

Association between Serum Concentrations of HBV-DNA and HBeAg with Liver Enzymes in Hepatitis B Patients

Farhang Babamahmoodi¹,
Maryam Farokhee²,
Leila Delavarian²,
Abdolreza Babamahmoodi³,
Alireza Khalilian⁴,
Mohammad Reza Haghshenas⁵

¹ Antimicrobial Resistance Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ PhD Student in Research Management, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Biostatistics and Epidemiology, Psychiatry & Behavioral Sciences Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Department of Microbiology, Molecular and Cellular Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received, July 4, 2012; Accepted, November 20, 2012)

Abstract

Background and purpose: Hepatitis B virus (HBV) is a major global health problem. The prevalence of HBV infection varies throughout regions of the world. More than 350 million people live with chronic HBV infection and many different clinical symptoms are associated with it. Long-term complications of HBV infection lead to cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. Consequently, 0.5-1.2 million death occurs every year. However, early diagnosis and appropriate treatment could reduce such complications. This study intended to investigate the correlation of serum concentrations of HBV-DNA and HBeAg with liver enzymes.

Materials and methods: In this cross-sectional study, serum samples of 146 chronic hepatitis B patients were studied. They referred to RaziTeaching Hospital, Qaemshahr, from 2007 to 2009. The subjects were assessed regarding HBV-DNA, HBeAg and ALT enzymes. The patients' serum was extracted and Real Time PCR test was performed using HBV RG Kit (Nov in Gene). Afterwards, the patients' medical records were studied and the data was analyzed using Pearson correlation coefficient and t-test in SPSS.

Results: From the total of 146 patients, 94 were found negative HBeAg and 52 were HBeAg positive. No correlation was seen between HBV-DNA level and AST enzyme, while there was a significant relationship between HBV-DNA level and ALT enzyme.

Conclusion: ALT enzyme is a reliable indicator for severity of liver involvement even in negative HBeAg stages and hidden period of the disease. Hence, the serum levels of HBV-DNA and ALT should be measured in such individuals before developing liver cirrhosis and thereby starting immediate antiviral therapy.

Keywords: Hepatitis, Chronic Hepatitis B, HBeAg, Liver Enzymes.

بررسی رابطه بین HBV-DNA و HBeAg و آنزیم‌های کبدی در نزد بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن

فرهنگ بابا محمودی^۱

مریم فرخی^۲

لیلا دلاوریان^۲

عبدالرضا بابامحمودی^۳

علیرضا خلیلیان^۴

محمد رضا حق شناس^۵

چکیده

سابقه و هدف: ویروس هپاتیت B یکی از مشکلات بزرگ بهداشتی است که شیوع آن در جوامع مختلف متفاوت گزارش شده است و بیش از ۳۵۰ میلیون نفر از افراد در دنیا به این ویروس آلوده می‌باشند. تظاهرات بالینی عفونت هپاتیت B طیف وسیعی دارد و عوارض طولانی مدت آن به سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما می‌انجامد و هر ساله بین ۰/۵ تا ۱/۲ میلیون نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. با تشخیص به موقع و مداخله درمانی صحیح تا حدی می‌توان از بروز این عوارض جلوگیری به عمل آورد. لذا در این تحقیق غلظت ویروسی، میزان سطح آنزیم‌های کبدی و مثبت یا منفی بودن HBeAg در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن بررسی شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی- مقطعی بوده که بر روی ۱۴۶ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن که در طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۶ به مرکز آموزشی- درمانی رازی قائم شهر مراجعه نمودند و جهت تشخیص HBV-DNA، HBeAg و آنزیم‌های کبدی مورد بررسی قرار گرفتند، انجام شد. پس از نمونه‌برداری و جداسازی سرم از خون افراد مبتلا به هپاتیت B، با استفاده از کیت مخصوص استخراج ژنوم ویروسی از سرم افراد جداسازی و مقدار DNA ویروسی توسط اسپکتوفتومتر تعیین شد. سپس با استفاده از کیت HBV RG (از شرکت نون ژن) که حاوی پرایمرها و پروب اختصاصی می‌باشد تست Real Time PCR انجام شد. گردآوری اطلاعات از نتایج حاصل از بازخوانی پرونده بیماران انجام گرفت سپس داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: از مجموع ۱۴۶ بیمار مورد مطالعه ۹۴ نفر HBeAg منفی و ۵۲ نفر HBeAg مثبت بودند. در این مطالعه هیچ همبستگی بین سطح HBV-DNA و AST مشاهده نشد ولی بین سطح HBV-DNA و آنزیم ALT همبستگی معنی‌داری دیده شد. **استنتاج:** آنزیم ALT حتی در مراحل اولیه بیماری که HBeAg منفی باشد و بیماری مخفی وجود داشته باشد می‌تواند نشانگر مناسبی از شدت درگیری کبد باشد لذا با تعیین سطح سرمی ALT و HBV-DNA در این بیماران تا قبل از پیشرفت آسیب کبدی به سمت سیروز می‌توان سریعاً درمان ضد ویروسی را شروع کرد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت، هپاتیت مزمن B، HBeAg، آنزیم‌های کبدی

