پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
سال ۲۸، شماره ۴، صفحات ۲۹۷ تا ۳۰۲ (زمستان ۸۳)

Original Article

موتاسیون‌های HFE در بیماران ایرانی مبتلا به هپاتیت ب

دکتر حسین سندی، دکتر طاهره غازیانی، دکتر پیمان ادیبی،
دکتر محمد رضا آگاه، مریم جزایری، دکتر محمد رضا زالی *

* مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *تمرکز اصلی تحقیقات اخیر بر پیدا کردن ارتباط بین موتاسیون‌های HFE و هپاتیت C بخصوص در بیماران مبتلا به اضافه بار آهن بوده است. ما در مطالعه خود فراوانی این موتاسیون‌ها و سطح فریتین را در گروهی از بیماران مبتلا به هپاتیت B با درجات مختلف این بیماری و افراد سالم بررسی کردیم.*

مواد و روشها: *در این مطالعه ۷۵ بیمار دارای آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg- positive) شامل ۱۸ ناقل و ۵۷ مورد مزمن بیماری و نیز ۱۹۴ فرد سالم شرکت داشتند. موتاسیون‌های C282Y و H63D در تمام افراد، بوسیله هضم آنزیمی محصولات PCR با کمک آنزیمهای محدود کنندهٔ اندونوکلئاز RsaI و Ksp22I، بررسی شدند.*

یافته ها: *۱۵ مورد بیمار (۱۳٪) و ۳۱ فرد کنترل (۱۶٪) برای موتاسیونH63D هتروزیگوت بودند و هیچ تفاوت معنی‌داری بین آنها وجود نداشت(NS). درمورد موتاسیون C282Y، سه بیمار (۴٪) هتروزیگوت بودند اما در گروه کنترل موتاسیونی پیدا نشد (p<۰/۰۲۱). فراوانی هتروزیگوت بودن برای C282Y در گروه بیماران مزمن ۵/۲٪ بود، درحالیکه چنین موردی در گروه ناقلین وجود نداشت. در ضمن تفاوت در مورد این موتاسیون بین گروه بیمار و کنترل معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۵). از طرفی هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه ناقلین و بیماران مزمن از نظر فراوانی موتاسیون‌های HFE وجود نداشت (NS). بین میانگین سطح فریتین در افراد دارای موتاسیون و بیماران بدون آن نیز تفاوت معنی‌داری از نظر آماری، ملاحظه نشد (NS).*

نتیجه گیری: *این اطلاعات نشان می‌دهند که فراوانی موتاسیون C282Y به طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران دارای مارکرهای سرمی هپاتیت B (seropositive)، بالاتر از افراد سالم می‌باشد. افراد هتروزیگوت از نظر موتاسیون C282Y که در معرض ویروس هپاتیت B قرار گرفته‌اند ممکن است در معرض ریسک بیشتری برای پایداری ویروس و یا حتی ازمان بیماری باشند.*

واژگان کلیدی: *HFE، موتاسیون HFE، هپاتیت B.*

مقدمه

HFE اولین ژن شناخته شده در ارتباط با هموکروماتوز ارثی، در سال ۱۹۹۶ برای اولین بار بوسیله Feder و همکارانش مشابه‌سازی[1] شد (۱) و در آن زمان بعنوان HLA-H نامگذاری گردید (۲).

دو موتاسیون missense برای HFE شناخته شده‌اند. یکی از این موتاسیونها اسیدآمینهٔ سیستین در موقعیت ۲۸۲ را به تیروزین تبدیل می‌کند (C282Y) و بیشتر افراد مبتلا به هموکروماتوز برای این موتاسیون هموزیگوت هستند (۳). موتاسیون دوم، هیستیدین موقعیت ۶۳ را به آسپارتیک اسید تبدیل می‌کند (H63D) اما نقش آن در هموکروماتوز هنوز کاملاً مشخص نشده است (۵-۱).

