# هپاتیت B مخفی در بیماران همودیالیزی در قزوین

*دکتر سپیده حق ازلی: فوق تخصص بیماری‌های گوارش بالغین، بیمارستان بانک ملی، تهران، ایران (*مؤلف مسئول).sephagh@ams.ac.ir
دکتر معصومه اصلانی مهر: استادیار و متخصص ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. dr_aslanimehr@yahoo.com
دکتر ملیحه چرخچیان: استادیار و فوق تخصص بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. dr_charkhchian@yahoo.com
صفر علی علیزاده کوشکوهی: کارشناس ارشد میکروبیولوژی، آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران aliz@gmail.com
فرهاد خباز: کارشناس آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. khabf@gmail.com
زهرا رجب خانی: کارشناس آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. rajabz@gmail.com
پروین مهدی نژاد: کارشناس پرستاری، بخش دیالیز بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. mehdip@gmail.com
زهرا محمدی: کارشناس پرستاری، بخش دیالیز بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. zmoh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۱۸

**چکیده**

**زمینه و هدف:** موارد مثبت Hbs-Ag در بیماران همودیالیزی بامیزان آندمیک این عفونت در آن جامعه متناسب است. بیماران Hbs-Ag منفی که HBV DNA در خون آنان دیده می‌شود مبتلا به هپاتیت B مخفی می‌باشند. این عفونت مخفی که به آسانی نیز قابل بررسی نیست یکی از عوامل تداوم هپاتیت B در بخش‌های دیالیز است. ما بر آن شدیم تا وجود این گروه را در بیماران همودیالیزی قزوین بررسی کنیم.

**روش کار:** با حمایت انجمن خیریه حمایت از بیماران کلیوی یک مطالعه مقطعی توصیفی طراحی شد. ما تمام ۱۳۴ بیمار همودیالیزی بیمارستان آموزشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین (بوعلی) را در مقطع ۶ ماهه بررسی کردیم. بیماران موارد همودیالیز مزمن (بیش از ۳ ماه ) بودند. Hbc-Ab، HCV-Ab، Hbs-Agرا با روش ELISA آزمایش کردیم. تست‌ها به صورت تکراری برای اطمینان انجام شدند. سپس نمونه های aliquot شده را از نظر HBV-DNA به روش PCR کیفی بررسی نمودیم. موارد مثبت PCR در یک مرکز معتبر کشوری مجدداً بررسی شدند.

**یافته ها:** از کل بیماران که ۱۳۴ نفر بودند، ۴۳ ٪بیماران مؤنث و ۵۷٪ مذکر بودند. ۵ مورد (۳/۷٪) Hbs-Ag مثبت یافت شد که یک مورد نتیجه PCR منفی داشت. ۵ مورد (۳/۷٪) مثبت HBV-DNA به روش PCR یافت شد که Hbs-Ag منفی و ۴ بیمار در این گروه Hbc-Ab نیز منفی بودند که موارد سرونگاتیو هپاتیت B مخفی تلقی می‌شوند. ۷/۵٪ بیماران HCV-Ab مثبت داشتند. ارتباط معنی‌داری بین هپاتیت B مخفی و جنس، مدت همودیالیز و تعداد ترانسفوزیون دریافتی، مثبت بودن هپاتیت C وHbc-Ab یافت نشد. اما موارد مخفی هپاتیت B در افراد مسن‌تر بیشتر بود (p=۰/۰۲).

**نتیجه‌گیری:** بیش‌تر موارد بیماران هپاتیت B مخفی، سرونگاتیو بودند. لذا متأسفانه آزمایش Hbc-Abبه تنهایی کمک کننده نیست. از آنجا که جداسازی بیماران مبتلا به هپاتیت B در بخش‌های همودیالیز اجباری است باید با بررسی بیشتر، موارد هپاتیت B مخفی را مورد توجه قرار داد و راهکاری برای این دسته جست. فعلاً بهترین روش شناخته شده تا به امروز تشویق و پیگیری واکسیناسیون بر علیه این ویروس برای جلوگیری از افزایش موارد هپاتیت B در بخش‌های دیالیز است.

**کلیدواژه‌ها:** هپاتیت B مخفی، دیالیز کلیوی، هپاتیت C، هپاتیت B

## مقدمه

ویروس هپاتیتB (Hepatitis B virus = HBV) یک ویروس کوچک DNA و متعلق به خانواده هپادنا ویریدهHepadnaviridae است. این ویروس از راه پوست و مخاطات و به وسیله تماس با مایعات آلوده بدن مانند خون به خوبی قابل انتقال است[۱].HBV از راه پوست، جنسی و از طریق مادر به فرزند نیز منتقل می شود[۲]. عفونت مزمن هپاتیت B تقریبا ۴۰۰ میلیون نفر را در سراسر دنیا تحت تاثیر قرار داده است و این امر در کشورهای در حال توسعه بیشتر بارز است[۳]. خطر ابتلا به سیروز، نارسایی کبدی و هپاتو سلولر کارسینوما درحاملین هپاتیت B بیشتر است. اگر چه بیشتر افراد حامل ویروس به عوارض ذکر شده مبتلا

[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

نمی‌شوند. اما ۱۵ تا ۴۰ درصد آنان در طول زندگی با یکی از این بیماری‌های خطرناک مواجه می‌گردند[۴].

