



۹۷۰۳۸

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی قزوین

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترا

عنوان:

بررسی شیوع هیپاتیت B و D و میزان مصونیت بخشی واکسن هیپاتیت B با تعیین سطح آنتی بادی

Anti HBs در بیماران تالاسمی قزوین در سال 1385

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر معصومه اصلانی مهر

اساتید مشاور:

جناب آقای دکتر حسن جهانی هاشمی

جناب آقای دکتر ابوالقاسم کمالی

تهیه و تنظیم:

مرجان عباسی



۱۳۸۷ / ۲ / ۲

شماره پایان نامه: 646

سال تحصیلی 86-1385

۹۲۵۳۸

من لم یشکر المخلوق لم یشکر الخالق

پروردگارا پدر و مادرم را رحمت کن به پاس آنکه مرا در خردی تربیت کردند. (24 اسراء)

خدایا تورا شاکرم که بر من منت نهادی و افرادی دلسوز را در طی این مسیر به یاریم فرستادی.

اساتید معظم :

سرکار خانم دکتر اصلانی مهر که همچون چراغی فروزان روشنگر راهم بودند.

جناب آقای دکتر جهانی هاشمی و جناب آقای دکتر کمالی که از مشاوره ایشان

کمال انتفاع را بردم.

همکاران معزز:

پرسنل سازمان انتقال خون.

سرکار خانم قدسی از بخش تالاسمی.

فهرست مطالب

| | |
|---------|--------------------|
| 1..... | چکیده |
| 3..... | مقدمه و بیان مسأله |
| 5..... | اهداف و فرضیات |
| 6..... | تلاسمی |
| 9..... | هیأتیت B |
| 19..... | هیأتیت D |
| 22..... | مروری بر مقالات |
| 25..... | مواد و روشها |
| 26..... | نتایج |
| 30..... | بحث |
| 34..... | نتیجه گیری |
| 34..... | پیشنهادات |
| 35..... | منابع |

- عنوان : بررسی شیوع هپاتیت B و D و میزان مصونیت بخشی واکسن هپاتیت B با تعیین سطح آنتی بادی Anti HBs

در بیماران تالاسمی قزوین در سال 1385

- چکیده :

زمینه و هدف : بیماران تالاسمی به دلیل آئمی شدید نیازمند تزریق مکرر خون بوده و این امر خود می تواند سبب افزایش ریسک ابتلا به عفونت های منتقله از راه خون نظیر هپاتیت های B, C و D گردد.

عوارض ناشی از عفونت های فوق از جمله سیروز, کارسینوم سلول کبدی و یا هپاتیت برق آسا حایز اهمیت می باشند, لذا بر آن شدیم شیوع هپاتیت های B, C و D را در بیماران تالاسمی شهر قزوین بررسی کرده و علاوه بر HBsAg از سرومارکر Anti HBC نیز استفاده کنیم تا به شیوع واقعی هپاتیت B نزدیکتر شویم, همچنین بر آن شدیم میزان مصونیت بخشی واکسن هپاتیت B را با تعیین سطح سرمی Anti HBs, جهت پیشگیری از عفونت های HBV و HDV در این گروه مورد بررسی قرار دهیم و با استفاده از نتایج بدست آمده, ارزیابی در خصوص روش های کنترل عفونت در این مرکز داشته باشیم.

- مواد و روشها : این مطالعه از نوع توصیفی - مقطعی بوده و بر روی کلیه بیماران تالاسمی مراجعه کننده به مرکز تالاسمی قدس شهر قزوین در سال 1385 صورت گرفته است.

برای تعیین عفونت با ویروس های هپاتیت B و D بر روی نمونه خون کلیه بیماران با روش سرولوژیک ELISA, ابتدا تست های HBsAg و Anti HBC انجام شد و سپس موارد مثبت از نقطه نظر HDVAg و Anti HDV مورد بررسی قرار گرفتند, همچنین آزمایش Anti HCV برای تشخیص عفونت با ویروس هپاتیت C با روش ELISA نسل سوم انجام شد و موارد مثبت با تست RIBA نسل سوم مورد ارزیابی قرار گرفت.

کلیه بیماران این مرکز تحت پوشش برنامه واکسیناسیون هپاتیت B قرار می گیرند, لذا به منظور تعیین مصونیت ایجاد شده توسط واکسن هپاتیت B سطح سرمی Anti HBs را به طور کمی مشخص کردیم.

- یافته ها : از 109 بیمار تالاسمی مورد مطالعه 53 بیمار (48.6%) مرد و 56 بیمار (51.4%) زن بودند و میانگین سنی این بیماران 7.5 ± 15.1 سال و از نظر نوع بیماری تالاسمی, 100 بیمار دارای تالاسمی ماژور و 9 بیمار دارای تالاسمی اینتر مدیا بودند.

در بررسی های انجام شده در این بیماران هیچ مورد مثبتی از HBsAg مشاهده نگردید. تست Anti HBC در یک بیمار (0.9%) مثبت تشخیص داده شد و در این بیمار تست های Anti HDV و HDV Ag منفی گزارش گردید. آزمایش Anti HCV

در 28 بیمار (25.7%) مثبت تشخیص داده شد، که در 25 بیمار (22.9%) این نتایج با تست RIBA مورد تایید قرار گرفت. در تعیین سطح سرمی Anti HBs 84 بیمار (77.1%) در گروه با پاسخ زیاد (Anti HBs > 100 IU/ml) ، 23 بیمار (21.1%) در گروه با پاسخ کم (Anti HBs 10-100 IU/ml) و 2 بیمار (1.8%) در گروه بدون پاسخ (Anti HBs <10 IU/ml) قرار گرفتند .