مقدمه

ویروس هپاتیت B (HBV) یکی از عوامل مهم بیماری عفونی بوده که تقریباً در تمام کشورهای جهان گزارش شده است. این ویروس یکی از مشکلات عمده بهداشت جهانی به‌شمار می‌رود که میزان ناقلین آن در

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۰۳-۸۹ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مؤلف مسئول: محمد رضا حق شناس - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی E-mail: haghshenas2001@yahoo.com

۱. مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشجوی دکتری تخصصی مدیریت تحقیقات، دانشگاه بقیه‌الله، تهران، ایران
۴. گروه آمار و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. گروه میکروب شناسی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۷/۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۸/۳۰

بررسی عوامل مرتبط با شدت آسیب کبدی در بیماران مبتلا به CHB انجام شده الگوی یکسان و واحدی ندارد. در مطالعه‌ای که در ترکیه به صورت آینده‌نگر صورت گرفت شدت بیماری کبدی در بیماران HBeAg منفی شدیدتر گزارش گردید (۱۳). همچنین در مطالعه مشابه دیگری که در ایران انجام گرفت شواهد بیشتری از آسیب کبدی در سونوگرافی بیماران HBeAg منفی گزارش گردید (۶). اما در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ منتشر شد ذکر شده است که HBeAg منفی حالتی است که در گروه سنی مورد مطالعه (۲۰-۸ سال) یافته نادری است و همچنین شدت آسیب کبدی بالا نیز در این گروه ناچیز و نادر می‌باشد (۱۴). همچنین در مطالعه‌ای که در بنگلادش انجام گرفت هیچ ارتباط معنی‌داری میان HBV DNA و شدت آسیب کبدی مشاهده نشده است ولی در مطالعه‌ای که در چین انجام شد میان HBV DNA و شدت آسیب کبدی ارتباط معنی‌داری وجود داشته است (۱۴، ۱۵).

با توجه به این مطالب یافتن الگویی جهت پیش‌گویی وضعیت پاتولوژی کبد بیماران در فازهای مختلف بیماری هپاتیت B مزمن و یافتن فاکتور یا فاکتورهایی که قابل اعتمادترین رابطه را با وضعیت پاتولوژی کبد بیماران داشته، در دسترس‌تر و کم هزینه‌تر و کم عارضه‌تر از بیوپسی‌های متوالی جهت بیماران باشند که بتوان با اعتماد بالا بیماران فعال سرولوژی منفی (HBeAg منفی) یا مشمول Seroconverte شده را از بیماران غیر فعال افتراق داد تا با تأخیر در تشخیص و درمان ضد ویروسی آسیب نسج کبدی به سیروز جبران نشده تبدیل نگردد. لذا هدف پژوهش حاضر بررسی رابطه بین HBV-DNA و HBeAg و آنزیم‌های کبدی در نزد بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی رازی قائم‌شهر در طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۶ انجام گرفت تا همبستگی بین HBeAg و آنزیم‌های کبدی در این بیماران مورد بررسی قرار گیرد.

