پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
سال ۲۹، شماره ۲، صفحات ۱۵۳ تا ۱۵۶ (تابستان ۸۴)

Original Article

خصوصیات ویرولوژیک بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B

دکتر امیرهوشنگ محمدعلیزاده*، دکتر میترا رنجبر، دکتر سعید حاتمی*****

* مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
** گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی همدان
*** محقق

چکیده

سابقه و هدف: *اندازه گیری شاخصهای ویرولوژیک بهمراه کارکرد کبدی و شاخصهای هیستوپاتولوژیکی می تواند در ارزیابی موقعیت و پیش آگهی بیماران هپاتیت B نقش بسزایی داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B از لحاظ شاخصهای ویرولوژیک و مقایسه آن با برخی متغیرهای دموگرافیک در بیماران ایرانی می باشد.*

مواد و روشها: *در این مطالعه مقطعی ۱۵۰ نفر از افرادی که طی سالهای ۸۲-۱۳۸۰ به یکی از کلینیکهای تخصصی شهر تهران مراجعه و در آزمایشات اولیه بیش از ۶ ماه HBsAg مثبت بودند، وارد مطالعه شدند. در این بیماران آزمایشات تکمیلی از جمله آزمایشات کارکرد کبدی، HBeAg، HBeAb، HBsAb و HBcAb و همچنین در صورت لزوم بیوپسی و بررسیهای آسیب شناختی کبد صورت گرفت.*

یافته ها: *در مجموع، ۴۰/۱٪ ناقل هپاتیت، ۴۸/۳٪ هپاتیت مزمن و ۱۱/۶٪ مبتلا به سیروز کبدی بودند. ۴۵ نفر HBeAg مثبت و ۷۷ نفر HBeAg منفی بودند. بررسی HCVAb نشان داد که ۴ نفر از مجموع بیماران همزمان HCVAb مثبت و HBsAg مثبت بودند. ۵ نفر از بیماران HBsAb مثبت بودند.HBeAg در ۱۳ نفر از زنان مثبت بود در حالیکه این میزان در مردان مورد بررسی ۳۲ نفر بود (NS). بین سن و HBeAg مثبت در بیماران هپاتیت مزمن ارتباط معنی داری وجود داشت ($p<0/001$).*

نتیجه گیری: *شیوع بالای HBeAg منفی در بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B ، لزوم انجام بررسیهای DNA برای تشخیص قطعی این بیماران را مشخص می نماید.*

واژگان کلیدی: *هپاتیت B، شاخصهای ویرولوژیک.*

مقدمه

تعداد بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B در دنیا ۳۵۰ میلیون نفر تخمین زده می شود. در کشور ایران حدود ۲ میلیون نفر بیمار آلوده به هپاتیت B وجود دارد. هپاتیت مزمن می تواند در سیر خود منجر به عوارض متعددی از جمله سیروز کبدی، کارسینوم هپاتوسلولار و در نهایت مرگ گردد(۲،۱).

شاخصهای ویرولوژیک مربوط به هپاتیت B در مطالعات مختلفی در دنیا مورد ارزیابی قرار گرفته است. اندازه گیری این شاخصها بهمراه کارکرد کبدی و شاخصهای هیستوپاتولوژیکی می تواند در ارزیابی موقعیت و پیش آگهی بیماران هپاتیت B نقش بسزایی داشته باشد (۳). در مطالعات مبتنی بر جامعه (community-based) گزارش شده است که شیوع HBeAg منفی در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B بین ۷۰ تا ۱۰۰ درصد می باشد (۴).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ در ترکیه انجام شد، ۱۷۹ بیمار مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B بصورت آینده نگر از لحاظ شاخصهای ویرولوژیک، کارکرد کبدی و آسیب شناختی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان آیت ا... طالقانی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دکتر امیرهوشنگ محمدعلیزاده (**email**: article@rcgld.org)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۱/۱۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۲/۱۸

