

گذری بر هپاتیت B

در بیماران همودیالیز و پیوند کلیه

محمد مومنی / کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان

دکتر مهسا مومنی / پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

هدایت الله محمد زایی / کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان

طارق یامدی / کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان

محمد محبی / کارشناس گروه میکروب شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان

Abstract :

Patients who deal with chronic renal impairments, in particular those patients who have undergone hemodialysis, as their immune systems have been suppressed, the production of Anti-HBc are impaired. Also HBsAg, HBeAg and HBV-DNA of such patients are positive.

However, if a patient encounters a mutation virus in the region Precore, the result of test being considered will be negative for HBeAg. Based on some research, the abundance of positive HCV-RNA for such group of patients who deal with negative Anti-HCV hemodialysis have been reported approximately 30%. Also in cases such as when negative result is obtained from Anti-HCV test in hemodialysis patients, the probability of Hepatitis C can be evaluated, and therefore, PCR test should be recommended to be done.

In the transplant recipients who have received the immunosuppressive and cytotoxic drugs, the production of antibody is delayed by their immune system. Therefore, the serologic index of those patients will be negative, while positive HCV-RNA is reported. As a result, RT-PCR approach is recommended to be done.

چکیده

بیمارانی که دچار نارسایی های مزمن کلیه بخصوص کسانی که همودیالیز می شوند به علت سرکوبی سیستم ایمنی توانایی تولید Anti-HBc را ندارند.

در این گروه بیماران، HBV- DNA متبت می باشند البته در صورت ابتلا به ویروس HBeAg موتاسیون در ناحیه Precore آزمایش HBeAg متغیر گزارش می شود. چون در برخی از مطالعات فراوائی مواد HCV-RNA متبت در بیماران همودیالیزی HCV متغیر تا حدود ۲۰٪ گزارش شده است. در مواردی که پژوهش علی رغم آزمایش Anti-HCV متغیر بیمار همودیالیزی، به وجود بیماری هپاتیت C مشکوک است، انجام آزمایش PCR توصیه می شود. در گیرندها پیوند که داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و سیتوتوکسیک در رافت می کنند. تولید آنتی بادی توسط سیستم ایمنی به تأخیر می افتد؛ لذا در این گروه بیماران، شاخص های سرولوژیک متغیر خواهد بود. ولی HCV-RNA متبت گزارش می شود در این صورت روش RT-PCR توصیه می گردد.

کلید واژگان:

HBV، همودیالیز، پیوند کلیه، بیماری های ویروسی

پیش گفتار

ویروس هپاتیت B (HBV) یک DNA ویروس از خانواده هپادنا ویریده (Hepadnaviridae) است که برای اولین بار در سال ۱۹۶۵ در کشور امریکا گزارش شد.

HBV منجر به هپاتیت حاد و مزمن می شود که دوره کمون آن از ۲ تا ۶ ماه و به طور متوسط ۱۲۰ روز است. عقوبات HBV در اطفال کمتر از سن ۱۰ سال و بالغین دارای نقص سیستم ایمنی، بدون علامت بروز می یابد.

علامات بالینی این بیماری به صورت بی اشتہابی، خستگی، درد عضلانی، تهوع، استقراف، درد شکم، زردی و علامت خارج کننده، نظری راش یوستی، درد التهاب مقاصل تناظر

می یابند. بیماری حدود ۱٪ از افراد مبتلا به عقوبات حاد ویروس هپاتیت B، مزمن می شود که البته این آمار در بیماران همودیالیز بیشتر است و در مطالعات مختلف گاه به ۳۰ تا ۶۰٪ می رسد.

با توجه به راه های انتقال فراوانی که برای عقوبات های هپاتیت B وجود دارند و همچنین در معرض خطر بودن بیماران همودیالیز از نظر انتقال خونی، مخاطی و یوستی، کنترل عقوبات HBV در این دسته از بیماران از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

عوامل خطر آنودگی به ویروس هپاتیت B در بیماران همودیالیزی، شامل طول مدت همودیالیز، تزریق خون و تجویض مرکز همودیالیز می باشند. انتقال ویروس از طریق وسائل تجهیزات و سطوح آنوده، همچنین از بیمار به بیمار، از بیمار به کارگنان و پر عکس به اثبات رسیده است.