جهان در مناطق مختلف از ۰/۱ تا ۲۰ درصد متفاوت گزارش شده است (۲، ۱). بر اساس شیوع ویروس هپاتیت B جوامع را به سه گروه تقسیم می‌کنند: گروه اول کشورهای که شیوع ویروس هپاتیت B کمتر از ۲ درصد، گروه دوم کشورهای که شیوع ویروس هپاتیت B بین ۲ درصد تا ۷ درصد و گروه سوم کشورهای که شیوع ویروس هپاتیت B در آن‌ها بیشتر از ۷ درصد گزارش شده است (۳). طبق بررسی‌های به عمل آمده حدود ۲ میلیارد نفر با ویروس هپاتیت B مواجهه پیدا کرده‌اند و امروزه بیش از ۳۵۰ میلیون نفر بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B (۵، ۴) در جهان وجود دارد و ناقل این عفونت محسوب می‌شوند که بیشترین شیوع هپاتیت مزمن B در کشورهای خاورمیانه و آسیا گزارش شده است (۶). در ایران قبل از برنامه واکسیناسیون میزان حاملین ویروس هپاتیت B در مناطق مختلف همانند کشورهای گروه دوم گزارش شده است (۷) ولی بعد از برنامه واکسیناسیون شیوع ویروس هپاتیت B کنترل و میزان آن همانند میزان شیوع در کشورهای گروه اول می‌باشد (۸). ویروس هپاتیت B در ۴۰-۱۵ درصد موارد (۹) می‌تواند باعث ایجاد عوارض جدی و خطرناکی مانند سیروز کبدی و کارسینوم هپاتو سلولار در فرد مبتلا گردد (۱۰) به طوری که بروز سالیانه سیروز در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B در حد ۲/۴-۱/۳ درصد تخمین زده شده است (۱۱) و بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B دارای ریسک مورتالیتی ۲۵-۱۵ درصد ناشی از ابتلاء به بیماری‌های سیروز کبدی و کارسینوم هپاتو سلولار می‌باشند (۲) به طوری که سالیانه بیش از ۲۰۰ هزار نفر در اثر سیروز و بیش از ۳۰۰ هزار نفر در اثر کارسینوم هپاتو سلولار جان خود را از دست می‌دهند (۱۲).

در ایران نیز ۸۴-۷۰ درصد از بیماران مبتلا به سیروز کبدی و ۷۲ درصد از افراد مبتلا به کارسینوم هپاتو سلولار شواهدی از تماس با HBV را دارند (۴). نتایج مطالعاتی که در کشورهای مختلف در مورد

مواد و روش‌ها

۱- نمونه برداری

همه محلول در پایین تیوپ جمع گردد. به محلول فوق ۲۵۰ μl اتانول ۱۰۰-۹۶ درصد اضافه کرده، سپس به مدت ۱۵ ثانیه با ورتکس آن را مخلوط و محلول فوق را به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه کردیم. محصول حاصله را به ستون QIAMP Mini Elute اضافه کرده، به مدت ۱ دقیقه با دور ۸۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ کردیم و محلول پایین را دور ریخته، ستون‌ها را به تیوپ‌های دیگری انتقال دادیم (در این مرحله ژنوم حاصله به فیلتر تیوپ می‌چسبد). عمل شستشو را ابتدا با ۵۰۰ μl از محلول AW1 و سپس ۵۰۰ μl از محلول AW2 و بعد ۵۰۰ μl اتانول ۱۰۰-۹۶ درصد که هر بار با دور ۸۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ کرده، محلول پایین را دور ریخته، سپس ستون را به میکروتیوپ دیگر منتقل و عمل سانتریفیوژ را با ۸۰۰۰ دور در دقیقه انجام دادیم تا کاملاً خشک شود و در دمای ۶۵ °C به مدت ۳ دقیقه با درب باز انکوبه کردیم. ستون را به تیوپ‌های ۱/۵ میلی‌لیتری انتقال و ۵۰-۳۰ μl بافر AVE یا آب مقطر استریل اضافه کردیم و عمل سانتریفیوژ را با دور ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت یک دقیقه انجام دادیم. مایع حاصله که حاوی ژنوم می‌باشد با استفاده از اسپکتروفتومتر مشخص کرده، در دمای ۸۰ °C جهت استفاده Real Time PCR نگهداری شد.