به نظر می‌آید که شیوع موتاسیونهای HFE از منطقه‌ای به منطقه دیگر متفاوت باشد، به هر حال، براساس مطالعات مختلف، هتروزیگوت بودن برای C282Y در ۱۵-۶ درصد جمعیت قفقازی دیده شده است درحالیکه ۲۵-۱۶ درصد

[1] Clone

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-11]

نیز ناقل موتاسیون دوم یا H63D هستند (۸-۶). فرضیه‌های متفاوتی وجود دارند که ارتباط بین موتاسیونهای HFE و ابتلا به هپاتیت ویروسی را نشان می‌دهند هر چند که اثر پاتوژنیک دو موتاسیون اصلی HFE بر هپاتیت ویروسی هنوز به طور کامل شناخته نشده است (۹).

بیشتر مطالعات روی عفونت مزمن هپاتیت C در مقایسه با هپاتیت B متمرکز شده‌اند، اما نتایج متناقض بوده‌اند، بعضی مطالعات فراوانی بیشتر موتاسیون C282Y را در بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی، بخصوص هپاتیت C، در مقایسه با جمعیت طبیعی گزارش کرده‌اند (۱۲-۱۰). با این حال، مطالعات دیگر هیچ تفاوتی بین فراوانی موتاسیونهای HFE در بیماران مبتلا به هپاتیت و جمعیت طبیعی نشان نداده‌اند (۱۴، ۱۳). مطالعاتی نیز با نتایج متضاد وجود دارند که بعضی ارتباط بین موتاسیون هتروزیگوت C282Y و تجمع آهن در کبد (۱۰،۱۲،۱۳)، یا فیبروز کبد در بیماران مبتلا به HCV را نشان می‌دهند (۱۷-۱۵)، در حالیکه برخی هر دو نظریه را رد کرده‌اند (۱۱).

این داستان در مورد هپاتیت B کمی متفاوت است: بیست و دو سال قبل، Blumberg و همکارانش برای اولین بار نشان دادند که بین آهن سرم و نتیجهٔ هپاتیت B ارتباط وجود دارد. آنها به این نکته پی بردند که بیماران همودیالیزی که از نظر مارکرهای سرمی هپاتیت B منفی نمی‌شدند سطوح بالاتری از نظر آهن سرم در مقایسه با بیمارانی داشتند که مارکرهای هپاتیت B از سرم آنها پاک شده بود و این درحالی بود که هر دو گروه قبل از عفونت سطوح سرمی یکسانی را نشان می‌دادند (۱۸). در مطالعه دیگری که توسط همین گروه انجام شد مجدداً ملاحظه شد که بیماران همودیالیزی با سطح سرمی فریتین بالاتر شانس بالاتری از نظر پایداری عفونت HBV داشتند (۱۹). مطالعات بعدی (۲۴-۲۰) روی پیدا کردن ارتباط بین آهن و ویروس هپاتیت B متمرکز شدند و مکانیسم‌های مختلفی را برای این تداخل عمل پیشنهاد کردند. در ضمن، براساس دانش ما، تا به حال مطالعه‌ای که فقط روی ارتباط بین موتاسیون HFE و پایداری یا تاریخچه طبیعی هپاتیت B متمرکز شده باشد، انجام نشده است.

هدف مطالعه فعلی، تعیین تفاوت بین بیماران دارای آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg-positive) و جمعیت نرمال از نظر فراوانی موتاسیون‌های HFE بود. در ضمن ما درنظر داشتیم که ارتباط احتمالی بین وراثت مغلوب موتاسیونهای HFE و پایداری یا ازمان عفونت هپاتیت B را نشان دهیم.

مواد و روشها

ما ۷۵ بیمار دارای آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B را در دو گروه ناقلین غیرفعال و بیماران با عفونت مزمن ارزیابی کردیم. ۱۸ نفر از ۷۵ بیمار دارای معیارهای گروه ناقل بودند و مابقی (۵۷ نفر) در گروه دارای عفونت مزمن قرار گرفتند.

ناقل غیر فعال به این صورت تعریف شد: فردی که برای شش ماه یا بیشتر از نظر آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B مثبت باشد و هیچ یافته‌ای، شامل آلانین آمینوترانسفراز بالا (ALT) و یا HBeAg مثبت، دال بر فعالیت بیماری نداشته باشد. معیارهای بیمار دارای عفونت مزمن هپاتیت B نیز اینگونه است: فردی که از نظر HBsAg مثبت باشد و : ۱) آلانین آمینوترانسفراز (ALT) بالاتر از دو برابر نرمال برای حداقل شش ماه با یا بدون بیوپسی داشته باشد در حالیکه علل شناخته شده دیگر کنار گذاشته شده باشد، یا ۲) ALT بین ۱/۵ تا ۲ برابر نرمال برای حداقل شش ماه، و درجه چهار یا بیشتر (Knodel score) در بیوپسی کبد داشته باشد.

