

# هیاتیت B

ویژه پزشکان و متخصصان

## مؤلفان

دکتر سید مؤید علویان

دکتر محمد ابراهیم قمرچهره

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد

دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

دکتر مریم کشوری

مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

هر گونه استفاده از مطالب این کتاب  
با ذکر منبع بلامانع است.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۲-۶

ISBN: 978-600-91017-2-6

سرشناسه: علویان، موید، ۱۳۴۱.  
عنوان و نام پدیدآور: هیاتیت B ویژه پزشکان و متخصصان/مولفان  
موید علویان، محمدابراهیم قمرچهره، مریم کشوری.  
مشخصات نشر: تهران: اردوان، ۱۳۸۹.  
مشخصات ظاهری: ۶۸ ص: مصور (رنگی)، نمودار.  
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۲-۶  
وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا  
یادداشت: کتابنامه: ص: ۶۸.  
موضوع: هیاتیت ب  
موضوع: کبد -- بیماری‌ها  
شناسه افزوده: کشوری، مریم  
شناسه افزوده: قمرچهره، محمدابراهیم، ۱۳۴۲ -  
رده‌بندی کنگره: RCA۴۸ ۱۳۸۹ ۸۳ع۲۲ه/  
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۳۶۲۳  
شماره کتابشناسی ملی: ۲۱۳۵۲۴۵

نام کتاب:	هیاتیت B ویژه پزشکان و متخصصان
ناشر:	نشر اردوان
ناشر همکار:	نشر آفرنگ
نویسندگان:	دکتر سید مؤید علویان، دکتر محمد ابراهیم قمرچهره، دکتر مریم کشوری
ویراستار:	مینا مینا پور
صفحه‌آرا:	فریبا محمد پور
طراح جلد:	مهديه کاظمی
لیتوگرافی:	یسنا
چاپ:	یسنا
صحافی:	دانشور
نوبت چاپ:	اول - پاییز ۸۹
تیراژ:	۱۰۰۰ نسخه

تهران، میدان انقلاب، ابتدای خیابان آزادی، خیابان جمالزاده جنوبی، کوچه وزیری، شماره ۱۹

www.ardavanpub.com

تلفن: ۳۷ ۹۹ ۵۶ ۶۶ و ۱۲ ۹۹ ۵۶ ۶۶





## فهرست

مقدمه .....	۵
ویروس شناسی .....	۷
شاخص های ویروسی و بیوشیمیایی .....	۱۱
اپیدمیولوژی .....	۱۴
انتقال حوالی تولد (Peri natal) .....	۱۶
انتقال افقی (Horizontal) .....	۱۷
گروه های پرخطر .....	۱۷
چند اصطلاح مهم .....	۱۸
تظاهرات بالینی .....	۱۹
هیپاتیت حاد B .....	۱۹
یافته های آزمایشگاهی در هیپاتیت حاد B .....	۲۰
عفونت مزمن هیپاتیت B .....	۲۲
فاز تکثیر .....	۲۳
فاز غیر تکثیری (حامل مزمن بدون علامت) .....	۲۴
دستورالعمل برخورد با حاملین مزمن غیرفعال هیپاتیت B (۱۰ فرمان) .....	۲۵
معیارهای تشخیص هیپاتیت مزمن B .....	۲۷
یافته های آزمایشگاهی .....	۲۹
موتاسیون پره کور هیپاتیت B (Precore Mutant) .....	۳۰
درمان .....	۳۶
اهداف درمانی در هیپاتیت مزمن B .....	۳۸
اهداف درمانی ضد ویروسی در عفونت مزمن هیپاتیت B .....	۳۸
تعاریف پاسخ به درمان در هیپاتیت مزمن B .....	۳۹
داروهای مورد استفاده در درمان هیپاتیت مزمن B .....	۴۱
آلفا- اینترفرون .....	۴۱



## هیایت B

دیره برشکان

9

متخصصان

- ۴۳..... فواید مصرف آلفا-اینترفرون.....
- ۴۴..... عوامل پیش‌بینی‌کننده در پاسخ به اینترفرون.....
- ۴۵..... عوارض اینترفرون.....
- ۴۵..... اثر درمانی اینترفرون Pegylated.....
- ۴۷..... لامیوودین.....
- ۵۲..... آدفوویر.....
- ۵۴..... انتکاویر.....
- ۵۵..... تلمیوودین.....
- ۵۵..... تنوفوویر.....
- ۵۷..... پیشگیری.....
- ۵۹..... روش برخورد با حوادث منجر به تماس با خون.....
- ۶۱..... منابع.....



## مقدمه

هیپاتیت ویروسی یک بیماری با علل گوناگون است که اولین بار در قرن پنجم قبل از میلاد توصیف شد. بقراط اولین بار یرقان اپیدمیک را شرح داد. موارد یرقان اپیدمیک در طول تاریخ و مخصوصاً جنگ‌های مختلف بین قرن‌های ۱۹ و ۲۰ شرح داده شده‌اند. اولین بار در سال ۱۹۸۳، *Lurman* هنگام واکسیناسیون آبله متوجه شد که یک نوع از هیپاتیت با خون و فرآورده‌های خونی ارتباط دارد و هزاران نفر که این واکسن را دریافت کرده بودند، دچار هیپاتیت شده بودند.

تعدادی از کارکنان نظامی که در طی جنگ جهانی دوم واکسن تب زرد دریافت کرده بودند، دچار هیپاتیت ویروسی شدند و مطالعات بعدی نشان داد که ۹۷ درصد دریافت‌کنندگان این واکسن، که از سرم انسانی تهیه شده بود، شاخص‌های هیپاتیت B را دارا بودند.

کشف ویروس هیپاتیت B و شناسایی واکسن مؤثر و بی‌خطر آن، یکی از تحولات چشمگیر علم پزشکی در قرن بیستم به حساب می‌آید.

هیپاتیت B در حال حاضر به عنوان معضل جدی بهداشتی در جهان باقی مانده است. بیش از نیمی از جمعیت جهان در طول حیات خود با این ویروس آلوده شده‌اند و بیش از ۵ درصد آن‌ها به عفونت مزمن هیپاتیت B مبتلا می‌باشند (حدود ۳۵۰ میلیون نفر). شیوع عفونت هیپاتیت B در جهان متغیر است. مناطق با شیوع بالاتر عبارتند از: جنوب شرقی آسیا، چین و آفریقا که نزدیک به ۱۰ درصد از جمعیت این مناطق حاملین مزمن ویروس می‌باشند. سطح بومی بودن این ویروس در استرالیا، آمریکای شمالی و اروپای غربی کمتر است.

علاوه بر اثرات از کارافتادگی (morbidity) در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B، این افراد در معرض خطر ابتلا به سیروز کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) قرار دارند و هر ساله بیش از یک میلیون نفر به دلیل عوارض هیپاتیت B می‌میرند.

از زمان مشخص شدن اولیه آنتی‌ژن سطحی هیپاتیت B (HBsAg) در سال ۱۹۶۵ توسط بلومبرگ و متعاقب آن کشف ویروس کامل (Dane Particle) در سال ۱۹۷۰، آزمون‌های سرولوژیک تشخیص و پایش عفونت ویروس هیپاتیت B به تدریج وارد بازار شدند. امروزه به‌راحتی می‌توان بین عفونت حاد و مزمن هیپاتیت B و بین ناقلین عفونت‌زا (Infective) و غیرعفونت‌زا (Non-Infective) افتراق قائل شد. همچنین، پیشرفت‌های تکنولوژیک قابل توجه، امکان کشف DNA ویروس (HBV DNA) را



Baqiyatallah Research Center for  
Gastroenterology and Liver Disease  
مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد  
دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (الاعلم (عج)

در موارد بسیار خفیف ویرمی فراهم نموده است. امروزه آگاهی و درک ما از سیر بالینی و اپیدمیولوژی بیماری چند برابر افزایش یافته و درمان‌های نسبتاً مؤثری برای هپاتیت مزمن B، از جمله آلفا-اینترفرون، اینترفرون Pegylated، لامیوودین، آدفوویر، انتکاویر، تنوفوویر و تلبیوودین در دسترس پزشکان و بیماران قرار گرفته است.

هپاتیت B

دوره پیش‌کلینیک

و

متخصصان



## ویروس‌شناسی

عامل ویروس هیپاتیت B به خانواده‌ای از ویروس‌های DNA دار به نام هپادناوویروس‌ها (hepadnaviruses) تعلق دارد. هیپاتیت B، تنها ویروس هپاتوتروپیک انسانی با ژنوم DNA است. این ویروس تنها انسان و پریمات‌های عالی را مبتلا می‌کند. کشف ویروس‌های مرتبط در جوندگان، پرندگان و تکامل حیوانات ترانس ژنتیک، مدل‌های جایگزین مناسبی را برای مطالعات ویروس‌شناسی و پاتوژنز فراهم آورده است. این ویروس‌ها در داشتن میزان خاص و هپاتوتروپیسیم، مشابه هیپاتیت B می‌باشند و در گروه هپادناوویروس‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. این ویروس‌ها شامل هیپاتیت موش خرما (Wood Chuck Hepatitis)، ویروس هیپاتیت سنجاب‌های زمینی (GSHV) و ویروس هیپاتیت مرغابی (DHVB) می‌باشند. در سال ۱۹۹۸، یک ویروس جدید از این خانواده به نام هیپاتیت B میمون پشمالو (WMHBV) در یک پریمات غیرانسانی دنیای جدید کشف شد.

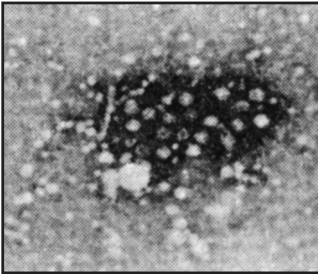
تمام این ویروس‌ها می‌توانند در میزبان‌های خود عفونت مزمن ایجاد کنند و از آنجا که ساختار ژنتیکی آن‌ها مشابه هیپاتیت B است، می‌توان از آن‌ها به عنوان مدل‌های حیوانی برای بررسی روش‌های همانندسازی ویروسی استفاده کرد

**ویروس هیپاتیت B کوچک‌ترین ویروس DNA دار شناخته‌شده است.** این ویروس دارای پوشینه (Envelop) است و قطری حدود ۴۲ نانومتر دارد. این مولکول DNA حلقوی، معمولاً یک رشته‌ای است، ولی در برخی نواحی دورشته‌ای می‌باشد:

◀ **رشته منفی DNA (Minus Strand of DNA):** این رشته کامل و دارای ۳۲۰۰ باز است و ساختار پروتئین‌های ساختمانی (Surface، preS، و Core) و پروتئین‌های تکثیر (پروتئین X و پلیمراز) را کد می‌کند.

◀ **رشته مثبت DNA (Plus Strand of DNA):** این رشته ناقص و کوتاه‌تر است و طول متغیری دارد.

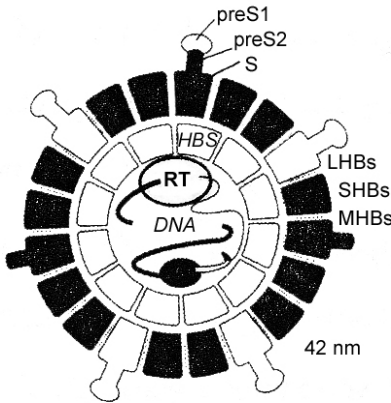
در میکروسکوپ الکترونی، هیپاتیت B دست‌نخورده (Intact) به صورت پارتیکل حلقوی است و همراه آن اشکال کروی کوچکتر و توبول‌های حاوی پروتئین‌های سطحی دیده می‌شوند (شکل ۱).



**شکل ۱:** ویروس هپاتیت B دست نخورده در زیر میکروسکوپ الکترونی

ویروس، حاوی پوشینه خارجی است که HBsAg را عرضه می‌کند و دارای یک نوکلئوکپسید داخلی است که به صورت بیست وجهی می‌باشد و مرکب از آنتی ژن مرکزی هپاتیت (HBcAg)، آنتی ژن e (HBcAg) و DNA پلیمرز (DNA Polymerase) است.

ژنی که HBsAg را کدگذاری می‌کند، دارای سه ناحیه اولیه تحت عنوان preS1، preS2 و S می‌باشد؛ در نتیجه سه نوع پروتئین مجزای سطحی ساخته می‌شوند. ناحیه S، پروتئین کوچک سطحی، preS2 و S، پروتئین متوسط سطحی و هر سه ناحیه با هم پروتئین بزرگ سطحی را تولید می‌کنند (شکل ۲).



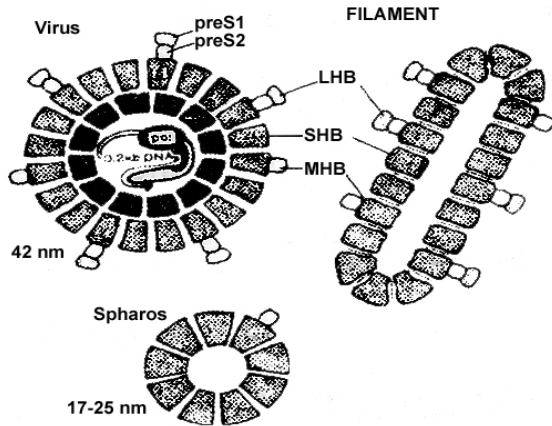
**شکل ۲:** ساختار ژنی HBsAg

پارتیکل‌های ویروسی حاوی نوکلئوکپسید داخلی هپاتیت B و ژنوم ویروس، pol و DNA پلیمرز می‌باشند.  
ژن C، تولید HBcAg و HBcAg را کدگذاری می‌کند و ژن P مسئول تولید

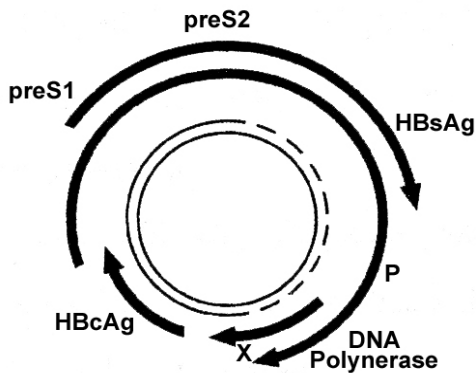




DNA پلیمراز است. نقش ژن X هیپاتیت B کمتر شناخته شده است، اما به نظر می‌رسد که یک یا چند پلی‌پپتید (HBxAg) را کدگذاری می‌کند و نمایش و عرضه ژنی ویروس و تکثیر آن را به عهده دارد و به نظر می‌رسد فراهم‌کننده مقدمه بروز کارسینوم هیپاتوسلولار باشد (شکل‌های ۳ و ۴).



شکل ۳: دیگرام شماتیک اجزای HBV



شکل ۴: شکل و ارگانیزاسیون ژنوم HBV

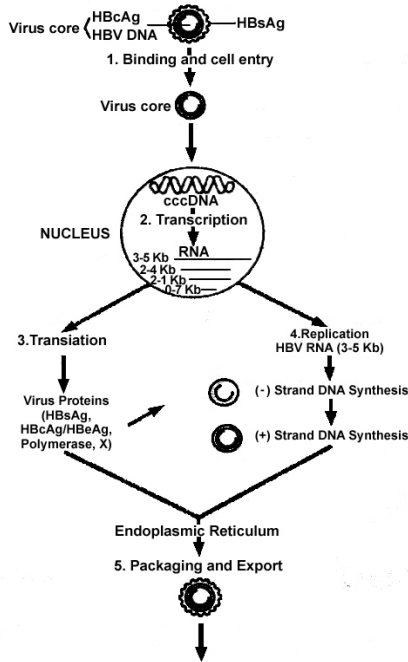


ویروس هیپاتیت B داخل سلول کبدی تکثیر می‌گردد و سبب اختلال در عملکرد آن می‌شود. برای آلوده شدن هیپاتوسیت به ویروس، اتصال ویروس به سطح سلول ضروری است. به نظر می‌رسد که پروتئین‌های preS در این امر نقش عمده‌ای دارند. پس از ورود ویروس به داخل هیپاتوسیت، نوکلئوکپسید بدون تغییر به درون هسته هدایت می‌شود و در آنجا DNA حلقوی آزادشده به صورت کووالانسی تبدیل به DNA حلقوی بسته (cccDNA) می‌گردد؛ این نوع DNA یک واسط مهم در همانندسازی است. دو نوع RNA به نام‌های RNA progenomic (proRNA) و messenger RNA (mRNA) درون هسته میزبان و با استفاده از RNA پلیمراز میزبان ساخته می‌شوند که پس از انتقال به سیتوپلاسم، mRNA برای ساخت پروتئین به کار می‌رود و proRNA، درون ذرات ساخته‌شده قرار می‌گیرد. انواع گوناگونی از mRNA ویروسی از روی DNA واسطه‌ای ساخته می‌شوند. mRNA به سیتوپلاسم منتقل می‌گردد تا انواع پروتئین‌های ویروسی، مثل HBeAg، DNA HBSAg، پلیمراز و پروتئین X را بسازد.

DNA هیپاتیت B در طی سیر معمولی تکثیر، به داخل ژنوم میزبان ممزوج (Integrate) نمی‌شود و در طی همانندسازی، RNAهای با اندازه‌های مختلف تولید می‌گردند. ژنوم RNA به اندازه ۳/۵ Kb به عنوان یک واسطه برای ترانس کریپتاز معکوس و تولید DNA جدید عمل می‌کند که در نتیجه آن، مولکول‌های DNA حلقوی باز تولید می‌شوند. این مولکول‌ها برای بسته‌بندی و قرارگیری در داخل HBSAg و پروتئین‌های preS، به درون سیستم رتیکولوآندوپلاسمیک می‌روند و در آنجا از داخل به خارج سلول هدایت می‌شوند. باید توجه داشت که در داخل هسته میزبان کافی cccDNA به طریق برگشت HBV DNA ساخته‌شده در درون آن تأمین می‌شود. HBSAg می‌تواند روند تشکیل cccDNA را مهار کند و اثر فیدبکی منفی روی تکثیر هیپاتیت B داشته باشد (شکل ۵).

HBSAg در سطح ویروس قرار دارد و به مقدار زیاد تولید می‌شود و در گردش خون به صورت اجزای کروی و توپولر و به اندازه ۲۲ نانومتر گردش می‌کند. پاسخ آنتی‌بادی علیه HBSAg جنبه محافظتی دارد.





شکل ۵: روند تکثیر ویروس هیپاتیت B

## شاخص‌های ویروسی و بیوشیمیایی

خلاصه‌ای از شاخص‌های سرولوژیک گوناگون عفونت هیپاتیت B همراه با اهمیت تشخیصی و بالینی آن‌ها در جدول ۱ دیده می‌شوند. این شاخص‌ها عبارتند از:

◀ **HBsAg:** شایع‌ترین شاخص است که در تشخیص هیپاتیت B به کار می‌رود. این آنتی‌ژن در عفونت‌های حاد و مزمن وجود دارد؛ ولی در موارد حاد با سطوح بالایی از Anti HBc از نوع IgM همراه است. تداوم حضور و مثبت باقی ماندن HBsAg به مدت حداقل ۶ ماه، دلالت بر حالت ازممان عفونت دارد. از طرف دیگر حضور HBeAg بیش از ۱۰ هفته، قویاً دلالت بر پیشرفت بیماری به سمت مزمن شدن دارد.





