

هپاتیت B مخفی در بیماران همودیالیزی در قزوین

*دکتر سپیده حق ازلی: فوق تخصص بیماری‌های گوارش بالغین، بیمارستان بانک ملی، تهران، ایران (*مؤلف مسئول)
 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 کوشکووهی: کارشناس ارشد 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. rabjabz@gmail.com
 بروین 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 پذیرش: ۹۰/۴/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: موارد مثبت Hbs-Ag در بیماران همودیالیزی با Mizan آنديمهik اين عفونت در آن جامعه متناسب است. بيماران Hbs-Ag منفي ke HBV DNA در خون آنان دидеه مى شود مبتلا به هپاتيت B مخفى مى باشند. اين عفونت مخفى ke به آسانى نيز قابل بررسى نيست يكى از عوامل تداوم هپاتيت B در بخش‌های دیالیز است. ما بر آن شدیم تا وجود اين گروه را در بیماران همودیالیزی قزوین بررسى کنیم.

روش کار: با حمایت انجمن خیریه حمایت از بیماران کلیوی يك 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 (بيش از ۳ ماه) بودند. Hbc-Ab, HcV-Ab, Hbs-Ag را با روش ELISA آزمایش کردیم. تست‌ها به صورت تکراری برای اطمینان انجام شدند. سپس نمونه‌های aliquot شده را از نظر HBV-DNA به روش PCR کیفی بررسی نمودیم. موارد مثبت PCR در يك 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٪) مثبت یافت شد ke يك مورد نتيجه PCR منفي داشت. ۵ مورد (۳/۷٪) مثبت HBV-DNA به روش PCR یافت شد ke Hbs-Ag منفي و ۴ بیمار در اين گروه Hbc-Ab نيز منفي بودند ke موارد سرونگاتیو هپاتيت B مخفی تلقی می شوند. ۷/۵٪ بیماران HCV-Ab مثبت داشتند. ارتباط معنی‌داری بين هپاتيت B مخفی و جنس، مدت همودیالیز و تعداد ترانسفوزیون دریافتی، مثبت بودن هپاتيت C و Hbc-Ab یافت نشد. اما موارد مخفی هپاتيت B در افراد مسن‌تر بيشتر بود ($p=0.02$).

نتیجه‌گیری: بيش تر موارد بیماران هپاتيت B مخفی، سرونگاتیو بودند. لذا متأسفانه آزمایش Hbc-Ab به تنهايی کمک کننده نیست. از آنجا ke جداسازی بیماران مبتلا به هپاتيت B در بخش‌های همودیالیز اجباری است باید با بررسی بیشتر، موارد هپاتيت 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 هپاتيت B در بخش‌های دیالیز است.

کلیدواژه‌ها: هپاتيت B مخفی، دیالیز کلیوی، هپاتيت C، هپاتيت B

به فرزند نیز منتقل می شود^(۱). عفونت مزمن هپاتيت B تقریباً ۴۰۰ میلیون نفر را در سراسر دنیا تحت تاثیر قرار داده است و این امر در کشورهای در حال توسعه بیشتر باز است^(۲). خطر ابتلا به سیروز، نارسایی کبدی و هپاتو سلولر کارسینوما در حاملین هپاتيت B بیشتر است. اگر چه بیشتر افراد حامل ویروس به عوارض ذکر شده مبتلا

مقدمه

ویروس هپاتيت B (Hepatitis B virus = HBV) یک ویروس کوچک DNA و متعلق به خانواده Hepadnavirida است. این ویروس از راه پوست و مخاطرات و به وسیله تماس با مایعات آلووده بدن مانند خون به خوبی قابل انتقال است^(۳). از راه پوست، جنسی و از طریق مادر