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

کبد مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد، ۱۲۰ نفر (۶۷٪) HBeAg مثبت و بقیه HBeAg منفی بودند. در این مطالعه گزارش شده است که در بیماران HBeAg منفی، بیماری کبدی بطور معنی داری شدیدتر می باشد. همچنین این وضعیت بطور معنی داری در مردان بیشتر از زنان بوده است (۵). در مطالعه دیگری در هندوستان ۳۶۳ بیمار HBsAg مثبت از نظر شاخصهای مختلف هپاتیت B بررسی شدند. در این بررسی، بیماران به سه گروه بیماران بدون سیروز کبدی همراه با ALT طبیعی، بیماران بدون سیروز کبدی همراه با ALT بالا و بیماران با شواهد کلینیکی و آسیب شناختی سیروز کبدی تقسیم شدند. این سه گروه از نظر HBV-DNA و HBeAg ارزیابی شدند که میزان HBeAg منفی در کل بیماران ۶۱٪ بود. همچنین گزارش شد که HBeAg منفی در بیماران با عفونت مزمن هپاتیت B یک یافته غیر شایع و خوش خیم نیست و بسیاری از این بیماران به سمت هپاتیت مزمن کبدی و سیروز پیشرفت می کنند (۶).

هدف از این مطالعه بررسی بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B از لحاظ شاخصهای ویرولوژیک هپاتیت B و مقایسه آن با برخی متغیرهای دموگرافیک در بیماران ایران می باشد.

مواد و روشها

این مطالعه به روش مقطعی انجام گرفت. ۱۵۰ نفر از افرادی که در طی سالهای ۸۲-۱۳۸۰ به یکی از کلینیکهای تخصصی شهر تهران مراجعه و در آزمایشات اولیه بیش از ۶ ماه HBsAg مثبت بودند، وارد مطالعه شدند. کلیه این بیماران پس از توضیحات محققین و در صورت موافقت، رضایتنامه کتبی طرح را امضاء نمودند.

این بیماران تحت آزمایشات تکمیلی از جمله آزمایشات کارکرد کبدی (LFT)، HBeAg، HBeAb، HBsAb و HBcAb و همچنین درصورت لزوم بیوپسی و بررسیهای آسیب شناختی کبد قرار گرفتند.

در این مطالعه پس از انجام آزمایشات، بیماران به سه گروه ناقل هپاتیت، هپاتیت مزمن و سیروز کبدی تقسیم بندی شدند. طبق تعریف به بیمارانی ناقل هپاتیت B اطلاق می شود که حداقل به مدت ۶ ماه HBsAg مثبت و سطح سرمی ALT در حد طبیعی و سطح HBV-DNA کمتر از 10^5 کپی در میلی لیتر داشته باشند. هپاتیت مزمن B به بیمارانی گفته می شود که حداقل به مدت ۶ ماه HBsAg مثبت و سطح سرمی ALT بالا و سطح HBV-DNA بیشتر از 10^5 کپی در میلی لیتر داشته باشند. سیروز کبدی نیز به وضعیتی اطلاق می گردد که تغییرات آسیب شناختی بیوپسی کبد نشاندهنده فیبروز کبدی و یا نتیجه سونوگرافی کبد حاکی از بیماری مزمن و پیشرفته کبدی باشد (۷). به دلیل مشکلات اجرایی و مالی بررسی سطح HBV-DNA در این افراد مقدور نبود. لذا تنها بر اساس سطح ALT در پیگیری بیماران، ناقلین هپاتیت B از هپاتیت مزمنB افتراق داده شدند.

پس از جمع آوری داده ها، کلیه آنها وارد نرم افزار آماری SPSS (version 11.0) شد و مورد تحلیل قرار گرفتند. به منظور بررسی ارتباط متغیرهای کمی از آزمونهای t student و ANOVA یک طرفه و برای ارزیابی ارتباط متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده شد.

یافته ها

از مجموع ۱۵۰ بیمار HBsAg مثبت در مرحله اول، ۳ نفر بدلیل عدم همکاری و یا انجام آزمایشات از مطالعه خارج شدند. از مجموع ۱۴۷ بیمار، ۹۷ نفر (۶۶٪) مرد و بقیه زن بودند. میانگین سنی جامعه مورد مطالعه۱۰/۱±۴۲/۸ سال بود. در مجموع بیماران، ۴۰/۱٪ ناقل هپاتیت، ۴۸/۳٪ هپاتیت مزمن و ۱۱/۶٪ مبتلا به سیروز کبدی بودند. از بررسی شاخصهای ویرولوژیک بیماران نتایج زیر بدست آمد:

HBcAb در ۳ نفر (۷٪) از بیماران هپاتیت مزمن و ۳۳ نفر (۸/۳٪) از ناقلین هپاتیت منفی گزارش شد. همچنین یک نفر (۱۱/۱٪) از بیماران مبتلا به سیروز کبدی، HBcAb منفی بود. این مسئله از لحاظ آماری در سه گروه معنی دار نبود (NS).