حاملین هپاتیت B درمعرض خطر بوده و بر آورد شده است در سال ۲۰۰ هزار نفر به دلیل سیروز و ۳۰۰ هزار نفر به علت کارسینوم هپاتوسلولر (Hepatocellular carcinoma=HCC) جان خودرا در دنیا از دست می دهند.[۳] درآمریکا عدد این مرگ و میر به ۴۰۰۰ تا ۵۰۰۰ نفر می رسد. اگر آمار مرگ ناشی از هپاتیت B برق آسا (هپاتیت فولمینانت) و نارسایی کبدی را نیز به آن بیافزاییم آمار جهانی بالغ بر ۱ میلیون نفر می شود[۲].

به دلیل اثرات نارسایی کلیه بر روی سیستم ایمنی، عفونت هپاتیت B در بیماران دیالیزی یک معضل مهم بالینی است[۵]. بررسی سیر هپاتیت B دربیماران دیالیزی به صورت کافی انجام نشده است.مطالعات بافت شناسی کبد این بیماران، پیشروی به طرف سیروز را کم و بیش نشان داده است.

درمقایسه با بیماران بدون نارسایی پیشرفته کلیوی سیر بیماری هپاتیت B دراین افراد ممکن است بد تر باشد[۶]. البته سیروز در بیماران دیالیزی درکشور های صنعتی شایع نیست (۳٪) اما مرگ ومیر به علت سیروز در دیالیزی ها،۳۵٪ بیش از بیماران غیر سیروتیک است[۷].

قابلیت انتقال HBV از طریق تماس با سطوح محیطی در بین بیماران و کارکنان بخش های دیالیزدر مطالعات مختلف دیده شده است[۸]. یکی ازعوامل احتمالی ادامه عفونت هپاتیت B در بالغین همودیالیزی، وجود هپاتیت B مخفی است[۹]. بیماران هپاتیت B در بخش‌های دیالیز با ماشین‌های جداگانه و در بسیاری از مراکز در اتاق جداگانه دیالیز می‌شوند، لذا موارد آشکار از نظر انتقال عفونت به دیگر بیماران تحت مراقبت قرار دارند.هپاتیت Bمخفی با یافتن HBV-DNA در سرم یا کبد و بدون Hbs-Ag قابل شناسایی در سرم تعریف می گردد[۱۰].

این تعریف صرف نظر از دیگر مارکرهای سرولوژیک مانند Hbc–Ab، Hbs-Ab مورد بحث قرار می‌گیرد. علل بسیاری برای این پدیده ذکر شده است، ازجمله تکثیر کم ویروس در اثر پاسخ‌های ایمنی بیمار یا عفونت‌های دیگر هم‌زمان باعث این شرایط می شود. دیگر اینکه عفونت مخفی می‌تواند در نتیجه موتاسیون‌هایی باشد که ظهور آنتی ژن ویروس را تحت تاثیر قرار می‌دهد[۱۱]. عفونت مخفی هپاتیت B ازنظر بیولوژیک شرایط پیچیده ای به حساب می آید و از نظر بالینی ممکن است مورد توجه قرار گیرد. این شرایط می تواند حاصل تداوم حضور CCC DNA (covalently closed circular) در کبد و مهار ظهور آنتی ژن سطحی باشد[۱۲]. پژوهش‌های محدودی در مورد هپاتیت B مخفی در بیماران همودیالیزی موجود است و بیشتر این مطالعات در بیماران مبتلا به هپاتیت C انجام گرفته است[۱۳].

هپاتیت B مخفی در بیماران همودیالیزی مبتلا به عفونت هپاتیتC، نسبت به افرادی که کلیه نرمال و عفونت هپاتیت C داشته اند، شایع‌تر است.البته بار(load) HBV DNA در بیماران همودیالیزی کمتر از افرادی است که ایمنی نرمال و عفونت مزمن هپاتیت B آشکاردارند[۱۴].

