مقاله پژوهشی

# بررسی توزیع سطح HBV_DNA و عوامل مرتبط با آن در بیماران هپاتیت B مزمن

ستار جعفری[۱]، محسن نصیری طوسی[۲]، حسین فروتن[۳]، ناصر ابراهیمی دریانی[۳]، هادی غفرانی[۲]،
محمد جعفرفره وش[۲]، بیژن شهبازخانی[۲]، نجمه ال طه[۴]، محمد کلانی[۴]

[۱] دستیار فوق تخصصی گوارش، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
[۲] دانشیار، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
[۳] استاد، بیمارستان امام،دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
[۴] استادیار، بیمارستان امام،دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:**
هپاتیت B در حال حاضر یکی از بزرگ ترین مشکلات سلامت در بخش هایی از دنیا است. در ایران و برخی کشورهای در حال توسعه شایع ترین علت هپاتیت مزمن و سیروز کبدی، ویروس هپاتیت B[۱] است. در پیشرفت هپاتیت B مزمن به سمت سیروز و سرطان سلول کبدی(HCC)[۲]، فاکتورهای ویروس شامل ژنوتیپ C و سطح بالای سرمی آن و نیز عوامل میزبان نظیر سن بالا، جنس مرد، چاقی و دیابت نقش دارند. از دیگر عوامل مؤثر می‌توان به مصرف الکل و هم زمانی HIV, HDV و HCV با هپاتیت B اشاره کرد. هدف از این مطالعه بررسی توزیع سطح HBV DNA در بیماران هپاتیت B مزمن و ارتباط آن با برخی متغیرهای مربوط به بیمار و ویروس است.در این مطالعه سطوح HBV DNA و آنزیمی برای جداسازی بهتر مراحل مختلف بیماری ارائه شده است.

**روش بررسی:**
بیماران هپاتیت B مزمن مراجعه کننده به درمانگاه هپاتیت بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۸۸ که برای مدت بیش از ۶ ماه HBsAg مثبت بودند، وارد مطالعه شدند. بیمارانی که قبلا درمان شده و یا همزمان مبتلا به عفونت HIV, HCV, HDV، هپاتیت اتوایمیون و کبد چرب بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. مشخصات بیماران شامل HBeAg ومتغیرهای دموگرافیک و آنزیم های کبد، سطح سرمی ویروس، سیروز و مراحل بیماری ثبت شد. از آزمون های آماری برای یافتن ارتباط سطح ویروس با متغیرهای فرض شده و پیدا کردن سطحی از ویروس که بتواند هپاتیت‌های B مزمن غیرتکثیری و واکنشی را از هم افتراق دهد، استفاده شد.

**یافته ها:**
سطح بالای HBV DNA با وجود HBeAg ، مصرف سیگار (p = ۰/۰۰۵) و آنزیم های بالاتر (p = ۰/۰۰۲) مرتبط بود. سطح ویروس با سن، جنس و سیروز ارتباط معنی داری نداشت. در بررسی منحنی Roc آنزیم‌ها در گروه HBeAg مثبت شامل ایمونوتولرانس و ایمونوکلیرانس ALT= ۴۲ IU/ml با سطح زیر منحنی ۰/۸۸۹ برای جدا کردن این دو گروه حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۶۷/۷٪ داشت. سطح ویروسی ۳۰۰۰ IU/ml دارای حساسیت ۹۷٪، ویژگی ۹۲٪ و سطح زیر محنی ۰/۹۸۷ قادر به جداسازی دو مرحله HBeAg منفی (غیرتکثیری-واکنشی) بود.

**نتیجه گیری:**
مطالعه حاضرنشان داد که سطح ویروس ۳۰۰۰ IU/ml بهتر می‌تواند بیماران HBeAg منفی را به دو گروه غیر تکثیری و واکنشی تقسیم کند.