انجام دیالیز صفاقی در مقایسه با همودیالیز از خطر کمتر انتقال ویروس هپاتیت B برخوردار است. پس از معرفی همودیالیز به عنوان روش درمانی موثر در نارسایی کلیه در دهه ۱۹۶۰، ایدمی های هپاتیت در بیماران و کارگنان بخش های همودیالیز گزارش شد.

اگر چه بسیاری از افراد آنوده دچار بیماری شدید هپاتیت نمی شوند، موارد متعدد مرگ در اثر هپاتیت B طی سال های آتی گزارش گردید.

انتقال HBV از طریق دستگاه همودیالیز به بیماران و کارگنان بهدهشتی ثابت شده به طوری که تا کنون ده ها ایدمی بیمارستانی در این خصوص گزارش گردیده است. در حال حاضر فراوانی ناقلین ویروس HBV، ۳۵۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر در جهان است.

همچنین میزان آنودگی به این ویروس در میان بیماران همودیالیزی، آینه ای از وضعیت آنودگی به ویروس در جامعه است.

این میزان در امریکای شمالی و اروپای غربی حدود ۰/۳٪ است و در امریکای مرکزی، اروپای شرقی، بخش هایی از آفریقا و آسیا گاه تا ۲۰٪ نیز می رسد. در کشور ما، درصد مبتلایان به هپاتیت B در بیماران همودیالیزی، از ۳/۸٪ در سال ۷۶ به ۲/۶٪ در سال ۸۵ رسیده است.

Tashkhis

Azmayeshgahi

سال سیزدهم

آذر - دی

۱۳۸۹

شماره ۶۹

خون محیطی باقی می‌ماند.

۰/۸۵ - HBs-Ag - مثبت که

پیوند کلیه نجات می‌دهند، پس از ۱۰

سال، دچار هیاتیت مزمن فعال می‌شوند.

هر چند مطالعات متعددی نشان داده اند

که میزان مرگ و میر بیماران HBsAg - مثبت

، پس از پیوند قابل ملاحظه است، استفاده از

داروهای خد ویروسی، نظیر لامیوودین، قبل و

پس از پیوند کمک کننده می‌باشد؛ لذا امروزه

عفونت HBV جزء موارد منع کاربرد پیوند کلیه

نیست (۴۰ و ۴۱).

هدف از نگارش این مقاله بررسی و تعیین

آلودگی هیاتیت B در بیماران همودیالیز و پیوند

کلیه است.

روش‌های انتقال هیاتیت B در بخش‌های همودیالیز و پیوند

۱- انتقال از طریق پوست (انتقال از زخم یوستی)

۲- انتقال مخاطی (انتقال مستقیم از طریق غشاء‌های مخاطی)

۳- تماس با ذرات خونی آلوده

۴- تماس با مایعات آغشته به خون بدن

۵- تماس با افراد ناقل مزمن

میزان HBV در حدود ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ ویریون در میلی لیتر، می‌تواند در سطوح محیطی بدون وجود ذرات خون قابل مشاهده نیز وجود داشته باشد که خود می‌تواند در انتقال ویروس مؤثر باشد.

پس این ویروس در سطوحی که به طور ماقروسکوپی به خون آلوده نمی‌باشد نیز می‌تواند وجود داشته باشد و به کارکنان بیمارستان انتقال یابد. ویروس می‌تواند در دمای اتاق و روی سطوح محیطی تا ۷ روز زنده بماند.

در مطالعات گذشته، HBsAg در مرآکز دیالیز در سطوح گیره‌ها، قیچی‌ها، دکمه‌های کنترل و سایر قسمت‌های دستگاه دیالیز، که با دست تماس دارند، شناسایی شده است.

