

## مقاله اصلی

# بررسی شیوع مارکرهای سرولوژیک هپاتیت جی در بیماران همودیالیزی و هموفیلی مشهد

تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۲۸

### خلاصه

#### مقدمه

ویروس هپاتیت جی یک ویروس RNA دار است. شایع ترین راه انتقال آن از طریق خون می باشد. هدف از این مطالعه بررسی شیوع سابقه تماس با ویروس هپاتیت جی در بین بیماران همودیالیزی و هموفیلی مشهد است.

#### روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی و در بیمارستان قائم مشهد در سال ۱۳۸۸ انجام شد. در مجموع ۱۳۲ بیمار تحت همودیالیز و ۱۰۱ بیمار هموفیلی در مطالعه شرکت کردند. وجود پروتئین E<sub>2</sub> ضد ویروس هپاتیت جی (anti-E<sub>2</sub>) (anti-HGV envelope protein E<sub>2</sub>) در سرم تمام شرکت کنندگان به روش الیزا بررسی شد. وجود این پروتئین در سرم نشان دهنده سابقه تماس با ویروس هپاتیت جی است. همچنین همه شرکت کنندگان از جهت وجود HBS Ag (Hepatitis B surface antigen) و HCV-Ab (hepatitis C antibody) بررسی شدند و تستهای کارکرد کبدی از جمله ALT (alanine aminotransferase)، AST (Aspartat aminotransferase) و ALP (alkaline phosphatase) نیز در سرم آنها اندازه گیری شد. داده های مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های آماری تی دانشجویی و کای اسکوئر تجزیه و تحلیل شد.

#### نتایج

در مجموع هیچکدام از بیماران همودیالیزی و هموفیلی دارای آنتی بادی E<sub>2</sub> (anti-E<sub>2</sub>) در سرم خود نبودند. ۸۴/۱٪ بیماران همودیالیزی و تمام بیماران هموفیلی سابقه دریافت فرآورده های خونی داشتند.

#### نتیجه گیری

میزان سابقه تماس با ویروس هپاتیت جی در بین بیماران هموفیلی و همودیالیزی این مطالعه (۰٪) بود. لذا در حال حاضر اسکرینینگ این بیماران از لحاظ وجود HGV Ab در مشهد ضروری به نظر نمی رسد.

**کلمات کلیدی:** آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت جی، همودیالیز، هموفیلی ویروس هپاتیت جی

**بی نوشت:** این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

<sup>۱</sup> محمد جواد مجاهدی  
<sup>۲</sup> سمانه اسفندیاری  
<sup>۳</sup> علی پوراکیب\*  
<sup>۴</sup> مریم حامی  
<sup>۵</sup> هوشنگ رفعت پناه

۱- استاد گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۲- دستیار تخصصی گروه طب کار، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۳- دستیار فوق تخصصی گوارش و کبد بالغین، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۴- دانشیار گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۵- دانشیار ایمنولوژی، مرکز تحقیقات ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\* مشهد: بیمارستان قائم، دفتر گروه داخلی  
تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۰۰۰۰-۹۸

Email: ali\_pourakbar@yahoo.com

## مقدمه

هپاتیت حاد ویروسی یک عفونت سیستمیک با درگیری کبد است. تاکنون تصور بر این بوده است که تقریباً همه انواع هپاتیت های ویروسی از یکی از ویروسهای ذیل ایجاد می شوند: ویروس هپاتیت A (HAV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس هپاتیت D (HDV) و ویروس هپاتیت E (HEV). اگرچه ویروس هپاتیت C در سال ۱۹۸۹ و ویروس هپاتیت E در سال ۱۹۹۰ شناخته شدند، اما هنوز انواعی از هپاتیت با یک عامل ناشناخته به خصوص بعد از ترانسفوزیون خون و همودیالیز بروز می کرد که عامل ایجادکننده آن چیزی بجز ویروسهای هپاتیت A، B، C، D، E بود.

در سال ۱۹۹۰ نتایج یک مطالعه نشان داد که در بین بیماران همودیالیزی مزمن، ۳-۴٪ دارای افزایش پارانشیمال تستهای کبدی با طرح هپاتیت بودند ولی آنتی بادی علیه ویروسهای شناخته شده در سرم آنها منفی بود (۱).