**کلیدواژه:** HBV DNA ، هپاتیت B مزمن، HBeAg

*گوارش/ دوره ۱۵، شماره ۳/ پاییز ۱۳۸۹/ ۲۰۱-۱۹۵*

1. Hepatitis B Virus
2. HepatoCellular Carinoma

نویسنده مسئول:
تهران، خیابان دکتر قریب، بیمارستان امام خمینی، بخش اندوسکوپی گوارش
تلفن و نمابر: ۶۶۵۸۱۶۵۰-۰۲۱
پست الکترونیک:jafari.sattar@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۳۱
تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۳/۲۲
تاریخ پذیرش: ۹۰/۳/۲۳

## زمینه و هدف:

هپاتیت B در حال حاضر یکی از بزرگ ترین مشکلات سلامت در بخش‌هایی از دنیا است. در ایران و برخی کشورهای در حال توسعه شایع ترین علت هپاتیت مزمن و سیروز کبدی، ویروس هپاتیت B است. (۱)، انتقال عفونت در زمان تولد، شایع ترین راه انتقال آن در کشورهای آسیائی است. این روش انتقال در بیش از ۹۰٪ موارد منجر به هپاتیت B مزمن می‌شود که سیر آن در میزبان به ۴ مرحله دینامیک تقسیم

www.SID.ir

می‌شود.(۲و۳)، مرحله اول ایمونوتولرانس، در اطفال و جوانان با تکثیر بالای ویروس (copy/ml ۱۰^۸ <)، HBeAg مثبت، پاسخ محدود سیستم ایمنی و آنزیم‌های کبدی نرمال مشخص می‌شود.(۴)، پس از ۳-۲ دهه از عفونت مداوم، هپاتیت B مزمن وارد مرحله دوم ایمونوکلیرانس می‌شود. در این مرحله نشانه‌ها و علایم هپاتیت حاد حاصل تقابل سیستم ایمنی فعال میزبان و ویروس به‌صورت افزایش آنزیم‌های کبدی درکنار HBeAg مثبت و سطح ویروس نسبتا کاهش یافته (copy/ml ۱۰^۵>) دیده می‌شود.(۵و۶)، آنها ممکن است HBeAg را از دست داده و متعاقب آن HBeAb را به دست آورند که همراه با افزایش خفیف و گذرای آنزیم‌های کبدی است.(۷)، مرحله سوم غیرتکثیری با سطوح کمتر ویروس (copy/ml ۱۰^۴>) HBeAg منفی، HBeAb مثبت و آنزیم‌های کبدی نرمال شناخته می‌شود. کبد در بافت شناسی، التهاب خفیف و فیبروز جزیی دارد.(۸)، بخش کوچکی از این بیماران (۰/۸-۰/۱٪) که عمدتا آسیایی هستند، HBsAg را از دست می‌دهند.(۹)، در اوایل سال ۱۹۸۰ مشخص شد که HBV می‌تواند حتی در غیاب HBeAg، تکثیر یابد از این رو مرحله چهارم راکتیواسیون یا پره کورموتان پی ریزی شد که در آن سطح ویروس بیش از copy/ml ۱۰۴، آنزیم‌های کبدی بالا، HBeAg منفی و HBeAb مثبت است. این مرحله خود به خود یا به علت ایمنی فعال میزبان حاصل می‌شود و منجر به التهاب مزمن ، فیبروز و نهایتا بیماری پیشرونده کبد می‌شود.(۲و ۳ و ۱۱ و ۱۰)

در پیشرفت هپاتیت Bمزمن به سمت سیروز و سرطان سلول کبدی فاکتورهای ویروس شامل ژنوتیپ C و سطح بالای سرمی آن و نیز عوامل میزبان نظیر سن بالا، جنس مرد، چاقی و دیابت نقش دارند. از دیگر عوامل مؤثر می‌توان به مصرف الکل و هم زمانی عفونت HIV, HDV و HCV با هپاتیت B اشاره کرد.(۱۴-۱۲)

زمانی که سطح ویروس بین copy/ml ۱۰^۵-۱۰^۴ است، برای افتراق هپاتیت‌های B مزمن با HBeAg منفی توجه به سطح آنزیم‌های کبدی ضروری است. این بیماران دارای نوسان در مقادیر آنزیم هستند و ۳۰-۲۰٪ آنها علی رغم شواهد التهاب مزمن در بافت شناسی کبد، آنزیم‌های کبدی طبیعی دارند. (۱۵ و ۱۶)، لذا یافتن پایین‌ترین سطح HBV DNA که بتواند آسیب مداوم کبدی را ایجاد کند، حائز اهمیت است. (۱۷ و ۱۸)

