

ارتباط HBeAg با سطح سرمی ترانس آمینازهای کبدی در مبتلایان به هپاتیت B مزمن

رضا میرزایی*، راحیل افتخاری**، محمدرضا آرمات***، دکتر هوشنگ رفعت پناه†، دکتر حمیدرضا سیمما††،
نرگس ولی زاده†††، دکتر جلیل توکل افشاری♦، ابوالفضل نعیم آبادی♦♦، دکتر هدایت اله شیرزاد♦♦♦♦
*دانشجوی دکتری تخصصی ایمنولوژی- دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران، **دانشجوی کارشناسی ارشد ایمنی شناسی- مرکز تحقیقات سلولی،
مولکولی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ایران، ***مری گروه میکروبیولوژی و ایمنولوژی- دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران،
†استادیار ایمنونوتیک- مرکز تحقیقات ایمنولوژی- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران، ††استادیار مرکز تحقیقات گوارش بیمارستان امام رضا (ع)-
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران، †††مری پژوهشکده بوعلی- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران، ♦دانشیار ایمنونوتیک - مرکز تحقیقات
ایمنولوژی- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران، ♦♦مری گروه بهداشت- دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، ایران، ♦♦♦دانشیار ایمنولوژی-
مرکز تحقیقات گیاهان دارویی- دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۹/۳/۵ تاریخ تایید: ۱۹/۷/۵

چکیده:

زمینه و هدف: ویروس هپاتیت B (HBV) شایع ترین علت بیماری کبدی حاد و مزمن در جهان به شمار می رود. در افراد ناقل HBV می بایست وضعیت تکثیر ویروسی با استفاده از مارکرهای مناسب از جمله HBeAg مورد بررسی قرار گیرد تا در صورت مثبت بودن و همچنین بالا بودن آنزیم های کبدی افراد مبتلا به هپاتیت مزمن شناسایی شده و سپس تحت درمان قرار گیرند. لذا این مطالعه با هدف تعیین فراوانی مارکر HBeAg و ارتباط آن با سطح ترانس آمینازهای کبدی در افراد HBsAg مثبت انجام گرفت. روش بررسی: در این مطالعه توصیفی - تحلیلی ۱۴۴ فرد آلوده به ویروس هپاتیت B در مراجعین به بیمارستان امام رضا (ع) شهر مشهد در سال ۱۳۸۵ انتخاب و سپس در سرم این افراد، HBeAg و آنزیم های کبدی با روش الایزا و تست های بیوشیمیایی اندازه گیری شدند. داده ها با استفاده از آزمون های آماری من ویتنی و کای دو تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: فراوانی افراد ۹۴ نفر مذکر و ۵۰ نفر مونث بود. این افراد در محدوده سنی ۵-۸۵ با میانگین ۳۷/۴±۲/۳ سال قرار داشتند. ۱۸٪ (۲۶ نفر) دارای HBeAg در سرم بودند. میانگین آنزیم آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) در گروه HBeAg مثبت ۸۳ IU/L و در گروه HBeAg منفی ۵۶/۲ IU/L بود (P<۰/۰۱). میانگین آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) نیز در دو گروه به ترتیب ۷۹ IU/L و ۷۳/۷ IU/L به دست آمد که تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود (P<۰/۰۵).

نتیجه گیری: در این تحقیق مشخص گردید که مثبت بودن HBeAg با سطح افزایش یافته آنزیم های کبدی همراه است. لذا پیشنهاد می گردد مطالعاتی در مناطقی دیگر به منظور بررسی ارتباط این نوع آنتی ژن با سطح ترانس آمینازها انجام شود تا ارتباط این دو مارکر با قاطعیت بیشتری تأیید شود.

واژه های کلیدی: آلانین آمینو ترانسفراز، آسپاراتات آمینو ترانسفراز، هپاتیت B، HBeAg.