آمار متفاوتی در مورد عفونت مخفی این ویروس در بخش‌های دیالیز در نقاط مختلف دنیا وجود دارد که از ۳/۸٪ در امریکا تا ۱۵٪ در ترکیه و ۲۷٪ در ایتالیا گزارش شده است. به هرحال این مورد در آسیایی تبارها و امریکاییان آفریقایی تبار بیش از نژاد قفقازی دیده شده است[۱۵]. ما بر آن شدیم تا دریک مطالعه مقطعی و توصیفی میزان هپاتیت B مخفی را در بیماران همودیالیزی در شهرستان قزوین بررسی کنیم.

## روش کار

این مطالعه با کمک انجمن حمایت از بیماران کلیوی قزوین انجام گرفت. این مطالعه بر روی ۱۳۴ بیمار همودیالیزی که برای دیالیز به بخش دیالیز بیمارستان بوعلی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی قزوین مراجعه می‌کردند و در طی ۶ ماه در سال ۸۶ انجام شد. معیار ورود به مطالعه همودیالیز به مدت بیش از ۳ ماه بود. معیارهای خروج از مطالعه، عدم رضایت بیمار برای نمو نه گیری و بیماری بدخیم بود. از تمام بیماران رضایت کتبی اخذ شد.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

جدول ۱- مشخصات کلی بیماران

| مشخصات کلی ۱۳۴ بیمار | |
|---|---|
| جنس (زن/ مرد) | ٪۴۳ / ٪۵۷ |
| میانگین سن | ۵۴/۴ سال |
| میانگین مدت دیالیز | ۲/۹ سال |
| Hbc-Ab (مثبت/منفی) | ٪۲۲/۴ / ٪۷۷/۶ |
| HCV-Ab | ٪۷/۵ |
| Hbs-Ag مثبت (موارد آشکار) | ٪۳/۷ |

اطلاعات اولیه از پرونده های بایگانی شده بیماران همودیالیزی و تکمیل حضوری پرسشنامه طرح تحقیقاتی شامل موارد سن، جنس، مدت دیالیز، داشتن سابقه دریافت خون، تعداد واحد های دریافتی خون اخذ شد. خون گیری بیماران دیالیزی، قبل از همودیالیز با استفاده از سیستم های خون گیری در خلاء (vacutainer) به منظور کاهش احتمال آلودگی صورت گرفت و پس از سانتریفیوژ، نمونه های پلاسما Aliquot شده ودر دمای ۸۵- درجه سانتیگراد در آزمایشگاه مرکز توسعه تحقیقات علوم پایه پزشکی دانشگاه نگهداری شد. پس از آن آزمایشات ویروسی بیماران به شرح زیر انجام شد.

تست های سرولوژی :نمونه های جمع آوری شده بیماران، با استفاده از روش ELISA از نظرآنتی ژن سطحی هپاتیت B یعنی Hbs-Ag با (Hepanostica HBs-Ag Ultra-Biomerrieux) و Hbc-Ab با (Hepanostica Anti-HBc Uniform– Biomerrieux) بررسی شدند تا بتوانیم موارد سرونگاتیو یا سروپازیتیو را تشخیص دهیم.

همچنین بیماران از نظرآنتی بادی هپاتیت (CHCV-Ab ) با استفاده از تست های ELISA نسل سوم Hepanostica HCV Ultra- Biomerrieux مورد بررسی قرار گرفتند تا بتوانیم موارد هپاتیتC را تشخیص دهیم. کلیه تست های ELISA جهت حصول اطمینان به صورت دوگانه (Duplicate) انجام گرفته است. جهت انجام آزمایشات DNA اقدامات زیر صورت گرفت.

الف: جداسازی DNA از نمونه‌ها (DNAExtraction) در مرحله بعدی، از نمونه های نگهداری شده بیماران در دمای ۸۵– درجه سانتیگراد با استفاده از کیت استخراج نوکلئیک اسید (High Pure Viral Nucleic Acid - Roche) بر اساس پروتوکل پیشنهادی کیت، HBV-DNA استخراج گردید. غلظت و خلوص DNA نمونه های استخراج شده با استفاده از دستگاه Nano Drop(USA) اندازه‌گیری گردید.

ب: واکنش های زنجیره ای پلیمراز HBV (HBV PCR)

با استفاده از کیت (DNA Technology-Russia) و با استفاده از دستگاه ترموسایکلر Applied (ABI) Biosystem مدل veriti و بر اساس برنامه پیشنهادی کیت اجرا گردید. بعد مرحله دناتوراسیون اولیه (Predenaturation)، الکتروفورزو تصویر برداری نمونه های Post PCR انجام شد. موارد مثبت و ۱ مورد مشکوک نیز در یک مرکز دیگر مورد تائید قرار گرفت. آزمایش DNA-PCRHBV به روش کیفی و با حساسیت ۳۰۰-۵۰۰ کپی ویروس در هر میلی لیتر انجام شده است. دراین کیت‌ها IU/Ml ۱ برابر با ۳ کپی در هر میلی لیتر است.