هدف این مطالعه بررسی ارتباط سطح ویروس با مشخصات دموگرافیک بیماران، مصرف سیگار، وضعیت HBeAg، آنزیم‌های کبدی، سیروز و مراحل چهارگانه بیماری هپاتیت B مزمن است. در این مطالعه سطوح HBV DNA و آنزیمی جدید برای جداسازی بهتر مراحل مختلف بیماری ارائه شده است.

## روش بررسی:

پس از تأیید طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیماران هپاتیت B مزمن مراجعه کننده به درمانگاه هپاتیت بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۸۸ که HBsAg مثبت برای مدت بیش از ۶ ماه (تایید شده با کیت Biomerieux فرانسه را داشتند) وارد مطالعه شدند. بیمارانی که قبلا درمان شده بودند و یا هم زمان HIV, HCV, HDV، هپاتیت خود ایمن و کبد چرب داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. برای تمام بیماران در بدو مراجعه آزمایش‌ها ALT, AST (کیت پارس نوترکیب ساخت ایران)، HBeAb, HBeAg (کیت Biomerieux فرانسه)، HBV DNA به روش PCR (کیت Giagen آلمان)در محل بیمارستان انجام شد، سپس مشخصات دموگرافیک و نتایج آزمایش‌ها ثبت شد. سیروز کبدی براساس کلینیک و پاراکلینیک بیمار مشخص شد. سطح ویروس در سه گروه بیش از ۲۰۰۰۰ IU/ml (copy/ml ۱۰^۵ <) ۲۰۰۰۰-۲۰۰۰ (copy/ml ۱۰^۵-۱۰^۴) و کمتر از ۲۰۰۰ (copy/ml ۱۰^۴>) مورد ارزیابی قرار گرفت.

بیماران با HBeAg مثبت و سطح ویروس بالای ۲۰۰۰۰ IU/ml اگر۲ بار با فاصله زمانی ۳ ماهALT نرمال (U/l ۴۰>) داشتند ایمونوتولرانس و در غیراین صورت ایمونوکلیرانس طبقه بندی شدند. بیماران HBeAg منفی که ALT نرمال و سطح ویروس کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml داشتند در گروه غیرتکثیری و بیماران با ALT بالاتر از۴۰ u/l و سطح ویروس بیش از ۲۰۰۰ IU/ml، در مرحله پره کورموتان یا واکنشی قرار گرفتند. در برخی بیماران که تعیین مرحله بیماری با روش معمول میسر نبود، از درجه و مرحله نمونه بافت شناسی کبد (بر اساس سیستم درجه و مرحله بندی Ishak کمک گرفته شد) بیماران با مرحله ۲ و بالاتر و درجه ۶ و بالاتر هپاتیت مزمن در نظر گرفته شدند.

برای افتراق مراحل بیماری در بیماران HBeAg مثبت (ایمونوتولرانس-ایمونوکلیرانس) و HBeAg منفی (غیرتکثیری-پره کورموتان یا واکنشی) از آزمون‌های آماری به ترتیب به منظور به دست آوردن سطح آنزیم و ویروس جداکننده استفاده شد.

با نرم افزارSPSS نسخه ۱۸ و تست‌های آماری Chi-square, T-test, Anova, Roc Curve, Fisher Exact. آنالیزهای آماری انجام شد. سطح معنی دار کمتر از ۰/۰۵ بود. مقادیر ویروس در سرم با ۲ واحد اندازه گیری قابل تبدیل هم بیان شده اند: ۱ IU/ml = ۵ Copy/ml