رابطه معنی داری بین ابتلا به هپاتیت C و سن بیماران و همچنین دفعات خونگیری بدست آمد. (به ترتیب $P < 0.001$ و $P < 0.005$).

- نتیجه گیری: در بیماران تالاسمیک این مرکز شیوع هپاتیت C 22.9%، هپاتیت B 0.9% و هپاتیت D 0% تعیین گردید. در ارزیابی پاسخ به واکسن 98.2% از بیماران دارای پاسخ به واکسن (Anti HBs > 10 IU/ml) بودند.

- کلمات کلیدی : HBV , HDV, HCV , واکسن هپاتیت B , تالاسمی .

بیان مساله:

تالاسمی شایعترین بیماری ژنتیکی در سرتاسر دنیاست و علت آن اختلال در عملکرد ژن موثر در سنتز هموگلوبین می باشد نزدیک به 200 میلیون نفر در دنیا مبتلا به تالاسمی می باشند و از این میان شیوع نوع بتا تالاسمی در مدیترانه و جنوب شرق آسیا بالا بوده و در حدود % 10-15 است. (1)

در ایران نیز شیوع تالاسمی بالا بوده به گونه ای که 3000000 نفر ناقل ژن معیوب و 20000 نفر مبتلا به تالاسمی ماژور وجود دارد.

فراوانی بیماری بر حسب منطقه جغرافیایی کشور متفاوت بوده و بالاترین میزان در کرانه دریای خزر و خلیج فارس است. (2) در بیماران تالاسمی ماژور به دلیل آنمی همولتیک شدیدی که ایجاد می شود، نیاز به تزریق مکرر خون خواهند داشت و این می تواند سبب: 1- آسیب ارگانها به دنبال اضافه بار آهن و 2- عفونتهای ناشی از انتقال خون گردد. (3, 4) از میان عفونتهای منتقله از راه خون هپاتیت B دارای جایگاه خاصی است و می تواند سبب عفونتهای مزمن شده و در نهایت منجر به سیروز کبدی و سرطان کبد گردد. همچنین در بیماران مبتلا به HBV افزایش خطر ابتلا به هپاتیت D وجود دارد که خود می تواند سبب تشدید هپاتیت B مزمن و یا حتی بروز هپاتیت برق آسا شود. (5)

با توجه به تحقیقات انجام شده جهت بررسی شیوع هپاتیت B در بیماران تالاسمی با انجام آزمایش HBsAg با روش ELISA در قزوین (6)، کرمان (7)، یزد (8)، خرم آباد (9)، زنجان (10)، زاهدان (11)، تهران (12)، مرکزی (13) و همدان (14) میزان فراوانی HBsAg در این بیماران در محدوده 3-0% بوده که کمترین شیوع در استان مرکزی و همدان با 0% و بیشترین فراوانی در خرم آباد با 2.5% و یزد با 3% مشاهده گردیده است. در مقایسه در کشورهایی مانند هند شیوع HBsAg در این بیماران 6.6% (15) و در کوالالامپور 1% (16) بوده است.

اما در مطالعاتی که علاوه بر Anti HbC, HBsAg را نیز مورد بررسی قرار داده بودند میزان شیوع عفونت با هپاتیت B افزایش یافته است مانند 19.2% در تهران (12)، 24.2% در زاهدان (11) و 39.5% در بنگلادش (17).

در مطالعه ای که در هند در سال 2003 بر روی 70 بیمار تالاسمی انجام شد 5.7% از بیماران از نظر HBsAg مثبت بودند در حالیکه 20% دارای Anti HbC مثبت و 31.4% از نظر HBV DNA مثبت بودند (18).

در مطالعات انجام شده در یزد (8)، هند (19) و بنگلادش (17)، موردی از ابتلا به هپاتیت D گزارش نشده است.

با توجه به اینکه عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) در بیماران تالاسمی تهدید کننده سلامت بیماران می باشد لذا لزوم پیشگیری از آن دارای اهمیت است و این مهم با بررسی خون ها قبل از تزریق از نظر آلودگی به عفونتهای منتقله از طریق خون نظیر HBV (15) و همچنین ایمن سازی از طریق واکسیناسیون مورد توجه قرار می گیرد.

لذا در کشور ما واکسیناسیون علیه HBV جزء برنامه ایمن سازی بیماران تالاسمی قرار گرفته است که می تواند علیه هپاتیت D نیز ایجاد مصونیت نماید.

به دنبال واکسیناسیون ایمنی یا تشکیل آنتی بادی Anti HBs بوجود می آید و میزان عدم پاسخ به واکسن در جمعیت سالم در حدود 5-15% می باشد⁽¹⁾. در حالیکه این آمار در جمعیت بیماران تالاسمی در مطالعات انجام شده در زاهدان 11.8%⁽¹¹⁾، هند 24.3%⁽¹⁸⁾ و در تهران⁽²⁰⁾ در گروه بیماران با HCVAb مثبت 19.8% و در گروه HCVAb منفی به 16.8% رسیده است.

لذا با توجه به اهمیت موضوع بر آن شدیم شیوع هپاتیت های B و D و میزان مصونیت بخشی واکسن هپاتیت B را در بین بیماران تالاسمی ما ژور شهر قزوین بررسی نماییم.

هدف کلی:

تعیین میزان ابتلا به هپاتیت B و D در کل بیماران تالاسمی مرکز تالاسمی بیمارستان قدس و همچنین تعیین عیار آنتی بادی Anti HBs در بیماران تالاسمیک از جهت بررسی مصونیت بخشی واکسن در این بیماران.