## یافته‌ها

از کل بیماران که ۱۳۴ نفر بودند ٪۴۳زن و ٪۵۷ مرد بودند. رده سنی بیماران بین ۹ تا ۸۴ سال و مدت دیالیز بین ۳ ماه تا ۱۵ سال بوده است. از کل بیماران بیش از یک پنجم Hbc-Ab مثبت داشتند و در ٪۷/۵ کل این بیماران HCV–Ab مثبت دیده شد(جدول شماره ۱).

در این بررسی ۵ مورد (٪۳/۷) Hbs-Ag مثبت داشتیم که هیچ‌کدام زن نبودند (موارد هپاتیت آشکار). ۴ نفر از این بیماران Hbc-Ab و HBV-



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

جدول ۲- مشخصات بیماران هپاتیت B مخفی

| بیماران هپاتیت B مخفی | Hbc -Ab | سن (سال) | مدت دیالیز (سال) |
|---|---|---|---|
| ۱- مؤنث | منفی | ۷۹ | ۶ |
| ۲- مؤنث | منفی | ۶۷ | ۲ |
| ۳- مذکر | منفی | ۴۱ | ۰/۲۵ |
| ۴- مذکر | منفی | ۷۶ | ۰/۷۵ |
| ۵- مذکر | مثبت | ۸۱ | ۲ |

DNA مثبت بودند که این موضوع قابل انتظار بود. یک نفر ازاین بیماران HBV-DNA منفی داشت. این فرد مذکر با سابقه ۸ سال دیالیز و ۶۸ ساله بود. در بررسی پرونده بیمار میزان ترانس آمینازهای کبدی(با در نظر گرفتن میزان AST<24 IU/ml, ALT<17 IU/ml در بیماران نارسایی مزمن کلیه) مکررا نرمال بود.

۵ بیمار نیز با مشخصات زیر به عنوان هپاتیت B مخفی شناخته شدند(۳/۷٪). مشخصات بیماران هپاتیت B مخفی در جدول شماره ۲ مشخص گردیده است.

هیچ کدام از بیماران هپاتیت B (کل موارد آشکار و مخفی) از نظر هپاتیت C مثبت نبودند. بر اساس آزمون دقیق فیشر (Fisher's exact test) ارتباط معنی داری بین هپاتیت B مخفی و جنس، مدت همودیالیز، تعداد ترانسفوزیون دریافتی و مثبت بودن هپاتیت C وHbc-Ab یافت نشد (p=۰/ ۹۹).

میانگین سن ۵ بیمار هپاتیت B مخفی ۱۶/۴ ± ۸/ ۶۸ سال و ۱۲۹ بیمار دیگر ۱۶/۲ ± ۷ /۵۱ سال می باشد. بر اساس نتایج به دست آمده از آزمون آماری Mann-Whitney Test، اختلاف مشاهده شده بین میانگین سن دو گروه هپاتیت B مخفی و باقی بیماران، از لحاظ آماری معنی دار است(p=۰/۰۲). لذا بیماران با سن بالاتر احتمال بیشتری برای کسب عفونت هپاتیت B مخفی داشته‌اند.

در بررسی پرونده بیماران همودیالیزی که هر ۶ ماه یک‌بار ترانس آمینازهای کبدی اندازه گیری می شود، یکی از موارد هپاتیت B آشکار و یک مورد از بیماران هپاتیت B مخفی، ترانس آمینازهای کبدی ۱/۵ تا ۲ برابر داشتند. هر دو بیمار مذکر بودند.

بیماران این بخش بر طبق شواهد مندرج در پرونده ها در ۵۱٪ از نظر آنتی بادی بر علیه هپاتیت B منفی می باشند و فقط ۴۰٪ آنتی بادی بالای ۱۰ واحد بین المللی داشتند در ۹٪ نیز هیچ اطلاعی از وضعیت واکسیناسیون موجود نبود. هیچ کدام از بیماران هپاتیتB مخفی آنتی بادی کافی بر علیه هپاتیت B نداشتند(کمتر از ۱۰ واحد بین‌المللی).

## بحث و نتیجه گیری

عفونت هپاتیت B یک معضل عمده بهداشتی در بیماران همودیالیزی محسوب می شود [۶]. هپاتیت B مخفی در بیماران هپاتیت مزمن C، کارسینوم هپاتو سلولر (HCC)، بیماران همودیالیزی، بیماران کبدی مزمن با علت نامعلوم (کریپتو ژنیک)، افراد آلوده به ویروس HIV، معتادان تزریقی وافرادی که مکرر خون و فرآورده‌های خونی دریافت می کنند با شیوع بالایی گزارش شده است[۱۶]. گروهی از بیماران مبتلا به هپاتیت B مخفی می باشند، در این بیماران HBV- DNA به روش PCR یافت می‌شود اما آزمایش HBs-Ag در آنان منفی است. آن دسته از بیمارانی که آزمایش anti-Hbc ویا-anti Hbs در آنان مثبت است به عنوان سرو پازیتیو و در صورت منفی بودن به نام سرو نگاتیو خوانده می‌شوند[۹].