## یافته‌ها:

از ۱۲۰ بیمار هپاتیت B مزمن مورد مطالعه، ۷۵ نفر (۶۲/۵٪) مرد و ۴۵ نفر (۳۷/۵٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران ۳۸/۱۳ سال بود. ۹۹ نفر (۸۲/۵٪) HBeAg منفی و ۲۱ نفر (۱۷/۵٪) HBeAg مثبت بودند. ۳۸ نفر (۳۱/۷٪) سیگاری، ۹ نفر (۷/۵٪) سیروتیک بودند. توزیع مراحل بیماری به گونه زیر بود: ۹ نفر (۷/۵٪) ایمونوتولرانس، ۱۰ نفر (۸/۳٪) ایمونوکلیرانس، ۶۱ نفر (۵۰/۸٪) غیرتکثیری یا ناقل و ۴۰ نفر (۳۳/۳٪) هپاتیت مزمن فعال یاواکنشی (پره کور موتان). سطح سرمی ویروس در

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران و فراوانی آنها

| متغیر | فراوانی مطلق تعداد | فراوانی نسبی ٪ |
|---|---|---|
| تعداد | ۱۲۰ | ۱۰۰ |
| مرد | ۷۵ | ۶۲/۵ |
| سیگار | ۴۵ | ۳۷/۵ |
| سیروز | ۹ | ۷/۵ |
| HBeAg+ve | ۲۱ | ۱۷/۵ |
| ایمونوتولرانس | ۹ | ۷/۵ |
| ایمونو کلیرانس | ۱۰ | ۸/۳ |
| نان رپلیکیتیو | ۶۱ | ۵۰/۸ |
| واکنشی | ۴۰ | ۳۳/۳ |

جدول ۲: پراکندگی سطوح سه گانه ویروس و ارتباط ان با متغیر های ذکر شده را نشان می‌دهد.

| متغیر | کل | >۲۰۰۰ | ۲۰۰۰-۲۰۰۰۰ | >۲۰۰۰۰ | p-value |
|---|---|---|---|---|---|
| تعداد | ۱۲۰ | ۵۴ | ۱۹ | ۴۷ | - |
| مرد | ۷۵ | ۳۳ | ۱۱ | ۳۱ | ۰/۷۹۶ |
| متوسط سن | ۳۸/۱۳ | ۳۸/۲۶ | ۳۶/۴۲ | ۳۸/۶۶ | ۰/۹۸۶ |
| HBeAg+ve | ۲۱ | ۲ | ۱ | ۱۸ | ۰/۰۰۵ |
| سیروز | ۹ | ۳ | ۱ | ۵ | ۰/۶۴۸ |
| سیگار | ۳۸ | ۸ | ۵ | ۲۵ | ۰/۰۰۵ |
| ALT>۴۰ | ۴۴ | ۹ | ۸ | ۲۷ | ۰/۰۰۲ |

۵۴ نفر از بیماران زیر ۲۰۰۰، ۱۹ نفر بین ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ و ۴۷ نفر بیش از ۲۰۰۰۰ IU/ml بود. درجدول ۱ مشخصات دموگرافیک بیماران آورده شده است. سطح بالای HBV DNA با حضور HBeAg، مصرف سیگار (p =۰/۰۰۵) و آنزیم‌های بالاتر (p =۰/۰۰۲) مرتبط بود. (جدول ۲)

میانگین آنزیم ALT در سطح ویروس IU/ml ۲۰۰۰ > و ۲۰۰۰۰-۲۰۰۰ و ۲۰۰۰۰ <به ترتیب ۳۱/۱۳، ۷۸/۲۱ و U/l ۷۳/۲۹ بود. سطح ویروس با سن، جنس، سیروز ارتباط معنی داری نداشت. ۷ نفر (۱۱/۵٪) از ۶۱ بیمار غیرتکثیری و ۱۱ نفر (۲۷/۵٪) از ۴۰ بیمار واکنشی سطح ویروس IU/l ۲۰۰۰۰-۲۰۰۰ داشتند.

در بررسی منحنی Roc آنزیم‌ها در بیماران HBeAg مثبت شامل ایمونوتولرانس و ایمونوکلیرانس ALT=۴۲ با سطوح زیر منحنی ۰/۸۸۹ برای جدا کردن این دو گروه حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۶۷/۷٪ داشت(نمودار ۱ ). AST=۳۲ با سطح زیر منحنی ۹۲۲/. همان حساسیت و ویژگی را داشت. سطح ویروس قابل اعتمادی برای جداسازی دو مرحله فوق یافت نشد.

