

سرواپیدمیولوژی هپاتیت B در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس در مقایسه با گروه شاهد: یک مطالعه مورد شاهدی

دکتر حسن صالحی^۱، دکتر احمد چیت ساز^۲، دکتر شاهرخ مردانی^۳، مرضیه صالحی^۴،
مهندس مجتبی اکبری^۵، دکتر حشمت اله شاکری^۶

خلاصه

مقدمه: هنوز علت واقعی بیماری Multiple Sclerosis (MS) مشخص نشده است. اعتقاد بر این است که شاید عفونت‌ها در گسترش این بیماری مالتی فاکتوریال نقش دارند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان HbsAb (Hepatitis B surface Antibody) و HbsAg (Hepatitis B surface Antigen) در بیماران مالتیپل اسکلروزیس و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد بود.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مورد شاهدی (Case-Control Study) ۴۰ بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس به همراه ۴۰ نفر از همسایگان غیرخویشاوند آن‌ها وارد مطالعه شدند. افراد گروه مورد از بین افراد مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس تأیید شده توسط انجمن MS اصفهان انتخاب شدند. سطح سرمی HbsAg و HbsAb در بیماران با گروه شاهد مقایسه گردید. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ وارد و توسط آزمون‌های آماری t-test و χ^2 مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح معنی‌داری آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: سطح سرمی HbsAb در ۲۵ درصد از افراد مالتیپل اسکلروزیس در مقایسه با ۱۵ درصد از افراد گروه شاهد مثبت بود ($P > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه‌ی حاضر ارتباطی بین هپاتیت B و مالتیپل اسکلروزیس نشان نداد.

واژگان کلیدی: سرواپیدمیولوژی، هپاتیت B، مالتیپل اسکلروزیس.

مقدمه

روش‌های تشخیصی و درمانی جدید در بیماری MS، هنوز علت واقعی این بیماری مشخص نشده است و در نتیجه هنوز یک درمان قطعی برای آن وجود ندارد. قابل قبول‌ترین تئوری در مورد علت بیماری MS وجود یک مکانیسم خودایمنی (اتوایمیون) است؛ به این نحو که یک فاکتور محیطی نظیر عفونت‌های ویروسی سبب تحریک سیستم ایمنی بدن و تشکیل آنتی‌بادی علیه میلین بافت عصبی شده، منجر به بروز علائم عصبی می‌گردد (۳).

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis) یا MS یک بیماری اتوایمیون است که ضمن حمله به سیستم اعصاب مرکزی فرد (مغز و طناب نخاعی)، سبب تخریب میلین (Myelin) می‌گردد. این بیماری به طور معمول در افراد بالغ جوان و به خصوص در خانم‌ها شایع‌تر است (۱-۲).
با وجود مطالعات و پژوهش‌های مدرن در ارتباط با جنبه‌های همه‌گیری شناسی، سبب شناسی،

^۱ استاد، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دستیار، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ اینترن، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۵ فوق لیسانس اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۶ دستیار، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: مجتبی اکبری، فوق لیسانس اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

این احتمال وجود دارد که یک عامل ویروسی در بروز MS نقش داشته باشد. برخی نورولوژیست‌ها اعتقاد دارند که MS به دلیل تولد یک فرد با نقص ژنتیکی بروز می‌کند؛ چرا که نمی‌تواند با یک عامل محیط زیستی سازگاری داشته باشد. وقتی فرد مزبور با آن عامل تماس پیدا کند، سیستم خودکار ایمنی واکنش نشان داده، منجر به بروز بیماری می‌شود.

در برخی مطالعات اخیر به نقش HBsAg و وجود HBsAb در بروز بیماری MS اشاره شده است؛ در مطالعه‌ی Zuckerman و همکاران در سال ۲۰۰۶ آمده است که واکسن هپاتیت B اثربخشی و ایمنی بسیار مناسبی در کشورهای استفاده کننده ایجاد کرده است. ایمنی همورال پاسخ اصلی بدن به پروتئین آنتی‌ژن سطحی ویروسی ایجاد می‌کند. ۵ تا ۱۰ درصد افراد با ایمنی سالم علیه این آنتی‌ژن ایمنی ایجاد نمی‌کنند که به علت تفاوت در HLA افراد است. موارد بسیاری از استفاده از واکسن هپاتیت B وجود دارد و هیچ ارتباطی بین استفاده از آن واکسن و مالتیپل اسکلروزیس دیده نشده است (۴).