اهداف اختصاصی:

- تعیین شیوع هپاتیت B بر حسب تعداد فراورده های خونی دریافت شده
- تعیین شیوع هپاتیت D بر حسب تعداد فراورده های خونی دریافت شده
- تعیین شیوع هپاتیت C بر حسب تعداد فراورده های خونی دریافت شده
- تعیین شیوع HBV در بیماران تالاسمیک بر حسب سن
- تعیین شیوع HBV در بیماران تالاسمیک به تفکیک جنس
- تعیین شیوع HCV در بیماران تالاسمیک بر حسب سن
- تعیین شیوع HCV بر حسب سن اولین دریافت خون
- تعیین سطح سرمی آلانین ترانس آمیناز ها در مبتلایان به عفونت هپاتیت B
- تعیین سطح سرمی آلانین ترانس آمینازها در مبتلایان به عفونت هپاتیت D
- تعیین سطح سرمی Anti HBs بر حسب سن
- تعیین سطح سرمی Anti HBs بر حسب ابتلا به هپاتیت C

تالاسمی:

تالاسمی یک اختلال ارثی در سنتز هموگلوبین (Hb) است. هموگلوبین موجود در گلبولهای قرمز وظیفه حمل اکسیژن را به عهده دارد. هموگلوبین در بالغین عمدتاً از نوع A ($\alpha_2\beta_2$) و در جنینی از نوع F ($\alpha_2\gamma_2$) می باشد. HbA متشکل از دو دایمر از زنجیره های $\alpha\beta$ بوده که یک تترامر محلول در آب را تشکیل می دهد.

اختلال در بیوسنتز زنجیره α یا β گلوبین منجر به کاهش سنتز یکی از زنجیره ها می گردد که در بتاتالاسمی، این اختلال در زنجیره بتا است.

شدت کلینیکی بیماری بسته به درجه اختلال سنتز زنجیره مربوطه به طور گسترده ای متفاوت است. در نوع هتروزیگوت به دلیل کاهش تولید تترامر $\alpha\beta$ تنها آنمی خفیف میکروسیت هیپوکروم ایجاد می شود. ولی در موارد هموزیگوت تجمع ساب یونیت α جفت نشده اجسام انکلوزیونی را در اریترو بلاست های در حال تکامل ایجاد می کند که منجر به تخریب اریترو بلاست ها در مغز استخوان می گردد. تعداد کمی از گلبول های قرمز باقیمانده که از مغز استخوان خارج می شوند در طحال شناسایی شده و از بین می روند که این امر سبب آنمی همولیتیک شدیدی در این بیماران می گردد. کم خونی جدی بوجود آمده، هیپرپلازی جبرانی رده اریتروئید را تحریک می کند اما پاسخ مغز استخوان بواسطه اریترو پونز غیر موثر تخریب می گردد، کم خونی باقی می ماند. هیپر پلازی اریتروئید می تواند گسترش یافته و بافت های اریترو پونز اکسترا - مدولاری را در کبد و طحال ایجاد کند.

اپیدمیولوژی:

تالاسمی شایعترین بیماری ژنتیکی در سرتاسر دنیاست و نزدیک به 200 میلیون نفر در دنیا مبتلا به تالاسمی می باشند و از این میان شیوع نوع بتا تالاسمی در مدیترانه و جنوب شرق آسیا بالا بوده و در حدود 10-15% است. (1)

در ایران نیز شیوع تالاسمی بالا بوده به گونه ای که 300000 نفر ناقل ژن معیوب و 20000 نفر مبتلا به تالاسمی ماژور وجود دارد. فراوانی بیماری بر حسب منطقه جغرافیایی کشور متفاوت بوده و بالا ترین میزان در کرانه دریای خزر و خلیج فارس است. (2)

یافته های بالینی:

در کودکان با هموگلوبینوپاتی زنجیره B، عمدتاً تا سن 3-9 ماهگی بدون علامت باقی می مانند یعنی تا زمانیکه HbA جایگزین HbF شود.

کودکان صورت های موش خرمايي رابه علت هیپرپلازی فک فوقانی و بر جسته شدن پیشانی، نازک شدن و شکستگی پاتولوژیک در استخوان های بلند و مهره ها متعاقب تهاجم به کورتکس بواسطه امان های اریتروئیدی و تاخیر رشدی

شدید رابروز می دهند. کم خونی همولتیک باعث هیپتواسپلنومگالی، زخم ساق پا، سنگ کیسه صفرا و نارسایی احتقانی قلب می شود.

همچنین استفاده از ذخایر کالری برای حمایت خون سازی منجر به لاغری، اختلال عملکرد اندوکرین و احتمال ایجاد عفونت و در موارد شدید مرگ در دهه اول زندگی می گردد. (1)

تشخیص:

بتا تالاسمی مینور معمولاً به صورت میکروسیتوز و هیپوکرومی شدید همراه با سلولهای هدف، اما در کنار کم خونی خفیف یا حداقل بروز می کند. حجم متوسط گلبولی ندرتاً بیشتر از 75 فمتولیترا و هما توکریت به ندرت کمتر از 30-33% است. الکتروفورز هموگلوبین به طور کلاسیک نشانگر افزایش HbA_2 (3.5-7.5%) و یا HbF می باشد.