- ◀ **HBeAg:** وجود شاخص‌های HBeAg، HBV DNA و DNA پلیمرراز دلالت بر عفونت‌زایی بیماری است. به هر حال امروزه انواعی از ویروس هپاتیت B شناسایی شده که در ناحیه Precore دچار موتاسیون شده‌اند (Mutant Precore) و این موضوع مانع از بروز HBeAg می‌شود. به همین دلیل، این بیماران با وجود منفی بودن HBeAg، به دلیل حضور ویروس فعال در خون، عفونت‌زا می‌باشند.
- ◀ **HBV DNA:** سطح HBV DNA سرمی، حساسترین معیار دال بر وضعیت تداوم تکثیر ویروس است. مقادیر زیاد HBV DNA، همراه با مقادیر کم آمینوترانسفرازها، دلالت بر پاسخ ضعیف سیستم ایمنی نسبت به ویروس است.
- ◀ **Anti-HBc:** گرچه Anti-HBc مثبت همراه با HBeAg-منفی و HBV DNA منفی دال بر بهبودی عفونت است، با وجود این تبدیل وضعیت HBsAg-مثبت به Anti-HBs-مثبت تنها معیار دقیق دال بر ایمنی است. Anti-HBc شاخص مفیدی است که بعد از HBsAg و HBeAg در خون ظاهر می‌شود و ممکن است مادام‌العمر باقی بماند.

**جدول ۱:** شاخص‌های سروزیک عفونت هپاتیت B همراه با اهمیت تشخیصی و بالینی آن‌ها

Definition and Comments	Terms	Abbreviation
Etiologic agent of serum hepatitis, also known as Dane particle	Hepatitis B virus	HBV
Surface antigen (s) of HBV detectable in large quantity in serum, several subtypes identified.	Hepatitis B surface antigen	HBsAg
Soluble antigen; correlates with HBV replication, high-titer HBV in serum, and infectivity of serum.	Hepatitis B e antigen	HBeAg
Core antigen of HBV; no commercial test available	Hepatitis B core antigen	HBcAg
Indicates past infection with and immunity to HBV, passive antibody from HBIG, or immune response to hepatitis B vaccine	Antibody to HBsAg	Anti-HBs



Definition and Comments	Terms	Abbreviation
Presence in serum of persons with chronic HBV infection indicates low titer of HBV	Antibody to HBcAg	Anti-HBe
Indicates prior infection at some undefined time in past.	Antibody to HBcAg	Anti-HBc
Envelope proteins containing pre-SHBs epitopes	Envelope protein epitopes	Pre S1, Pre S2
The middle HBsAg protein. Containing Pre S2 gene product.	Major surface antigen protein	SHBs
The major HBsAg protein, Containing Pre S1, Pre S2 gene products	Large HBs protein	LHBs
Contains high titers of antibody to HBsAg.	Hepatitis B immune globulin	HBIG

HBcAg معمولاً در گردش خون وجود ندارد (برخلاف Anti-HBc).



◀ **Anti-HBcAb** از نوع **IgM**: در عیار بالا یک شاخص هیپاتیت حاد است و یا نشان‌دهنده فعال شدن مجدد عفونت مزمن هیپاتیت B می‌باشد. تیتراهای پایین Anti-HBc از نوع **IgG** همراه با Anti-HBs، بر عفونت قبلی و ایمنی دلالت دارد.

◀ **Anti-HBc** از نوع **IgG** به‌تنهایی: در تیترا پایین دال بر از دست رفتن Anti-HBs و یا عدم تولید Anti-HBs است (Low Level Carrier)، اما در تیترا بالا باید به فکر عفونت مزمن بود؛ در این حالت ممکن است با استفاده از PCR، به حضور HBV DNA پی برد. در طی عفونت مزمن با ویروس هیپاتیت B می‌توان HBsAg و HBcAg را در هیپاتوسیت‌ها یافت، ولی در عفونت حاد خودبه‌خود مهارشونده این امکان وجود ندارد؛ لذا کشف یا شناسایی HBcAg و HBV DNA در بافت کبدی دلالت بر پدیده تکثیر روبه‌جلو دارد. در هیپاتیت مزمن B (CHB) طول کشیده، DNA ویروس به



داخل ژنوم میزبان وارد می شود (در بسیاری از هیپاتوسیت‌ها) و این دال بر تداوم وجود HBsAg در سرم است. ممزوج شدن DNA ویروس و میزبان به عنوان یک عامل کمکی در پیدایش کارسینوم هیپاتوسلولار عمل می کند. محققین نشان داده اند که DNA ویروس ممکن است در سلول های منونوکلئر محیطی یافت شوند و به عنوان مخزن مخفی برای ویروس عمل کنند و در بیمارانی که قبل از پیوند دارای HBsAg و HBV DNA منفی بوده اند، موجب فعالیت مجدد بیماری پس از پیوند گردند. ویروس هیپاتیت B به طور مستقیم سیتوپاتیک نیست و آسیب کبدی به دلیل فعالیت سیستم ایمنی وابسته به سلول و تخریب سلول های کبدی آلوده صورت می گیرد.

مقادیر سرمی آنزیم های کبدی آمینوترانسفراز (ALT, AST)، مهم ترین شاخص های بیوشیمیایی در تشخیص و پایش عفونت هیپاتیت مزمن B می باشند.

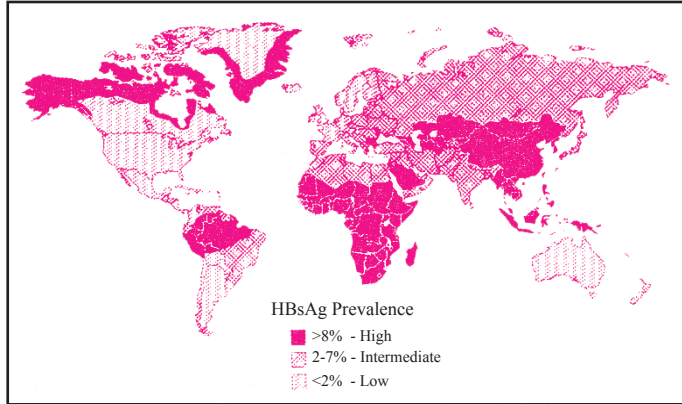
## اپیدمیولوژی

عفونت هیپاتیت B، معضلی بهداشتی در سراسر دنیا است و حدود ۳۵۰ میلیون نفر حامل ویروس هیپاتیت B در سراسر جهان وجود دارند؛ گرچه با توجه به واکسیناسیون نوزادان و افراد پرخطر، شیوع درصدی (و نه عددی) بیماری در دنیا کاهش یافته است. شیوع عفونت مزمن هیپاتیت B در نواحی مختلف دنیا متفاوت است؛ از این جهت به سه منطقه با شیوع بالا، متوسط و پایین تقسیم می شوند (شکل ۶):

- ◀ مناطق با شیوع پایین، شامل آمریکا، اروپای غربی، استرالیا و نیوزیلند که ۱ تا ۲ درصد جمعیت آنها حامل مزمن هیپاتیت B می باشند.
  - ◀ مناطق با شیوع متوسط، شامل کشورهای واقع در نواحی مدیترانه، ژاپن، هند، سنگاپور، خاورمیانه، آمریکای جنوبی و لاتین که ۳ تا ۵ درصد جمعیت این کشورها حامل مزمن هیپاتیت B می باشند.
  - ◀ مناطق با شیوع بالا، شامل جنوب شرقی آسیا و آفریقا که ۱۰ تا ۲۰ درصد جمعیت آنها حامل مزمن هیپاتیت B می باشند.
- علت وجود این طیف وسیع از نظر شیوع هیپاتیت B در سطح دنیا، سن ابتلا به بیماری می باشد که به طور معکوس با ازمان بیماری مرتبط است. به طوری که:
- ◀ احتمال ازمان بیماری در موارد ابتلای پری ناتال (حوالی تولد) حدود ۹۰ درصد است.



- ◀ احتمال ازمان بیماری در سنین ۱ تا ۵ سال، حدود ۵۰-۲۰ درصد است.
- ◀ احتمال ازمان بیماری در بالغین کمتر از ۵ درصد است.



شکل ۶: توزیع جغرافیایی عفونت مزمن HBV

ایران جزو مناطق با شیوع متوسط است. در سال ۱۹۸۰ شیوع هپاتیت B در ایران حدود ۳ درصد بود. به طوری که این شیوع در استان فارس حدود ۱/۷ درصد و در استان سیستان و بلوچستان به ۵ درصد می‌رسید؛ ولی در دهه اخیر این شیوع به طور مشخص کاهش یافته است که عامل آن را می‌توان آگاهی مردم در مورد عوامل خطرزا، شروع واکسیناسیون از سال ۱۹۹۳ برای همه متولدین و افراد با ریسک بالا، مثل کارکنان بهداشتی و استفاده از سرنگ‌های یک‌بارمصرف نام برد. در حال حاضر شیوع ناقلین مزمن هپاتیت B در ایران حدود ۲ درصد است و باید توجه داشت که این شیوع برای کودکان حدود ۱/۳-۰/۹ درصد می‌باشد. ویروس هپاتیت B هشت ژنوتیپ را شامل می‌شود. در ایران ژنوتیپ غالب D است و حدود ۸۰ درصد از مبتلایان به عفونت مزمن هپاتیت B در ایران، HBeAg منفی می‌باشند.

ویروس هپاتیت B از راه تماس با خون و ترشحات خونی آلوده منتقل می‌شود. میزان هپاتیت B در خون ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از سایر ترشحات بدن، از جمله ترشحات عفونت‌زای منی و بزاق است. در حال حاضر خون و فرآورده‌های آن از نظر هپاتیت B مورد بررسی قرار می‌گیرند، ولی موارد تک‌گیر ابتلا به دنبال مصرف آن‌ها وجود دارد. در حال حاضر سالیانه حدود ۸۰ مورد هپاتیت B به



دنبال تزریق خون در ایالات متحده آمریکا گزارش می‌شود. در بخش‌هایی از جهان که هیپاتیت B به صورت آندمیک است، این بیماری به طور شایعی در دوران کودکی و یا نوزادی منتقل می‌شود و مهمترین راه انتقال، از مادر حامله به نوزاد (هنگام تولد) و یا تماس‌های نزدیک بین کودکان نوپا است. در مناطق با شیوع متوسط، عفونت از راه افقی (Horizontal)، به‌خصوص در ابتدای کودکی، منتقل می‌شود و شیوع بالای عفونت در میان جوانان و نوجوانان وجود دارد. در مناطق با شیوع کم، عفونت از طریق رفتارهای پرخطر در بالغین جوان، مثل تماس‌های جنسی مشکوک و اعتیاد تزریقی منتقل می‌شود.

## انتقال حوالی تولد (پری‌ناتال-Peri natal)

خطر انتقال هیپاتیت B از مادر به جنین، ارتباط مستقیم با وضعیت تکثیر ویروس در مادر دارد؛ به طوری که:

اگر مادر باردار HBeAg-مثبت باشد، احتمال انتقال بیماری به نوزاد ۹۰-۸۵ درصد است (حدود ۹۰ درصد این بچه‌ها ناقل مزمن هیپاتیت B می‌شوند) و این در حالی است که اگر مادر باردار HBeAg منفی باشد، این احتمال به ۴۰-۱۰ درصد کاهش می‌یابد. مطالعات اخیر بیانگر این موضوعند که سطح HBV DNA مادر باردار نسبت به وضعیت HBeAg، ارتباط بیشتری با خطر انتقال دارد.

در مناطق با شیوع بالا، مثل چین، میزان انتقال عفونت حوالی تولد از مادر باردار HBeAg مثبت یا HBV DNA مثبت به نوزادان حدود ۹۰ درصد است. این انتقال از مادر به نوزاد در زمان تولد انجام می‌شود و انتقال داخل‌رحمی بسیار نادر است. از طرف دیگر هیچ مدرکی دال بر اینکه عمل سزارین از انتقال عفونت از مادر به نوزاد جلوگیری می‌کند و یا شیر دادن به نوزاد موجب انتقال عفونت می‌شود، وجود ندارد. ایمن‌سازی پاسیو و اکتیو در هنگام تولد در بیش از ۹۵ درصد و ایمن‌سازی با واکسن هیپاتیت B به‌تنهایی تا حدود ۸۰ درصد مانع ابتلای نوزادان می‌شود. باید توجه داشت که نوزادان مادران HBsAg مثبت، که در زمان تولد مبتلا نشده‌اند، پس از تولد به دلیل تماس‌های درون خانواده با افراد مبتلا، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا در مقایسه با سایر افراد جامعه می‌باشند. نقش درمان ضدویروسی در کاهش انتقال هیپاتیت B در حوالی تولد، در نوزادان متولدشده از مادرانی که  $\text{copy/ml}$   $10^9 > \text{HBV-DNA}$  داشته‌اند، بررسی شده و نشان داده شده است در گروهی





که مادران آنها در ۸-۴ هفته قبل از زایمان لامیوودین دریافت کرده‌اند، احتمال مثبت شدن HBSAg در سن یک‌سالگی به‌طور معنی‌داری کمتر از نوزادانی است که مادران آنها تحت درمان با لامیوودین قرار نگرفته‌اند.

## انتقال افقی (Horizontal)

گرچه HBV DNA را می‌توان از ترشحات مختلف بدن جدا کرد، هیچ مدرک محکمی که نشان دهد این ترشحات عامل انتقال هیپاتیت می‌باشند، وجود ندارد، لذا انتقال افقی می‌تواند به طرق زیر صورت پذیرد:

◀ **تزریق خون و فراورده خونی:** در ایران برای غربالگری افراد دهنده

خون، فقط از HBSAg استفاده می‌شود و ارزش انجام Anti-HBc در اهداکنندگان خون هنوز مشخص نشده است.

◀ **انتقال جنسی:** اگر فرد مبتلا به هیپاتیت B فقط یک شریک جنسی داشته باشد، انجام واکسیناسیون برای شریک جنسی ثابت کافی است؛ ولی اگر چندین شریک جنسی دارد، باید از کاندوم نیز استفاده کند.

◀ **انتقال جلدی:** انتقال هیپاتیت B از طریق خالکوبی، طب سوزنی، قیچی، مسواک و یا حتی اسباب‌بازی و ... ممکن است اتفاق افتد؛ لذا افراد در معرض این گونه تماس‌ها باید از نظر هیپاتیت B، تحت غربالگری قرار گیرند.

◀ **انتقال بیمارستانی:** انتقال هیپاتیت B ممکن است از بیمار به بیمار و یا از بیمار به کارکنان بیمارستان اتفاق افتد.

◀ **انتقال از طریق پیوند اعضا:** انتقال هیپاتیت B از طریق پیوندهای غیرکبدی، مانند کلیه، قرنیه و ... گزارش شده است. اما باید بدانیم که وجود isolated Anti-HBc در یک دهنده پیوند غیرکبدی، هیچ ممنوعیتی برای انجام پیوند ایجاد نمی‌کند.

## گروه‌های پرخطر

این گروه‌ها عبارتند از: بیماران هموفیلی، بیماران دیالیزی، کارکنان مراکز بهداشتی و درمانی، افراد دارای شرکای جنسی متعدد، معتادان به مواد مخدر تزریقی، مبتلایان به سندرم داون و اقوام بیماران HBsAg-مثبت.

به دنبال مواجهه با فرد مبتلا به هیپاتیت B، علائم بیماری حاد ممکن است به صورت خفیف یا بدون علامت تا شکل بسیار شدید بیماری (فولمینانت) بروز کنند



که البته شدت این علائم به سن فرد، وضعیت دستگاه ایمنی، سوش و ویروس و سایر عوامل ناشناخته مرتبط است و با تابلوهای گوناگونی تظاهر می‌کند.

## چند اصطلاح مهم در زمینه هپاتیت B

در اینجا به تعریف چند اصطلاح مهم در زمینه هپاتیت B، که برای تفهیم زمان شروع درمان، پایان درمان، پاسخ به درمان و ... مفیدند، می‌پردازیم:

- 1- هپاتیت مزمن ناشی از ویروس هپاتیت B: بیماری التهابی مزمن کبد که به واسطه ویروس هپاتیت B عارض شده باشد. این بیماری می‌تواند به دو زیر گروه HBeAg مثبت و HBeAg منفی تقسیم شود.
- 2- ناقلین غیرفعال هپاتیت B: عفونت پایدار با ویروس هپاتیت B که موجب التهاب کبد نشده است. باید توجه داشت که امکان اشتباه هپاتیت مزمن HBeAg- منفی با این حالت وجود دارد.
- 3- عفونت هپاتیت B برطرف شده: فردی که در گذشته مبتلا به عفونت با ویروس هپاتیت B شده، ولی در حال حاضر هیچ مدرکی دال بر عفونت فعال یا بیماری کبدی ندارد.
- 4- تشدید حاد هپاتیت B: افزایش ناگهانی آمینوترانسفرازها تا بیش از ۱۰ برابر نرمال که همواره بیش از دو برابر حد پایه آمینوترانسفرازها می‌باشد.
- 5- فعالیت مجدد هپاتیت B: تظاهر مجدد بیماری التهابی کبد، در فردی که قبلاً ناقل غیرفعال HBsAg بوده یا هپاتیت B وی از بین رفته بوده است.
- 6- پاکسازی HBeAg: منفی شدن HBeAg در فردی که قبلاً HBeAg مثبت بوده است.
- 7- تبدیل سرولوژیک HBeAg: منفی شدن HBeAg و مثبت شدن HBeAb.
- 8- بازگشت مجدد HBeAg: ظهور مجدد HBeAg در فردی که قبلاً HBeAg-منفی بوده است.

## تظاهرات بالینی

### هپاتیت حاد B

هپاتیت B شایع‌ترین علت هپاتیت حاد در بزرگسالان است. علائم هپاتیت حاد



B معمولاً شبیه عوامل ویروسی دیگر است. در ۷۰ درصد موارد بدون علامت و فقط در ۳۰ درصد موارد با زردی همراه است. در بررسی بیماران باید شرح حال دقیقی از وضعیت اخیر، شامل تزریق خون، تزریقات غیربهداشتی، خالکوبی، اعتیاد تزریقی، تماس‌های جنسی خارج از چارچوب خانواده و مسافرت گرفته شود.