در سال ۱۹۹۵ دو گروه تحقیقاتی متفاوت یک ویروس جدید را گزارش کردند و آن را مسئول هپاتیت های ناشناخته معرفی کردند و نام آن را ویروس هپاتیت جی (HGV) یا (HGB Virus) نامیدند (۲-۴). تحقیقات بعدی توانایی این ویروس را در انتقال از راه خون نشان دادند (۱۴). ویروس هپاتیت جی و ویروس هپاتیت C جزء ویروسهای دارای RNA هستند و متعلق به گروه فلاوی ویریده<sup>۱</sup> می باشند.

مطالعات اپیدمیولوژیک شیوع بالاتر ویروس هپاتیت سی را در بین بیمارانی که از محصولات خونی استفاده کرده اند، نشان داد. گروه های پرخطر جهت هپاتیت سی شامل افرادی هستند که فراورده های خونی به صورت مکرر دریافت می کنند از جمله بیماران هموفیلی، همودیالیزی و تالاسمیک و ... همچنین معتادان تزریقی، دریافت کنندگان پیوند، و افراد با شریک جنسی متعدد و نیز نوزادان متولد شده از مادران دارای هپاتیت سی نیز جزء گروه های پرخطر می باشند (۵-۷). از آنجا که مدارک کمی در مورد شیوع هپاتیت جی در ایران در دست می باشد، و از آنجا که مشابهات ساختمانی و نیز مشابهت در روش انتقال خونی

بین ویروس هپاتیت C و ویروس هپاتیت G موجود است شیوع هپاتیت جی در دو گروه که ریسک بالایی جهت داشتن سابقه تماس با این ویروس را دارند یعنی بیماران همودیالیزی و هموفیلی، مورد بررسی قرار گرفت (۱۱، ۱۷، ۱۹).

## روش کار

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۸ بر ۱۰۱ بیمار مرد با هموفیلی در خراسان رضوی، خراسان جنوبی و خراسان شمالی و ۱۳۲ بیمار تحت همودیالیز شامل ۶۲ مرد (۴۷٪) و ۷۰ زن (۵۳٪) در بیمارستانهای مشهد شامل: بیمارستان امام رضا، بیمارستان هاشمی نژاد، بیمارستان قائم و بیمارستان امام زمان انجام شد.

اطلاعات دموگرافیک شامل: جنس، سن، سابقه ترانسفوزیون خون، هپاتیت و ... در مورد هر بیمار در غالب یک پرسشنامه جمع آوری شد. پس از اندازه گیری ALP، SGPT، SGOT، پلاسما در دمای ۸۰<sup>o</sup>C- ذخیره سازی شد. هر بیمار که وارد مطالعه شد از جهت Hcv Ab و HBS Ag و HTLV<sub>1</sub> Ab

HIV Ab نیز بررسی شد و نتایج در پرسشنامه ثبت گردید. در نهایت همه نمونه ها از جهت وجود anti-E<sub>2</sub> با روش الیزا جهت بررسی تماس با ویروس هپاتیت جی، آزمایش شدند.

کیت های مورد استفاده با استفاده از نمونه های سرم مثبت قطعی، و منفی قطعی تهیه شده از تهران در آزمایشگاه ایمنولوژی بیمارستان قائم به صورت blind راستی آزمایی شدند که در ۱۰۰٪ موارد صحت عملکرد کیت ها تأیید گردید. داده های مطالعه در SPSS ver.16 وارد شد و توسط تستهای chi-square and t تحلیل شد. p-Value <0.05 به عنوان معیار معنی دار بودن روابط در نظر گرفته شد.

## نتایج

میانگین سنی بیماران همودیالیزی و هموفیلی به ترتیب ۴۹/۷+۱۶/۶ و ۲۸/۸+۱۲/۷ بود. هیچکدام از بیماران anti-E<sub>2</sub> مثبت نبودند. شیوع آنتی بادی HCV و آنتی ژن HBS در بیماران همودیالیزی ۸/۳٪ بود. در صورتی که این نسبتها در بیماران هموفیلی به ترتیب ۴۱/۶٪ و ۰٪ بود. رابطه معنی داری بین مثبت شدن HCV-Ab با ازدواج، شغل، جنس، سطح تحصیلات، سابقه اعتیاد و ایکنتر مشاهده نشد.

