● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ششم، شمارهٔ ٤ (پی‌درپی ٢٤)، صفحه ٤٩ الی ٥٣، پاییز ١٣٨٣
دریافت: ٨١/١٢/٢٦، پذیرش: ٨٢/٤/٣١

# شیوع HBV DNA در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B (بابل،١٣٨١)

دکتر محمدرضا حسنجانی روشن [١*]، دکتر محمدجعفر سلیمانی [٢]، دکتر سیداحمد اصغرزاده احمدی [٣]
١- دانشیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی بابل٢- متخصص علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بابل٣- عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

**سابقه و هدف:** یکی از انواع موتاسیونها که در ویروس هپاتیتB ایجاد می شود پره کور موتانت است که در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B، $AntiHBe^+$ ایجاد می شود. این بیماران مستعد ابتلا به ضایعات فعال کبدی هستند. این مطالعه بمنظور تعیین شیوع پره کور موتانت در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B انجام شده است.

**مواد و روشها:** این مطالعه بروش مقطعی در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B آنتی $Hbe^+$ طی سال ١٣٨١ در بابل انجام شد. HBV DNA در این بیماران به روش PCR بررسی گردید. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. نسبت شیوع پره‌کور موتانت در بیماران مذکر و مونث و گروههای سنی مختلف با تست $X^2$ مقایسه گردید.

**یافته ها:** از ٢٥٧ بیمار آنتی $Hbe^+$ (میانگین سنی ١١/٢±٣٢/٣ سال)، HBV DNA در ٢٢٢ نفر (٨٦/٤٪) مثبت بود HBV DNA در ١٣٦ نفر (٨٧/٢٪)از ١٥٦ بیمار مرد و در ٨٦ نفر (٨٥/١٪) از ١٠١ بیمار زن مثبت بود. شیوع پره کورموتانت در گروههای سنی اختلاف معنی داری وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان داد که شیوع پره کور موتانت در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B در منطقه ما بالا است.پیگیری این بیماران جهت جلوگیری از ضایعات کبدی ضروری است.

**واژه های کلیدی:** *شیوع، پره کورموتانت، بیماران $AntiHBe^+$، عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B.*

## مقدمه

بیش از ٥٪ جمعیت جهانی آلوده به ویروس هپاتیت B می باشند که اکثراً در کشورهای آسیایی و آفریقایی زندگی می کنند این افراد نه تنها به عنوان منبع آلودگی عمل می کنند بلکه خود نیز در معرض عوارض دیررس این ویروس به صورت سیروز و سرطان کبدی قرار دارند و سالانه نیز ١/٥ میلیون نفر بعلت این عوارض جان خود را از دست می دهند(٣-١). سیر آلودگی مزمن با ویروس هپاتیت B معمولاً دو مرحله ای است ، در مرحله اول که فاز تکثیری ویروس است HBeAg و HBV DNA در خون وجودداشته و تخریب سلولهای کبدی نیز بالا است . در مرحله دوم که فاز بدون تکثیر ویروس است بیماران $Anti\ Hbe^+$ بوده و میزان HBVDNA در خون بسیار پایین و غیر قابل اندازه گیری است و ضایعات کبدی نیز خفیف است (٥و۴). در بعضی از مناطق دنیا بعلت موتاسیونی که در ژن Precore/core ویروس ایجاد می شود HBeAg ساخته نمی‌شود. این بیماران علیرغم اینکه $Anti\ HBe^+$ هستند ولی تکثیر ویروس و تولید HBcAg همچنان ادامه می یابد. اینگونه از بیماری را Precore Mutant گویند. تکثیر ویروس در این بیماران که با مشخص نمودن DNA ویروس در خون مشخص می شود بوسیله PCR قابل تشخیص است (٧و۶). افزایش سطح DNA

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ١٣٧٩٢١ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.4.9.5 ]