دوره کمون عفونت حاد هیپاتیت B، ۱ تا ۴ ماه است. هر چه مقدار ویروس وارد شده به بدن بیشتر باشد، مدت دوره کمون کوتاه‌تر خواهد بود. علائم اولیه شامل بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، تب خفیف، میالژی و خستگی زودرس می‌باشند. علائم سندرم Serum Sickness نیز ممکن است دیده شوند. برخی از بیماران از درد ربع فوقانی و راست اپی‌گاستر و یا اطراف آن شکایت دارند. در بچه‌ها گاهی سردرد شدید مشاهده می‌گردد که با مننژیت اشتباه می‌شود. در مواردی که بیماری همراه با زردی است، یرقان معمولاً ظرف ۱۰ روز پس از شروع نشانه‌های عمومی بروز می‌کند. هرگاه بیلی‌روبین سرم از ۲ تا ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بیشتر شود، زردی بالینی قابل تشخیص است.

با بروز زردی، نشانه‌های عمومی، خصوصاً تب کاهش می‌یابند و معمولاً در مدت ۱ تا ۳ ماه شکایات بالینی و زردی ناپدید می‌شوند؛ ولی ممکن است با وجود طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای سرمی، خستگی ادامه یابد. شایع‌ترین یافته‌های مثبت در معاینه فیزیکی عبارتند از: تب خفیف، زردی بالینی، کبد بزرگ و حساس و اسپلنومگالی در ۵ تا ۱۵ درصد موارد.

عارضه مهم هیپاتیت حاد، پیشرفت به سمت بیماری مزمن کبدی است که به طور معکوس با سن ابتلا ارتباط دارد؛ بدین معنا که کمتر از ۵ درصد بزرگسالان با سیستم ایمنی کارآمد به دنبال هیپاتیت حاد به سمت عفونت مزمن پیش می‌روند، ولی در بچه‌های ۱ تا ۵ ساله، ۳۰ درصد و در دوران نوزادی تا ۹۰ درصد خطر پیشرفت به سمت مزمن شدن وجود دارد.

۰/۱ تا ۰/۵ درصد موارد هیپاتیت حاد B به سمت نارسایی فولمینانت (برق‌آسای) کبدی پیشرفت می‌کنند. معتادان به مواد مخدر تزریقی و شرکای جنسی آنان در معرض خطر بیشتری برای پیشرفت به سمت نارسایی فولمینانت قرار دارند. این عارضه در جنس مؤنث بیش از جنس مذکر دیده می‌شود. عفونت همزمان با ویروس HDV، خطر بیماری فولمینانت را در مبتلایان به نوع حاد هیپاتیت B افزایش می‌دهد؛ لذا بیماران مبتلا به هیپاتیت حاد B که شرایط زیر را دارا



می‌باشند، باید حتماً از نظر عفونت HDV تحت آزمایش قرار گیرند:

- ◀ افرادی که عامل خطر برای ابتلا به عفونت با HDV دارند، مثلاً معتادان تزریقی
- ◀ زندگی در مناطق اندمیک
- ◀ افرادی که هپاتیت حادشدید یا طول کشیده ناشی از عفونت با هپاتیت B دارند

همیشه یادمان باشد که عفونت همزمان (Coinfection) هپاتیت B و D فقط زمانی اتفاق می‌افتد که هپاتیت B حاد وجود داشته باشد؛ لذا باید Anti-HBc از نوع Igm مثبت باشد. چه HBSAg و Anti-HBc مثبت باشند، چه نباشند، خطر مزمن شدن در عفونت همزمان B و D کمتر از ۵ درصد است. به نظر می‌رسد که عامل ۳۵ تا ۷۰ درصد تمام موارد هپاتیت فولمینانت، هپاتیت B است و در صورت عدم انجام پیوند کبد، مرگ و میر آن حدود ۸۰ درصد است. در موارد سیر بیماری هپاتیت حاد B به سمت فولمینانت، علائم آنسفالوپاتی با اختلال در الگوی خواب، آستریکسی، کنفوزیون، اختلال در جهت‌یابی، خواب‌آلودگی، کوما، خونریزی از منافذ بدن و نارسایی کلیه دیده می‌شوند.

### یافته‌های آزمایشگاهی در هپاتیت حاد B

بالا رفتن آمینوترانسفرازهای سرمی از شاه‌علامت‌های هپاتیت حاد است. مقادیر IU/l ۱۰۰۰-۲۰۰۰ در فاز حاد به طور شایع دیده می‌شوند. مقدار ALT معمولاً از مقدار AST بالاتر است. این افزایش قبل از بروز نشانه‌ها دیده می‌شود. میزان افزایش ALT با پیش‌آگهی ارتباط ندارد؛ ولی زمان پروترومبین (PT)، که نشان‌دهنده وضعیت فاکتورهای انعقادی تولیدشده توسط کبد (II, VII, IX, X) است، بهترین معیار نشان‌دهنده پیش‌آگهی هپاتیت حاد B است. لکوپنی خفیف همراه با لنفوسیتوز نسبی و گاهی لنفوسیت‌های آتی‌بیک دیده می‌شود. آنمی همولیتیک در موارد همراهی با کمبود گلوکز - ۶ - فسفاتاز و کم‌خونی آپلاستیک به ندرت روی می‌دهند. در موارد بهبودی، ALT در مدت ۱ تا ۴ ماه به میزان طبیعی باز می‌گردد و پس از آن بیلی‌روبین طبیعی می‌شود. بالا باقی ماندن ALT بیش از ۶ ماه، نشان‌دهنده بیماری مزمن کبدی است.

در هپاتیت حاد B، HBSAg و HBeAg اولین شاخص‌های ویروسی می‌باشند که



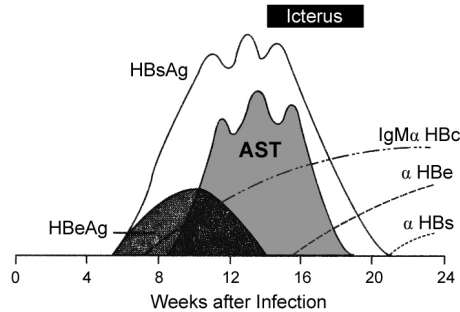
در سرم یافت می‌شوند و اندکی متعاقب آن HBcAb از نوع IgM ظاهر می‌گردد. مقادیر بسیار بالای HBsAg مصادف با بالا بودن ترانس آمینازهای سرمی و بروز زردی است.

در بیمارانی که به طور کامل از عفونت حاد بهبودی می‌یابند:

◀ ابتدا HBeAg ناپدید می‌شود و بعد از یک تا دو هفته Anti-HBe ظاهر می‌گردد.

◀ سپس Anti-HBc (IgM) کاهش می‌یابد و Anti-HBc (IgG) ظاهر می‌شود.

◀ و در آخر، به دنبال ناپدید شدن HBsAg از سرم، میزان Anti-HBs در سرم بالا می‌رود. در مواردی که HBsAg در خون پایدار بماند و یا HBeAg بیش از سه ماه در خون باقی بماند، شخص ناقل ویروس است و احتمال ازمان هیپاتیت B افزایش پیدا می‌کند (شکل ۷).



شکل ۷: سیر عفونت هیپاتیت حاد B و مؤلفه‌های آزمایشگاهی

آنچه مهم است بدانیم، این است که: پس از مهار هیپاتیت B و پاکسازی ویروس توسط HBsAb و لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک اختصاصی، باز هم می‌توان توسط روش‌های PCR، هیپاتیت B را در سرم بیمار، حتی چندین سال بعد از بهبودی ردیابی کرد؛ پس می‌بینیم که ریشه‌کنی کامل ویروس، پس از ابتلای فرد به هیپاتیت حاد B همیشه امکان‌پذیر نیست و ممکن است این عفونت در وضعیت‌های ضعف ایمنی، مثل مصرف ایمونوساپرسورها مجدداً فعال شود.

عواملی که نشان‌دهنده پیش‌آگهی بسیار بد می‌باشند، عبارتند از:



- ◀ طولانی شدن PT بیش از ۵۰ ثانیه
  - ◀ افزایش سطح بیلی‌روبین بیش از ۱۷/۵ mg/dl
  - ◀ کاهش بسیار سریع در میزان ALT
  - ◀ بروز آنسفالوپاتی در ۷ روز اول پس از بروز زردی.
- هیاتیت حاد B عموماً نیاز به درمان ضدویروسی ندارد، ولی در صورت وجود موارد زیر بیمار باید تحت درمان قرار گیرد:
- ۱- وجود اختلال انعقادی ( $INR > 1.5$ )
  - ۲- بیلی‌روبین بیشتر از ۱۰ mg/dl برای بیش از ۴ هفته بعد از بروز علائم
  - ۳- در موارد بروز هیاتیت فولمینانت B، برای کاهش احتمال عفونت کبد بعد از پیوند
  - ۴- در افراد دارای نقص سیستم ایمنی
  - ۵- عفونت همزمان با هیاتیت C یا D
  - ۶- افراد مسن
  - ۷- وجود بیماری کبدی زمینه‌ای
- در موارد فوق، درمان با آنالوگ‌های نوکلئوزیدی مانند انتکاویر، آدفوویر، لامیوویدین، تلپوویدین یا تنوفویر، به صورت تک‌دارویی و برای مدت کوتاه توصیه می‌شود. در صورتی که HBsAg در دو نوبت به فاصله ۴ هفته منفی باشد، می‌توان درمان را قطع کرد.

## عفونت مزمن هیاتیت B

اگر آلودگی به ویروس هیاتیت B، به صورت مثبت بودن HBsAg مشخص شود و بیش از ۶ ماه طول بکشد، به آن عفونت مزمن هیاتیت B گفته می‌شود. در این شرایط بدن انسان نتوانسته عفونت هیاتیت B را پاک کند.

سیر بیماری پس از مواجه شدن فرد با عفونت هیاتیت B به عوامل گوناگونی از جمله سن، جنس، دستگاه ایمنی فرد، وضعیت HLA و تعداد ویروس وارد شده به بدن بستگی دارد.

با توجه به سیر عفونت مزمن هیاتیت B، می‌توان آن را به دو مرحله زیر طبقه‌بندی کرد:



## ۱- فاز تکثیری

## ۲- فاز غیر تکثیری

باید توجه داشت در بیمارانی که عفونت هیپاتیت B را به صورت پری‌ناتال کسب می‌کنند، یک فاز اضافی نیز وجود دارد که اصطلاحاً به آن Immune Tolerance می‌گویند. در این فاز گرچه ویروس در حال تکثیر است، بیماری فعال کبدی وجود ندارد و علت آن تحمل دستگاه ایمنی به دلیل تماس با آنتی‌ژن‌های مرتبط به هیپاتیت B در مراحل اولیه زندگی است. به هر حال با شناخت مراحل مختلف سیر عفونت مزمن هیپاتیت B، می‌توان از آن‌ها در تصمیم‌گیری صحیح درمانی استفاده کرد.

## فاز تکثیری

همان‌طور که قبلاً بیان شد، اگر فردی به صورت پری‌ناتال به عفونت با هیپاتیت B مبتلا شده باشد، فاز تکثیری آن به دو مرحله تقسیم می‌شود:

**الف) مرحله تحمل ایمنی (تولرانس):** این بیماران عفونت هیپاتیت B را در دوران نوزادی کسب کرده‌اند و در مرحله اولیه دارای HBeAg مثبت و مقادیر بسیار بالای HBV DNA در سرم می‌باشند؛ اما شواهدی دال بر بیماری کبدی وجود ندارد و میزان ALT طبیعی است و در بیوپسی کبد نیز حداقل تغییرات وجود دارد. این مرحله ۱۰ تا ۳۰ سال طول می‌کشد و ممکن است HBeAg به صورت خودبه‌خود منفی شود. در غیر این صورت، به دلیل فقدان پاسخ ایمنی مناسب به آنتی‌ژن‌های هیپاتیت B، همچنان مقادیر بالایی از HBV DNA در دهه‌های ۲ و ۳ زندگی در سرم وجود خواهند داشت. اهمیت این امر در این است که مادران در سن باروری دارای HBeAg مثبت می‌باشند و خطر انتقال بیماری به نوزاد آن‌ها جدی است.

**ب) مرحله پاک کردن (کلیرانس):** تبدیل مرحله اول به دوم در موارد اکتساب عفونت هیپاتیت B در دوران نوزادی، بین سنین ۱۵ تا ۳۵ سالگی رخ می‌دهد. در این مرحله پاک شدن خودبه‌خودی HBeAg به میزان ۱۰ تا ۲۰ درصد در سال اتفاق می‌افتد. این حالت می‌تواند با افزایش میزان ALT سرمی همراه شود. عبور از این مرحله در اکثر موارد بدون علامت است؛ با این حال بعضی از بیماران ممکن



است دچار علائم هپاتیت حاد شوند و حتی Anti-HBc از نوع IgM نیز مثبت گردد و در کسانی که عفونت آن‌ها از قبل شناخته نشده است، موجب تشخیص اشتباه هپاتیت حاد شود. التهاب کبدی متوسط تا شدید در کبد و پیشرفت سریع فیبروز از دیگر مشخصات این مرحله است. با منفی شدن HBeAg و مثبت شدن HBeAb، هپاتیت مزمن تبدیل به وضعیت ناقل غیرفعال هپاتیت B می‌شود که پیش‌آگهی خوبی دارد؛ ولی در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران علی‌رغم منفی شدن HBeAg، وجود مقادیر بالای HBV DNA در سرم ادامه می‌یابد. این بیماران اغلب دارای موتاسیون پره‌کور می‌باشند.

آن چه قابل ذکر می‌باشد، این است که بیمارانی که دچار Severe Exacerbation می‌شوند باید به مرکز پیوند کبد ارجاع داده شوند و تحت درمان خوراکی با لامیوودین، آدفوویر یا انتکاویر قرار گیرند؛ ولی هرگز به این بیماران اینترفرون نمی‌دهیم، زیرا باعث تشدید بیشتر بیماری می‌شود. تکرار حملات عود و بهبودی می‌تواند به تشدید نکروز، التهاب و فیبروز کبدی و بروز هپاتیت مزمن و سیروز منجر شود. حملات تشدید یافته بیماری در آقایان شایع‌تر از خانم‌ها است. در موارد اکتساب عفونت هپاتیت B در بزرگسالی و در صورت باقی ماندن عفونت هپاتیت B بیش از ۶ ماه، فاز اولیه، یعنی تکثیر ویروس با حضور HBeAg و HBV DNA مثبت در سرم و بیماری فعال کبدی مشخص می‌شود.

### فاز غیر تکثیری (حامل مزمن بدون علامت)

در این مرحله HBcAb و HBsAg مثبت باقی می‌مانند و HBV DNA در سرم در سطوح پایین و غیرقابل تشخیص است و سطوح ALT سرمی طبیعی می‌باشند. به این مرحله حامل بدون علامت و غیرفعال هپاتیت B اطلاق می‌شود. این افراد معمولاً بدون علامت می‌باشند. باید توجه داشت که در این بیماران سطح HBV DNA با روش هیبریداسیون قابل ارزیابی نیست، ولی با روش PCR ممکن است میزان سرمی HBV DNA تعیین شود. به هر حال میزان HBV DNA در سرم این بیماران کمتر از ۱۰۰,۰۰۰ copy/ml یا ۲۰,۰۰۰ IU/ml است و شاهدهی دال بر بیماری کبدی وجود ندارد. در صورت انجام نمونه‌برداری کبد (که البته اندیکاسیون ندارد) تغییرات هیستولوژیک قابل توجهی دیده نمی‌شوند و معاینه فیزیکی این افراد طبیعی است. بیلی‌روبین،





آلبومین و گاماگلوبولین نیز در محدوده طبیعی می‌باشند. پیش‌آگهی این افراد عالی است ولی پیگیری این بیماران به جهت احتمال پاک شدن ویروس (که این احتمال کمتر از ۲-۱ درصد در سال است)، بروز کارسینوم هپاتوسلولار و یا فعال شدن بیماری ضروری است؛ لذا به دستورالعمل زیر توجه کنید:

### دستورالعمل بر خورد با حاملین مزمن غیر فعال هیپاتیت B (۱۰ فرمان)

- ۱- اخذ شرح حال دقیق مبنی بر سابقه ابتلا به هیپاتیت حاد، عوامل خطر ساز از جمله تزریق خون، خالکوبی، حجامت، تزریقات غیر بهداشتی، اعتیاد تزریقی، تماس جنسی مشکوک، سابقه بیماری کبدی و ابتلا به هیپاتیت B در افراد خانواده
- ۲- بررسی آزمایشگاهی افراد درجه یک فامیل و اطمینان از ایمن شدن آنان بعد از واکسیناسیون منظم
- ۳- توصیه به حذف مصرف مشروبات الکلی
- ۴- اطمینان بخشی به بیماران و رفع استرس و اضطراب غیر ضروری
- ۵- معاینه فیزیکی دقیق و توجه به علائم مهم، از جمله اندازه کبد، لمس طحال و ...
- ۶- انجام سونوگرافی شکم و توجه به اندازه و اکوژنیسیته کبد و طحال و اندازه ورید پورت و بررسی وجود احتمالی توده کبدی هر ۶ تا ۱۲ ماه
- ۷- انجام آزمون غربالگری کارسینوم هپاتوسلولار، یعنی آلفا فتوپروتئین (alfa fetoprotein) هر ۶ ماه یک بار
- ۸- اندازه گیری آمینوترانسفرازهای سرمی (ALT و AST) و آزمون‌های بررسی عملکرد کبد (زمان پرترومبیین و آلبومین و بیلی‌روبین سرم) و تکرار آن هر ۶ ماه یک بار
- ۹- بررسی وضعیت ویرولوژیک، HBeAg, HBeAb و تکرار آن‌ها هر سال یک بار
- ۱۰- بررسی سایر عوامل تشدیدکننده بیماری، از جمله مصرف داروهای کورتیکواستروئید (حذف مصرف آن‌ها در صورت امکان) و یا مواد حاوی آفلاتوکسین، مثل پسته و آجیل انباری و پرهیز از چاقی



## هپاتیت B

دوره پریشکن

9

متخصصان

۱- در ارزیابی اولیه فرد مبتلا به هپاتیت مزمن B، لازم است HBeAg و HBeAb و در صورت امکان سطح سرمی ویروس هپاتیت B اندازه‌گیری شوند. شایان ذکر است که بررسی HBV DNA به روش کیفی (PCR) در ارزیابی بیمار مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B ارزشی ندارد؛ زیرا این آزمون نمی‌تواند ناقلین غیرفعال هپاتیت B را از بیماران دچار هپاتیت مزمن B افتراق دهد. لازم است میزان کمی DNA ویروس (Quantitative) ترجیحاً به روش Real Time PCR، Amplicore یا Tagman اندازه‌گیری شود. این روش مقادیر بسیار کم ویروس (حدود ۱۰۰ copy/ml) را اندازه‌گیری می‌کند. در صورتی که میزان ویروس کمتر از این مقدار باشد، نتیجه آزمون منفی گزارش می‌شود.