شده است، از جمله تکثیر کم ویروس در اثر پاسخ‌های ایمنی بیمار یا عفونت‌های دیگر هم‌زمان باعث این شرایط می‌شود. دیگر اینکه عفونت مخفی می‌تواند در نتیجه موتاسیون‌هایی باشد که ظهور آنتی زن ویروس را تحت تاثیر قرار می‌دهد^(۱۱). عفونت مخفی هپاتیت B از نظر بیولوژیک شرایط پیچیده‌ای به حساب می‌آید و از نظر بالینی ممکن است مورد توجه قرار گیرد. این شرایط می‌تواند حاصل تداوم حضور CCC DNA در کبد و مهار (covalently closed circular) ظهور آنتی زن 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 هپاتیت C، نسبت به افرادی که کلیه نرمال و عفونت هپاتیت C داشته‌اند، 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 ۰.۳٪ در امریکا تا ۱.۵٪ در ترکیه و ۰.۲٪ در ایتالیا گزارش شده است. به هر حال این مورد در آسیایی تبارها و امریکاییان آفریقاًی 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 نمونه گیری و بیماری بدخیم بود. از تمام بیماران رضایت کتبی اخذ شد.

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

حاملین هپاتیت B در معرض خطر بوده و بر آورد شده است در سال ۲۰۰ هزار نفر به دلیل سیروز و ۳۰۰ هزار نفر به علت کارسینوم هپاتوسسلولر (Hepatocellular carcinoma=HCC) جان خود را در دنیا از دست می‌دهند.^(۳) در آمریکا عدد این مرگ و میر به ۴۰۰۰ تا ۵۰۰۰ نفر می‌رسد. 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 می‌شود^(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 در بیماران دیالیزی به صورت کافی انجام نشده است. مطالعات بافت شناسی کبد این بیماران، پیشروعی به طرف سیروز را کم و بیش نشان داده است.

در مقایسه با بیماران بدون نارسایی پیشتر فته کلیوی سیر بیماری هپاتیت B در این افراد ممکن است بد تر باشد^(۶). البته سیروز در بیماران دیالیزی در کشورهای صنعتی شایع نیست^(۳) اما مرگ و میر به علت سیروز در دیالیزی‌ها، ۰.۳٪^(۷) بیش از بیماران غیر سیروتیک است^(۷).

قابلیت انتقال HBV از طریق تماس با سطوح محیطی در بین بیماران و کارکنان بخش‌های دیالیزدر مطالعات مختلف دیده شده است^(۸). یکی از عوامل 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 B مخفی با یافتن HBV-DNA در سرمه‌یا کبد و بدون Hbs-Ag قابل شناسایی در سرم تعریف می‌گردد^(۱۰).

این تعریف صرف نظر از دیگر مارکرهای سرولوزیک مانند Hbs-Ab، Hbc-Ab مورد بحث قرار می‌گیرد. علل بسیاری برای این پدیده ذکر

جدول ۱- مشخصات کلی بیماران

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

سانتیگراد با استفاده از کیت استخراج نوکلئیک (High Pure Viral Nucleic Acid - Roche) اسید (HBV-DNA) بر اساس پروتوكل پیشنهادی کیت، استخراج گردید. غلظت و خلوص DNA نمونه های استخراج شده با استفاده از دستگاه Nano Drop (USA) اندازه گیری گردید. ب: واکنش های زنجیره ای پلیمراز (HBV PCR)

با استفاده از کیت (DNA Technology-Russia) و با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (ABI) Applied Biosystem veriti مدل مدل ۵۰۰۰ کپی 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 تأیید قرار گرفت. آزمایش HCV-PCR با روش کیفی و با حساسیت ۳۰۰-۵۰۰ کپی ویروس در هر میلی لیتر انجام شده است. در این کیت ها ۱ IU/ML برابر با ۳ کپی در هر میلی لیتر است.

یافته ها

از کل بیماران که ۱۳۴ نفر بودند ۴۳٪ زن 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 هیچ کدام زن نبودند (موارد هپاتیت HBV-Ab و آشکار). ۴ نفر از این بیماران

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 و در دمای ۸۵-۸۵ 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 (Hepanostica Anti-HBc Uniform- Hbc-Ab Biomerrieux) بررسی شدند تا بتوانیم موارد سرونگاتیو یا سروپاپزیتیو را تشخیص دهیم.