در مطالعه‌ی Bogdanos و همکاران در سال ۲۰۰۵ به ارتباط بین واکسن هپاتیت B و بروز خودایمنی علیه اجزای غشای میلین نوروها، که در بیماری MS دیده می‌شود، اشاره شده است (۵). در این مطالعه آمینواسیدهای موجود در آنتی‌ژنهای سطحی ویروس هپاتیت B یا ساختار پپتیدی پروتئین‌های غشای میلین در ۱۴۷ بیمار بالغ بررسی شدند که شباهت‌های به دست آمده در این زمینه چشمگیر بود. نویسنده نتیجه‌گیری می‌کند که ممکن است آنتی‌بادی‌های ساخته شده علیه HBsAg عاملی برای آنتی‌بادی علیه غشای میلین و در نهایت ایجاد بیماری MS باشد (۵).

در مقاله‌ی AW، آنتی‌بادی‌های ساخته شده در چندین بیماری ویروسی از نظر توالی اسید آمینه با آنتی‌بادی‌های ضد غشای میلین در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس مورد مقایسه قرار گرفت. در این بررسی به تشابه آنتی‌بادی‌های علیه هپاتیت B و A و سرخک با آنتی‌بادی موجود علیه غشای میلین در بیماران MS اشاره و اعلام شد که ابتلا به بیماری سرخک، هپاتیت B و A می‌تواند عاملی برای شروع بیماری MS در افراد حساس باشد (۶).

Hughes و همکاران به نقش ابتلا به پاره‌ای از عفونت‌های ویرال و باکتریال در ابتلای افراد به MS اشاره کردند. آنان با بررسی توالی پپتیدی در آنتی‌ژن‌های برخی باکتری‌ها مثل آسینوباکتر و بعضی ویروس‌ها مثل هپاتیت B و نیز توالی پپتیدهای غشای میلین در بیماران مبتلا به MS به این نتیجه دست یافتند که ابتلا به این بیماری‌ها در افراد مستعد با HLA‌های خاص می‌تواند فرد را به MS مبتلا سازد (۷).

همچنین بر اساس آمارهای غیر رسمی، شیوع MS در کشور همسایه‌ی افغانستان بسیار کمتر از ایران است؛ در حالی که آن کشور از نظر سطح پوشش ایمنی وضعیت مناسبی ندارد. این که آیا سطح سرمی تیتراهای مربوط (به دلیل واکسیناسیون و یا ابتلا به هپاتیت B) می‌تواند عاملی مؤثر در ابتلا به MS باشد، یا به عبارت دیگر ارتباطی بین سطح سرمی HBsAg، HBsAb و HbCAb (Hepatitis B core Antibody) در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس و افراد سالم وجود دارد، سؤال است که در این مطالعه مطرح شد. با توجه به اختلاف نظر (Controversy) موجود بین محققین (۸-۱۰) و تناقض در یافته‌های مطالعاتی و همچنین شیوع بالای MS در جامعه‌ی ما، مطالعه‌ی

دقیقه سرم آن جدا گردید. سرم‌ها در فریزر با دمای 5°C - نگهداری و پس از اتمام نمونه گیری و جمع‌آوری کلیه‌ی نمونه‌ها، توسط کیت ELISA از نظر HBsAg مورد ارزیابی قرار گرفت.

جهت ثبت اطلاعات از چک لیستی استفاده شد که در آن مشخصات دموگرافیک افراد مورد بررسی شامل سن، جنس، وضعیت تأهل، شغل، عوارض بیماری در افراد گروه مورد و همچنین سطح سرمی HBsAg، HBsAb و HBcAb ثبت می‌گردید.