۲- اگر به عنوان آزمون غربالگری، آزمایش HBeAb نیز درخواست شود، ممکن است با افرادی مواجه شویم که فقط HBeAb مثبت دارند (Isolated Anti-HBe). در عده‌ای از این افراد، نتیجه آزمایش، مثبت کاذب است، عده‌ای دیگر سابقه قبلی تماس با ویروس هپاتیت B را دارند و یا ممکن است سطوح بسیار پایین ویروس در بدن آن‌ها وجود داشته باشد. علاوه بر این ممکن است در موارد نادری در مراحل اولیه ورود ویروس هپاتیت B به بدن، Anti-HBe از نوع IgM، تنها نشانه سرولوژیک ابتلا به هپاتیت B باشد. نشان داده شده است که تزریق واکسن هپاتیت B، موجب مثبت شدن HBsAb در ۸۰-۵۰ درصد افرادی که تنها دارای Anti-HBe مثبت می‌باشند، می‌شود؛ بنابراین بهتر است به این افراد نیز واکسن هپاتیت B تزریق گردد.

۳- مطالعات جدید که با پیگیری ۳۰ ساله ناقلین بدون علامت عفونت هپاتیت B همراه بوده، نشان داده‌اند که پیش‌آگهی این افراد بسیار عالی است و امکان فعال شدن و پیشرفت به سمت سیروز کبدی بسیار کم می‌باشد. این موضوع برای ایجاد آرامش در بیماران حائز اهمیت است.

۴- در حاملین مزمن غیرفعال عفونت هپاتیت B، خطر پیشرفت به سمت سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار کاهش می‌یابد، ولی به صفر نمی‌رسد؛ لذا این افراد نیز باید به طور دوره‌ای تحت غربالگری از نظر بیماری‌های مزبور قرار گیرند.



## معیارهای تشخیصی هیپاتیت مزمن B

هر جا نامی از هیپاتیت مزمن B می‌بریم، باید مشخص کنیم که HBeAg-مثبت است یا منفی. معیارهای تشخیصی هر کدام به شرح زیرند:

### ◀ هیپاتیت مزمن B با HBeAg مثبت:

- وجود HBsAg در سرم برای بیش از ۶ ماه
- HBeAg مثبت
- $HBV\ DNA > 100,000\ \text{Copy/mL}$

### ◀ افزایش دائمی یا دوره‌ای آمینوترانسفرازها

◀ حضور هیپاتیت مزمن در نمونه بیوپسی:  $\text{Necro Inflammatory Score} > 4$   
(انجام بیوپسی کبد در این مورد انتخابی است)

### ◀ هیپاتیت مزمن B با HBeAg منفی:

- وجود HBsAg در سرم برای بیش از ۶ ماه
- HBeAg منفی
- $HBV\ DNA > 100,000 - 10,000\ \text{Copy/ml}$

- افزایش دائمی یا دوره‌ای آمینو ترانسفرازها

• حضور هیپاتیت مزمن در نمونه بیوپسی:  $\text{Necro Inflammatory Score} > 4$

آنچه باید به آن توجه شود، افتراق بین عفونت مزمن و هیپاتیت مزمن B است؛ بدین معنا که اگر فردی به مدت بیش از ۶ ماه دارای HBsAg مثبت باشد، اصطلاحاً می‌گوییم فرد به عفونت مزمن هیپاتیت B مبتلا است. حال این فرد می‌تواند مبتلا به هیپاتیت مزمن و یا ناقل غیرفعال هیپاتیت B باشد.

لذا برای اطلاق هیپاتیت مزمن باید موارد زیر وجود داشته باشند:

۱- وجود سطوح غیرطبیعی آمینوترانسفرازها (به طور دائمی یا دوره‌ای)

۲- وجود آسیب کبدی در بیوپسی کبد:  $\text{Necro Inflammatory Score} > 4$

۳-  $HBV\ DNA > 100,000\ \text{copy/ml}$  در موارد HBeAg-مثبت.

۴-  $HBV\ DNA > 100,000\ \text{copy/ml}$  در موارد HBeAg-منفی

به مواردی که HBsAg بیش از ۶ ماه در خون فرد مبتلا باقی بماند و آمینوترانسفرازهای سرمی غیرطبیعی و سطح  $HBV\ DNA > 200,000\ \text{IU/ml}$  و یا HBeAg مثبت باشد، و همچنین



آسیب کبدی دریا تولوژی مشهود باشد، یعنی  $\text{Necro Inflammatory Score} > 4$ ، هیپاتیت مزمن B اطلاق می‌شود.

اکثر بیماران مبتلا به هیپاتیت B، در عین حال که یافته‌های بیوشیمیایی و بافت‌شناسی کبد در آن‌ها فعالند، بدون علامت می‌باشند و به همین دلیل شناسایی آنان در این مرحله حائز اهمیت است. گرچه یکی از شیوه‌های تشخیص آن، پیگیری بیماران مبتلا به هیپاتیت حاد B است، این سوال مطرح می‌شود که آیا همه بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B دارای تاریخچه ابتلا به هیپاتیت حاد می‌باشند؟ این موضوع به میزان شیوع و راه‌های انتقال هیپاتیت B در جامعه بستگی دارد. در مناطقی که انتقال از راه ورتیکال (عمودی) و یا در دوران نوزادی و کودکی صورت می‌گیرد و شیوع عفونت هیپاتیت B در جامعه بالاست، معمولاً سابقه ابتلا به هیپاتیت حاد دیده نمی‌شود؛ ولی در مناطقی با شیوع متوسط و یا کم می‌توان در ۳۰ درصد موارد سابقه هیپاتیت حاد را در بیماران پیدا کرد.

در بیماران ایرانی، در اکثر موارد سابقه ابتلا به هیپاتیت حاد دیده نمی‌شود. مبتلایان به هیپاتیت مزمن B، برای سال‌ها بدون علامت باقی می‌مانند و به تدریج دچار سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار می‌شوند. این موارد به دنبال انجام آزمایش‌های دوره‌ای، اهدای خون و یا کشف موارد هیپاتیت B در نزدیکان و اقوام تشخیص داده می‌شوند. باید توجه داشت که در موارد شدید هیپاتیت مزمن، نشانه‌های غیراختصاصی، نظیر خستگی، فقدان انرژی، بی‌اشتهایی و بی‌حالی دیده می‌شوند. در برخی موارد، درد خفیف در ربع فوقانی و راست شکم و در میانه اپی‌گاستر احساس می‌شود. در مراحل تشدید بیماری و افزایش پدیده تکثیر ویروسی، احتمال بروز تابلوی حاد (مثل خستگی، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ و زردی خفیف) وجود دارد که افتراق این حالت از هیپاتیت حاد حائز اهمیت است. در معاینه جسمانی، معمولاً یافته‌ای دال بر بیماری مزمن کبدی دیده نمی‌شود و به ندرت آنژیوم عنکبوتی، اریتم پالمار و هپاتومگالی خفیف قابل‌رؤیت می‌باشند. در صورت پیشرفت بیماری به سمت سیروز، زردی، بزرگی طحال و ورم پاها عارض می‌شوند.

سیر بیماری هیپاتیت مزمن B بدون درمان، به طرف سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار است. گرچه در برخی موارد فروکش کردن خودبه‌خودی بیماری



گزارش شده است (۱۵ درصد موارد)، در پیگیری این بیماران مراحل متعددی از تشدید (Exacerbation) و بهبودی دیده می‌شود. فاز بهبودی می‌تواند چند ماه تا چند سال طول بکشد، ولی به هر حال بیماری پیشرفت می‌کند و سیروز عارض می‌شود.

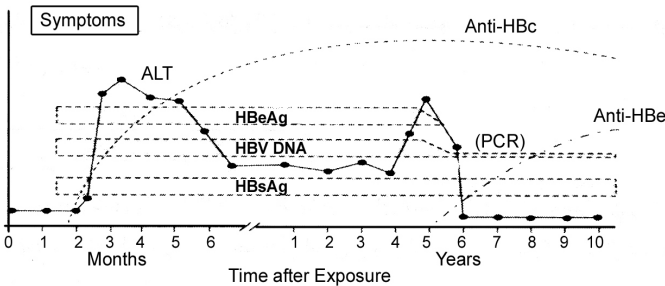
### یافته‌های آزمایشگاهی

این یافته‌ها شامل مثبت بودن HBsAg، مثبت بودن HBeAg و یا  $HBV\ DNA > 10^6$  copy/ml (در موارد موتاسیون پره‌کور) و یافته‌های هیستولوژیک دال بر فعالیت بیماری در کبد می‌باشند. باید توجه داشت که سطح ALT در حاملین بدون علامت ویروس هپاتیت B و مبتلا به سیروز در مرحله جبران‌شده طبیعی است.

بر اساس آخرین شواهد، میزان طبیعی ALT در زنان، کمتر از ۱۹ و در مردان، کمتر از ۳۵ در نظر گرفته می‌شود.

در موارد هپاتیت مزمن B، افزایش خفیف تا متوسط در آمینوترانسفرازهای سرمی (تا میزان ۷ برابر طبیعی)، افزایش بیلی‌روبین و گاماگلوبولین وجود دارد. میزان ALT بیش از AST است، ولی در شرایط بروز سیروز، این نسبت معکوس می‌شود. باید توجه داشت که در برخی از بیماران، میزان افزایش آمینوترانسفرازها خیلی زیاد و از ۱۰ برابر بیشتر است. در این موارد، تشدید بیماری صورت گرفته است. در هپاتیت مزمن، تغییرات مختصری در میزان آلکالن فسفاتاز، گاماگلوبوتامیل ترانس پپتیداز (GGT) و LDH نیز دیده می‌شوند. در موارد تشدید بیماری، امکان افزایش آلفا‌فوپروتئین ( $\alpha$ -fp) تا ۱۰۰۰ واحد در لیتر وجود دارد.

شکل ۸، سیر سرولوژیک هپاتیت مزمن B را در حالت وحشی (Wild) ویروس نشان می‌دهد، تداوم حضور HBeAg در سرم، دال بر تداوم تکثیر ویروس می‌باشد و معمولاً با بیماری رو به پیشرفت کبدی همراه است؛ اما در مواردی که HBeAg منفی، ولی میزان آنزیم‌های کبدی (ALT) بالاست، باید برای انجام آزمون HBV DNA اقدام کرده و در صورت مثبت بودن آن، عفونت با موتاسیون پره‌کور مطرح می‌شود.



شکل ۸: سیر سرولوژیک هیپاتیت مزمن B

### موتاسیون پره کور هیپاتیت B (Precore Mutant)

در ویروس‌های دارای DNA، مانند هیپاتیت B، به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ تکثیر نوکلئوتید، که در هر سیکل تکثیر ویروس رخ می‌دهد، یک جهش (موتاسیون) ایجاد می‌شود؛ لذا در طی تکثیر ویروسی، حضور این موتاسیون‌ها یک اتفاق بیولوژیک طبیعی تلقی می‌شود. آنچه جالب است بدانیم، این است که تعداد موتاسیون‌ها در هیپاتیت B، نسبت به سایر ویروس‌های دارای DNA، حدود ۱۰۰ برابر است. در هیپاتیت B، گرچه در هر منطقه از ژنوم امکان موتاسیون وجود دارد، از آنجا که ژنوم این ویروس به صورت دایره‌ای شکل است و قاب خواندن (Reading Frame) آن در بعضی نقاط همپوشانی دارد، محل موتاسیون‌ها محدود می‌شود.

این ویروس دارای یک DNA دایره‌ای تقریباً دورشته‌ای است که دارای ۴ قاب خواندن همپوشان است و در هر ناحیه از آن امکان بروز موتاسیون وجود دارد. یکی از شکل‌های شایع موتاسیون عبارت است از موتاسیون پره کور که در این حالت از تولید و ترشح HBeAg ممانعت به عمل می‌آید. منفی شدن HBeAg در سرم، به معنای کاهش تکثیر ویروس تلقی می‌شود؛ ولی باید توجه داشت که وجود ناحیه پره کور برای تکثیر هیپاتیت B ضروری نیست و امکان ادامه تکثیر ویروس و بروز بیماری کبدی در نبود HBeAg و حضور Anti-HBe وجود دارد. در واقع بروز این نوع موتاسیون برای فرار از فعالیت سلول‌های T



سیتوتوکسیک بدن در تخریب سلول‌های کبدی آلوده می‌باشد و نوعی تلاش برای بقا است. این نوع موتاسیون در خاورمیانه، ژاپن و کشورهای خاور دور با شیوع زیاد دیده می‌شود، ولی در آمریکای شمالی و اروپا بسیار کم است. تفاوت شیوع موتاسیون پره‌کور در مناطق مختلف دنیا به شیوع ژنوتیپ مربوط می‌شود؛ به طوری که بیشترین آن در ژنوتیپ D رخ می‌دهد و در ژنوتیپ A نادر است. موتاسیون پره‌کور به طور عمده در بیماران HBeAg-منفی یافت می‌شود؛ ولی باید بدانیم که این حالت می‌تواند در بیماران HBeAg-مثبت نیز مشاهده شود که در این گروه از بیماران، احتمال HBsAg Seroconversion بیش از افراد HBeAg-منفی است. به طور خلاصه در مواردی که با وضعیت زیر مواجه می‌شویم، باید به فکر هیپاتیت مزمن B از نوع HBeAg-منفی (e-CHB) باشیم:

◀ HBsAg مثبت

◀ HBeAg منفی

◀  $HBV\ DNA > 100,000\ copy/ml$

◀ غیرطبیعی بودن سطح ALT و AST

هیچ‌گاه به طور معمول بیمار را تحت بررسی برای شناسایی موتاسیون پره‌کور قرار ندهید، مگر در مواردی که به این نوع موتاسیون شک کردید؛ زیرا هنوز مشخص نشده است که حضور این نوع موتاسیون در شدت بیماری کبدی و یا پاسخ به درمان اثری داشته باشد.

در مطالعه‌ای، دوسوم بیماران مبتلا به هیپاتیت HBeAg-منفی و تمام ناقلین غیرفعال، دارای تیترو ویروسی کمتر از  $100,000\ copy/ml$  بوده‌اند؛ بنابراین بررسی سطح ویروسی به‌تنهایی برای افتراق این دو گروه کافی نیست و ممکن است اندازه‌گیری سریال ALT و حتی گاهی بیوپسی کبد برای این کار مورد نیاز باشد.

**یافته‌های هیستولوژیک:** بیوپسی کبد روش مفیدی در ارزیابی شدت ضایعه کبدی است و با پیش‌آگهی بیماری ارتباط دارد و در پایش پاسخ به درمان مفید می‌باشد.

یافته‌های هیستولوژیک بارز و شایع عبارتند از: ارتشاح سلول‌های التهابی در فضای پورت و اطراف آن (عمدتاً از نوع مونونوکلئر) و نکروز اطراف فضای پورت. نکروز اطراف پورت می‌تواند خفیف یا شدید باشد و به از بین رفتن سطح محدودکننده



Interface یا Piecemeal) یا منجر شود که به آن نکروز پیس میل (Limiting Plate) یا Necrosis گفته می‌شود.

با پیشرفت ضایعه کبدی، بافت فیبروز ابتدا در فضای پورت تشکیل می‌شود، سپس به ناحیه مرکز لوبولار و فضای پورت مجاور امتداد پیدا می‌کند و فیبروز پلی (Bridging) به وجود می‌آورد و سیروز ایجاد می‌شود.

تنها یافته اختصاصی در هیپاتیت مزمن B، حضور هپاتوسیت‌های Ground – glass است که در نتیجه تجمع پارتیکل‌های HBsAg در داخل رتیکولوم اندوپلاسمیک دیلاته ایجاد می‌شود. حضور مقادیر بالای سلول‌های Ground – glass نشانه‌ای از بیماری فعال و تکثیر ویروس است.

در قدیم، هیستولوژی هیپاتیت مزمن کبدی، به سه دسته هیپاتیت مزمن پابرجا (Chronic Persistent Hepatitis-CPH) و هیپاتیت مزمن فعال (Chronic Active Hepatitis-CAH) و سیروز تقسیم‌بندی می‌شدند. فرم CPH به موارد خفیف هیپاتیت مزمن و CAH به موارد شدید آن اطلاق می‌شد.

شکل دیگری از هیستولوژی، یعنی هیپاتیت مزمن لوبولار (CLH) نیز معرفی گردید که با نکروز نقطه‌ای (Spotty) در لوبول‌ها و التهاب خفیف در فضای پورت مشخص می‌شد.

با معرفی شدن داروهای جدید ضدویروسی و لزوم پیگیری هیستولوژیک بیماری برای مشخص شدن میزان پاسخ به درمان، تقسیم‌بندی فوق منسوخ شد.

### در چه مواردی انجام بیوپسی کبد در بیماران توصیه می‌شود:

هدف از بیوپسی کبد، تعیین میزان التهاب و نکروز (Grade) و میزان فیبروز کبدی (Stage) در بیماران است.

بر اساس نمره‌بندی فعالیت هیستولوژیک کبد می‌توان شدت آسیب کبدی را در هر مرحله بر اساس میزان فعالیت نکروز- التهاب (Necroinflammatory) و شدت فیبروز مشخص کرد. شایع‌ترین نوع تقسیم‌بندی، تقسیم‌بندی نودل (Knodell) است که درجه هیستولوژیک (Grade) بر اساس شدت نکروز اطراف پورت (Periportal)، نکروز پلی (Bridging)، دژنراسیون داخل لوبولی، نکروز





فوکال و التهاب پورت مشخص می‌شود و مرحله هیستولوژیک (Stage) بر حسب شدت فیروز تعیین می‌گردد. طبق این تقسیم‌بندی، Grade از شماره صفر تا ۱۸ و Stage از صفر تا ۶ نمره‌دهی می‌شود.

یک نمونه خوب بیوپسی کبد باید حداقل ۱/۵ سانتی‌متر طول داشته باشد و شامل حداقل شش تا هشت فضای پورت باشد. با وجود اینکه شاخص‌های سرمی و رادیولوژیک متعددی به عنوان جایگزین بیوپسی کبد تحت مطالعه قرار گرفته‌اند، هنوز هیچ شاخصی نتوانسته است به طور کامل جایگزین آن شود. طبیعی بودن ALT نمی‌تواند تضمینی برای فقدان بیماری قابل توجه کبدی باشد. در مطالعه‌ای ۳۷ درصد از بیماران HBeAg-منفی با آنزیم طبیعی و  $HBV\ DNA > 10,000\ copies/ml$  دارای فیروز قابل توجه کبدی بودند. البته تنها حدود ۲ درصد از بیماران با آنزیم طبیعی و  $HBV\ DNA < 10,000\ copies/ml$  دارای فیروز قابل توجه کبدی بودند.

تعدادی از صاحب‌نظران معتقدند در بیماران دارای آنزیم کبدی همیشه نرمال همراه با تیترا  $HBV\ DNA$  کمتر از  $10,000\ copies/ml$  ( $2000\ IU/ml$ )، پیگیری دوره‌ای با آنزیم‌های کبدی بدون انجام بیوپسی کافی است. ضمناً تمامی صاحب‌نظران معتقدند در بیمارانی که احتمال بیماری شدید کبدی بالاست (بیماران با آنزیم‌های کبدی بالا و تیترا  $HBV\ DNA$  بیش از  $10,000\ copies/ml$ )، بهتر است قبل از درمان بیوپسی کبد انجام شود. البته بدیهی است در صورتی که این بیماران تمایل به بیوپسی کبد نداشته باشند، درمان بدون انجام بیوپسی آغاز خواهد شد.

