

هیپاتیت‌های ویروسی

دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر زینب ملک‌زاده

هیپاتیت‌های ویروسی، یکی از پنج عامل عفونی مرگ زودرس انسان در سطح جهان هستند. هر سال حداقل یک میلیون نفر از جمعیت جهان در اثر هیپاتیت‌های ویروسی، تلف می‌شوند. در دو دهه‌ی آخر قرن بیستم، به یمن پیشرفت‌های سریع علمی، این ویروس‌ها بهتر و دقیق‌تر شناسایی شدند، عوارض و عواقب هیپاتیت‌ها آشکار شد، داروهای مؤثر در درمان هیپاتیت‌ها تولید گشت و اطلاع‌رسانی صحیح به مردم درباره‌ی روش‌های انتقال و چگونگی جلوگیری از این بیماری‌ها انجام گرفت. همچنین، واکسن‌های بسیار مؤثری برای پیشگیری از بعضی هیپاتیت‌ها، کشف شد. پیش‌بینی می‌شود که در دهه‌های اول قرن بیست و یکم، تحول چشمگیر و قابل توجهی در درمان و پیشگیری از این بیماری‌ها، به‌خصوص با استفاده از روش‌های مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی به‌وجود آید. بروز هیپاتیت‌های ویروسی در ایران بسیار شایع‌تر از کشورهای غربی است زیرا ایران هم مانند سایر کشورهای منطقه، جزء مناطق با شیوع بالا است که در ادامه در قسمت اپیدمیولوژی هیپاتیت در ایران، بیشتر به آن اشاره خواهد شد. در این گفتار ابتدا به کلیات همه‌گیری‌شناختی هیپاتیت‌های ویروسی پرداخته می‌شود و سپس به طور گسترده‌تر درباره‌ی هیپاتیت B، که مهم‌ترین نوع این هیپاتیت‌ها در ایران است، بحث می‌گردد.

انواع هیپاتیت‌های ویروسی

تا کنون پنج نوع ویروس هیپاتیت شناسایی شده است که شامل انواع A، B، C، D و E هستند. ویروس‌های شناخته شده عمدتاً از دسته‌ی «RNA ویروس‌ها» هستند و فقط نوع B از خانواده‌ی «DNA ویروس‌ها» است. ویروس‌های A و E بدون پوشش^۱ هستند و از طریق مدفوعی - دهانی منتقل می‌شوند و در بدن انسان فقط در کبد تکثیر می‌یابند. این دو ویروس، فقط هیپاتیت حاد را ایجاد می‌کنند و مزمن نمی‌شوند. البته ویروس هیپاتیت E دارای چهار ژنوتایپ است و ژنوتایپ‌های ۳ و ۴ آن قادر به ایجاد هیپاتیت مزمن نیز می‌باشند. انواع B و C دارای پوشش^۲ هستند و از طریق خون و مشتقات آن به انسان منتقل می‌شوند و علاوه بر هیپاتیت حاد، باعث ایجاد هیپاتیت مزمن نیز می‌شوند. تکثیر خارج از کبد به ویژه در گلبول‌های سفید تک‌هسته‌ای، برای هیپاتیت‌های B و C ثابت شده است. هیپاتیت نوع D همیشه همراه با هیپاتیت B اتفاق می‌افتد و ویروس عامل آن به تنهایی نمی‌تواند بیماری ایجاد نماید.

¹ Non Enveloped

² Enveloped

دوره نهفتگی

دوره‌ی کمون هپاتیت A حدود ۱۵ تا ۵۰ روز، هپاتیت B ۴۰ تا ۱۸۰ روز، هپاتیت C ۴۵ روز و هپاتیت E ۱۵ تا ۶۰ روز است.

سیر طبیعی

هپاتیت ویروسی یک بیماری عفونی سیستمیک محسوب می‌شود که به دلیل تمرکز ویروس‌ها در کبد، علائم بالینی، بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی ناشی از تخریب بافت کبد از تظاهرات بارز آن است. از نظر بالینی سه تابلوی مشخص آن عبارتند از: ۱- حاد^۱ ۲- برق‌آسا^۲ ۳- مزمن^۳.

هپاتیت حاد

در بزرگسالان ایرانی، شایع‌ترین علت هپاتیت حاد ویروسی، هپاتیت B است. این موضوع به‌خصوص به دلیل این واقعیت است که اکثر قریب به اتفاق ایرانیان تا قبل از سن ۳۳ سالگی به هپاتیت A مبتلا شده و ایمنی مادام‌العمری را کسب نموده‌اند. در مرتبه‌ی بعدی ویروس HAV به‌خصوص در بزرگسالان جوان و HEV در مناطق اندمی اهمیت بالایی دارند. در اروپا و آمریکای شمالی HAV حتی در بزرگسالان، شایع‌ترین علت هپاتیت حاد ویروسی محسوب می‌شود. ویروس HCV به‌ندرت به صورت حاد ظاهر می‌کند. در اکثر موارد هپاتیت حاد بدون یرقان^۴ با علائم بالینی خفیف در حد سرماخوردگی ایجاد می‌شود و در بسیاری از بیماران، عفونت حاد تشخیص داده نمی‌شود. در نوع A و E نزدیک به ۱۰۰٪ بیماران، در HBV ۹۰٪ و در HCV ۲۰٪ بیماران خودبخود بهبود می‌یابند. آنگاه ویروس از بدن انسان پاک می‌شود و ایمنی اکتسابی حاصل می‌گردد. در کمتر از ۱/۳ بیماران با هپاتیت حاد پس از چند روز تب و بی‌اشتهایی، یرقان و علائم بالینی دیگر از جمله درد ناحیه‌ی ربع فوقانی راست شکم، ادرار تیره، تهوع و استفراغ، خارش، بی‌حالی، زرد شدن سفیدی چشم و سستی و درد مفاصل ظهور می‌کند. این علائم در هپاتیت نوع A حداکثر ۲ هفته طول می‌کشد و اکثر قریب به اتفاق بیماران به طور کامل و برای همیشه بهبود می‌یابند. هپاتیت نوع E در اکثر مبتلایان، ایجاد یرقان می‌کند و احتمال ایجاد کلستاز شدید وجود دارد ولی ژنوتایپ ۱ و ۲ آن هیچ وقت مزمن نمی‌گردد و در اغلب بیماران، خودبخود بهبودی حاصل می‌شود.

در هپاتیت حاد نوع B ممکن است بیماری (به‌خصوص یرقان) حتی تا ۱۲ هفته به طول بیانجامد ولی ۹۵٪ بیماران به‌طور کامل بهبود می‌یابند و ویروس را از بدن خود پاک می‌کنند. در بیمارانی که پس از ابتلا به HBV یرقان پیدا می‌کنند احتمال مزمن شدن بیماری به مراتب کمتر از بیمارانی است که بدون علامت هستند و این همان حادثه‌ای است که معمولاً در سنین کمتر از پنج سال و در زمینه بعضی از نقایص ایمنی، رخ می‌دهد، به گونه

¹ Acute

² Fulminant

³ Chronic

⁴ Unicteric

ای که بیماری در اغلب موارد، سیر بدون علامتی را طی می‌کند و نهایتاً به شکل مزمن، تظاهر می‌نماید. فقط یک سوم بیماران علائم یک‌بار را ظاهر می‌کنند و بقیه یا علائم مشابه آنفلوآنزا دارند یا بدون علامت هستند. در دوره‌ی کمون علاوه بر علائم مذکور، در افراد سیگاری تنفر از سیگار ایجاد می‌شود. یرقان اغلب در ۱۰ روز اول شروع علائم پرودرومال ایجاد می‌شود و ممکن است ۳-۱ ماه باقی بماند. در معاینه‌ی فیزیکی علاوه بر یرقان، حساسیت خفیف در لمس کبد و هیپاتومگالی خفیف به همراه تب خفیف و در % ۵-۱۵ موارد، بزرگی طحال^۱، دیده می‌شود. اغلب بزرگی خفیف غدد لنفاوی، اریتم پالمار و علامت Spider nevi ممکن است دیده شود.

هنگام بیماری، یک سوم افراد بدون علامت، یک سوم افراد با یرقان و یک سوم افراد با علائم شبه آنفلوآنزا^۲ هستند. یک درصد افراد بعد از عفونت حاد HBV، دچار هیپاتیت برق‌آسا می‌شوند و % ۵ به هیپاتیت مزمن مبتلا می‌گردند. لازم به تاکید است که سیر بعدی هیپاتیت B بستگی کاملی به سن ابتلاء دارد، به طوری که در سنین قبل از پنج سالگی، در % ۹۰ موارد، به صورت بدون علامت، تظاهر نموده و سیر مزمنی را طی می‌کند ولی در سنین بعد، معمولاً در % ۹۰ موارد، به شکل حاد و گاهی برق‌آسا تظاهر نموده و احتمال مزمن شدن آن کمتر از % ۱۰ می‌باشد. هیپاتیت C به ندرت به صورت حاد تشخیص داده می‌شود و در اکثر قریب به اتفاق موارد، تشخیص آن وقتی میسر می‌گردد که بیماری قبلاً مزمن شده است. در جدول ۱ ارتباط میان ویروس‌های هیپاتیت و بروز هیپاتیت حاد در ایران نشان داده شده است.

جدول ۱- ارتباط میان ویروس‌های هیپاتیت و بروز هیپاتیت حاد در ایران

ویروس هیپاتیت A	مهمترین علت هیپاتیت حاد در سنین کودکی در ایران
ویروس هیپاتیت B	مهمترین علت هیپاتیت حاد در سنین بزرگسالی
ویروس هیپاتیت C	ندرتاً هیپاتیت حاد ایجاد می‌کند.
ویروس هیپاتیت E	یکی از علل اصلی هیپاتیت حاد در مناطق اندمیک با بهداشت پایین.

هیپاتیت برق‌آسا

وقتی هیپاتیت ویروسی شدید باشد و طی ۸-۲ هفته پس از شروع بیماری باعث اغمای کبدی گردد، هیپاتیت را نوع برق‌آسا یا Fulminant می‌نامند و در زمانی که نارسایی کبدی بین ۲۴-۸ هفته پس از شروع بیماری رخ دهد، هیپاتیت را نوع Sub-fulminant می‌نامند. مهم‌ترین و شایع‌ترین علت هیپاتیت فولمینانت در ایران، ویروس HBV است. در HEV احتمال هیپاتیت فولمینانت در دوران بارداری، بیشتر است و در ۱۰ تا ۲۵ درصد زنان حامله‌ای که در سه ماهه‌ی سوم دچار عفونت HEV می‌شوند، به شکل فولمینانت همراه با آنسفالوپاتی و نارسایی

¹ Splenomegaly

² Flu-like

کبد تظاهر می‌یابد.

هپاتیت نوع D، اگر به صورت عفونت همزمان با HBV باشد، اغلب خودبخود بهبود می‌یابد و احتمال بروز هپاتیت فولمینانت کم است ولی وقتی به صورت Super-infection روی HBV سوار شود، احتمال فولمینانت شدن بیشتر است. در برخی از نقاط جهان به علت ابتلا به عفونت HDV، بیش از یک سوم بیماران ناقل HBV، با هپاتیت فولمینانت مراجعه می‌کنند. ویروس نوع C در ژاپن به عنوان یکی از علل هپاتیت فولمینانت مطرح شده ولی در اروپا و آمریکا و ایران به ندرت به عنوان عامل هپاتیت برق‌آسا گزارش گردیده است. از نظر بالینی هرگاه در بیماری که با هپاتیت حاد ویروسی تحت معالجه است، علائمی از قبیل تهوع و استفراغ مستمر، خواب‌آلودگی، یرقان شدید، خونریزی و تب ظاهر شود، باید احتمال هپاتیت برق‌آسا در نظر گرفته شود. یافته‌های آزمایشگاهی مثل لوکوسیتوز و طولانی شدن زمان پروترومبین (PT بیشتر از ۱۷ ثانیه) نیز نشاندهنده‌ی قریب الوقوع بودن حالت فولمینانت است که منجر به اغمای کبدی می‌گردد.

در کشورهای غربی با وجود بررسی‌های دقیق، علت ۲۰-۴۰٪ بیماران با هپاتیت فولمینانت، نامشخص است. در کشور ما مهم‌ترین علت هپاتیت فولمینانت در بزرگسالان، هپاتیت نوع B است. برخی مطالعات در کشورهای جهان سوم نشان داده است که HBV یکی از علل مهم هپاتیت‌های فولمینانت با علت نامعلوم است که برای تشخیص قطعی آن احتیاج به انجام آزمایش HBV DNA در سرم است. به همین دلیل حتی با وجود منفی بودن HBs Ag^۱ در سرم بیمار ایرانی با هپاتیت فولمینانت، باید احتمال HBV را در نظر گرفت و در صورت مثبت شدن HBV DNA، به بررسی و مراقبت از سایر اعضای خانواده اقدام نمود.

همان‌طور که گفته شد ویروس HBV مهم‌ترین عامل هپاتیت فولمینانت در ایران است. در این بیماران گاهی علائمی مثل خونریزی‌های ممتد به علت اختلال انعقادی و کاهش پیشرونده‌ی اندازه‌ی کبد دیده می‌شود. باید توجه شود که در اثر کاهش شدید هپاتوسیت‌ها، HBs Ag ممکن است غیرقابل اندازه‌گیری شود و سطوح آمینوترانسفرازهای سرم، ممکن است کاهش یابد. مرگ‌ومیر هپاتیت فولمینانت بیشتر از ۸۰٪ است و تنها درمان آن پیوند کبد به صورت اورژانسی است. اما باید در نظر داشت که پس از پیوند کبد موفق در هپاتیت B فولمینانت، عود HBV در کبد پیوندی به ندرت اتفاق می‌افتد.

هپاتیت مزمن

ویروس‌های نوع A و E بیماری مزمن ایجاد نمی‌کنند. مهم‌ترین علل هپاتیت مزمن ویروسی HBV و HCV است. HDV نیز دارای اهمیت است ولی ویروس آن فقط در افرادی ایجاد هپاتیت می‌کند که همزمان یا قبلاً (با سازوکار Super-infection) به ویروس نوع B هم مبتلا شده باشند.

هپاتیت مزمن B به مواردی اطلاق می‌شود که ویروس به مدت بیش از شش ماه پس از فاز حاد در بدن باقی بماند. در این بیماران احتمال پاک شدن خودبخودی HBs Ag تنها ۱-۲٪ در سال است. احتمال مزمن شدن عفونت HBV

^۱ Hepatitis B Surface Antigen

سن ابتلای فرد مرتبط است. کمتر از ۵٪ بزرگسالان با عفونت حاد HBV به سمت ازمایز پیش می‌روند. اما ۹۰٪ افرادی که در سنین کمتر از ۵ سالگی آلوده می‌شوند، دچار هیپاتیت B مزمن می‌گردند. شانس ازمایز هیپاتیت در مردان، قدری بیشتر از زنان است. عوامل مستعدکننده‌ی بیماران مبتلا به HBV برای مزمن شدن در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲- عوامل مستعدکننده‌ی ایجاد بیماری مزمن در بیماران مبتلا به HBV

۱	سن نوزادی
۲	جنس مرد
۳	نژاد سیاه و زرد
۴	زمینه‌های ژنتیکی مثلاً فنوتیپ‌های خاصی از MHC
۵	عفونت خفیف و بدون علامت HBV
۶	نوع ویروس و حجم زیاد Inoculum
۷	ضعیف بودن سیستم ایمنی یا مهار آن توسط داروهای ضدایمنی

درجه‌ی فعالیت بیماری باید توسط آزمایش‌های بافتی و مرحله‌بندی^۱ مشخص شود. مبتلایان به بیماری مزمن، اغلب بدون علامت یا با علائم غیراختصاصی مثل خستگی تظاهر می‌کنند. در موارد پیشرفته، علائم سیروز و عدم جبران کبدی مثل پرفشاری پورت^۲، آسیت، خونریزی‌های واریزی، آنسفالوپاتی کبدی، و نقایص کلیوی و کبدی-کلیوی و سرطان سلول‌های کبدی^۳ ممکن است بروز نماید. سرطان سلول‌های کبدی، مهم‌ترین مشکل در عفونت مزمن HBV است. تمام ناقلان مزمن سالیانه باید پیگیری شوند و یا ترجیحاً توسط آلفا‌فتوپروتئین یا اولتراسونوگرافی بررسی گردند.

