

دارای رتبه علمی - پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی

سرواییدمیولوژی ویروس هپاتیت E در بیماران همودیالیزی شهرستان گرگان

علیرضا تهمتن

دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی،

کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم

پزشکی گلستان، گرگان، ایران

عبدالوهاب مرادی

استاد ویروس شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

امیر قائمی

استادیار ویروس شناسی، مرکز تحقیقات بیماری

های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی

گلستان، گرگان، ایران

میشار کلیشادی

کارشناس ارشد ویروس شناسی، مرکز تحقیقات

بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی

گلستان، گرگان، ایران

هادی غفاری

دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی،

کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم

پزشکی گلستان، گرگان، ایران

پژمان هاشمی

کارشناسی علوم آزمایشگاهی، کمیته تحقیقات

دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی

گلستان، گرگان، ایران

علیجان تیرانی

استادیار ویروس شناسی، مرکز تحقیقات بیماری

های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی

گلستان، گرگان، ایران

نویسنده مسئول: علیجان تیرانی

تلفن: ۰۹۱۱۲۷۳۳۳۲۱

پست الکترونیک: alijant@yahoo.com

آدرس: مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی، دانشگاه

علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

دریافت: ۹۱/۵/۲۳

ویرایش پایانی: ۹۱/۱۲/۱۴

پذیرش: ۹۱/۱۲/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: هپاتیت E یکی از شایع ترین عفونت های ویروسی در بزرگسالان می باشد. این عفونت در زنان باردار و افراد دریافت کننده پیوند دارای اهمیت است. اگرچه انتقال ویروس هپاتیت E بیشتر از طریق مدفوعی-دهانی می باشد، به تازگی گزارش هایی مبنی بر انتقال این ویروس از راه خون منتشر شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی سرواییدمیولوژیک ویروس هپاتیت E در بیماران همودیالیزی شهرستان گرگان می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی ۱۵۰ بیمار دیالیزی از بیمارستان پنج آذر شهرستان گرگان به روش سرشماری وارد مطالعه شدند. بررسی آنتی بادی بر علیه HEV به روش الایزا انجام شد.

یافته ها: از ۱۵۰ بیمار مورد مطالعه، ۶ نفر (۴ درصد) از نظر آنتی بادی بر علیه HEV مثبت بودند. ارتباط معنی داری بین افراد آنتی HEV مثبت و سن، جنس، قومیت، زمان شروع دیالیز و تعداد دیالیز در یک هفته وجود نداشت ($p > 0.05$)

نتیجه گیری: مطالعه حاضر اولین گزارش از وجود هپاتیت E در بیماران دیالیزی منطقه بوده و نشان دهنده فراوانی کمتر ویروس هپاتیت E در افراد همودیالیزی در مقایسه با زنان باردار و سنین باروری در منطقه است.

واژگان کلیدی: هپاتیت E، همودیالیز، الایزا، گرگان

آدرس مقاله:

تهمتن ع ر، مرادی ع، قائمی ا، کلیشادی م، غفاری ه، هاشمی پ، تیرانی ع " سرواییدمیولوژی ویروس هپاتیت E در بیماران همودیالیزی شهرستان گرگان "مجله علوم آزمایشگاهی، تابستان ۱۳۹۲، دوره هفتم (شماره ۲): ۱۳-۱۷