بیشترین سودمندی بیوپسی کبد مربوط به بیمارانی است که یافته‌های آزمایشگاهی بینابینی (Borderline) دارند. به عنوان مثال بیماران دارای ALT بالاتر از نرمال، ولی کمتر از دو برابر حداکثر نرمال و تیترا ویروسی بیش از  $10,000\ copy/ml$  باید تحت بیوپسی کبد قرار گیرند و در صورتی که در بیوپسی دارای بیماری شدید کبدی باشند ( $Stage > 2$  و یا  $Grade > 6$ )، درمان آغاز شود.

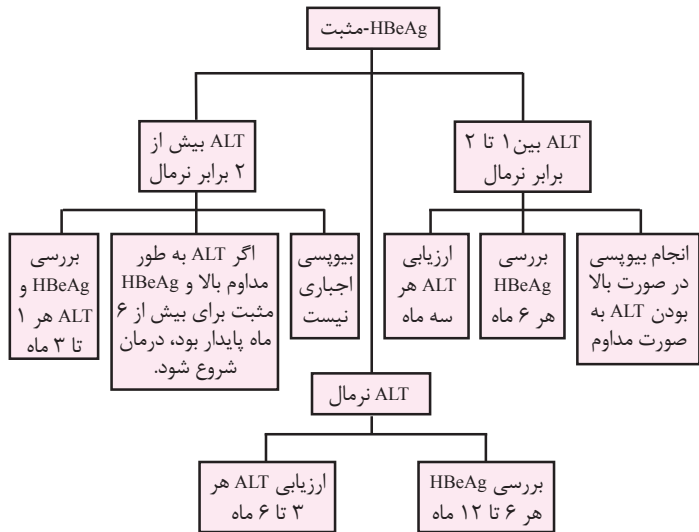




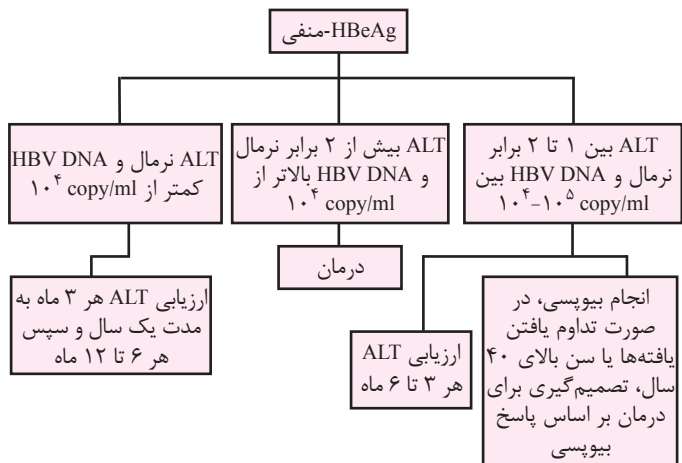
برای تصمیم‌گیری در مورد انجام بیوپسی کبد در بیمارانی که آنزیم کبدی نرمال دارند، بین صاحب‌نظران اتفاق نظر وجود ندارد. به عنوان مثال در مورد بیمارانی که آنزیم‌های کبدی، در چند نوبت نرمال و تیترو ویروس،  $10,000$  copy/ml است، بعضی از صاحب‌نظران اعتقادی به انجام بیوپسی کبد ندارند و با اندازه‌گیری دوره‌ای آنزیم‌های کبدی، چنین بیماری را پیگیری می‌کنند. به باور عده‌ای دیگر، از جمله پروفیسور لاک و پروفیسور ریزتو، اگر چنین بیمارانی سن بالای ۴۰ سال داشته باشند، احتمال بیماری شدید کبدی بیشتر است و بیوپسی کبد می‌تواند در مورد تصمیم‌گیری برای شروع درمان بسیار کمک‌کننده باشد. اگر چنین بیماری جوان باشد، وی را با اندازه‌گیری دوره‌ای آنزیم‌های کبدی و سطح HBV DNA سرمی پیگیری می‌کنند و در صورت بالا رفتن آنزیم کبدی، بیوپسی کبد را توصیه می‌نمایند.

علاوه بر این ممکن است بیمار دارای HBeAg مثبت با آنزیم کبدی نرمال باشد که برای اولین بار آنزیم‌های کبدی در وی بالا رفته است. در چنین مواردی ممکن است بیمار در حال HBeAg seroconversion باشد؛ لذا بهتر است ۳ الی ۶ ماه صبرکنیم و پس از آن در صورت پایین نیامدن آنزیم‌های کبدی و مثبت باقی ماندن HBeAg، بیوپسی کبدی انجام دهیم (نمودارهای ۱ و ۲).

در بیمارانی که تمایل به انجام بیوپسی کبدی ندارند و یا در موارد منع کاربرد بیوپسی کبد و یافته‌های آزمایشگاهی بینابینی، شاخص‌های غیرتجمعی فیروز کبد می‌توانند برای تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان سودمند باشند.



**نمودار ۱:** نحوه برخورد با بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B از نوع HBeAg مثبت



**نمودار ۲:** نحوه برخورد با بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B از نوع HBeAg منفی



## درمان

قبل از ورود به بحث درمان و ذکر انواع پروتکل‌ها، چند نکته را خاطر نشان می‌شویم:

۱- کدام گروه از بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B را درمان می‌کنیم؟

۲- اهداف درمانی در هپاتیت مزمن B چیست؟

**بیمارانی که کاندید درمان می‌باشند:** به طور کلی در عفونت هپاتیت B، فقط افرادی که مبتلا به هپاتیت مزمن می‌باشند، برای درمان انتخاب می‌شوند؛ به عبارت دیگر دو گروه از بیماران باید درمان شوند:

۱- مبتلایان به هپاتیت مزمن B که HBeAg-مثبت یا e+CHB می‌باشند و به صورت زیر تعریف می‌شوند:

• HBSAg-مثبت

• HBeAg-مثبت

• HBV DNA > 20,000 IU/ml یا HBV DNA > 100,000 copy/ml

• افزایش سطح AST و ALT بیش از ۲-۱/۵ برابر حد طبیعی

۲- مبتلایان به هپاتیت مزمن B که HBeAg-منفی یا e-CHB می‌باشند و به صورت زیر تعریف می‌شوند:

• HBSAg-مثبت

• HBeAg-منفی

• HBV DNA > 10,000 یا HBV DNA > 2000 IU/ml

• افزایش سطح AST و ALT به میزان بیش از ۲ برابر حد طبیعی

در این میان مطالب کلیدی زیر نیز باید مورد توجه قرار گیرند:

◀ در بیماران مبتلا به e+CHB که بیماری کبدی جبران شده دارند، همیشه درمان را ۳ تا ۶ ماه به تأخیر بیندازید؛ زیرا ممکن است افزایش سطح آمینوترانسفرازها به واسطه Seroconversion خودبه‌خودی HBeAg باشد.

◀ بیماران مبتلا به e-CHB را می‌توانید بلافاصله درمان کنید؛ زیرا HBeAg در سرم وجود ندارد که Seroconversion صورت گیرد.

◀ در بیماران مبتلا به e-CHB، که سطح آمینوترانسفراز بالاتر از نرمال ولی



کمتر از دو برابر دارند، جهت تصمیم‌گیری برای شروع درمان می‌توانید از بیوپسی کبدی استفاده کنید.

◀ در موارد وجود سیروز جبران‌شده کبدی، در صورت وجود HBV DNA بیشتر از 2000IU/ml و در سیروز جبران‌نشده با HBV DNA قابل تشخیص به روش PCR، صرف نظر از میزان ALT سرم، باید درمان ضدویروس شروع شود.

◀ بیماران مبتلا به هپاتیت B را که سطح آمینوترانسفراز نرمال دارند، درمان نکنید؛ مگر در موارد زیر:

الف) بیمار ایکتریک باشد.

ب) به طور عودکننده دچار Flare شود، ولی قادر به HBeAg seroconversion نباشد.

ج) در بیوپسی کبد، یافته‌های هیستولوژیک پیشرفته داشته باشد، مثل سیروز یا فیبروز پل‌زننده.

د) مبتلا به پلی‌آرتریت ندوزا و HBSAg مثبت باشد.

◀ در موارد زیر نیز درمان ضدویروس لازم است:

• نارسایی حاد کبدی

• فعال شدن هپاتیت مزمن B بعد از شیمی‌درمانی

• مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی

◀ در موارد ذیل به طور معمول درمان ضدویروس لازم نیست:

• بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B در فاز تحمل ایمنی (Immune Tolerance)؛ یعنی مقادیر بالای HBV DNA در سرم، میزان طبیعی

ALT و آسیب خفیف در بیوپسی کبدی

• بیمارانی که در فاز تکثیر کم می‌باشند و یا ناقل غیرفعالند، یعنی سطوح

پایین و یا فقدان HBV DNA در سرم و میزان طبیعی ALT سرمی

• بیمارانی که عفونت هپاتیت B نهفته دارند؛ یعنی وجود HBV DNA، بدون حضور HBSAg در سرم

در بیماران دارای سابقه فامیلی سیروز کبدی، علی‌رغم آنزیم‌های کبدی نرمال، انجام آزمون HBV DNA دوره‌ای و پیگیری دقیق آن‌ها ضروری است.





## اهداف درمانی در هپاتیت مزمن B

هپاتیت مزمن B عامل مهم سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار در دنیا است. اهداف درمانی عفونت مزمن هپاتیت B عبارتند از:

- ۱- سرکوب تکثیر ویروس در درازمدت با هدف جلوگیری از پیشرفت آسیب کبدی
- ۲- محو ماندگار شاخص‌های تکثیر فعال ویروسی (HBeAg و HBV DNA)
- ۳- بهبود بالینی، بیوشیمیایی و هیستولوژی کبد

به طور کلی تبدیل وضعیت HBeAg-مثبت به Anti-HBe مثبت، با محو هپاتیت B از سرم و بهبود بیماری کبدی همراه است. البته جهش در ناحیه پره‌کور ژنوم هپاتیت B نیز با جلوگیری از تولید HBeAg، باعث می‌شود برخی بیماران علی‌رغم دارا بودن Anti-HBe هنوز به بیماری فعال کبد مبتلا باشند. در این بیماران هدف از درمان، جلوگیری از تکثیر ویروس است؛ زیرا در بیماران دارای تکثیر فعال، آسیب کبدی به سیروز منتهی می‌شود.

## اهداف درمانی ضد ویروسی در عفونت مزمن هپاتیت B

این اهداف عبارتند از:

- ۱- از دست دادن ماندگار HBV DNA
- ۲- از دست دادن ماندگار HBeAg و ایجاد Anti-HBe
- ۳- از دست دادن ماندگار HBSAg و ایجاد Anti-HBs
- ۴- طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای سرمی
- ۵- کاهش شدت نکروز و التهاب کبدی
- ۶- برطرف کردن نشانه‌ها
- ۷- کاهش خطر بروز سیروز، نارسایی کبد و کارسینوم هپاتوسلولار
- ۸- افزایش میزان بقا

در حال حاضر داروهای پگ‌اینترفرون  $\alpha$ -2a، اینترفرون  $\alpha$ -2b، لامیوودین، آدفوویر، انتکاویر، تلبیودین و تنوفوویر در درمان هپاتیت مزمن B مورد تأیید



مؤسسه نظارت بر غذا و داروی ایالات متحده (FDA) قرار گرفته‌اند. به منظور ارزیابی وضعیت بیماری در کبد و رد سایر علل بیماری کبدی، انجام بیوپسی کبد قبل از شروع درمان توصیه می‌شود. نمونه‌برداری کبد در تعیین پیش‌آگهی بیماری نیز حائز اهمیت است. در بیماران مبتلا به هیپاتیت B با HBeAg-مثبت، هنگامی که سطح ALT سرم طبیعی باشد و یا علائمی دال بر سیروز وجود داشته باشند، باید از انجام نمونه‌برداری کبد خودداری شود. بیماران دارای HBeAg مثبت و ALT و AST بالا، کاندید مناسبی جهت درمان می‌باشند. باید توجه داشت در مواردی که ALT و AST کمتر از ۲ برابر افزایش نشان دهند، میزان پاسخ به درمان خیلی کم است (کمتر از ۱۰ درصد) و به همین دلیل در این موارد نتیجه بیوپسی کبد برای تصمیم‌گیری درباره شروع درمان کمک‌کننده خواهد بود. در این گروه، شروع درمان منوط به وجود Stage > ۲ می‌باشد.

بیماران HBeAg-مثبت همراه با ALT و AST طبیعی، به طور معمول نباید درمان شوند و پیگیری هر ۳ تا ۶ ماه این بیماران کافی است.



بعضی از صاحب‌نظران، بیوپسی کبد را در مردان با سن بیش از ۳۵ سال و زنان با سن بیشتر از ۴۰ سال، در صورت وجود HBeAg مثبت و علی‌رغم آنزیم‌های کبدی طبیعی توصیه می‌کنند.

### تعاریف پاسخ به درمان در هیپاتیت مزمن B

تعاریف پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B در جدول ۲ و ارزیابی پاسخ آن‌ها در جدول ۳ آورده شده‌اند.



**جدول ۲: انواع پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B**

شرح	انواع پاسخ
طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای کبدی	پاسخ بیوشیمیایی
از دست دادن HBeAg و تشکیل HBeAb، ترجیحاً تشخیص کاهش HBV DNA به روش PCR به سطح غیرقابل تشخیص (Undetectable) و یا کمتر از ۲۰۰۰ IU/ml	پاسخ ویرولوژیک
منفی شدن HBeAg و مثبت شدن HBeAb	پاسخ در هیپاتیت مزمن HBeAg-مثبت
کاهش سطح HBV DNA با PCR به سطح غیرقابل تشخیص (ترجیحاً) و یا کمتر از ۲۰۰ IU/ml	پاسخ در هیپاتیت مزمن HBeAg-منفی
پاسخ ویرولوژیک و بیوشیمیایی و از دست دادن HBeAg	پاسخ کامل
کاهش Grade (نکروز و التهاب کبد) حداقل بیش از ۲ نمره بدون بدتر شدن فیبروز، در مقایسه با یافته‌های پاتولوژی قبل از درمان.	پاسخ هیستولوژیک

**جدول ۳: ارزیابی پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B**

اصطلاحات رایج ضمن درمان	شرح
On-Therapy	پاسخ ضمن درمان
Early Response	پاسخی که در طی ۱۲-۶ ماه اول درمان روی می‌دهد
Maintained on Therapy	پاسخی که ضمن درمان پایدار بماند
End-of Therapy	پاسخ پایان درمان در یک دوره درمانی تعریف شده
Virologic Failure	شکست درمان ضدویروس
Early Virologic Response	کاهش سطح HBV DNA بین ۱ تا ۲ لگاریتم در مبنای ۱۰ بعد از ۴-۶ ماه از شروع درمان
Primary Failure	نبود معیارهای پاسخ ویرولوژیک اولیه
Virologic Breakthrough	افزایش HBV DNA بیش از ۱ لگاریتم در مبنای ۱۰ بالای حد آستانه، بعد از یک پاسخ ویرولوژیک اولیه ضمن درمان
Sustained Response	پایداری پاسخ به درمان بعد از ۱۲-۶ ماه از پایان درمان





## داروهای مورد استفاده در درمان هیپاتیت مزمن B

### آلفا- اینترفرون

اینترفرون‌ها پروتئین‌هایی می‌باشند که دارای اثرات ضدویروسی و ضدپولیفراسیون و تعدیل‌کننده دستگاه ایمنی‌اند. سه نوع اینترفرون شناسایی شده‌اند:

- ◀ آلفا-اینترفرون: توسط لنفوسیت‌های B و منوسیت‌ها تولید می‌شوند.
- ◀ بتا- اینترفرون: توسط فیبروبلاست‌ها تولید می‌شوند.
- ◀ گاما- اینترفرون: توسط سلول‌های T-helper و Natural Killer Cell تولید می‌گردند.

از میان این موارد تنها آلفا-اینترفرون دارای اثرات مناسب ضدویروسی است و در درمان هیپاتیت مزمن B به کار می‌رود.

آلفا-اینترفرون از سال ۱۹۹۲ میلادی برای استفاده در مبتلایان به عفونت مزمن هیپاتیت B توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است و به صورت تزریق زیرجلدی با دوز ۵ میلیون واحد روزانه یا ۱۰ میلیون واحد ۳ بار در هفته، به مدت ۱۶ تا ۲۴ هفته در موارد HBeAg-مثبت استفاده می‌شود. مطالعات متعددی اثرات مفید آلفا-اینترفرون در مهار تکثیر ویروس (منفی شدن HBeAg و HBV DNA) را نشان داده‌اند. در موارد هیپاتیت مزمن همراه با HBeAg منفی مدت لازم برای درمان با آلفا-اینترفرون، حداقل ۱۲ ماه و دوز مناسب ۵ میلیون واحد ۱ روز در میان است.

منفی شدن HBV DNA در طول درمان عارض می‌شود، ولی تبدیل HBeAg به Anti-HBe به صورت تأخیری صورت می‌گیرد. از دست دادن HBsAg تنها در ۵ تا ۱۰ درصد مواد رخ می‌دهد.

**کدام یک از بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B، مناسب دریافت آلفا-اینترفرون می‌باشند؟**

بیماران دارای HBsAg مثبت بیش از ۶ ماه، HBeAg مثبت و HBV DNA مثبت و بیماری فعال کبدی (بالا بودن ALT سرمی و هیپاتیت مزمن در نمونه‌برداری



کبد)، مناسب دریافت آلفا-اینترفرون می‌باشند. اینترفرون در همه بیماران مؤثر نیست و تنها ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران به پاسخ ماندگار دست می‌یابند. عوامل متعددی در پیش‌بینی احتمال پاسخ به درمان با اینترفرون مؤثرند، ولی مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از:

۱- سطوح بالای ALT

۲- سطوح پایین HBV DNA (کمتر از  $10^8 \times 2$ )

البته موارد دیگری مثل جنس مؤنث، فقدان نقص ایمنی، وجود سابقه هیاتیت حاد یرقان‌دار، وجود گونه وحشی و ویروس (HBeAg-مثبت) و اکتساب بیماری از اطرافیان (Horizontal یا افقی) و عدم اکتساب آن در زمان تولد (پری‌ناتال) نیز با پاسخ بهتر همراهند. بیمارانی که معیارهای فوق را ندارند، تنها در ۵ درصد موارد به اینترفرون پاسخ می‌دهند.

