

## ارزیابی ارتباط آنتی ژن e هپاتیت B و ترانس آمینازها در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در جنوب ایران ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۰

### چکیده

دکتر محمد رضا فتاحی\*،  
دکتر رضا کشاورز\*\*،  
\*استادیار گروه داخلی،  
\*\*متخصص داخلی،  
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:  
دکتر محمد رضا فتاحی  
شیراز، بیمارستان نمازی،  
دفتر گروه داخلی  
تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۶۱۰۸۹  
E-mail:  
fattahim@sums.ac.ir

**مقدمه:** در میان بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن تنوعی زیاد در بروز آنتی ژن e (HBeAg) با ارزش احتمالی پیش آگهی وجود دارد. **روش کار:** در این بررسی آینده نگر، در ۳۰۷ بیمار آلوده به آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg)، که به هنگام اهدای خون یا به طور اتفاقی شناسایی شده بودند، HBeAg، HBeAb، آلانین ترانس آمیناز (ALT) و آلفافتوپروتئین سرم ( $\alpha$ -FP) اندازه گیری شد و سونوگرافی از کبد انجام گرفت. بیماران به دو دسته ی HBeAg-مثبت و HBeAg-منفی بخش شدند و ارتباط این شاخص ویروسی با نشانگان نکروزی- التهابی، یعنی ALT بررسی شد. **یافته ها:** HBeAg در ۵۰ بیمار (۱۶/۳ درصد) و HBeAb در ۲۵۷ بیمار (۸۳/۷ درصد) مثبت بود. ALT غیر طبیعی (بیشتر از ۲/۵ برابر طبیعی) در ۱۶ بیمار (۳۲ درصد) از افراد HBeAg-مثبت و در ۳۹ بیمار (۱۵ درصد) از افراد HBeAg-منفی یافت شد. از ۵۵ بیمار با افزایش ALT، ۱۶ نفر (۲۹ درصد) HBeAg-مثبت و ۳۹ نفر (۷۱ درصد) HBeAg-منفی بودند. در حالی که، HBeAg در ۳۴ بیمار (۱۳/۵ درصد) با آنزیم طبیعی مثبت بود. **نتیجه:** در افراد آلوده به ویروس هپاتیت B، بین HBeAg سرم و سطح آلانین ترانس آمیناز رابطه مستقیم وجود دارد.

**کلید واژه ها:** آنتی ژن e، آنتی بادی e، هپاتیت B، آلانین ترانس آمیناز، هپاتیت مزمن

### مقدمه

تقریباً ۳۵۰ میلیون انسان در جهان به ویروس هپاتیت B آلوده هستند که هر چند از نظر آنتی ژن سطحی (HBsAg) مثبت هستند، اما HBeAg بیشتر آنها منفی است. در بررسی های مختلف در کشورهای

اندازه گیری و سونوگرافی کبد در همه ی بیماران انجام شد. بیماران دیابتی، الکلی، سیروزی، با چربی سرم بالا، ایمنی کاهش یافته، معتادان تزریقی و دیگر بیماری های کبدی یا سرطانی، از بررسی بیرون آورده شدند. بیماران به دو گروه HBeAg-مثبت و HBeAg-منفی بخش شدند. یافته ها با نرم افزار SPSS نسخه ی ۱۱/۵، واکاوی شدند.

#### یافته ها

از ۳۰۷ بیمار با HBsAg مثبت، ۲۴۰ بیمار مرد و ۶۷ بیمار زن بودند. دامنه ی سنی بیماران، ۱۱ تا ۷۰ سال با میانگین ۳۷/۵ سال بود (جدول ۱). HBeAg در ۵۰ بیمار (۱۶/۳ درصد) مثبت بود (گروه A). در ۲۵۷ نفر (۸۳/۷ درصد) HBeAg منفی و HBeAb در آنها مثبت بود (گروه B) (جدول ۱). شمار ۱۶ بیمار از ۵۰ بیمار (۳۲ درصد) با HBeAg مثبت، ALT بیشتر از ۲/۵ برابر اندازه ی طبیعی داشتند و ۳۹ بیمار از ۲۵۷ بیمار (۱۵ درصد)، که HBeAg منفی داشتند، ALT بالا نشان دادند ( $p=0/004$ ).