۳- انجام تست Real Time PCR

جهت تشخیص HBV-DNA در هر یک از بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن مراجعه کننده به مرکز آموزشی-درمانی رازی قائم شهر با استفاده از کیت HBV RG از شرکت نوین ژن و پرایمرها و پروب اختصاصی و پروتکل خاص تست Real Time PCR انجام شد. در این روش به هر تیوپ مقدار ۱۵ میکرولیتر HBV Mix اضافه کرده، سپس نمونه‌های استخراج شده حاوی DNA به همراه آب مقطر استریل تا ۲۵ میکرولیتر به هر تیوپ اضافه نمودیم و سپس با بستن درب آن‌ها و مشخص کردن، در داخل دستگاه Rotorgenes System 6000

این مطالعه، یک مطالعه توصیفی-مقطعی بوده، جامعه مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن مراجعه کننده به مرکز آموزشی-درمانی رازی قائم شهر در طی سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۸۶ بوده است. در این مطالعه نمونه‌گیری از ۱۴۶ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن جهت تشخیص HBV-DNA و HBeAg و آنزیم‌های کبدی انجام شده است. از بیماران مورد مطالعه ۵ ml خونگیری به عمل آمده و بلافاصله سرم بیماران پس از نمونه‌گیری توسط سانتریفیوژ جدا و نمونه‌های سرم را تا زمان مورد آزمایش در دمای ۸۰ °C نگهداری شد. داده‌های خام توسط نرم افزار آماری SPSS و ضریب همبستگی پیرسون و آزمون t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اطلاعات مربوط به افراد شامل خصوصیات سنی، جنسی، وضعیت تأهل، شغل، میزان تحصیلات، بیماری زمینه‌ای، افراد آلوده در خانواده، سابقه فعالیت جنسی پرخطر و اعتیاد تزریقی و تزریق خون همچنین اطلاعات مربوط به آنزیم‌های کبدی (ALT و AST)، وضعیت HBsAg و HBeAg، وجود یا عدم وجود سابقه درمان هپاتیت B، در صورت وجود سابقه درمان نوع داروی دریافتی (اینترفرون + بیوودین، بیوودین) از طریق پرونده آن‌ها و پرسشنامه جمع آوری شد.

۲- استخراج DNA

استخراج DNA از نمونه‌های سرم با استفاده از کیت تجاری Mini Elute Kit (از شرکت Qiagen) انجام شد. در این مرحله ۲۵ μl پروتاز را به تیوپ‌های سانتریفیوژ استریل اضافه کرده، سپس ۲۰۰ μl از نمونه بیمار و هم حجم آن محلول (Lyses Buffer) AL Buffer به آن اضافه شد و به مدت ۱۵ ثانیه با ورتکس آن را مخلوط نمودیم. محلول فوق را در دمای ۶۵ °C به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه کرده، سپس سانتریفیوژ کوتاه کرده تا

۹۹ نفر (۶۷/۸ درصد) دارای آنزیم ALT افزایش یافته (≥ 40) و ۴۷ نفر (۳۲/۲ درصد) دارای آنزیم ALT در سطح طبیعی بوده اند.