مقدمه:

سالیانه بیش از ۱ میلیون از افراد مبتلا به هپاتیت B مزمن به دلیل عوارض آن از قبیل سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما جان خود را از دست می دهند (۳). بر اساس برخی مطالعات، ایران جزء کشورهای با شیوع متوسط در دنیا می باشد (۴،۵). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳

ویروس هپاتیت B شایع ترین علت بیماری کبدی حاد و مزمن در سرتاسر جهان به خصوص در چندین ناحیه آفریقا و آسیا به شمار می رود (۱). بر اساس تخمین سازمان بهداشت جهانی سالانه بیش از ۵ میلیون مورد از عفونت هپاتیت حاد وجود دارد (۲) و

هپاتیت مزمن پشرونده دارای اهمیت می باشد. در تمام افراد دارای HBsAg می بایست HBeAg و تست های عملکردی کبد را کنترل نمود و در صورتی که HBeAg فرد مثبت و تست های عملکرد کبد (Liver Function Test=LFT) غیر طبیعی باشد می بایست فرد تحت بیوپسی کبد و متعاقباً شروع درمان ضد ویروسی قرار گیرد (۱۱).

اندازه گیری سطح ترانس آمینازها به خصوص سطح ALT نیز در ارزیابی آسیب هپاتوسلولار در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن با ارزش می باشد (۱۳،۱). ALT در سرم به عنوان مهم ترین نشانگر فعالیت التهابی در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن می باشد به طوری که سطح ترانس آمینازها و ارتباط آن با بار ویروسی در بیماران مبتلا به هپاتیت B مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۴،۱۵). در مطالعه ای که اخیراً انجام شده پیشنهاد گردیده که اندازه گیری دو مارکر HBeAg و ALT می تواند به یک آزمایش جهت تعیین بار ویروسی بیماران به کار رود (۱۶). مطالعات متعددی در رابطه با بررسی ارتباط مارکر HBeAg با سطح سرمی ترانس آمینازها انجام شده است (۲۱-۱۷) ولی نتایج متناقضی در این رابطه بدست آمده است.

با توجه به شیوع بالای عفونت هپاتیت B در کشور ایران و به خصوص استان خراسان و همچنین اهمیت شاخص HBeAg و از آنجا که مطالعه ای در شهر مشهد در رابطه با فراوانی بیماران دارای HBeAg و ارتباط آن با سطح ترانس آمینازها انجام نشده، این مطالعه با هدف تعیین فراوانی HBeAg و ارتباط آن با سطح ترانس آمینازهای کبدی در سرم افراد مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا^(ع) شهر مشهد انجام گردید.

روش بررسی:

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی که در شش ماه دوم سال ۱۳۸۵ انجام شد، ۱۴۴ فرد مبتلا به هپاتیت B مزمن مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا^(ع) شهر مشهد

در استان خراسان انجام شد مشخص گردید که ۳/۶ درصد از جمعیت دارای مارکر HBsAg در سرم خود هستند و این استان جزء مناطق با شیوع بالای هپاتیت B در نظر گرفته شد (۶).

تشخیص آزمایشگاهی عفونت هپاتیت B متکی بر انجام تست های سرولوژیک به منظور تشخیص HBsAg و HBeAg و آنتی بادی های مرتبط می باشد (۷،۸). در طی عفونت هپاتیت B می توان با شناسایی شاخص های فعالیت ویروس از جمله HBeAg و HBV DNA در افراد ناقل، قبل از مزمن شدن بیماری و ایجاد علائم تا حدودی از پیشرفت بیماری جلوگیری کرد (۹). در عفونت هپاتیت B، HBeAg به عنوان یک شاخص تکثیر ویروس، میزان عفونت زایی و میزان پیشرفت آسیب کبد تلقی می شود. ظهور آن معمولاً با عفونت زایی بالای خون و انتقال از مادر به نوزاد همراه است به طوری که مثبت بودن HBeAg در مادران در هنگام زایمان، با افزایش احتمال انتقال عمودی همراه است (۱۰). همچنین در بیماران مبتلا به هپاتیت B، میزان ویروس و وضعیت آنتی ژن ها به خصوص HBeAg در سرم با میزان پیشرفت بیماری در ارتباط است و تعیین کننده این موضوع است که آیا بیمار به درمان ضد ویروسی نیاز دارد یا خیر (۱۰،۱۱). در مطالعات متعدد معمولاً از HBeAg به عنوان یک شاخص جایگزین HBV DNA به منظور ارزیابی تکثیر ویروس در افراد ناقل هپاتیت B با سطح افزایش یافته ALT (Alanine Aminotransferase) نام برده می شود (۱۱). احتمال ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولار در بیماران HBeAg مثبت ۶ برابر بیشتر از افراد HBeAg منفی است (۳،۱۲). بر اساس نتایج برخی مطالعات افرادی که HBeAg را در سرم خود حذف می کنند دارای پیش آگهی بهتری نسبت به افرادی هستند که HBeAg در سرم آنها مثبت باقی می ماند (۱۱). این یافته ها بیانگر این است که غربالگری HBeAg در افراد حامل برای یافتن