مصرف پردنیزولون و فعال کردن بیماری و قطع آن و سپس استفاده از آلفا-اینترفرون، در گذشته مطرح بوده ولی امروزه به کلی منسوخ شده است.

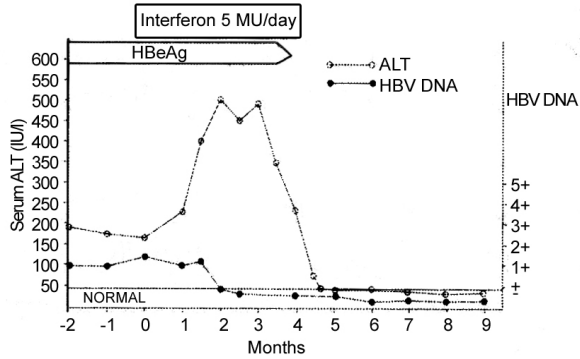
مصرف آلفا-اینترفرون در مواردی که ALT سرمی طبیعی است، بی‌اثر می‌باشد.



مصرف آلفا-اینترفرون در موارد سیروز کبدی، به جز در مراکز تحقیقاتی ممنوع است.



پاسخ پایدار و کامل به درمان، با از دست دادن HBV DNA و منفی شدن HBeAg، طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای سرمی و کاهش Grade حداقل ۲ نمره در پاتولوژی کبد مشخص می‌شود. پاسخ پایدار به معنای باقی ماندن پاسخ ویرولوژیک و بیوشیمیایی حداقل تا ۶ ماه پس از قطع درمان است. در اکثر کسانی که به درمان با آلفا-اینترفرون پاسخ مناسب می‌دهند، در زمان منفی شدن HBeAg یا HBV DNA، افزایش گذرای در میزان آمینوترانسفرازهای سرمی (۲ تا ۳ ماه پس از شروع درمان) عارض می‌شود (شکل ۹). در این موارد نیازی به قطع اینترفرون نیست؛ مگر در مواردی که Flare شدید (افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از ۱۰ برابر طبیعی) یا همراه علائم باشد و یا سطح بیلی‌روبین افزایش یابد.



شکل ۹: تغییرات ALT و HBV DNA طی درمان با اینترفرون

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در صورت انتخاب مناسب اطفال مبتلا به هیپاتیت مزمن B (ALT بالا) میزان پاسخ به آلفا-اینترفرون مشابه بزرگسالان است. مناسب‌ترین دوز در اطفال، ۵ میلیون واحد به ازای هر مترمربع مساحت بدن در روز است. درمان با اینترفرون در e-CHB، معمولاً موجب کاهش ALT و HBV DNA می‌شود، ولی میزان عود در این بیماران بالاست؛ لذا درمان طولانی‌مدت‌تر (۲۴ ماه) ممکن است مؤثرتر باشد.

### فواید مصرف آلفا-اینترفرون

اکثر کسانی که به درمان پاسخ مناسب می‌دهند، در درازمدت دارای بیماری غیرفعال خواهند بود. اغلب موارد عود در سال اول پس از قطع درمان صورت می‌گیرد و پس از آن نادر است (مگر اینکه بیماران دچار نقص ایمنی شوند). کسانی که به آلفا-اینترفرون پاسخ کامل داده‌اند، در پیگیری، ۱۹ تا ۶۵ درصد موارد HBSAg منفی می‌شوند و این از محاسن مصرف آلفا-اینترفرون است. این موضوع خطر بروز سیروز و کارسینوم هیپاتوسلولار را کاهش می‌دهد و میزان بقای عمر را بهبود می‌بخشد.

باید به یاد داشته باشیم که منظور از پاسخ به درمان یعنی:

◀ منفی شدن HBeAg که به دنبال آن ممکن است HBSAg نیز منفی شود.



- ◀ منفی شدن HBV DNA که عمدتاً پس از کاهش HBeAg رخ می‌دهد و به تناسب اینکه HBsAg منفی شود یا نه، فرق می‌کند. مثلاً:
- ◀ اگر HBsAg منفی شود، احتمال اینکه HBV DNA نیز منفی شود ۱۰۰-۵۰ درصد است.
- ◀ اگر HBeAg منفی شود، ولی HBsAg مثبت باقی بماند، این احتمال بسیار کمتر است.

### دوز اینترفرون استاندارد

این دارو معمولاً به صورت زیرجلدی به میزان ۵۰۰۰,۰۰۰ واحد روزانه یا ۱۰,۰۰۰,۰۰۰ واحد سه بار در هفته تجویز می‌شود. گرچه مدت‌زمان مصرف این دارو معمولاً ۱۶ هفته است، یک کارآزمایی بالینی نشان داده که ادامه درمان به مدت ۳۲ هفته در بیمارانی که در پایان هفته شانزدهم هنوز HBeAg-مثبت می‌باشند، میزان Seroconversion را بیشتر می‌کند. همیشه یادمان باشد که مدت درمان در بیماران HBeAg-منفی طولانی‌تر است (۲۴-۱۲ ماه).

### عوامل پیش‌بینی‌کننده در پاسخ به اینترفرون

- این عوامل در هپاتیت مزمن HBeAg-مثبت و HBeAg-منفی فرق می‌کند. در مبتلایان به e+CHB عوامل پیش‌بینی‌کننده عبارتند از:
- ◀ سطوح بالای ALT قبل از درمان
  - ◀ سطوح پایین HBV DNA قبل از درمان
  - ◀ اکتساب بیماری در سنین بلوغ
  - ◀ هیستولوژی فعال
  - ◀ جنس مؤنث
  - ◀ عدم ابتلا به HIV
  - ◀ عدم ابتلا به HDV
  - ◀ ژنوتیپ‌های A و B ویروس
- در بین این عوامل دقیق‌ترین پیش‌بینی‌کننده‌ها برای پاسخ به اینترفرون، سطوح بالای ALT و سطوح پایین HBV DNA می‌باشند.



در مبتلایان به e-CHB مهمترین فاکتورهای پیش‌بینی کننده عبارتند از:

- ◀ درمان طولانی‌مدت با اینترفرون
- ◀ پاسخ زودرس بیوشیمیایی (زودتر از ۴ ماه)
- در موارد زیر مصرف اینترفرون ممنوع است:**
- ◀ سابقه خودکشی
- ◀ بیماری فعال روانی
- ◀ ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون
- ◀ لکوپنی یا ترومبوسیتوپنی شدید
- ◀ ابتلا همزمان به بیماری‌های سیستمیک شدید
- ◀ سیروز جبران نشده

### عوارض اینترفرون

مصرف آلفا- اینترفرون با عوارضی همراه است. خوشبختانه اغلب این عوارض در اوایل مصرف دارو بروز می‌کنند و با ادامه مصرف آن برطرف می‌شوند. علائم شبه آنفلوآنزا همراه تب، لرز، سردرد، خستگی و میالژی شایعند. کاهش وزن و ریزش مو نیز دیده می‌شوند. اینترفرون اثرات مهارکننده‌ای روی مغز استخوان دارد و در صورت بروز لکوپنی (کمتر از ۳۰۰۰) یا ترومبوسیتوپنی (کمتر از ۶۰,۰۰۰) کاهش دارو یا قطع آن ضروری است. تحریک‌پذیری، افسردگی، تمایلات خودکشی، تشکیل اتوانتی‌بادی‌های ضد تیروئید و بروز کم‌کاری و پرکاری تیروئید، کم‌خونی، عوارض چشمی، تشنج و نارسایی حاد کلیه جزو عوارض دیگر مصرف آلفا- اینترفرون می‌باشند.

### اثر درمانی اینترفرون Pegylated

با اتصال پلی‌اتیلن‌گلیکول به اینترفرون، محصولی ایجاد می‌شود که به آن اینترفرون Pegylated می‌گویند. این محصول نسبت به اینترفرون استاندارد چند مزیت دارد: با تزریق زیرجلدی این محصول، جذب در محل تزریق آهسته صورت می‌گیرد، میزان پاکسازی سلولی و کلیوی کاهش می‌یابد و از همه مهمتر، تحریک سیستم ایمنی نسبت به این دارو کمتر از اینترفرون استاندارد است. همه این



اثرات باعث می‌شوند نیمه عمر آن در بدن افزایش یابد.

در حال حاضر مصرف پگ‌اینترفرون  $\alpha$ -2a برای درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B مورد تأیید قرار گرفته است. دوز دارو ۱۸۰ mcg در هفته و مدت درمان در بیماران HBeAg-منفی ۱ سال و در بیماران HBeAg-مثبت ۴۸ هفته می‌باشد؛ گرچه مدت‌زمان کوتاه‌تر هم در بعضی مطالعات مؤثر بوده است.

مصرف این دارو در کودکان هنوز مورد تأیید قرار نگرفته است.



بر اساس مطالعات انجام‌شده به نظر می‌رسد مزیت پگ‌اینترفرون  $\alpha$ -2a نسبت به اینترفرون استاندارد بیشتر به خاطر راحتی در مصرف آن باشد، زیرا میزان پاسخ‌دهی آن‌ها مشابه است.



گفتنی است با اینکه در مورد این موضوع اتفاق نظر وجود ندارد، مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهند که اگر فرد مبتلا به هیپاتیت مزمن B با پگ‌اینترفرون  $\alpha$ -2a درمان شود و در هفته هشتم درمان، سطح HBV DNA به کمتر از ۱۰,۰۰۰ copy/ml برسد، احتمال رسیدن به پاسخ پایدار بیشتر است. در بیماران HBeAg-مثبت تحت درمان با این دارو، اگر HBV DNA در هفته ۱۲ درمان به کمتر از ۲۰,۰۰۰ IU/ml برسد، احتمال HBeAg Serconversion حدود ۵۰ درصد است. میزان HBeAg بیش از ۱۰۰ IU/ml در هفته ۱۲ و ۲۴ درمان، معمولاً نشانه عدم دستیابی به HBeAg Serconversion است (روش تعیین میزان HBeAg در حال حاضر در ایران در دسترس نیست). منفی شدن HBsAg در ۱۱ تا ۱۲ درصد بیماران HBeAg-مثبت و منفی، ۳-۴ سال پس از درمان ۴۸ هفته‌ای با پگ‌اینترفرون  $\alpha$ -2a روی داده است. در بیماران هیپاتیت مزمن HBeAg-منفی، کاهش HBV DNA به سطح کمتر از ۲۰,۰۰۰ IU/ml در هفته دوازدهم درمان با اینترفرون، نشانه دستیابی به پاسخ بعد از درمان در ۵۰ درصد بیماران است. کاهش سطح HBsAg، تنها در بیمارانی که به مهار پایدار HBV DNA دست می‌یابند، نشان داده شده است. کاهش سطح سرمی HBsAg به  $0.5 \log_{10} \text{ IU/ml}$  و  $1 \log_{10} \text{ IU/ml}$  در هفته ۱۲ و ۲۴ درمان،



نشانه دستیابی به پاسخ ویرولوژیک (منفی شدن HBV DNA) بعد از کامل شدن دوره درمان در اغلب بیماران می‌باشد.

## لامیوودین

لامیوودین به صورت رقابتی، ترانس کریپتاز معکوس ویروسی را مهار می‌کند و گسترش زنجیره DNA پیش‌ویروسی را پایان می‌بخشد. برخلاف اینترفرون، این دارو پاسخ ایمنی میزبان را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. در دسامبر ۱۹۹۸ میلادی، FDA داروی لامیوودین را برای استفاده در عفونت مزمن هیپاتیت B مورد تأیید قرار داد.

اثرات درمانی لامیوودین روی میزان ALT، بهبود هیستولوژیک، کاهش HBeAg و HBeAg Seroconversion، شبیه اینترفرون استاندارد است. نکته‌ای که باید یادمان باشد این است که هر قدر طول دوره درمان با لامیوودین بیشتر و سطح سرمی آمینوترانسفراز قبل از درمان بالاتر باشد، احتمال HBeAg Seroconversion بیشتر می‌شود؛ لذا می‌بینیم که میزان HBV DNA در پاسخ‌دهی به لامیوودین اثر مشخصی ندارد. در بیماران HBeAg-منفی نیز می‌توان از لامیوودین استفاده کرد (اکثر این افراد مبتلا به موتاسیون پره‌کور یا کور-پروموتور Core-Promoter- می‌باشند). مصرف این دارو با عارضه جدی همراه نیست و با توجه به مصرف خوراکی، به‌خوبی تحمل می‌شود. جدی‌ترین عارضه لامیوودین، عبارت است از پانکراتیت و اسیدوز لاکتیک که بسیار نادر می‌باشند و مهم‌ترین مشکل مصرف این دارو، احتمال بروز مقاومت به آن پس از یک سال مصرف آن است.

در حال حاضر، قرص لامیوودین به صورت ۱۰۰ میلی‌گرمی در بازار موجود است و مصرف روزانه ۱ عدد از آن در درمان هیپاتیت B توصیه می‌شود. در درمان هیپاتیت مزمن B بیماران HIV-مثبت، لامیوودین با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم همراه با دو داروی آنتی‌رتروویرال دیگر توصیه می‌شود. این دارو پس از بلع، به سرعت جذب می‌گردد و به طور عمده و بدون تغییر از کلیه‌ها دفع می‌شود. در افرادی که دچار نارسایی قابل‌ملاحظه کلیوی می‌باشند، باید دوزهای کمتری تجویز شود؛ به طوری که:

◀ اگر  $\text{Clearance Creatinine (CL cr)} > 50 \text{ cc/min}$  بود، نیاز به تعدیل



دوز نیست.

- ◀ اگر  $CL_{cr} < 49$  cc/min  $< 30$  بود، دوز اول را  $100$  mg می‌دهیم و پس از آن روزانه فقط  $50$  mg تجویز می‌کنیم.
- ◀ اگر  $CL_{cr} < 29$  cc/min  $< 15$  بود، دوز اول را  $100$  mg می‌دهیم و پس از آن روزانه فقط  $25$  mg تجویز می‌کنیم.
- ◀ اگر  $CL_{cr} < 14$  cc/min  $< 5$  بود، دوز اول را  $35$  mg می‌دهیم و پس از آن روزانه فقط  $15$  mg تجویز می‌کنیم.
- ◀ اگر  $CL_{cr} < 5$  cc/min بود، دوز اول را  $35$  mg می‌دهیم و پس از آن روزانه فقط  $10$  mg تجویز می‌کنیم.

تنها تداخل دارویی، مصرف همزمان با کوتریموکسازول است که باید از آن پرهیز شود. در اکثر بیماران، لامیوودین تکثیر ویروس را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (کاهش HBV DNA به میزان ۴-۳ لگاریتم در مبنای ۱۰).

باید از تجویز قرص لامیوودین همراه با غذای چرب خودداری شود، زیرا مانع جذب آن می‌شود.



مطالعات متعددی اثر بخشی لامیوودین را در منفی شدن HBeAg و HBV DNA نشان داده‌اند و مصرف این دارو به طور قابل توجهی، در وضعیت هیستولوژیک کبدی نیز بهبودی ایجاد می‌کند. الگوی پاسخ لامیوودین نسبت به اینترفرون سریعتر است و سطح HBV DNA در ۹۷ درصد موارد پس از دو هفته و در ۹۹ درصد پس از یک سال کاهش نشان می‌دهد. اما آنچه حائز اهمیت است، برگشت سریع سطح HBV DNA به حد قبلی، پس از قطع لامیوودین می‌باشد، به همین دلیل امروزه مصرف لامیوودین به مدت کمتر از یک سال منسوخ شده است و ادامه مصرف آن توصیه می‌شود. در موارد HBeAg-مثبت، تا محرز شدن تغییر سرمی HBeAg به Anti-HBe، ادامه مصرف لامیوودین منطقی است؛ بنابراین بهتر است که در حین درمان بیماران HBeAg-مثبت با لامیوودین، هر شش ماه یک بار سطح HBV DNA را ارزیابی کنیم تا بتوانیم بیمار را از نظر برگشت عفونت (Breakthrough infection) و پاسخ به درمان پیگیری کنیم. برای بررسی HBeAg Seroconversion، باید در ماه دوازدهم و سپس هر ۳ تا





۶ ماه یک بار، آزمایش HBeAg و HBeAb را درخواست کنیم.



همان طور که ذکر شد، پس از قطع درمان با لامیوودین، احتمال عود بیماری بالاست؛ لذا توصیه می‌شود پس از HBeAg Seroconversion حداقل ۶ ماه دیگر لامیوودین را ادامه دهیم تا تداوم پاسخ درمانی افزایش یابد. پس از قطع لامیوودین، باید بیماران را ماهیانه پیگیری نماییم تا در صورت رؤیت شواهدی دال بر عود عفونت، درمان را مجدداً آغاز کنیم.

متأسفانه در موارد HBeAg-منفی (موتاسیون پره‌کور) نمی‌توان از HBeAg در پیگیری بیماران و تصمیم‌گیری در مورد قطع دارو استفاده کرد. مطالعات نشان داده‌اند که درمان با لامیوودین به مدت بیش از یک سال، گرچه همراه با افزایش مقاومت نسبت به دارو است، موجب افزایش پایداری در پاسخ درمان می‌شود. از لحاظ تداوم پاسخ پس از قطع درمان، ۵۰ تا ۹۰ درصد از بیماران تحت درمان با لامیوودین که تا هفته ۵۲ دچار HBeAg Seroconversion شده بودند، ۱۶ تا ۲۴ هفته پس از قطع درمان نیز این پاسخ را حفظ کرده بودند.

### مقاومت

هر گاه در فرد مبتلا به هیپاتیت مزمن B، که تحت درمان با لامیوودین است، متوجه افزایش ده برابری سطح HBV DNA شدیم، باید به ایجاد مقاومت و یا عدم همکاری بیمار نسبت به مصرف دارو شک کنیم. همان طور که ذکر شد، برگشت ویروسی (Virologic Breakthrough) در نهایت به برگشت بیوشیمیایی (Biochemical Breakthrough) منجر می‌شود که همراه با افزایش ALT به میزانی بالاتر از میزان قبل از درمان است.

دو نوع اصلی موتاسیون می‌توانند موجب ایجاد مقاومت شوند:

- ◀ موتاسیونی که در نتیجه جایگزینی متیونین با والین یا ایزولوسین در موقعیت ۲۰۴ در YMDD motif ایجاد می‌شود.
- ◀ موتاسیونی که در نتیجه جایگزینی لوسین با متیونین در موقعیت ۱۸۰ در YMDD motif Upstream ایجاد می‌شود.



در موتاسیون YMDD motif، میزان مقاومت ویروس نسبت به لامیوودین ۱۰,۰۰۰ برابر نوع وحشی است؛ لذا با افزایش دوز لامیوودین نمی‌توان بر این مقاومت فائق آمد.

آنچه باید به آن توجه کرد، این است که هر قدر قبل از درمان میزان HBV DNA بالاتر و میزان ALT پایین‌تر باشد، احتمال برگشت عفونت و مقاومت نسبت به لامیوودین بیشتر است.