حدود ۵٪ از مردم جهان مبتلا به هیپاتیت B مزمن هستند. این عفونت شایع‌ترین عفونت ویروسی مزمن شناخته شده‌ی بشر است. هرچند آخرین آمار سازمان جهانی بهداشت که در سال ۲۰۱۵ منتشر شده است حاکی از آن است که حدود ۲۴۰ میلیون مورد عفونت مزمن ناشی از ویروس هیپاتیت B در سطح جهان وجود دارد ولی زمانی که این رقم به ۳۵۰ میلیون نفر می‌رسید، پیش‌بینی شده بود که ۴۰ میلیون نفر آنان به علت سیروز کبدی و ۶۰ میلیون نفر به علت سرطان سلول‌های کبدی فوت نمایند. در کشورهای غربی مثل آمریکا، HBV علت ۲۵٪ از موارد هیپاتیت مزمن محسوب می‌شود. در حالی که در ایران ۸۰-۷۰ درصد از موارد هیپاتیت مزمن توسط این ویروس ایجاد می‌گردد. هیپاتیت B مزمن اغلب، بیماری خفیف و اکثراً بدون علامت است به نحوی که ۵۰٪ بیماران بدون علائم مهم قبلی برای اولین بار با بیماری پیشرفته‌ی کبدی، آسیت، بزرگی طحال و خونریزی از واریس مری مراجعه می‌کنند و سابقه‌ای از یرقان قبلی و بیماری کبدی ندارند. بیش از ۴۵٪ افراد جوان و سالمی که به هیپاتیت

¹ Staging

² Portal hypertension

³ Hepatocellular carcinoma

حاد B مبتلا می‌شوند به خصوص وقتی بیماری شدید باشد، بهبودی کامل می‌یابند و ویروس را از خون خود پاک می‌کنند. این افراد پاسخ ایمنی مناسبی به عفونت با HBV داشته‌اند و سپس سیستم ایمنی، سلول‌های کبدی مبتلا به HBV را از بین می‌برد و ویروس دفع می‌شود.

جدول ۳- علل هپاتیت‌های مزمن

هپاتیت مزمن غیر صفراوی
HBV
HCV
HBV + HCV یا HBV + HDV
اتوایمیون
دارویی
الکلی
استئاتوهپاتیت غیرالکلی
بیماری‌های وراثتی و متابولیک
سایر موارد
هپاتیت مزمن صفراوی
سیروز صفراوی اولیه PBC
کولانژیت اسکروزان اولیه PSC
کولانژیت اتوایمیون
سایر موارد

افرادی که پس از عفونت با این ویروس پاسخ ایمنی مناسبی نداشته باشند، بیماری خفیف و یا بدون علامتی دارند و ویروس به طور کامل از سلول‌های کبدی دفع نمی‌شود، در نتیجه مبتلا به هپاتیت مزمن می‌شوند. نوزادان متولد شده از مادران HBe Ag+، پس از ابتلا به این ویروس در ۹۰-۸۰٪ موارد نمی‌توانند ویروس را دفع کنند و مبتلا به هپاتیت B مزمن می‌شوند. در ابتدا آن را تحمل می‌نمایند^۱ و با وجود HBV-DNA+ در خون، آنزیم‌های کبدی و بیوپسی کبد نزدیک به طبیعی دارند ولی در سنین بلوغ، آنزیم‌های کبدی بالا می‌رود و سیستم ایمنی تلاش می‌کند تا کبد را از ویروس پاک نماید^۲. در نتیجه ممکن است هپاتیت مزمن و نهایتاً سیروز کبدی یا سرطان سلول‌های کبدی در سنین بالاتر به وجود آید. بیماران مبتلا به لوسمی، نارسایی کلیوی، ایدز، بیماران پیوندی، و نیز

¹ Immune Tolerance

² Immune Clearance

مصرف‌کنندگان داروهای مهارکننده‌ی سیستم ایمنی پس از تماس و عفونت با HBV با احتمال بیشتری به سمت حالت مزمن پیشرفت می‌نمایند. در جدول ۳، سیاهه‌ای از علت‌های هیپاتیت‌های مزمن نشان داده شده است. برآورد میزان تقریبی از جمعیت با سن بیشتر از ۲۵ سال در ایران که به ویروس‌های هیپاتیت A، B، C و D مبتلا هستند یا ناقل مزمن می‌باشند در جدول ۴ آمده است.

جدول ۴- برآورد میزان تقریبی افراد مبتلا به هیپاتیت، با سن بیشتر از ۲۵ سال در ایران

افراد دچار عفونت	افراد ناقل
هیپاتیت A	۹۰٪
هیپاتیت B	۲٪ تا دو دهه قبل و کمتر از ۱٪ در حال حاضر
هیپاتیت C	۱٪ / ۳٪ <
هیپاتیت D	۲۰٪ افرادی که HBs Ag مثبت دارند / ۱۰٪ افرادی که HBs Ag مثبت دارند

مکانیسم آسیب سلول‌های کبد

در هیپاتیت نوع A، B و C، آسیب و نکروز سلول‌های کبدی در اثر فعالیت سیستم ایمنی به خصوص ایمنی سلولی ایجاد می‌شود و ویروس‌ها مستقیماً نقش مهمی در تخریب سلول‌های کبد ندارند. در هیپاتیت نوع D، E و B پس از پیوند کبد ممکن است علاوه بر مکانیسم ایمنی، ویروس‌ها مستقیماً در نکروز کبدی نقش داشته باشند. در هیپاتیت نوع B، ویروس پس از ورود به داخل سلول‌های کبدی باعث تولید آنتی‌ژن‌های مختلف ویروسی می‌گردد. برخی از آنها به خصوص HBC Ag در سطح سلول و به صورت بسیار نزدیک با پروتئین HLA-I ظاهر می‌شوند. این موضوع باعث تحریک لنفوسیت‌های نوع CD8 می‌شود، به طوری که این لنفوسیت‌ها با چسبیدن به مجموعه‌ی HBCAg و پروتئین HLA-I باعث نکروز سلول‌های کبدی می‌شوند. به صورت کامل‌تر، پس از ورود ویروس به هیپاتوسیت، ویروس بدون پوشش می‌شود. هسته‌ی ویروس وارد هسته‌ی هیپاتوسیت می‌گردد و با سازوکار نسخه برداری^۱ و ترجمه^۲ تکثیر می‌گردد و در جریان تکثیر، مقدار زیادی HBs Ag اضافی تولید می‌گردد که همراه با ویروس کامل HBV از هیپاتوسیت خارج شده، به جریان خون راه می‌یابد. همزمان سلول‌های T helper تولید شده علیه ویروس، باعث فعال شدن B cell و ترشح ایمونوگلوبولین علیه ویروس و لنفوسیت نوع T، CD4 Class II، و سیتوکین‌های مختلف می‌شود و نیز موجب فعال شدن لنفوسیت‌های CD8 می‌گردد که بر روی هیپاتوسیت‌های حاوی ویروس اثر مستقیم تخریبی دارند. مجموعه‌ی واکنش‌های مذکور در نهایت موجب آپتوز^۳ هیپاتوسیت‌ها می‌شود.

¹ Transcription

² Translation

³ Apoptosis

ویروس هپاتیت B یک ویروس غیرسایتوپاتیک است که می‌تواند به سمت بیماری شدید و مرحله نهایی^۱ کبدی پیشرفت کند و ایجاد عفونت حاد هپاتیت، سیروز و سرطان سلول‌های کبدی نماید. پاکسازی موفق ویروس با واکنش‌های پیچیده‌ای میان ویروس و سیستم ایمنی فرد اتفاق می‌افتد.

روش‌های تشخیص بیماری

بیماران ممکن است با علائم خستگی، بی‌حالی، بزرگی طحال و یرقان مراجعه کنند ولی در اغلب آنها تا مدتی طولانی پس از شروع بیماری علامتی ظاهر نمی‌شود و ممکن است به صورت اتفاقی، اختلال در آزمایش‌های کبد، یا وجود یکی از مارکرهای HBV در سرولوژی به خصوص HBs Ag در هنگام اهدای خون توجه پزشک را به بیماری جلب نماید. در افراد با علائم شبه آنفلوآنزا یا افراد بدون علامت، تمایل بیشتری به مزمن شدن وجود دارد. در دوره‌ی قبل از شروع یرقان (پرودرومال) علائمی مثل Serum sickness like syndrome را در ۱۰-۲۰٪ بیماران داریم. بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، تب درجه‌ی پایین، میالژی و خستگی‌پذیری زودرس اغلب اتفاق می‌افتد. مشکلات خارج کبدی هم ممکن است، گزارش شود. گاهی درد ربع فوقانی یا وسط شکم و احساس بوی بد یا طعم ناگوار ممکن است وجود داشته باشد. در حدود ۱٪-۵٪ موارد حاد، ممکن است برق‌آسا شود که علائمی از قبیل خواب‌آلودگی و استوپر^۲ را دارند.

بهترین روش جهت تشخیص قطعی بیماری انجام سرولوژی برای HBe Ag، HBs Ag، HBe Ab و در صورت لزوم Anti HBs Ab، HBC Ab، و اندازه‌گیری HBV DNA با روش PCR است. انجام بیوپسی کبد در بیماران مبتلا برای بررسی شدت بیماری و تعیین پیش‌آگهی آن ضروری است و باید در تفسیر و بررسی آن با روش جدید و بر اساس علت، شدت التهاب، و شدت فیبروز کبدی، بیماری را درجه‌بندی کرد و با روش Knod II مجموعه‌ی یافته‌های پاتولوژی را بر اساس شاخص فعالیت کبدی (HAI)^۳ و به صورت عددی^۴ مشخص نمود (جدول ۵) و تشخیص نهایی را بر اساس تقسیم‌بندی جدید یا ذکر علت هپاتیت مزمن بیان کرد (جدول ۶).

جدول ۵- رابطه‌ی بین درجه‌بندی شاخص فعالیت کبدی و تشخیص در هپاتیت مزمن

HAI	بیوپسی هپاتیت
۱-۳	در حد طبیعی (بسیار خفیف)
۴-۸	خفیف
۹-۱۲	متوسط
۱۳-۱۸	شدید

¹ End stage

² Stupor

³ Hepatic Activity Index

⁴ Score

روش انتقال

ویروس HBV مشابه ویروس HIV و HCV از طریق خون و مشتقات آن منتقل می‌شود. در کشورهایی از جهان که این ویروس هایپیراندمی است (مانند چین)، روش انتقال عمودی از مادر به کودک مهمترین شیوهی سرایت بیماری است و پس از آن انتقال افقی به ویژه از کودک به کودک و بین اعضای خانواده نقش مهمی دارد. در حالی که در کشورهای اروپای غربی و آمریکا، انتقال از راه جنسی مهمترین شیوهی سرایت محسوب می‌شود. تماس اتفاقی با سوزن طبی در پرسنل گروه پزشکی، همودیالیز، سوراخ نمودن گوش و بینی و نیز تماس با مخاط و ترشحات مخاطی ناقلان HBV، از جمله روش‌های دیگر انتقال محسوب می‌شوند. البته در بیش از ۳۰٪ بیماران هیچ گونه عامل خطری را برای انتقال نمی‌توان پیدا نمود. HBV در خون، بزاق، مایع منی، ترشحات واژینال، شیر، اشک، و ادرار فرد آلوده موجود است. ویروس می‌تواند خارج از بدن نیز زنده بماند و در تماس با مایعات آلوده منتقل شود. فعالیت جنسی به خصوص در افراد Heterosexual و تزریق با سرنگ آلوده، بیشترین علت گسترش HBV در نقاط با شیوع پایین است. انتقال عمودی در کشورهای آسیای دور بسیار شایع است. ریسک انتقال در زمانی که بار ویروسی در ناحیهی واژن بالا باشد، بیشتر است. احتمال انتقال جنسی در مورد هیپاتیت B تنها یا همراه با HDV به میزان زیاد و در مورد HAV، HCV، و HEV به میزان کم است. عفونت HBV به شکل پیش از تولد^۱ در ۲۰-۵٪ نوزادان متولد شده از مادران HBe Ag- و در ۹۰-۷۰٪ نوزادان متولد شده از مادران HBe Ag+ دیده می‌شود.

جدول ۶- درجه‌بندی التهاب کبد (HAI) در هیپاتیت مزمن

امتیاز	درجه‌بندی التهاب
۰ - ۱۰	Bridging نکرóz التهاب خارج فضای پورت نفوذ نموده و با یا بدون
۰ - ۴	نکرóz التهاب بین لوبول
۰ - ۴	التهاب محدود به فضای پورت

هیپاتیت حاد B در سه ماهه‌ی سوم بارداری با انتقال بالای HBV در حول و حوش زایمان به نوزاد همراه است. اما اغلب عفونت‌های پیش از تولد در نوزادان متولد شده از مادران با عفونت مزمن HBV اتفاق می‌افتد. انتقال داخل رحمی می‌تواند اتفاق بیفتد اما کمتر از ۲٪ از موارد انتقال پیش از تولد را شامل می‌شود. انتقال عفونت در اوایل دوران کودکی به شکل افقی به خصوص در صحرای آفریقا، آلاسکا، و کشورهای مدیترانه اتفاق می‌افتد که بر عکس آسیا، انتقال عمودی در آنها چندان شایع نیست.

شیوع کمتر HBe Ag+ در مادران علت انتقال کمتر پیش از تولد است. هرچند در سنین ۱۰ سالگی، ۹۰٪

^۱ Perinatal

جامعه‌ی روستایی در صحرای آفریقا، تماس قبلی با HBV را داشته‌اند، در این جمعیت HBe Ag زودتر از آسیایی‌ها ناپدید می‌شود و در سنین باروری، اغلب HBe Ag- هستند. این تفاوت در روش انتقال، احتمالاً به علت ژنوتیپ خاص موجود در هر منطقه است.

اپیدمیولوژی هپاتیت در جهان و ایران

A هپاتیت

هپاتیت A یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عفونی در کشورهای جهان سوم است و البته از معضلات بهداشتی جهان نیز به شمار می‌رود. ایران نیز مانند سایر کشورهای آسیایی و خاورمیانه، از مناطقی است که شیوع این بیماری در آن بسیار بالا گزارش شده است. تقریباً اکثر کودکان کشورهای در حال توسعه تا سن ده سالگی به این بیماری مبتلا می‌شوند و مصونیت پیدا می‌کنند. هپاتیت A یک بیماری عفونی قابل سرایت است که هنوز در بسیاری از کشورهای جهان سوم بیماری آندمی شناخته می‌شود. البته در بعضی از کشورها، افزایش سطح بهداشت و بهبود استانداردهای سلامت، اپیدمیولوژی عفونت با هپاتیت A را تغییر داده است.

در جوامع غربی، مانند اروپای غربی و شمال آمریکا که دارای سطح بهداشتی بالا هستند، اغلب افراد بزرگسال علیه این ویروس فاقد آنتی‌بادی هستند. بنابراین، بخش قابل توجهی از جمعیت این کشورها در صورت تماس، مستعد ابتلا به این ویروس هستند. بررسی سرواپیدمیولوژی به عمل آمده درخون دهنندگان داوطلب در ایران در سال ۱۳۷۲ نشان داده است که بیش از ۹۵٪ ایرانیان با سن بالاتر از ۳۵ سال دارای آنتی‌بادی IgG HAV علیه هپاتیت A هستند. بنابراین، در سنین کودکی و نوجوانی بیشترین عفونت با ویروس نوع A در ایران اتفاق می‌افتد و در بزرگسالان این پدیده کمتر دیده می‌شود. به تدریج که آب آشامیدنی سالم و دفع بهداشتی زباله و فاضلاب در کشورها فراهم گردد، سن ابتلا به این بیماری بالاتر می‌رود. در این صورت ممکن است واکسیناسیون آن در آینده ضرورت پیدا نماید. در شرایط کنونی چون ابتلا به هپاتیت A در افرادی که ناقل ویروس هپاتیت B یا C هستند، می‌تواند بسیار خطرناک باشد، واکسیناسیون ناقلان و مبتلایان به هپاتیت B و C علیه هپاتیت A توصیه می‌گردد. هپاتیت A در تمام فصول سال دیده می‌شود ولی در اواخر پاییز و اوایل زمستان از شیوع بیشتری برخوردار است. هرچند در مناطق گرمسیری الگوی فصلی واضحی برای این بیماری وجود ندارد.

از آنجایی که افزایش سن ابتلا به این بیماری با افزایش خطر مرگ ناشی از آن همراه است، جوامع توسعه یافته به منظور کاهش این خطر از روش‌های ایمن‌سازی مانند واکسیناسیون استفاده می‌کنند و استراتژی استفاده از واکسن و ایمونوگلوبولین در این کشورها برای پیشگیری، امری پذیرفته شده است.