گوناگون، میزان منفی بودن HBeAg در بیماران هپاتیت B مزمن، از ۷۰ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است [۱]. HBeAg در بیماران هپاتیت B مزمن در گونه ی فعال (Active) شایع تر از گونه ی Persistent است [۲]. همچنین، HBeAb در بیماران با فعالیت کمتر (Less Active) و حاملان سالم، که تخریب کبدی ناچیز دارند، قابل مقایسه با گونه ی غیر پیشرونده ی هپاتیت است. این یافته بیان کننده ی این است که، غربالگری HBeAb و HBeAg در افراد حامل سالم برای یافتن هپاتیت مزمن پیشرونده، دارای اهمیت است [۲].

#### مواد و روش

در این بررسی آینده نگر، که در فاصله ی سال های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۰ انجام پذیرفت، ۳۰۷ بیمار که به هنگام اهدای خون یا بررسی اتفاقی، HBsAg سرم آنها مثبت بود، در بیمارستان های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز بررسی شدند. HBeAg، HBeAb، ALT و  $\alpha$ -FP

جدول ۱: مشخصات ۳۰۷ بیمار با HBsAg مثبت

متغیر	گروه	HBeAg مثبت	HBeAg منفی
شمار		۵۰ (۱۶/۳ درصد)	۲۵۷ (۸۳/۷ درصد)
سن میانگین		۳۵/۳۵	۳۹/۶۳
نسبت مرد به زن		۳	۳/۷
ALT بالا		۱۶ (۳۲ درصد)	۳۹ (۱۵ درصد)

این ویروس چهار گونه پروتئین تولید می کند، که عبارت هستند از: پروتئین لایه بیرونی یا سطحی (شامل HBsAg، پروتئین M و پروتئین L)، پروتئین پلیمرز، پروتئین های درونی (شامل HBeAg، HBcAg، DNA) و همچنین پروتئین X.

به نظر می رسد پروتئین X در تکثیر ویروس نقش داشته باشد و پروتئین e (HBeAg)، احتمالاً برای هپاتوسیت های آلوده به ویروس در برابر دستگاه ایمنی بدن دارای نقش محافظتی است.

وجود HBeAg و تیترا بالای HBV-DNA به معنای فعال بودن تکثیر ویروس در بدن است و به همین دلیل، بررسی این شاخص ها در سرم بیماران از نظر سیر بیماری و پیش آگهی کمک کننده است. امروزه، گرچه توانسته اند HBV-DNA را، هم با روش کیفی و هم کمی اندازه گیری کنند، اما HBeAg را تنها با روش کیفی اندازه گیری می کنند. گرچه این پروتئین در هفته های نخست ابتلا به هپاتیت حاد نمایان می شود، اما در بیشتر موارد، سریعاً جای خود را به HBeAb می دهد. این وضعیت در بیمارانی که

از سوی دیگر، از ۵۵ بیمار با ALT بالا، ۱۶ نفر (۲۹ درصد) HBeAg مثبت و از ۲۵۲ بیمار با ALT طبیعی، ۳۴ نفر (۱۳/۵ درصد)، HBeAg- مثبت بودند ( $p < 0/0001$ ) (جدول ۲).

### بحث

ویروس هپاتیت B از خانواده ی Hepadnavirus است، که می تواند انسان و برخی جانوران مانند اردک، سنجاب و بعضی انواع موش را آلوده کند. این ویروس، دارای DNA دو زنجیره ای بوده و از یک لایه بیرونی از جنس لیپوپروتئین و یک مرکز از جنس گونه ای پروتئین هسته ای تشکیل شده است.

برخلاف دیگر ویروس ها، این ویروس می تواند پروتئین لایه بیرونی خود را با اندازه ای بسیار زیاد تولید کند، که به آن HBsAg گفته می شود. این ویروس به کبد علاقه مند بوده و تقریباً در همه ی موارد، کبد را برای رشد و تکثیر بر می گزیند. پژوهش های گوناگون نشان داده است که، نیمه عمر ویروس، ۲۴ ساعت و تولید روزانه ی آن در انسان  $10^{11}$  می باشد [۳].