بیماران مثبت از نظر آنتی‌بادی هپاتیت C (HCV-Ab) به روش الایزا و یا دارای یافته‌های دیگر به نفع بیماریهای شناخته شده کبدی دیگر از این مطالعه حذف شدند.

۱۹۴ فرد سالم بعنوان گروه کنترل انتخاب شدند. این گروه از بین کارکنان بیمارستان و خانواده آنها انتخاب شدند که از نظر HBsAg و آنتی بادی هپاتیت C منفی بودند و نیز آزمایشات عملکرد کبدی آنها در محدودهٔ طبیعی قرار داشت. پس از پرکردن فرم رضایت نامه، نمونه خون از افراد تحت مطالعه گرفته شد و DNA ژنومیک به روش Salting out استخراج شد. آمپلیفیکاسیون نیز بوسیلهٔ واکنش زنجیره‌ای پلیمراز چند تایی[2] انجام شد. واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر و با ۵۰-۱۰۰ng از DNA ژنومیک، 10pmol از پرایمرهای اگزون ۲ ژن HFE (5'-acatggttaggcctgttgc-3') و (5'-gccacatctggcttgaaatt-3')، ۱۵ pmol از پرایمرهای اگزون ۴ ژن HFE (برای موتاسیون(C282Y) (5'cagccatcccctaacaacaaag3'و5'-ccttcctccaacctatagaa-3')، ۱/۵ واحد DNA پلی مراز Taq (super Taq, England)، ۰/۲ میلی مولار از هر نوکلئوتید: dATp، dGTP، dCTP، dTTP، ۲ میکرومولار $Mgc1_2$ و بافر ×۱ برای PCR (۵۰mm kcl، ۲۰mmtris-Hcl، PH:۸/۴) انجام شد.

پس از دمای اولیه ۹۴ĊC برای یک دقیقه، ۳۵ سیکل آمپلیفیکاسیون در ترموسایکلر personal thermocycler

[2] Multiplex PCR

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-11]

(Eppendorf, GmBH, Hamburg, Germany) انجام شد. هرسیکل شامل دناتوراسیون در ۹۴°C برای ۲۰ ثانیه، اتصال (annealing) در ۵۵°C برای ۲۰ ثانیه و اکستانسیون در ۷۲°C برای ۴۰ ثانیه بود. یک مرحله انتهایی اکستانسیون در ۷۲°C برای ۱۰ دقیقه (Final extension step) این پروسه را خاتمه می داد.

برای تأیید درستی شرایط آمپلیفیکاسیون، ۵ میکرولیتر از محصول PCR که نتیجه آمپلیفیکاسیون همزمان اگزون‌های HFE(Coamplification) بود نهایتا به وسیله الکتروفورز روی ژل آگاروز ۱/۵٪ رنگ‌آمیزی شده توسط اتیدیوم بروماید در ولتاژ 100V برای ۴۰ دقیقه، آنالیز شد. وجود باندهای ۲۰۸ و ۴۸۶ جفت بار (base pair) نشانه انجام صحیح آمپلیفیکاسیون هر دو اگزون (C282Y, H63D) بود. برای تعیین پلی مورفیسم ژن HFE، DNA باقیمانده وتقویت شده (5µl) به طور همزمان توسط ۰/۲۵ میکرولیتر آنزیم RsaI (10U/ml) و ۰/۱۲۵ میکرولیتر آنزیم Ksp22I(40U/ml) که توسط شرکت (Sibenzyme, Russia) تهیه شده بود و همراه با یک میکرولیتر بافر Tango (Sibenzyme, Russia) در درمای ۳۷° برای سه ساعت نگهداری شد. نتیجه این هضم آنزیمی ایجاد دو باند ۲۹۳ و ۱۹۳ جفت باز بعنوان آلل نوع Wild برای کدون ۲۸۲ ژن HFE (اگزون ۴) و دو باند ۷۰bp و ۱۳۸ bp آلل نوع Wild برای کدون ۶۳ (اگزون ۲) ژن HFE بود. برای جدا کردن این قطعات از الکتروفورز در ژل پلی اکریل آمید ۱۰٪ استفاده شد.