اما تشخیص بتالاسمی ماژور در کودکی بر پایه کم خونی شدیدی که هیپتواسپلنومگالی آنرا همراهی می کند و همچنین میکروسیتوز، افزایش HbA_2 یا HbF یا هر دو و تغییرات لام خون محیطی داده می شود. (1)

درمان:

بسیاری از بیماران به دلیل آنمی شدید نیازمند ترانسفیوژن مکرر به مدت طولانی هستند تا سطح هماتوکریت 27-30% باقی مانده و اریتروپوئینز مهار گردد. اما در صورتیکه تزریق خون سالانه تا حد بیش از 50% افزایش یابد اسپلنکتومی مورد نیاز است. جایگزین های اسید فولیک ممکن است مفید باشند. واکسیناسیون با واکسن پنوموکوک متعاقب اسپلنکتومی توصیه می گردد. همچنین پیگیری مداوم جهت عفونت، زخم ساق پا، بیماری درخت صفراوی نیز لازم است.

ارزیابی های اولیه غدد درون ریز از نظر عدم تحمل گلوکز، اختلال عملکرد تیروئید و شروع تاخیری بلوغ و یا علائم ثانویه جنسی مورد نیاز است زیرا بسیاری از بیماران نقایص اندوکرین را در نتیجه اضافه بار آهن بروز می دهند. (1)

عوارض درمان:

تزریق مکرر خون می تواند سبب بهبود اکسیژن رسانی و مهار اریتروپوئینز غیر موثر و کاهش عوارض شدید آنمی و افزایش طول عمر گردد (1). اما در دراز مدت اثرات مفید توسط عوارض ناشی از تزریق خون محدود شده و خودمی تواند بزرگترین عامل مریدیتی گردد. این عوارض عبارتند از:

(1) آسیب ارگانها به دنبال اضافه بار آهن ناشی از ترانسفیوژن های مکرر و (2) عفونتهای ناشی از انتقال خون (4) از میان این عفونتها هپاتیت B جایگاه خاصی دارد و می تواند سبب بروز عفونت های مزمن و در نهایت منجر به سیروز کبدی و سرطان کبد گردد. همچنین در بیماران مبتلا به HBV افزایش خطر ابتلا به هپاتیت D وجود دارد که خود می تواند

سبب تشدید هپاتیت B مزمن ویا حتی بروز هپاتیت برقی آسا شود (5).

پیشگیری :

باتوجه به عواقب ابتلا به بیماری بتاتالاسمی ماژور پیشگیری از بروز آن دارای اهمیت بسزایی است. از آنجایی که با ازدواج ناقلین ژن تالاسمی احتمال تولد نوزاد مبتلا به تالاسمی ماژور در هر زاد و ولد بالغ بر 25% می شود برای پیشگیری از تولد مبتلایان جدید باید به نحوی از جفت شدن ناقلین ژن معیوب جلوگیری بعمل آورد. این مهم از طریق غربالگری زوجین قبل از ازدواج از نظر ابتلا به بتاتالاسمی مینور میسر می باشد. زوج مینور موردی است که زن و شوهر هر دو دارای $MCH < 27$ و یا $MCV < 80$ باشند و در صورت ابتلای هر دو به حالت ناقلی تالاسمی توصیه به عدم ازدواج می گردد. (21)

اما در صورت ازدواج زوج های مینور با یکدیگر، جنین را قبل از تولد ودر رحم مادر از نظر ابتلا به بیماری شناسایی کرده و اقدام به سقط می گردد. تشخیص زود هنگام از طریق بررسی DNA جنینی به کمک روش PCR , از نمونه بدست آمده به شیوه آمپوسنتز یا از پرزهای جنینی استوار می باشد. (1)

هپاتیت :

هپاتیت به دسته گسترده ای از اختلالات بالینی - پاتولوژیک اطلاق می شود که ناشی از تخریب کبدی به علت عوامل ویرال ، سمی ، دارویی و یا تهاجم سیستم ایمنی به کبد می باشد. (22)، (23) از این میان ، هپاتیت ویرال یک بیماری سیستمیک است که ترجیحا کبد را گرفتار می کند. عوامل ویروسی متعددی نظیر ویروس هپاتیت A, B, C, D, E, G, CMV, EBV, HSV, و... به عنوان عوامل ایجاد کننده هپاتیت ویرال شناخته شده اند. (23)

هپاتیت B :

خصوصیات کلی ویروس :

ویروس هپاتیت B یک DNA ویروس 42nm از خانواده هپادنا ویروسها با ساختمان ژنومی بسیار متراکم است که از 4 ژن همپوشان که فراورده های ویروسی را کد می کنند تشکیل شده است .

ژن S پروتئین کوچک (small) یا به عبارتی HBsAg را رمزدهی می کند و اگر قسمت Pre s2 به همراه ناحیه s ترجمه شود پروتئین میانی (medium) و اگر سه قسمت Pre s1 و Pre s2 و s ترجمه شوند پروتئین بزرگ (large) ساخته می شود.

ژن P , DNA پلیمراز و ژن X , HBxAg را رمزدهی می کنند. ژن C پروتئین نوکلئوکپسید , HBcAg را رمزدهی می کند و در صورت اضافه شدن ناحیه Pre core به ژن c , HBeAg ایجاد می گردد. (5)

چرخه همانند سازی :

ویروس HBV به طور اختصاصی به کبد تمایل دارد و ژنوم کوچک آن بسیار اختصاصی عمل می کند. HBV به واسطه گلیکو پروتئین HBsAg به هپاتوسیتها متصل می شود. چندین گیرنده سلول کبدی شامل ترانس فرین، آسیالوگلیکوپروتئین و اندونکسین پیشنهاد شده اند.