بیشتر روش‌های ارزیابی HBV-DNA بر اساس PCR amplification است که می‌تواند ۵۰ الی ۲۰۰ واحد بین المللی یا ۲۵۰ الی ۱۰۰۰copies/ml ویروس را تشخیص دهد[۴]. البته برای بررسی HBV-DNA می توان از طریق کمی یا کیفی بهره جست[۱]. چنان چه مشاهده شد بررسی روتین آزمایشگاهی در بیماران همودیالیزی نمی تواند ما را در مورد عفونت مخفی مطمئن سازد[۱۷]. PCR کیفی با حساسیت ۱۰۰۰ کپی درمیلی لیتر با استفاده از ۲ پرایمر Pre-S وcore



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

برای اندازه‌گیری HBV-DNA در سرم بیماران در مطالعات قبلی در ایران استفاده شده است[۱۸]. روش کار گروه ما با حساسیت بیشتر (۱۰۰ تا ۵۰۰ کپی) قبلا ذکر شد. بر این اساس درمطالعه حاضر میزان هپاتیت B مخفی ۳/۷٪ است؛ لذا اگر این عده را به تعداد بیماران هپاتیت B مزمن و شناخته شده اضافه کنیم تعداد آن‌ها به حدود ۲ برابر می‌رسد. یک نفر از افراد به رغم انتظار ما Hbs-Ag مثبت و HBV-DNA منفی داشت. دیده شده میزان Hbs-Ag مثبت بدون HBV-DNA در سرم بیماران دیالیزی در شرایط متفاوت بین ۱۴ تا ۵۸٪ است. ولی سطح بالای ویروس بیش از ۱۰۰ هزار کپی در میلی لیتر فقط در ۶٪ بیماران دیده شده است.

علت پایین بودن تکثیر ویروس(replication) به رغم مهار ایمنی این بیماران، ناشناخته می باشد[۷].

البته مطالعات مختلفی در ایران و جهان برای بررسی هپاتیت B مخفی انجام شده است. عفونت هپاتیت مخفی در مرکز یونان توسط Mina و همکارانش در بیماران نارسایی کلیه پیشرفته، کم و ۰/۹٪ گزارش شده است[۱۳].

در یک مطالعه چند مرکزی در اروپا حتی یک مورد هپاتیت B مخفی در بیماران دیالیزی مشاهده نشد. anti-Hbc بیش از گروه کنترل بوده و با anti-HCV به شدت در ارتباط بوده است که این نشانه ای از راه های مشترک انتقال است. البته در مطالعات مختلف دیگرعفونت هپاتیتB مخفی در بیماران دیالیزی بین صفر تا ۵۸ ٪ گزارش شده است[۱۹]. شیوع ویرمی هپاتیت B در بیماران بالغ همودیالیزی در آمریکای شمالی ۳/۸٪، یعنی ۴ تا ۵ برابر موارد مثبت این ویروس با آزمایشات استاندارد بر اساس آنتی بادی مونوکلونال برای Hbs-Ag بوده است. البته اکثر این بیماران نیزبار(load) کمی از ویروس دارند. با این که عدد ۳/۸ در مقام مقایسه با ۸/۰٪ رقم بالایی است اما به شدت کمتر از میزان موارد مثبت در برخی مطالعات محققین اسپانیایی یا سوئیسی است که تا ۵۸ و ۴۰ در صد گزارش می‌شود[۲۰].

در یک مطالعه چند مرکزی در ایران ۶/۲٪ از بیماران همودیالیزی anti-Hbc مثبت و نیمی از آنان نیز HBV-DNA مثبت داشته اند. البته در یک بررسی از شمال کشور نیزدر ارتباط با ۱۶۰ بیمارهمودیالیزی، هیچ موردی از هپاتیت B مخفی یافت نشده است[۲۱و۲۲]. در کرمان در ۹۰ بیمار همودیالیزی، حتی ۱ مورد نیز HBV-DNA و HbsAg مثبت دربیماران HCV-RNA مثبت و منفی یافت نشده است[۲۳].

به طور کلی میزان عفونت های ویروسی در بیماران دیالیزی در ایران در سال های اخیر کمتر از گذشته است. در پژوهشی از خوزستان که ۲۱۴ بیمار دیالیزی بررسی شده اند ۷/۶٪ این بیماران HCV-Ab مثبت داشته و در۵/۱٪ آنتی ژن هپاتیت B مثبت بوده است[۲۴].