پلی مورفیسم کدون ۲۸۲، پس از هضم آنزیمی بوسیله RsaI، از طریق وجود یا عدم وجود باند ۱۹۳bp، ۱۶۴bp تشخیص داده می‌شد. برای این کدون، آلل موتانت دو ناحیه برای هضم توسط RsaI (GTAC) دارا است که باعث شکسته شدن محصول PCR به سه قسمت ۲۹۳، ۱۶۴ و ۲۹ جفت باز می‌شود درحالیکه آلل نوع Wild یکی از نواحی هضم را نداشته و از طریق وجود باندهای ۱۹۳bp، ۲۹۳ تشخیص داده می‌شود.

موارد هموزیگوت برای تیروزین در کدون ۲۸۲ دارای باندهای ۲۹۳ و ۱۶۴ جفت باز هستند (باند ۲۹bp معمولاً دیده نمی‌شود)، در حالیکه وجود سه باند ۲۹۳bp، ۱۹۳bp،۱۶۴bp نشانه هتروزیگوت بودن است.

برای کدون ۶۳ ژن HFE، دیده شدن باندها در نواحی ۱۳۸bp و ۷۰bp پس از هضم آنزیمی نشانه آلل نوع Wild بودند. وجود یک باند تنها در ناحیه ۲۰۸ جفت باز نشانه وجود آلل موتانت هموزیگوت بود که با عدم وجود ناحیه هضم آنزیمی توسط Ksp22I مشخص می‌شد. درمورد آللهای هتروزیگوت، باندها در سه ناحیه ۲۰۸bp، ۱۳۸bp و ۷۰bp وجود داشتند. فریتین سرمی بوسیله روش الایزا (Ferritin, ELISA, DRG, USA) اندازه‌گیری شد.

آنالیز این اطلاعات بوسیله نرم افزار SPSS (ver 11) انجام شد. از تست خی دو برای پیدا کردن اختلاف معنی دار بین گروه‌ها و زیرگروههای جزو این مطالعه استفاده شد. برای نشان دادن اهمیت آماری و قدرت مطالعه به ترتیب خطای آلفا ۰/۰۵ و خطای بتا ۰/۲ در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

۴۶ بیمار (۶۱٪) مرد و ۲۹ بیمار (۳۹٪) زن بودند. میانگین سنی آنها ۴۰ سال و با محدوده بین ۷۰-۱۰ سال بود. گروه کنترل شامل ۱۰۹ (۵۶٪) مرد و ۸۵ (۴۴٪) زن بود که متوسط سنی ۳۵ سال داشتند و در محدوده سنی ۶۰-۱۶ سال قرار می‌گرفتند.

جدول ۱ نتایج آنالیز برای موتاسیونهای H63D و C282Y را بین ۷۵ بیمار دارای آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B و زیر گروه‌های مختلف آنها (ناقل و مزمن) و نیز ۱۹۴ فرد سالم نشان می‌دهد.

جدول ۱- توزیع فراوانی موتاسیونهای ژن HFE در بیماران با مراحل مختلف هپاتیت ب و کنترلهای سالم

گروه	تعداد	۲۸۲ هتروزیگوت	۶۳ هتروزیگوت	۲۸۲ هموزیگوت	۶۳ هموزیگوت
ناقلین	۱۸	۰	۲(۱۱/۱)*	-	-
مزمن	۵۷	۳(۵/۲)	۸(۱۴)	-	-
کل	۷۵	۳(۴)	۱۰(۱۳/۳)	-	-
کنترل	۱۹۴	-	۳۱(۱۶)	-	۴(۲)

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد است

۱۰ بیمار (۱۳/۳٪) و ۳۱ کنترل (۱۶٪) از نظر موتاسیون H63D هتروزیگوت بودند و هیچ اختلاف قابل توجه آماری در تعداد موتاسیونها بین دو گروه وجود نداشت (NS). از نظر زیر گروه‌ها، این موتاسیون به صورت هتروزیگوت در ۲ نفر از گروه ناقلین (۱۱/۱٪) و ۸ نفر از بیماران مزمن (۱۴٪) دیده شد.

