

# موتاسیون در ناحیه YMDD ویروس HBV متعاقب درمان طولانی مدت با لامیوودین: گزارش دو مورد فوت

ناصر ابراهیمی دریانی<sup>۱</sup>، پریسا پورصمیمی<sup>۲</sup>، علی اسد هشترویدی<sup>۳</sup>، کتایون فیاض مقدم<sup>۴</sup>، علیرضا ناجی<sup>۵</sup>، مهری نیک بین<sup>۶</sup>

**چکیده:** لامیوودین داروی بدون عارضه جانبی بوده که در متوقف کردن تکثیر ویروس هیپاتیت B موثر نشان داده است ولی اثر درمانی آن معمولاً وابسته به درمان طولانی مدت می‌باشد. یکی از مهمترین محدودیتهای درمان طولانی با لامیوودین بروز موتاسیون در توالی YMDD ویروس می‌باشد که آن را نسبت به لامیوودین مقاوم می‌کند. گزارشهای موجود نشان داده که این موتاسیون در کوتاه مدت اهمیت بالینی چندانی ندارد و تنها موارد معدودی از عدم جبران کبدی و یا رد پیوند پس از این موتاسیون گزارش شده است. درباره آثار طولانی مدت آن هنوز اطلاعات چندانی در دسترس نیست. در این گزارش دو مورد نارسایی کبدی به دنبال به وجود آمدن این موتاسیون معرفی شده که هر دو منجر به فوت بیمار شده‌اند. هر دو بیمار درمان طولانی لامیوودین گرفته و از نظر بالینی پاسخ ابتدایی خوبی داشته‌اند. موتاسیون در هر دو همراه با مثبت شدن HBV DNA PCR و افزایش شدید در تعداد ویروس بوده که به فاصله کوتاهی شرایط بالینی بیمار نیز افت کرده و هر دو در علائم نارسایی فوت شده‌اند. مهمترین عامل در بوجود آمدن این موتاسیون طول مدت مصرف لامیوودین است بنابراین توصیه می‌شود بیماران هیپاتیت B که روی درمان طولانی مدت لامیوودین قرار دارند به طور دوره‌ای از نظر HBV DNA PCR بررسی و در صورت مثبت ماندن از ابتدا و یا مثبت شدن پس از منفی شدن ابتدایی، آزمون RFLP برای آنها درخواست شود.

**مقدمه:** دو مورد مرگ و میر در دو بیمار مبتلا به سیروز ناشی از هیپاتیت B که تحت درمان طولانی با لامیوودین بوده و موتاسیون در ویروس سبب وخامت حال بیمار و نهایتاً فوت گشته، ارائه شده است.

## مورد اول

درمان هیپاتیت B مدتها منحصر به انترفرون بوده است. با اثبات کارایی خوب لامیوودین تعداد زیادی از بیماران، تحت درمان با این داروی نوکلئوزید آنالوگ خوراکی قرار گرفتند. نتایج اولیه این دارو بسیار مطلوب بوده و در مقایسه با انترفرون عوارض جانبی بسیار کمتری داشته است. ولی پس از قطع دارو در بسیاری موارد بیماری مجدداً عود می‌کند. در نتیجه بیماران زیادی روی درمان طولانی مدت لامیوودین قرار می‌گیرند. گرچه ادامه درمان با این دارو در حفظ آثار درمانی موثر بوده ولی در سالهای اخیر مقاومت به ویروس در اثر جهش در توالی YMDD گزارش شده است. مهمترین عامل در بروز این موتاسیون طول مدت مصرف لامیوودین می‌باشد چنانکه

بطور متوسط سالانه ۱۵٪ احتمال جهش افزایش می‌یابد. تا بحال اهمیت کلینیکی این جهش در کوتاه مدت مشخص نبوده و گزارشهای معدودی از بحرانی شدن حال بیمار پس از بروز مقاومت در دست می‌باشد. به همین نسبت مرگ و میر در اثر این موتاسیون بسیار نادر و در حد گزارش مورد بوده است. در این مقاله گزارشی از

- \_1
- \_2
- \_3
- \_4
- \_5
- \_6

منفی بودن آنتی بادی آن از بین می‌رود. RFLP بیمار نیز موتاسیون مخلوط YIDD و YVDD را گزارش می‌کند.

