



۳۱۹۷۹

موزه شاهنامه دانشگاه تهران
کتابخانه مرکزی

۱۳۷۹ / ۹ / ۱۶



دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

دانشکده پزشکی

پایان نامه برای دریافت درجهٔ دکترای تخصصی

در رشته بیماریها عفونی و گرمسیری

موضوع:

بررسی اتیولوژی هپاتیت‌های حاد ویروسی در زاهدان

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مسعود صالحی

۹۳۶۸

نگارش:

دکتر میترا مقدس نژاد

زمستان ۷۸

شماره پایان نامه: ۱۵۰ / ت

۳۱۹۷۹

با تشکر فراوان از جناب آقای دکتر مسعود صالحی که باسعه صدر راهنماییم

بودند و روشنگر راهم در تدوین این مجموعه

تقدیم به پدر ارجمندم بیاس صبر و شکیبائیش

و به مادر مهربانم به خاطر مهر و محبت بی‌شائبه‌اش

تقدیم به همسر که

در تمامی زندگی و باهم بودنمان هم، راهم بود و همراهم

تقدیم به آنان که زنده‌اند، به آنان که یا مهری بزرگ در دل دارند

و یا آرمانی بزرگ در سر

فصل اول

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول

۱	تعریف.....
۱	ویروس‌شناسی و اتیولوژی.....
۶	پاتوژنز.....
۷	اپیدمیولوژی.....
۲۰	علائم بالینی.....
۲۳	یافته‌های آزمایشگاهی.....
۳۲	عوارض و پیامدها.....
۳۵	پیش‌آگهی.....
۳۶	درمان.....
۳۸	پیشگیری.....

فصل دوم

۵۲	مقدمه.....
۵۴	اهداف پژوهش.....
۵۴	هدف اصلی.....
۵۴	اهداف فرعی.....
۵۴	سوالات پژوهش.....
۵۵	روش کار.....
۵۷	نتیجه.....
۶۵	بحث.....
۷۰	منابع.....

خلاصه فارسی

خلاصه انگلیسی

تعریف:

هپاتیت حاد ویروسی عفونت سیستمیکی است که عمدتاً کبد را متأثر می‌سازد. تقریباً علت تمام موارد هپاتیت حاد ویروسی یکی از پنج ویروس زیر است: ۱- ویروس هپاتیت *A (HAV)*، ۲- ویروس هپاتیت *B (HBV)*، ۳- ویروس هپاتیت *C (HCV)*، ۴- عامل دلتا همراه ویروس هپاتیت *D (HDV)*، ۵- ویروس هپاتیت *E (HEV)*. ششمین عامل یا ویروس هپاتیت *G (HGV)* هم کشف شده است ولی نقش آن در هپاتیت حاد ویروسی چندان مشخص نیست. تمام این ویروسهای انسانی هپاتیت *RNA* ویروس هستند به استثنای *SHBV* که یک *DNA* ویروس است. با وجود اینکه این عوامل را می‌توان توسط خواص مولکولی و آنتی‌ژنی از هم افتراق داد، تمام انواع هپاتیت ویروسی از نظر بالینی شبیه به هم هستند. از یک سو موارد بدون علامت و مخفی و از سوی دیگر عفونتهای حاد برق آسا و کشنده در تمام انواع هپاتیت‌های ویروسی وجود دارند. در انواعی که توسط خون منتقل می‌شوند.

(HBV, HDV, HCV)، عفونتهای خفیف بالینی و پایدار تا بیماری مزمن سریعاً پیش‌رونده کبدی همراه با سیروز و حتی کارسینوم سلول کبدی شایع هستند.