ویروس در خون منجر به ایجاد التهاب شدید در سلولهای کبدی و فیبروز می‌شود، ایجاد سیروز و هپاتیت برق آسا نیز در اینگونه از بیماران بیشتر از بیماران $HBeAg^+$ دیده می‌شود(۱۱-۸). شیوع پره کور موتانت در جوامع مختلف متفاوت است شیوع پره کورموتانت در حاملین مزمن این ویروس در آلمان ۵۰٪، در تایوان ۶۷٪ ، در ایتالیا ۷۳/۵٪ و درمنطقه مدیترانه ۹۸٪ گزارش شده است(۳و۱۴-۱۲). اگر عفونت با این ویروس در زمان کودکی اتفاق بیفتد شانس ایجاد این موتاسیون در سنین بلوغ بیشتر خواهد بود(۱۰و۹). در کشور ما بیش از ۳٪ جمعیت عمومی جامعه حامل مزمن ویروس هپاتیت B می باشند که بیش از ۸۰٪ آنها نیر $Anti\ HBe^+$ می باشند و اکثراً نیز عفونت را در زمان کودکی کسب نموده اند(۱). چون بررسی جامعی از وضعیت پره کورموتانت در بیماران مبتلا به هپاتیت B در کشور ما انجام نشده است. این مطالعه به منظور تعیین شیوع این موتاسیون در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B که $Anti\ HBe^+$ هستند، انجام شده است.

## مواد و روشها

این مطالعه به روش مقطعی در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B در بابل در سال ۱۳۸۱ انجام شد. حاملین مزمن ویروس هپاتیت B که از طریق انتقال خون شناسایی و جهت درمان و پیگیری به درمانگاه و بخش عفونی معرفی شدند و همچنین افراد آلوده خانواده این بیماران نیز وارد مطالعه شدند اندازه نمونه با ضریب اطمینان۹۵٪ و با حدود اشتباه ۵٪، ۲۵۶ نفر تعیین گردید. برای تمام این بیماران آزمایشات Anti HBe, HBeAg, HBsAg با استفاده از کیت رادیم انگلستان انجام شد. برای بیمارانی که $Anti\ HBe^+$ بودند HBV DNA به روش PCR انجام شد. ( PCR بااستفاده از دستگاه (Genius Techne) ساخت کشور انگلستان و با استفاده از کیتهای (Roche diagnostic) سوئیس انجام شد. بیمارانی که سابقه درمان با داروهای ضد ویروس بودند از مطالعه حذف شدند. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد و نسبت شیوع پره کورموتانت در دو جنس و گروههای سنی مختلف با تست $X^2$ مقایسه گردید.

## یافته ها

۲۵۷ نفر از بیماران $Anti\ HBe^+$ ، مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۰۱ نفر (۳۹/۳٪) زن و ۱۵۶ نفر (۶۰/۷٪) مرد بودند. میانگین سنی بیماران مرد ۱۱/۹ ± ۳۲/۱۳ سال و میانگین سنی بیماران زن ۱۲/۳ ± ۳۱/۲ و میانگین سنی کل بیماران ۱۱/۲±۳۲/۲۳ سال بود. HBV DNA در۸۶ نفر(۸۵/۱٪) از بیماران زن و در۱۳۶نفر(۸۷/۲٪) از بیماران مرد مثبت بود. بین شیوع HBV DNA در جنس مرد و زن اختلاف معنی داری وجود نداشت(جدول۱). شیوع پره کورموتانت درگروههای سنی۱۴-۵ سال ۱۰۰٪، در ۲۴-۱۵ سال۷۹/۳٪ در ۳۴-۲۵ سال، ۹۳/۵٪ بود. بین شیوع پره کورموتانت بر حسب گروههای سنی مختلف اختلاف معنی داری وجود نداشت(جدول ۲).

**جدول ۱. موارد مثبت و منفی پره کورموتانت در بیماران $Anti\ HBe^+$ بر حسب جنس در سال ۱۳۸۱**

| موارد مثبت و منفی پره کوموتانت | موارد مثبت PCR | موارد منفی PCR | جمع |
|---|---|---|---|
| جنس | تعداد(٪) | تعداد(٪) | تعداد(٪) |
| مرد | (۸۷/۲)۱۳٦ | (۱۲/۸)۲۰ | (۱۰۰)۱٥٦ |
| زن | (۸٥/۱)۸٦ | (۱٤/۹)۱٥ | (۱۰۰)۱۰۱ |
| جمع | (۸٦/٤)۲۲۲ | (۱۳/٦)۳٥ | (۱۰۰)۲٥۷ |

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.4.9.5 ]