#### مورد دوم

بیمار دوم آقای ۵۳ ساله ای است که اولین بار در سن ۳۹ سالگی بدون وجود علائم بیماریهای مزمن کبدی پس از اهدای خون متوجه آلودگی با ویروس HBV می‌گردد. ولی علیرغم توصیه پزشک بیمار پیگیری نمی‌کند. پس از ۱۰ سال در سن ۴۹ سالگی در آزمایشات روتین متوجه پلاکت پائین شده و بدون توجه به سابقه قبلی بیمار، از نظر هماتولوژیک بررسی و نمونه برداری مغز استخوان انجام و نرمال گزارش می‌شود. سال بعد بیمار چار زردی و افزایش حجم شکم شده، که در سونوگرافی طحال بزرگ و کبد چروکیده به همراه حجم قابل توجه آسیت گزارش می‌شود. با توجه به اینکه در آزمایشات آنموقع بیمار (جدول ۳) ترومبوسیتوپنی و اختلال PT مشهود بوده بدون بیوپسی و براساس یافته های بالینی و رادیولوژیک تشخیص سیروز گذاشته می‌شود و پس از رد عفونتهای همزمان HCV و HIV بیمار با تشخیص سیروز جبران نشده ناشی از هپاتیت B تحت درمان لامیوودین قرار می‌گیرد. چنانچه در جدول ۳ دیده می‌شود HBeAg و HBV DNA PCR بیمار هر دو مثبت بوده اند. در آندوسکوپی بیمار واریس درجه ۱ وجود داشته است. چنانکه در نمودار ۲ مشخص است پارامترهای آزمایشگاهی بیمار در طول درمان با لامیوودین تغییر چندانی نداشته است. ولی علائم بالینی به تدریج رو به بهبودی رفت چنانکه در ماه ششم درمان حجم آسیت بیمار کاملاً کاهش یافته و زردی وجود نداشت. در پایان سال اول با وجود آنکه HBeAg هنوز مثبت مانده بود ولی HBV DNA PCR کیفی منفی شد. با توجه به عدم seroconversion و سیروز درمان لامیوودین ادامه یافت. به علت مشکلات شخصی در ماههای ۲۰ و ۲۱ درمان قطع می‌شود ولی تغییری در شرایط بالینی بیمار ایجاد نمی‌شود. پس از ۲ سال کامل بیمار از نظر بالینی مشکل حادی نداشته و همچنان HBeAg مثبت و HBV DNA PCR منفی داشته است و درمان لامیوودین ادامه می‌یابد. افزایشی در حد ۴ برابر در اواسط سال سوم درمان در ترانس آمینازهای بیمار مشاهده شد ولی این افزایش پیامد بالینی یا ویرولوژیک نداشت و بیمار همچنان با حال عمومی خوب سال سوم درمان را به پایان رساند. در ماه ۳۹ درمان در حالیکه HBeAg بیمار مثبت بود HBV DNA PCR بیمار هم مثبت شد و در نتیجه آزمون PCR کمی درخواست شد که تعداد  $5/5 \times 10^6$  کپی را گزارش کرد. با شک به موتاسیون ویروسی تست RFLP درخواست شد و نتیجه آن موتاسیون نوع YIDD گزارش شد. با توجه به عدم دسترسی به آدفویر تصمیم به ادامه درمان با لامیوودین گرفته شد. پس از دوماه شرایط بیمار رو به وخامت رفت و آنسفالوپاتی مزمن درجه ۱ تا ۲ پیدا کرد. نهایتاً در ماه ۴۲ درمان آنسفالوپاتی بیمار پیشرفت کرده و آسیت نیز اضافه شد. بیمار در کمای عمیق کبدی بستری و پس از ۴ روز فوت کرد. آزمایشات حین بستری بیمار در جدول ۴ جمع آوری شده است.