در کشور ما نیز با توجه به افزایش سطح بهداشت جامعه و امکان کاهش سطح ایمنی طبیعی افراد در مقابل این بیماری، احتمال لزوم استفاده از واکسیناسیون در بعضی مناطق مطرح است. بررسی این موضوع و تعیین استراتژی استفاده از واکسیناسیون نیازمند اطلاع دقیق از میزان شیوع این بیماری در نواحی مختلف کشور است. از آنجایی که تعداد مطالعاتی که در کشور ما در مورد هپاتیت A و شیوع آن انجام شده، بسیار اندک است و هیچ کدام از آن‌ها به طور جامع و بر اساس جمعیت طرح‌ریزی نشده است، آمار دقیقی از میزان شیوع این بیماری به طوری که

قابل تعمیم به کل جامعه باشد در دست نداریم. بر این اساس و با توجه به نیاز فوق، مطالعه‌ای برای اولین بار در سه منطقه‌ی مختلف جغرافیایی در ایران بر روی جمعیت عمومی در مورد شیوع هیپاتیت A و E توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران و سازمان انتقال خون کشور انجام شد که نتایج کلی آن در مورد هیپاتیت A در جدول ۷ آمده است (داده‌های منتشر نشده).

جدول ۷- شیوع هیپاتیت A در مناطق مختلف ایران

منطقه‌ی جغرافیایی	شیوع هیپاتیت A (درصد)
تهران	۸۵/۳
گلستان	۹۹/۹
بندرعباس	۹۳/۷

در مورد هیپاتیت A، واکسن‌های مؤثری وجود دارد. البته آنتی‌بادی ضد ویروس (Anti HAV Ab)، به صورت طبیعی از مادر به جنین منتقل می‌شود که برای مدت ۶ ماه در بدن نوزاد باقی می‌ماند. این گونه آنتی‌بادی‌های مادری توانایی مهار پاسخ ایمنی در نوزادان واکسینه شده با واکسن‌های غیرفعال هیپاتیت A را دارند. لازم به ذکر است که در تحقیقات انجام شده در ایران بر روی این ویروس هیچ تفاوتی بین جنس مرد و زن از نظر شیوع بیماری نبود و هیچ تفاوتی نیز بین گروه‌های سنی کودکان از لحاظ شیوع گزارش نشده است. طبق گزارش‌ها در منطقه‌ی ما، ایمنی‌زایی کامل در میان بزرگسالان بالای ۳۰ سال وجود دارد.

اغلب مطالعات نشان می‌دهد که ۱۰۰٪ Seroconversion (به شکل میزان $Ab < 20 \text{ mIU/mL}$ اندازه‌گیری شده توسط ELISA) بعد از اولین دوره‌ی واکسیناسیون در بزرگسالان و کودکان ایجاد می‌شود. میزان آنتی‌بادی ایجاد شده با واکسن HAV بسیار بیشتر از میزان ایجاد شده با دوزهای پیشگیری‌کننده ایمونوگلوبولین است. با واکسن، تست مثبت سرم با رادیوایمونیونواسی ۷۳٪ بعد از دو هفته، ۱۰۰٪ در ۵ هفته و ۱۰۰٪ در ۲۴ هفته است. نتایج مقایسه‌ای در ایمونوگلوبولین، ۱۰۰٪ در یک هفته، ۱۰٪ در ۱۲ هفته و صفر در ۲۰ هفته است. با تغییر اپیدمیولوژی بیماری، عفونت HAV در موارد زیر شایع است:

۱. بزرگسالانی که به صورت طبیعی در کودکی ایمنی نسبت به بیماری را کسب نکرده‌اند.
۲. بزرگسالانی با نقص فاکتورهای انعقادی یا بیماری مزمن کبدی
۳. مردان همجنس‌باز
۴. افرادی که با مواد آلوده به هیپاتیت A یا ویروس HAV کار می‌کنند.
۵. سفر به مناطق با شیوع بالا
۶. عفونت HIV

در کشورهای غربی، هیپاتیت A به وسیله‌ی تماس‌های خانوادگی در ۲۴٪ موارد، مهدکودک‌ها در ۱۸٪ افراد

همجنسباز در ۱۱٪ موارد، در مسافرت به مناطق بومی در ۴٪ موارد، و در معتادان تزریقی در ۲٪ موارد انتقال می‌یابد.

البته لازم به ذکر است که ایمنسازی فعال با واکسن در کشورهای پیشرفته، به‌خصوص در موارد مسافرت به مناطق بومی، با موفقیت زیادی همراه بوده است. در کشورهای در حال پیشرفت که بیشتر کودکان در سنین پایین دچار عفونت ناشی از HAV می‌شوند و به دنبال آن ایمنی همیشگی کسب می‌نمایند، اگر قرار باشد تزریق واکسن هپاتیت A به اندازه‌ی عفونت طبیعی از این ویروس موثر واقع نشود و دریافت‌کنندگان این واکسن در سنین بالاتر، در مقابل موارد بالینی بیماری، حساس باقی بمانند و سرانجام به شکل‌های با علامت بالینی بیماری مبتلا گردند، مصرف این واکسن اقدام صحیحی به نظر نمی‌رسد. بنابراین، در این گونه کشورها که کنترل هپاتیت A در مقایسه با سایر بیماری‌های عفونی، از الویت چندانی برخوردار نیست و واکسیناسیون یادآور نیز ممکن است میسر نباشد، در حال حاضر مصرف این واکسن توصیه نمی‌شود و باید به اقدام‌های پیشگیری کننده‌ی فعلی اکتفا نمود.

هپاتیت E

هپاتیت E، نوعی بیماری ویروسی قابل انتقال از طریق آب‌های آلوده است که هرچند سابقه‌ی دیرینه دارد، اما ویروس آن به تازگی در سال ۱۹۸۰ شناخته شده است. علی‌رغم این‌که هیچ‌گونه تشابه ژنومی و پادتنی بین این ویروس و عامل هپاتیت A وجود ندارد، این بیماری در صورتی که ناشی از ژنوتایپ‌های ۱ و ۲ باشد تشابه همه‌گیری‌شناختی زیادی با هپاتیت A دارد. به طوری که در محدوده‌ی جغرافیایی وسیعی که آسیا، خاورمیانه، آفریقای شمالی و مرکزی و آمریکای مرکزی را در بر می‌گیرد، وقوع اپیدمی‌های این بیماری گزارش شده است. این اپیدمی‌ها، به دنبال آلودگی آب‌های آشامیدنی رخ می‌دهد.

شیوع این ویروس با بررسی سرواپیدمیولوژیک در کشورهای در حال توسعه بین ۱۰-۳۵٪ گزارش شده است ولی در برخی گزارش‌ها به عنوان یکی از شایع‌ترین انواع هپاتیت حاد در بزرگسالان کشورهای جهان سوم مورد توجه قرار گرفته است. ویروس نوع E، به عنوان عامل اپیدمی ناشی از آلودگی آب آشامیدنی یا فاضلاب در کشورهای جهان سوم شناخته شده است.

با وجود این‌که ژنوتایپ‌های ۱ و ۲ این ویروس، باعث ایجاد حالت مزمن نمی‌شود، میزان موارد نارسایی برق‌آسای کبد ناشی از آن بیش از هپاتیت A و B است و بیشتر در زنان باردار و کسانی که سابقه‌ی بیماری کبدی دارند، رخ می‌دهد.

شیوع Anti HEV Ab در کشورهای پیشرفته ۰/۵-۲۵ درصد است و بیشتر، ناشی از ژنوتایپ‌های ۳ و ۴ ویروس است که ارتباطی به بارداری انسان ندارد و احتمال مزمن شدن آن نیز وجود دارد. ضمناً یکی از عوامل خطرزای بیماری در این کشورها سفر به مناطق آندمی است اما در غیاب مسافرت هم، امکان ابتلا به بیماری در این کشورها وجود دارد. در اپیدمی‌های عفونت، دوره‌ی کمون حداکثر ۴۰ روز است و شدت بیماری با افزایش سن، افزایش می‌یابد.

میزان ابتلا در کشورهای غربی بسیار پایین است. در ایران نیز تا کنون اپیدمی بیماری در غرب و جنوب غرب

کشور گزارش شده است که مهمترین آن اپیدمی این ویروس در کرمانشاه در سال ۱۳۷۰ و همزمان با آن در فریدون‌شهر اصفهان گزارش شد.

در حقیقت منبع هپاتیت ویروسی E ناشی از ژنوتایپ‌های ۱ و ۲، مصرف آب آلوده است در حالی که منبع آلودگی ناشی از سروتایپ‌های ۳ و ۴ را حیوانات و مخصوصاً خوک، تشکیل می‌دهد و سپس ویروس آن از رودی انسان و حیوان دفع می‌شود و می‌تواند به شکل تک‌گیر^۱ هم ایجاد بیماری نماید اما اغلب باعث اپیدمی‌های بزرگ می‌شود. انتقال ثانویه هپاتیت E نادر است. بر اساس یافته‌ها، HEV در بدن طیف وسیعی از حیوانات وجود دارد. بیشتر تحقیقات روی این ویروس در مورد شیوع آن انجام شده است و تعداد کمی از تحقیقات بر روی ژنوم ویروس است. روش اصلی جلوگیری از بیماری، بهبود و اصلاح وضعیت آب و در صورت امکان واکسیناسیون است. ممکن است هپاتیت E در مناطقی مثل ژاپن از طریق غذا (مصرف گوشت خوک) نیز منتقل شود.

اختلال کارکرد کبد به شکل حاد و برق آسا در هپاتیت E، به ویژه در زنان باردار، شایع است و به ندرت در مردان ایجاد می‌شود اما در ژاپن موارد هپاتیت E فولمینانت در مردان مسن به خصوص در همراهی با هپاتیت A گزارش شده است. بیماری زمینه‌ای و مزمن کبدی و مصرف زیاد از حد الکل، عامل‌های خطرزای فولمینانت شدن بیماری هستند. از موارد دیگر مصرف زیاد و سنگین استامینوفن هم ذکر شده است. اما در هپاتیت E عواملی مانند بار ویروسی، قدرت بیماری‌زایی آن، محیط، و پاسخ ایمنی میزبان به عفونت نیز مطرح است.

دو فرم از ویروس هپاتیت E شناخته شده است:

- Classical Hepatitis E
- Atypical Hepatitis E

انواع تک‌گیر هپاتیت E نیز مانند انواع آندمی می‌توانند باعث هپاتیت برق‌آسا شوند. HEV در بسیاری از مناطق آسیا، آفریقا و جنوب و مرکز آمریکا باعث ایجاد هپاتیت ویروسی می‌شود. ویروانس و ویروس‌های تایپ ۱ و ۲ در زنان باردار، به مراتب بیشتر است و در صورتی که در سه ماهه سوم بارداری، ایجاد شود ممکن است باعث سقط، مرده زایی و مرگ مادران گردد. هرچند میزان مرگ هپاتیت E، ۴٪-۵٪ است ولی در زنان باردار، ۲۵-۱۵٪ می‌باشد. در ضمن در افرادی که به علت شغل خود با حیوانات وحشی سر و کار دارند، ریسک بالاتری برای ابتلا به HEV ناشی از ژنوتایپ‌های ۳ و ۴ وجود دارد که معمولاً ارتباطی به دوران بارداری ندارد، به صورت تک‌گیر، ایجاد می‌شود و ممکن است سیر مزمنی را طی نماید.

سیر بیماری هپاتیت E اغلب ملایم و خودمحدود شونده است و ظرف ۶-۱ هفته بهبود می‌یابد. بیماری به شکل حمله‌ی حاد هپاتیت در میان افراد جوان و به خصوص بیماری جدی و شدید در زمان بارداری، ایجاد می‌شود. انتقال انسان به انسان ناشایع است ولی روش انتقال مادر به فرزند (با نقش محدود این انتقال در گسترش بیماری) گزارش شده است.

از لحاظ اپیدمیولوژی در ایران براساس نتایج حدود بیست مطالعه پراکنده‌ای که در سطح کشور، انجام شده است

^۱ Sporadic

متوسط شیوع سرمی آن در حدود ۷/۸ می‌باشد و در مبتلایان به HIV/AIDS حدود دو برابر این رقم بوده است. عوامل خطرزا برای عفونت شامل سن و سطح تحصیلات پایین است. شیوع آن با افزایش سن، افزایش می‌یابد و نیز افراد با تحصیل کمتر، ریسک بالاتری برای ابتلا دارند. میزان بالای آنتی‌بادی مثبت سرم، در میان خون‌دهندگان مرد با آندمی بودن HEV در ایران قابل مقایسه است. این در حالی است که مطالعات قبلی در ترکیه و پاکستان، که از کشورهای مجاور ایران هستند، مقادیر متفاوتی از میزان شیوع این بیماری را بین ۱۰-۳۵٪ گزارش می‌کنند. با توجه به اینکه در مورد شیوع هپاتیت E نیز مانند هپاتیت A آمار دقیقی در ایران در دست نبود، مطالعه در مورد شیوع هپاتیت E نیز در سه منطقه‌ی مختلف جغرافیایی در جمعیت عمومی انجام شد. نتایج در جدول ۸ آمده است که میانگین آن منطبق بر میانگین سایر مطالعات در سطح کشور، می‌باشد. با توجه به میزان بالای مرگ ناشی از این بیماری در زنان باردار و خطر عوارض جنینی، و با توجه به اینکه این بیماری درمان دارویی ندارد، لزوم استفاده از روش‌های پیشگیری در مقابل بیماری مطرح می‌شود. در حال حاضر تنها راه مؤثر و شناخته شده برای پیشگیری از هپاتیت E، مدرنیزه کردن سیستم آب و فاضلاب و آموزش افراد در زمینه‌ی رعایت بهداشت فردی و عمومی و استفاده از راه‌های محافظت از بیماری در افرادی که به مناطق با بروز بالا سفر می‌کنند، است. یکی از راه‌های پیشگیری، واکسیناسیون است که در کشور چین در سطح وسیعی انجام گردیده و در بیش از یکصد هزار نفری که به مقدار سه دوز، مصرف شده است بیش از ۹۰٪ علیه ژنوتایپ ۴، مؤثر بوده است. اثربخشی استفاده از ایمونوگلوبولین و اینترفرون نیز در حال بررسی است.

جدول ۸- شیوع هپاتیت E در ایران

منطقه‌ی جغرافیایی	شیوع هپاتیت E (درصد)
تهران	۷/۴
گلستان	۱۱/۸
بندرعباس	۴/۵

به طور خلاصه، HEV به سه فرم (ORFs) و ۴ ژنوتیپ وجود دارد و یک ویروس بدون پوشش است. ژنوتیپ ۱، ایجادکننده‌ی بیشتر بیماری‌های انسانی که بیشتر باعث ایجاد همه‌گیری‌های ناشی از آلودگی آب می‌شود و مرگ بالایی در دوران بارداری، به بار می‌آورد، ژنوتیپ ۲، به صورت نادر وجود دارد و دارای همان ویژگی‌های ژنوتایپ ۱ است. ژنوتیپ‌های ۳ و ۴ ایجادکننده‌ی بیماری در حیوانات هستند و به عنوان یک بیماری مشترک بین حیوانات و انسان، مطرح می‌باشند. این ژنوتایپ‌ها بیشتر باعث ایجاد موارد انفرادی بیماری می‌شوند و در زمینه‌های خاصی ممکن است منجر به هپاتیت مزمن نیز شوند ولی ویروانس آنها در زنان باردار، بیش از افراد دیگر نمی‌باشد. همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد، واکسن هپاتیت E که از کارآیی بالایی برخوردار است در کشور چین، تولید و در سطح وسیعی مصرف شده است ولی هنوز ابهامات یا محدودیت‌هایی در مورد آن وجود دارد. به طوری که میزان

تاثیر و سلامت این واکسن در سنین کمتر از ۱۶ سالگی و بیشتر از ۶۵ سالگی، مشخص نبوده و در خصوص زنان باردار نیز اطلاعات محدودی وجود دارد.

هیپاتیت D

هیپاتیت D فقط در بیمارانی که قبلاً عفونت HBV داشته و یا ویروس عامل آن به طور همزمان با ویروس عامل هیپاتیت B وارد بدن می‌شود، ایجاد می‌گردد و در ایران نیز از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار است. بین ۳-۴٪ از ناقلان سالم HBs Ag و نزدیک به ۵۰٪ از بیماران مبتلا به سیروز کبدی در ایران آنتی‌بادی علیه این ویروس را در خون خود دارند.

HDV ممکن است در هر سنی اتفاق بیفتد ولی اغلب در مردان بالغ دیده می‌شود و طبق تحقیقات انجام شده ژنوتیپ I آن شایع است. با گذشت زمان بعضی بیماران، HDV RNA یا ناقل بدون علامت می‌شوند. اما بخش قابل توجهی از افراد مبتلا، با سیروز کبدی مراجعه می‌کنند. در افراد مبتلا به سرطان سلول‌های کبدی، نیز احتمال وقوع آن بسیار بالاست.

عامل‌های خطرزای مهم ابتلا به هیپاتیت D عبارتند از:

۱. جراحی تهاجمی
۲. ارتباط جنسی
۳. اعتیاد تزریقی

اما اعتیاد تزریقی، مهمترین روش انتقال بیماری به خصوص در ایران است.