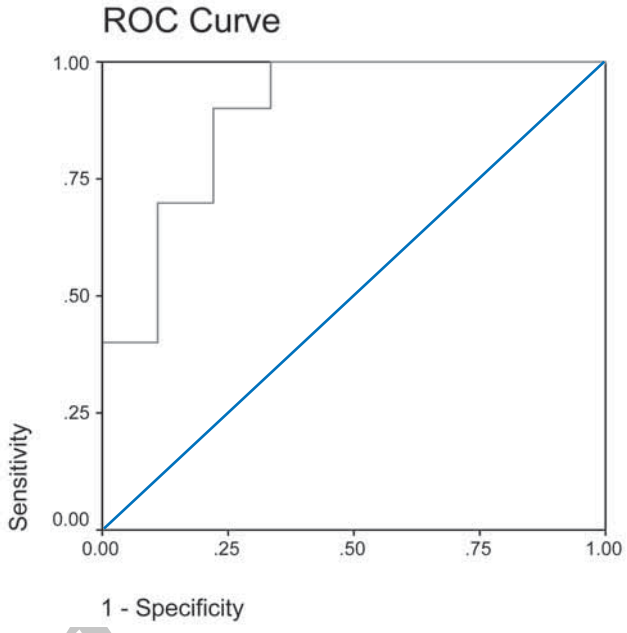
سطح زیر منحنی Roc برای آنزیم‌های AST و ALTجهت جداسازی بیماران HBeAg منفی (پره کورموتان و واکنشی) مقدار قابل اعتماد با حساسیت و ویژگی بالا نشان نداد. سطح سرمی ویروس با مقدار ۳۰۰۰ Iu/ml دارای حساسیت ۹۷٪، ویژگی ۹۲٪ و سطح زیر محنی ۰/۹۸۷ قادر به جداسازی بیماران HBeAg منفی از هم بود (نمودار ۲).

## بحث:

هدف از این مطالعه بررسی توزیع سطح HBV DNA در بیماران هپاتیتB مزمن و ارتباط آن با برخی متغیرهای مربوط به بیمار و ویروس بود. هدف بعدی پیدا کردن سطحی از آنزیم و HBV DNA بود که بتواند مراحل بیماری را از هم افتراق دهد.

Archive of SID

www.SID.ir




**نمودار۱:** منحنی ROC انزیم ALT در بیماران HBeAg مثبت (ایمنو تولرانس و ایمنوکلیرانس) که ALT=۴۲ با سطح زیر منحنی ۰/۸۸۹ برای جدا کردن این دو گروه حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۶۷/۷٪ دارد.

**Area Under the Curve**

Test Result Variable(s): ALT

| Area | Std. Error[a] | Asymptotic Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| .889 | .078 | .004 | .736 | 1.042 |