ویروس‌شناسی و اتیولوژی: (۱)

هپاتیت *A*: ویروس هپاتیت *A* یک *RNA* ویروس بدون کپسول است که ۲۷ نانومتر طول دارد و به حرارت، اسیدواتر مقاوم است. این ویروس در جنس هپاتوویروسها و در خانواده پیکوورنا ویروسها قرار دارد. ویروس با یک دقیقه جوشانیدن غیر فعال می‌شود. ولی با استفاده از فرمالدئید، کلر یا اشعه ماورای بنفش نمی‌توان آن را غیر فعال کرد. همانندسازی ویروس محدود به کبد است و تنها ویروس انسانی هپاتیت است که در محیط آزمایشگاهی قابل کشت است.

هپاتیت B: ویروس هپاتیت B یک DNA ویروس با ساختمان ژنومی فشرده است. DNA ویروس HBV علی‌رغم اندازه حلقوی کوچک خود که از ۳۲۰۰ جفت باز تشکیل شده است، چهار گروه از فرآورده‌ها را کد می‌کند و ساختمان چند ذره‌ای پیچیده‌ای دارد. این ویروس عضوی از خانواده هپادناویروسها است. این ویروسها داخل کبد همانندسازی می‌کنند ولی در خارج از کبد هم وجود دارند و خودداری DNA پلی‌مراز هستند. پروتئین‌های کپسولی که بر روی سطح خارجی ویرون بروز می‌کنند به نام آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (*HBS Ag*) شناخته می‌شوند. *HBSAg* فرآورده ژن S از HBV می‌باشد. آنتی‌ژنی که بر سطح نوکلئوکپسید محوری قرار دارد به آنتی‌ژن هسته‌ای هپاتیت B (*HBCAg*) معروف است.

آنتی‌ژن سرمی HBV را آنتی‌ژن e (*HBeAg*) می‌نامند که پروتئین نوکلئوکپسیدی محلول و غیر ذره‌ای است که از لحاظ ایمنولوژیک با *HBCAg* فرق می‌کند اما فرآورده همان ژن C است. *HBeAg* شاخص کیفی خوبی برای همانندسازی HBV و عفونت زایی نسبی آن محسوب می‌شود و به راحتی هم قابل شناسایی است. پس از آلودگی به HBV اولین شاخص ویروسی که در سرم قابل شناسایی می‌شود *HBSAg* است. پیدایش *HBSAg* در جریان خون قبل از پیدایش آمینوترانس فرازاها و ظهور علائم بالینی اتفاق می‌افتد و در تمام دوره یرقان یا مرحله علامت‌دار هپاتیت B و تا مدتی پس از آن قابل شناسایی است. *HBSAg* یک تا دو ماه پس از شروع یرقان غیر قابل شناسایی می‌شود و بندرت بیش از ۶ ماه دوام می‌آورد. پس از ناپدید شدن *HBSAg* در سرم، *Anti-HBS* در سرم قابل شناسایی می‌شود و تا مدت نامحدودی باقی می‌ماند. از سوی دیگر *Anti-HBC* ظرف یک تا دو هفته پس از ظهور *HBSAg* و هفته‌ها تا ماهها قبل از پیدایش *Anti-HBS* در سرم ظاهر می‌شود. گاهی یک فاصله چندین هفته‌ای یا طولانی‌تر ممکن است بین زمان ناپدید شدن *HBSAg* و پیدایش *Anti-HBS* وجود داشته باشد. در طی این دوره شکاف

یا *window period or gap* وجود *HBS - Anti IgM* می تواند نشانه آلودگی اخیر یا فعلی به ویروس هپاتیت B باشد. امروزه به دلیل حساسیت بالای آزمونهای ایمنی جهت تشخیص *HBSAg* بندرت به این دوره *gap* برخورد می کنیم.

