در مطالعه دیگری که در بیمارستان طالقانی تهران انجام شده، مشاهده گردید که میزان عفونت همزمان HBV و HDV ۷/۷٪ می باشد (۲۸). در بررسی دیگری که در شهر بابل انجام شد، میزان عفونت با ویروس هیپاتیت D در بیماران مبتلا به هیپاتیت B برابر ۲٪ گزارش گردید (۲۹). در دو مطالعه که در شرق ایران (بیرجند) انجام شد، شیوع HDV در بیماران HBsAg مثبت ۳٪ و ۳/۱٪ گزارش گردید (۱۶، ۳۰). در بررسی دیگری که در سال ۲۰۰۷ توسط Roshandel و همکاران در استان گلستان انجام شد، ۵/۸٪ بیماران دارای عفونت

## REFERENCES

---

- 1- Hepatitis B: World Health Organization Fact Sheet 204. 2000: World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- 2- Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut*. 1996; 38 (suppl 2):S18-S23.
- 3- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12:351-366.
- 4- Lee WM. Hepatitis B infection. *N Engl J Med*. 1997; 337:1733-1745.
- 5- Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges. *Dig Dis*. 2010; 28(1):133-8.
- 6- Smedile A, Verme G, Cargnel A, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et.al. Influence of Delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 945-947.
- 7- Adhami T, Levinthal G. Disease management project: hepatitis D. 2002. Available at: [www.cleveliniced.com/diseasemanagement/gastro/hepatitis\\_d](http://www.cleveliniced.com/diseasemanagement/gastro/hepatitis_d)
- 8- Fagan EA. Harrison TJ *Viral hepatitis*. Oxford: Bios;2000: 89-130
- 9- Rizzetto M, Hadziyannis S, Hansson BG, Toukan A, Gust I. Hepatitis delta virus infection in the world: epidemiological patterns and clinical expression. *Gastroenterol Int* 1992; 5:18-32.
- 10- Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:9016-20.
- 11- Anonymous. Centers for Disease Control. Hepatitis surveillance report. *MMWR* 1990; 53:23.
- 12- Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. *Prog Clin Biol Res* 1991; 364:1-20.
- 13- Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, Afaq A, Islam M, Abid S, et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1503-7.
- 14- Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000; 32:824-7.
- 15- Alavian SM. We have more data regarding epidemiology of hepatitis D in Iran but there are defects to be filled yet! *Hepatitis Mon* 2008; 8: 245-247
- 16- Ziaee M, Azarkar G. Prevalence of Hepatitis D Virus Infection Among Patients With Chronic Hepatitis B Attending Birjand Hepatitis Clinic (East of Iran) in 2012. *Hepat Mon* 2013; 13:116-8.
- 17- Alizadeh AH, Ranjbar M, Tehrani A, Keramat F, Mamani M, Rezazadeh M, et al. Sero-prevalence of Hepatitis D Virus and its Risk Factors in the West of Iran. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43:519-23.
- 18- Amini N, Alavian SM, Kabir A, SaiediHosseini SY, Aalaei Andabili SH. Clinical Features and Seroepidemiology of Anti-HDV Antibody in patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection in Iran: A Meta-Analysis. *Hepat Mon* 2011; 11:960-7.
- 19- Bendinell M, Pistello M, Freer G, McClain KL ; Hutchison RE, Garzarella L, et al. *Viral hepatitis*. In: Rose NR, Hamilton RG, Detrick B. *Manual of clinical laboratory immunology*. Washington D.C: ASM Press; 2002: 696-717.
- 20- Zuckerman AJ, Thomas HC. *Viral Hepatitis*. London: Churchill Livingstone; 1998: 359-395.
- 21- Bahcecioqlu IH, Aygun C, Gozel N, Poyrazoglu OK, Bulut Y, Yalniz M. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. *J Viral Hepat*. 2011;18(7):518-24

- 22- Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73(4):808-14.
- 23- Zaidi G, Idrees M, Malik FA, Amin I, Shahid M, Younas S, et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive patients circulating in the largest province of Pakistan. *Virology.* 2010; 7:283.
- 24- Njoh J, Zimmo S. Prevalence of antibody to hepatitis D virus among HBsAg-positive drug-dependent patients in Jeddah, Saudi Arabia. *East Afr Med J.* 1998; 75(6):327-8.
- 25- Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol.* 2008; 80(2):277-82.
- 26- Zanelli AR, Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology.* 2000; 32(4 Pt 1):824-7.
- 27- Foroutan H, Nemati A, Nasiri M, Ghofrani H, Keivani H. Prevalence of hepatitis delta virus infection in various groups with HBV infection in Tehran, Imam Khomeini Hospital (2005-2006). *Med J Islam Repub Iran* 2008; 22(2):93-97.
- 28- Tahaei SM, Mohebbi SR, Azimzadeh P, Behelgard A, Sanati A, Mohammadi P, et al. Prevalence of hepatitis D virus in hepatitis B virus infected patients referred to Taleghani hospital, Tehran, Iran. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench.* 2014;7(3):144
- 29- Hassanjani Roshan M., Baiki AA, Soleymani MJ. Prevalence of anti HDV in HBV carriers in Babol during 2000-2002. *JBUMS* 2004; 6 (1):50-54.
- 30- Khazae T, Ebrahimzadeh A, Moghaddam E, Ghafari M. Assessment of Prevalence and Determine Infections of Hepatitis C and Hepatitis D in Patients with Chronic Hepatitis B. *Govaresh* 2016; 20(4):230-236.
- 31- Roshandel G, Semnani S, Abdolahi N, Keshtkar A, Joshaghani H, Moradi A, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus and its co-infection with hepatitis D virus and hepatitis C virus in Iranian adult population. *Indian J Med Sci* 2007; 61:263-8
- 32- Habibi F, Mokhtari H, Gazerani M, Roshani Zaferanloo N. The Frequency of Hepatitis Delta in Hepatitis B surface antigen positive patients. *Med Sci J Islamic Azad University Mashhad Branch* 2000; 5:61-7.
- 33- Bakhshipour A, Mashhadi M, Mohammadi M, Nezam SK. Seroprevalence and risk factors of hepatitis delta virus in chronic hepatitis B virus infection in Zahedan. *Acta Med Iran* 2013; 51:260-4.