مقدمه

هپاتیت E نوعی بیماری ویروسی است که از طریق دهان منتقل می شود. ویروس عامل آن در سال ۱۹۸۸ شناخته شده است. این ویروس از خانواده کلسی ویروس ها بوده که دارای ژنوم RNA تک رشته ای پلاریته مثبت و یکپارچه می باشد. اندازه ژنوم آن ۷/۴ تا ۸/۳ kb است. این ویروس پوشش ندارد و نسبت به عوامل محیطی تا حدودی مقاوم می باشد (۱). دوره کمون هپاتیت E، ۱۵ تا ۶۰ روز می باشد و در اغلب موارد به شکل بدون علامت بالینی، تظاهر نموده و علائم همراه با زردی در این بیماران نظیر سایر هپاتیت های کلاسیک بوده ولی شیوع تب، آرترالژی و کلاستاز در هپاتیت E بیشتر است (۱). اگر چه هپاتیت E بیماری خفیفی است ولی می تواند به فرم شدید ظاهر شده و میزان مرگ و میر بالایی داشته باشد. به تازگی گزارش هایی مبنی بر ایجاد هپاتیت مزمن توسط این ویروس به ویژه در دریافت کنندگان پیوند منتشر شده است. به علت اینکه بیماران همودیالیزی از داوطلبان پیوند هستند در این افراد اهمیت بیشتری دارد. (۴،۳) در مقایسه با سایر هپاتیت های ویروسی، هپاتیت E در زنان باردار و به ویژه در سه ماهه سوم بارداری در ۲۰-۲۵ درصد موارد موجب مرگ مادران می گردد (۵) ویروس هپاتیت E در سراسر جهان یافت شده است ولی در آسیای مرکزی و جنوب غربی آسیا نسبت به سایر مناطق دنیا شیوع بیشتری دارد. (۱) این بیماری در کشورهای صنعتی به صورت تک گیر (۳-۰٪) و در کشورهای در حال توسعه به صورت همه گیر (۲۴/۵-۷/۲٪) شیوع دارد. تاکنون اپیدمی این ویروس در هند، پاکستان، نپال، برمه، شمال آفریقا و مکزیک گزارش شده است. بزرگترین اپیدمی در شمال غربی چین اتفاق افتاده است که حدود ۱۰۰ هزار نفر را به این بیماری مبتلا کرده است. (۲) اولین اپیدمی در ایران در سال ۱۳۶۹ در کرمانشاه و دومین اپیدمی در استان چهارمحال بختیاری در سال ۱۳۷۱ گزارش شده است. (۳) شیوع هپاتیت E در ایران بین ۲/۳ تا ۱۰ درصد گزارش شده و همچنین در مطالعات صورت گرفته در گرگان شیوع هپاتیت E در بین زنان باردار ۷/۳ درصد و در بین زنان سنین

باروری ۶/۳ درصد گزارش شده است. (۶،۷) شیوع این ویروس در بیماران همودیالیزی در ایران ۷/۴ درصد می باشد. (۳) انتقال ویروس HEV بیشتر از طریق مدفوعی- دهانی می باشد اما این ویروس می تواند از طریق حیوان به انسان و همچنین از مادر آلوده به نوزاد منتقل شود. (۸) مطالعات صورت گرفته در بیان ارتباط بیماری مزمن همودیالیزی و ویروس هپاتیت E نشان دهنده شیوع متفاوت این ویروس در بین بیماران دیالیزی نسبت به افراد سالم می باشد که این فرضیه را ایجاد می کند که خون های اهدایی آلوده می تواند یکی از عوامل پخش ویروس در یک منطقه و ایجاد اندمی و نشان دهنده راه احتمالی دیگر در انتقال ویروس می باشد. همچنین در مطالعات صورت گرفته مشخص شده طول مدت دیالیز، افزایش دفعات دیالیز و سابقه تزریق خون با میزان آلودگی بیماران دیالیزی به ویروس هپاتیت E را بیان نموده اند. (۹،۱۰) جهت تشخیص هپاتیت E، وجود IgM ضد ویروس هپاتیت E و عیار بالای IgG ضد این ویروس کمک کننده می باشد که به روش Elisa و Western blot انجام می شود همچنین روش های دیگری همچون ایمونوفلورسانس و RT-PCR نیز در تشخیص این عفونت کاربرد دارد. به نظر می رسد روش الیزا جهت غربالگری راحت تر و عملی تر از بقیه روش ها باشد. (۶) هدف از انجام این مطالعه بررسی سرواپیدمیولوژی HEV در بین بیماران همودیالیزی در شهرستان گرگان بود. این مطالعه مطالعه می تواند در برنامه های کنترلی و مدیریت بیماری مورد بهره برداری قرار گیرد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی - تحلیلی بر روی ۱۵۰ بیمار دیالیزی بیمارستان پنج آذر شهرستان گرگان انجام شد متغیرهای فردی مانند سن، جنس، قومیت، زمان شروع دیالیز و تعداد دیالیز در یک هفته در پرسشنامه جمع آوری شد و پس از اخذ رضایت کتبی از هر بیمار پنج میلی لیتر خون گرفته شد. سرم ها جدا و تا زمان انجام آزمایش نمونه ها در ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. بررسی آنتی بادی توتال (IgM و