#### بحث

هپاتیت مزمن ناشی از عفونت HBV یکی از شایعترین عفونتهای مزمن ویروسی در سراسر جهان بویژه آسیا بوده و سالانه سبب موربیدیتی و مرگ و میر زیادی می‌شود. از بین افرادی که بطور مزمن با این ویروس آلوده هستند فقط در افرادی که افزایش ترانس آمیناز، تعداد ویروس بالا و نیز التهاب کبدی متوسط تا شدید داشته

بیمار اول خانمی است که در سن ۵۵ سالگی اولین بار با تابلوی برجسته شدن شکم و ورم اندام تحتانی مراجعه کرده است. در معاینه علت تورم شکم، آسیت تشخیص داده شد و این یافته با سونوگرافی تایید شده است. در همین بررسی کبد کوچک و چروکیده گزارش شد. نمونه آسیت بیمار غیر خونی و high gradient بوده است. مجموع یافته های فوق به نفع سیروز تعبیر شده ولی با توجه به ترومبوسیتوپنی و افزایش زمان PT<sup>7</sup> بیمار بیوپسی نشده و تشخیص سیروز بر اساس یافته های بالینی و رادیولوژیک و تایید آزمایشگاهی مسجل شده است. در جهت یافتن علت سیروز در مرحله اول نشانه های هپاتیت ویروسی در خواست و آنتی ژن هپاتیت B در بیمار مثبت شد. مجموع یافته های آزمایشگاهی بیمار در این مرحله در جدول یک خلاصه شده است. آندوسکوپی بیمار هم وجود واریس مری مرحله دو را نشان داد. با توجه به اینکه بیمار مبتلا به سیروز جبران نشده بود درمان لامیوودین روزانه یک عدد برای وی انتخاب شد و همراه با آن داروهای نگاهدارنده سیروز شامل اسپیرینولاکتون (۲۵mg، ۳ بار در روز)، پروپرانولول (۴۰mg، ۲ بار در روز) و شربت لاکتولوز برای بیمار تجویز می‌شود. در شروع درمان چنانچه در جدول مشخص است HBeAg بیمار مثبت بوده است. ۲ ماه پس از درمان آنزیمهای بیمار افزایش پیدا کرده ولی میزان بیلی روبین کمتر شده و همزمان آلبومین و پلاکت بیمار بهبود یافته که به نفع بهبود شرایط کلینیکی بیمار است. در ماه ششم درمان از نظر بالینی بیمار آسیت واضح نداشته، ترانس آمینازهای کبدی و آلبومین به محدوده نرمال بازگشته است ولی HBeAg و HBV DNA PCR کیفی بیمار مثبت بوده است. این وضعیت همچنان در ماه نهم درمان عیناً وجود داشته است. ولی در آزمایشات مربوط به پایان یکسال درمان با لامیوودین ضمن بهبودی واضح کلینیکی و نرمال شدن سطح ترانس آمینازها، HBeAg بیمار منفی شده (بدون مثبت شدن HBeAb) و HBV DNA PCR بیمار به روش کیفی نیز منفی شده است. در این مرحله بیمار responder تلقی شده ولی با توجه به وجود سیروز درمان ادامه داشته است. در پیگیریهای مربوط به سال دوم درمان چنانکه در نمودار ملاحظه می‌شود آنزیمهای کبدی در محدوده نرمال بوده و جالب است که میزان پلاکت خون بیمار نیز به حد طبیعی بازگشته و سطح سرمی آلبومین و بیلی روبین نیز تقریباً در محدوده طبیعی بوده است. در آزمایشات پایان ۲ سال با وجودی که شرایط بالینی بیمار مطلوب بوده و تمام تستهای آزمایشگاهی حاکی از پاسخ عالی درمانی بوده HBV DNA PCR کیفی بیمار مثبت می‌شود. در این مرحله شمارش تعداد ویروس درخواست می‌شود که بیمار بعلت مشکلات شخصی پس از دوماه جواب آزمایش را می‌آورد که high load گزارش شده است. در این مرحله با شک به موتاسیون تست RFLP<sup>8</sup> درخواست می‌شود که تا حاضر شدن جواب، شرایط بالینی بیمار شدیداً رو به وخامت می‌گذارد به طوریکه در ابتدا آسیت پیشرونده پیدا کرده، سپس همگام با افزایش درجه حرارت، هشیاری بیمار افت می‌کند و پس از ۳ روز با شروع استفراغ خونی بیمار بستری میشود. آزمایشات بیمار در این مرحله در جدول ۲ خلاصه شده است. نهایتاً در روز دوم بستری بیمار در آنسفالوپاتی درجه ۴ کبدی و عدم کنترل خونریزی واریس فوت می‌کند. ظن به عفونت همزمان هپاتیت D با

<sup>7</sup> Prothrombin time

<sup>8</sup> Restriction fragment length polymorphism

مطالعات نیز نشان داده اند که بالا بودن تعداد ویروس پیش از شروع درمان، ژنوتیپ C و سروتیپ adw احتمال موتاسیون را بالا می برند.