در کل کشورهای خاورمیانه، این عفونت انتشار بالایی دارد. در میان این کشورها در تحقیقات انجام شده، فقط لبنان ریسک آندمی بودن پایین دارد و البته این میزان نسبت به ۲۰ سال پیش بسیار کاهش داشته است. تمام مبتلایان به هیپاتیت B قبل از هر اقدام درمانی باید از لحاظ HDV بررسی شوند. وخیم شدن حال بیمار مبتلا به هیپاتیت B می‌تواند به علت اضافه شدن عفونت هیپاتیت D باشد. هیپاتیت D به شکل‌های Co-Infection یا Super-Infection می‌تواند با هیپاتیت B ایجاد شود و باعث ایجاد یک پاسخ آنتی‌بادی قوی در بدن گردد که تا سال‌ها باقی می‌ماند. اضافه شدن عفونت هیپاتیت D روی هیپاتیت B (Super infection)، ۹۰٪ موارد ریسک مزمن شدن هیپاتیت D را دارد. HDV باعث اثر قوی مهاری روی تکثیر HBV می‌شود. گاهی اوقات حتی HBV DNA غیرقابل اندازه‌گیری می‌شود.

بر اساس مطالعات موجود، بیش از ۹۰٪ ناقلان مزمن HBV با HDV آلوده می‌شوند. ۵۰٪ ایرانی‌های سیروتیک، Anti HDV+ هستند. در ایران ۲/۴-۱۴٪ افراد سالم که ناقل HBs Ag هستند، آلودگی با HDV را دارند. در کل شیوع هیپاتیت D در جهان در حدود ۲۰ میلیون نفر است. ۱۵-۵۰٪ از بیماران HBV، شاخص‌های سرمی Co-infection هیپاتیت D را دارند.

HDV سه ژنوتیپ و ۲ ساب‌تایپ دارد. ژنوتیپ D₁ گسترش جهانی دارد اما بقیه‌ی ژنوتیپ‌ها محدوده‌ی جغرافیایی خاص خود را دارند. واکسیناسیون علیه هیپاتیت B، مهم‌ترین روش پیشگیری از عفونت ویروس هیپاتیت D است.

در بیماران با بیماری غیرفعال، پاسخ ایمنی سلولی و سیتوتوکسی سلول‌های T وجود دارد که این پاسخ در بیماران با بیماری فعال وجود ندارد. نقش پاسخ ایمنی سلولی در آسیب کبد در طول دوره‌ی حاد ثابت نشده است. در بیماران مبتلا به HBV، واکسیناسیون علیه بیماری باعث پاسخ بهتر سلول‌های T و سلول‌های B می‌شود و به نظر می‌رسد در جلوگیری از گسترش جهانی HDV مؤثر باشد. بر اساس بعضی از مطالعات، واکسیناسیون فقط باعث تحریک سیستم ایمنی فرد برای مقابله با بیماری می‌شود و از ابتلای به آن جلوگیری نمی‌کند.

هیپاتیت C

براساس آمارهای سازمان جهانی بهداشت تا پایان سال ۲۰۱۵ حدود ۱۵۰-۱۳۰ میلیون نفر در سطح جهان، آلوده به ویروس هیپاتیت C بوده و موارد مرگ سالانه ناشی از بیماری کبدی حاصل را حدود ۵۰۰ هزار مورد، اعلام کرده‌اند. در آمریکا شیوع Anti HCV+، ۳/۹ میلیون نفر یا ۱/۸٪ و HCV RNA+، ۲/۷ میلیون نفر یا ۱/۴٪ است. HCV شایع‌ترین علت هیپاتیت مزمن، سیروز کبدی و سرطان سلول‌های کبدی در آمریکای شمالی، اروپای غربی، و ژاپن است و مهم‌ترین دلیل برای پیوند کبد در آمریکا نیز، هیپاتیت C است. هیپاتیت C در ایران علت کمتر از ۱۰٪ از هیپاتیت‌های مزمن یا سیروز کبدی محسوب می‌شود و همچنین، مهم‌ترین و شایع‌ترین علت هیپاتیت مزمن و سیروز کبدی در گروه بیماری‌های خاص (تالاسمی، نارسایی مزمن کلیه با همودیالیز، و هموفیلی) در ایران است (جدول ۹). با وجود این، هیپاتیت C در ایران به مراتب شیوع کمتری نسبت به هیپاتیت B دارد. فقط ۰/۳٪ از خون‌دهندگان داوطلب تهرانی (در مقایسه با ۴٪ مصری، ۲/۲٪ ژاپنی و ۱/۴٪ آفریقایی) و کمتر از ۱۰٪ از بیماران با هیپاتیت مزمن یا سیروز کبدی، آنتی‌بادی مثبت علیه HCV در سرم خود دارند. در بسیاری از کشورهای پیشرفته شیوع هیپاتیت C کمتر از ۲-۱٪ و در کشورهای آسیایی شیوع آن ۶/۱٪ در ویتنام و ۵/۶٪ در تایلند است. در میان کشورهای آسیایی، مغولستان دارای شیوع بالای HCV Ab+ و HBs Ag+ است. به نظر می‌رسد در کل جمعیت ایران، این میزان زیر ۱٪ باشد که کمتر از کشورهای منطقه است. دلیل آن ممکن است عدم استفاده از سرنگ مشترک برای تزریق مواد مخدر، برنامه‌ریزی سریعتر برای انتقال خون سالم و بکارگیری روش‌های تشخیصی قبل از تزریق خون باشد. بالاترین میزان شیوع عفونت HCV در ایران در خون‌دهندگان داوطلب استان سیستان و بلوچستان و کمترین آن در استان فارس است (۱/۵ در مقابل ۰/۲ درصد).

جدول ۹- برآورد میزان تقریبی عفونت با هیپاتیت C در گروه بیماری‌های خاص

بیماری	عفونت با هیپاتیت C (درصد)
هموفیلی و بیماری‌های مشابه	۷۰
معتادان تزریقی	۴۰
تالاسمی	۳۰
نارسایی مزمن کلیه و همودیالیز	۲۰

تابلوهای بالینی هیپاتیت C متفاوت است و از عفونت خفیف بدون علامت تا سیروز، پرفشاری پرتال و افت عملکرد کبدی، متفاوت می‌باشد. هیپاتیت C در میان ویروس‌های هپاتوتروپیک از لحاظ توانایی ازمان بیماری و نتایج متفاوت بیماری منحصر به فرد است. عواملی مثل پاسخ ایمنی، شرح حال بیمار و پاسخ به درمان در بیماری مزمن هیپاتیت C و سایر بیماری‌های کبدی، پاسخ‌های متفاوت اشخاص را ایجاد می‌کنند. آخرین گزارش‌ها حاکی از آن است که پلی‌مورفیسم ژنی در انسان با فیبروز کبدی، فعالیت‌های اکسیدان و پاسخ ایمنی با مکانیسم‌های دفاعی ضدویروسی، ممکن است در پیشرفت روند ازمان بیماری مؤثر باشد.

در ایران طبق تحقیقات انجام شده، شیوع هیپاتیت C در میان زندانیان معتاد تزریقی حدود ۸۰٪ (۷۸/۱٪) و بین معتادان تزریقی غیرزندان (مرد و زن) ۳۰/۶٪ است. زندانی بودن، خطر ابتلا به عفونت هیپاتیت C را ۹ برابر می‌کند. در مردان هم شیوع هیپاتیت C بیش از ۴ برابر زنان است. در مطالعات انجام شده، زیر نوع غالب در ایران 1a و 3a بود که مانند استرالیا، انگلستان، و اسکاتلند است (جدول ۱۰).

جدول ۱۰- ژنوتیپ‌های HCV در ایران

ژنوتیپ HCV	تعداد (درصد)
1a	۵۹ (۴۷٪)
1b	۱۰ (۸٪)
2b	۱ (۰/۸٪)
3a	۴۵ (۳۶٪)
۴	۹ (۷٪)
قابل طبقه‌بندی ^۱	۱۲۴
غیر قابل طبقه‌بندی ^۲	۳۷
جمع کل	۱۶۱

۴۵-۸۵٪ موارد عفونت هیپاتیت C دچار حالت مزمن می‌شود و ۲۰٪ آنها در نهایت به سمت سیروز کبدی یا سرطان کبد پیشرفت می‌کنند. پیشرفت به سمت سیروز در ۲۰-۳۰٪ افراد پس از گذشت ۱۵-۱۰ سال از بیماری، صورت می‌گیرد و سرطان سلول‌های کبدی با شیوع ۴٪ در سال در بیماران سیروزی اتفاق می‌افتد.

عامل‌هایی که باعث پاکسازی ویروس در عفونت حاد HCV می‌شوند، عبارتند از سن بیشتر از ۲۰ سال، جنس زن، نژاد سفید، عدم وجود عفونت HIV در معتادان تزریقی، وجود علائم و نشانه‌های عفونت حاد هیپاتیت مانند یرقان. در برخورد با بیماری که به طور اتفاقی متوجه مثبت بودن HCV Ab در سرم خود می‌شود و همزمان آزمون ریبا

¹ Typeable

² Untypeable

هم مثبت می‌شود، در صورتی که علائم بالینی مثل طحال بزرگ یا یافته‌های آزمایشگاهی آنزیم‌های کبدی (AST و ALT) بالا داشته باشد، بررسی HCV RNA، بیوپسی کبد، و درمان طبی ضروری است. در صورتی که بدون علائم بالینی و همراه با آنزیم‌های کبدی معمولی، HVC Ab مثبت ولی PCR برای HCV RNA منفی باشد، ابتدا باید احتمال کاذب بودن HCV Ab مثبت را که در برخی بیماری‌های خودایمنی اتفاق می‌افتد، را رد کرد. در صورتی که علاوه بر HCV Ab، آزمون PCR نیز برای HCV RNA مثبت باشد (حتی وقتی آنزیم‌های کبدی طبیعی باشند)، بیوپسی کبد ضروری است. آن‌گاه بر اساس نتیجه‌ی بیوپسی برای درمان طبی تصمیم‌گیری می‌شود. پزشکان عمومی باید پس از تشخیص هپاتیت C، بیمار را برای بررسی بیشتر و درمان به متخصص داخلی ارجاع دهند. متخصصان داخلی نیز در پیگیری و درمان این بیماران باید از مشاوره و پشتیبانی مراکز دانشگاهی و پزشکان با تجربه‌ی بیشتر در درمان این بیماران استفاده نمایند.

در ایران تعداد کل ناقلان HCV در بین افراد معمولی جامعه بین ۱۸۰ تا ۲۰۰ هزار نفر پیش‌بینی می‌شوند که اکثر قریب به اتفاق آنها از بیماری خود اطلاعی ندارند. این افراد منبع انتشار این ویروس در جامعه هستند. اقدام‌هایی که می‌تواند در پیشگیری از شیوع بیشتر این بیماری در جامعه کمک کند (با توجه به عدم وجود واکسن برای این ویروس)، آموزش رعایت اصول بهداشت فردی به آحاد مردم است. همچنین در افرادی که پس از اهدای خون یا به صورت اتفاقی بیماری آنها کشف می‌شوند، علاوه بر بررسی و درمان، باید آموزش دقیق رعایت اصول بهداشت فردی و خانوادگی نیز به آنها داده شود. آموزش روش‌های انتقال ویروس HCV، که مشابه ویروس HBV و HIV است، می‌تواند بسیار موثر واقع شود. همچنین نزدیک به ده‌هزار نفر از افراد مبتلا به تالاسمی، درمانی در سطح کشور مورد بررسی و معالجه قرار گیرند و به صورت گروهی آموزش مخصوص برای رعایت بهداشت فردی و خانوادگی به آنها داده شود.

هرچند تا کنون واکسنی برای پیشگیری از بروز هپاتیت C تولید نشده و تاثیر ایمونوگلوبولین هم به اثبات نرسیده است ولی بیماری مزمن را می‌توان با داروهای ضدویروسی موجود، با موفقیت نزدیک به ۹۰٪ درمان کرد و از وقوع سیروز و سرطان سلول‌های کبدی، پیشگیری نمود.

هپاتیت B

برای اولین بار دکتر بلومبرگ و همکاران در سال ۱۹۶۵ در فیلادلفیای آمریکا موفق به کشف اتفاقی HBs Ag در سرم فردی از بومیان استرالیایی که به هموفیلی مبتلا بود، گردیدند. این کشف تصادفی باعث شروع مطالعات وسیعی شد که به شناخت کامل HBV در سال‌های بعد منجر شد و ۱۲ سال بعد دکتر بلومبرگ در سال ۱۹۷۷ مخترع به دریافت جایزه‌ی نوبل پزشکی شد.

عفونت ناشی از هپاتیت B یک مشکل جهانی بهداشتی است. در کل دنیا در حدود ۲ میلیارد نفر از مردم جهان به

آن مبتلا هستند و هم اکنون در سطح جهان بیش از ۲۴۰ میلیون نفر از هیپاتیت B مزمن (CHB)^۱، رنج می‌برند و اکثر آن‌ها در آسیای جنوب شرقی زندگی می‌کنند. ۴۵٪ کل جمعیت جهان، در مناطق با شیوع بالا زندگی می‌کنند. مهاجرت از بخش‌های با شیوع بالا به مناطق با شیوع پایین باعث افزایش شیوع بیماری در این مناطق می‌شود. در حقیقت HBV عامل ۸۰-۶۰٪ موارد سرطان اولیه‌ی کبد در جهان و یکی از سه علت مرگ در آسیا و آفریقا است.

مناطق با شیوع پایین و زیر ۲٪ شامل اروپای شمالی و غربی، شمال آمریکا، استرالیا، و بخش‌هایی از جنوب آمریکای جنوبی است. آسیای جنوب شرقی، آفریقا، آمازون، بخش‌هایی از خاورمیانه، و مدیترانه، مناطق با شیوع بالا با میزان ناقلان بیشتر از ۸٪ هستند. ژاپن، هند، بخش‌های مرکزی آسیا و خاور میانه، اروپای شرقی و جنوبی و آمریکای جنوبی با شیوع متوسط و با میزان ۲-۷٪ HBs Ag+ است. طبق تحقیقات، مناطق با شیوع بالای عفونت HBV، از نظر HCC هم شیوع بالایی دارند. ناقلان ویروس منبع اصلی انتشار آن در جامعه هستند و هر سال حداقل هشتصد هزار نفر در اثر ابتلا به این ویروس و عوارض آن، در جهان تلف می‌شوند. ایران از لحاظ شیوع HBV در وضعیت متوسط قرار دارد. طی تحقیقات ایرانی که تا دو دهه قبل منتشر شده است در حدود ۲۲-۳۷٪ جمعیت کلی در ایران HbC Ab+ و حدود ۱/۳-۸/۶۹٪ ناقل مزمن HBV و به طور متوسط ۲٪ مردم ناقل ویروس بوده‌اند ولی میزان شیوع آن در استان‌های مختلف متفاوت بوده است. مثلاً در استان فارس ۱/۶٪ و در سیستان و بلوچستان ۵٪ ذکر شده است ولی با توجه به پیوستن واکسن هیپاتیت B به صف واکسن‌های اجباری دوران کودکی، در حال حاضر این ارقام، تا حدود زیادی، کاهش یافته است.

۲۵٪ بیماران به علت سیروز کبدی و سرطان کبد، فوت می‌کنند. تا دو دهه پیش، بیش از ۳۵٪ ایرانی‌ها با عفونت HBV بیمار و حدود ۳٪ آن‌ها ناقل مزمن می‌شدند. پس از واکسیناسیون و برنامه‌ی موفق آن در سال ۱۳۷۰، هم‌اکنون حدود ۱۵٪ بیماران با هیپاتیت B تماس پیدا نموده‌اند و ناقلان در کل جامعه به کمتر از ۱/۵٪ و در افراد زیر ۱۵ سال این میزان به کمتر از ۰/۵٪ رسیده است. در حقیقت هنوز هم ابتلا به HBV علت بیش از ۵۰٪ هیپاتیت‌های حاد، ۸۰٪ موارد سیروز کبدی و نزدیک به ۷۰٪ علل هیپاتیت‌های مزمن در ایران محسوب می‌شود.

عفونت هیپاتیت B در آمریکا و اروپای غربی بیشتر در نوجوانان و بزرگسالان جوان اتفاق می‌افتد و علت اصلی آن رفتارهای پرخطر در این سنین مانند ارتباط جنسی و اعتیاد به مواد مخدر تزریقی است. هم‌اکنون و پس از پیاده شدن برنامه‌ی واکسیناسیون علیه هیپاتیت B در کودکان و نوزادان، در ایران و شرق دور هم عفونت بیشتر در بزرگسالان دیده می‌شود. در گذشته و قبل از واکسیناسیون در خاور میانه و شرق دور و نیز در ایران، بروز هیپاتیت B بالا و بیشتر در نوزادان و کودکان بود که از راه انتقال مادر به فرزند ایجاد می‌شد.