ارتباط زمانی بین ظهور *HBS - Anti* و بهبود عفونت *HBV* و نیز مشاهده این موضوع که *HBS - Anti* در سرم از آلودگی مجدد به *HBV* جلوگیری میکند مطرح کننده این است که *HBS - Anti* یک آنتی بادی محافظ می باشد. شاخص سرولوژیک دیگر عفونت *HBV* که به راحتی قابل شناسایی است *HBeAg* می باشد. این آنتی ژن به طور همزمان یا کمی پس از پیدایش *HBSAg* در سرم ظاهر می شود. ظهور این آنتی ژن در سرم مقارن با همانندسازی شدید ویروس است. در عفونتهای خود محدود شونده *HBV* , *HBeAg* کمی پس از اوج افزایش آمینوترانس فرازاها و قبل از ناپدید شدن *HBSAg* در سرم غیر قابل شناسایی می شود سپس *Anti - HBe* ظاهر می شود که مقارن با دوره کاهش عفونت زایی است.

هپاتیت D: عامل هپاتیت دلتا یا *HDV* یک *RNA* ویروس ناقص است که برای همانندسازی و ایجاد عفونت به عمل کمکی ویروس هپاتیت B نیازمند است. اندازه این ویروس حساس به فرمالین ۳۷-۳۵ نانومتر است که مختصری از *HBV* کوچکتر است. هسته دلتا توسط پوشش خارجی از جنس *HBSAg* پوشیده شده است و قابل افتراق از ویروس هپاتیت B نیست به استثنای اجزای پروتئینی اصلی ، متوسط و بزرگ *HBSAg* که از هپاتیت B قابل افتراق است. *HDV* می تواند شخص مبتلا به *HBV* را آلوده کند (*super infection*) و یا شخصی را همزمان با *HBV* آلوده کند (*Co - infection*) . بدلیل اینکه *HDV* به طور مطلق متکی به *HBV* است مدت عفونت *HDV* توسط دوره عفونت *HBV* تعیین می شود. در طی عفونت حاد با *HDV* , *Anti- HDV* به طور عمده از رده *IgM* می باشد و ممکن است ۳۰ تا ۴۰ روز پس از بروز علائم

بیماری قابل شناسایی شود. در عفونتهای خود محدود شونده عیار *Anti - HDV* پایین و گذرا است و بندرت پس از پاک شدن سرم از *HBSAg* و آنتی ژن *HDV* بازهم قابل شناسایی باقی می ماند. در عفونت مزمن *HDV* عیار *Anti - HDV* بالاست و در سرم هر دوره آنتی بادی (*IgM - IgG*) یافت می شود.

هپاتیت C: ویروس هپاتیت C که قبلاً غیر A و غیر B خوانده می شد (*non A- non B*) یک *RNA* ویروس خطی تک رشته ای می باشد که *RNA* آن دارای ۹۵۰۰ نوکلئوتید است. *HCV* در خانواده فلاوی ویریده قرار دارد. ژنوم *HCV* حاوی تنها یک ژن است که یک پلی پروتئین تقریباً ۳۰۰۰ آمینواسیدی ویروس را کد می کند. تاکنون حداقل شش ژنوتیپ متمایز از ویروس *HCV* از روی ردیف نوکلئوتیدی مشخص شده است. آنتی بادهای خنثی کننده *HCV* شناسایی شده است اما عمر آنها کوتاه است و نشان داده نشده است که عفونت *HCV* بتواند سبب مصونیت دائمی در برابر آلودگی مجدد با ایزوله های دیگر ویروس یا حتی همان ایزوله ویروسی شود. بنابراین به نظر می رسد پس از عفونت حاد *HCV* ایمنی همولوگ و هترولوگ هیچ یک به وجود نمی آیند.

آزمون نسل اول آنتی بادی ضد یک پلی پپتید نو ترکیب را شناسایی می کند که در بیشتر مبتلایان به هپاتیت حاد نوع A این آنتی بادی یک تا سه ماه پس از بروز هپاتیت حاد ظاهر می شود ولی گاهی پیدایش آنها در سرم تا یک سال یا بیشتر به تاخیر می افتد. آزمونهای نسل دوم پروتئین های نو ترکیب ناحیه مرکزی نوکلئوکپسید را مورد شناسایی قرار می دهند. حساسیت این آزمونها از آزمونهای نسل اول تقریباً ۲۰ درصد بیشتر است و *Anti - HCV* را ۳۰ تا ۹۰ روز زودتر یعنی در دوره حاد بیماری ردیابی می کنند.