در گروه HBeAg مثبت میانگین ($\bar{x} \pm SE$) سطح سرمی آنزیم AST $73/8 \pm 7/9$ و ALT $125/1 \pm 20/5$ و در گروه HBeAg منفی میانگین ($\bar{x} \pm SE$) سطح سرمی آنزیم AST $72/9 \pm 10/3$ و ALT $15 \pm 99/6$ بود که بین گروه HBeAg مثبت و منفی در آنزیم‌های کبدی تفاوت معنی داری مشاهده نشد (p: ۰/۹۵۴ در مورد AST و p: ۰/۳۱۶ در مورد ALT). در این مطالعه مشاهده شد هیچ همبستگی بین سطح سرمی HBV-DNA و آنزیم AST وجود ندارد ($r=0/11$ ، $p=0/16$) ولی بین سطح سرمی HBV-DNA و آنزیم ALT همبستگی معنی داری دیده شد ($r=0/17$ ، $p=0/03$).

بحث

در این بررسی از مجموع ۱۴۶ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن، ۵۲ نفر (۳۵/۶۲ درصد) از نظر HBeAg مثبت و ۹۴ نفر (۶۴/۳۸ درصد) از نظر HBeAg منفی بوده‌اند. در این مطالعه حضور HBeAg با هیچ یک از فاکتورهای آزمایشگاهی دیگر (AST، ALT و Viral load) همبستگی معنی داری نداشته است. در مطالعه‌ای مشابه که روی ۲۳۴ بیمار مبتلا به CHB در شهرستان زاهدان توسط بهاری و همکاران صورت گرفت از میان ۲۳۴ بیمار ۱۱۷ نفر HBeAg مثبت و ۱۱۷ نفر HBeAg منفی بوده‌اند. در نتیجه این مطالعه نیز همانند پژوهش ما ذکر شده است که تفاوت معنی داری در آنزیم‌های کبدی در دو گروه HBeAg مثبت و منفی مشاهده نشده است (۶). این موضوع نشان می‌دهد درصدی از بیماران که در آزمایشات ما یا در مطالعات دیگر HBeAg منفی می‌باشند ممکن است در فاز ۴ بیماری یا HBe Neg CHB حضور داشته باشند که با HBeAg منفی همراه با بیماری فعال و پیش رونده و

از کشور استرالیا قرار داده شوند و سپس با استفاده از پروتکل خاص تست Real Time PCR انجام شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه از مجموع ۱۴۶ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن ۱۰۳ نفر (۷۰/۵ درصد) مرد و ۴۳ نفر (۲۹/۴ درصد) زن بودند. میانگین سنی در گروه HBeAg مثبت $31/25 \pm 12/56$ و در گروه HBeAg منفی $32/79 \pm 12/72$ به دست آمد که در مجموع تفاوت معنی داری از نظر سنی بین این دو گروه مشاهده نشد ($p=0/48$).

جدول شماره ۱: میزان شیوع HBeAg مثبت و منفی در نمونه‌های هپاتیت B مزمن مراجعه کننده به مرکز آموزشی-درمانی رازی قائم شهر طی سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۸۶

متغیر	جنس		جمع
	مرد	زن	
HBeAg مثبت	۳۶	۱۶	۵۲
HBeAg منفی	۶۷	۲۷	۹۴
جمع	۱۰۳	۴۳	۱۴۶

در این مطالعه ۶۰ نفر (۴۱/۱ درصد) از بیماران مجرد و ۸۶ نفر (۵۸/۹ درصد) متأهل بودند. ۳۶ نفر (۲۴/۷ درصد) از بیماران کارمند، ۳۶ نفر (۲۴/۷ درصد) دانشجو، ۲۹ نفر (۱۹/۹ درصد) خانه دار، ۲۳ نفر (۱۵/۸ درصد) کشاورز، ۱۲ نفر (۸/۲ درصد) دانش آموز، ۹ نفر (۶/۲ درصد) کارگر و یک نفر (۰/۷ درصد) بیکار بوده است. همچنین ۹۲ نفر (۶۳ درصد) از بیماران دارای تحصیلات زیر دیپلم و دیپلم، ۲۴ نفر (۱۶/۴ درصد) دارای تحصیلات کاردانی، ۱۷ نفر (۱۱/۶ درصد) دارای تحصیلات کارشناسی و ۱۳ نفر (۸/۹ درصد) از بیماران بی سواد بوده‌اند. از نظر طریقه آلوده شدن به ویروس هپاتیت B، ۱۱۹ نفر (۸۱/۵ درصد) از طریق پری ناتال آلوده شده بودند. در این مطالعه ۱۲۷ نفر (۸۶/۹ درصد) حداقل یک فرد آلوده به ویروس هپاتیت B در اقوام درجه اول خود داشته‌اند. از میان ۱۴۶ بیمار مورد مطالعه