آنالیزهای فیلوژنیک، HBV را به ده ژنوتیپ طبقه بندی می‌کند (A-J) که با تنوع ژنومی داخل گروهی تعیین می‌شوند. الگوی گسترش جغرافیایی ژنوتیپ‌های HBV همیشه ثابت بوده است و یافته‌های اخیر آن را تقویت می‌کند. در واقع طبقه‌بندی از لحاظ ژنوتیپ به ردیابی مهاجرت‌های انجام شده در گذشته و نیز شناخت راه‌های

^۱ Chronic Hepatitis B

انتقال در تماس‌های تصادفی با HBV کمک می‌کند. به دلیل این‌که ایران در منطقه‌ی مدیترانه‌ی شرقی واقع شده است، انتظار می‌رود که ژنوتیپ D غالب باشد. در تحقیقات انجام شده در ایران شیوع HBs Ag+ با ژنوتیپ D و ساب‌تیپ D₁ و نوع ayw₂ بیشترین میزان بوده است.

تاثیر ژنوتایپ‌ها بر بیماری‌زایی و سیر طبیعی هیپاتیت B به اثبات رسیده است؛ مثلاً در ژنوتایپ A تمایل به مزمن شدن، بیشتر است در حالی که احتمال موتاسیون در ژنوتایپ C و احتمال مزمن شدن و بروز موتاسیون در ژنوتایپ D افزونتر می‌باشد و بروز سیروز و پیشرفت آن به سوی کارسینوم هیپاتوسلولر، در رابطه با ژنوتایپ‌های C و D بیشتر از سایر ژنوتایپ‌ها گزارش شده است و لذا شناسایی ژنوتایپ‌ها در مبتلایان به هیپاتیت B مزمن به منظور تنظیم برنامه درمانی مطلوب، دارای اهمیت خاصی می‌باشد. در مطالعات انجام شده در ایران سابقه‌ی عمل جراحی و زندانی بودن هم جزو عوامل خطرزای ایجاد عفونت هیپاتیت B ذکر شده است.

در بسیاری از کشورها، برنامه‌ی واکسیناسیون مؤثر HBV الگوی عفونت را به سمت متوسط یا پایین تغییر داده است. در حال حاضر چین تنها کشور در آسیا است که HBV در آن شیوع بالایی دارد. کشورهای با شیوع متوسط شامل هند، کره، فیلیپین، تایوان، و تایلند و مناطق با شیوع پایین شامل ژاپن، پاکستان، بنگلادش، سنگاپور، سریلانکا، و مالزی هستند. در بیشتر کشورهای آفریقایی بخصوص مصر، شیوع HBV بالاست و فقط در تونس و مراکش شیوع متوسط دارند. زامبیا حالت میانه دارد و بین متوسط تا بالا است. در خاور میانه، بحرین، فلسطین اشغالی (اسرائیل)، و کویت از مناطق با شیوع پایین هستند. عراق و امارات متحده‌ی عربی متوسط، و مصر، اردن، عمان، فلسطین (سرزمین‌های خودگردان)، یمن، و عربستان سعودی شیوع بالا دارند. تمام این کشورهای خاورمیانه، برنامه‌های وسیع واکسیناسیون را دریافت کرده‌اند که باعث کاهش میزان عفونت شده است.

با وجودی که HBV از نظر ساختمان ژنتیکی (ژنوم) کوچک‌ترین اندازه را در بین تمامی ویروس‌های نوع DNA دارد، از نظر تولید انواع پروتئین‌ها و راندمان استفاده از ژنوم خویش بی‌نظیر است و دارای چهار ژن مهم است. این ژن‌ها عبارتند از ژن S برای تولید pres1، pres2، HBs Ag، ژن P برای تولید پلیمراز، ژن X برای تولید پروتئین X، و ژن C برای تولید HBe Ag و HBC Ag. بدن انسان نیز علیه این آنتی‌ژن‌ها، آنتی‌بادی‌های مربوطه را تولید می‌کند. بررسی سرولوژیک این مارکرها در بیماران مبتلا به HBV در تشخیص بیماری بسیار با اهمیت است.

در هیپاتیت حاد نوع B حتی قبل از شروع یرقان و بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، HBs Ag در خون یافت می‌شود و همزمان HBV DNA و HBe Ag و سپس آنتی‌بادی نوع IgM علیه HBC Ag در سرم بالا می‌رود. وقتی بیمار به سمت بهبودی سیر نماید به تدریج طی شش ماه، HBV DNA، HBe Ag، و بعد HBs Ag منفی می‌شوند و IgG Ab علیه HBC Ag همراه HBs Ab در خون ظاهر می‌شود. بیمار اغلب برای تمام عمر علیه HBV مصونیت اکتسابی پیدا می‌نماید. بیمارانی که به سوی هیپاتیت مزمن سیر می‌نمایند در سرم آنها HBV DNA، HBs Ag، و HBe Ag باقی می‌ماند و با وجود این که گروهی از آنها آنتی‌بادی‌های مختلفی را، از جمله HBe Ab، HBC Ab، و حتی HBs Ab، به میزان کم تولید می‌کنند، قادر به دفع ویروس از بدن نیستند.

HBV یک DNA ویروس از دسته هپادنا ویروس‌ها (ویروس کامل آن ۴۲ نانومتر ضخامت دارد) با ۳۲۰۰ نوکلئوتید و با ۴ زیرنوع (ساب تایپ) اصلی است که همگی در یک بخش آنتی‌ژنی به نام (a) شریک هستند که در HBs Ag قرار دارد. ۲ ساب تایپ دیگر d یا y و w یا r هستند. ۴ زیر گروه به نام‌های adr، adw، ayr و ayw وجود دارد. ساب‌تایپ‌ها نقش بالینی مهمی در شدت بیماری، پیشرفت به سمت ازمآن، یا پاسخ به درمان ندارند، اما در مطالعات اپیدمیولوژی عفونت استفاده می‌شود. ویروس شامل یک پوشش از پروتئین‌های نوکلئوکپسید، ژنوم ویروسی و پروتئین پلیمرز است. HBV ۲۲ نانومتر پارتیکل subviral تولید می‌کند که تنها از پروتئین‌های پوشش تشکیل شده‌اند و این‌ها ژنوم HBV را ندارند، پس بیماری‌زا نیستند. دلایلی وجود دارد که نشان می‌دهد ژنوتیپ C در موارد بیماری شدید کبدی و B در پیشرفت به سمت سرطان کبد موثر هستند.

جدول ۱۱- گسترش جغرافیایی بعضی از ژنوتیپ‌های هیپاتیت B

ژنوتیپ	گسترش جغرافیایی
A	آمریکای شمالی، مرکزی و جنوبی، آفریقا، شمال غرب اروپا
B	آسیای جنوب شرقی، چین، ژاپن، اقیانوسیه
C	آسیای جنوب شرقی، چین، ژاپن، اقیانوسیه
D	مدیترانه، آسیای مرکزی، آمریکای جنوبی
E	غرب آفریقا
F	آمریکای مرکزی و جنوبی

روش‌های شایع انتقال هیپاتیت B در ایران عبارتند از:

- انتقال عمودی از مادر به نوزاد در حین تولد (در گذشته روش شایعی بوده است و هم اکنون هم در مناطق شدیداً آندمی که هنوز واکسن هیپاتیت B جزو واکسن‌های اجباری آنان نمی‌باشد، از اهمیت والایی برخوردار است).
 - راه پوستی، مثل کارکنان مؤسسات بهداشتی، دندانپزشکان، افرادی که خال کوبی یا حجامت انجام می‌دهند و مصرف مواد مخدر تزریقی
 - روش‌های دیگر مثل انتقال داخل خانواده، روش انتقال جنسی
- در ایران، به علت شرایط فرهنگی و مذهبی، همجنس‌بازی راه شناخته شده‌ای برای انتقال عفونت HBV نسبت به کشورهای غربی نیست. امروزه با وجود انجام تست‌های روتین بر روی خون‌های اهدایی، انتقال HBV از این راه، بسیار نادر اما ممکن است. بنابراین توصیه شده است که خون‌های اهدا شده از لحاظ HBV DNA بررسی شوند ولی به علت هزینه بالای آن هنوز قابل اجرا نمی‌باشد. طی مطالعه‌ای بیشتر از ۲۵٪ معتادان تزریقی در زندان (۸/۴٪ کل زندانیان) در جنوب ایران ناقل HBV بوده‌اند. روش انتقال جنسی ۳۰٪ علت عفونت حاد HBV در

آمریکا است.

افراد در معرض خطر ابتلا به هپاتیت B در ایران عبارتند از:

۱. معتادان تزریقی
۲. افرادی که شرکای جنسی متعدد دارند
۳. بیماران هموفیلی و سایر دریافت کنندگان فرآورده‌های خونی
۴. دریافت کنندگان پیوند اعضا
۵. نوزادان متولد شده از مادران HBS Ag+ و HBe Ag+
۶. کارکنان مراکز بهداشتی درمانی (تماس اتفاقی با سرسوزن آلوده)

بیشتر از ۷۵٪ همسران مردان ناقل، ایمنی ذاتی نسبت به HBV دارند. در کشورهای غربی میزان انتقال از مادر به فرزند زیر ۱۰٪ است. انتقال از مادر به فرزند در سه زمان اتفاق می‌افتد: داخل رحم که بسیار نادر است، حین زایمان، و بعد از تولد که عمده‌ی آن پس از تولد و در دوره‌ی نوزادی است. پیش از اجرای برنامه‌ی موفق واکسیناسیون نوزادان، انتقال در بین اعضای خانواده از مادران بیمار به فرزندانشان بسیار شایع بودولی واکسیناسیون نوزادان با موفقیت ۹۵٪ علیه بیماری، همراه بوده است. سزارین از انتقال عفونت از مادر به جنین جلوگیری نمی‌کند و شیردادن در افزایش خطر انتقال نقش زیادی ندارد.

روش دیگر انتقال از طریق مراکز بهداشتی در جراحان و دندانپزشکان از طریق وسایل جراحی و دست آلوده‌ی آنها و نیز سوزن آلوده است. بعضی شاخه‌های پزشکی خطر بالاتری برای انتقال دارند، مانند دندانپزشکی، جراحی توراکیس، زنان و زایمان، جراحی عمومی، ارتوپدی، جراحی مغز و اعصاب، کاردیولوژی، گاستروانترولوژی، و نفرولوژی.

پیشگیری و کنترل

مانند تمام عفونت‌های دیگر، در وقوع عفونت ناشی از HBV نیز سه عامل، دخالت دارند: منبع عفونی، میزبان مستعد، و راه انتقال مناسب. مهمترین روش کنترل عفونت، پیشگیری و مهار راه‌های انتقال آن است. روش ایمن‌سازی نیز باید در مورد میزبان انجام شود. در یک برنامه‌ی بهداشتی کشوری این دو روش حداقل برای پیشگیری از هر عفونتی باید جای داشته باشد که البته باید از طرف جوامع، دولت‌ها، و سازمان‌های بهداشتی به شکل بین‌المللی و منطقه‌ای، هر دو، حمایت شود. در میان این‌ها، ایمن‌سازی و آموزش عمومی مهمترین و اساسی‌ترین روش‌ها است.

ایمنی اکتسابی علیه HBV

بیمارانی که پس از عفونت با HBV، می‌توانند HBeAg، HBV DNA، و HBs Ag را از بدن پاک کنند و آنتی‌بادی‌های HBeAb، HBC Ab، و HBs Ab، و بخصوص HBs Ab تولید نمایند، معمولاً علیه این ویروس تا آخر عمر ایمنی پیدا می‌کنند. HBe Ab پس از یک سال در خون منفی می‌شود ولی HBs Ab و HBC

Ab^۱ تا سال‌های طولانی در سرم باقی می‌ماند. HBs Ab، که علیه HBS Ag (آنتی ژن سطحی) ویروس تولید می‌شود، می‌تواند به راحتی ویروس را خنثی و مصونیت ایجاد نماید. HBe Ab و HBC Ab نیز در مصونیت نقش مهمی دارند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بیمارانی که فقط HBC Ab داشتند و HBs Ab سرم آنها منفی است، در مقابل تماس با HBV مصونیت اکتسابی دارند و به هیپاتیت B مبتلا نمی‌شوند. همچنین واکسیناسیون بعضی حیوانات با HBC Ag باعث گردیده تا آنها از مبتلا شدن به هیپاتیت B پس از تماس مصون باقی بمانند ولی HBC Ab علیه HBC Ag که در داخل ویروس قرار گرفته^۲ تولید می‌شود و شاید نتواند مثل HBs Ab که HBs Ag سطحی را به راحتی خنثی می‌کند، موثر واقع شود.

وجود HBC Ab به تنهایی در سرم نشان دهنده‌ی عفونت با HBV در گذشته است و با وجود منفی بودن HBs Ag گروهی از این بیماران، HBV DNA مثبت در سرم یا کبد خود دارند. ۵۰٪ از بیماران HCV همزمان دارای HBC Ab در سرم هستند به همین دلیل توصیه می‌شود بیمارانی که از نظر HBC Ab سرم مثبت هستند، اهدا کننده‌ی خون، فرآورده‌های خونی، و یا اعضای بدن برای پیوند نباشند. منفی شدن HBe Ag و HBs Ag و به وجود آمدن آنتی‌بادی‌ها (Seroconversion) همیشه همزمان با منفی شدن HBV DNA در سرم (Geno-conversion) نیست و در برخی بیماران تا سال‌ها پس از Seroconversion، عفونت ویروسی خفیف ادامه می‌یابد و HBV DNA سرم مثبت باقی می‌ماند.

روش پیشگیری پس از تماس اتفاقی با افراد مبتلا به HBV

HBV از تمامی ویروس‌های دیگری که توسط خون و فرآورده‌های آن منتقل می‌شوند، مسری‌تر است و میزان سرایت آن بستگی به تیترا ویروس در خون یا مایعی که با آن تماس حاصل می‌شود و به خصوص وجود HBe Ag و HBV DNA دارد. به عنوان مثال پس از تماس با سوزن آلوده به خون بیماری که HBV دارد، احتمال سرایت از ۲٪ (وقتی HBe Ag منفی باشد) تا ۴۰٪ (وقتی HBe Ag مثبت باشد) متغیر است. انتقال توسط خون، فرآورده‌های خونی، و گازگرفتگی انسان به یقین ثابت شده است و همچنین انتقال از طریق تماس با ترشحات جنسی، بزاق، و مایعات بدن نیز ممکن است ولی احتمال سرایت بیماری از طریق تماس با ادرار و مدفوع بعید است. پیشگیری پس از تماس با فرد آلوده (هم در افرادی که پیش از این واکسینه شده‌اند ولی ایمنی کافی ندارند و هم در افراد غیر واکسینه) ضروری است (شکل ۱).

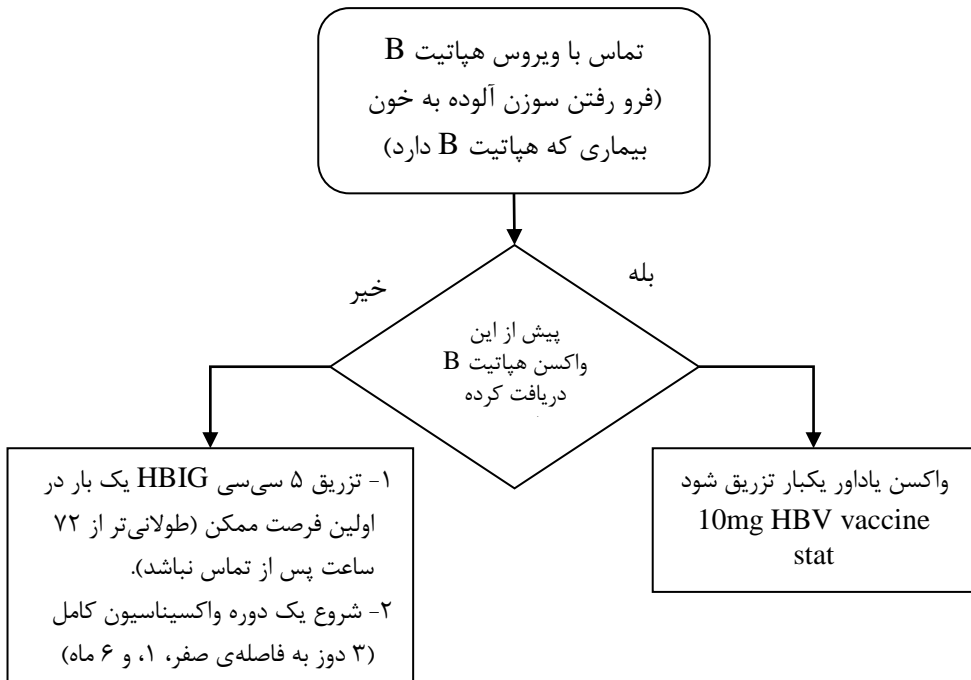
علاوه بر واکسن، ایمونوگلوبولین اختصاصی علیه هیپاتیت B (HBIG)^۳ که حاوی تیترا بالای پادتن Anti HBs است و از سرم افراد با ایمنی بالا استخراج می‌گردد، نقش مهمی در پیشگیری دارد. این ایمونوگلوبولین طول عمر متوسط ۲۲ روز در پلاسما دارد و باید ظرف ۳ روز پس از تماس تزریق شود. می‌توان آن را همزمان با واکسن تزریق نمود، ولی تزریق آن باید با سرنگ و سر سوزن جداگانه و در محلی متفاوت از محل تزریق واکسن صورت

^۱ Hepatitis B Core Antibody

^۲ Core of virus

^۳ Hepatitis B immune globulin

پذیرد. در صورت امکان بهتر است پس از تماس در افراد واکسینه شده، تیتر Anti HBs در سرم تعیین گردد. اگر این تیتر پایین‌تر از ۱۰ واحد در لیتر باشد، حتی برای این گروه هم علاوه بر یک بار واکسیناسیون یادآوری، تعداد ۵ سی‌سی HBIG حداکثر ظرف ۳ روز پس از تماس تزریق شود.