سپس داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۳ (version 13, SPSS Inc., Chicago, IL) شد و مورد آنالیز قرار گرفت. متغیرهای کمی مانند سن و سطح سرمی فاکتورهای مورد بررسی به صورت «انحراف معیار \pm میانگین» و متغیرهای کیفی به صورت «تعداد (درصد)» ارائه گردید. جهت تجزیه و تحلیل نتایج از آزمون‌های آماری t -test، χ^2 و Fisher Exact Test استفاده شد. P value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۸۰ نفر با میانگین سنی ۳۰/۵ و انحراف معیار ۷/۹۷ سال مورد بررسی قرار گرفتند. کوچک‌ترین فرد ۱۶ سال و مسن‌ترین فرد ۵۲ سال داشتند. ۶۵ درصد کل افراد مورد مطالعه را زنان تشکیل دادند (۵۲ نفر). اطلاعات مربوط به هر کدام از گروه‌ها در جدول شماره‌ی ۱ آمده است.

۹۵ درصد (۳۸ نفر) از افراد گروه مورد دارای عارضه بودند. جدول شماره‌ی ۲ فراوانی عوارض را در این گروه ارائه می‌کند.

حاضر با هدف پاسخ‌گویی به پرسش پیش‌گفته طرح ریزی و اجرا گردید.

روش‌ها

در یک مطالعه‌ی مورد شاهدی (Case-Control Study) ۴۰ بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس به همراه ۴۰ نفر از همسایگان غیرخویشاوند آن‌ها وارد مطالعه شدند.

گروه مورد از بین افراد مبتلا به بیماری MS تأیید شده توسط انجمن MS اصفهان به طور تصادفی ساده انتخاب شدند؛ پس از انتخاب و تماس تلفنی با افراد مورد نظر، ضمن توجیه کامل اهداف طرح و اخذ رضایت ضمنی، از آن‌ها خواسته شد تا در روز مراجعه، با یکی از همسایگان سالم هم‌جنس خود که بیشترین تطابق سنی ممکن را با ایشان داشته، رابطه‌ی خویشاوندی نیز با آنان نداشته باشد (Neighborhood Control)، حضور به هم رسانند. بدین صورت سعی شد تا حد ممکن افراد گروه شاهد از نظر سن، جنس و برخی فاکتورهای زیست محیطی و اقتصادی اجتماعی با گروه مورد همسان شوند.

در صورتی که فرد انتخاب شده یا همراه ایشان واجد شرایط نبود و یا رضایت به شرکت در مطالعه نمی‌داد، هر دو فرد از مطالعه خارج و افراد دیگری با همان ترتیب پیش‌گفته انتخاب و جایگزین می‌شدند.

پس از مراجعه‌ی افراد، ارائه‌ی توضیحات لازم، پاسخ به سؤالات بیماران و همراهان و اخذ رضایت نامه‌ی کتبی آزادانه و آگاهانه، مطالعه وارد فاز اجرایی گردید. از کلیه‌ی افراد شرکت‌کننده ۵ سی‌سی خون گرفته و با دستگاه ساترفیوژ با دور ۱۰۰۰ دور در

جدول ۱. مشخصات پایه و سرمی شرکت کنندگان به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

سطح معنی داری	گروه‌ها		مشخصه
	Control	MS	
۰/۳	۲۹/۶۵ ± ۷	۳۱/۳۸ ± ۸/۸	سن (سال)
۰/۶۴	۲۵ (۶۲/۵)	۲۷ (۶۷/۵)	جنسیت: زن
۰/۳۳	۲۸ (۷۰)	۳۱ (۷۹/۵)	وضعیت تأهل: متأهل
۰/۵			شغل
	۱۰ (۳۰/۳)	۹ (۳۹/۱)	خانه‌دار
	۷ (۲۱/۲)	۶ (۲۶/۱)	آزاد
	۷ (۲۱/۲)	۱ (۴/۳)	کارمند
	۷ (۲۱/۲)	۵ (۲۱/۷)	دانش آموز و دانشجو
	۲ (۶/۱)	۲ (۸/۷)	بازنشسته
۰/۱۶			محل سکونت
	۳۵ (۸۹/۷)	۳۰ (۷۵)	اصفهان
	۴ (۱۰/۳)	۸ (۲۰)	سایر شهرستان‌های استان
	۰ (۰/۰)	۲ (۵)	سایر استان‌ها
---	۰	۰	HBsAg+
۰/۲۶	۱۰ (۲۵)	۶ (۱۵)	HBsAb+
۰/۳	۳ (۷/۵)	۱ (۲/۵)	HBcAb+

* مقادیر کمی به صورت Mean ± SD و مقادیر کیفی به صورت تعداد (درصد) ارائه شده است. جهت مقایسه‌ها از آزمون‌های Fisher، chi-square، Exact test و Independent Sample t-test استفاده شد.