به دلیل امکان انتقال ویروس از طریق همودیالیز، تاکنون توصیه‌های

بهداشتی زیر توسط کارشناسان مطرح شده‌اند:

الف- بررسی ویرولوژیک نمونه‌های سرمی بیماران و کارکنان

بهداشتی در فواصل زمانی معین

ب- ایجاد و امکانات جداسازی در مجاورت بخش‌های همودیالیز

و پیوند

ج- استفاده از تجهیزات جداگانه برای هر خود جهت همودیالیز

بیماران مبتلا به تارسایی حاد و مزمن کلیه

د- کاهش Turnover کارکنان و نیز کاهش حجم کار آن‌ها

ه- انجام تحقیقات جهت بهینه سازی دستگاهها و وسائل همودیالیز

در راستای کاهش خطر انتقال

و- شست و شوی دستها پس از حمل و یا دستکاری خون و مایعات

بدن

ر- استفاده از دستکش در صورت تماس با خون و یا معاملات بدن و

نیز استفاده از گان و دستکش در زمانی که احتمال پاشیدن ترشحات

بیمار وجود دارد.

امروزه با کنترل همه جانبه انتقال خون، امکان انتقال ویروس

HBV از طریق دریافت خون و فرآورده‌های خونی است. عوامل

خطر انتقال ویروس HBV پس از پیوند کلیه، شامل عدم انجام

واکسیناسیون قبل از پیوند، تزریق خون قبل از آن و نیز عدم توجه

به وضعیت سرووالوژیک فرد گیرنده و دهنده قبل از انجام پیوند دیالیز

(همودیالیز در مقایسه با دیالیز صفاتی)، مدت همودیالیز، عدم انجام

واکسیناسیون، تزریق خون و عدم توجه به اقدامات پیشگیرانه در

همودیالیز می‌باشد.

در گستره جهانی، در بیماران دیالیزی (مجموعه دیالیز صفاتی و

همودیالیز) شیوع آلودگی به HBV برابر با ۱/۱٪ است که این

رقم در بیماران همودیالیزی به ۱/۶٪ و در بیماران Continuos

(Ambulatory Peritoneal Dialysis) CAPD (۰/۹٪) به رسد.

۱۰٪ بیماران همودیالیزی، که به عفونت حاد HBV

می‌شوند، به سوی عفونت مزمن پیشرفت می‌کنند. ۲ تا ۱۰٪

بیماران همودیالیزی HBs-Ag مثبت، که در اثر درمان یا به

طور خودی خودی HBs-Ag- منفی می‌شوند، پس از پیوند کلیه

مجدداً HBsAg- مثبت می‌گردند و ۳۰ تا ۴۲٪ این بیماران سطح

HBV-DNA قابل شناسایی در سرم پیدا می‌کنند؛ لذا به نظر

می‌رسد حتی پس از Seroconversion و بهبود ویرولوژیک و

سرولوژیک، HBV به صورت کمپلکس ایمنی در یافت کید و در

وجود دارد و لی معمولاً HBsAg مثبت نمی شود در این موارد توصیه می شود که بیماران گیرنده تحت یک دوره درمان HBIG (الامبیوودین) قرار گیرند. ادامه درمان منوط به وضعیت HBV-DNA فرد دهنده خواهد بود.

۲- رژیم سرگویگر ایعنتی

در چند مطالعه نشان داده شده است که سیکلوسپورین سبب افزایش ویرمی می شود؛ ولی به دلیل نقش حیاتی این دارو پس از پیوند، نمی توان مصرف آن را محدود کرد. مصرف هم زمان آزاتیو پورین و پردنیزولون سبب افزایش تکثیر ویروس هپاتیت می شود که این موارد توصیه می شود در صورت امکان آزاتیوپورین قطع شود. مطالعات مقایسه ای خاصی در خصوص جایگزین کردن MMF (Mycophenolate Mofeti) به جای آزاتیوپورین، برای کاهش خطر افزایش تکثیر ویروس وجود ندارد(۵ و ۶).