<sup>1</sup> Flaviviradae

## جدول ۱ - نتایج آزمایش تستهای کبدی

نوع آزمایش	بیماران هموفیلی		بیماران همودیالیزی	
	مقادیر طبیعی	مقادیر غیر طبیعی	مقادیر طبیعی	مقادیر غیر طبیعی
ALP	۵/۴۸	۵۱/۵	۷/۴۱	۳/۵۸
ALT	۱/۱۰	۹/۸۹	۳/۵	۷/۹۴
AST	۱/۸	۹/۹۱	۶/۱۰	۸۹

ALP, alkaline phosphatase; ALT, Alanine amino Transferase; AST, Aspartate amino Transferase

همه هموفیلی ها و ۸۴٪ همودیالیزی ها سابقه ترانسفوزیون خون یا ترکیبات خونی داشتند.

۳۳٪ از همودیالیزی ها بی سواد بودند، این میزان در هموفیلی ها به طور معنی داری پائین تر بود ( $P < 0/001$ ). این امر تاکید مجددی بر لزوم بالابردن سطح اطلاعات بهداشتی افراد بی سواد است. چراکه با رعایت توصیه های بهداشتی درمانی میتوان از بروز بسیاری از موارد نارسایی کلیه منجر به دیالیز جلوگیری کرد یا حداقل آن را به تاخیر انداخت.

همانطور که در جدول شماره ۱، مقادیر آزمایش تستهای کبدی نشان داده می شود، در هیچکدام از تستهای کبدی انجام شده، مقایسه میزان غیر نرمال بودن آنزیمها در بین دو گروه همودیالیزی و هموفیلی معنی دار نبود.

البته باید توجه داشت که بین مثبت بودن HCV Ab و غیرطبیعی بودن تستهای کبدی ارتباط معنی دار وجود داشت ( $p < 0/01$ ). به طور معنی دار، شیوع HBSAg در بیماران همودیالیزی بالاتر از بیماران هموفیلی بود ( $p < 0/01$ ) در حالی که مثبت بودن HCV Ab در بین بیماران هموفیلی بیشتر از بیماران همودیالیزی بود ( $p < 0/001$ ).

## بحث

خون و فراورده های خونی، همودیالیز مزمن طولانی، و مصرف وریدی دارو و مواد به عنوان ریسک فاکتورهای مهم انتقال بسیاری از بیماریهای عفونی، در بیماران همودیالیزی و هموفیلی شناخته شده اند (۸).

همچنین هپاتیت ویرال در کشورهای در حال توسعه، همچنان به عنوان یک مشکل در بیماران تحت همودیالیز مزمن مطرح است (۹). هپاتیت جی برای اولین بار حدود ۲۰ سال قبل شناخته شد

(۱۰). هپاتیت جی می تواند به راههای مختلفی به خصوص از طریق ترانسفوزیون خون، منتقل شود. بنابراین بیماران با هموفیلی، بیماری مزمن کلیه، تالاسمی و سایر بیماریهای وابسته به دریافت خون و فرآورده های آن در ریسک عفونت با ویروس هپاتیت جی می باشند (۱۱).

مطالعات زیادی شیوع هپاتیت جی را در نقاط مختلف جهان در بین بیماران هموفیلی، همودیالیزی و تالاسمیک گزارش کرده اند، اما مدارک کمی در مورد شیوع هپاتیت جی در ایران در دست می باشد (۱۱، ۱۲، ۱۷، ۱۹). در بررسی های انجام شده مدارکی در مورد میزان شیوع این ویروس در شهر مشهد پیدا نشد. لذا شیوع هپاتیت جی در شهر مشهد در دو گروه که ریسک بالایی جهت داشتن سابقه تماس با این ویروس را دارند یعنی بیماران همودیالیزی و هموفیلی، بررسی شد.