جدول ۲. فراوانی عوارض بیماری مالتیپل اسکلروزیس در افراد گروه مورد

فراوانی		عوارض بیماری
درصد	تعداد	
۲/۶	۱	مشکلات شنوایی
۱۵/۸	۶	مشکلات حسی
۲۳/۷	۹	مشکلات حرکتی
۳۹/۵	۱۵	مشکلات بینایی
۱۵/۸	۶	ضعف و خواب رفتن اندام‌ها
۲/۶	۱	سنگینی زبان

بحث

سطح سرمی این آنتی‌بادی در افراد سالم بود. در این مطالعه، سطح سرمی آنتی‌بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به MS با سطح سرمی این آنتی‌بادی در افراد سالم تفاوت معنی داری نداشت.

در مطالعات انجام شده‌ی قبلی، فاکتورهای خطر ایجاد هدف از انجام این مطالعه، بررسی سطح سرمی آنتی‌بادی هپاتیت B در بیماران مبتلا به MS و مقایسه‌ی آن با

تاریخچه‌ی بیماری‌های ویروسی و ریسک MS یافتند (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری که بر اساس بانک اطلاعاتی بیماران MS انگلستان انجام شد، به ازای هر فرد بیمار در گروه مورد، ۱۰ نفر شاهد همسان شده انتخاب گردید. نتایج این مطالعه حاکی از وجود ارتباط علیتی بین هپاتیت B و بیماری مالتیپل اسکلروزیس با مقادیر $OR = 3/1$ و $CI95\%: 1/5-6/3$ بود (۹). به نظر می‌رسد هنوز هم اختلاف نظر در این زمینه وجود داشته، نیاز به مطالعات تکمیلی در این زمینه وجود دارد.

از جمله مشکلات و محدودیت‌های طرح حاضر می‌توان به کم بودن حجم نمونه‌ی مطالعه و عدم موفقیت کامل در انجام همسان سازی با توجه به مشکلات شخصی یا ارتباطی شرکت کنندگان در گروه مورد (بیماران MS) نام برد. به نظر می‌رسد با توجه به این که از طرفی عوامل متعددی در بروز بیماری MS نقش دارد و شاید در شبکه‌ای از علیت‌ها باید به دنبال علل و عوامل مرتبط با این بیماری بود و از طرف دیگر، اهمیت این موضوع برای کشورهایی مانند ایران که بیماری MS در آن دارای شیوع به نسبت بالایی دارد و واکسیناسیون هپاتیت B برای عموم جوانان و نوجوانان و همچنین افراد تازه متولد شده به صورت سراسری انجام می‌گیرد، پیشنهاد اساسی می‌تواند انجام مطالعه‌ای ملی در این زمینه با در نظر گرفتن کلیه جوانب موجود باشد.

تشکر و قدردانی

بودجه‌ی این طرح (پایان نامه‌ی تخصصی در رشته‌ی بیماری‌های عفونی) با شماره‌ی ۳۸۷۰۷۹ توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است.

تا کنون مطالعات متعددی در زمینه‌ی ارتباط بین این دو بیماری در مناطق مختلف جهان به انجام رسیده است که برخی رابطه‌ی معنی‌داری بین این دو پیدا کرده‌اند و این امر منجر به بحث‌های متعددی در مناطق مختلف جهان و محافل علمی شده است.