پاسخ درمانی نسبت به لامیوودین در سوش‌های پره‌کور با سوش‌های وحشی یکسان است. از عوارض ادامه مصرف لامیوودین، بروز جهش‌های جدید می‌باشد. در جهش YMDD، جایگزینی متیونین با والین یا ایزولوسین در موقعیت ۵۲ و جایگزینی لوسین با متیونین در موقعیت ۵۲۸ مشاهده می‌شود. هرگاه در طول درمان با لامیوودین (خصوصاً پس از ۶ ماه) افزایش مجدد در آمینوترانسفرازها رخ دهد و HBV DNA مثبت شود، باید به فکر مقاومت نسبت به لامیوودین، که ناشی از جهش YMDD است، بود.

در موارد بروز مقاومت دارویی، با توجه به میزان ALT و وضعیت کلینیکی بیمار، می‌توان در مورد ادامه یا قطع مصرف لامیوودین تصمیم گرفت. اگر میزان ALT به مقادیر بیشتر از زمان شروع درمان افزایش یابد و یا وضعیت کلینیکی فرد ناپایدار شود (بروز زردی و ...)، قطع لامیوودین توصیه می‌گردد؛ در غیر این صورت ادامه درمان منطقی است، زیرا ادامه مصرف دارو می‌تواند به بهبودی بیشتر در وضعیت هیستولوژی کبد منجر شود. از طرفی ویروس‌های جهش‌یافته مقاوم به لامیوودین، به اندازه ویروس‌های وحشی تکثیر نمی‌یابند؛ لذا در صورت قطع درمان، ویروس‌های وحشی به‌سرعت جایگزین ویروس‌های جهش‌یافته می‌شوند و خطر وخیم شدن بیماری وجود دارد.

در موارد قطع لامیوودین به دلیل مصرف بیش از یک سال و منفی شدن HBeAg، باید بیماران به صورت ماهیانه از نظر ALT آزمایش شوند و پس از ۴ ماه HBeAg و HBV DNA مورد ارزیابی قرار گیرند. در صورت افزایش آمینوترانسفرازها و مثبت شدن مجدد HBeAg یا HBV DNA، شروع مجدد لامیوودین توصیه می‌شود. درمان ترکیبی لامیوودین و آلفا- اینترفرون در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آن امیدبخش نبوده است. مصرف لامیوودین به مدت بیش از یک سال، میزان منفی شدن HBeAg را از حدود



۲۰ درصد به حدود ۴۷ درصد (در مصرف ۴ساله دارو) افزایش داده است. از طرفی دیگر با ادامه مصرف دارو، خطر بروز موتاسیون YMDD و دکمپانسه شدن بیماری در موارد وجود سیروز بیشتر می‌شود.

در بیماران دچار هپاتیت مزمن HBeAg-منفی، نتایج مصرف لامیوودین در کوتاه‌مدت عالی است؛ ولی نتایج درازمدت مصرف و نتایج بعد از قطع دارو امیدبخش نیست و متأسفانه اکثر آن‌ها پس از قطع دارو دچار عود بیوشیمیایی و ویرولوژیک می‌شوند. ادامه مصرف لامیوودین در این بیماران با خطر بروز موتاسیون و برگشت (Breakthrough) ویرولوژیک و تشدید بیوشیمیایی و هیستولوژیک بیماری همراه است.

با توجه به ورود آنالوگ‌های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی جدیدتر، که همراه با میزان کمتر مقاومت می‌باشند، در حال حاضر جایگاه اصلی مصرف لامیوودین در بیمارانی است که حدس می‌زنیم نیازمند دوره کوتاهی از درمان می‌باشند، مثل بیمارانی که نیاز به پروفیلاکسی حین شیمی‌درمانی دارند.

## نتیجه‌گیری

درمان عفونت مزمن هپاتیت B، گستره‌ای است که به‌سرعت رشد می‌کند. اینترفرون‌ها تا حدودی با آنالوگ‌های نوکلئوزیدی (مثل لامیوودین) جایگزین شده‌اند، زیرا استفاده از آن‌ها راحت‌تر و توان آن‌ها بیشتر است؛ ولی تا چه مدتی باید به مصرف ادامه داد و در صورت بروز مقاومت چه باید کرد؟ در حال حاضر، در گروه منتخبی از بیماران، که سیستم ایمنی فعال دارند، دچار شکل غیرسیروزی بیماری می‌باشند و ALT بالا و HBeAg مثبت دارند، استفاده از آلفا - اینترفرون توصیه می‌شود و تنها در صورت عدم پاسخ به اینترفرون، سراغ آنالوگ‌های نوکلئوزیدی می‌رویم.

با توجه به نتایج درازمدت پس از قطع درمان با لامیوودین، به نظر می‌رسد که در تمام موارد هپاتیت مزمن (چه HBeAg-مثبت و چه منفی) و در صورت وجود سیروز کبدی، استفاده از آلفا-اینترفرون به عنوان درمان اول روش مناسب و خوبی باشد. در صورت وجود معیارهای منع مصرف اینترفرون یا عدم تحمل آن و در شرایط کنونی کشور ما بهتر است از آدفوویر استفاده شود؛ زیرا احتمال مقاومت



به آن نسبت به لامیوودین کمتر است. در بیماران مصرف کننده لامیوودین، کنترل دوره‌های تیترا HBV DNA (ترجیحاً هر ۶ ماه یک بار) برای پیدا کردن موارد برگشت ویرولوژیک لازم است.

در بیمارانی که از ابتدا بیماری خفیف کبدی داشته‌اند و اندیکاسیون قوی برای شروع درمان آن‌ها وجود نداشته است، می‌توان لامیوودین را بعد از بروز عود ویرولوژیک قطع کرد. این بیماران باید با کنترل دوره‌های ALT و سطح سرمی HBV DNA پیگیری شوند. بدیهی است در صورت تشدید بیماری کبدی، باید آدفوویر دریافت کنند. البته در بیمارانی که در بدو درمان با لامیوودین فیروز قابل توجه کبدی یا سیروز داشته‌اند، بهتر است بعد از رخ دادن عود ویرولوژیک منتظر نماند و آدفوویر را شروع کرد. در بیماران مقاوم به لامیوودین، مصرف همزمان لامیوودین و آدفوویر بهتر از مصرف تنهایی آدفوویر است.

## آدفوویر

این دارو جزو دسته داروهای آنالوگ نوکلئوتیدی آدنین به شمار می‌رود. مصرف آن در درمان عفونت مزمن هپاتیت B، خصوصاً در موارد مقاوم به لامیوودین مورد تأیید FDA قرار گرفته است؛ زیرا این دارو موجب بهبود کلینیکی و کاهش میزان HBV DNA در بیماران مقاوم به لامیوودین می‌شود. مصرف روزانه ۱۰ میلی‌گرم به مدت یک سال می‌تواند در منفی کردن HBeAg در ۲۴ درصد موارد مؤثر باشد و مطالعات اخیر مصرف درازمدت این دارو را به مدت ۲ سال مفید گزارش کرده‌اند. از مزایای مصرف این دارو، شانس کم بروز مقاومت دارویی است و به همین دلیل در موارد بیماری شدید و پیشرفته کبدی می‌توان از آن به صورت نگهدارنده و طولانی‌مدت استفاده کرد. به علت احتمال کم مقاومت دارویی نسبت به لامیوودین، این دارو به طور روزافزون به عنوان اولین خط درمان در بیماران مبتلا به هپاتیت B، که تحت پیوند کبد قرار گرفته‌اند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اما باید بدانیم که اثر ضدویروسی آدفوویر آهسته بروز می‌کند و عدم پاسخ به این دارو در ۲۵-۵ درصد بیماران مشاهده شده است؛ لذا در این بیماران پاسخ



ویروسی باید به طور دقیق پایش شود و اگر پس از ۶ ماه درمان با آدفوویر مهار تکثیر ویروس در حداقل میزان مشاهده نشد، باید دارو عوض شود.

توانایی آدفوویر در کاهش HBV DNA، از لامیوودین و انتکاویر کمتر است؛ لذا توصیه می‌شود اگر در طی ۶ تا ۱۲ ماه کمتر از ۴-۳ لگاریتم در مبنای ۱۰ در میزان HBV DNA کاهش داشتید، دارو را تغییر دهید.



در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده، درمان ترکیبی با لامیوودین و آدفوویر ترجیح داده می‌شود؛ زیرا پاسخ ویروسی و کلینیکی سریعتر اتفاق می‌افتد.



در بیماران مبتلا به هیپاتیت B که تحت درمان با لامیوودین می‌باشند، و نسبت به آن مقاوم می‌شوند، باید آدفوویر را به لامیوودین اضافه کرد؛ زیرا این کار موجب کاهش احتمال مقاومت به آدفوویر می‌گردد. این دارو به خوبی تحمل می‌شود و تنها عارضه مهم مصرف آن، صدمات کلیوی است. در موارد مقاومت به آدفوویر، اضافه کردن لامیوودین، تلبیوودین یا انتکاویر توصیه می‌شود.



مسمومیت کلیوی با دوز ۱۰ میلی‌گرم روزانه شایع نیست و بیشتر در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده و افراد تحت پیوند کبد مشاهده شده است؛ لذا توصیه می‌شود در بیماران با نارسایی کلیوی دوز را تصحیح کنید و پایش دوره‌ای انجام دهید، به طوری که:

◀ اگر  $CL_{cr} > 50$  cc/min بود، نیاز به تصحیح ندارد.

◀ اگر  $CL_{cr} < 49$  cc/min < 30 بود، هر ۴۸ ساعت ۱۰ mg.

◀ اگر  $CL_{cr} < 29$  cc/min < 10 بود، هر ۷۲ ساعت ۱۰ mg.

◀ اگر بیمار تحت همودیالیز بود، هر هفته ۱۰ mg.

در موارد عفونت همزمان هیپاتیت B و HIV، آدفوویر را با دوز ۱۰ mg روزانه

به‌تنهایی می‌توان تجویز کرد.



## نتیجه گیری

علی‌رغم معرفی آلفا-اینترفرون، لامیوودین و آدفوویر در درمان بیماری هپاتیت مزمن B و تأثیر آن‌ها در درصدی از بیماران، باید اذعان کرد که در حال حاضر تا درمان قطعی بیماری هپاتیت مزمن، فاصله‌ای طولانی وجود دارد.

## انتکاویر

این دارو یک آنالوگ گوانوزین می‌باشد که برای درمان عفونت هپاتیت B در بالغین مورد تأیید قرار گرفته است. انتکاویر هم در هپاتیت مزمن HBeAg-مثبت و هم در هپاتیت مزمن HBeAg-منفی مؤثرتر از لامیوودین و آدفوویر است و قادر است HBV DNA را ۷-۱۰ لگاریتم در مینای ۱۰ کاهش دهد. آنچه شایان ذکر می‌باشد، این است که انتکاویر در بیمارانی که نسبت به لامیوودین مقاومند، اثرات کمتری دارد؛ لذا توصیه می‌شود در این افراد از دوز بالاتر دارو استفاده شود.

گرچه مقاومت نسبت به انتکاویر نادر است (یک درصد پس از ۵ سال درمان)، در افرادی که نسبت به لامیوودین مقاومند، این درصد بالا می‌رود (۵۰ درصد پس از ۵ سال درمان).



انتکاویر به‌خوبی تحمل می‌شود و شایع‌ترین عوارض آن عبارتند از: سردرد، عفونت مجاری تنفسی فوقانی، سرفه، دل درد.

گرچه مصرف انتکاویر در حیوانات، خطر ابتلا به آدنوم ریه و کارسینوم هپاتوسلولار را زیاد می‌کند، این افزایش خطر در انسان ثابت نشده است.



دوز انتکاویر در افرادی که نسبت به لامیوودین مقاوم نیستند، ۰/۵ mg روزانه می‌باشد و این در حالی است که در افراد مقاوم به لامیوودین این دوز به ۱ میلی‌گرم روزانه می‌رسد.

دوز انتکاویر در نارسایی کبدی نیاز به تصحیح ندارد، ولی در نارسایی کلیه باید تصحیح دوز صورت گیرد؛ به طوری که:



- ◀ اگر  $CL_{cr} > 50$  cc/min بود، نیاز به تصحیح دوز ندارد.
  - ◀ اگر  $CL_{cr} < 49$  cc/min  $< 30$  بود، یا دوز را  $1/2$  کنید یا فاصله مصرف دارو را ۲ برابر کنید.
  - ◀ اگر  $CL_{cr} < 29$  cc/min  $< 10$  بود، یا دوز را  $1/3$  کنید یا فاصله مصرف دارو را ۳ برابر کنید.
  - ◀ اگر  $CL_{cr} < 10$  cc/min (شامل دیالیز) بود، یا دوز را به  $1/10$  برسانید یا دارو را هر هفته یک بار بدهید.
- در موارد بروز مقاومت به انتکاویر، آدفوویر یا تنوفویر را اضافه نمایید.

## تلیوودین

- این دارو برای درمان هیپاتیت مزمن ناشی از هیپاتیت B مورد تأیید قرار گرفته است؛ اما ذکر موارد زیر در مورد این دارو حائز اهمیت است:
- ◀ گرچه اثر تلیوودین در کاهش سطح HBV DNA بیشتر از لامیوودین است، باید بدانیم که این اثر از نظر آماری معنی دار نیست؛ لذا نمی‌توانیم این دارو را جایگزین لامیوودین کنیم.
  - ◀ در بیمارانی که نسبت به لامیوودین مقاومت، از تلیوودین استفاده نکنید؛ زیرا احتمال مقاومت به این دارو نیز بالاست.
- به واسطه میزان بالای ایجاد مقاومت نسبت به تلیوودین و مقاومت مشترک نسبت به این دارو و لامیوودین، نقش درمان تک‌دارویی با این دارو هنوز مورد سؤال است.

## تنوفویر

- همانند لامیوودین، یک آنالوگ نوکلئوزیدی مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس است که بر علیه هیپاتیت B و HIV مؤثر می‌باشد.
- در بیماران HBeAg-مثبت، که قبلاً تحت درمان دارویی نبوده‌اند، تنوفویر با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه، در کاهش میزان سرمی HBV DNA و طبیعی شدن ALT، بسیار مؤثرتر از آدفوویر به میزان ۱۰ میلی‌گرم روزانه عمل کرده است. به هر حال در مورد اثربخشی دارو بر وضعیت بافت‌شناسی کبدی و



میزان HBeAg Seroconversion، نتایج هر دو دارو مشابه بوده است. در بیماران دچار هیپاتیت مزمن HBeAg-منفی، که قبلاً تحت درمان دارویی نبوده‌اند، تنوفوویر در کاهش HBV DNA سرم بسیار مؤثرتر از آدفوویر عمل کرده است؛ در حالی که اثربخشی دارو در مورد طبیعی شدن AIT سرم و بهبود وضعیت بافت‌شناسی کبد مشابه آدفوویر بوده است. همچنین موانع مقاومت به تنوفوویر متعاقب ۲ سال درمان متوالی با دارو گزارش نشده است.

شایع‌ترین عوارض جانبی دارو عبارتند از: سردرد، نازوفارنژیت، دردپشت، تهوع و خستگی. مصرف تنوفوویر با مسمومیت توبولار کلیوی قابل‌برگشت همراه بوده است. در بیماران با کارکرد کلیوی طبیعی، دارو به‌خوبی تحمل می‌شود و اثری روی عملکرد کلیه ندارد؛ ولی بیماران دارای مشکلات کلیوی زمینه‌ای، در معرض افزایش خطر مسمومیت کلیوی می‌باشند.

در بیماران تحت درمان، باید آزمایش‌های کارکرد کلیه هر ۴ هفته یک بار تا یک سال و بعد از آن هر سه ماه یکبار انجام شوند. در بیماران دچار نارسایی کلیه، دوز دارو باید بر اساس میزان کلیرانس کراتینین تنظیم شود.

مطالعات نشان داده‌اند که تنوفوویر در توقف هیپاتیت B مقاوم به لامیوودین، که نسبت به آدفوویر پاسخ ناکامل داده است، مؤثر می‌باشد، اما در مهار هیپاتیت B مقاوم به آدفوویر تأثیر نسبی دارد؛ بنابراین می‌توان گفت که این دارو با آدفوویر مقاومت متقاطع دارد.

در سیروز ناشی از هیپاتیت B، استفاده از درمان ضدویروسی خوراکی ارجح است. بهتر است در این بیماران آدفوویر و لامیوودین از ابتدا به‌طور توأم استفاده شوند. با این روش هم سطح ویروس سریعتر پایین می‌آید و هم مقاومت دارویی کمتر روی می‌دهد.

در موارد درمان هیپاتیت مزمن B با آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، ۱۲ هفته بعد از شروع درمان باید آزمایش HBV DNA به روش کمی انجام شود. در صورتی که تعداد ویروس به کمتر از ۱ لگاریتم در مبنای ۱۰ کاهش یافته باشد، به معنای عدم پاسخ یا مقاومت اولیه به دارو در نظر گرفته می‌شود؛ در





غیر این صورت درمان باید تا ۲۴ هفته ادامه یابد و سپس ارزیابی مجدد با آزمایش کمی HBV DNA انجام شود.

در مواردی که HBV DNA با روش PCR منفی باشد، به معنای پاسخ کامل در نظر گرفته می‌شود و درمان باید ادامه یابد و هر ۶ ماه یک بار این آزمایش تکرار شود.

در صورتی که HBV DNA به  $2000 - 60$  IU/ml برسد، مقاومت نسبی در نظر گرفته می‌شود و داروی دیگری که مقاومت متقاطع با داروی اولیه نداشته باشد، اضافه می‌گردد و یا باید درمان را ادامه داد و هر ۳ ماه یک بار بیمار را پیگیری کرد.

در صورتی که پاسخ ناکامل باشد، یعنی  $HBV DNA > 2000$  IU/ml، باید داروی مؤثرتر اضافه شود و هر ۳ ماه یک بار آزمایش تکرار گردد.

## پیشگیری

پیشگیری از هپاتیت B به دو صورت فعال و غیرفعال صورت می‌گیرد:

**الف) ایمن‌سازی غیرفعال (پاسیو):** این مورد ایمن‌سازی با تزریق HBIG میسر است. در هر میلی‌لیتر از HBIG،  $100,000$  واحد Anti-HBs وجود دارد؛ لذا اگر بلافاصله پس از تماس با هپاتیت B از ایمونوگلوبولین اختصاصی با تیتراژ بالا بر علیه HBV استفاده شود، می‌توان باعث طولانی‌تر شدن دوره نهفته شد؛ و یا از ابتلا به هپاتیت B جلوگیری کرد. از HBIG برای موارد تماس پری‌ناتال (نوزادانِ مادران HBsAg-مثبت)، تماس جنسی با فرد HBsAg-مثبت، و موارد فرو رفتن اتفاقی سوزن آلوده در پوست کادر درمانی استفاده می‌شود. بهتر است HBIG در ۴۸ ساعت اول پس از تماس مورد استفاده قرار گیرد.