اهمیت بالینی عفونت با ویروس هپاتیت جی و ارتباط آن با هپاتیت حاد یا مزمن هنوز به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است (۲۰). یکی از موضوعات اپیدمیولوژیک مورد بحث، پاسخ به این سوال است که آیا دهندگان خون باید از نظر ویروس هپاتیت جی در خون انسان کشف شده اند اما هنوز به عنوان علت بیماری شناخته نشده اند بررسی و غربالگری شوند؟ (۲۰). جهت پاسخ به این پرسش فاکتورهای متعددی دخیل هستند، از جمله؛ دانستن میزان شیوع ویروس مورد نظر در دهندگان آن جامعه، قابلیت انتقال آن ویروس با انتقال خون، میزان احتمال نقش ویروس در ایجاد هپاتیت حاد و مزمن و توانایی ایجاد ویرومی طولانی مدت (۲۰). لذا نتایج این مطالعه با کمک به درک بهتر از میزان شیوع ویروس هپاتیت جی در افراد پر خطر شهرستان میتواند در رسیدن به پاسخ نهایی پرسش فوق نیز کمک کننده باشد. با توجه به مطالعات قبلی هپاتیت جی بیشترین شیوع را در آمریکا دارد (۱۵). بعضی مطالعات نشان داده اند که شیوع anti-E<sub>2</sub> به طور معنی داری در کشورهای اروپایی در مقایسه با آسیایی ها بیشتر است (۱۶).

اسلامی فر و همکاران شیوع HGV anti-E<sub>2</sub> را در بیماران همودیالیزی تهران ۳/۹٪ اندازه گیری کردند (۱۷).

ذکر این نکته لازم است که در مطالعاتی که وجود هپاتیت جی به روش PCR بررسی شده است، شیوع بالاتری را نسبت به مطالعاتی که با روش الیزا انجام شده اند گزارش کرده اند. لذا توصیه می شود که در آینده مطالعات مشابهی با بررسی هپاتیت جی به روش PCR نیز انجام گردد. اما با توجه به هزینه بالای آزمایشات PCR و نیز قابل قبول بودن نتایج حاصله از بررسی شیوع با روش الیزا در بسیاری از مطالعات در سراسر دنیا از روش الیزا جهت بررسی شیوع هپاتیت جی استفاده شده است (۶، ۷، ۱۶، ۱۷، ۲۰). با توجه به اینکه در مطالعه حاضر هیچکدام از نمونه ها از نظر وجود آنتی بادی ضد هپاتیت جی مثبت نشد علاوه بر ابتدای مطالعه در طی انجام مطالعه نیز به دفعات کیت های مورد استفاده با استفاده از نمونه های سرم مثبت قطعی، و منفی قطعی تهیه شده از تهران در آزمایشگاه ایمنولوژی بیمارستان قائم به صورت blind راستی آزمایی شدند که در صد درصد موارد صحت عملکرد کیت ها تأیید گردید.

### نتیجه گیری

در نهایت به نظر می رسد با توجه به موارد فوق الذکر در حال حاضر در شهر مشهد اسکرنینگ هپاتیت جی در افراد عادی دهنده خون و نیز حتی بیماران با ریسک بالا از جمله بیماران همودیالیزی و هموفیلی ضروری به نظر نمی رسد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت حمایت مالی در اجرای این طرح قدردانی می کنند.

در این مطالعه تیتراژ آنتی پروتئین E<sub>2</sub> ضد هپاتیت G (anti HGV envelope protein E<sub>2</sub>) را که نشان دهنده تماس قبلی با ویروس هپاتیت G است، در سرم بیماران بررسی شد. علی رغم اینکه تقریباً تمامی بیماران هموفیلی شمال شرق کشور را که در استانهای خراسان رضوی، شمالی و جنوبی ساکن بودند و جهت گرفتن فرآورده در مشهد پرونده داشتند فرا خوانده شدند و در مطالعه شرکت کردند، ولی هیچ مورد مثبتی از نظر anti E<sub>2</sub> HGV مشاهده نشد، این در حالی است که بیماران ما به کرات سابقه دریافت کرایوپرسیپیتات و پلاسماهای منجمد تازه (FFP) که از نظر ویروسی غیرفعال نشده بودند را داشتند. برخی از مطالعات قبلی نشان دهنده نقش حیاتی تعداد ترانسفوزیون خون، مدت همودیالیز و سابقه پیوند کلیه در انتقال ویروس هپاتیت جی هستند (۱۸، ۱۹). در مطالعه حاضر همه فاکتورهای فوق نیز مورد بررسی قرار گرفت اما مورد آلوده به HGV مشاهده نگردید.