شکل ۱- راهبرد پیشگیری در صورت فرو رفتن سوزن آلوده به هپاتیت B به بدن فرد سالم

واکسیناسیون علیه HBV

واکسیناسیون علیه HBV در بیش از ۸۵ تا ۹۵ درصد مواقع (بر اساس منطقه‌ی جغرافیایی) ایمنی ایجاد می‌کند. سازمان بهداشت جهانی توصیه می‌کند که این واکسن مشابه دیگر واکسن‌ها در تمامی نوزادان تزریق شود. هم‌اکنون بیش از ۱۵۰ کشور در جهان به این توصیه‌ی WHO عمل نموده‌اند و این واکسن را به برنامه‌ی واکسیناسیون مرسوم خود در دوران کودکی اضافه کرده، برای همه‌ی نوزادان به‌کار می‌برند. در کشور ما نیز این برنامه از سال ۱۳۷۱ شروع شده است. موفقیت این برنامه در پیشگیری از هپاتیت در تمام جهان ثابت شده است. حتی در کشورهای با بالاترین شیوع HBV، واکسیناسیون موجب شده است که میزان ناقلان در کودکان به کمتر از ۲٪ برسد (بر طبق مطالعات کوهورت). کاهش میزان شیوع عفونت به شکل زیادی در میان کودکان و حتی بزرگسالان در کشورهای آندمی گزارش شده است و نیز کاهش مستقیم شیوع سرطان اولیه‌ی کبد در افراد

واکسینه شده در ۲ کشور ثبت شده است. واکسیناسیون HBV باعث شده است تا میزان شیوع آن کاهش یابد ولی با توجه به وجود بیش از ۲۵۰ میلیون ناقل ویروس در سطح جهان که بیشتر در کشورهای آسیایی و آفریقایی زندگی می‌کنند، هنوز عفونت با این ویروس در مقیاس وسیعی وجود دارد و اقدام‌های جدی‌تر برای پیشگیری از عفونت ضروری است. این موضوع که آیا قبل از واکسیناسیون، انجام آزمون سرولوژی ضروری است یا خیر، بستگی به عوامل متعددی دارد. بدیهی است افرادی که در سرم آنها HBC Ab و HBs Ab مثبت است نیازی به واکسیناسیون ندارند. درصد این افراد در جوامع مختلف فرق می‌کند، برای مثال در چین بیشتر از ۹۵٪، در ایران ۴۰-۳۵٪ و در آمریکا ۱۰٪ مردم به طور کلی ایمنی دارند. بنابراین، تصمیم‌گیری در مورد برنامه‌ی بیماری‌یابی ایمنی با آزمایش خون قبل از واکسیناسیون، بستگی به شیوع عفونت و میزان آن در هر کشور دارد و در این مورد با توجه به شرایط اقتصادی و توانایی‌های هر کشور باید تصمیم‌گیری شود. بررسی اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع از جمله HBV به صورت بیماری‌یابی، دارای فواید و عوارض متعدد است که در هر مورد باید به دقت رسیدگی و سپس اقدام شود.

سه دسته‌ی مختلف واکسن هیپاتیت B در حال حاضر وجود دارد که بر پایه‌ی منشا تولید دسته‌بندی شده‌اند (پلازما، مخمر و سلول‌های پستانداران). نسل اول واکسن HBV توسط خالص‌سازی پلاسمای افراد ناقل HBs Ag ساخته می‌شود که ۲۲nm پارتیکل subviral دارد و فقط شامل HBs Ag است. به علت این که منشا این واکسن از پلازما است و احتمال انتقال عفونت‌های خونی وجود دارد، هرچند اثر بخشی و کیفیت آن عالی است، در کشورهای پیشرفته دیگر مصرف نمی‌شود.

واکسن‌های نوترکیب گرفته شده از مخمر برای اولین بار در اواسط سال‌های ۱۹۸۰ معرفی شدند، که از کلونی ژن HBV S در سلول‌های مخمر تولید می‌شود و شامل پروتئین S غیر گلیکوزیله HBV به شکل آنتی ژن پوشش است و آنتی‌ژن‌های با منشا pre-S در آن وجود ندارند. به علت وجود Thimersol (از مشتقات جیوه) در واکسن‌های نوترکیب، احتمال بروز مشکلات عصبی وجود دارد و در کودکان نیز خطر تجمع جیوه را دارد. امروزه واکسن‌های نوترکیب بدون این ماده به دو شکل Engerix-B و Recombivax HB ساخته شده و به شکل گسترده در دسترس است.

سومین دسته‌ی واکسن HBV، مشتق نوترکیب از سلول‌های پستانداران است که سه واکسن از این دسته ساخته شده است. یکی از این‌ها شامل آنتی ژن با منشا pre-S2 و دو تای دیگر از منشا pre-S1 و pre-S2 هستند. در یک مطالعه بیان شده است که این دسته واکسن با پاسخ ایمنولوژی بالا در مقایسه با سه دوز از Engerix-B همراه است و با دو دوز موثر می‌باشد. واکسن‌های با آنتی‌ژن‌های pre-S ممکن است بیشتر ایمنولوژی باشند و به شکل گسترده در دسترس نیستند. واکسن ترکیبی شامل Engerix-B و HAVRIX نیز وجود دارد و در آمریکا و اروپا در بالغان و در بعضی کشورها در کودکان تایید شده است.

فواید برنامه‌ی بیماری‌یابی در سطح جامعه برای میزان عفونت HBV قبل از واکسیناسیون

۱. چون اکثر مبتلایان بدون علامت هستند و در مرحله‌ای که بیماری درمان پذیر است، تشخیص داده می‌شوند، امکان معالجه میسر می‌گردد.
۲. شناخت ناقلان ویروس باعث آموزش آنها در جهت جلوگیری از انتشار ویروس و واکسیناسیون نزدیکان آنها می‌شود.
۳. با شناسایی افرادی که پیش از این عفونت و در نتیجه‌ی آن به طور طبیعی ایمنی پیدا نموده‌اند، واکسن به آنها تزریق نمی‌شود (%۴۰ مردم ایران) و باعث صرفه جویی در مصرف واکسن می‌شود.
۴. اطلاعات بسیار با ارزشی در مورد روش‌های انتقال ویروس در جامعه به دست می‌آید که می‌تواند در برنامه‌ریزی‌های بهداشتی از جمله آموزش بهداشت مورد استفاده قرار گیرد.

معایب برنامه‌ی بیماری‌یابی در جامعه برای HBV

۱. هزینه‌ی گران برای انجام آن
 ۲. وجود مثبت و منفی کاذب، که در هر نوع آزمونی دیده می‌شود.
 ۳. مشکلات اخلاقی و اجتماعی برای افرادی که ناقل شناخته می‌شوند.
 ۴. گران بودن، عدم وجود، و کم بودن تاثیر درمان در افرادی که ناقل شناخته می‌شوند (درمان حداکثر %۵۰ موثر است).
- پیشگیری در نوزادان وقتی مادر آنها HBe Ag مثبت دارد، خیلی مهم است. در این رابطه باید نوزادان بلافاصله پس از تولد علاوه بر دریافت اولین دوز واکسن، مقدار نیم سی سی HBIG دریافت نمایند. تمام مادران قبل از بارداری یا در دوران بارداری باید از نظر HBV مشخص و مراقبت ویژه برای پیشگیری از ابتلای نوزادان انجام گردد. تمام کودکانی که به صورت فوق واکسینه می‌شوند، لازم است که در سن ۱۰ تا ۱۲ سالگی یک بار دیگر واکسن یادآوری را دریافت نمایند.
- پیشگیری در کادر پزشکی بخصوص کارکنان برخی از مشاغل با خطر بالاتر هم برای سلامتی خود آنها و هم بیماران فوق‌العاده مهم است و این افراد باید پس از واکسیناسیون، تیتراژ آنتی‌بادی Anti-HBs را در سرم کنترل کنند و اطمینان حاصل نمایند که ایمنی کافی (حداقل ۱۰ واحد در هر لیتر سرم) علیه ویروس کسب کرده‌اند. در صورتی که تیتراژ پادتن کافی نباشد، لازم است واکسن یادآوری با دوز ۲ برابر تکرار شود، اگر باز هم تیتراژ پادتن کافی نبود، این افراد باید پس از هر تماس خطرناک با بیمار HBV مثبت، ۲ دوز از HBIG دریافت نمایند.
- با وجود اهمیت زیاد واکسیناسیون کارکنان پزشکی، هنوز هم بعضی از پرسنل پزشکی و پیراپزشکی واکسن دریافت نکرده‌اند. این واقعیت متأسفانه در کشور ما نیز وجود دارد که بسیاری از پزشکان با وجود فراهم بودن امکان واکسیناسیون رایگان هنوز در این مورد اقدام نکرده‌اند. اقدام جدی حوزه‌ی معاونت بهداشتی وزارت متبوع در اجرای یک برنامه‌ی ضربتی برای تکمیل واکسیناسیون کارکنان گروه پزشکی یک ضرورت است و در این رابطه پیشنهادهایی در کادر ۱ آمده است.

جدول ۱۲- میزان ایمنی حاصل از تزریق HBIG و واکسن پیشگیری HBV در نوزادانی که مادران HBe Ag+ دارند

روش پیشگیری	درصد ایمنی
یک دوز HBIG	۵۰ درصد
چند دوز HBIG	۷۰-۷۵ درصد
واکسن یک دوره ۳ دوز	۷۰-۹۵ درصد
واکسن + HBIG یک دوز	۸۵-۹۵ درصد

میزان پاسخ ایمنی به واکسیناسیون

بر اساس مطالعات انجام شده در کشورهای مختلف، در بدن ۱۵-۵٪ افراد پس از واکسیناسیون کامل، پادتن کافی علیه ویروس HBV ایجاد نمی‌شود. علل عدم پاسخ به واکسن HBV ممکن است یکی از موارد ذیل باشد: ۱- سن بالا ۲- بیماری زمینه‌ای همراه با ضعف سیستم ایمنی ۳- عفونت HIV ۴- عوامل ژنتیک مانند HLA B₈ ۵- تزریق در ناحیه‌ی سرین ۶- نگهداری واکسن در فریزر ۷- مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی ۸- تزریق زیر جلدی ۹- سیگار ۱۰- چاقی زیاد ۱۱- کوتاه‌تر کردن فاصله‌ی دوزهای سه‌گانه‌ی واکسن. گروه اندکی از این افراد پس از واکسن یادآور با دوز ۲ برابر، ممکن است پاسخ ایمنی کافی داشته باشند. در افراد سالم و بالغ پس از تزریق واکسن با دوز ۱۰ میکروگرم (یک سی‌سی) در زمان صفر، یک ماه بعد، و ۶ ماه بعد در عضله‌ی دلتوئید بازو، در بیش از ۹۴٪ افراد ایمنی ایجاد می‌شود. این رقم براساس بعضی از مطالعاتی که در ایران انجام شده است حدود ۸۵٪ است. میزان پاسخ به واکسن را می‌توان درجه بندی نمود (جدول ۱۳).

جدول ۱۳- میزان پاسخ به واکسن HBV به نسبت تیتراژ HBs Ab

نوع پاسخ	تیتراژ HBs Ab در سرم (IU/L)
خوب	بالاتر از ۱۰۰
متوسط	بین ۱۰-۱۰۰
ضعیف	کمتر از ۱۰

کادر ۱- راهبردی جهت پیشگیری از انتشار HBV توسط پرسنل گروه پزشکی

۱. تمامی کارکنان شاغل در امور پزشکی و رشته‌های وابسته که با بیماران سروکار داشته، در محیط‌های بیمارستانی، درمانگاهی و خانه‌ی سالمندان کار می‌کنند، باید به صورت رایگان علیه HBV واکسن دریافت نمایند.
۲. عدم انجام واکسیناسیون خلاف بوده، همه‌ی موسسات موظف به انجام آن هستند.
۳. عدم انجام واکسیناسیون توسط کارکنان گروه پزشکی خلاف بوده، مستوجب نوعی جریمه (مرخصی اجباری بدون حقوق) تا انجام واکسیناسیون است.
۴. تمام دانشجویان گروه پزشکی قبل از ثبت نام باید گواهی واکسیناسیون و داشتن ایمنی مناسب ارائه دهند.
۵. حداقل ۳ ماه بعد از تکمیل واکسیناسیون باید تیتر HBs Ab در این افراد تعیین گردد و افرادی که تیتر کمتر از $10 IU/L$ دارند دوباره با دوز ۲ برابر واکسینه شوند و ۳ ماه بعد HBs Ab در آنها تیتر گردد. اگر بار دیگر تیتر منفی یا کمتر از ۱۰ بود، این افراد لازم است پس از هر تماس خطرناک ۲ بار و به فاصله‌ی یک ماه ۵ سی‌سی HBIG دریافت نمایند.
۶. برای متخصصان رشته‌های جراحی قفسه صدری، دندان‌پزشکان، زنان و مامایی، اورولوژی، جراحی عمومی، و اورتوپدی باید سالی یک بار نشانگرهای HBV از جمله HBV DNA چک شود و در صورت مثبت بودن HBV DNA نوع کار آنها عوض شود. در صورت مثبت بودن HBs Ag، بیماران آنها پس از جراحی بررسی شوند و اگر یک نفر مثبت شد، وظایف جراح تغییر کند.

دلایل عدم موفقیت واکسیناسیون

دلایل متعددی برای عدم موفقیت برنامه‌ی واکسیناسیون در هر کشور یا منطقه‌ای وجود دارد که در کادر ۲ بیان شده است. در هر برنامه‌ریزی ملی باید برای رفع این موانع، تمهیدات لازم را با توجه به شرایط خاص آن کشور یا منطقه پیش‌بینی نمود. با وجود اهمیت زیاد عفونت HBV در جهان و بخصوص در ایران، ضروری است یک راهبرد علمی صحیح در سطح ملی برای پیشگیری و در درازمدت ریشه‌کنی این عفونت تعیین و بر اساس آن اقدام‌های عملی بدون فوت وقت به اجرا درآید.

جهت بهبود برنامه‌ی واکسیناسیون ملی هپاتیت B، مطالبی که باید جهت بررسی دقیق‌تر در دستور کار کمیته‌ی کشوری هپاتیت قرار گیرد، به این ترتیب پیشنهاد می‌گردد:

۱. آموزش عمومی به مردم در مورد اهمیت عفونت HBV
۲. آموزش به کارکنان پزشکی و پیراپزشکی جهت پیشگیری و درمان صحیح (برنامه‌های بازآموزی ویژه)
۳. واکسیناسیون تمامی کودکان کشور قبل از سن مدرسه (که از دو دهه قبل، تحقق یافته است)

۴. انجام آزمون بیماریابی واکسیناسیون افراد غیر ایمن در سطح کشور (به ویژه زنان در سنین باروری)
۵. شناسایی گروه‌های پرخطر و واکسیناسیون افراد غیر مبتلا و آموزش و درمان افراد مبتلا
۶. برنامه‌ریزی جهت درمان افراد مبتلا به هیپاتیت مزمن HBV
۷. برنامه‌ریزی جهت بیماریابی ناقلان HBV
۸. راه اندازی آزمون کمی HBV DNA در حداقل ۴ استان کشور علاوه بر تهران
۹. برنامه‌ریزی جهت تولید واکسن در داخل کشور
۱۰. برنامه ریزی جهت تولید داروی اینترفرون و دواهای ضدویروسی در داخل کشور (تقریباً تحقق یافته و یا در دست اقدام است)

کادر ۲- دلایل عدم موفقیت در پیشگیری از عفونت HBV در سطح جهان و ایران

۱. واکسن گران است و تزریق وسیع و دقیق آن نیاز به تدارکات زیادی دارد.
۲. تزریق واکسن باید ۳ بار طی مدت ۶ ماه صورت پذیرد و مشابه دیگر واکسن ها یکبار تزریق نمی‌شود.
۳. بسیاری از پزشکان و کارکنان پزشکی از موارد استعمال و اهمیت و موثر بودن و بی‌ضرر بودن واکسن اطلاع ندارند.
۴. شایعه‌ها و اطلاعات نادرست در بین مردم و حتی پزشکان در مورد عوارض واکسن وجود دارد.
۵. دستیابی به گروه‌های پرخطر و واکسیناسیون آنها مشکل است.
۶. راهبرد صحیح و عملی در سطح ملی برای پیشگیری اجرا نمی‌شود.