پاره‌ای از مطالعات انجام گرفته در چند منطقه‌ی جهان، و به ویژه در انگلستان، در دهه‌ی اخیر به این نتیجه رسیده است که احتمال می‌رود ارتباط معنی‌داری بین واکسیناسیون هپاتیت B و بیماری MS وجود داشته باشد؛ این نتایج، در مطالعات متعدد دیگری مورد بررسی قرار گرفته است؛ حتی سازمان‌های بین‌المللی بهداشت مانند WHO و CDC نیز به آن واکنش نشان داده و علاوه بر اجرای مطالعات متعدد، به بررسی و نقد نتایج به دست آمده از مطالعات بیانگر این ارتباط پرداخته‌اند. برخی از این مطالعات دارای محدودیت‌های متدولوژیک جدی و اساسی است (۹).

در دو مطالعه با طراحی متدولوژیک قوی، ارتباط احتمالی بین MS و هپاتیت B رد شده است (۸، ۱۱). در یک Case-crossover study انجام شده توسط Confavreux و همکاران، در فاصله‌ی سال‌های ۱۹۹۳ تا ۱۹۹۷ میلادی بر روی بیماران MS، رابطه‌ی بین واکسیناسیون هپاتیت B و عود بیماری به دست نیامد (۱۱). اطلاعات به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر نیز با توجه به عدم وجود رابطه‌ی معنی‌دار بین HBsAg و HBsAb در دو گروه افراد دارای مالتیپل اسکلروزیس و شاهد، دلیلی بر این مدعاست.

اما Hernan و همکاران از دانشگاه هاروارد، به ویژه در یک مطالعه‌ی Nested Case-Control study که نتایج آن در می ۲۰۰۱ منتشر گردید، ارتباط ضعیفی بین

References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221-31.
2. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008; 15(9): 916-21.
3. Finlayson ML, Peterson EW, Cho CC. Risk factors for falling among people aged 45 to 90 years with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87(9): 1274-9.
4. Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol* 2006; 78(2): 169-77.
5. Bogdanos DP, Smith H, Ma Y, Baum H, Mieli-Vergani G, Vergani D. A study of molecular mimicry and immunological cross-reactivity between hepatitis B surface antigen and myelin mimics. *Clin Dev Immunol* 2005; 12(3): 217-24.
6. Aw SE. Autoimmune disease-pathogenesis through molecular mimicry at the tripeptide level. *Ann Acad Med Singapore* 1986; 15(4): 546-54.
7. Hughes LE, Smith PA, Bonell S, Natt RS, Wilson C, Rashid T, et al. Cross-reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 144(1-2): 105-15.
8. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 327-32.
9. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 63(5): 838-42.
10. Naismith RT, Cross AH. Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis? *Neurology* 2004; 63(5): 772-3.
11. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 319-26.
12. Hernan MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek MJ, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology* 2001; 12(3): 301-6.

Seroepidemiology of Hepatitis B in Multiple Sclerosis Patients: A Case-Control Study

Hassan Salehi MD¹, Ahmad Chitsaz MD², Shahrokh Mardani MD³, Marzieh Salehi⁴,
Mojtaba Akbari MSc⁵, Heshmatollah Shakeri MD⁶

Abstract

Background: The etiology of multiple sclerosis (MS) is still not fully understood. Infectious agents are believed to play a role in the development of this multifactorial disease. The aim of this study was comparison of HBsAg and HBsAb in multiple sclerosis patients and control group.

Methods: We conducted a case-control study within the Multiple Sclerosis Database in Isfahan. Forty multiple sclerosis patients and forty people of their neighbors (as control group) were include in the study. We evaluate the plasma levels of HBsAg and HBsAb in both groups. Statistical analysis was performed by SPSS₁₆ using Independent sample t-test and chi-square test. We considered $P < 0.05$ as significance.

Findings: Plasma levels of HBsAb were positive in 25% of all multiple sclerosis subjects vs 15% of subjects in control group ($P > 0.05$).

Conclusion: The findings indicate no association between plasma levels of HBsAg and multiple sclerosis.

Keywords: Seroepidemiology, Hepatitis B, Multiple Sclerosis.

¹ Professor, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Resident of Infectious Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Student of Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ MSc in Epidemiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁶ Resident, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mojtaba Akbari MSc, Email: akbarimojtaba@yahoo.com