۳- وضعیت سرلوژی فرد گیرنده

بیماران گیرنده پیوند کبد که HBsAg مثبت می باشند و HBeAg یا HBV-DNA آنها نیز مثبت است، در مقایسه با بیماران HBsAg مثبت که BV- HBeAg DNA منقی دارند در معرض خطر بیشتری از نظر مرگ ناشی از بیماری کبدی پس از پیوند قرار درند. با انجام بیوپسی کبد ۷۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن فعال و ۳۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن فعال پیشرفته در سال های اول پس از پیوند مبتلا به سیروز می شوند و با در اثر بیماری کبدی می میرند.

تشخیص هپاتیت B

سرولژی و تعیین مارکرهای ویروسی

مهترین آزمون های تشخیصی برای شناسایی عقونت HBV، شامل آنتی ژن ها و آنتی یادی های ویروس هپاتیت B می باشند که با روش های رادیوایمونوآسی (RIA) و آنزیم ایمونوآسی (EIA) قابل بررسی اند.

بنابراین سطوح آلوهه به خون، که به طور متداول

تمیز نمی شوند، یک منبع ذخیره برای انتقال HBV می باشند.

کارکنان مراکز دیالیز می توانند از طریق دست ها و دستکش ها در حین استقاده از تجهیزات و لوازم

آلوهه، ویروس را از این سطوح به بیماران منتقل کنند.

بیشتر ایدمی های HBV در مراکز دیالیز، ناشی از موارد

زیرند:

۱- انتقال مستقاطع به بیماران از سطوح محیطی آلوهه لوازم آلوهه مانند گیره ها یا تجهیزات آلوهه که به طور

متداول پس از هر بار استقاده، استریل نمی شوند.

۲- ویال های دارویی و محلول های داخل وریدی که به

طور جداگانه برای هر بیمار استقاده نمی شوند.

۳- آن دسته از داروهایی تزریقی، که در محلی تهیه می گردند که نمونه های خونی حمل و نگهداری می شوند.

۴- کارکنانی که هم از بیماران مبتلا به HBV و هم از

بیماران مشکوک نگهداری می کنند (۶ و ۷).

عوامل خطر در بروز عقونت HBV پس از پیوند کلیه

۱- وضعیت دهنده کلیه

اهدای عضو از بیمار HBsAg - مثبت به گیرنده HBsAg- مثبت سبب افزایش میزان ایتلار و مرگ و میر نمی شود.

در این موارد پایش HBV-DNA پس از پیوند توصیه می شود. اهدای عضو از بیماران HBsAg - مثبت به گیرنده HBsAg- منقی سبب انتقال عقونت HBV به گیرنده می شود.

پیوند عضو از فرد دهنده Anti-HBC مثبت و HBsAG منقی به فرد گیرنده HBsAg منقی، با خطر بالای انتقال ویروس HBV در بیماران پیوند کید و خطر اندک انتقال این ویروس در بیماران پیوند کلیه همراه است(۵ و ۶).

در این شرایط، در بیماران پیوند کلیه، امکان Anti-HBC مثبت شدن فرد گیرنده به طور قابل ملاحظه ای

تاشکھیس

آزمایشگاهی

Tashkhis

Azmayeshgahi

سال سیزدهم

آذر - دی

۱۳۸۹

شماره ۶۹

بادی (Anti-HBs) خود را سالانه کنترل کنندو در صورت افت این آنتی بادی به کمتر از ۱۰ MIU/ml، دوز یادآوری دریافت کنند.

۲- وضعیت سرواؤزیک بیماران همودیالیز HBsAg پاییز شود و در صورت نیاز انجام آزمایش HBV-DNA توصیه می گردد.

انجام آزمون های Anti-HBs و HBV-DNA دوبار در سال در بیماران در معرض خطر هپاتیت B توصیه شده است.

۳- پاید جدا سازی بیماران همودیالیزی مبتلا هپاتیت B وسایل و تجهیزات آنها از بیماران غیر آلوده صورت گیرد (۷ و ۸).