ویروس هپاتیت B، ۵۰ نفر زن و ۹۴ نفر مرد بودند. دامنه تغییرات سنی ۲-۸۵ سال و میانگین سن آنان $37/4 \pm 2/3$ سال به دست آمد. در بین افراد آلوده، ۱۸ درصد (۲۶ نفر) HBeAg مثبت و ۸۲ درصد (۱۱۸ نفر) HBeAg منفی بودند.

در گروه HBeAg مثبت، به ترتیب تعداد زن و مرد ۱۰ و ۱۶ نفر و در گروه HBeAg منفی ۴۰ و ۷۸ نفر بود که تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود.

طبق نتیجه بدست آمده افراد گروه HBeAg مثبت دارای مقادیر بالاتری از دو آنزیم ALT و AST در سرم بودند. نسبت آنزیم ALT به AST نیز در دو گروه مذکور مقایسه گردید که تفاوت معنی داری مشاهده نگردید (جدول شماره ۱).

همچنین به منظور بررسی نسبت افراد با آنزیم های کبدی غیر نرمال، فراوانی این نوع افراد در هر گروه مشخص و بین دو گروه مقایسه گردید. بر اساس نتایج به دست آمده ۵۹ درصد (۱۶ نفر) در گروه HBeAg مثبت، دارای مقدار ALT بیش از حد نرمال بودند در حالی که در گروه HBeAg منفی، ۴۰/۷ درصد (۴۸ نفر) دارای ALT غیر طبیعی بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. در گروه HBeAg مثبت، نسبت افراد دارای AST نرمال و غیر نرمال با یکدیگر برابر بودند. در حالی که در گروه HBeAg منفی، ۳۱/۳ درصد (۳۷ نفر) دارای مقادیر غیر نرمال آنزیم AST بودند.

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین سطوح AST و ALT بین دو گروه HBeAg مثبت و منفی

AST/ALT	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	HBeAg
۱/۰۵	$79 \pm 12/5$	83 ± 24	مثبت
۰/۷۶	$37/7 \pm 11/5$	$56/2 \pm 6/6$	منفی
۰/۵۸	۰/۰۱۸	۰/۰۰۷	Pvalue

AST=آسپاراتات آمینو ترانس فراز
ALT=آلانین آمینو ترانس فراز

که HBsAg سرم آنها به روش الایزا و با کیت خریداری شده (AusE; Abbott Laboratories) به مدت حداقل ۶ ماه مثبت بود، انتخاب شدند. به این منظور پس از نمونه گیری با رضایت شخصی و تکمیل فرم رضایت نامه، نمونه سرم جدا گردید و HBsAg در سرم تمامی ۱۴۴ نفر در ماه اول به روش الایزا و طبق پروتکل شرکت سازنده اندازه گیری گردید. سپس جهت تایید دارا بودن هپاتیت مزمن، ۶ ماه بعد، مجدداً HBsAg سرم اندازه گیری شد. در هنگام مراجعه دوم، برای همه افراد چک لیستی حاوی اطلاعات دموگرافیک تکمیل گردید و تمامی افراد توسط پزشک متخصص کبد و گوارش به منظور تایید ابتلا به هپاتیت B مزمن معاینه بالینی شدند.