HBeAg منفی شود یا این که Sero conversion رخ دهد و یا در بعضی مناطق از جهان فاکتورهای میزبان و تغییراتی در ژنوم ویروس موجب بروز یا عدم بروز HBeAg گردد، به نظر نمی‌رسد HBeAg فاکتور مناسبی جهت پیشگویی آسیب کبدی باشد. علاوه بر این که در این مطالعه HBeAg مثبت فاکتوری جهت پیشگویی تخریب نسج کبد ذکر شد ولی در برخی مطالعات این مطلب در موارد HBeAg منفی تأیید شده است. در بسیاری از مطالعات از جمله مطالعه ما میزان ALT حتی در مراحل اولیه از بیماری که HBeAg منفی باشد و بیماری مخفی وجود داشته باشد و علائم بالینی و آزمایشگاهی نتواند کمکی به پیش‌گویی روند بیماری کند، می‌تواند نشانگر بسیار مناسبی از سیر بیماری و هم چنین سیر آسیب و شدت درگیری کبد باشد.

بر اساس یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌شود حتی در صورت عدم وجود HBeAg در سرم بیماران مبتلا به CHB آزمایشات متوالی تعیین سطح سرمی ALT و HBV-DNA (و به ویژه ALT) در این بیماران انجام شود تا جهت بیماران موجود در گروه HBe Neg CHB که بیماری فعال دارند و در صورت عدم پیگیری و مشاهده سطوح متغیر ALT و HBV-DNA به اشتباه در گروه بیماری غیر فعال و Carrier قرار می‌گیرند قبل از پیشرفت آسیب کبدی به سمت سیروز جبران نشده سریعاً درمان ضد ویروسی آغاز گردد.

سپاسگزاری

باتشکر از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر حمایت مالی و همکاران محترم بخش عفونی و مسئول محترم مدارک پزشکی مرکز آموزشی درمانی رازی قائم شهر که در انجام این پروژه ما را یاری نمودند. این مقاله حاصل پایان نامه دانشجوی پزشکی مریم فرخی می باشد.

سطح ALT متغیر مشخص می‌شود (۱۶). این بیماران خاموش از لحاظ بالینی می‌باید حتماً شناسایی و مورد بررسی قرار گیرند تا از بیماران وارد شده در فاز غیر فعال که پیش‌آگهی کاملاً متفاوت با دسته مذکور دارند افتراق داده شوند.

در مطالعه‌ای که در چین بر روی بیماران مبتلا به CHB انجام شد (۳۵۲ نفر HBeAg مثبت و ۱۷۰ نفر HBeAg منفی بودند) رابطه میزان ALT و بار ویروسی خون و HBeAg سنجیده شد که در پایان از ALT حتی به میزان ۱-۰/۵ برابر نرمال به خصوص در افراد با سنین بالای ۴۰ سال به عنوان فاکتوری با همبستگی بالا با درجه تخریب کبدی ذکر شد (۱۲). تقریباً در اکثر مقالات معتبر در مورد درمان ضد ویروسی نیز همانند نتیجه مطالعه ما (در مورد بیماران HBeAg منفی مشاهده گردید) ALT به عنوان معیار معتبری جهت شروع درمان ضد ویروسی مطرح گردیده است (۱۷-۱۹) در مطالعه‌ای دیگر که در برزیل انجام گرفت (۶۳ نفر HBeAg مثبت و ۳۵۰ نفر HBeAg منفی بودند) HBV-DNA را تنها در بیماران با ALT بالا معیار مناسبی به عنوان شروع بیماری CHB دانست (۵). ولی در مطالعه دیگری که توسط Croagh در استرالیا صورت گرفت (۱۹۸ نفر HBeAg مثبت و ۱۹۶ نفر HBeAg منفی) گفته شده که HBV-DNA در بیماران HBeAg منفی به عنوان یک عامل مستقل قوی جهت پیش‌گویی آسیب کبدی در این بیماران بوده است ولی در بیماران HBeAg مثبت این چنین نبوده است. در این مطالعه افراد با HBeAg مثبت تنها عامل پیشگویی کننده فیروز، سن و تنها عامل پیشگویی کننده التهاب، ALT بوده است (۱۱).