a. Under the nonparametric assumption

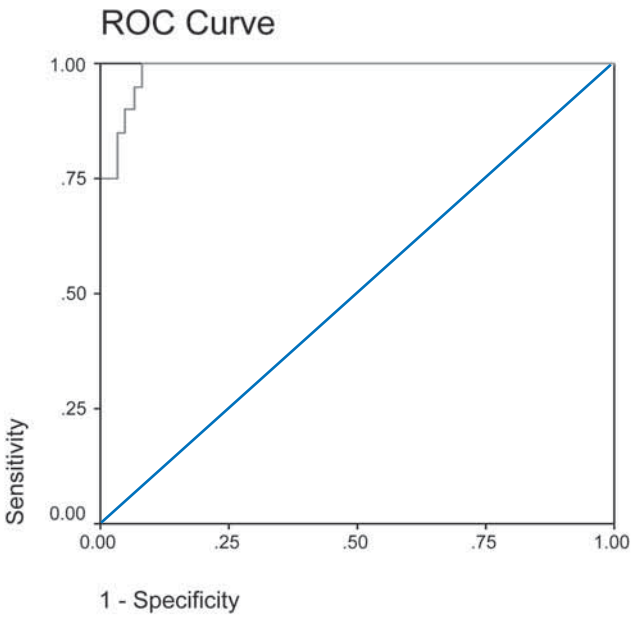
b. Null hypothesis: true area = 0.5

در مطالعه ریوال[1] ، ۳۶۵۳ بیمار HBeAg منفی از سال ۱۹۹۱ به مدت ۱۳ سال پیگیری شدند. در آن مطالعه سطح بالای HBV DNA با سیروز کبدی زمان مراجعه، مثبت بودن HBeAg ، ژنوتیپC ویروس، جنس مرد، سن جوان تر، سطح بالای آنزیم ALT و مصرف سیگار مرتبط بود(p =۰/۰۰۱). چنین ارتباطی با الکل پیدا نشد.(۲۲ - ۱۹ )، در مطالعه ما سطح بالاتر HBV DNA با حضور HBeAg و مصرف سیگار رابطه معنی دار داشت (p =۰/۰۰۵). هم چنین مقادیر بالاتر از حد نرمال ALT، (۴۰<) با سطح بالاتری از HBV DNA همراه بود (p =۰/۰۰۲).

ایکسی[2] و همکاران ارتباطی بین سطح ویروس و ALT در بیماران HBeAg منفی گزارش نکردند.(۲۳)

چوون[3] و همکاران نیز به نتیجه مشابه رسیدند.(۲۴)، هیبرسیتزن[4] و

1. Reveal
2. Xie
3. Chun
4. Hubersetzen




**نمودار ۲:** منحنی ROC مقادیر HBV DNA در بیماران HBeAg منفی (غیر تکثیری و راکتیو). تعداد ویروس IU/ml ۳۰۰۰ با سطح زیر منحنی ۰/۹۸۷، دارای حساسیت ۹۷٪ و ویژگی ۹۲٪ برای جداسازی دو مرحله فوق بود.

**Area Under the Curve**

Test Result Variable(s): لود ویروس

| Area | Std. Error[a] | Asymptotic Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| .987 | .008 | .000 | .972 | 1.002 |

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

همکاران در مطالعه روی بیماران HBeAg مثبت، بین ALT و سطح HBV DNA رابطه معنی داری را گزارش نکردند.(۲۴)، مطالعات مقطعی گوین[5] و همکاران و نیز مونیسیس[6] و همکاران نشان داد که ۹۰٪ کسانی که بیماری فعال کبدی حین نمونه برداری دارند، HBeAg منفی، ALT افزایش یافته و سطح HBV DNA بیش از ۲۰۰۰۰ IU/ml (>۱۰[5] copy/ml) دارند. در ۹٪ آنها سطح ویروس ۲۰۰۰-۲۰۰۰۰ IU/ml (۱۰[4]-۱۰[5]) و فقط در ۱٪ آنها ۲۰۰۰ < (>۱۰[4]copy/ml) است.(۲۵ و ۲۶)، بیشتر بیماران با HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml بیماری غیرفعال دارند لذا به نظر می‌رسد که این سطح برای ارزیابی وسعت بیماری در کبد قابل قبول باشد. در همین راستا در مطالعه ای از یونان ۱۳٪ از ۱۳۴ بیمار HBeAg منفی و HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰۰ IU/ml، بیماری مزمن کبدی داشتند.

5. Guen
6. Munesis

www.SID.ir

این مسئله نشان داد که سطح ۲۰۰۰۰ در جداسازی بیماران نیازمند درمان ممکن است نارسا باشد. در آن مطالعه نویسندگان عدد copy/ ml ۳×۱۰۴ (حدود ۶۰۰۰ IU/ml) را بدین منظور پیشنهاد کردند.(۲۷) مطالعه دژرتکین[7]، سطح ویروس ۵۰۰۰ copy/ml را برای افتراق دو مرحله بیماری در گروه HBeAg منفی مناسب دانست.(۲۷)، در مطالعه حاضر HBV DNA، ۳۰۰۰ IU/ml با حساسیت ۹۷٪ و ویژگی ۹۲٪ قادر به افتراق هپاتیت مزمن غیرتکثیری از هپاتیت مزمن فعال (پره کورموتان) بود. به نظر می‌رسد با توجه به سیر متغیر عفونت مزمن هپاتیت B، ژنوتیپ‌ها و موتاسیون‌های متعدد آن، سطح HBV DNA تمایز دهنده بیماران HBeAg منفی از جمعیتی تا جمعیت دیگر متفاوت باشد. در این میان عوامل محیطی و ایمنی میزبان هم تأثیرگذار هستند.(۲۸)