واکسیناسیون قعال

از سال ۱۹۷۰ دسترسی به واکسن هپاتیت B، امکان انتقال ویروس هپاتیت B را در بخش های همودیالیز به طور محسوسی کاهش داده است. هر چند میزان پاسخ دهنی به واکسن در جامعه عمومی به حدود ۹۵ درصد می رسد، این میزان در بیماران همودیالیز تنها ۵۰ تا ۶۰ درصد است (۹).

اورمی، دیالیز نا کافی، استفاده از دستگاه های دیالیز Bioincompatible، پر کاری پلاتر و نید، آنمی Iron oVerLoad و سوه تغذیه از عوامل موثر در کاهش پاسخ ایمنی به واکسن در بیماران همودیالیزی می باشد.

سن بالا، جنس مونث، وجود عفونت همزمان هپاتیت C، دیابت، چاقی، مصرف سیگار، نقص سیستم ایمنی و تعداد دفعات تزریق خون از B سایر عوامل کاهش پاسخ به واکسن هپاتیت B می باشد.

به طور مشخص، وضعیت اورمیک بیمار موجب کاهش Co-Stimulatory

آنٹی بادی علیه ABsAg و Anti-HBc در فاصله ای کمتر از یک ماه بعد از شناسایی Ag، HBsAg در نمونه خون بیمار مبتلا به HBV قابل سنجش می باشد.

آنٹی ژن و آنتی بادی علیه HBeAg

آنٹی ژن e هپاتیت B در زمان عفونت فعال، مثبت می شود این آنتی Anti-HBc و قبل از HBsAg ظاهر می شود و وجود آن نشانه عفونت زایی، تکثیر و ریلیکاسیون ویروس باشد.

سنجش DNA هپاتیت B

روش PCR ضمن توانایی شناسایی زنوم ویروس در سرم و سلول های منونوکلور، حساس ترین روش است و توانایی شناسایی $2/5 \times 10^2$ زنوم در هر میلی لیتر سرم را دارد (۹ و ۱۰).

بیوپسی کبدی

نمونه برداری از کبد معمولاً قبل از شروع درمان ضد ویروسی انجام می شود. انجام بیوپسی کبد قبل از پیوند، موجب تخمین دقیق تر شدت بیماری کبدی و تعیین پیش آگهی آن می شود (۷ و ۱۱).

روش های تصویر برداری

انجام سونوگرافی دابلکس شکم، به تشخیص هیبرنالسیون پورت، وجود گریسنوم هپاتوسلولر و یا آسیت کمک می کند. توصیه می شود بیمار پیوند کلیه که HBsAg مثبت است، هر سال سونوگرافی انجام دهد. در تعیین مایع آسیت و نیز توده کبدی، CT اسکن شکن از حساسیت بیشتری برخوردار است. در بیمار هپاتیت مزمن فعال که پیوند کلیه انجام داده است، شاخص های عملکرد کبد مثل PT، آلبومین سرم و نیز شمارش پلاکت، در تخمین پیشرفت بیماری کبدی دقیق تر از آنزیم های کبدی می باشند (۱۲ و ۱۳).

پیشگیری

۱- بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی، نظیر بیماران پیوند کلیه که HBsAg منفی می باشند، باید پس از انجام واکسیناسیون، سطح آنتی

درمان

در درمان هپاتیت مزمن B از داروی ایترفرون آلفا با دوز ۵ میلیون واحد روزانه یا ۱۰ میلیون واحد، سه بار در هفته (پس از هر بار همودیالیز) و در درمان هپاتیت مزمن C از این دارو به میزان ۳ میلیون واحد، سه بار در هفته استفاده می شود. در بیماران همودیالیز، عوارض دارو بیش از افراد عادی جامعه است. عوارض عبارتند از: ستدرم شبی آنفلوانزا، سرکوب، مغز استخوان و تغییرات عصبی-روانی. طول مدت درمان در بیمار هپاتیت مزمن B ۱۶ هفته و در بیمار هپاتیت مزمن C ۶ ماه تا یک سال است. مصرف داروی ریباورین در بیماران دیالیزی مبتلا به هپاتیت مزمن C معمول است. مصرف لامیوودین در بیماران همودیالیزی مبتلا به هپاتیت مزمن B بلا مانع است. دوز این دارو در بیماران نارسایی کلیه، زمانی که کلیرانس کراتیتین به کمتر از ۰.۵ ml/min و رسیده و بیمار هتوز نیاز به همودیالیز نداشته باشد، باید تنظیم شود. مصرف ایترفرون Pegylated در بیماران همودیالیزی بی خطر و با عوارض کمتری در مقایسه با ایترفرون معمولی همراه است (۷ و ۸).