**جدول ۲. موارد مثبت و منفی پره کورموتانت بر حسب گروههای سنی در بیماران تحت بررسی در سال ۱۳۸۱**

| گروههای سنی | ۱۴-۵سال | ۲۴-۱۵سال | ۳۴-۱۵سال | ۴۴-۳۵سال | بیشتراز۴۵سال | جمع |
|---|---|---|---|---|---|---|
| موارد مثبت PCR | تعداد(٪) | تعداد(٪) | تعداد(٪) | تعداد(٪) | تعداد(٪) | تعداد(٪) |
| موارد مثبت | (۱۰۰)۶ | (۷۹/۳)۴۶ | (۹۳/۵)۸۷ | (۸۱/۸)۵۴ | (۸۵/۳)۲۹ | (۸۶/۴)۲۲۲ |
| موارد منفی | (۰)۰ | (۲۰/۷)۱۲ | (۶/۵)۶ | (۱۸/۲)۱۲ | (۱۴/۷)۵ | (۱۳/۶)۳۵ |
| جمع | (۱۰۰)۶ | (۱۰۰)۵۸ | (۱۰۰)۹۳ | (۱۰۰)۶۶ | (۱۰۰)۳۴ | (۱۰۰)۲۵۷ |

## بحث

این مطالعه نشان داد که HBV DNA در ۸۶/۴٪ از بیماران Anti HBe$^+$ دیده شد. این افراد در خطر ایجاد التهاب شدید کبدی و سیروز هستند. شیوع پره کورموتانت در منطقه ما با گزارش شیوع آن در کشورهای منطقه مدیترانه ای تقریباً برابر است(۳). Lin و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در تایوان، Theamboonlers و همکارانش در سال ۱۹۹۹ در تایلند ، Triki و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در تونس شیوع پره کورموتانت را در بیماران Anti HBe$^+$ به ترتیب ۶۷٪، ۶۹/۵٪ و ۸۶٪ گزارش نمودند (۱۶و۱۵و۱۳).

در حالی که Laras و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در یوتان، Knoll و همکارانش در سال ۱۹۹۹ در آلمان، Santantonio و همکارانش در ایتالیا نیز شیوع پره کورموتانت را به ترتیب در ۲۲/۵٪، ۵۰٪، ۷۳/۵٪ از بیماران گزارش نمودند(۱۷و۱۴و۱۲). شیوع این موتاسیون در هندوستان نیز ۱۵/۵٪ و در کانادا ۶/۷٪ گزارش گردید (۱۹و۱۸). اختلاف شیوع پره کورموتانت در گزارشات مختلف شاید به علت زمان ابتلا به ویروس هپاتیت B باشد. بنظر می رسد که شیوع این موتاسیون در مناطقی که انتقال ویروس در زمان کودکی اتفاق افتاده باشد، بیشتر است زیرا که در کشورهای اروپایی و آمریکایی انتقال ویروس در زمان بلوغ و از طریق فعالیت جنسی اتفاق می افتد در حالی که در کشورهای آسیایی و منطقه مدیترانه انتقال در زمان کودکی اتفاق افتاده است(۸). که در این مورد نیاز به بررسی بیشتر است، ثابت شده است که هر چه زمان آلودگی در بیماران طولانی تر گرددامکان ایجاد این موتاسیون بیشتر است(۱۰). افزایش غلظت ویروس در خون نیز رابطه مستقیم با شدت ضایعات کبدی و ایجاد فیبروز دارد.

در یک مطالعه که بوسیله Lindh و همکارانش در سال ۲۰۰۰ انجام شد نشان دادند که غلظت بیش از ۲۰۰/۰۰۰ ویروس در هر میلی لیتر سرم همراه با افزایش التهاب سلولهای کبدی بوده است(۲۰). حتی Chan و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در هنگ گنگ نشان داد که با ۵۰۰ عدد DNA ویروس در هر میلی لیتر سرم همراه با افزایش تخریب کبدی بود (۲۱).

در مطالعه ما از ۱۵۰ عدد به بالا کپی ویروس در هر میلی لیتر خون بوسیله PCR قابل شناسایی بود که یک آزمایش کیفی است. اندازه گیری کمی DNA ویروسی در خون نیز امکان پذیر است که باید در بیماران مبتلا به پره کورموتانت در جامعه ما انجام گیرد. نتیجه این مطالعه نشان داد که نوع پره کورموتانت در منطقه ما هیپرآندمیک است و با توجه به عوارض زیاد ویروس در این گروه از بیماران، پیگیریهای لازم و اقدامات پیشگیری و یا درمانی مناسب ضروری است.