در مطالعه حاضر موارد سرونگاتیو و سروپازیتیو بر مبنای anti-Hbc مشخص شد که در مطالعات قبلی بیماران همودیالیزی درمنابع مختلف به آن اشاره نشده است.

بیماران هپاتیت B مخفی در ۴ مورد سرونگاتیو بوده (anti-Hbc منفی) و لذا به نظر می رسد آزمایش فوق در تشخیص اولیه موارد مخفی کمک کننده نیست و برای تشخیص باید آزمایش HBV-DNA انجام شود زیرا درصورت بالا بودن موارد سروپازیتیو ممکن بود بتوان به عنوان جایگزین آزمایش HBV-DNA از آن بهره جست.

مطالعات مختلف در دنیا آمار کاملا متفاوتی را ارائه می دهند که این نشان از موارد ناشناخته و روش‌های کار متفاوت در این زمینه دارد و مطالعات دقیق تر و روش‌های کار استاندارد را می‌طلبد. علاوه بر روش‌های اندازه‌گیری مسئله گذشت زمان نیز مهم است. شیوع عفونت هپاتیت B در بیمارانی که کمتر از ۵ سال همودیالیز شده‌اند کم است و پس از این مدت، احتمال آن هر سال بالاتر می‌رود[۲۵]. البته هیچ‌کدام از مطالعات ارتباطی بین عفونت مخفی هپاتیت B و میزان بالای آمینوترانسفراز در بیماران کبدی مزمن درزمینه هپاتیت C نشان نداده اند و اختلالات آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا به عفونت مخفی هپاتیت B شایع نیست[۲۶]. چنان چه ذکر شد در این مطالعه نیز آنزیم های کبدی در بیشتر موارد نرمال بوده است و لذا برای تفکیک موارد مخفی از آشکار،



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

ترانس آمینازهای کبدی کمکی به ما نمی‌کنند. البته مثبت شدن HBV-DNA نیز همیشه معادل عفونی بودن فرد یا آزاد شدن ویروس از هپاتوسیت‌ها نیست[۱۵]. نکته مهم این است که انتقال بیمارستانی یک روش شناخته شده در انتقال هپاتیت B دربیماران همودیالیزی است. عوامل خطر شناخته شده ای برای این عفونت دربخش‌های دیالیز ذکر شده‌اند:

- وجود بیمار مبتلا به هپاتیت B دربخش دیالیز
- عدم جدا سازی بیماران مبتلا به هپاتیت B دربخش دیالیز وعدم انجام دیالیز با ماشین‌های جداگانه
- واکسیناسیون به میزان کمتر از ۵۰٪ دربیماران دیالیزی یک بخش[۵].

عفونت هپاتیت B مخفی در بیماران همودیالیزی که بر علیه ویروس هپاتیت B واکسینه شده اند کم‌تر دیده می شود[۱۴]. اما پذیرش کم بیماران برای انجام واکسیناسیون و پاسخ نسبتا کمتر بیماران دیالیزی در ادامه انتقال عفونت هپاتیت B در بخش‌های دیالیز سهیم است اگرچه هپاتیت B مخفی نیز در این میان نقش دارد.

در امریکا میزان anti-Hbs مثبت فقط در ۶۳٪ بیماران دیالیزی دیده شده است و این موید پاسخ ناکافی و پذیرش کم بیماران برای اقدام به واکسیناسیون است[۲۰].

مطالعات محدودی در ایران برای آنتی بادی بر علیه هپاتیت B در بیماران همودیالیزی انجام شده است. از آن جمله مطالعه ای در ارومیه است که نشان می دهد ۳۹/۷٪ غیر ایمن بوده،۴۶٪ ایمنی متوسط (آنتی بادی بین ۱۰ تا ۱۰۰ واحد بین‌المللی) و فقط ۱۴/۸ ٪ آنتی بادی بیش از ۱۰۰ واحد بین المللی داشته اند[۲۷].

بر مبنای مطالعه سازمان انتقال خون در ایران نیز، HCV شایع‌ترین عفونت در افرادی است که تزریق فرآورده مکرر دارند و موارد Hbs-Ag مثبت در این افراد بالا نیست که این خود موید نقش واکسیناسیون است[۲۸].

درنهایت با توجه به عدم ایمنی کافی در بیماران هپاتیت B مخفی در این مطالعه، مسئله ایمن‌سازی بسیار اهمیت می‌یابد و بهترین روش برای کاهش انتقال ویروس، واکسیناسیون بیماران دیالیزی در معرض خطر و کارکنان این بخش‌ها است.