در آزمونهای نسل سوم به جای پروتئین های نو ترکیب از پپتیدهای صنعتی استفاده می شود.

این آزمون‌ها ممکن است *Anti-HCV* را سریعتر از آزمون‌های قبلی شناسایی کنند. هنوز حساسیت آزمون‌های سنجش *Anti-HCV* به حدی نیست که بتواند تمام افراد آلوده به ویروس هپاتیت C را جدا کند. حساسترین شاخص موجود *HCV-RNA* است که نیاز به تقویت مولکولی از طریق *PCR* دارد.

هپاتیت E: هپاتیت ویروسی *E* که قبلاً به هپاتیت غیر *A* و غیر *B* اپیدمیک یا منتقله از راه روده معروف بود، ویروسی است که از راه روده‌ای منتقل می‌شود و عمدتاً در هند، آسیا، آفریقا و آمریکای مرکزی یافت شده است. عامل این بیماری که از نظر خصوصیات اپیدمیولوژیک شبیه هپاتیت *A* است یک ویروس ۳۲ تا ۳۴ نانومتری بدون کپسول می‌باشد که شبیه *HAV* است و ۷۶۰۰ نوکلئونید دارد. و ژنوم آن به صورت *RNA* تک رشته‌ای مثبت است. گرچه *HEV* به کالسی ویروسها شباهت دارد ولی به جهت تفاوت‌هایی که با دیگر اعضای این گروه دارد باید آن را در یک طبقه انحصاری در گروه آلفاویروسها جای داد.

هپاتیت G: ششمین ویروس مولد هپاتیت مستقلاً توسط دو گروه مختلف کشف شد. اولین گروه آن را ویروس هپاتیت *G (HGV)* و گروه دیگر آن را *GB* ویروس هپاتیت *C* نامیدند (*GBV-C*) این ویروس ممکن است علت بعضی از موارد هپاتیت حاد یا مزمن ویروسی باشد که به علت ۵ ویروس قبلی به وجود نیامده‌اند. همانند *HCV* این ویروس نیز در خون یافت می‌شود و ساختاری شبیه فلاوی ویروسها دارد پلی پروتئین ۲۹۰ آمینواسیدی آن توسط یک ژنوم ۹۴۰۰ نوکلئوتیدی کد می‌شود. با تزریق خون منتقل می‌شود و می‌توان آن را در بعضی از مبتلایان به هپاتیت حاد، مزمن و برق آسانشان داد. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که درصد قابل توجهی از عفونت‌های بارز بالینی که توسط *HGV* ایجاد شده‌اند در کسانی دیده می‌شوند که همزمان مبتلا به هپاتیت *C* نیز بوده‌اند.

پاتوژنز:

در شرایط عادی نشان داده نشده است که هیچ یک از ویروس‌های هپاتیت اثر تخریبی مستقیمی روی هپاتوسیتها داشته باشند. شواهد حاکی از آن است که تظاهرات بالینی و عواقب آسیب حاد کبدی که در اثر هپاتیت ویروسی به وجود می‌آیند ناشی از پاسخهای ایمنی میزبان هستند. در میان هپاتیت‌های ویروسی ایمنوپاتوژنز هپاتیت B به طور گسترده‌تر مورد مطالعه قرار گرفته است. وجود ناقلین بی‌علامت هپاتیت B که از نظر بافتی و کارکرد کبد طبیعی هستند نشان می‌دهد که ویروس اثر مستقیم در تخریب سلولی ندارد. این واقعیت که لنفوسیتها در مجاورت هپاتوسیتهای نکروزه کبد در مبتلایان به بیماریهای کبدی وجود دارند و این امر که احتمال مزمن شدن بیماریهای کبدی در مبتلایان به کمبود ایمنی سلولی بیش از سایر بیماران است نقش پاسخ‌های ایمنی سلولی در پاتوژنز آسیب‌های کبدی ناشی از هپاتیت B را مورد تاکید قرار می‌دهد. این حقیقت که عفونت همزمان *HBV* و *HDV* از نظر آسیب کبدی شدیدتر از آلودگی به *HBV* به تنهایی می‌باشد نشانگر این است که خود ویروس در بیماری‌زایی دخیل است. این مشاهدات مطرح می‌کند که ویروس ممکن است مستقل از سیستم ایمنی روی سلولهای کبدی اثر تخریبی مستقیمی داشته باشد. به نظر می‌رسد تخریب بافتی ناشی از کمپلکس‌های ایمنی از نظر پاتولوژیک در بروز تظاهرات خارج کبدی هپاتیت حاد نوع B موثر باشد. مثلاً سندرم شبیه بیماری سرم *serum sickness like syndrom* که گاهی در هپاتیت B مشاهده می‌شود ظاهراً مرتبط با رسوب کمپلکس ایمنی در حال گردش در دیواره عروق خونی است که سبب فعال سازی سیستم کمپلمان می‌شود. در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B سایر انواع کمپلکس‌های ایمنی نیز ممکن است یافت شوند. گاهی گلوپروولونفریت به همراه سندرم نفروتیک دیده می‌شود. پلی‌آرتریت ندوزا در کمتر از ۱٪ افراد آلوده به *HBV* دیده می‌شود. در آرتریولهای کوچک و

متوسط این بیماران *HBSAg*، ایمنوگلوبولینها و نیز اجزای کمپلمان وجود دارند.

اپیدمیولوژی:

هپاتیت ویروسی A: انتقال عامل این بیماری، تقریباً منحصر به راه مدفوعی - دهانی *fecal - oral - Transmission* است. انتشار ویروس از شخصی به شخص دیگر با عدم رعایت بهداشت فردی و ازدحام جمعیت تشدید می‌یابد. مصرف غذا، آب، شیر و صدف آلوده به صورت همه گیر یا تک‌گیر باعث ابتلا به بیماری می‌شود. انتشار بیماری در میان افراد خانواده و یا یک مؤسسه امری شایع است. براساس مشاهدات اولیه اپیدمیولوژیک می‌توان گفت که هپاتیت A در اواخر پاییز و اوایل زمستان شیوع بیشتری دارد. در نواحی معتدل به فواصل ۵ تا ۲۰ سال یک اپیدمی در میان نسل جدیدی که ایمنی ندارند رخ می‌دهد. واپیدمی‌ها به صورت دوره‌ای تکرار می‌شوند. با این حال در کشورهای پیشرفته بروز هپاتیت نوع A کاهش یافته است که احتمالاً به دلیل ارتقای سطح بهداشت بوده است.

در جمعیت عمومی با افزایش سن و افت وضعیت اجتماعی و اقتصادی و فور *Anti- HAV* که شاخص عالی برای عفونت قبلی *HAV* است زیاد می‌شود. در یک بررسی که در دهه ۱۹۷۰ در ایالت متحده به عمل آمد مشخص شد در ۴۰٪ افرادی که در مناطق شهری زندگی می‌کنند شواهد سرولوژیک مبنی بر عفونت قبلی یافت می‌شود در حالی که اکثر آنها سابقه مورد علامت‌داری از هپاتیت را هرگز به یاد نداشتند. در دهه‌های بعد شیوع *Anti- HAV* در ایالت متحده رو به کاهش بوده است. در کشورهای در حال توسعه سلسله مراتب تماس با عامل عفونی، بروز عفونت و ایمنی متعاقب نسبت به بیماری تقریباً در تمامی کودکان به چشم می‌خورد. در کشورهای در حال توسعه همگام با کاهش شیوع عفونتهای خفیف در دوران کودکی