در مطالعه ما برای تمایز بیماران HBeAg منفی سطح آنزیمی با حساسیت و ویژگی بالا پیدا نشد. ALT پایه در بیماران در مرحله هپاتیت B مزمن فعال (پره کورموتان یا واکنشی) می‌تواند نرمال یا بالا باشد و با یا بدون حملات شعله وری افزایش‌های متناوب را نشان دهد. بر این اساس شاید نتوان سطح آنزیمی قابل اعتمادی را جهت تمایز پیشنهاد کرد. نایمر[8] و همکاران از مقادیر جدید ALT نرمال (مردان ۳۰ u/l و زنان ۱۹ u/l) در مطالعه خود استفاده کردند و همان مقادیر را تمایز دهنده بیماران HBeAg منفی از هم پیشنهاد کردند.(۲۹)، آنها هم چنین HBV DNA بیش از ۱۰۵ را با حساسیت ۷۲٪ و ویژگی ۷۳٪ و نهایتا تلفیق آنزیم و HBV DNA با مقادیر ذکر شده را با حساسیت ۹۲٪ و ویژگی ۱۰۰٪ تمایز دهنده مراحل بیماری در بیماران HBeAg منفی گزارش کردند. در مطالعه ما در بیماران HBeAg مثبت ALT برابر با ۴۲ دارای حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۶۷/۷٪ در تمایز دو مرحله ایمونوتولرانس و ایمونوکلیرانس بود.

7. Degertekin
8. Nimer

## نتیجه گیری:

در مطالعه ما سطح بالاتر HBV DNA با مصرف سیگار، و مقادیر بالاتر ALT همراهی داشت. مقدار HBV DNA که بتواند بیماران غیر تکثیری و واکنشی را از هم افتراق دهد، ۳۰۰۰ IU/ml بود که حساسیت۹۷٪ و ویژگی ۹۲٪داشت. برای تمایز بیماران ایمونو تولرانس و ایمونو کلیرانس مقدار ۴۲ ALT=با حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۶۷/۷٪ به دست آمد.

## RERERENCES


1. Meraat S, Malekzadeh R, Rezvan H, Khatibian M, Hepatitis B in Iran. *Arch Iran Med* 2000;3:154-60.
2. Chen DS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection new light on an old story. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:470-5.
3. Kao JH, Chen DS. The natural history of hepatitis B virus infection. In: Lai CL, Locarnini S, editors. Hepatitis B virus London: International Medical Press Ltd.;2002. p.161-72.
4. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al., for the Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
5. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding seroconversion hepatitis B e antigen in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-9.
6. Liaw YF, Yang SS, Chen TJ, Chu CM. Acute exacerbation in hepatitis B e antigen positive chronic type B hepatitis. A clinicopathological study. *J Hepatol* 1985;1:227-33.
7. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004;116:829-34.
8. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084–9.
9. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH ,et al. Seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 28:231-6.
10. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-43.
11. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology 1991*;100:182-8.
12. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the US. *Cancer* 2004;101:1009-17.
13. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ . Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
14. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN. Risk of hepatocullular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *J Am Med Assoc* 2006;295:65-73.
15. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2001;8:311-21.
16. 16-Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. Semin