یکی از شاخصهای مهم ویرولوژیک هپاتیت B که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، HBeAg بود. همانگونه که در جدول یک مشاهده می شود، در مجموع افراد مورد مطالعه، ۴۵ نفر (۳۰/۶٪) HBeAg مثبت بودند و ۷۷ نفر (۷۰/۶٪) نیز HBeAg منفی بودند. بررسی HCVAb نشان داد که ۴ نفر (۶/۵٪) از مجموع بیماران همزمان HCVAb مثبت و HBsAg مثبت می باشند. ۵ نفر (۶/۳٪) از بیماران HBsAb مثبت بودند.

جدول ۱- شاخصهای ویرولوژیک هپاتیت B برحسب بیماری

وضعیت	HBeAg+ HBeAb-	HBeAg- HBeAb+	HBcAb+	HCVAb+
ناقل	(۲۰/۳)۱۲	(۷۹/۷)۳۶	(۹۱/۷)۳۳	(۴/۲)۱
مزمن	(۴۵/۱)۳۲	(۵۴/۹)۳۳	(۹۳)۴۰	(۶/۵)۲
سیروز	(۵/۹)۱	(۹۴/۱)۸	(۹۴/۱)۸	(۱۴/۳)۱
جمع	(۳۰/۶)۴۵	(۷۰/۶)۷۷	(۹۲)۸۱	(۶/۵)۴

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

در بیماران ناقل هپاتیت، ۱۲ نفر(۲۰/۳٪) HBeAg مثبت بودند و این میزان در بیماران هپاتیت مزمن ۳۲ نفر (۴۵/۱٪) بود که از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار بود (p<۰/۰۰۱).
در خصوص ارتباط جنس و شاخصهای ویرولوژیک، نتایج نشان داد که HBeAg در ۱۳ نفر (۲۶٪) از زنان مثبت بود در حالیکه این میزان در مردان مورد بررسی ۳۲ نفر (۳۳٪) بود، البته این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (NS). این اختلاف در مورد HBeAg منفی نیز مشخص بود بطوریکه ۶۷/۵٪ از زنان HBeAg منفی بودند ولی در مردان ۷۲/۵٪ HBeAg منفی بودند. با این وجود این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود (NS). از ۴ بیمار HCVAb مثبت و HBsAg مثبت، ۲ نفر مرد و ۲ نفر زن بودند.
در مورد سن و شاخصهای ویرولوژیک نیز نتایج آنالیز نشان داد که بین سن و HBeAg مثبت در بیماران هپاتیت مزمن ارتباط معنی داری وجود دارد (p<۰/۰۰۱).