اهمیت بالینی این موتاسیون هنوز معلوم نشده است. تغییرات آزمایشگاهی که پس از بروز موتاسیون گزارش شده لزوماً همراه با پیامدهای بالینی نبوده اند. (رجوع به پائین). همانندسازی ویروس موتانت نسبت به نوع وحشی کمتر است. بوجود آمدن این موتاسیون در ۴۰٪ موارد با یک افزایش گذرای ترانس آمینازهای کبدی همراه می شود، چنانچه در هر دو بیمار معرفی شده نیز مثبت شدن تست RFLP همراه با افزایش نسبی این آنزیمها بوده است و سپس آنزیمها به سطح قبلی خود باز گشته اند. البته باید توجه داشت که هر دو بیمار افزایش آنزیمها را پیش از موتاسیون تجربه کرده اند بنابراین هر افزایش آنزیم حین درمان را نمی توان به حساب موتاسیون گذاشت. به همین علت افزایش آنزیم نمی تواند راهنمای خوبی برای شک به موتاسیون باشد. همچنین تعداد ویروس در بیمارانی که موتاسیون باعث افت شدید شرایط بالینی و آزمایشگاهی شده، بسیار افزایش می یابد چنانکه در هر دو بیمار معرفی شده نیز HBV PCR به روش کمی High Viral Load گزارش شد و به همین جهت مطالعات اخیر توصیه می کنند در پیگیری بیمارانی که درمان طولانی لامیوودین می گیرند تست کیفی PCR به تناوب انجام شود و در صورت افزایش Load تست RFLP درخواست شود.<sup>11</sup> پیگیری کوتاه مدت بیمارانی که دچار موتاسیون شده اند اهمیت بالینی خاصی را نشان نداده ولی برخی صاحب نظران معتقدند که این موتاسیون در بلند مدت سبب افزایش Load و نهایتاً بدتر شدن هیستولوژی کبد می شوند.<sup>12</sup>

عوارض جدی بالینی که تا بحال گزارش شده شامل مواردی از نارسائی کبدی (Decompensation) و رد پیوند کبد بوده است. گزارش مرگ بدنال این موتاسیون بسیار نادر و در مروری که بر مقالات موجود انجام شد تنها دو مورد مرگ گزارش شده است که یکی از موارد از ابتدا پاسخ بالینی نسبت به لامیوودین نداشته و بالاخره در ماه ۱۳ درمان فوت کرده است. در حالیکه هر دو بیمار معرفی شده ما پاسخ ابتدایی آزمایشگاهی و بالینی داشته و پس از ۲ و ۳ سال درمان موتاسیون بروز کرده و باعث decompensation شده است.

وجود همزمان دو موتاسیون YIDD و YVDD در برخی مطالعات گزارش شده است. به نظر می آید موتاسیون YIDD زودتر بروز کرده و بطور موقتی بوده و پس از آن موتاسیون اصلی YVDD بوجود می آید. در مقایسه ای که از نظر بالینی بین ۳ گروه از بیماران که دارای موتاسیون منفرد YIDD و YVDD و موتاسیون همزمان YI/VDD توسط آکوتا انجام شده است نشان داده شده که decompensation کبدی در موتاسیون مرکب زودتر از دو نوع منفرد انجام می شود. و در بیمار معرفی شده اول (که موتاسیون مرکب داشته) نیز با وجود اینکه پاسخ ابتدایی بسیار عالی داشته در پایان سال دوم (تقریباً زمان نصف مورد دوم) موتاسیون و سپس decompensation رخ داده است.