مارک‌های سرولوژیک و آزمون‌های تشخیصی

HBs Ag - در سرم بیمار ۱۰-۱ هفته بعد از تماس با HBV و حداکثر ۶-۲ هفته قبل از ظهور علائم یا افزایش آنزیم‌های کبدی ایجاد می‌شود. در بیمارانی که از عفونت HBV بهبودی حاصل کرده‌اند، اغلب HBs Ag بعد از ۶-۴ ماه منفی می‌شود. حضور HBs Ag بیشتر از ۶ ماه نشانه‌ی عفونت مزمن است.

Anti HBs - تنها آنتی‌بادی محافظت‌کننده در میان آنتی‌بادی‌های ایجاد شده علیه HBV است. بروز Anti HBs نشانه‌ی بهبود از عفونت حاد و افزایش سطح ایمنی است. ممکن است یک فاصله‌ی زمانی بین محو شدن HBs Ag و ظهور Anti HBs باشد. این دوره به نام «دوره‌ی پنجره (Windows period)» شناخته می‌شود که در آن تنها شاخص وجود عفونت HBV، Anti HBC است. با معرفی آزمون‌های حساس‌تر برای HBs Ag و Anti HBs، این پدیده کمتر مشاهده می‌شود.

آنتی‌بادی‌های محافظت‌کننده مستقیماً علیه بخش «a» از HBs Ag عمل می‌کنند. همراهی HBs Ag و Anti HBs در ۲۴٪ موارد HBs Ag+ گزارش شده است.

HBe Ag - یکی از شاخص‌های تکثیر **HBV** و عفونت‌زایی آن است. حضور آن اغلب با سطح بالای عفونت در خون و انتقال بالای مادر به فرزند ارتباط دارد. و اغلب با شاخص‌های دیگر تکثیر ویروس، مثل **HBV DNA** پلیمرز و یا **HBV DNA** در سرم مرتبط است. **HBe Ag** مثبت در ۱۳/۸-۹/۴٪ از افراد سالمی که در ایران خون اهدا کرده بودند و ناقل **HBs Ag** بودند، گزارش شده است. در موتانت‌های پره‌کور، **HBe Ag** تولید نمی‌شود و ممکن است رپلیکاسیون فعال در غیاب **HBe Ag** قابل جداسازی در سرم، صورت بگیرد. بیماران با پره‌کور موتانت ممکن است **Anti HBe Ab** را داشته باشند.

Anti HBe - ظهور این آنتی‌بادی به دنبال محو شدن **HBe Ag** صورت می‌گیرد و اغلب نشانگر عفونت ویروسی **Non-replicative** و بیماری غیرفعال یا پاسخ به درمان است. باید توجه شود که در ایران حدود ۵۸٪ موارد عفونت **HBV** پره‌کور موتانت هستند و ممکن است **Anti HBe** را به جای رپلیکاسیون فعال داشته باشند. پس یک **HBe Ag** غیرقابل جداسازی یا حضور **Anti HBe per-se** هرگز نباید به عنوان عفونت **Non-replicative** محسوب شود.

HBC Ag - یک آنتی‌ژن داخل سلولی است که در هیپاتوسیت‌های آلوده وجود دارد و در سرم قابل جداسازی نیست.

Anti HBC - یک آنتی‌بادی محافظت کننده نیست و حضور آن نشان‌دهنده‌ی تماس با **HBV** است. **IgM Anti HBC** نشانگر حاد و **IgG Anti HBC** نشانگر مزمن است. در طول «دوره‌ی پنجره» به علاوه‌ی **HBV DNA**، **IgM Anti HBC** ممکن است تنها مارکر سرولوژی عفونت حاد **HBV** باشد. اغلب **Anti HBC** ممکن است تنها مارکر عفونت گذشته باشد. در یک مطالعه بر روی ۴۹۳۰ نفر در ایران، ۵/۱۳٪ تنها **Anti HBC+** بودند، بدون هیچ نوع **HBs Ag** قابل جداسازی.

HBV DNA - روش‌های مختلفی برای جداسازی **HBV DNA** در سرم وجود دارد که می‌توان آنها را به دو گروه **PCR Assays** و **Non PCR Assays** تقسیم‌بندی کرد. **Non PCR Assays** شامل **Hybridization** و **Branched DNA Assays** است که می‌تواند تا 10^6 - 10^5 پارتیکل در میلی‌لیتر را جدا نماید. **PCR Assays** می‌تواند کمتر از ۱-۱۰ پارتیکل در میلی‌لیتر را جدا نماید. تست **PCR** اولین تستی است که در عفونت **HBV** غیرطبیعی می‌شود و حتی گاهی ۲-۳ هفته قبل از **HBs Ag** می‌توان آن را از سرم جدا کرد. تفاوت بین روش‌های **PCR** بسیار حساس و روش‌های **Non-PCR** با حساسیت کمتر یک علت گمراه شدن است.

HBV DNA وقتی با روش **Non-PCR Assay** جدا می‌شود، مشابه **HBe Ag** می‌تواند به عنوان حضور عفونت فعال و **Replicative** هیپاتیت مورد توجه قرار بگیرد. از طرفی **HBV DNA** وقتی با روش **PCR** جدا می‌شود، لزوماً نشانه‌ی عفونت فعال و **Replicative** نیست. **HBV DNA** ممکن است با روش **PCR** برای سال‌ها، حتی پس از پاکسازی ویروس و منفی شدن **HBs Ag**، قابل جداسازی باشد. در حقیقت روش **PCR** کیفی موثر نیست و باید **PCR** کمی انجام داده شود. به علاوه، اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی به خصوص **ALT** در

یافتن وضعیت بیمار و برنامه‌ی درمانی بسیار مؤثر است که البته در یک پژوهشی در ایران نشان داده شده است که ALT به صورت غیروابسته به BMI در جنسیت مرد ارتباط دارد ولی با سن مرتبط نیست. حد بالای نرمال آن برای زنان با BMI < ۲۵، ۳۰ میکرو در لیتر و در مردان غیرچاق ۳۵ میکرو در لیتر است. حتی بر اساس مطالعات خارج از کشور، ایده‌آل این است که آنزیم‌های کبدی کمتر از ۲۰ باشند.

عوارض خارج کبدی هیپاتیت B

ویروس HBV با عفونت حاد و هم در هیپاتیت مزمن عوارض گوناگون خارج کبدی دارد که مهم‌ترین آن‌ها در جدول ۱۴ و ۱۵ آمده است. همچنین هیپاتیت B مزمن در صورت پیشرفت منجر به سیروز کبدی و عوارض مهم دیگری نیز می‌شود که در ادامه ذکر خواهد شد.

جدول ۱۴- عوارض خارج کبد هیپاتیت B

عوارض	میزان شیوع
دردهای مفصلی (آرتراژی) و بثورات جلدی	۲۵٪
آرتريت و بثورات ^۱	نادر
پلی آرتريت ندوزا ^۲	بسیار نادر
گلو مرونفریت	بسیار نادر
پلی میالژی روماتیسمی ^۳	بسیار نادر
سندرم گیلن باره	بسیار نادر
میوکار دیت، پریکار دیت	بسیار نادر
پانکراتیت	بسیار نادر

جدول ۱۵- عوارض مهم هیپاتیت مزمن

۱- فشار خون ورید پورت (آسیت و خونریزی گوارشی)
۲- آنسفالوپاتی کبدی
۳- نارسایی کلیوی
۴- سیروز کبدی
۵- سرطان کبدی

¹ Serum Sickness

² Polyarthritis Nodosa

³ Polymyalgia Rheumatica

برخورد و رسیدگی طبی بیماران با عفونت مزمن هپاتیت B

بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن به سه دسته تقسیم می‌شوند (جدول ۱۶). بررسی و درمان این افراد بستگی به علائم بالینی، آزمایشگاهی، نوع فعالیت ویروس در بدن و هیستولوژی کبد در بیوپسی دارد.

جدول ۱۶- معیارهای تشخیصی برای هر یک از مراحل عفونت مزمن با HBV

ناقل غیر فعال ویروس HBV
HBs Ag مثبت بیش از شش ماه
HBe Ag منفی
HBV DNA سرم کمتر از ۲۰۰۰ IU/mL یا ۱۰۰۰۰۰ copies/mL
ALT سرم همیشه نرمال
فقدان فیبروز یا التهاب شدید در بیوپسی کبد*
هپاتیت مزمن B از نوع HBe Ag مثبت
HBs Ag مثبت بیش از شش ماه
HBe Ag مثبت
HBV DNA سرم بیش از ۲۰۰۰۰ IU/mL یا ۱۰۰۰۰۰۰ copies/mL
ALT بالا (مداوم یا متناوب)
فیبروز یا التهاب قابل توجه در بیوپسی کبد
هپاتیت مزمن نوع B از نوع HBe Ag منفی
HBs Ag مثبت بیش از شش ماه
HBe Ag منفی
HBV DNA سرم بیش از ۲۰۰۰۰ IU/mL [†]
ALT بالا (مداوم یا متناوب)
فیبروز یا التهاب قابل توجه در بیوپسی کبد

* بیوپسی کبد در ناقلان غیرفعال HBV الزامی نیست.

[†] در بیماران با هپاتیت مزمن از نوع HBe Ag منفی تیتراژ HBV DNA سرم نوسان‌های زیادی دارد و گاهی ممکن است HBV DNA بین ۲۰۰۰ IU/mL تا ۲۰۰۰۰ IU/mL نیز باشد.

عفونت مزمن غیر فعال با HBV - در سرم این افراد HBs Ag، HBe Ab، HBe Ab مثبت و HBs Ab منفی است. به طور معمول از نظر بالینی هیچ علامتی ندارند و به صورت اتفاقی پس از اهدای خون از بیماری خود مطلع می‌شوند. آزمایش‌های کبدی از جمله AST و ALT طبیعی است و HBe Ag و HBV DNA نیز در سرم آنها منفی است. در این بیماران احتیاج به بیوپسی کبد وجود ندارد، اگر هم انجام شود

به‌طور معمول در حد طبیعی است. این بیماران از نظر درمانی تا آخر عمر به مراقبت هر ۶ ماه یک‌بار به خصوص از نظر آزمایش‌های کبدی، آلفا‌فتوپروتئین سرم، و سونوگرافی نیازمند هستند. مهمترین خطری که این افراد را تهدید می‌کند ابتلا به سرطان سلول‌های کبدی است که اگر در مراحل اولیه تشخیص داده شود، می‌توان اقدام به انجام عمل جراحی یا پیوند کبد نمود. پیش‌آگهی این بیماران در پیگیری ۱۵ ساله بسیار خوب بوده است. در برخی از مطالعات، تعداد کمی از این بیماران (۷-۵٪) در بیوپسی کبد هیپاتیت مزمن خفیف تا متوسط و حتی به‌ندرت سیروز دارند. در پیگیری این دسته از بیماران گاهی AST و ALT نیز در سرم بالا می‌رود و این گروه ممکن است در نمونه‌ی بیوپسی کبد HBC Ag و HBV DNA مثبت داشته باشند. این بیماران نیز پیش‌آگهی خوبی در درازمدت دارند.

پس در بیماران ناقل سالم ویزیت روتین هر ۶ ماه یک بار با شرح حال و معاینه‌ی بالینی و بررسی سایر اعضای خانواده از لحاظ عفونت HBV و انجام واکسیناسیون در خانواده‌ی آنها ضروری است. همچنین انجام سونوگرافی شکم، بررسی از نظر آلفا فیتوپروتئین سرم، و AST و ALT لازم است. بیماران در فاز غیر پرولیفراتیو که ناقل غیر فعال هستند، HBe Ag منفی و Anti HBV Ab مثبت دارند. در بعضی بیماران تکثیر ویروسی متوقف می‌شود، گرچه HBs Ag مثبت باقی می‌ماند. در این بیماران HBV DNA در سرم غیر قابل جداسازی است (حتی با آزمایش PCR). بیماری کبدی در حالت خاموشی است که با ALT نرمال و Necroinflammation در بیوپسی کبدی مشخص می‌شود. بعضی بیماران هیپاتیت مزمن، HBs Ag منفی می‌شوند. میزان سالیانه پاکسازی HBs Ag در بیماران ۵/۰ تا ۲ درصد و بسیار کمتر از کشورهای آسیایی است.

در بسیاری از گزارش‌ها در بیماران غیر سیروزی که HBs Ag پاک شده است، پیش‌آگهی خوبی دارند. علیرغم پیش‌آگهی خوب عمومی، پاک‌سازی HBs Ag از به وجود آمدن سیروز یا سرطان سلول‌های کبدی جلوگیری نمی‌کند. توانایی HBV برای ایجاد عوارض، علیرغم پاک‌سازی HBs Ag ممکن است در نتیجه‌ی فعالیت ژنوم آن باشد که توسط پایداری HBV DNA مشخص می‌شود.

هیپاتیت مزمن B از نوع HBe Ag مثبت - در بعضی از بیماران میزان HBV DNA در سرم با روش هیبریداسیون قابل جدا سازی نیست ولی با PCR جدا می‌شود. این بیماران میزان تکثیر HBV پایین همراه با بیماری کبدی غیر فعال دارند. فعالسازی و شروع تکثیر HBV با مثبت شدن HBe Ag و HBV DNA در سرم و ایجاد بیماری کبدی ممکن است در اثر ضعف سیستم ایمنی ایجاد شود که طیف وسیعی از حالت خفیف و بدون علامت تا شدید با هیپاتیت فولمینانت را در بر می‌گیرد.

هیپاتیت مزمن B از نوع HBe Ag منفی - در درصد کمی از بیماران سطوح متوسط تکثیر HBV و بیماری فعال کبدی وجود دارد (با ALT بالا و التهاب مزمن در بیوپسی کبد) ولی HBe Ag منفی باقی می‌ماند. این بیماران با HBe Ag منفی معمولاً واریانت‌های HBV موتانت را دارند که نمی‌توانند HBe Ag را تولید کنند.

ارزیابی‌های لازم برای بیمار مبتلا به هیپاتیت B مزمن در شرح حال بیمار، باید سابقه‌ی خانوادگی، سابقه‌ی مصرف داروها و الکل، گرفته شود و معاینه‌ی جسمانی،

آزمون‌های کبدی و بررسی از نظر سایر بیماری‌های مزمن کبدی (هپاتیت C، هپاتیت D، و کبد چرب غیر الکلی) انجام گیرد. لازم است غربالگری سرطان سلولهای کبدی به‌ویژه در بیماران در معرض خطر بالا (سیروز کبدی، سابقه‌ی خانوادگی مثبت سرطان سلولهای کبدی و آقایان با سن بیش از ۴۵ سال) انجام شود. غربالگری معمولا با انجام سونوگرافی کبدی و اندازه‌گیری آلفا فیتوپروتئین هر شش ماه یک بار صورت می‌گیرد. البته باید در نظر داشت که در ناقلان مزمن ویروس هپاتیت B ممکن است، سرطان سلولهای کبدی در هر سنی حتی بدون وجود سیروز کبدی رخ دهد. در ارزیابی اولیه‌ی فرد مبتلا به عفونت مزمن HBV لازم است HBe Ag و HBe Ab و در صورت امکان سطح سرمی ویروس HBV اندازه‌گیری شود. شایان ذکر است که بررسی PCR به صورت کیفی^۱ ارزشی در ارزیابی بیمار مبتلا به عفونت مزمن HBV ندارد زیرا این آزمایش نمی‌تواند ناقلان غیر فعال HBV را از بیماران دچار هپاتیت مزمن B افتراق دهد. باید میزان کمی ویروس^۲ ترجیحا با روش real time PCR اندازه‌گیری شود. این روش مقادیر بسیار کم ویروس (حدود ۱۰۰۰ copies/mL، تقریبا معادل ۲۰۰ IU/mL) را اندازه‌گیری می‌کند. اگر میزان ویروس کمتر از این باشد، نتیجه‌ی آزمایش منفی یا غیر قابل اندازه‌گیری گزارش می‌شود.