سه فرد بیمار (HBV) دارای موتاسیون C282Y به طور هتروزیگوت وجود داشت درحالیکه در گروه کنترل چنین موتاسیونی اصلاً دیده نشد. تمام این سه بیمار مربوط به گروه بیماران مزمن بودند و یکی از آنها برای هردو موتاسیون هتروزیگوت بود (compound heterozygote). از نظر وجود

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-11]

این موتاسیون (C282Y) اختلاف معنی‌داری بین بیماران مبتلا به هپاتیت B و گروه کنترل بدست آمد (p<۰/۰۲۱). در ضمن اختلاف آماری بین بیماران مزمن و گروه کنترل قابل ملاحظه بود (p<۰/۰۱۱)، درحالیکه هیچ تفاوتی بین گروه ناقل و کنترل وجود نداشت. هیچ اختلاف معنی‌داری از نظر تعداد موتاسیون‌های C282Y نیز بین گروه ناقل و بیماران مزمن بدست نیامد.

۴ فرد گروه کنترل از نظر موتاسیون H63D هموزیگوت بودند در حالیکه در بین بیماران، هیچ مورد هموزیگوتی از نظر موتاسیون C282Y یا H63D دیده نشد.

میانگین سطح فریتین سرم ۱۰۵/۳ng/ml و ۶۰ng/ml به ترتیب در بیمارانی با و بدون وجود موتاسیون C282Y بود. با وجود اینکه بیماران دارای موتاسیون در مقایسه با بیمارانی که این موتاسیون را نداشتند سطح بالاتری از فریتین را نشان دادند، هر دو گروه در محدوده طبیعی (۳/۵-۲۲۳/۵ng/ml در خانمها و ۳۲-۵۰۱ در آقایان) قرار داشتند. سطح میانگین فریتین در بیماران دارای موتاسیون H63D (۳۷/۶ng/ml) حتی از سطح فریتین بیماران بدون موتاسیون پایین‌تر بود. در بین بیمار ارزیابی شده فقط دو بیمار دارای سطح بالای فریتین بودند که در هیچ یک موتاسیون HFE (از هر نوع) دیده نشد.

بحث

ما به این نتیجه رسیدیم که فراوانی موتاسیون C282Y در بیماران مبتلا به هپاتیت B نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. این نتیجه در هماهنگی با نتایج دیگر محققین است (۱۲-۱۰). یافته‌های ما در تضاد با یافته‌های Piperno و همکارانش است که اظهار داشتند هیچ تفاوتی در فراوانی موتاسیونهای HFE بین بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن و گروه کنترل وجود ندارد (۱۳). در مطالعه آنها، ۱۰ بیمار از نظر آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B مثبت بودند، ۹۷ نفر از نظر آنتی بادی هپاتیت C و سه نفر از نظر هردو مارکر مثبت بودند. نتایج مطالعه فعلی وقتی بیشتر قابل ملاحظه به نظر می‌رسد که ما به این یافته که هیچ تفاوت معنی‌داری در غلظت میانگین فریتین سرم بین بیماران HBV دارای موتاسیون و بدون موتاسیون وجود نداشت، توجه کنیم. حتی یک نفر از تعداد محدود بیماران دارای سطح بالای فریتین نیز موتاسیون HFE نداشتند.

با وجود اینکه ما غلظت کبدی آهن و اشباع ترانسفرین را ارزیابی نکردیم، به نظر می‌آید که سطح فریتین سرم مارکر بهتری برای ذخیره کبدی آهن نسبت به اشباع ترانسفرین در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن است (۲۵).