پس از تعیین حضور HBsAg در سرم افراد، HBBeAg با روش الایزا و آنزیم های کبدی از جمله آسپاراتات آمینو ترانسفراز⁵ (AST) و آلانین آمینوترانسفراز⁴ (ALT) با استفاده از کیت های بیوشیمیایی و طبق پروتکل شرکت سازنده (Miinchen Germany) در نمونه سرم ماه ششم اندازه گیری و نتایج در چک لیست مربوطه ثبت گردید. تست ها در همه نمونه ها توسط یک نفر و با یک نوع کیت انجام گرفت.

بیماران دیابتی، الکلی، سیروزی، با چربی سرم بالا، نقص ایمنی، معطادان تزریقی و دیگر بیماران مبتلا به سایر بیماری های کبدی یا سرطانی با توجه به اطلاعات کسب شده از بیمار و تشخیص پزشک از مطالعه حذف شدند. سپس بیماران به دو گروه HBeAg منفی و HBeAg مثبت تقسیم شدند و متغیرهایی همچون سن، جنس، سطوح ALT و AST بین دو گروه، با استفاده از آزمون های آماری t، من ویتنی و کای دو تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها:

میانگین سنی در گروه HBeAg مثبت و منفی به ترتیب $33/4 \pm 11$ با دامنه (۲-۸۵) سال و $38/5 \pm 8$ با دامنه (۱۲-۶۷) سال بود ($P > 0/05$). از کل ۱۴۴ فرد آلوده به

بحث:

مشاهده گردید. از آنجا که در عفونت مزمن هپاتیت B، HBeAg به عنوان یک شاخص تکثیر ویروس، میزان عفونت زایی و میزان پیشرفت آسیب کبد تلقی می شود، بالا بودن نسبی ALT و AST در گروه HBeAg مثبت قابل توجه است.

در این مطالعه مشخص گردید که ۶۱/۵ درصد افراد HBeAg مثبت، دارای مقادیر غیر نرمال ALT هستند که با نتایج یک مطالعه در کشور هلند که ۶۶/۷ درصد افراد دارای HBV DNA، دارای مقادیر غیر نرمال ALT است، شباهت دارد (۳۱). از آنجا که HBeAg همچون HBV DNA شاخص تکثیر ویروس می باشد، بالا بودن میزان ALT را به بالا بودن میزان تکثیر و در نتیجه تخریب بافت کبد می توان نسبت داد. بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه میانگین آنزیم AST دو گروه HBeAg مثبت و منفی در مقایسه با آنزیم ALT، دارای تفاوت بیشتری است، ولی از نظر تعداد افراد دارای مقدار غیر نرمال ترانس آمینازها، تفاوت بیشتری در رابطه با آنزیم ALT بین دو گروه مشاهده شد. این یافته تا حدودی بر این نکته تاکید دارد که توجه به مقادیر نرمال پارامترهای خونی در تشخیص، با اهمیت می باشد. بر اساس نتایج برخی مطالعات، ALT به عنوان یک نشانگر التهاب کبد دارای اهمیت بیشتری است (۳۲)، که این نکته در این مطالعه، زمانی که مقایسه دو گروه براساس مقادیر نرمال صورت می گیرد، مشخص می شود. به عبارتی، در این مطالعه مشخص گردید که مثبت بودن HBeAg، بیشتر باعث افزایش آنزیم AST می شود، اما افراد دارای مقدار غیر نرمال آنزیم ALT در گروه HBeAg مثبت، فراوانی بیشتری دارد. همچنین نتایج بیانگر بالا بودن تقریبی نسبت AST/ALT در بیماران HBeAg مثبت در مقایسه با بیماران HBeAg منفی است. بنابراین نسبت هم با مثبت بودن HBeAg و میزان تکثیر ویروس در ارتباط است.