یافته ها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی ۱۵۰ بیمار دیالیزی مراجعه کننده به بیمارستان پنج آذر شهرستان گرگان از نظر وجود یک هفته وجود نداشت ($P>0.05$). در مجموع در این مطالعه ۶ نفر (۴٪) دارای آنتی بادی علیه ویروس هپاتیت E بودند که ۴ نفر مرد و ۲ نفر زن می باشند که از نظر آماری اختلاف معناداری را از نظر جنس و HEV آنتی بادی مثبت بودن نشان نمی دهند ($P=0.37$). میانگین مدت زمان شروع

(IgG) علیه HEV به روش الیزا (کیت DIAPRO) انجام شد. ویژگی این کیت بیش از ۹۹/۵ درصد و حساسیت آن ۱۰۰ درصد می باشد. آنالیز آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS(ver.16) انجام شد. برای نتیجه گیری از محاسبات آماری از آزمون کای دو استفاده شد. در صورت نیاز، میانگین ها با آزمون ANOVA سنجیده شدند و در تمامی موارد مرز معنی داری بر روی $P<0.05$ قرار داده شد.

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیرهای مورد مطالعه در بیماران همودیالیزی شهرستان گرگان

p-value	HEV(-) n=۱۴۴ (۱۰۰٪)	HEV(+) n=۶ (۱۰۰٪)	متغیر
جنس بیمار			
.۳۷	۷۰ (۶۱/۴۸٪)	۴ (۶۶/۶۶٪)	مرد
	۷۴ (۵۱/۳۹٪)	۲ (۳۳/۳۴٪)	زن
قومیت بیمار			
.۷۳	۱۲۴ (۸۶/۱۱٪)	۴ (۶۶/۶۶٪)	فارس
	۲۰ (۱۳/۸۸٪)	۲ (۳۳/۳۴٪)	ترکمن
گروه سنی بیمار (سال)			
.۹۶	۱۴ (۹/۷۱٪)	۰	۳۰>
	۱۱ (۷/۶۴٪)	۱ (۱۶/۶۶٪)	۴۰-۳۱
	۲۱ (۱۴/۶٪)	۲ (۳۳/۳۴٪)	۵۰-۴۱
	۴۸ (۳۳/۳۳٪)	۳ (۵۰٪)	۶۰-۵۱
	۲۴ (۱۶/۶۶٪)	۰	۷۰-۶۱
	۲۶ (۱۸/۰۶٪)	۰	۷۰<
	تعداد دیالیز در هفته (دفعه)		
.۹۵	63(%43.75)	۲ (۳۳/۳۴٪)	۲
	81 (%56.25)	۴ (۶۶/۶۶٪)	۳
۰/۰۵۶	۱/۰۸	۴/۰۴	مدت زمان دیالیز (سال و ماه)

۷۴ نفر و تعداد بیماران زن ۷۶ نفر بود. ارتباط معنی داری بین افراد آنتی HEV مثبت و سن، جنس، قومیت، زمان شروع دیالیز و تعداد دیالیز آنان در مثبت ۳ نوبت دیالیز داشتند ولیکن اختلاف معنی دار بین میزان فراوانی آنتی بادی علیه ویروس هپاتیت E و تعداد دیالیز در هر هفته از نظر آماری موجود نبود ($P=0.95$). جدول ۱ بیان کننده اطلاعات و نتایج مطالعه در افراد HEV مثبت و منفی می باشد.

دیالیز برحسب سال و ماه در بیماران دارای آنتی بادی بر علیه ویروس ۴/۰۴ می باشد که در مقایسه با سایر بیماران که ۱/۰۸ می باشد قابل توجه است ولی از نظر آماری اختلاف معناداری از نظر طول مدت دریافت خون و وجود آنتی بادی بر علیه HEV مشاهده نشد ($P=0.056$). تمامی بیماران در هر هفته ۲-۳ نوبت دیالیز انجام می دادند که عمدتاً موارد بر روی ۰/۰۵ $P<0.05$ قرار داده شد. آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت E مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد بیماران مرد