به نظر می‌رسد به دلیل این که اختلاف میان بار حقیقی ویروس در کبد و بار ویروس در خون می‌تواند در مراحل اولیه از بیماری رخ دهد Viral load نمی‌تواند معیار مناسب و مستقیمی از آسیب کبدی باشد. از سوی دیگر به دلیل فازهایی از بیماری که در آن امکان دارد

References

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11(2): 97-107.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337(24): 1733-1745.
3. Koziel MJ, Thioc CL. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta virus. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 2059-2086.
4. Mohamad Khani A, Rastgar Jazii F, Poustchi H, Nouraein O, Abbasi S, Sotoudeh M, et al. The role of mutations in core protein of hepatitis B virus in liver fibrosis. *Virology J* 2009; 26(6): 209.
5. Nita ME, Gaburo N Jr, Cheinquer H, L'Italien G, Affonso de Araujo ES, Mantilla P, et al. Patterns of Viral load in chronic hepatitis B patients in Brazil and their association with ALT levels and HBeAg status. *Annals of Hepatol* 2009; 8(4): 339-345.
6. Bahari A, Khazaiyan S, Hashemi S, Sanei Moghadam E, Shahriari H, Rakhshani F. Comparison of Sonographic findings and Liver Enzyme Status in Patients with HBeAg-Negative and HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Zahedan J Res Med Sci (Tabib-e-shargh)* 2008; 10(3): 183-189.
7. Montazeri GH, Rahban M, Mohamadnejad M, Zamani F, Hooshyar A, Fazlolahi A, et al. Liver histology and HBV DNA levels in chronically HBV infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *Arch Iran Med* 2010; 13(3): 193-202.
8. Alavian SM. Ministry of Health in Iran Is Serious about Controlling Hepatitis B. *Hepat Mon* 2007; 7(1): 3-5.
9. Alam S, Ahmad N, Mustafa G, Alam K, Khan M. Characteristics of treatment naive chronic hepatitis B in Bangladesh: Younger populations are more affected; HBeAg-Negatives are more advanced. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14(1): 15-19.
10. Alam SH, Ahmad N, Alam K, Mustafa G, Khan M. Correlation between hepatitis B viral DNA load and extent of liver pathology in patients with chronic hepatitis B. *Hepatitis Monthly* 2008; 8(3): 185-189.
11. Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, Kong YXG, Chen RY, Locarnini S, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2010; 30(8): 1115-1122.
12. Gui HL, Wang H, Yang YH, Wu YW, Zhou HJ, Guo SM, et al. Significant histopathology in Chinese chronic hepatitis B patients with persistently high-normal alanine aminotransferase. *J Viral Hepatitis* 2010; 17(1): 44-50.
13. 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.
14. Mahtab M-A, Rahman S, Khan M, Karim F, Kamal M. Liver histopathological features of HBeAg-Negative chronic hepatitis B in young Bangladeshis. *Hepat Month* 2009; 9(1): 29-33.
15. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73.

16. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34(4 Pt 1): 617-624.
17. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 507-539.
18. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology* 2008; 2(3): 263-283.
19. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavaneh D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September 2002. Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S3-S25.