بر طبق نتایج برخی مطالعات، افزایش سطح

در این مطالعه ۱۸ درصد کل افراد HBsAg مثبت مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا^(ع) شهر مشهد، دارای مارکر HBeAg در سرم خود بودند. مقایسه نسبت به دست آمده با مطالعات قبلی انجام شده در ایران که فراوانی HBeAg را در مناطق مختلف ۱۱/۷ درصد، ۹/۶ درصد و ۱۴/۴ درصد گزارش کرده بودند (۲۴،۲۳،۲۲) نشانگر بالا بودن نسبی فراوانی HBeAg در بین مراجعان به مرکز تحقیقات گوارش بیمارستان امام رضا^(ع) شهر مشهد در مقایسه با شهرهای دیگر می باشد. مطالعات انجام شده در سایر مناطق همچون کانادا (۲۵)، تونس (۲۶)، لندن (۲۷)، اندونزی (۲۸) و بنگلادش (۱۷) نیز فراوانی HBeAg را به ترتیب ۳ درصد، ۲۰ درصد، ۱۴ درصد، ۲۱ درصد و ۳۸ درصد گزارش کرده اند. در کل به طور متوسط فراوانی HBeAg در کشورهای پیشرفته ۱۰ درصد است (۲۹) که در مقایسه با نتیجه این مطالعه که در یکی از بیمارستان های اصلی شهر مشهد انجام شده نیز می توان بالا بودن فراوانی HBeAg را در افراد مبتلا به هپاتیت B مراجعه کننده به این بیمارستان مطرح نمود.

بالتر بودن میزان AST در گروه HBeAg مثبت در مطالعه حاضر با مطالعه انجام گرفته در کشور کره تطابق دارد زیرا بر اساس نتایج مطالعه مذکور افراد داری سطح AST بالاتر به نوع شدیدتری از هپاتیت B مبتلا هستند (۳۰). لذا تعیین سطح این آنزیم می تواند به عنوان یک روش مفید در ارزیابی وضعیت هپاتیت به کار رود. بر اساس نتایج مطالعه ای که در بنگلادش انجام گرفت ۶۷/۸ درصد از افراد HBeAg مثبت، دارای سطح افزایش یافته ALT بودند که به طور معنی داری بالاتر از افراد HBeAg منفی بود و تا حدودی با نتایج این مطالعه هم خوانی دارد (۱۷). این یافته مؤید این است که مثبت بودن HBeAg باعث افزایش میزان ترانس آمینازها به خصوص ALT می شود. در حالی که در مطالعه حاضر تاثیر بیشتر بر روی آنزیم AST

ژنتیکی جهت تایید حضور موتاسیون در این گروه ضروری است.

نتیجه گیری:

در مجموع می توان نتیجه گیری کرد که فراوانی HBeAg که نشان دهنده میزان تکثیر ویروس و قدرت تخریب آن می باشد در بین افراد مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا^(ع) شهر مشهد در مقایسه با مناطق دیگر کشور نسبتاً بالا است. همچنین در این تحقیق مشخص گردید که مثبت بودن HBeAg با سطح افزایش یافته آنزیم های کبدی همراه است.

با توجه به اهمیت HBeAg و فراوانی نسبتاً بالای آن پیشنهاد می گردد مطالعاتی در مناطقی دیگر به منظور بررسی ارتباط این نوع آنتی ژن با سطح ترانس آمینازها انجام شود تا ارتباط این دو مارکر با قاطعیت بیشتری تائید شود. همچنین از آنجا که روش هایی مانند انجام Real-time PCR جهت تعیین بار ویروسی دارای هزینه زیادی است، لذا پیشنهاد می گردد، مطالعاتی در خصوص بررسی رابطه بین ترانس آمینازها، HBeAg، میزان فیروز کبد و همچنین ارتباط آن با بار ویروسی به منظور جایگزین کردن این مارکر به جای روش های تهاجمی و پرهزینه انجام شود.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که هزینه انجام طرح مذکور را تقبل نمودند تشکر و قدردانی می گردد.