به طور کلی در پژوهش‌ها ما از روش‌های مختلف بررسی هپاتیتB استفاده می‌کنیم اما در شرایط بالینی و در برخورد با بیماران وقتی به دنبال ویرمی با مقادیر پایین هستیم باید محدودیت‌هایی مانند قیمت آزمایشات، محدودیت های تکنیکی و اینکه آیا در بالین می توان از آنها بهره جست یا خیر را مورد توجه قرار دهیم[۹].

تا زمانی که انتقال هپاتیت B مخفی در بخش‌های دیالیز به افراد مستعد یا کارکنان بهداشتی این بخش‌ها مسلم نگردیده است، بررسی با روش PCR یک اقدام مصلحت آمیز است[۲۰].

با توجه به دو برابر شدن موارد هپاتیت B درکل بیماران این مطالعه و هزینه این بررسی ها، مطالعات بیشتری برای لزوم انجام این آزمایشات، فواصل آن‌ها و تعیین راهبرد انتخابی در بیماران هپاتیت B مخفی ضروری است. البته با توجه به تعداد محدود بیماران در این مطالعه، تفسیر آماری نیز باید با احتیاط صورت گیرد. لذا به نظر می رسد مطالعات چند مرکزی و نتیجه گیری صریح از این مورد نیز در کشور ما مورد نیاز است. در نهایت رعایت اصول اولیه بهداشتی و واکسیناسیون در تمام بیمارانی که با خون یا ترشحات مخاطی آنان سر و کار داریم، برای کلیه کارکنان بهداشتی امری ضروری است.

## تقدیر و تشکر

در پایان لازم است از انجمن خیریه حمایت از بیماران کلیوی در قزوین و ریاست محترم آن سرکار خانم اشدری کمال سپاس را داشته باشیم.

## منابع

1. Perrillo R, Nair S. Hepatitis B and D. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Gastrointestinal and liver disease.8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.1647-69.
2. Dienstag, Jules L. Hepatitis B Virus Infection. N Engl J Med; 2008. 359:1486-500.
3. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. Journal of Hepatology; 2008. 48:335-52.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

4. Lok A.S.F, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B, AASLD practice guidelines. Hepatology; 2007. 45: 507-39.
5. Chan TM. Hepatitis B virus and dialysis patients. UpToDate; 2008. 16:2.
6. Fabrizi F, Lunghi G, Martin P. Hepatitis B virus infection in hemodialysis: Recent discoveries. J Nephrology; 2002. 15: 463-8.
7. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient .Semin Dial; 2008. 21: 440-6.
8. Weinbaum C, Lyeria R, Margolis HS.Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings.CDC report.MMWR; 2001. 52: 1-33
9. Br´echot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Br´echot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: Clinically significant or purely "occult"?. Hepatology; 2001. 34:194-203.
10. Franchis R , Hadengue A, Lau GKK, Lavanchy D ,Lok AS, McIntyre N, et al. EASL international consensus conference on hepatitis B. J Hepatol; 2003. 38:533-40.
11. Jorge S, Motta JS, Mello FC, Lago BV, Perez RM, Gomes SA, et al**.** Occult hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. J GastroenterolHepatol; 2010. 25: 101-6.
12. Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. PathologieBiologie; 2010. 58: 254-57.
13. Mina P, Georgiadou SP, Rizos C, Dalekos GN, Rigopoulou EI. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in haemodialysis patients from central Greece**.** World J Gastroenterol; 2010. 16: 225-31.
14. SiagrisD, ChristofidouM, TrigaK, PagoniN, TheocharisGJ, GoumenosD, et al. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection. J Nephrol; 2006. 19: 327-33.
15. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. J Viral Hepat; 2010. 17: 1–15.
16. Goral V, Ozkul H, Tekes S, Sit D, Kadiroglu AL. Prevalence of occult HBV infection in haemodialysis patients with chronic HCV. World J Gastroenterol; 2006. 12: 3420-4.
17. Altindiş M, Uslan I, Cetinkaya Z, Yüksel S, Ciftçi IH, Demirtürk N, et al. Investigation of hemodialysis patients in terms of the presence of occult hepatitis B. MikrobiyolBul; 2007. 2: 227-33.
18. Kaviani MJ, Behbahani B, Mosallaii MJ, Sari-Aslani F, Taghavi SA. Occult hepatitis B virus infection and cryptogenic chronic hepatitis in an area with intermediate prevalence of HBV infection.World J Gastroenterol; 2006. 31: 5048-50.
19. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G, Aucella F, Bisegn S, Mangano S, et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. Aliment PharmacolTher; 2005. 21: 1341-7.
20. Minuk GY, Feng Sun D, Greenberg R, Zhang M, Hawkins K, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a north american adult hemodialysis patient population. Hepatology; 2004. 40: 1072–7
21. Aghakhani A, Banifazl M, Kalantar E, Eslamifar A, Ahmadi F, Razeghi E, et al. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients With isolated hepatitis B core antibody: A multicenter study.TherApher Dial; 2010. 14: 349-53.
22. Mansour-ghanaei F, Sadeghi A, Yousefimashhour M, Joukar F, Besharati S, Khoshsorur M. Occult hepatitis B infection in dialysis patients of Rasht. Govaresh; 2008. 13:12.
23. Arababadi MK, Hassanshahi G, Yousefi H. HBV-DNA in hemodialysis patients infected by HCV. Saudi J Kidney Dis Transpl; 2009. 20: 398-401.
24. Assarehzadegan MA, Shakerinejad G, Noroozkohnejad R, Amini A, Rahim Rezaee SA.Prevalence of hepatitis C and B infection and HCV genotypes among hemodialysis patients in Khuzestan province, Southwest Iran. Saudi J Kidney Dis Transpl; 2009. 20: 681-4.
25. Burdick RA, Bragg-gresham JL, Woods JD, Hedderwick SA, Kurokawa K, Combe C, et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. Kidney International; 2003. 63: 2222-9.
26. Habibollahi P, Safari S, Daryani NE, Alavian SM. Occult hepatitis B infection and its possible impact on chronic hepatitis C virus infection.Saudi J Gastroenterol; 2009. 15:220-4.
27. Khamene ZR, Sepehrvand N. The status of immunity against the hepatitis B virus among vaccinated hemodialysis patients: a single center report from Iran.Saudi J Kidney Dis Transpl; 2007. 18: 547-50.
28. Rezvan H, Abolghassemi H, Kafiabad SA. Transfusion-transmitted infections among multi transfused patients in Iran: a review. Transfus Med; 2007. 1:425-33.