بحث

هپاتیت E از نقطه نظر اپیدمیولوژیک عامل عمده موارد هپاتیت حاد در کشور های در حال توسعه با شرایط بهداشتی پائین بوده و از جمله بیماری هائی است که الگوی اپیدمیولوژیک آن در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه متفاوت می باشد. (۱۲) شیوع این ویروس در نقاط مختلف دنیا (یونان، اسپانیا، تایوان، عربستان سعودی، بلژیک، ژاپن، برزیل و سوئد) از ۳/۹- درصد در جمعیت عمومی و ۳۱-۰ درصد در جمعیت بیماران دیالیزی گزارش شده که در هنگام اپیدمی عفونت فراوانی بیشتری را نیز نشان می دهد. اگر چه میزان مرگ در جمعیت عمومی حدود ۱ درصد می باشد ولیکن این میزان در افراد دیالیزی و به ویژه زنان باردار تا حدود ۳۰ درصد نیز گزارش گردیده است. (۱۲) مطالعات صورت گرفته در مناطق مختلف ایران شیوع هپاتیت E را در همین محدوده گزارش نموده اند و همه گیری هایی از این عفونت به ویژه در غرب کشور همراه با مرگ و میر ارائه شده است (۱۳). به نظر می رسد سرواپیدمیولوژی هپاتیت E در بیماران دیالیزی تابعی از شیوع آن در جمعیت سالم آن جامعه می باشد (۳). در این مطالعه که اولین گزارش از فراوانی نسبی آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت E در بیماران همودیالیزی شهرستان گرگان در مقابل معدود مطالعات انجام شده در ایران می باشد ۴ درصد از بیماران آنتی بادی در مقابل این ویروس را نشان دادند. اگر چه مطالعه فراگیری در جمعیت عمومی منطقه صورت نگرفته است ولیکن فراوانی نسبی بدست آمده در این مطالعه از فراوانی نسبی گزارش شده در بین زنان باردار (۷/۳ درصد) و زنان سنین باروری (۶/۳ درصد) در مطالعات اخیر صورت گرفته در منطقه کمتر می باشد. (۶،۷) ضمناً فراوانی بدست آمده در این مطالعه از تنها گزارش یافت شده از ایران که فراوانی نسبی ۷/۴ درصد را در جمعیت بیماران دیالیزی بوده کمتر می باشد (۳). این در حالیست که نتایج بررسی حاضر تقریباً معادل داده های حاصل از مطالعه عربستان سعودی و نزدیک به فراوانی نسبی گزارش شده از بسیاری از کشورهای اروپائی می باشد (۳). به نظر می رسد احتمالاً

تفاوت جامعه مورد مطالعه، نحوه انتخاب نمونه و سن افراد مورد مطالعه دلیل اختلاف در میزان فراوانی آنتی بادی در مقابل هپاتیت E می باشد ضمن آنکه اطلاعات جدید در خصوص تنوع راههای انتقال ویروس از جمله حیوانات و انتقال خون و متغیرهای بررسی شده در مطالعات متفاوت نیز در گزارش میزان شیوع عفونت موثر است. (۱۴) ریسک فاکتورهای متعددی در رابطه با میزان شیوع عفونت و بیماران دیالیزی همانند سایر بیماریهای گوارشی مطرح است که بعضاً ممکن است ارتباط معنی داری را نشان داده یا نداده باشند. از جمله این عوامل سن، تحصیلات، انتقال خون و عفونت های همراه مانند هپاتیت B و C می باشد که در بررسی های کشورهای مختلف مورد توجه بوده و ارتباط معنی دار آنها مورد تاکید قرار گرفته و یا مورد اختلاف جدی بوده است. (۳) رابطه ای بین سایر عوامل مثل سن و تحصیلات و از جمله جنس ملاحظه نگردید. گر چه در مطالعه ای در یونان میزان موارد آلودگی به هپاتیت E به طور معنی داری در زنان بیشتر از مردان گزارش شده است و لیکن در مطالعه حاضر همانند بیشتر گزارشات میزان موارد مثبت در مردان بیشتر از زنان بوده ولیکن رابطه معنی داری ملاحظه نشد. (۱۵) از موارد قابل ملاحظه در مطالعه حاضر به جهت تنوع قومیتی در منطقه مشاهده اکثریت موارد مثبت در قوم فارس می باشد که بدلیل محدود بودن حجم نمونه از نظر آماری معنی دار نبوده و قابل تفسیر نمی باشد. از دیگر عوامل مهم در ارتباط ویروس هپاتیت E با بیماران دیالیزی طول مدت دیالیز و تعداد دیالیز می باشد که در این مطالعه نیز مثل سایر مطالعات به نظر می رسد بین تعداد موارد مثبت HEV و مدت شروع دیالیز و تعداد دیالیز در هفته با آنتی بادی بر علیه ویروس ارتباط وجود دارد. اغلب موارد مثبت گزارش شده در بیمارانی بود که چندین سال از شروع دیالیز آنان می گذرد و در طول هفته سه نوبت دیالیز انجام می دادند. اما این ارتباط از نظر آماری معنی داری نبود که نیازمند مطالعه بیشتر در حجم بالاتری از نمونه می باشد.