آنزیم ALT منعکس کننده تکثیر زیاد ویروس در ناقلین عفونت مزمن می باشد (۳۳،۱۶) که نتیجه مطالعه انجام گرفته تا حدودی تایید کننده این موضوع می باشد. اگرچه سطح ترانس آمینازها همیشه شدت بیماری کبدی را به ویژه در هپاتیت مزمن نشان نمی دهد ولی می توان از آن همراه با تعیین وجود مارکر HBeAg به عنوان یک تخمین برای ارزیابی میزان نکروز و التهاب کبدی و پاسخ به درمان و حتی بار ویروسی در بیماران هپاتیت مزمن استفاده کرد. از آنجا که بین ترانس آمینازها که نشان دهنده میزان تخریب کبد است و HBeAg رابطه وجود دارد، در نتیجه HBeAg و سطح ترانس آمینازها به عنوان دو معیار کمک کننده در تشخیص میزان تخریب کبد، همچون فیروز کبد می تواند در تحقیقات آتی مورد بررسی بیشتر قرار گیرد.

غیر طبیعی بودن میزان ALT و AST در افراد HBeAg منفی را می توان به احتمال رخداد موتاسیون در ژنوم ویروس نسبت داد. در اثر ایجاد این موتاسیون، HBeAg توسط ویروس ساخته نمی شود ولی HBV DNA که نشانگر تکثیر ویروس است در سرم فرد همچنان وجود دارد. به عبارتی با وجود منفی بودن HBeAg، ویروس تکثیر یافته و نهایتاً باعث آسیب کبدی خواهد شد. وجود این موتاسیون باعث ایجاد بیماری شدیدتر، ناتوان کننده تر و پاسخ کمتر به درمان خواهد شد (۳۴). از آنجا که اکثر افراد گروه HBeAg منفی دارای ترانس آمینازهای غیر نرمال، از جنس مذکر بودند و از آنجا که احتمال رخداد موتاسیون حذف کننده HBeAg در جنس مذکر بیشتر است لذا بررسی

منابع:

1. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2007 Aug; 82(8): 967-75.
2. WHO. Hepatitis E fact sheet. *Wkly Epidemiol Rec.* 2004 Aug; 79(35): 314-6.
3. Di Bisceglie AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009 May; 49: 56-60.

4. Hashemi M, Alavian SM, Ghavami S, de Serres FJ, Salehi M, Doroudi T, et al. High prevalence of alpha 1 antitrypsin phenotypes in viral hepatitis B infected patients in Iran. *Hepatology Res.* 2005 Dec; 33(4): 292-7.
5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004 Mar; 11(2): 97-107.
6. Farhat A, Khademi G, Mazlouman SJ. The prevalence of hepatitis B carrier state in Khorassan province of Iran. *Saudi Med J.* 2003 May; 24(5): 549-51.
7. Shi YH, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2009 Jul; 15(25): 3099-105.
8. Wilt TJ, Shamliyan T, Shaikat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan JM, et al. Management of chronic hepatitis B. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008 Oct; 174: 1-671.
9. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology.* 2009 May. 49(5 Suppl): S13-21.
10. Lu SN, Liu JH, Wang JH, Lu CC. Secular trends of HBeAg prevalence among HBsAg-positive delivery mothers in a hepatitis B endemic area. *J Trop Pediatr.* 2000 Apr; 46(2): 121-3.
11. Heathcote J. Treatment of HBe antigen-positive chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003 Feb; 23(1): 69-80.
12. 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 Jun; 295(1): 65-73.
13. Ribeiro RM, Perelson AS. Hepatitis B virus viral dynamics: effects of drug dose and baseline alanine aminotransferase. *J Hepatol.* 2002 Aug; 37(2): 277-9.
14. Liaw YF. Viral load in hepatitis B e antigen-negative carriers with normal aminotransferase level. *Hepatology.* 2007 Sep; 46(3): 947-9.
15. Fujiwara K, Tanaka Y, Orito E, Ohno T, Kato T, Sugauchi F, et al. Lack of association between occult hepatitis B virus DNA viral load and aminotransferase levels in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Dec; 19(12): 1343-7.
16. Veldhuijzen IK, Mostert MC, Niesters HG, Richardus JH, de Man RA. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection: usefulness of the combination of HBeAg and ALT determination to predict a high HBV-DNA level and therefore the necessity of referral to a specialist for possible antiviral treatment. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008 Jun; 152(25): 1426-30.
17. Rabbi FJ, Rezwani MK, Shirin T. HBeAg/anti-HBe, alanine aminotransferase and HBV DNA levels in HBsAg positive chronic carriers. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2008 Aug; 34(2): 39-43.
18. Demir K, Akyuz F, Ozdil S, Aksoy N, Kaymakoglu S, Poturoglu S, et al. What is the reason of elevated alanine aminotransferase level in HBeAg negative patients with low viremia: NAFLD or chronic hepatitis? *Ann Hepatol.* 2007 Apr-Jun; 6(2): 92-6.
19. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology.* 2007 May; 45(5): 1193-8.
20. Li JQ, Zhuang H, Du H, Wang XH, Duan XZ. Hepatitis B virus genotypes and alanine aminotransferase levels in HBeAg negative patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2005 Jul; 13(7): 491-3.
21. Cho SC, Lee SH, Shinn JJ, Han SH, Roh BJ, Sohn JH, et al. HBV DNA levels, aminotransferase and histological activity in young male patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *Taehan Kan Hakhoe Chi.* 2002 Mar; 8(1): 44-51.