References

- ۱- همودیالیز و یوند کلیه، نشر آفرینگ، چاپ سوم و چهارم، تابستان ۸۸، B گروهی از نویسنده‌گان شبکه هپاتیت ایران، هپاتیت ویروسی، صفحات ۱-۸-۹-۱۳.
- ۲- Argain H, Akhterishojaie E. Levamizole enhances immune responsiveness to intra-dermal and intra-muscular hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2006 May 30; 4:3.
- ۳- Behzad-Behbahani, A. et al., Outcome of hepatitis B and C virus infection on graft function after renal transplantation. *Transplant Proc*, 2005. 37(7): P. 3046-7.
- ۴- Khameneh ZR, Sepehrvand N. Survey of hepatitis B status in hemodialysis patients in a training hospital in Urmia, Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006 May; 19(3): 466-9.
- ۵- Khameneh ZR, Sepehrvand N. The status of immunity against the hepatitis B virus among vaccinated hemodialysis patient: a single center report from Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2007 Nov; 18(4):547-50
- ۶- Ramezani A, Esfamilia A, Banifazl M, Ahmadi F, Maziar S, Razeghi E, Kalantar E, Amirkhani A, Aghakhani A, Efficacy and long-term immunogenicity of hepatitis B vaccine in haemodialysis patient. *Int J Clin Pract*. 2007 nov 12.
- ۷- Ramezani A, Velayati AA, Esfamilia A, Banifazl M, Ahmadi F, Maziar S, Razeghi E, Kalantar E, Amirkhani A, Aghakhani A. Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2008 Apr;12(2):143-6
- ۸- Sali S, Alavian SM, Hajerizadeh B. Effect of levamisole supplementation on hepatitis B virus vaccination response in hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2006 Jun 1.
- ۹- Sorkhi H, Dooki MR, Ebrahimnejad MS. Low-dose intradermal and subcutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai* 2006 Oct;89(10):1648-53

به نام ۲-B7 در سلول های APC (Antigen presentingcell) می شود. این امر موجب کاهش پاسخ سلول های T می شود که به نوبه خود سبب کاهش پاسخ سیستم ایمنی بدن به HBsAg در جریان آسودگی طبیعی و یا واکسیناسیون می گردد. همودیالیز موتر، موجب افزایش پاسخ به واکسن و بهبود بیان زن مربوط به ۲-B7 می شود.

بعضی آلل های HLA-DR3 و HLA-DR7 با کاهش پاسخ به واکسن ارتباط دارند. وجود SC01-HLAB8 و DR3-FC31-HLAB44 نیز با کاهش پاسخ به واکسن همراه است؛ بر عکس وجود HLA-A3 ممکن است سبب افزایش پاسخ به واکسن شود. این امر نشان دهنده اثر تنظیم کنندگی احتمالی سیستم ایمنی آلل های HLA در پاسخ ایمنی در بیماران دچار نارسایی کلیه پیشرفته (ESRD) است. متأسفانه بیماران همودیالیز، در مقایسه با افراد جامعه عمومی با سرعت بیشتری آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B را پس از واکسیناسیون از دست می دهند؛ به طوری که در یک مطالعه، سطح Anti-HBS در ۵۷٪ بیماران همودیالیزی که پاسخ دهنی متاسبی به واکسن هپاتیت B داشتند، پس از یک سال غیر قابل شناسایی بود (۳ و ۶).