**ب) ایمن‌سازی فعال (اکتیو):** ایمن‌سازی فعال یا واکسیناسیون با استفاده از واکسن هپاتیت B، که بسیار مؤثر و بی‌خطر می‌باشد، از سال ۱۹۸۱ در دنیا معمول شده است. این واکسن حاوی مقادیری از HBsAg خالص شده می‌باشد که یا از پلاسما (واکسن پلاسمایی) و یا به طریق بیوتکنولوژی و استفاده از



پلاسمیدها (واکسن نوترکیب) به دست می‌آید. ایمنی‌زایی این دو واکسن از نظر القای پاسخ ایمنی و عیار آنتی‌بادی تقریباً مشابه یکدیگر است. ایمنی‌زایی واکسن به طور مستقیم به میزان پیدایش Anti-HBs بستگی دارد. کسانی که بعد از واکسیناسیون تیترا Anti-HBs آن‌ها بیش از  $10 \text{ IU/ml}$  است، در مقابل بیماری ۱۰۰ درصد ایمن خواهند بود. میزان تأثیر واکسن در نوزادان مادران HBsAg منفی و بالغین، بیش از ۹۰ درصد است؛ ولی در افراد مسن‌تر از ۶۰ سال تنها در ۷۵ درصد موارد مؤثر خواهد بود. استعمال دخانیات، چاقی، ابتلا به HIV، ابتلا به بیماری‌های مزمن مانند نارسایی کلیه و همودیالیز و یخ زدن واکسن، سبب کاهش پاسخ ایمنی نسبت به واکسن می‌شود. باید توجه داشت در افرادی که به واکسن پاسخ مناسب می‌دهند (تیترا آنتی‌بادی بالاتر از  $10 \text{ IU/ml}$ )، گزارشی دال بر بروز حالت حاد عفونت هپاتیت B وجود ندارد و حتی با وجود کاهش تیترا آنتی‌بادی به مرور زمان، این افراد در مقابل بیماری ایمن باقی می‌مانند. باید توجه داشت که به دلیل باقی ماندن خاطره ایمنی پس از واکسیناسیون به دنبال برخورد مجدد با عفونت هپاتیت B، مجدداً تیترا آنتی‌بادی افزایش خواهد یافت. در حال حاضر توصیه‌ای برای استفاده از واکسن یادآور در جمعیت عمومی وجود ندارد.

روش تزریق واکسن در بزرگسالان و اطفال در ماه‌های ۰ و ۱ و ۶ می‌باشد و میزان مصرفی واکسن نوترکیب در بزرگسالان  $10 \text{ mcg}$  و در اطفال  $5 \text{ mcg}$  است (جدول ۴).

تزریق واکسن در دلتوئید بالغین و در ناحیه خارج ران نوزادان، از تزریق درون سرین‌ها مؤثرتر است.



در نوزادانِ مادران HBeAg-مثبت، مصرف واکسن هپاتیت B و HBIG به صورت همزمان، ۷۹ تا ۹۸ درصد موارد در کنترل عفونت هپاتیت B مؤثر است. مصرف همزمان واکسن و HBIG، تأثیری بر میزان ایمنی‌زایی واکسن ندارد.



**جدول ۴:** پروفیلاکسی در موارد بعد از تماس پری ناتال و تماس جنسی با فرد مبتلا به

**هیپاتیت B**

واکسن		HBIG (ایمونوگلوبولین هیپاتیت B)		نوع تماس
زمان	دوز	زمان	دوز	
کمتر از ۱۲ ساعت از زمان تولد	۰/۵ cc	کمتر از ۱۲ ساعت از زمان تولد	۰/۵ ml	پری ناتال
همزمان با اولین دوز HBIG	۱ cc	کمتر از ۱۴ روز از آخرین تماس	۰/۰۶ ml/kg	جنسی
همزمان با تجویز HBIG، در صورت عدم سابقه واکسیناسیون	۱ cc	کمتر از ۷ روز	۰/۰۶ ml/kg	تماس با ابزار تیز و برنده

در مناطقی که شیوع HBsAg مثبت در جامعه بیش از ۲ درصد است، بررسی وضعیت افراد بزرگسال از نظر عفونت هیپاتیت B، قبل از واکسیناسیون ضروری است.



افرادی که پرخطر تلقی می‌شوند، باید تحت پوشش واکسیناسیون هیپاتیت B قرار گیرند. این افراد عبارتند از: گروه پزشکی (پزشکان، دندان‌پزشکان، پرستاران و ...) بیماران همودیالیزی، هموفیلی و مبتلایان به تالاسمی ماژور، خانواده افراد HBsAg-مثبت و معتادین تزریقی.  
بررسی تیتر Anti-HBs یک تا ۲ ماه پس از انجام واکسیناسیون در این افراد توصیه می‌شود.

**روش برخورد با حوادث منجر به تماس با خون**

به دنبال حوادث منجر به تماس با خون، از جمله ورود سوزن‌های آلوده به دست، و یا پاشیدن خون و ترشحات آلوده به چشم و ... امکان انتقال بیماری وجود



دارد و برخورد مناسب می‌تواند این خطر را کاهش دهد. اگر فرد واکسینه نشده باشد، باید از HBIG و واکسن هپاتیت B استفاده کرد؛ ولی این عمل نمی‌تواند فرد را در مقابل بیماری به طور ۱۰۰ درصد محافظت نماید. جدول ۵ نحوه پیشگیری از ابتلا به بیماری به دنبال تماس با ویروس هپاتیت B را نشان می‌دهد.

### جدول ۵: پیشگیری از هپاتیت B بعد از تماس با ویروس

وضعیت واکسیناسیون فرد	تماس با منبع HBsAg-مثبت	تماس با منبع HBsAg-منفی	تماس با منبع نامشخص
واکسینه نشده	HBIG و شروع دوره واکسیناسیون	شروع واکسیناسیون	شروع واکسیناسیون
واکسینه شده با تیتر آنتی‌بادی مناسب	اقدام خاصی لازم نیست.	اقدام خاصی لازم نیست.	اقدام خاصی لازم نیست.
واکسینه شده با تیتر آنتی‌بادی نامناسب	HBIG و شروع دوره مجدد واکسیناسیون	اقدام خاصی لازم نیست.	اگر احتمال آلودگی زیاد باشد، مثل منبع HBsAg-مثبت اقدام شود.
واکسینه شده با تیتر آنتی‌بادی نامعلوم	بررسی تیتر آنتی‌بادی و تصمیم‌گیری بر اساس آن	اقدام خاصی لازم نیست.	بررسی تیتر آنتی‌بادی و تصمیم‌گیری بر اساس آن
افراد Non-responder که به دو سری کامل واکسیناسیون هپاتیت B پاسخ نداده‌اند.	HBIG و تکرار آن به فاصله ۱ ماه	اقدام خاصی لازم نیست.	اگر احتمال آلودگی زیاد باشد، مثل منبع HBsAg-مثبت اقدام شود.



Baqiyatallah Research Center for  
Gastroenterology and Liver Disease  
مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد  
دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا. ا. علم (مخ)

مختصان  
و  
ویژه پزشکان  
هپاتیت B

## منابع

1. Florian Bihl, Mahnaz Alaei, Francesco Negro. The new EASL guidelines for the management of chronic hepatitis B infection adapted for Swiss physicians, SWISS MED WKLY 2010; 140 (11-12): 154-159
2. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Feb; 2(2): 87-106
3. Wiegand J, van Bömmel F, Berg T. Management of chronic hepatitis B: status and challenges beyond treatment guidelines. Semin Liver Dis. 2010 Nov; 30(4): 361-77. Epub 2010 Oct 19
4. Bhattacharya D, Thio CL. Review of hepatitis B therapeutics. Clin Infect Dis. 2010 Nov 15; 51(10): 1201-8. Epub 2010 Oct 18
5. Rijckborst V, Janssen HL. 8. The Role of Interferon in Hepatitis B Therapy. Curr Hepat Rep. 2010 Nov; 9(4):231-238. Epub 2010 Aug 26.
6. Buster EH, Schalm SW, Janssen HL. Peginterferon for the treatment of chronic hepatitis B in the era of nucleos(t)ide analogues. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008; 22(6): 1093-108.
7. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Luo K, Wang Y, Hadziyannis S, Wolf E, McCloud P, Batrla R, Marcellin P. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology. 2009 Apr; 49(4): 1141-50
8. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jul; 28(2): 167-77. Epub 2008 May 9
9. Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. Minerva Gastroenterol Dietol. 2009 Mar; 55(1): 5-22.
10. Berg T, Marcellin P, Zoulim F, et al. Tenofovir for HBV Patients



- With Suboptimal Responses to Adefovir. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1207-1217
11. McMahon Bj, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern.Med*. 2001; 135: 759-68.
  12. Pramoosinsap C, Sirikulchayanonta V, Busakon W a al. Coinfections with hepatitis G and! or C virus in hepatitis B-related chronic liver disease. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health*. I 999; 741-9.
  13. Pramoolsinsap C. Acute hepatitis A and acquired immunity to hepatitis A virus (HBV) carriers and in HBV or hepatitis C virus-related chronic liver disease sin Thaiiand.J. *Viral Hep* 2000; 7 (Suppl. I): 11-12.
  14. Hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers *Am J GastroenteroI*. 1998; 93: 354-9.
  15. Lcc CM, Lu sN, Changchien CS a et. Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. *Cancer* 1999; 86: 1143-50.
  16. Lau NN, Bain VG. Naomov NV, Smith HM, Alexander GJ, Williams R.Effect of interferon- $\alpha$  on hepatitis B viral antigen expression in primary hepatocyte cutlure.*Hepatology* 1991; 14: 975-9.
  17. Niederau C, Heintges T, Langs S et al. Long-term follow-up ofHBeAg-Positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N.Engl. J. Med* 1996; 334: 1422-7.
  18. Perillo RP, Regenstein FG, Peters MG et al. Prednisolone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. *Ann. Intern. Med*. 1998; 109: 95-100.
  19. Wong DK, Chchung AM, 0 Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha -interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen Positive chronic hepatitis B. A meta -analysis. *Am Intern. Med*.1993; 119:312-23.
  20. Cohard M, Poynard T, Mathurin P, Zarski JP. Prednisolone-interferon



Baqiyatallah Research Center for  
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد  
دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا. (اعظم عجم)

هیپاتیت B  
ویژه پزشکان  
و  
متخصصان

combination in the treatment of chronic hepatitis B direct and indirect meta -analysis *Hepatology* 1994; 20: 1390-8.

21. Zhang X , Zolulim F, Haoersetzer F et al. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B . *J.Med. Virol.* 1996; 48: 8-16.
22. Perrillo R. Tamburro C, Regenstem F et al. Low dose, titratable interferon alpha in decompensated liver disease *Gastroenterology.*1995; 109:908-16.
23. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interteron alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology.* 1997; 26:1021-5.
24. Lok ASF Chung HT; Liu VW, Ma OC Long-term follow -up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alpha, *Gastroenterology* 1993;105: 1833-8
25. Brunetto M R, Giarin M Saracco G et al. Hepatitis B virus unable to secrete antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 105: 845-50.
26. Hoofnagle, JH, DiBiscogtie AM, Drug therapy, The treatment of chronic viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1997;336: 34750.
27. Hoofnagle J H, Peters M, Mutten K D et at. Rondonized, controlled trial of recombinant human  $\alpha$ -IFN in patiocots with chronic hepatitis B .*Gastroenterology* 1998: 95: 1318-25.
28. Lok ASF, Wu PC. Lai CL et al: A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B.*Gastroenterology.* 1992; 102: 20 91-7.
29. Liaw YF. Current therapeutic trends in therapy for chronic viral hepatitis. *J.Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 12: S346-53.
30. Liaw YF, Lin SM, Chen TJ, Chinen RN, Sheen IS, Chu CM. Beneficial effect of prednisolone withdrawal followed by human



- Lymphoblastoid interferon on the treatment of chronic type B hepatitis in Asians; a randomised controlled trial. *J Hepatol.* 1994; 20: 175-8-
31. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF, Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 971. 5.
  32. Mazzella G, Saracco G, Festi D et al. Long -term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Ann. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 2246-50.
  33. Lau DT, Everhart J , Kleiner DE et al. Long-term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alpha. *Gastroenterology.* 1997; 113: 1660-7.
  34. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Encharht JE, DiBisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Am Intern. Med.* 1991; 114:629-34.
  35. Lok ASF. Antiviral therapy for the Asian patient with chronic hepatitis B . *Semin Liver Dis.* 1993; 13: 360-5.
  36. Fattovich G, McIntyre G, Thursz M et al. Hepatitis B virus precore/core variation and interferon therapy. *Hepatology.* 1995;22: 1355-62.
  37. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alpha. *Hepatology.* 1997; 26: 1338-42.
  38. Brunetto MR, Oliver F, Koehler M, Zahm. F Effect of interferon  $\alpha$  on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort stud. *Lancet* 1998; 351: 1535-9.
  39. Carreno V, Marcelin P, Hadziyannis S et al. Retreatment of chronic hepatitis B e antigen-positive patients with recombinant interferon alpha-2a. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30:277.82.
  40. Schiff E, Cianciara J, Kowdley K et al!. Durability of HBeAg seroconversion after lamivudine mono therapy in controlled phase II





Baqiyatallah Research Center for  
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد  
دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (الاعلم امج)

هپاتیت B  
ویژه پزشکان  
و  
متخصصان

and III trials [abstract]. *Hepatology*. 1998;28: 163A.

41. Colacino IM, Staschko KA. The identification and development of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Prog. Drug Res.*1998; 50: 259-322.
42. Lai CL Ching C, Tung K et al. Lamivudine is effective in suppress in hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1997;25: 241-4.
43. Ben An Z Shmueli D, Mor E, shapira Z, Tur-Kaspa R. Beneficial effect of lamivudine in recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Transplantation*. 1997 ; 63: 393
44. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ et al. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Cl, Pharmacokinet* 1999; 36: 41-60
45. Boni C, Bertoletti A, Penna A et al Lamivudine treatment can restore T-cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J. Clin Invest*. 1998; 102:968 72.
46. Schalm S, HGeatheote J, Cianciare J, Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: A randomized trial *Gut* 2000;46: 502-8.
47. Liaw YF, Leung NW, Chang T T et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*. 2000; 119: 172 80.
48. Chang TF lai CI Liaw YF et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years (Abstract). *Antiviral Ther*. 2000; 5 (Suppl. T).
49. Hadziyannis SJ, Papartheodoridis GV, Dimou E et al. Effects of extended lamivudine mono therapy in patients with hepatitis B e Antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000; 32: 847-51.
50. Lau DT ,Khokhar F, Doo E et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology*. 2000; 32: 828 34.
51. Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K et al. Histological changes in liver



- biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatoigy*. 1999; 30: 743 8.
52. Lai CL, Yuen MI; Cheng C C et al. An open comparative study of lamivudine and famciclovir in the treatment of chronic hepatitis B infection (Abstract). *Hepatoigy*. 1998; 28: 318 A.
53. Dienstag J I, Schiff E R, Wrighr YI, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl. J Mad*. 1999; 341: 1256-63
54. Chren RN , Liaw YI, Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group Pretherapy alanine amino-transferase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1999; 30: 770-4.
55. Lai CI, Chinen RN, Leung NWY et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B: Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1998;339: 61-8.
56. Honkoop P, deMan RA, Niesters H. Quantitaive assessment of hepatitis B DNA during a 24-week course of lamivudine therapy. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 697-8.
57. Mason WS. Cullen J, Saputelli Jet al. Characterization of the antiviral effect of 2-carbodeoxy-guanosine in ducks chronically infeeted with duck hepatitis B virus. *Hepatology* 1994; 19: 308411.
58. Schiff E, Karayakein S, Grimm I et a1. A placebo controlled study of Lamivudine and interferon alpha-2b in interferon therapy. *Hepatology*. 1998; 28: 388A.
59. SchiffE, Cianciara J, Karayalcin S et al. Durable HBeAg and HBsAg seroconversion after lamivudine for chronic hepatitis B (Abstract) *J.Hepatol*. 2000, 32 (SuppI2): 99A.
60. Song BC, Suh DJ, Lee HC et al. Seroconversion after lamivudine treatment is not durable in patients with chronic hepatitis B from Korea. *Hepatology*. 2000; 32: 803-6.
61. Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M et al. Extended lamivudine



Baqiyatallah Research Center for  
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد  
دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا. (اعلام امج)

هیپاتیت B  
ویژه پزشکان  
و  
متخصصان

- retreatment for chronic hepatitis B Maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy. *Hepatology*. 1999; 30: 1082-7.
62. Leung NW, Lai CL, Chang T T et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*. 2001; 33: 1527-32.
63. Cjamg T, Lai C. Loaw Y. Emjamced JBeAg sronconversion rates in Chinese patients on lamivudine. *Hepatology*. 1999; 28: 420A.
64. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence ofYMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J. Infect Dis*. 1999; 180: 1757-62.
65. Schiff ER, Heathcore J, Dienstag JL et al. Improvements in liver histology and cirrhosis with extended lamivudine therapy (Abstract). *Hepatology* 2000; 32 : 296A.
66. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effective analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17: 409-27.
67. Perrillo RP, SchiffER, Dienstag JL et al. Lamivudine for suppression of viral replication in patients with decompensated chronic hepatitis B (Abstract). *Hepatology*. 1999; 30: 561A.
68. Lau DT, Doo E, Park Y et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology*. 1999; 30: 546-9.
69. Farrell Gc. Immunosuppression and reactivation of hepatitis B in the lamivudine era: Opportunities of prevetion and exploitation. *J. Gastroenterol*. 1999; 14: 741-4.
70. Vileneuveur JP, Condreray LD, Willems B et al. Lamivudine teatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000; 31: 207 -21.
71. Fontana RJ, Keefe EB, Han S et al. Prevention of recurrent hepatitis B infection following liver transplantation: expereince in 112 North American patients (abstract). *Hepatology*. 1999; 30: 562A.



Baqiyatallah Research Center for  
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد  
دانشگاه علوم پزشکی بقیة الله (عج)

هپاتیت B

دوره پریشکن

9

متخصصان

72. Perrillo R, Schiff E, Dienstag J. Lamivudine for suppression of viral replication on patients with decompensated chronic hepatitis B. *Hepatology*.1999; 28: 301 A.
73. Keefe E: End stage liver disease and liver transplantation: role of lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *J. Med Vrol*. 2000; 61: 403-8.
74. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology*. 1999; 29: 1581-6.
75. Nery JR, Weppter D, Rodriguez M et al. Efficacy of lamivudine in controlling hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 1998;65: 1615 -21.
76. Manno M, Camma C, schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology*. 2004; 127: 763.
77. Papatheodoridis GV, Hadzigannis SJ. Review article: current management of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 25-37.
78. Sali SH, Ahmadzad ASL M, Alavian SM. Interferon-alpha (PDFeron B) in treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B; preliminary report. *Hepatitis Monthly*. 2004;4: 17-19.