22. Kanani Sh, Yousefzad V. [Prevalence of HBeAg and liver transaminase survey in HBsAg positive blood donors in Sanandaj. Scientific J Kurdistan Univ of Med Sci. 2006; 40(11): 29-34.]Persian
23. Zahedi MJ, Darvish Moghadam S, Haiatbakhsh M, Ferdowsi H, Mozafarian L. [Prevalence of HBeAg and LFT survey in HBsAg positive blood donors in Kerman. J Kerman Univ Med Sci. 2003; 10(3): 123-30.]Persian.
24. Fattahi MR, Keshavarz R. [Hepatitis B "E" antigen (HBeAg) status and its relation to transaminase level in patients chronically infected with hepatitis B surface antigen (HBsAg) in southwestern Iran, 1999-2001. J Shiraz Univ of Med Sci. 2004; 2(3): 27-32.]Persian.
25. Minuk GY, Orr PS, Brown R, Macdonald S, Chaudhary RK. Temple pre-core mutant infections in the Canadian Inuit. J Hepatol. 2000 Nov; 33(5): 781-4.
26. Triki H, Ben Slimane S, Ben Mami N, Sakka T, Ben Ammar A, Dellagi K. High circulation of hepatitis B virus (HBV) precore mutants in Tunisia, North Africa. Epidemiol Infect. 2000 Aug; 125(1): 169-74.
27. Brown SD, Barbara AJ, Lambert T, Wilson DV. Spontaneous loss of HBeAg and development of anti-HBe during long-term follow-up of blood donors found to be HBsAg-positive. Br J Biomed Sci. 1995 Jun; 52(2): 106-9.
28. Merican I, Guan R, Amarapuka D, Alexander MJ, Chutaputti A, Chien RN, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Dec; 15(12): 1356-61.
29. Ter Borg F, Ten Kate FJ, Cuypers HT, Leentvaar-Kuijpers A, Oosting J, Wertheim-van Dillen PM, 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. Lancet. 1998 Jun; 351(9120): 1914-8.
30. Kim TY, Lee SH, Kim TJ, Cho KR, Cho SC, Han SH, et al. [A case of fulminated hepatic failure in Wilson's disease combined with systemic lupus erythematosus. Taehan Kan Hakhoe Chi. 2002 Mar; 8(1): 100-4.
31. Van Ditzhuijzen TJ, Kleijnen FM, Rijntjes PJ, van Loon AM, Yap SH. The prevalence of serological markers, hepatitis B virus DNA and elevated serum amino transferases values in institutionalized mentally handicapped males and females: an epidemiological study of HBV infection in residents with Down's syndrome or other forms of mental deficiency. Eur J Epidemiol. 1988 Sep; 4(3): 349-56.
32. ter Borg MJ, Hansen BE, Bigot G, Haagmans BL, Janssen HL. ALT and viral load decline during PEG-IFN alpha-2b treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Clin Virol. 2008 Jun; 42(2): 160-4.
33. Nita ME, Gaburo N Jr, Cheinquer H, L'Italien G, Affonso de Araujo ES, et al. Patterns of viral load in chronic hepatitis B patients in Brazil and their association with ALT levels and HBeAg status. Ann Hepatol. 2009 Oct; 8(4): 339-45.
34. Kim KH, Na IH, Cha JM, Cho YK, Park SY, Kim HP, et al. Serum ALT and HBV DNA levels in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. Taehan Kan Hakhoe Chi. 2003 Dec; 9(4): 284-92.