نتیجہ گیری

از افراد در معرض خطر با توجہ بہ فراوانی بدست آمدہ و اندمی بودن بیماری در منطقہ ضروری می باشد.

تشکر و قدردانی

این مقالہ نتیجہ طرح تحقیقات دانشجویی می باشد کہ در کمیٹہ تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بہ تصویب رسیدہ و اجرا گردید.

بہ نظر می رسد با توجہ بہ ویژگی های فیزیولوژیک و نیازهای خاص بیماران مبتلا بہ نارسایی کلیوی و دیالیزی و امکان منتهی شدن وضعیت این بیماران بہ دریافت کلیہ و عدم وجود و امکان درمان ہپاتیت E لزوم انجام بررسی های جامع و پیگیرانہ این بیماران در جہت تدوین برنامه های پیشگیری و کنترل عفونت و تشخیص بہ موقع در این گروہ

References

1. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. *Molecularbiology and pathogenesis of hepatitis E virus*. J Biosci. 2008; 33(4): 451-64.
2. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. *Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecaloral route*. Intervirology. 1983; 20(1): 23-31.
3. Taremi M, Khoshbaten M, Gachkar L, EhsaniArdakani MJ, Zali M. *Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients: A seroepidemiological survey in Iran*. BMC Infectious Diseases. 2004; 5(1): 36-38.
4. Uçar E, Cetin M, Kuvandik C, Helvaci MR, Güllü M, Hüzmeli C. *Hepatitis E virus seropositivity in hemodialysis patients in Hatay province, Turkey*. Mikrobiyol Bul. 2009 ; 43(2): 299-302.
5. Saffar MJ, Farhadi R, Ajami A, Khalilian AR, Babamahmodi F, Saffar H. *Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in 2-25-yearolds in Sari district, Islamic Republic of Iran*. East Mediterr Health J. 2009; 15(1): 136-142.
6. Tabarraei A, Moradi A, Rodgari D, Javid N, Bakhshandeh Nosrat S. *Anti-Hepatitis E Virus seroprevalence in pregnant women, in Gorgan, Iran, North East of Caspian Sea*. International Conference on Life Science and Technology. 2011; 162-164.
7. Moradi A, Besharat S, Minaiifar MM, Roshandel G, Tabaraii A. *Seroepidemiologic assessment of hepatitis E virus in women of reproductive age, Gorgan*. Zahedan journal of research in medical sciences. 2010; 12(1).
8. Kamar N, Mansuy J, Esposito L, Legrand- Abravanel F, Peron JM, Durand D, et al. *Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient*. Am J Kidney Dis. 2005; 45(1): 193-196.
9. Dalekos G, Zervou E, Elisaf M, Germanos N, Galanakis E, Bourantas K, et al. *Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: increased prevalence in an hemodialysis unit*. Transfusion. 1998; 38(6): 589-95.
10. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, et al. *Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion*. J Med Virol. 2004; 74(4): 563-572.
11. Stefanidis I, Zervou EK, Rizos C, Syrganis C, Patsidis E, Kyriakopoulos G, et al. *Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: an epidemiological survey in central Greece*. Int J Artif Organs. 2004; 27(10): 842-7.
12. Sylvan SP, Jacobson SH, Christenson B. *Prevalence of Antibodies to Hepatitis E Virus Among Hemodialysis Patients in Sweden*. J Med Virol. 1998; 54(1): 38-43.
13. Hosseini-Moghaddam SM, Zarei A, Alavian SM, Mansouri M. *Hepatitis E Virus Infection: A General Review with a Focus on Hemodialysis and Kidney Transplant Patients*. Am J Nephrol. 2010; 31(5): 398-407.
14. Fabrizi F, Lunghi G, Bacchini G, Corti M, Pagano A, Locatelli F. *Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients: a seroepidemiological survey*. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12(1): 133-136.
15. Psychogiou M, Vaindirli E, Tzala E, Voudiclaris S, Boletis J, Vosnidis G, et al. *Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. The Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis*. Nephrol Dial Transplant. 1996 ;11(6): 1093-5.