جدول ۲: ارتباط HBeAg با ترانس آمیناز ALT

وضعیت ALT	شمار	HBeAg مثبت شمار (درصد)	HBeAg منفی شمار (درصد)
ALT بالا	۵۵	۱۶ (۲۹)	۳۹ (۷۱)
ALT طبیعی	۲۵۲	۳۴ (۱۳/۵)	۲۱۸ (۸۶/۵)

از تولید HBeAg جلوگیری می کند، تأیید شده است [۱۲]. هپاتیت مزمن با HBeAg منفی، که زمانی شکل کمیاب و محدود به ناحیه ی مدیترانه به شمار می آمد، امروزه، با شیوع و بروز بالاتری دیده می شود [۱۳، ۱۴].

در این بررسی، منفی بودن HBeAg در بیماران با هپاتیت B مزمن، شامل ناقلان سالم و بیماران با آنزیم های بالای کبدی، تا حدود ۸۳/۷ درصد دیده شد. از سوی دیگر، در ۸۶/۵ درصد از بیماران با آنزیم طبیعی و ۷۱ درصد افراد با آنزیم کبدی بالا، HBeAg منفی بود ( $p=0/004$ ). منفی بودن HBeAg در افراد ناقل سالم بسیار شایع تر از بیماران با هپاتیت مزمن فعال (آنزیم کبدی بالا) بود و به بیانی، بیمارانی، که علایم هپاتیت B مزمن را دارند، احتمال بالاتری برای داشتن HBeAg نسبت به ناقلان سالم دارند. یافته های بالا با پژوهش های دیگر کشورها هماهنگی دارد [۱۴] و همچنان که مشاهده شد، ۳۲ درصد از بیمارانی، که HBeAg در آنها مثبت بود، علایمی از تخریب پارانشیم کبدی داشتند، در حالی که، تنها ۱۵ درصد از افراد HBeAg-منفی این علایم را نشان دادند ( $p=0/004$ ) بنابراین، تکثیر ویروسی، که با وجود HBeAg در سرم دیده می شود، ارتباطی بیشتر با تخریب پارانشیمی کبد دارد.

### نتیجه گیری

منفی بودن HBeAg در این منطقه، همانند دیگر نقاط جهان است و ارتباطی

به هپاتیت مزمن دچار می شوند، متفاوت است به این معنا که، در بیماران با تکثیر ویروسی فعال، همواره این پروتئین در سرم یافت می شود، مگر آن که ویروس دچار جهش در قسمتی از ژن سازنده ی این ویروس شده باشد (Precore Mutants) [۲]. از آغاز دهه ی هفتاد، HBeAg، به عنوان یک شاخص حساس و قابل اعتماد از تکثیر ویروسی در تشخیص هپاتیت مزمن فعال (Chronic Active) مورد توجه قرار گرفته است [۴]. افراد آلوده به HBeAg، چنانچه HBeAg آنها منفی بود به عنوان بیماران با عفونت خفیف هپاتیت B به شمار می آمدند. این بیماران در صورت طبیعی بودن آنزیم های کبدی، به عنوان ناقلان سالم هپاتیت B [۵] و در صورت بالا بودن ترانس آمینازهای کبدی و بررسی بافت شناختی کبد، که نشان دهنده ی هپاتیت مزمن بود، بیمار به عنوان عفونت پیشرونده به دلایلی مانند ابتلای همزمان به هپاتیت D، عوارض الکل و داروها، خود ایمنی و بیماری های کبدی در نظر گرفته می شد [۶].

در ۱۹۸۰، مشخص شد که، ویروس هپاتیت B در نبود HBeAg هم می تواند تکثیر یابد [۸، ۷]. بیماران نواحی مدیترانه با HBeAg منفی و HBeAb مثبت هم، ممکن است به هپاتیت B مزمن دچار باشند [۱۰، ۹]. در ۱۹۸۹، جنبه های ملکولی این شکل از هپاتیت B مزمن شناخته شد [۹-۱۱]. همچنین، جهش ویروس هپاتیت B، که

مستقیم میان مثبت بودن HBeAg و اشکالات آنزیمی کبد وجود دارد.