باشند نیاز به درمان ضدویروسی دارند.<sup>۲</sup> درمانهای موجود شامل انترفرون تزریقی، لامیوودین و آدفوویر خوراکی می باشد. از آنجایی که هر دو بیمار معرفی شده با علائم سیروز شناسایی شده بودند هیچکدام تحت درمان انترفرون نبوده و از ابتدا با لامیوودین درمان شده بودند. بهترین پاسخ به درمان در بیمارانی که پیش از شروع درمان HBeAg مثبت دارند به صورت نرمال شدن آنزیمها، منفی شدن eAg (با یا بدون مثبت شدن HBeAb) و افت تعداد HBV DNA به زیر ۱۰<sup>۵</sup> و یا منفی شدن HBV DNA PCR کیفی تلقی می شود.<sup>۱۰</sup> در هر دو بیمار HBV DNA PCR کیفی در ابتدا منفی شده است که حاکی از پاسخ ابتدایی به درمان لامیوودین می باشد در حالیکه در بیمار اول eAg نیز منفی شده ولی در بیمار دوم همیشه مثبت مانده است. بیمار اول ترانس آمینازهای نرمال هم پیدا کرده و لی در بیمار دوم در اغلب اوقات سطح آنزیمها بالاتر از نرمال بوده است. احتمال منفی شدن HBeAg با درمان لامیوودین ۱۷ تا ۳۲٪ و احتمال بوجود آمدن HBeAb در حدود ۱۶٪ می باشد که این میزان در صورت ادامه دارو سالانه افزایش می یابد. (جدول ۵)

چنانچه در جدول ۵ دیده می شود انتظار می رود با افزایش مدت درمان احتمال منفی شدن HBeAg بیشتر شود. در یکی از بیماران معرفی شده تبدیل HBeAg به HBeAb پس از یکسال اتفاق افتاد و در بیمار دوم هرگز انجام نشد. اینکه آیا ارتباطی بین تاخیر در seroconversion و یا عدم آن با به وجود آمدن موتاسیون و یا سیر بدتر ویروس جهش یافته وجود دارد نکته ای است که نیاز به بررسیهای بعدی دارد.

نکته دیگری که ادامه درمان با لامیوودین در هر دو مورد را توجیه می کرد وجود سیروز در بیماران است.<sup>۵</sup> از آنجایی که لامیوودین عوارض جانبی اندکی داشته و بخوبی توسط بیمار تحمل می شود بدو درمانهای طولانی مدت آن براحته توصیه می شد. ولی چنانچه از ابتدا نیز حدس زده می شد این درمان باعث رشد روزافزون نوعی از ویروس می شود که به درمان مقاوم است.<sup>۹</sup> علت مقاوم شدن تغییری است که حین همانند سازی در ژن کدکننده پلیمرز ویروس در توالی YMDD بوجود می آید. چندین نوع موتاسیون مختلف تا بحال معرفی شده اند که شایعترین آنها M552V (یا YVDD) و M552I (یا YIDD) می باشند. این تغییر سبب می شود حساسیت پلیمرز ویروس نسبت به لامیوودین نسبت به ویروس وحشی در حدود ۱۵۰ بار (برای موتاسیون منفرد M552V)، ۱۰۰۰۰ بار (برای موتاسیون منفرد M552I)<sup>۱۰</sup> و تا ۸۰۰۰۰ بار (برای چند موتاسیون با هم) کاهش یافته و در نتیجه این موتانت رشد قابل ملاحظه ای می یابد.

بروز مقاومت به لامیوودین به عوامل مختلفی بستگی دارد. مهمترین عامل طول مدت مصرف دارو است چنانچه با هر سال دریافت دارو احتمال بروز مقاومت ۱۵٪ افزایش می یابد. موتاسیون ویروس در هر دو بیمار معرفی شده نیز از سال دوم به بعد به وجود آمد. برخی

<sup>10</sup> Allen MI, DesLauriers M, Andrews CW et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology 1998; 27: 1670-1677.

ویلنیو بروز موتاسیون در بیماران سیروتیک را تقریباً مشابه بیماران غیر سیروزی که درمان طولانی لامیوودین گرفته اند گزارش کرده ( در سال اول ۱۰٪ و در سال دوم ۲۵٪) و از نظر بالینی در پیگیری ۳۰ ماهه این مطالعه گزارشی از **decompensation** وجود ندارد. با وجود اینکه هر دو بیمار معرفی شده سیروتیک بوده اند نمی توان قطعاً اظهار نظر کرد که آیا شدت بیماری زمینه ای کبدی زمینه ساز این مرگ ومیر بوده است یا خیر.