ویریون عفونی بعد از ورود به سلول پوشش خود را از دست داده و ژنوم ناقص ویروس در هسته به DNA حلقوی دو رشته ای کامل تبدیل می گردد و به عنوان الگو جهت تمام رونوشت های ویروسی عمل می کند. از جمله mRNA روخوانی شده که آنتی ژنهای HBc , HBe , و آنزیم پلیمراز و یک پروتئین پرایمر برای تکثیر DNA را کد کرده و همچنین به - عنوان الگویی برای تکثیر ژنوم ویروس عمل می کند .

mRNA در داخل نوکلئوکپسید که حاوی DNA پلیمراز وابسته به RNA است ، بسته بندی می شود. این پلیمراز یک ترانس کریپتاز معکوس (RT) بوده و دارای فعالیت ریپونوکلنازی است ، اما فاقد فعالیت اینتگرازی می باشد که در آنزیم

RT رتروویروس ها مشاهده می گردد.

در اینجا 3500 mRNA بازی به عنوان یک قالب عمل کرده و رشته منفی DNA را با استفاده از یک پرایمر پروتئینی سنتز می کند و پس از آن RNA متصل به DNA, با فعالیت ریپونوکلازای H آنزیم RT از بین می رود, سپس رشته مثبت DNA از روی رشته منفی DNA ساخته می شود.

به هر صورت این فرایند هم زمان با جوانه زدن نوکلئوکپسید از غشا رتیکولوم اندوپلاسمیک که حاوی HBsAg است صورت می گیرد و بدین ترتیب ژنوم که حاوی حلقه ای از DNA-RNA با طول های متفاوتی از RNA است تشکیل می شود و تخریب باقیمانده RNA در داخل ویریون ادامه یافته و سبب بوجود آمدن ژنوم حلقوی قسما دورشته ای می گردد. سپس ویریون بدون اینکه سبب کشته شدن یا لیز سلولی شود, بواسطه آگزوسیتوز از هپاتوسیت خارج می گردد. ژنوم وارد شده به سلول می تواند به کروماتین سلول میزبان متصل شود. HBsAg می تواند اغلب در درون سیتوپلاسم هپاتوسیت هایی که HBV DNA به ژنوم آنها متصل شده بوجود آید و مشاهده گردد, لیکن سایر پروتئین های ویروسی مشاهده نمی شوند. ارزش DNA اینتگره شده در تکثیر ویروسی شناخته نشده است, ولیکن DNA ویروس اینتگره شده در کارسینومای هپاتوسلولار یافت می شود. (23, 24)

اپیدمیولوژی:

در سراسر جهان حدود 2 میلیارد نفر با ویروس HBV بر خورد قبلی داشته و حدود 350 میلیون نفر ناقل مزمن می باشند. در ایران میزان شیوع HBV نزدیک به آمار جهانی است, و با شیوعی حدود 5%-1.5 در رده نواحی moderate - endemic قرار می گیرد. (22, 25)

راه انتقال:

تلفیح پوستی یکی از راههای عمده انتقال هپاتیت B محسوب می شود ولی در 2/3 بیماران هپاتیت B حاد هیچ سابقه ای از تماس پوستی وجود ندارد. در هپاتیت B انتقال خونی نقش کمتری داشته است ولی راههای غیر پوستی, تماس نزدیک و انتقال حین تولد نقش مهمی را دارند. انتقال ورتیکال از مادر HBsAg مثبت یکی از راههای اصلی انتقال در کشورهای در حال توسعه می باشد.

این بیماری در همسر فرد مبتلا به هپاتیت B حاد, افراد بی بند و بار جنسی, پرسنل پزشکی که با فراورده های خونی سروکار دارند, زندانیان, عقب افتادگان ذهنی, سندرم داون, بیماران دیالیزی, ... شیوع بالاتری دارد. (5, 22, 23)

پاتوژنز هپاتیت B:

پاسخ ایمنی میزبان مهم ترین عامل در پاتوژنز بیماری می باشد, به گونه ای که در بیماران با ضعف ایمنی شدت علامت

بیماری کمتر از افراد طبیعی است. بالعکس در بیماران با پاسخ ایمنی شدید، نکروز هپاتوسلولار گسترده و نارسایی برق-آسای کبدی دیده می شود.

سه مکانیسم موثر در پاتوژنز هپاتیت B شامل:

(1) پاسخ لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک علیه HBeAg و HBcAg روی هپاتوسیت های آلوده است که مسئول تخریب هپاتوسیت های آلوده و پاکسازی ویروس می باشند.

(2) اثر سیتوتوکسیک مستقیم احتمالی HBcAg در سلولهای آلوده است.

(3) ساخت مقادیر زیاد HBsAg و عدم توانایی سلول در ترشح آن به خون می باشد. (5, 22, 23)

میزان آسیب کبدی از هیچ درناقلین بدون علامت تا موارد خفیف و یا شدید متغیر است و از طرفی میزان همانندسازی ویروس تعیین کننده بروز هپاتیت مزمن فعال، خفیف یا ناقل بدون علامت می باشد. البته این دو الزاما یکدیگر را همراهی نمی کنند. (5)

یا تولوژی:

در فاز حاد بیماری می توان از بین رفتن الگوی لبول ها، هیپرتروفی سلولهای کوپفر، سلول های التهابی تک هسته ای و نکروز منفرد سلولی را مشاهده نمود. در فاز مزمن بیماری الگوهای مختلفی از تجمع سلول های التهابی با یا بدون فیبروز و تخریب سلولی مشاهده می شود. سلولهایی با ظاهر شیشه مات در حاملین بدون علامت و در بیماران با هپاتیت مزمن دیده می شوند. (25)

- تابلوی بالینی:

- تابلوی بالینی هپاتیت حاد ویروسی:

دوره کمون این ویروس 180 - 30 روز است. علائم پیش در آمد شامل بی اشتها، تهوع، استفراغ، خستگی، درد عضلانی، سردرد، نورگریزی، فارنژیت، سرفه، علائم سرما خوردگی، ... ممکن است 1-2 هفته قبل از بروز زردی دیده شوند.

