پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۹۵ آذر سال ۱۳۹۱ (۸-۲)

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 هپاتیتB مزمن بررسی شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی- مقطعی بوده که بر روی ۱۴۶ بیمار مبتلا به هپاتیتB مزمن که در طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۶ به مرکز آموزشی- درمانی رازی قائم‌شهر 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 نوین 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 داده ها 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 مراحلی از 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.

واژه های 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 می رود 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: محمدرضا حق شناس- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم(ص)، دانشکده پزشکی E-mail: haghshenas2001@yahoo.com
۱. مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳. دانشجوی دکتری تخصصی مدیریت تحقیقات، دانشگاه بقیه اله
۴. گروه آمار و اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۵. گروه میکروب شناسی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت : ۹۱/۴/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۱/۷/۵ تاریخ تصویب : ۹۱/۸/۳۰

Archive of SID
www.SID.ir

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 کشورهایی که شیوع ویروس هپاتیت B کمتر از ۲درصد، گروه دوم کشورهایی که شیوع ویروس هپاتیت B کمتر بین ۲ درصد تا ۷ درصد و گروه سوم کشورهایی که شیوع ویروس هپاتیت B در آن‌ها بیشتر از ۷ درصد گزارش شده است(۳). طبق بررسی‌های به‌عمل 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 نیز میزان حاملین ویروس هپاتیت B در مناطق مختلف بین ۱/۳ درصد تا ۶/۳ درصد و همانند کشورهای گروه دوم گزارش شده است(۷) ولی بعد از برنامه واکسیناسیون میزان شیوع ویروس هپاتیت B کنترل و میزان آن همانند میزان شیوع در کشورهای گروه اول می باشد(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 طوری‌که بروز سالیانه سیروز در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B درحد 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 هپاتوسلولار می‌باشند(۲) به طوری‌که سالیانه بیش از ۲۰۰ هزار نفر در اثر سیروز و بیش از ۳۰۰ هزار نفر در اثر کارسینوم هپاتوسلولار جان خود را از دست می دهند(۱۲).

در ایران نیز ۸۴ -۷۰ درصد از بیماران مبتلا به سیروز کبدی و ۷۲ درصد از افراد مبتلا به کارسینوم هپاتوسلولار شواهدی از تماس با HBV را دارند(۴). نتایج مطالعاتی که در کشورهای مختلف در مورد 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(۱۵،۱۴).

با توجه به این مطالب یافتن الگویی جهت پیش گویی 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 عارضه تر 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 مراجعه کننده 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.

Archive of SID
www.SID.ir

مواد و روش ها

۱- نمونه برداری

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 ml ۵ خونگیری به‌عمل آمده و بلافاصله سرم بیماران پس از نمونه‌گیری توسط سانتریفیوژ جدا و نمونه‌های سرم را تا زمان مورد آزمایش در دمای $-80^{o}C$ 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 (AST و ALT)، وضعیت HBsAg و HBeAg، وجود یا عدم وجود سابقه درمان هپاتیت B، در صورت وجود سابقه درمان نوع داروی دریافتی (اینترفرون، اینترفرون + بیوودین و بیوودین) ازطریق پرونده آن‌ها و پرسشنامه جمع آوری شد.

۲- استخراج DNA

استخراج DNA از نمونه های سرم با استفاده از کیت تجاری Mini Elute Kit (از شرکت Qiagen) انجام شد. در این مرحله µl 25 پروتئاز را به تیوپ‌های سانتریفیوژ استریل اضافه کرده، سپس µl ۲۰۰ از نمونه بیمار و هم حجم آن محلول AL Buffer (Lyses Buffer) به آن اضافه شد و به مدت ۱۵ ثانیه با ورتکس آن را مخلوط نمودیم. محلول فوق را در دمای $65\ ^{o}C$ به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه کرده، سپس خیلی کم سانتریفیوژ کرده تا همه محلول در پایین تیوپ جمع گردد. به محلول فوق µl ۲۵۰ 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 µl ۵۰۰ از محلول AW1 و سپس µl ۵۰۰ از محلول AW2 و بعد µl ۵۰۰ 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 $65\ ^{o}C$ به مدت ۳ دقیقه با درب باز انکوبه کردیم. ستون را به تیوپ‌های ۱/۵ میلی‌لیتری انتقال و µl ۵۰-۳۰ از بافر AVE یا آب مقطر استریل اضافه کردیم و عمل سانتریفیوژ را با ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت یک دقیقه انجام دادیم. مایع حاصله که حاوی ژنوم می‌باشد با استفاده از اسپکتروفتومتر مشخص کرده، در دمای $-80\ ^{o}C$ 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 به‌همراه 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