## تقدیر و تشکر

از پرسنل بخش عفونی، آزمایشگاه رازی و از آقای دکتر حاجی احمدی به خاطر تجزیه و تحلیل آماری قدردانی می شود.

**********

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.4.9.5 ]

## References


1. Massarat Maraat S, Malekzadeh R, Rezvan H, et al. Hepatitis B in Iran. Arch In Iranian Med 2000; 3: 192-207.
2. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 351-66.
3. Toukan AU. Hepatitis B in the Middle East: Aspects of epidemiology and liver disease after infection. Gut 1996: 36: 2-4.
4. Imperial JC. Natural history of chronic hepatitis B and C. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 1-5.
5. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Fauci AS, Harrison TR, eds. Harrison's principles of internal medicine, 14 th ed, Newyork: Mc Graw Hill 1998; PP: 1696-704.
6. Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. J Gasteroentrol Hepatol 2002; 17 suppl: S126-S146.
7. Akarca US, Greene S, Lok AS. Detection of precore hepatitis B virus mutants in asymptomatic HBsAg- Positive family members. Hepatology 1994; 19: 1366-70.
8. Shaw Stiffel TA. Chronic hepatitis in: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, NewYork 2000: 1297-307.
9. Chan HLU, Tsang SWC, Liew CT, et al. Viral genotype and hepatitis B virus DNA Levels are correlated with histological Liver damage in HbeAg-Negative chronic hepatitis B virus infection. Am J Gasteroenterol 2002; 97(2): 406-12.
10. Chan HLY, Hui Y, Leung NWY, et al. Risk factors for active liver diseases in HBeAg-Negative chronic hepatitis B virus-infected patients. Am J Gasteroenterol 2000; 95(12): 3547-51.
11. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, et al. Chronic persistent hepatitis B can be a progressive disease when associated with sustained virus replication. J Hepatol 1990; 11(1): 29-33.
12. Knoll A, Rohrhofer A, Kochanowski B, et al. Prevalence of precore mutants in antiHBe positive hepatitis B Virus carriers in Germany. J Med Virol 1999; 59 (1): 14-8.
13. Theamboolers A, Tangkigvanich P, Jantaradsamee P, et al. Prevalence of core promotor and precore mutants of hepatitis B virus in Thailand by RFLP and sequencing. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30(4): 750-5.
14. Santantonio T, Jung MC, Miska S, et al. High prevalence and heterogeneity of HBV Precore Mutants in anti HBe positive carriers with chronic liver disease in Southern Italy. J Hepatol 1997; 13 suppl 4: S78-81.
15. Lin CL, Liaol Y, Liu CJ, et al. Hepatitis B genotypes and precore/ basal core promoter mutants in HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Gastroenterol 2002; 37(4): 318-20.
16. Triki H, Benslimane S, Ben Mami N, et al. High circulation of hepatitis B virus (HBV) precore mutants in Tunisia, North Africa. Epidemio Infect 2000; 125(1): 169-74.


[ DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.4.9.5 ]

17. Laras A, Koskinas J, Avgidis K, et al. Incidence and clinical significance of hepatitis B virus precore gene translation initiation mutations in e – antigen- negative patients. J Viral Hepat 1998; 5(4): 241-8.
18. Guptan RC, Thakur V, Sarin SK, et al. Frequency and clinical profile of precore and surface hepatitis B mutants in Asian- Indian patients with chronic liver disease. Am J Gastroenterol 1996; 91(7): 1312-7.
19. Berris B, Sampliner RE, Sooknanan R, et al. Hepatitis B virus DNA in asymptomatic HBsAg carriers: Comparison with HBeAg/anti HBe status. J Med Virol 1987; 23(3): 233-9.
20. Lindh M, Horal P, Dhillon A, et al. Hepatitis B DNA Levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. JV hepatitis 2000; 7(4): 258-67.
21. Ter Borg F, Ten Kate FJW, Cuypers HTM, et al: Relation between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e-antigen. The Lancet 1998; pp: 1914-18.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه داخلی، تلفن:۷-۲۲۲۳۵۹٤-۰۱۱۱.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.4.9.5 ]