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

الف: جداسازی DNA از نمونه های (DNAExtraction) در مرحله بعدی، از نمونه های نگهداری شده بیماران در دمای ۸۵-۸۵ درجه

جدول ۲- مشخصات بیماران هپاتیت B مخفی

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

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 هپاتیت B مخفی آنتی بادی کافی بر علیه هپاتیت B نداشتند(کمتر از ۱۰ واحد بین المللی).

DNA مثبت بودند که این موضوع قابل انتظار بود. یک نفر از این بیماران HBV-DNA منفی داشت. این فرد مذکور 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 و Hbc-Ab یافت نشد (p=۰/۹۹). میانگین سن ۵ بیمار هپاتیت B مخفی $\pm ۱۶/۴$ سال و ۱۲۹ بیمار دیگر $\pm ۱۶/۲$ سال ± ۶۸ 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 مذکور بودند.

بیماران این بخش بر طبق شواهد مندرج در پرونده ها در ۵۱٪ از نظر آنتی بادی بر علیه هپاتیت

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 فرآورده های 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 می شود اما آزمایش HBS-Ag در آنان منفی است. آن دسته از بیمارانی که آزمایش anti-Hbc و یا anti-Hbs در آنان مثبت است به عنوان سرو پازیتیو و در صورت منفی بودن به نام سرو نگاتیو خوانده می شوند^(۹).

بیشتر روش های ارزیابی HBV-DNA بر اساس PCR amplification است که می تواند ۵۰ الی ۲۰۰ واحد بین المللی یا ۲۵۰ الی ۱۰۰۰ copies/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 رو تین آزمایشگاهی در بیماران همودیالیزی نمی تواند ما را در مورد عفونت مخفی مطمئن سازد^(۱۷). PCR کیفی با حساسیت ۱۰۰۰ کپی در میلی لیتر با استفاده از ۲ پرایمر Pre-S و core

آنان نیز HBV-DNA مثبت داشته اند. البته در یک بررسی از شمال کشور نیز در ارتباط با ۱۶۰ بیمار همودیالیزی، هیچ موردی از هپاتیت B مخفی یافت نشده است^(۲۲, ۲۱). در کرمان در ۹۰ بیمار همودیالیزی، حتی ۱ مورد نیز HBV-DNA و HbsAg HCV-DNA مثبت در بیماران 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٪ آین بیماران HCV-Ab مثبت داشته و در ۱/۵٪ آنتی زن 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 در منابع مختلف به آن اشاره نشده است.

بیماران هپاتیت B مخفی در ۴ مورد سرونگاتیو بوده (anti-Hbc) 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 در صورت بالا بودن موارد سروپازیتیو ممکن بود بتوان به عنوان جایگزین آزمایش HBV-DNA از آن بهره جست.

مطالعات مختلف در دنیا آمار کاملاً متفاوتی را ارائه می دهند که این نشان از موارد ناشناخته و روش های کار متفاوت در این زمینه دارد و مطالعات دقیق تر و روش های کار استاندارد را می طلبد. علاوه بر روش های اندازه گیری مسئله گذشت زمان نیز مهم است. شیوع عفونت هپاتیت B در بیمارانی که کمتر از ۵ سال همودیالیز شده اند کم است و پس از این مدت، احتمال آن هر سال بالاتر می رود^(۲۵). البته هیچ کدام از مطالعات ارتباطی بین عفونت مخفی هپاتیت B و میزان بالای آمینوتранسفراز در بیماران کبدی مزمن در زمینه هپاتیت C نشان نداده اند و اختلالات آنزیم های 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،

برای اندازه گیری 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) قبلاً ذکر شد. بر این اساس در مطالعه حاضر میزان هپاتیت B مخفی ۷/۳٪ است؛ لذا اگر این عده را به تعداد بیماران هپاتیت B مزمن و شناخته شده اضافه کنیم تعداد آنها به حدود ۲ برابر می رسد. یک نفر از افراد به رغم انتظار ما 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 اینمی 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 ۹/۰٪ گزارش شده است^(۲۷).