پس از به وجود آمدن مقاومت، ادامه درمان با لامیوودین یا قطع آن، هر دو مورد بحث می باشد. در برخی مطالعات قطع این دارو بدون جایگزینی سبب بروز **decompensation** شدید و تهدید جان بیمار شده است.<sup>۱۳</sup> ادامه درمان با لامیوودین تاثیری بر ویروس موتانت نخواهد داشت. بنابراین لزوم استفاده از داروهای آنتی ویرال جدیدتر نظیر آدفوویر تایید می شود. این دارو نتایج خوبی چه در بیماران که اولین بار درمان می شوند و چه در آنهایی که پس از بروز مقاومت<sup>۱۴</sup> درمان شده اند نشان داده و در هر دو گروه eAg مثبت و منفی<sup>۱۵</sup> و نیز عفونت همزمان با HIV همچنین در گروههای مختلف بیماران از نظر پاتولوژی مانند هیپاتیت مزمن، سیروز و پس از پیوند نتایج خوبی داشته است. درمان مونوتراپی با آدفوویر و یا درمان دوگانه لامیوودین/ آدفوویر نتایج مشابهی داشته بنابراین پس از بروز مقاومت می توان آدفوویر را جایگزین لامیوودین کرد. متأسفانه در دو بیمار معرفی شده دسترسی به آدفوویر مقدور نبوده و به ناچار درمان لامیوودین ادامه پیدا کرد.

نهایتاً اهمیت معرفی این دو مورد منجر به فوت ناشی از موتاسیون در توالی YMDD ویروس HBV از آن نظر است که این موتاسیون ممکن است دارای اهمیت بالینی بوده و در بیمارانی که مجبور به دریافت طولانی مدت لامیوودین هستند نظیر بیماران سیروتیک و یا بیماران precor-mutant احتمال وقوع آن را همیشه باید در نظر داشت پیگیری ترانس آمینازهای کبدی به تنهایی ارزشی نداشته و بیماران باید با آزمون HBV DNA PCR کمی پیگیری شوند و در صورت افزایش تعداد ویروس آزمون RFLP در خواست شود. در صورت تایید موتاسیون درمان آدفوویر باید جایگزین لامیوودین شده و یا به آن اضافه شود.

Archive

## REFERENCES:

- 1- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 1997;337: 1733–45
- 2- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 — Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828–53.
- 3- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225–41.
- 4- Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256–63.
- 5- Liaw Y-F, Leung NWY, Chang T-T, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 119: 172–80
- 6- Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV. *J Hepatol* 1999; 30(Suppl. 1): 59
- 7- Chang TT, Lai CL, Liaw YF, et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalisation in Asian chronic HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years. *Antiviral Ther* 2000; 5(Suppl. 1): 44.
- 8- Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replacarive hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301
- 9- Boucher C, Cammack N, Schipper P et al. High-level resistance to (–) enantiomeric 2' -deoxy-3' thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2231–2234.
- 10- Allen MI, DesLauriers M, Andrews CW et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27: 1670–1677.
- 11- Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y et al. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: A Study by in vitro full-length viral DNA transfection. *Hepatology* 1999; 29: 939–945.
- 12- Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219–26.
- 13- Lau DTY, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32: 828–34.
- 14- Kao, Jia- hong. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastro Hepato* 2002; 17(6):643-50

- <sup>15-</sup> Atkins M, Hunt CM, Brown N et al. Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of lamivudine treated hepatitis B patients. *Hepatology* 1998; 28: 319A.
- <sup>16-</sup> Liaw YF, Chien RN, Yeh CT et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999; 30: 567–572.
- <sup>17-</sup> Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847–51.
- <sup>18-</sup> Pas SD, de Man RD, Fries E, Osterhaus A et al. The dynamics of mutations in the YMDD motif of the hepatitis B virus polymerase gene during and after lamivudine treatment as determined by reverse hybridisation. *Journal of Clinical Virology* 25 (2002) 63–71.
- <sup>19-</sup> G. V. Papatheodoridis\* & S. J. Hadziyannis. Review article: current management of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 25–37.
- <sup>20-</sup> Karl P. Fischer, Klaus S. Gutfreund, 2 D. Lorne Tyrrell. Lamivudine resistance in hepatitis B: mechanisms and clinical implications. *Drug Resistance Updates* (2001) 4, 118–128.
- <sup>21-</sup> Kim YW, Lee HS, Woo GH, et al. Fatal submassive hepatic necrosis associated with tyrosine-methionine- aspartate- aspartate motif mutation of hepatitis B virus after long term Lamivudine therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3); 403- 5.
- <sup>22-</sup> Wang JH, LU SN, Lee CM, et al. Fatal hepatic failure after emergence of the hepatitis B virus mutant during Lamivudine therapy in a patient with liver cirrhosis. *Scand J Gastro* 2002; 37(3): 366- 9.
- <sup>23-</sup> Niesters HG, Hancoop P, et al. Identification of more than one mutation in the hepatitis B virus polymerase gene arising during prolonged Lamivudine treatment. *J Infect Dis* 1998; 177(5): 1382- 5.
- <sup>24-</sup> Akuta N, Suzuki F, Kubayashi M, et al. Virological and biochemical relapse according to YMDD motif mutant during long term Lamivudine monotherapy. *J Med Virol* 2003;71; 504- 10.
- <sup>25-</sup> Villeneuve JP, Condey LD, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207–210.
- <sup>26-</sup> Bessesen M, Ives D, Condey L et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1032–1035.
- <sup>27-</sup> Schiff E, Neuhaus P, Tillman HL, Samuel D, Terrault N, Marcellin P, Lama N, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine resistant HBV in patients post liver transplantation (abstr). *Hepatology* 2001;34:446A.