بحث

در این مطالعه عمده بیماران بررسی شده مبتلا به هپاتیت مزمن و پس از آن ناقل هپاتیت بودند. بررسیها نشان داد که در کمتر از ۱۰٪ از بیماران، HBcAb منفی بود که این مسئله می تواند بدلیل اشکالات تکنیکی موجود در آزمایشگاه باشد. برای اندازه گیری این شاخصها در مطالعه فعلی از روش enzyme immunoassay استفاده شد. بدیهی است اگر از روش radioimmunoassay استفاده شود، فراوانی منفی کاذب HBcAb کمتر خواهد شد. همچنین در این مطالعه بدلیل محدودیتهای مالی استفاده از روش PCR (polymerase chain reaction) امکان پذیر نبود.
همانطور که ذکر شد در مجموع، ۷۰/۶٪ از بیماران مورد بررسی HBeAg منفی بودند. میزان بالای HBeAg منفی در بیماران سیروزی می تواند حاکی از این مسئله باشد که بیماران HBeAg منفی بیش از بیماران HBeAg مثبت به سمت سیروز کبدی پیشرفت می کنند. این نکته در مطالعات دیگر نیز بیان شده است (۶،۸،۳).
در مطالعه ای درچین، ۷۴۳ بیمار مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B بررسی شدند. تعداد ۲۶۷ نفر (۳۵/۹٪) از این بیماران HBeAg منفی بودند که از میزان آن در مطالعه ما کمتر بود. در این مطالعه گزارش شده است که ۵۸/۱٪ از بیماران HBeAg منفی نشانه های التهابی شدید در آسیب شناختی کبد داشتند در حالیکه این میزان در بیماران HBeAg مثبت ۴۶٪ بود که اختلاف معنی داری نیز داشتند (p<۰/۰۰۱). همچنین از نظر فیبروز بافت کبد، در ۴۵/۳٪ از بیماران HBeAg منفی فیبروز شدید مشهود بود در حالیکه این میزان در بیماران HBeAg مثبت ۲۷/۹٪ بود که اختلاف کاملا معنی دار بود (p<۰/۰۰۱) (۹).
در مطالعه مشابهی که در سال ۲۰۰۴ در چین انجام شد میزان HBeAg منفی در بیماران مزمن هپاتیت B ۵۴/۲٪ گزارش شد (۱۰). در تحقیقی دیگر در یونان، ۱۹۶ بیمار متبلا به عفونت مزمن هپاتیت B و HBeAg منفی (شامل ۶۲ بیمار ناقل هپاتیت و ۱۳۴ بیمار هپاتیت مزمن کبدی) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نهایی این مطالعه نشان داد که اندازه گیری HBV-DNA به روش کمی می تواند در افتراق بیماران HBeAg منفی هپاتیت مزمن کبدی و بیماران ناقل هپاتیت بسیار کمک کننده باشد (۱۱).
در این بررسی ۶/۳٪ از بیماران HBsAg مثبت و HBsAb مثبت همزمان بودند که می تواند نشانه وجود escape mutant باشد. همچنین ۶/۵٪ از بیماران نیز عفونت همزمان HCV و HBV داشتند. این میزان در برخی مطالعات تا حدود ۲۰٪ نیز گزارش شده است (۱۲). در مطالعه ای در ژاپن که بر روی این بیماران صورت گرفت گزارش شد ابتلا همزمان HCV و HBV silent در بیمارانی که HCV با ژنوتیپ 1b دارند بطور معنی داری نسبت به ژنوتیپ 2a بیشتر است (۱۳). همچنین تحقیقی در ایتالیا بر روی ۲۷ بیمار مبتلا به عفونت مزمن HBV و HCV در مقایسه با ۵۷ بیمار HBsAg مثبت و ۵۸ بیمار HCVAb مثبت انجام گرفت، گزارش کرده است که آسیب شناختی کبد در بیماران مبتلا به عفونت همزمان بطور مشخصی نسبت به عفونتهای جداگانه هرکدام با شرایط یکسان شدیدتر بوده است (۱۴).
در مجموع شیوع نسبتا بالای HBeAg منفی در بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B در این مطالعه، لزوم انجام بررسیهای DNA برای تشخیص قطعی این بیماران را مشخص می نماید.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]

REFERENCES

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 34(6); 1225-41.

۲. ملک زاده ر، خطیبیان م، رضوان ح. هپاتیت ویروسی در جهان و ایران: اپیدمیولوژی، تشخیص، درمـان و پیگیـری. مجلـه علمـی نظـام پزشـکی، ۱۳۷۶؛ دوره پانزدهم: شماره ۴.

3. Hasan KN, Rumi MA, Hasanat MA, Azam MG. Chronic carriers of hepatitis B virus in Bangladesh: a comparative analysis of HBV-DNA, HBeAg/anti-HBe, and liver function tests. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002; 33(1): 110-7.

4. Hadsiyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e Antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 34(4): 867-70.

5. Yalcin K, Degertekin H, Yildiz F, Celik Y. Markers of disease activity in chronic hepatitis B virus infection. Clin Invest Med 2003; 26(1): 27-34.

6. Amarapurkar DN, Baijal R, Kulshrestha PP, Agal S, Chakraborty MR, Pramanik SS. Profile of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Indian J Gastroenterol 2002; 21(3): 99-101.

7. Lok AS, McMahon BJ. AASLD guideline: Chronic hepatitis B. Up to date 13.1. Available at : www.uptodate.com

8. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, Ho MS, Lin ZY, Hsieh MY, et al. Sex differences in relation to serum hepatitis B e antigen and alanine aminotransferase levels among asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. J Gastroenterol 2000; 35(9): 690-5.

9. Peng J, Luo K, Zhu Y, Guo Y, Zhang L, Hou J. Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e-antigen. Chin Med J 2003; 116(9): 1312-7.

10. Yuen MF, Ng IO, Fan ST, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, et al. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 2004; 99(10): 2032-7.

11. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. Am J Gastroenterol 2003; 98(10): 2261-7.

12. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. N Engl J Med 1999; 341(1): 22-6.

13. Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M, Hamamoto S, Satoh S, Tanaka S, et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. J Med Virol 1999; 58(3): 201-7.

14. Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N, Scarano F, Marrocco C, Scolastico C, et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. Infection 2004; 32(3): 144-8.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-01-29]