وجود تب کمتر شایع است، مگر زمانی که سندرم شبه بیماری سرم آغازگر بیماری باشد. بیمار ممکن است 1-5 روز قبل از زردی متوجه ادرار تیره رنگ و مدفوع کمرنگ در خود شود. با ظهور زردی بالینی علائم عمومی کاهش می یابد. در برخی بیماران کاهش مختصر وزن (2.5-5 Kg) شایع است. کبد بزرگ و حساس در لمس به همراه درد در ربع فوقانی راست شکم دیده می شود البته درصد قابل ملاحظه ای دچار زردی نمی شوند. در مرحله بهبودی علائم عمومی ناپدید می شوند اما درجاتی از بزرگی کبد و اختلالات بیوشیمیایی کبدی باقی می مانند. انتظار می رود طی 3-4 ماه از

ظهور زردی در 3/4 موارد غیر عارضه دار بهبود کامل با لینی و بیوشیمیایی پدیدار شود. (5)

علائم بالینی هپاتیت مزمن :

شروع بیماری اکثر ابی سروصداست ، به جز در تعداد اندکی از افراد که بیماری مزمن به دنبال ، بر طرف نشدن علائم بالینی هپاتیت B حاد آشکار پدیدار می شود .

خستگی از علائم شایع می باشد. زردی یا پرچا یا ادواری نیز در موارد شدید یا پیشرفته دیده می شود. دوره های فعال شدن مجدد ویروس و همانند سازی سبب تشدید زردی ، عود بی حالی بی اشتهاهی و خستگی شده و ممکن است منجر به پیشروی آسیب کبدی نیز بشود ، حتی ممکن است بروز عوارض سیروز نظیر آسیت ، واریس خونریزی دهنده مری ، انسفالوپاتی ، اختلال انعقادی ، هیپراسپینیسیم نخستین علائم بروز دهنده بیماری باشند .

به طور کلی علائمی که خبر از مزمن شدن هپاتیت حاد می دهند عبارتند از :

(1) عدم رفع کامل علائم بالینی ، بی اشتهاهی ، کاهش وزن ، خستگی ، بزرگی کبد ، ...

(2) نکروز کبدی

(3) برنگشتن سطح سرمی آمینوترانسفرازها ، بیلی روبین و گلوبولین به محدوده طبیعی طی 6-12 ماه بعد از بیماری حاد

(4) تداوم وجود HBsAg پس از 6 ماه یا HBeAg پس از 3 ماه از هپاتیت حاد. (5)

عوارض :

عوارض هپاتیت حاد :

(1) سندرم شبه بیماریس سرم : در % 5-10 افراد سندرمی شبیه بیماری سرم در مرحله ابتدایی ایجاد می گردد که مشخصه آن درد مفاصل ، آرتریت ، بثورات جلدی ، آنژیوادم و ندرتاًهماچوری و پروتینوری است. این سندرم قبل از بروز حالت بالینی یرقان ایجاد می گردد و با بیماری های روماتولوژی اشتباه می گردد که با اندازه گیری سطح آمینوترانسفرازها و HBsAg می توان آنرا تشخیص داد . (5, 22)

(2) هپاتیت برق آسا : هولناک ترین عارضه هپاتیت ویروسی ، هپاتیت برق آسا (نکروز گسترده سلول کبدی) است که خوشبختانه رویدادی نادر است و عمدتاً در مبتلایان به هپاتیت B و D دیده می شود که درصد قابل توجهی از آنها با عفونت HDV مرتبط است .

(3) حامل شدن : اثبات ناپدید شدن HBsAg به دنبال بهبود واضح بالینی فوق العاده حائز اهمیت است . احتمال حامل شدن پس از عفونت حاد HBV در میان نوزادان ، مبتلایان سندرم داون ، بیماران دچار سرکوب ایمنی و همو دیالیزی مزمن فوق العاده بالاست .

4) هپاتیت مزمن: از عوارض مهم و دیررس هپاتیت B حادث است و به دنبال عفونت حاد دوره نوزادی در 90% موارد ایجاد می شود در حالیکه این رقم در افراد با کفایت ایمنی به 1% می رسد. (5)

5) عوارض نادر شامل پانکراتیت، میوکاردیت، پنومونی آتپیک، کم خونی آپلاستیک، میلیت عرضی ونوروپاتی محیطی می باشد. (22)

عوارض هپاتیت مزمن:

1) سیروز کبدی: حدود 25% بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن دچار سیروز می شوند. در این مرحله طحال بزرگ شده، فشار ورید پورت بالا می رود و احتمال ایجاد واریسهای مری زیاد می شود. مایعات در بدن تجمع می یابند و سطح فاکتورهای خونی کاهش می یابد. (25)

2) کارسینوم هپاتوسلولار: کارسینوم هپاتوسلولار یکی از شایع ترین کانسرها در سراسر دنیا است و در مطالعات اخیر حدود 53% موارد آن در دنیا مرتبط با HBV بوده است. (26)