Archive of SID

www.SID.ir

*Liver Dis* 2006;26:130-41.
17. 17-Kuhns MC, McNamara AL, Perrillo RP, Cabal CM, Campbel CR. Quantitation of hepatitis B viral DNA by solution hybridization: comparison witH DNA polymerase and hepatitis Be antigen during antiviral therapy. *J Med Virol* 1989;27:274-8.
18. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA vira load as the most important risk factor for HBV reactivation in patient positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99:2324-30l.
19. Chen DJ, 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.
20. Chen CK, Iloeje UH, Yang HI. Long –term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin liver Dis* 2007;11:797-816.
21. Iioeie UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CK. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
22. Iioeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, et al. Risk and predictors of mortality associared with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:921-31.
23. Xie Y, Zhao H, Dai WS, Xu OZ. HBV DNA level and antigen concentration in evaluating liver damage of patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreas Dis Int* 2003;2:418-22.
24. Chun YK, Kim JY, Woo HJ, Oh SM, Kang I, Ha J,et al. No significant correlation exists between core promoter mutations, viral replication, and liver damage in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2000;32:1154-62.
25. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004;39:1694-1701.
26. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261-7.
27. Degertekin B, Lok AS. When to start and stop hepatitis B treatment: can one set of criteria apply to all patients regardless of age at infection? *Ann Intern Med* 2007;147:62-4.
28. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
29. Assy N, Beniashvili Z, Djibre A, Nasser G, Grosovski M, Nseir W. Lower baseline ALT cut-off values and HBV DNA levels better differentiate HBeAg- chronic hepatitis B patients from inactive chronic carriers. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3025-31.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Article

# Evaluation of HBV_DNA Level Distribution and Related Factors in Chronic Hepatitis B Patients

**Jafari S[1], Nasiri Toosi M[2], Forutan H[3], Ghofrani H[2], Ebrahimi Dariani N[3], Farahvash M[2], Shabazkhani B[2], Aletaha N[4], Kalani M[4]**

[1] Fellow of Gastroenterology and Hepatology,Imam Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
[2] Associate Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
[3] Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
[4] Assistant Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

## ABSTRACT

***Background:***
Hepatitis B is still a major health problem in many parts of the world. In some developing countries the most common cause of chronic hepatitis and liver cirrhosis is hepatitis B virus (HBV). The progression of chronic hepatitis B to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) include such viral factors as genotype C and high levels of serum HBV DNA in addition to host factors such as older age, male gender, obesity and diabetes. Other factors that influence progression to cirrhosis and HCC are simultaneous alcohol use, and co-infections with HIV, HDV and HCV.
The present study aims to determine the correlations between serum HBV DNA viral load and related factors. In this study, new HBV DNA and ALT levels that enable better separation between different stages of this disease are presented.

***Materials and Methods:***
Chronic hepatitis B patients who presented to the Liver Clinic at Imam Khomeini Hospital in 1388 who were HBsAg positive for more than six months were enrolled in this study. Patients who had previously been treated or those with concurrent HIV, HCV and HDV infections as well as those with autoimmune hepatitis and fatty liver were excluded. Patients' data, HbeAg state, demographics, liver enzymes, HBV DNA level, smoking history, cirrhosis and disease stage were recorded.
In order to better differentiation between non-replicative and reactive chronic hepatitis B patients, statistical analysis was done to distinguish between their HBV DNA levels. Evaluation of the relationships between HBV DNA level and the above mentioned variables was performed.

***Results:***
High Levels of HBV DNA correlated with HBeAg positive state, smoking (p=0.005) and elevated liver enzymes (p=0.002). The cut-off value for ALT level that separated HbeAg-positive group (immunoclearance and immunotolerance phases) was set at 42 U/l on the roc curve(r=0.889 area under curve) with 100% sensitivity and 67.7% specificity.
The cut-off value for serum HBV DNA levels that differentiated between the Hbe Ag-negative group (non-replicative and reactive phases) was set at 3000 IU/ml on the roc curve (r=0.987 area under curve) with 97% sensitivity and 92% specificity.

***Coclusion:***
The present study determined that serum HBV DNA at a level of 3000 IU/ml was a better level for classification of HBeAg-negative patients into the non-replicative and reactive groups.

***Keywords:*** HBV DNA, Hepatitis B, Chronic, HBeAg
*Govaresh/ Vol.15, No.3, Autumn 2010; 195-201*

***Corresponding author:***
Department of Gastroenterology and Hepatology, Imam Hospital, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
Telefax:+98 21 66581650
Email: jafari.sattar@gmail.com
Recrived: 20 Apr. 2011
Edited: 12 Jun. 2011
Accepted: 13 Jnu. 2011

www.SID.ir