- <sup>28-</sup> Hadziyannis SJ, Tassopoulos N, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL, Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
- <sup>29-</sup> Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL, Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
- <sup>30-</sup> Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, Gibbs CS, Brosgart C, Fry J, Namini H, Katlama C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open label pilot study. *Lancet* 2001;358:718–723.
- <sup>31-</sup> Schiff ER, Lai C-L, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003;38:1419–1427.
- <sup>32-</sup> PETERS MG, HANN HW, Martin P, et al. Adefovir Dipivoxil Alone or in Combination With Lamivudine in Patients With Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91–101
- <sup>33-</sup> PERRILLO R, HANN HW, MUTIMER D. Adefovir Dipivoxil Added to Ongoing Lamivudine in Chronic Hepatitis B With YMDD Mutant Hepatitis B Virus. *Gastroenterology* 2004;126:81–90

جدول ۱- یافته‌های آزمایشگاهی بیمار اول در بدو تشخیص سیروز

	Patient	Normal range		Patient	Normal range		
WBC	3.4	3- 10 * 10 <sup>3</sup>	AST	65	<40	HBsAg	+
Hb	12.4	11.9- 16	ALT	45	<40	HBeAg	+
PLT	70	150- 400* 10 <sup>3</sup>	ALK	276	<306	HBcAb	+
PT	19	< 14	ALB	3.3	>3.5	HBV DNA	+
INR	2.1	<1.2	GLU	4.4	<1.8		

جدول ۲- یافته‌های آزمایشگاهی بیمار اول بلافاصله قبل از فوت

	Patient	Normal range		Patient	Normal range		
WBC	9.6	3- 10 * 10 <sup>3</sup>	AST	80	<40	HBsAg	+
Hb	6.3	11.9- 16	ALT	47	<40	HBeAg	-
PLT	124	150- 400* 10 <sup>3</sup>	ALK	330	<306	HBcAb	-
PT	19	< 14	ALB	2.3	>3.5	HBcAb	+
INR	2.1	<1.2	GLU	4.0	<1.8	HBV DNA	+

جدول ۳- یافته‌های آزمایشگاهی بیمار دوم در بدو تشخیص سیروز

	Patient	Normal range		Patient	Normal range		
WBC	5	3- 10 * 10 <sup>3</sup>	AST	68	<40	HBsAg	+
Hb	14.4	12- 17	ALT	44	<40	HBeAg	+
PLT	25.4	150- 400* 10 <sup>3</sup>	ALK	198	<306	HBcAb	+
PT	16.5	< 14	ALB	3.4	>3.5	HBV DNA	+
INR	1.7	<1.2	GLU	2.5	<1.8		

جدول ۴- یافته‌های آزمایشگاهی بیمار دوم بلافاصله قبل از فوت

	Patient	Normal range		Patient	Normal range		
WBC	4.3	3- 10 * 10 <sup>3</sup>	AST	98	<40	HBsAg	+
Hb	9.3	11.9- 16	ALT	70	<40	HBeAg	+
PLT	88	150- 400* 10 <sup>3</sup>	ALK	276	<306	HBcAb	+
PT	16	< 14	ALB	3	>3.5	HBV DNA	+
INR	1.6	<1.2	GLU	2.5	<1.8		

جدول ۵- افزایش احتمال تبدیل HBeAg به HBeAb متناسب با افزایش طول درمان

طول درمان	میزان seroconversion
۲۴ ماه	%۲۷
۳۶ ماه	%۳۳
۴۸ ماه	%۴۷