خطر ابتلا در حاملین HBsAg بویژه کسانی که در شیرخوارگی یا اوایل کودکی آلوده شده اند افزایش می یابد. در مطالعه انجام شده بر روی مردان میانسال نشان داده شده که وجود HBsAg احتمال ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولار را حدود 300 برابر بالا می برد. در اکثر مبتلایان تیتراپاین HBsAg دیده می شود که نشانگر آلودگی در گذشته دور می باشد. به طور متوسط 35 سال بین آلودگی با ویروس تا بروز کارسینوم فاصله می باشد. (22, 25)

3) دردهای مفصلی و آرتریت و به طور نادرتر ضایعات پورپورای پوستی، گلوومولونفریت ناشی از کمپلکس ایمنی و واسکولیت فراگیر و پلی آرتریت گروھی اتفاق می افتند. (22, 23)

یافته های آزمایشگاهی:

یافته های آزمایشگاهی هپاتیت B حاد:

- آنزیم های کبدی: افزایش سطح سرمی AST و ALT (400-4000) در مرحله پرودرومال دیده می شود و مقدم بر بالا رفتن سطح بیلی روبین می باشد. با این حال ارتباط دقیقی بین میزان آسیب سلولهای کبدی و سطح این آنزیمها وجود ندارد و در خلال مرحله بهبودی به تدریج کاهش می یابد. (5, 22)

بیلی روبین: بیلی روبین توتال اکثرا به طور مساوی بین اجزای کژوگه و غیرکژوگه تقسیم می شود و زمانی که سطح آن از 2.5 تجاوز کند زردی دیده می شود. اگر سطح بیلی روبین به بالای 20 رسیده و تا اواخر سیر هپاتیت ویروسی باقی بماند احتمال دارد با بروز بیماری شدید مرتبط باشد.

- شمارش سلولهای خونی: نوتروپنی، لنفوپنی گذرا و به دنبال آن لنفوسیتوز نسبی و حضور لنفوسیتهای آتپیک نیز شایعند.

- زمان پروترومبین (PT) : افزایش PT به دلیل اینکه نشانگر عملکرد تولیدی کبد و نکرور و وسیع سلولهای کبدی است حائز اهمیت می باشد و می تواند نشانگر پروگنوز بد باشد .

- هیپوگلاسمی : به دلیل تهوع استفراغ طولانی ، دریافت ناکافی کربوهیدراتها و کم بودن ذخائر کبدی گلیکوژن ممکن است دیده شود .

- آکالن فسفا تاز : ممکن است طبیعی بوده یا مختصری بالا رود .

- آلبومین : کاهش آن در هیپاتیت حاد ویروسی بدون عارضه نادر است .

یافته های آزمایشگاهی هیپاتیت مزمن:

در هیپاتیت مزمن افزایش متوسط AST , ALT همراه با افزایش مختصر یا طبیعی بودن آکالن فسفا تاز مشاهده می گردد همچنین افزایش متوسط بیلی روبین ودر موارد شدید هیپوآلبومینمی و طولانی شدن PT دیده می شود . (5)

- مارکرهای سرولوژیک:

- HBsAg : اولین مارکر قابل تشخیص در سرم است وحتی جلوتر از افزایش آمینوترانسفرازهای سرم و بروز علائم بالینی و همچنین در کل دوره ایکترو حتی بعد از آن قابل تشخیص است. در موارد تبییک بیماری HBsAg طی 1-2 ماه بعد از آغاز زردی غیر قابل شناسایی می شود .

در هیپاتیت B حاد HBsAg قبل از 6 ماه منفی می گردد و در موارد هیپاتیت مزمن این مارکر بیشتر از 6 ماه پایدار می ماند. - Anti-HBs : بعد از اینکه HBsAg ناپدید شد در سرم قابل تشخیص می شود و تا مدت نا محدودی باقی می ماند. ارتباط گذرا بین ظهور Anti-HBs و رفع عفونت HBV نشانگر مصونیت زایی آنتی بادی است. گاهی در 20-10% بیماران دارای هیپاتیت B مزمن Anti-HBs در سطوح بسیار پایین دیده می شود.

- HBcAg : هر چند تست های روتین قبلی قادر به تشخیص این مارکر در سرم بیماران نبوده اند ولیکن با ابداع و طراحی تست های جدید این امر ممکن گشته و مطالعات انجام شده همخوانی نزدیک این تست را با نتایج تست های HBV DNA نشان می دهد. (27)

- Anti HBc : طی 1-2 هفته از پیدایش HBsAg و حتی چند هفته تا چند ماه قبل از بروز سطوح قابل ردیابی Anti HBs ظاهر می شود. و از آنجایی که گاهی یک فاصله چند هفته ای یا طولانی تر بین ناپدید شدن HBsAg و پیدایش Anti HBs به نام دوره پنجره (Windows Period) وجود دارد حضور Anti HBc می تواند بیانگر سرولوژیک عفونت HBV حاد باشد .

اما از آنجایی که Anti HBc ممکن است طولانی تر از Anti HBs در گردش خون باقی بماند ، اکثر موارد نمایانگر عفونت

هپاتیت B در گذشته دور هستند. این دو مورد را با بررسی کلاس ایمونوگلوبولین می توانیم افتراق دهیم. بدین ترتیب که نوع IgM طی ماه بعد عفونت حاد غالب است درحالیکه IgG بعد 6 ماه غالب می شود. پس در افرادی که در مرحله پنجره هستند نوع IgM قابل شناسایی است، ولی در افراد با هپاتیت مزمن یا افرادی که از هپاتیت B قدیمی بهبود یافته اند نوع IgG در سرم یافت می شود.

