

شیوع HBV DNA در حاملین مزمن ویروس هپاتیت B (بابل، ۱۳۸۱)

دکتر محمدرضا حسنجانی روشن^{۱*}، دکتر محمدجعفر سلیمانی^۲، دکتر سیداحمد اصغرزاده احمدی^۳

۱- دانشیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- متخصص علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: یکی از انواع موتاسیونها که در ویروس هپاتیت B 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 ۱۳۸۱ 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 پره کور موتانت در بیماران مذکر و مونث و گروههای سنی مختلف با تست X^2 مقایسه گردید. **یافته ها:** از ۲۵۷ بیمار آنتی Hbe⁺ (میانگین سنی $32.3 \pm 11/2$ سال)، HBV DNA در ۲۲۲ نفر (۸۶/۴٪) مثبت بود HBV DNA در ۱۳۶ نفر (۸۷/۲٪) از ۱۵۶ بیمار مرد و در ۸۶ نفر (۸۵/۱٪) از ۱۰۱ 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 ۵٪ 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 ۱/۵ میلیون نفر بعلت این عوارض جان خود را از دست می دهند (۱-۳). سیر آلودگی مزمن با ویروس هپاتیت B معمولاً دو مرحله ای است، در مرحله اول که فاز تکثیر ویروس است HBeAg و HBV DNA در خون وجود داشته 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 (۴و۵). در بعضی از مناطق دنیا بعلت موتاسیونی که در ژن Precore/core ویروس ایجاد می شود HBeAg ساخته نمی شود. این بیماران علیرغم اینکه Anti HBe⁺ هستند ولی تکثیر ویروس و تولید HBeAg 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 (۶و۷). افزایش سطح DNA [هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۹۲۱ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

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 با استفاده 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. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد و نسبت شیوع پره کورموتانت در دو جنس و گروه‌های سنی مختلف با تست X² مقایسه گردید.

یافته‌ها

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 در ۸۶ نفر (۸۵/۱٪) از بیماران زن و در ۱۳۶ نفر (۸۷/۲٪) از بیماران مرد مثبت بود. بین شیوع HBV DNA در جنس مرد و زن اختلاف معنی داری وجود نداشت (جدول ۱). شیوع پره کورموتانت در گروه‌های سنی ۱۴-۵ سال ۱۰۰٪، در ۲۴-۱۵ سال ۷۹/۳٪، در ۳۴-۲۵ سال، ۹۳/۵٪ بود. بین شیوع پره کورموتانت بر حسب گروه‌های سنی مختلف اختلاف معنی داری وجود نداشت (جدول ۲).

ویروس در خون منجر به ایجاد التهاب شدید در سلول‌های کبدی و فیروز می‌شود، ایجاد سیروز و هیپاتیت برق آسا نیز در اینگونه از بیماران بیشتر از بیماران HBeAg⁺ دیده می‌شود (۸-۱۱). شیوع پره کورموتانت در جوامع مختلف متفاوت است شیوع پره کورموتانت در حاملین مزمن این ویروس در آلمان ۵۰٪، در تایوان ۶۷٪، در ایتالیا ۷۳/۵٪ و در منطقه مدیترانه ۹۸٪ گزارش شده است (۳ و ۱۴-۱۲). اگر عفونت با این ویروس در زمان کودکی اتفاق بیفتد شانس ایجاد این موتاسیون در سنین بلوغ بیشتر خواهد بود (۹ و ۱۰). در کشور ما بیش از ۳٪ جمعیت عمومی جامعه حامل مزمن ویروس هیپاتیت B می باشند که بیش از ۸۰٪ آنها نیز 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 هیپاتیت B در کشور ما انجام نشده است. این مطالعه به منظور تعیین شیوع این موتاسیون در حاملین مزمن ویروس هیپاتیت B که Anti HBe⁺ هستند، انجام شده است.

مواد و روشها

این مطالعه به روش مقطعی در حاملین مزمن ویروس هیپاتیت B در بابل در سال ۱۳۸۱ انجام شد. حاملین مزمن ویروس هیپاتیت 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 اطمینان ۹۵٪

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

جنس	موارد مثبت و منفی پره کورموتانت	موارد مثبت PCR	موارد منفی PCR	جمع
	تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)
مرد	۱۳۶ (۸۷/۲)	۲۰ (۱۲/۸)	۱۵۶ (۱۰۰)	
زن	۸۶ (۸۵/۱)	۱۵ (۱۴/۹)	۱۰۱ (۱۰۰)	
جمع	۲۲۲ (۸۶/۴)	۳۵ (۱۳/۶)	۲۵۷ (۱۰۰)	

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

گروه‌های سنی	۱۴-۵ سال	۲۴-۱۵ سال	۳۴-۱۵ سال	۴۴-۳۵ سال	بیشتر از ۴۵ سال	جمع
موارد مثبت PCR	تعداد(%)	تعداد(%)	تعداد(%)	تعداد(%)	تعداد(%)	تعداد(%)
موارد مثبت	۶(۱۰۰)	۴۶(۷۹/۳)	۸۷(۹۳/۵)	۵۴(۸۱/۸)	۲۹(۸۵/۳)	۲۲۲(۸۶/۴)
موارد منفی	۰(۰)	۱۲(۲۰/۷)	۶(۶/۵)	۱۲(۱۸/۲)	۵(۱۴/۷)	۳۵(۱۳/۶)
جمع	۶(۱۰۰)	۵۸(۱۰۰)	۹۳(۱۰۰)	۶۶(۱۰۰)	۳۴(۱۰۰)	۲۵۷(۱۰۰)

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 (۱۶ و ۱۵ و ۱۳).

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 (۱۷ و ۱۴ و ۱۲). شیوع این موتاسیون در هندوستان نیز ۱۵/۵٪ و در کانادا ۶/۷٪ گزارش گردید (۱۸ و ۱۹). 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 گردد امکان 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). Chan و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در هنگ کنگ 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.

References

1. Massarat Maraas 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, 14th ed, Newyork: Mc Graw Hill 1998; PP: 1696-704.
6. Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. J Gastroenterol 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 Gastroenterol 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 Gastroenterol 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. Theamboonlers 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. Epidemiol Infect 2000; 125(1): 169-74.

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, Cuyppers 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.