افراد مبتلا به هپاتیت مزمن معمولاً سطح بالایی از مارکرهای سرمی آهن دارند که ممکن است با تجمع کبدی آهن در ارتباط باشد (۲۶). بیشتر محققین بر این اعتقاد هستند که موتاسیونهای ژن HFE، نقش مهمی در تجمع آهن و بنابراین پیشرفت یا ازمان هپاتیت ویروسی بازی می‌کنند. به هر حال هنوز مشخص نیست که آیا افزایش اندکسهای آهن خود پدیده‌ای به دلیل آسیب کبدی ناشی از هپاتیت ویروسی، التهاب کبدی و تکثیر ویروس است و یا افزایش پارامترهای آهن همراه با موتاسیونهای HFE در پیشرفت بیماریهای کبدی ناشی از هپاتیت ویروسی نقش بازی می‌کند (۱۴) با این وجود هنوز هیچ یافته‌ای دال بر مضر بودن موتاسیون C282Y به طریق دیگر به جز افزایش تجمع آهن بدست نیامده است (۱۵).

نتایج ما ممکن است این فرضیه را که موتاسیون HFE پیشرفت هپاتیت ویروسی و یا حتی بیماریهای کبدی را مستقل از اثرات اضافه بار آهن تحت تأثیر قرار می دهد، حمایت کند. ممکن است این نتایج مربوط به این واقعیت باشند که ژن HFE یک پروتئین از نوع MHC-I را کد می‌کند، که ممکن است روی پاسخهای ایمنی اثر داشته باشد (۱۰).

ما هیچ تفاوت معنی‌داری بین میزان هتروزیگوتهای H63D در دو گروه کنترل و بیمار پیدا نکردیم که این نشانه نقش کمتر این موتاسیون در هپاتیت B است، همان نتیجه‌ای که در مطالعات دیگر برای هپاتیت C بدست آمده است. تنها مطالعه در تضاد با مطالعه فعلی، تحقیقی است که Erhardt و همکارانش انجام دادند که در آن فراوانی آلل C282Y در بیماران HCV دوبار بیشتر بود. آنها نشان دادند که هتروزیگوت بودن از نظر H63D در ارتباط با ریسک افزایش یافته فیبروز کبد و سیروز می‌باشد (۱۴).

با درنظر گرفتن این نکته که وجود موتاسیون پتانسیل تغییر تاریخچه طبیعی بیماران مبتلا به هپاتیت B را دارد، که البته می‌تواند از طریق یک مکانیسم ناشناخته به دلیل از دست دادن بیان HFE در سطح سلول و یا تغییر در ذخایر آهن کبدی باشد، ما فراوانی موتاسیون C282Y را در زیر گروه‌های مختلف بیماران هپاتیت B (ناقل و مزمن) با یکدیگر مقایسه و آنالیز کردیم. فراوانی این موتاسیون در بیماران مزمن (۵/۲٪) نسبت به ناقلین HBV (۰٪) بیشتر بود. با وجود این، شاید به دلیل تعداد کم گروه ناقلین، ما نتوانستیم تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین این دو گروه نشان دهیم، به هرحال چون

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-11]

تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین بیماران مزمن و گروه کنترل نشان داده شد، می‌توان نتیجه گرفت افرادی که برای موتاسیون C282Y هتروزیگوت هستند ممکن است ریسک بالاتری از نظر ازمان عفونت داشته باشند. این مشابه نتیجه‌ای است که Smith و Erhardt در بیماران هپاتیت C یافتند (۱۴،۱۵). Smith و همکارانش در سال ۱۹۹۸ (۱۵) به این نتیجه رسیدند که افراد هتروزیگوت برای هموکروماتوز، فیبروز بیشتری در ارتباط با هپاتیت مزمن C نشان دادند. همچنین Erhardt و همکارانش (۱۴) به نتایج مشابهی در جمعیتی بزرگتر دست یافتند. با وجود اینکه با این مطالعه به تنهایی نمی‌توان وجود هرگونه ارتباط کلینیکی را ثابت کرد، براساس انتظار ما مبنی بر اینکه فراوانی این موتاسیون در جمعیت غیرقفقازی پایین است و نیز به دلیل فراوانی پایین این موتاسیون در گروه کنترل (کمتر از ۵٪)، این مطالعه می‌تواند نماینده‌ای از جمعیت کل باشد و پیدا کردن و گزارش موارد هتروزیگوت در بین تعداد کم بیماران هپاتیت B می‌تواند نقطه شروع جالبی برای تحقیقات آینده در این زمینه باشد.

براساس این یافته‌ها و به دلیل فراوانی بالاتر موتاسیون C282Y در بیماران دارای سیر مزمن‌تر، مطالعات مشابه با تعداد بیشتر بیماران مبتلا به هپاتیت B ممکن است در تأیید ارتباط بین موتاسیون HFE و سیر طبیعی هپاتیت B کمک کننده باشند.