Archive of SID

www.SID.ir

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 ۱۲/۵۶ ± ۳۱/۲۵ و در گروه HBeAg منفی ۱۲/۷۲ ± ۳۲/۷۹ به‌دست آمد که در مجموع تفاوت معنی‌داری از نظر سنی بین این دو گروه مشاهده نشد (p= ۰/۴۸).

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

متغیر / جنس	مرد	زن	جمع
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 بی‌سواد 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 ۹۹ نفر (۶۷/۸ درصد) دارای آنزیم ALT افزایش یافته (۴۰ ≤) 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 ۷/۹ ± ۷۳/۸ و ALT ۲۰/۵ ± ۱۲۵/۱ و در گروه HBeAg منفی میانگین ($\bar{x} \pm SE$) سطح سرمی آنزیم AST ۱۰/۳ ± ۷۲/۹ و ALT ۱۵ ± ۹۹/۶ 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= ۰/۱۱ ، p=۰/۱۶) ولی بین سطح سرمی HBV-DNA و آنزیم ALT همبستگی معنی‌داری دیده شد (r=۰/۱۷، p=۰/۰۳).

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 معنی‌داری 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 معنی‌داری 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

Archive of SID
www.SID.ir

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(۱۹-۱۷) 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 فیبروز، سن و تنها عامل پیشگویی کننده التهاب، ALT بوده است(۱۱).

همچنین رسد به دلیل این‌که اختلاف میان بار حقیقی ویروس در کبد و بار ویروس در خون می‌تواند در مراحلی 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 HBeAg منفی شود یا این‌که 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 این‌که 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 مراحلی از بیماری که HBeAg منفی باشد و بیماری مخفی وجود داشته باشد و علایم 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

این تحقیق با تصویب معاونت محترم تحقیقات و فناوری و با همکاری سرپرستار محترم بخش عفونی و مسئول محترم مدارک پزشکی مرکز آموزشی درمانی رازی قائم شهر انجام شده است که بدین وسیله از زحمات آنان قدردانی می‌گردد. این مقاله حاصل پایان نامه دانشجوی پزشکی مریم فرخی می باشد.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004; 11: 97-107.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 1997; 337(24): 1733-45.
3. Koziel MJ, Thioc CL. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta virus.in: Mandell GE, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Vol 2. 7th ed. Philadelphia, PA: Charchill Livingstone; 2010. p. 2059-2086.
4. Mohamad Khani A, Rastgar Jazii F, Poustchi H, Nouraein O, Abbasi SH, Sotoudeh M, et al. The role of mutations in core protein of hepatitis B virus in liver fibrosis. Virology Journal 2009; 6: 209.
5. Eidi Nita M, Gaburo JrN, Cheinquer H, L'ltalien G, Araujo ESA, 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 Hepatology 2009; 8(4): 339-345.
6. Bahari A, Khazaiyan S, Hashemi SH, 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 2, 2008; 10 (3) :0-0
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. Archives of Iranian Medicine. 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 SH, Ahmad N, Mustafa G, Alam KH, 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 KH, 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.N., Bell SJ., Slavin J, Kong YX. G., 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 International. 2010; : 1115-1122.
12. Gui H. L., Wang H., Yang Y. H., Wu Y.W., Zhou H. J., Guo S. M., et al. Significant histopathology in Chinese chronic hepatitis B patients with persistently high-normal alanine aminotransferase. Journal of 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. Hepatitis Monthly 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: 65-73.
16. Hadziy SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e

Archive of SID
www.SID.ir

antigen negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2001; 34: 617-624.
17. Lok AS, Mc Mahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007; 45 (2): 507-539.
18. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int. 2008; 2 (3): 263 – 283
19. de Franchis R, Hadengue A, Lau G,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.

Archive of SID

www.SID.ir