## 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)

**Background:** There is a wide variation in the frequency of HBeAg among HBsAg infected patients in the world with possible prognostic significance. **Patients and Methods:** In this prospective study, three-hundred and seven patients who were found to be HBsAg positive either during a blood donation or incidentally in a routine check-up, were evaluated by testing HBeAg, HBeAb, serum alanine transaminase (ALT) and serum alfa-fetoprotein. Liver ultrasound was performed in all patients. Patients were then divided into two groups: Group A (HBeAg positive) and Group B (HBeAg negative). The correlation of this viral marker (HBeAg) with a necroinflammatory index (ALT) was evaluated. **Results:** HBeAg was positive in 50 cases (16.3%) and its antibody (HBeAb) was detected in the remaining 257 patients (83.7%). Serum ALT was abnormal (>2.5 times the normal level) in 16 (32%) of HBeAg positive and 39 (15) of HBeAg negative cases. Among 55 patients with an increase in ALT, 16 (29%) cases were positive for HBeAg while 39 (71%) patients were HBeAg negative. The rate of HBeAg in patients with a normal enzyme level was 13.5% (34 out of 252). **Conclusion:** The rate of HBeAg negativity among chronic HBsAg infected patients in our area (southwestern Iran) is in the range reported from other parts of the world. Additionally, HBeAg has a positive correlation with the level of ALT.

**Keywords:** HBeAg, HBeAb, Hepatitis B, ALT, Chronic hepatitis

M.R. Fattahi, M.D. \*,  
R. Keshavarz, M.D. \*\*,  
\*Assistant Professor of  
Internal Medicine,  
\*\*Internist,  
Shiraz University of  
Medical Sciences,  
Shiraz, Iran

**Correspondence:**  
**M.R. Fattahi**  
Department of Internal  
Medicine, Nemazee  
Hospital, Shiraz, Iran  
Tel: +98-711-6261089  
E-mail:  
fattahim@sums.ac.ir

منابع

- [1]Maddrey WC: Hepatitis B: An important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362-6.
- [2]Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, et al.: Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci* 1996;30;93(9):4398-402.
- [3]Eleftheriou N, Thomas HC, Heathcot J, Sherlock S: Incidence and clinical significance of an antigen and antibody in acute and chronic liver disease. *Lancet* 1975;13;11-71.
- [4]Hoofnagle JH: Type B hepatitis: Virology, serology and clinical course. *Sem Liver Dis* 1981;1:7-14.
- [5]Sherlock S, Thomas HC: Hepatitis B virus infection: The impact of molecular biology. *Hepatology* 1983;3:455-6.

- [6]Schalm SW, Thomas HC, Hadziyannis SJ: Chronic hepatitis B. *Prog Liver Dis* 1990;9:443-62.
- [7]Brecht C, Hadchouel M, Scotto J, et al.: Detection of hepatitis B virus DNA in liver and serum: A direct appraisal of chronic carrier state. *Lancet* 1981;2:762-8.
- [8]Bonino F, Hoyer B, Nelson J, et al.: Hepatitis B virus DNA in the sera of HBsAg carriers: A marker of active hepatitis replication in the liver. *Hepatology* 1981;1:386-91.
- [9]Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, et al.: Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg vs. anti-HBe positive of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983;3:356-62.
- [10]Hadziyannis SJ: Anti-HBe positive chronic active hepatitis. In: Szmuness W, Alter H, Maynard J, eds. *Viral Hepatitis International Symposium*. New York,USA: The Franklin Institute Press, 1981;683.
- [11]Carman W, Jacyna MR, Karayiannis P, et al.: Point mutation in the precore regions of HBV in anti-HBe positive patients with chronic hepatitis and persistent HBV replication. *J Hepatol* 1989;9:511-7.
- [12]Brunetto MR, Stemler M, Bonino F, et al.: A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1990;10:258-61.
- [13]Hadziyannis SJ: Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: From clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepat Rev* 1995;1:7-36.
- [14]Stephanos J, Vassilopoulos H, Vassilopoulos D: Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis. *Hepatology* 2001;4:617-24.