REFERENCES

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996; 13(4): 399-408.
2. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, et al. Hemochromatosis and HLA-H. Nat Genet 1996; 14(3): 249–50.
3. Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P, et al. Haemochromatosis and HLA-H. Nat Genet 1996; 14(3): 251-2.
4. Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A, et al. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts β2-microglobulin interaction and cell surface expression. J Biol Chem 1997; 272(22): 1425-8.
5. Beutler E. The significance of the 187G (H63D) mutation in hemochromatosis. Am J Hum Genet 1997; 61(3): 762-4.
6. Worwood M. HFE mutations as risk factors in disease. Best Pract Res Clin Haematol 2002; 15(2): 295-314.
7. Roberts AG, Whatley SD, Morgan RR, Worwood M, Elder GH. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. Lancet 1997; 349(9084): 321-2.
8. Roberts AG, Whately SD, Nicklin S, et al. The frequency of hemochromatosis-associated alleles is increased in British patients with sporadic porphyria cutanea tarda. Hepatology 1997; 25(1): 159-61.
9. Powell LW, Nathan Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. J Hepatol 2000; 32(Suppl 1): 48-62.
10. Bonkovsky HL, Troy N, McNeal K, et al. Iron and HFE or TfR1 mutations as comorbid factors for development and progression of chronic hepatitis C. J Hepatol 2002; 37(6): 848-54.
11. Thorburn D, Curry G, Spooner R, et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. Gut 2002; 50: 248-52.
12. Kazemi-Shirazi L, Datz C, Maier-Dobersberger T, et al. The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 1999; 116(1): 127–34.
13. Piperno A, Vergani A, Malosio I, et al. Hepatic iron overload in patients with chronic viral hepatitis: role of HFE gene mutations. Hepatology 1998; 28(4): 1105–9.
14. Erhardt A, Maschener-Olberg A, Mellenthin C, et al. HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis. J Hepatol 2003; 38(3): 335-42.
15. Smith BC, Grove J, Guzail MA, et al. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 1998; 27(6): 1695-9.
16. Pirisi M, Scott CA, Avellini C, et al. Iron deposition and progression of liver disease in chronic hepatitis C. Am J Clin Pathol 2000; 113(4): 546–54.
17. Martinelli AL, Franco RF, Villanova MG, et al. Are haemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? Acta Haematol 2000; 102: 152–6.
18. Blumberg BS, Lustbader ED, Whitford PL. Changes in serum iron levels due to infection with hepatitis B virus. Proc Natl Acad Sci 1981; 78(5): 3222-4.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-11]

19. Lustbader ED, Hann HW, Blumberg BS. Serum ferritin as a predictor of host response to hepatitis B virus infection. Science 1983; 220(4595): 423-5.

20. Ishak KG. Light microscopic morphology of viral hepatitis. Am J Clin Pathol 1976; 65(5): 787-827.

21. Hengeveld P, Zuyderhoudt FM, Jobsis AC, vanGool J. Some aspects of iron metabolism during acute viral hepatitis. Hepatogastroenterology 1982; 29(4): 138-41

22. Sebna M, Nakamura T, Itakura H. Statistical analysis of relationship between iron accumulation and hepatitis B surface antigen. Am J Clin Pathol 1985; 84: 340-2.

23. Sutnick AI, Blumberg BS, Lustbader ED. Elevated serum iron levels and persistent Australia antigen (HBsAg). Ann Intern Med 1974; 81(6): 855-6.

24. Deugnier Y, Battistelli D, Jouanolle H, et al. Hepatitis B virus infection makers in genetic haemochromatosis. A study of 272 patients. J Hepatol 1991; 13(3): 286-90.

25. Barbaro G, Di Lorenzo G, Ribersani M, et al. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C virus genotype. J Hepatol 1999; 30(5): 774-82.

26. Beinker NK, Voigt MD, Arendse M, Smit J, Stander IA , Kirsh RE. Threshold effect of liver iron content on hepatic inflammation and fibrosis in hepatitis B and C. J Hepatol 1996; 25(5): 633-8.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-05-11]