Accepted: 27/Sep/2010

Received: 26/May/2010

The frequency of HBeAg and relation with serum level of aminotransferase in chronic hepatitis B

Mirzaei R (PhD Students)*, Eftekhari R (MSc Students)**, Armat MR (MSc)***, Rafatpanah H (PhD)†, Sima HR (PhD)††, Valizadeh N (MSc)†††, Tavakolafshar J (PhD)◆, Naeim-Abadi A (MSc)◆◆, Shirzad H (PhD)◆◆◆¹
*Immunology Dept., Tehran Univ. of Med. Sci. Tehran, Iran, **Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord Univ. of Med. Sci. Shahrekord, Iran, ***Lecturer, Microbiology & Immunology Dept., Khorasan Shomali Univ. of Med. Sci. Bojnourd, Iran, †Assistant professor, Division of Immunogenetics, Immunology Research Center, Mashhad Univ. of Med. Sci. Mashhad, Iran, ††Assistant professor, Gastro intestinal Research Center, Mashhad Univ. of Med. Sci. Mashhad, Iran, †††Lecturer, Buali Research Center, Mashhad Univ. of Med. Sci. Mashhad, Iran, ◆Associate professor, Division of Immunogenetics, Immunology Research Center, Mashhad Univ. of Med. Sci. Mashhad, Iran, ◆◆Lecturer, Health Dept., Khorasan Shomali Univ. of Med. Sci. Bojnourd, Iran, ◆◆◆Associate professor, Medical Plant Research Center & Immunology Dept., Shahrekord Univ. of Med. Sci. Shahrekord, Iran.

Background and aim: Hepatitis B virus is the most frequent cause of acute and chronic hepatitis in the world. HBeAg should be assessed in the carriers of hepatitis B virus for the viral replication status. HBeAg+ patients with elevated aminotransferase should be treated with antiviral agents. Our aim was to determine the frequency of HBeAg positivity and the level of hepatic aminotransferase in the HBsAg+ population.

Methods: In a case-control study in 2006, 144 infected patients with hepatitis B virus were examined for the presence of HBeAg and the level of serum aminotransferase by ELISA and biochemical test. The patients were selected from Imam Reza Hospital in Mashhad city.

Results: The frequencies of male and female in 144 hepatitis B infected patients were 94 and 50, respectively. They were between 2 to 85 years old with the mean of 37.4 ± 2.3 . Serum HBeAg was positive in 26 patients (18% of the total) with a mean serum AST level of 83 IU/L. HBeAg- group had a mean AST level of 56.2 IU/L. Statistical analysis showed a significant difference in the mean serum levels of AST between two groups ($P=0.007$). There was also a significant difference in the levels of serum ALT between HBeAg+ (79 IU/L) and HBeAg- (73.7 IU/L) groups ($P=0.018$).

Conclusion: Based on our results the HBeAg positivity is associated with the increased level of liver enzymes. So the impact of HBeAg marker on serum level of hepatic aminotransferase in HBsAg+ patients should be assessed in future studies.

Keywords: Aspartate aminotransferase, Alanine aminotransferase, HBeAg, Hepatite B.

¹Corresponding author:
Medical Plant Research
Center, Shahrekord Univ. of
Med. Sci. Rahmatieh,
Shahrekord, Iran.
Tel:
0381-3346692
E-mail:
Shirzadeh@yahoo.com