- **HBeAg** : مارکر دیگر عفونت که همزمان یا در مدت کوتاهی بعد از HBsAg ظاهر می شود و حضور آن منعکس کننده تکثیر بالای ویروسی و میزان بالای عفونت زایی و ویرون سالم در گردش و HBV DNA قابل تشخیص در سرم است. در هپاتیت حاد، HBeAg در مدت کوتاهی بعد از اوج افزایش ترانس آمینازها و قبل از ناپدید شدن HBsAg غیر قابل شناسایی می شود. HBeAg یک مارکر کیفی و HBV DNA مارکر کمی فاز تکثیر است.

- **AntiHBe** : بعد از ناپدید شدن HBeAg قابل تشخیص می شود و نشان دهنده دوره ای با قدرت عفونت زایی کمتر است. - روش های مولکولی و PCR : این شیوه حساس ترین تست آزمایشگاهی مبنی بر تکثیر ویروس هپاتیت B در بدن است که قادر می باشد 100 تا 1000 ویرون را در هر میلی متر شنا سایی کند. (5)

تشخیص افتراقی :

سایر علل هپاتیت ویرال نظیر سایتو مگال ، هر پس سیمپلکس ، کوکسالی ویروس،... عواملی دیگر نظیر توکسوپلاسموز، هپاتیت دارویی ، هپاتیت الکلی ، شوک کبدی ، نارسمایی بطن راست ، کبد چرب حاملگی ، اکلامپسی ، سندرم HELLP ، بیماری های متابولیک نظیر ویلسون، کمبود α_1 آنتی تریپسین در تشخیص افتراقی عفونت با هپاتیت B قرار می گیرند. (5)

- سیر عفونت هپاتیت B :

بیش از 90% موارد هپاتیت B حاد بهبودی کامل می یابند و کمتر از 1% بیماران دچار هپاتیت برق آسا می شوند، و تنها 1-2% بالغین با ایمنی خوب دچار هپاتیت مزمن یا حالت ناقلی می شوند و این در حالی است که این آمار در نوزادان، افراد مسن و افراد باضعف ایمنی نسبت بالایی را شامل می شود. (5)

- سویه های جهش یافته ویروس هپاتیت B :

- سویه های جهش یافته منطقه Pre core :

در صورت فعال بودن و تکثیر ویروس هپاتیت B در بدن معمولاً HBeAg در خون مثبت است ولی در سویه هایی که دچار جهش ناحیه Pre core شده اند علی رغم فعال بودن ویروس HBeAg منفی می شود ، این امر سبب بروز بیماری شدید

کبدی می گردد که سریعاً به سمت سیروز کبدی پیشرفت کرده و به آسانی به درمان پاسخ نمی دهد.

- سویه های جهش یافته ژن S:

در نوع دیگری از ویروس های جهش یافته، تغییرات ساختمانی در HBsAg به وجود می آید، بطوری که قدرت خنثی کنندگی AntiHBs از بین خواهد رفت و این امر سبب خواهد شد که علی رغم پدیدار شدن قبلی Anti HBs به دنبال واکنش‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی فرد مبتلا به هپاتیت B شود. (22)

درمان:

- درمان هپاتیت حاد: از آنجایی که با لغینی که از قبل سالم بوده اند در 99% موارد بهبود می یابند، درمان ضد ویروسی ضروری نیست، اما در موارد نادر هپاتیت B حاد شدید استفاده از لامیوودین (Lamivudin) موفقیت آمیز بوده است.

- درمان هپاتیت بزرگ آسا:

درمان عمدتاً حمایتی است و شامل حفظ توازن مایعات، حمایت گردش خون و تنفس، مهار خونریزی، اصلاح هیپوگلیسمی و درمان سایر عوارض حالت اغما می باشد. محدود نمودن دریافت پروتئین و تجویز لاکتولوز یا نفوماپسین خوراکی مفید است. پیوند ارتوتوپیک کبد با نتایج عالی همراه بوده است.

- درمان هپاتیت مزمن:

درمان بستگی به میزان همانند سازی ویروس دارد هر چند پیشروی به سمت سیروز در هپاتیت B مزمن شدید محتمل تر است تا در موارد خفیف و متوسط ولی همه اشکال هپاتیت مزمن ویروسی می توانند پیشرونده باشند. استفاده از اینترفرون

آلفا (Interferon α) اولین درمان اثبات شده است. اندیکاسیون های شایع جهت شروع درمان عبارتند از:

1) همانند سازی ویروسی که با سطوح قابل ردیابی HbeAg و HBV DNA قابل شناسایی است.

2) افزایش سطح ALT.

3) شواهد بافت شناختی هپاتیت مزمن در نمونه برداری از کبد فرد بالغ دارای کفایت ایمنی.

درمان شامل تجویز اینترفرون آلفا در یک دوره 16 هفته ای با تزریقات زیر جلدی به صورت 5 میلیون واحد روزانه یا تزریق دوز 10 میلیون واحدی 3 بار در هفته می باشد که سبب تبدیل فرم فعال بیماری به فرم بدون همانند سازی می شود. بعلاوه عود بیماری بعد از درمان موفقیت آمیز نادر بوده (2-1%) و در نتیجه بقای طولانی مدت و بدون عارضه و کاهش شیوع کارسینوم سلول کبدی نتیجه پاسخ به درمان است. اما در کودکان کم سن که در زمان تولد آلوده شده اند، افراد با سرکوب ایمنی و یا ابتلا به انواع جهش یافته درمان موثر نبوده است.⁽⁵⁾

- داروی دیگر لامیوودین است که یک مهار کننده آنزیم نسخه بردار معکوس (Reverse Transcriptase) می باشد و