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 دیگر عفونت هپاتیت B 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 Hbs-Ag بر اساس آنتی بادی مونوکلونال برای HBs-Ag بوده است. البته اکثر این بیماران نیز بار (load) کمی از ویروس دارند. با این که عدد ۳/۸ در مقام مقایسه با ۰/۸٪ رقم بالایی است اما به شدت کمتر از میزان موارد مثبت در برخی مطالعات محققین اسپانیایی یا سوئیسی است که تا ۵۸ و ۴۰ درصد گزارش می شود^(۲۰).

در یک مطالعه چند مرکزی در ایران ۶/۲٪ از بیماران همودیالیزی anti-Hbc مثبت و نیمی از

انتقال ویروس، واکسیناسیون بیماران دیالیزی در معرض خطر و کارکنان این بخش‌ها است. به طور کلی در پژوهش‌ها ما از روش‌های مختلف بررسی هپاتیت B استفاده می‌کنیم اما در شرایط بالینی و در برخورد با بیماران وقتی به دنبال ویروسی با مقادیر پایین هستیم باید محدودیت‌هایی مانند قیمت آزمایشات، محدودیت‌های تکنیکی و اینکه آیا در بالین می‌توان 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^(۱۰).

با توجه به دو برابر شدن موارد هپاتیت B در کل بیماران این مطالعه و هزینه این بررسی‌ها، 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 می‌رسد مطالعات چند مرکزی و نتیجه گیری صریح از این موارد 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

- 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.
- Dienstag, Jules L. Hepatitis B Virus Infection. N Engl J Med; 2008. 359:1486-500.
- 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.

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 در بیماران همودیالیزی است. عوامل خطر شناخته شده ای برای این عفونت در بخش‌های دیالیز ذکر شده‌اند:

- وجود بیمار مبتلا به هپاتیت B در بخش دیالیز
- عدم جدا سازی بیماران مبتلا به هپاتیت B در بخش دیالیز و عدم انجام دیالیز با ماشین‌های جداگانه
- واکسیناسیون به میزان کمتر از ۵۰٪ در بیماران دیالیزی یک بخش^(۱۶).

عفونت هپاتیت B مخفی در بیماران همودیالیزی که بر علیه ویروس هپاتیت B واکسینه شده اند کمتر دیده می‌شود^(۱۷). اما پذیرش کم بیماران برای انجام واکسیناسیون و پاسخ نسبتاً 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^(۱۰).

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 می‌دهد ۳۹٪ غیر ایمن بوده، ۴۶٪ ایمنی متوسط (آنتی بادی بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ بین‌المللی) و فقط ۱۴٪ آنتی بادی بیش از ۱۰۰ واحد بین‌المللی داشته اند^(۲۸).

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).

در نهایت با توجه به عدم ایمنی کافی در بیماران هپاتیت B مخفی در این مطالعه، مسئله ایمن‌سازی بسیار اهمیت می‌باید و بهترین روش برای کاهش

- infection. *World J Gastroenterol*; 2006. 31: 5048-50.
19. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G, Aucella F, Bisegna S, Mangano S, et al. Occult hepatitis B virus infection in dialysis patients: a multicentre survey. *Aliment Pharmacol Ther*; 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, Khoshnor 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.
 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, Mosallai MJ, Sarı-Aslani F, Taghavi SA. Occult hepatitis B virus infection and cryptogenic chronic hepatitis in an area with intermediate prevalence of HBV

Occult HBV infection in hemodialysis patients in Qazvin

***Sepideh Haghazali, MD.** Gastroenterologist, 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. Laboratory Specialist, Laboratory of Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. khabf@gmail.com
Zahra Rajabkhani, MSc. Laboratory 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