[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]

*Original Article*

# Occult HBV infection in hemodialysis patients in Qazvin

[*]**Sepideh Haghazali, MD**. Gastroentrologist, Melli Bank Hospital, Tehran, Iran (*Corresponding author). sephagh@ams.ac.ir
**Masoomeh AslaniMehr, PhD**. Assistant Professor of Virology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. dr_aslanimehr@yahoo.com
**Maliheh Charkhchian, MD**. Assistant Professor of Nephrology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. dr_charkhchian@yahoo.com
**Safarali Alizadeh-Kavashkoohi, MSc**. Microbiologist, Laboratory of Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. aliz@gmail.com
**Farhad Khabaz, MSc**. Laberatory Specialist, Laboratory of Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. khabf@gmail.com
**Zahra Rajabkhani, MSc**. Laberatory Specialist, Laboratory of Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. rajabz@gmail.com
**Parvin Mehdinejad, BS**. Nurse, Dialysis Part, Buali Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. mehdip@gmail.com.
**Zahra Mohammadi, BS**. Nurse, Dialysis Part, Buali Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. zmoh@gmail.com

## Abstract

**Background**: Hbs-Ag positivity rates in dialysis patients correlate with endemicity in the general population. There is a subset of patients with occult HBV infection that defined as the presence of detectable HBV-DNA by PCR in patients who are negative for Hbs-Ag. We decided to detect the occult HBV cases in our hemodialysis patients.

**Methods**: With support of charity society of renal patients of Qazvin, a cross sectional study was scheduled. We tested all the 134 hemodialysis patients in Buali Hospital of Qazvin university of medical sciences for viral hepatitis B in 1 year period. All the patients were chronic hemodialysis patients. Then Hbc-Ab and Hbs-Ag were detected by ELISA tests. Duplication is considered to have true test results. After completion of this stage, the aliquoted samples were tested for qualitative HBV-DNA (PCR). The positive cases for HBV-DNA were tested again in a referral center to ensure of test results.

**Results**: 43% were female and 57% were male cases. We had 5 positive cases for hepatitis B by ELISA tests (3.7%) that 4 of them were Hbc-Ab and HBV-DNA positive also as expected, although 1 of them had negative test result by PCR test unusually. We detected 4 (3%) another positive PCR test results for HBV that had negative tests for Hbs-Ag, called occult HBV cases. 3 (75%) of these occult cases were Hbc-Ab negative and known as seronegative occult cases. No significant association was found with the duration of hemodialysis, age or sex and HCV positivity in these cases. Age of occult HBV cases was significantly more (p=0.02).

**Conclusion**: As mentioned most of our occult HBV cases were seronegative. It seems that Hbc-Ab detection is not sensitive test in these cases. Segregation of positive HBV cases in hemodialysis units is mandatory and new protocols may be considered to detect the cases for segregation in the future.

**Keywords:** Occult hepatitis B, Renal dialysis, Hepatitis C, Hepatitis B

[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29 ]