در مجموع با توجه به سایر مطالعات قبلی HGV anti E<sub>2</sub> شیوع بیشتری در اروپا و آمریکا نسبت به آسیا دارد. همچنین با توجه به مطالعات اخیر شیوع آن در ایران بین ۰ تا ۷٪ در بین افراد عادی و نیز بین ۰ تا ۱۵/۶٪ در بین افراد با ریسک بالا در مطالعات مختلف و از نقاط مختلف کشور گزارش شده است. با توجه به موارد فوق و همچنین در نظر گرفتن مطالعه حاضر می توان به این نتیجه رسید که شیوع عفونت هپاتیت جی در کشورهای آسیایی همچون ایران ممکن است کم تر از سایر نقاط دنیا باشد. و در شمال شرق ایران نیز این شیوع نسبت به تهران کم تر است (۱۲، ۱۶، ۱۷).

### References:

1. Fabrizio F, Raffaele L, Bacchini G, Guarnori I, Pontoriero G, Erba G, et al. Antibodies to hepatitis C virus (HCV) and transaminase concentration in chronic haemodialysis patients: a study with second-generation assays. *Nephrol Dialysis Transplant* 1993;8(8):744-747.
2. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG, et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(8):3401-3405.
3. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck Z-Y, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996;271(5248):505-508.
4. Schlauder GG, Dawson GJ, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Gutierrez RA, Heynen CA, et al. Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agents. *Journal of medical virology*. 1995;46(1):81-90.
5. Kleinman S. Hepatitis G virus biology, epidemiology, and clinical manifestations: implications for blood safety. *Transfus Med Rev* 2001;15(3):201-212.

6. Dille BJ, Surowy TK, Gutierrez RA, Coleman PF, Knigge MF, Carrick RJ, et al. An ELISA for detection of antibodies to the E2 protein of GB virus C. *J Infect Dis* 1997;175(2):458-461.
7. Hwang SJ, Chu CW, Lu RH, Lan KH, Wu JC, Wang YJ, et al. Seroprevalence of GB virus C/hepatitis G virus-RNA and anti-envelope antibody in high-risk populations in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(10):1171-1175.
8. Daw MA, Dau AA. Hepatitis C virus in Arab world: a state of concern. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:719494.
9. Fallahian F, Najafi A. Epidemiology of hepatitis C in the Middle East. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011 Jan;22(1):1-9.
10. Leary TP, Muerhoff S, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Erker JC, Chalmers ML, et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: A novel member of the flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996;48(1):60-67.
11. Kafi-Abad SA, Samiei S, Talebian A, Maghsudloo A, Gharehbaghian A. Hepatitis G virus infection in Iranian blood donors and high-risk groups. *Hepatitis Monthly* 2009;9(4):282-286.
12. Eslamifar A, Hamkar R, Ramezani A, Ahmadi F, Gachkar L, Jalilvand S, et al. Hepatitis G virus exposure in dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2007;39(4):1257-1263.
13. Cornu C, Jadoul M, Loute G, Goubau P. Hepatitis G virus infection in haemodialysed patients: epidemiology and clinical relevance. *Nephrol Dialysis Transplant* 1997 July 1;12(7):1326-1329.
14. de Lamballerie X, Charrel R, Dussol B. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1996;334(23):1549.
15. Bastani B, Frenche D, Gellens M, Di Bisceglie A. Infection with hepatitis G (HGV) and hepatitis C (HCV) viruses in patients on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998;9:199A.
16. Ross R, Viazov S, Schmitt U, Schmolke S, Tacke M, Ofenloch-Haehnle B, et al. Distinct prevalence of antibodies to the E2 protein of GB virus C/hepatitis G virus in different parts of the world. *J Med Virol* 1998;54(2):103-106.
17. Eslamifar A, Hamkar R, Ramezani A, Ahmadi F, Gachkar L, Jalilvand S, et al. Hepatitis G virus exposure in dialysis staff. *Ther Apher Dial* 2007 Oct;11(5):370-374.
18. Kupfer B, Ruf T, Matz B, Nattermann J, Spengler U, Rockstroh JK, et al. Comparison of GB virus C, HIV, and HCV infection markers in hemophiliacs exposed to non-inactivated or inactivated factor concentrates. *J Clin Virol* 2005;34(1):42-47.
19. Fallahian F, Alavian SM, Rasoulinejad M. Epidemiology and transmission of hepatitis G virus infection in dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010 Sep;21(5):831-834.
20. Chopra S, Adrian M, Grover S. GB virus C (hepatitis G) infection. Up to Date. Mar 2015.