علاوه بر این باید جهت بررسی وضعیت ایمنی نسبت به ویروس هپاتیت A برای بیماران IgG HAV Ab انجام شود و به بیماران anti HAV منفی واکسن ضد هپاتیت A تزریق گردد. در مطالعه‌ای در ایران حدود ۲۰٪ مبتلایان به عفونت مزمن HBV دارای anti HAV منفی بوده‌اند. بیماران در معرض خطر HIV نیز باید از این نظر بررسی شوند. باید قطع مصرف الکل به تمام بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV به‌ویژه در بیماران سیروزی توصیه شود. همچنین باید تمام افرادی که در معرض تماس نزدیک با شخص مبتلا بوده‌اند، از نظر HBV تحت غربالگری قرار گیرند. غربالگری HBV با انجام آزمایش‌های HBs Ag و HBs Ab انجام می‌شود. افراد مستعد برای ابتلا به ویروس (HBs Ag و HBs Ab منفی) باید واکسن ضد HBV دریافت کنند. اگر به عنوان آزمون غربالگری آزمایش anti HBC نیز انجام شود، ممکن است با افرادی مواجه شویم که فقط anti HBC مثبت داشته باشند (Isolated anti HBC). در عده‌ای از این افراد نتیجه‌ی آزمایش مثبت کاذب است. عده‌ای دیگر سابقه‌ی قبلی تماس با HBV دارند یا ممکن است سطوح بسیار پایین ویروس در بدنشان وجود داشته باشد. نشان داده شده است که تزریق واکسن ضد HBV به افراد Isolated anti HBC موجب مثبت شدن HBs Ab در ۵۰-۸۰٪ موارد می‌شود. بنابراین می‌توان در این افراد نیز واکسن ضد HBV تزریق کرد. بیمارانی که عفونت غیر فعال HBV دارند و تحت درمان قرار ندارند، باید به صورت دوره‌ای (حداقل هر ۶ ماه یک بار) از نظر آنزیم‌های کبدی ارزیابی شوند، زیرا حتی ناقلان غیر فعال HBV نیز ممکن است در هر زمان دچار بیماری فعال کبدی و هپاتیت مزمن B از نوع HBe Ag منفی شوند. در جدول ۱۷ خلاصه‌ای از موارد ارزیابی، برخورد، و پیگیری بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن آورده شده است.

¹ Qualitative HBV DNA PCR

² Quantitative HBV DNA

جدول ۱۷- نحوه‌ی ارزیابی، برخورد، و پیگیری بیمار مبتلا به عفونت مزمن HBV

برخورد نخست
شرح حال، معاینه بالینی
HBe Ab و HBe Ag
CBC , AST , ALT , Alkalin , Bilirubin , PT , Albumin
Real time PCR quantitative HBV DNA ترجیحا با روش
HCV Ab و HDV Ab
IGg anti HAV
اقدام‌های تکمیلی
HIV Ab (در بیماران در معرض خطر عفونت HIV)
بیوپسی کبد (در صورت بالا بودن ALT و یا تیتتر HBV-DNA بیش از ۱۰۰۰۰ copies/mL)
غربالگری هیپاتوسلولار کارسینوما در بیماران در معرض خطر بالا
آموزش‌های مهم
توصیه به قطع مصرف الکل
توضیح در مورد روش‌های انتقال عفونت HBV و پیشگیری از آن
ارزیابی نزدیکان بیمار
غربالگری از نظر عفونت با ویروس هیپاتیت B (HBs Ag و HBs Ab) در افراد خانواده و در افراد با تماس نزدیک با فرد مبتلا
پیگیری
پیگیری ارزیابی‌های دوره‌ای بیمار بدون درمان
اندازه‌گیری دوره‌ای AST و ALT هر ۶ ماه یک بار
با بالا رفتن آنزیم‌های کبدی اندازه‌گیری HBV DNA به روش Real time PCR و بررسی از نظر دیگر علل بالا رفتن آنزیم‌های کبدی
غربالگری دوره‌ای هیپاتوسلولار کارسینوما با اندازه‌گیری آلفا فیتوپروتئین و سونوگرافی شکم هر ۶ ماه یک بار

بیوپسی کبد

هدف از بیوپسی کبد تعیین میزان التهاب و نکروز و میزان فیبروز کبدی در بیماران است. یک نمونه‌ی خوب بیوپسی کبد باید حداقل نیم سانتیمتر طول و حداقل شش تا هشت فضای پورت داشته باشد. با توجه به این که شاخص‌های سرمی و رادیولوژی متعددی به عنوان جایگزین بیوپسی کبدی تحت مطالعه قرار گرفته‌اند، هنوز هیچ شاخصی نتوانسته است به طور کامل جایگزین آن شود. نرمال بودن ALT نمی‌تواند تضمینی برای فقدان بیماری قابل توجه کبدی باشد. در مطالعه‌ای که در مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد،

۱۱٪ از بیماران HBe Ag منفی با آنزیم طبیعی، دارای فیبروز قابل توجه کبدی (Ishak stage) بیشتر یا مساوی ۳ بودند. تنها حدود ۲٪ از بیماران با آنزیم نرمال و HBV DNA کمتر از $10/000$ copies/mL دارای فیبروز قابل توجه کبدی بودند. در بیماران با آنزیم‌های کبدی همیشه نرمال و تیترا HBV DNA کمتر از $10/000$ copies/mL (یا 2000 IU/mL) پیگیری دوره‌ای آنزیم‌های کبدی بدون انجام بیوپسی کبدی کافی است. همچنین بهتر است قبل از درمان بیمارانی که به احتمال قوی بیماری شدید کبدی دارند (بیماران با تیترا HBV DNA بیش از 2000 IU/mL و آنزیم‌های کبدی بالا)، بیوپسی کبد انجام شود. بدیهی است در صورتی که چنین بیماری تمایل به بیوپسی کبد نداشته باشد، درمان بدون آن انجام خواهد شد.

بیشترین سودمندی بیوپسی کبد مربوط به بیمارانی است که یافته‌های آزمایشگاهی بینابینی دارند. به عنوان مثال بیمار با ALT برابر 50 U/L (حداکثر طبیعی: 40 U/L) و تیترا ویروسی $10/000$ IU/mL باید تحت بیوپسی کبد قرار گیرد و در صورتی که بیماری شدید کبدی در بیوپسی داشته باشد، درمان انجام شود. برای تصمیم‌گیری در مورد انجام بیوپسی کبد در بیمارانی که آنزیم نرمال دارند، بین پزشکان اتفاق نظر وجود ندارد. به عنوان مثال در مورد بیماری که آنزیم‌هایش در چند نوبت طبیعی بوده و تیترا ویروس $10/000$ IU/mL است، بعضی پژوهشگران اعتقاد دارند بیوپسی کبد لزومی ندارد و وضعیت بیمار را با اندازه‌گیری دوره‌ای آنزیم‌های کبدی پیگیری می‌کنند. از آن طرف، برخی دیگر اعتقاد دارند چنین بیماری اگر سن بالای ۴۰ سال داشته باشد، احتمال بیماری شدید کبدی در او زیاد است و بیوپسی کبد باید انجام شود تا بتوان در مورد شروع درمان بر طبق شرایط بیمار تصمیم‌گیری کرد، ولی اگر چنین بیماری جوان باشد وی را می‌توان با اندازه‌گیری دوره‌ای آنزیم‌های کبدی و HBV DNA پیگیری نمود و در صورت بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، بیوپسی را انجام می‌دهند.

در بیمار با HBe Ag مثبت با آنزیم کبدی نرمال که برای اولین بار آنزیم‌های کبدی بالا پیدا کرده است، نیز ممکن است در حال HBe Ag seroconversion به صورت خودبخودی باشد. بهتر است در مورد چنین بیماری ۳ تا ۶ ماه صبر کنیم و پس از آن در صورت پایین نیامدن آنزیم‌های کبدی و عدم HBe Ag seroconversion، بیوپسی کبد را انجام دهیم. در بیمارانی که تمایل به انجام بیوپسی ندارند یا منع کاربرد بیوپسی کبد وجود دارد و یافته‌های آزمایشگاهی بینابینی دارند، شاخص‌های غیر تهاجمی فیبروز کبد می‌تواند جهت تصمیم‌گیری برای شروع درمان سودمند باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان دکتر شریعتی انجام شد، در بیماران HBe Ag منفی فرمولی متشکل از تیترا HBV DNA، آلبومین، شمارش پلاکت، و آلکالین فسفاتاز توانست فیبروز قابل توجه کبدی را با دقت سطح زیر منحنی ROC برابر $0/91$ در گروه تمرین و $0/85$ در گروه اثبات^۱، پیش‌بینی کند.

¹ validation group

درمان هپاتیت B مزمن

اهداف درمان هپاتیت B مزمن

برخلاف هپاتیت C، ریشه‌کنی کامل ویروس هپاتیت B از بدن بسیار مشکل و به احتمال زیاد غیر ممکن است. هدف نهایی درمان در هپاتیت B مزمن سرکوب کردن مداوم ویروس در بدن برای پیشگیری از سیروز کبدی جبران نشده و عوارض آن، پیشگیری از سرطان سلول‌های کبدی و کاهش مرگ ناشی از عوامل فوق است. با توجه به این که ارزیابی بیمار برای دستیابی به این اهداف نیازمند پیگیری او برای سال‌های طولانی است، هدف‌های فرعی و جان‌نشین مد نظر گرفته می‌شوند. در بیماران دچار هپاتیت مزمن از نوع HBe Ag مثبت، هدف اصلی درمان منفی شدن HBe Ag است. در بیماران دچار هپاتیت مزمن از نوع HBe Ag منفی، هدف درمان نرمال شدن ALT و سرکوب مداوم ویروس است. به طوری که HBV DNA منفی شود یا به کمتر از ۲۰۰۰ IU/mL برسد. منفی شدن HBe Ag در اثر درمان، بسیار ایده‌آل است اگر چه این اتفاق در عده‌ی کمی از بیماران رخ می‌دهد. نحوه‌ی برخورد با بیمار ناقل مزمن HBV از نوع HBe Ag مثبت و HBe Ag منفی در کادر ۳ نشان داده شده است.

ضرورت انجام درمان

با توجه به این که درمان هپاتیت B مزمن مشکل است و بسیاری از بیماران نیاز به درمان درازمدت دارند، قیمت داروها بالا است، و احتمال رخ دادن مقاومت دارویی نیز وجود دارد. لازم است درمان تنها در بیمارانی شروع شود که واقعا نیازمند آن هستند. برای تصمیم‌گیری در مورد شروع درمان، وضعیت سریال آنزیم‌های کبدی، تیتراژ HBV DNA، سن بیمار و وضعیت هیستولوژی کبد باید مد نظر قرار گیرد.

یافته‌های هیستولوژی کبد در هپاتیت‌های مزمن توسط پاتولوژیست‌ها نمره‌بندی می‌شود. سیستم‌های نمره‌دهی متعددی در این زمینه وجود دارد. سیستم مرسوم در ایران و بسیاری از نقاط دنیا سیستم «ایشاک» (Ishak scoring system) است. بر اساس این سیستم میزان التهاب و نکروز کبدی^۱ و میزان فیبروز کبدی^۲ به طور جداگانه نمره داده می‌شوند. در این سیستم حداکثر میزان فیبروز کبدی برابر ۶ و حداکثر میزان التهاب و نکروز کبدی، برابر ۱۸ است. بر اساس تعریف کارگاه NIH میزان التهاب و نکروز کبدی برابر با ۴ یا بیشتر به عنوان یکی از معیارهای تشخیص هپاتیت B مزمن در نظر گرفته می‌شود، ولی ملاک بیماری قابل توجه کبدی در هپاتیت مزمن C میزان فیبروز برابر با ۳ یا بیشتر در نظر گرفته شده است. بیماری که آنزیم‌های کبدی بالا، تیتراژ ویروسی بیش از ۲۰/۱۰۰۰ IU/mL، و فیبروز کبدی قابل توجه دارد (Stage برابر ۳ یا بیشتر)، قطعاً بیماری جدی است. بر خلاف آن بیماری که به عنوان مثال آنزیم کبدی نرمال و تیتراژ ویروسی پایین دارد و Stage و Grade او در بیوپسی کبد به ترتیب برابر با ۱ و ۳ است، بیماری خفیف دارد و درمان برای او ضروری نیست.

¹ Grade

² Stage

بسیاری از بیماران با یافته‌های هیستولوژی بینابینی نسبت به دو مثال بالا^۱، مراجعه می‌کنند. در این شرایط وضعیت سریال آنزیم‌های کبدی، تیترو ویروس، و سن بیمار باید مد نظر قرار گیرد. به عنوان مثال بیماری که مکرراً آنزیم‌های کبدی بیش از دو برابر نرمال، تیترو ویروسی ۲۰/۰۰۰ IU/mL و در بیوپسی کبد stage برابر ۱ و Grade برابر ۶ دارد، بهتر است درمان شود. از سوی دیگر، بیمار جوانی با یافته‌های هیستولوژی مشابه ولی با آنزیم‌های کبدی همیشه نرمال و تیترو ویروسی پایین بهتر است، بدون انجام درمان پیگیری شود. بیماران با آنزیم کبدی بالا و یافته‌های هیستولوژی خفیف باید از نظر سایر علل مرتبط با بالا رفتن آنزیم‌های کبدی (مانند علل دارویی، NASH، الکل، هپاتیت D، و...) بررسی شوند. چنین بیمارانی باید تحت پیگیری دقیق قرار گیرند و اگر در آینده نشانه‌های پیشرفت بیماری کبدی (مثلاً آنزیم‌های کبدی بسیار بالا همراه با تیترو ویروسی بالا) در آنها ظاهر شود، ممکن است درمان برای ایشان مد نظر قرار گیرد.

آیا بیماری که آنزیم‌های کبدی همیشه نرمال و Stage برابر با ۴ (فیبروز پیشرفته) و یا بالاتر دارد، نیازمند درمان است؟ در مطالعه‌ای که در مورد بیماران با Stage برابر ۴ یا بیشتر (که ۲۰٪ از آنها آنزیم کبدی نرمال داشتند) انجام شد، ثابت شده است که درمان ضدویروسی می‌تواند جلوی رخ دادن سیروز جبران نشده و سرطان سلول‌های کبدی را بگیرد. بنابراین، بهتر است چنین بیمارانی تحت درمان قرار گیرند.

در مورد بیمارانی که آنزیم‌های کبدی همیشه نرمال دارند و HBV DNA برابر با ۱۰/۰۰۰ IU/mL است ولی Stage مساوی با ۳ (فیبروز خفیف) و Grade مساوی با ۱۰ در بیوپسی کبد دارند چه باید کرد؟ در مورد درمان چنین بیمارانی شواهد مطالعه‌ای کافی وجود ندارد. تعدادی اعتقاد دارند باید چنین بیمارانی را پیگیری کرد و درمان را تنها زمانی شروع نمود که بیمار آنزیم‌های کبدی بالا پیدا کند، ولی برخی اعتقاد دارند که بهتر است درمان انجام شود.

توصیه: تصمیم‌گیری در مورد درمان بر مبنای سن بیمار، میزان سریال ALT سرم، تیترو HBV DNA و یافته‌های هیستولوژی کبد انجام می‌شود. لازم است بیماران با آنزیم بالای کبدی (به صورت مداوم یا متناوب) در صورتی که فیبروز کبدی متوسط (Stage برابر با ۲ یا بیشتر) و/یا التهاب کبدی قابل توجه (Grade برابر با ۶ یا بالاتر) داشته باشند، تحت درمان قرار گیرند. اگر بیماران با آنزیم کبدی نرمال فیبروز کبدی پیشرفته (Stage برابر با ۴ یا بیشتر) داشته باشند، باید تحت درمان قرار گیرند. بیماران با آنزیم کبدی نرمال و Stage برابر با ۳ بهتر است تحت درمان قرار گیرند.

¹ Gray zone

کادر ۳- نحوه‌ی برخورد با بیمار ناقل مزمن HBV از نوع HBe Ag مثبت و HBe Ag منفی

اندازه‌گیری ALT هر ۳ تا ۶ ماه یک بار اندازه‌گیری HBe Ag هر ۶ تا ۱۲ ماه یک بار	ALT طبیعی	HBe Ag +	*HBe Ag
اندازه‌گیری ALT هر ۳ ماه یک بار اندازه‌گیری HBe Ag هر ۶ ماه یک بار بیوپسی کبد: در صورتی که ALT به طور مداوم بالا باشد و/یا سن بیمار بیشتر از ۴۰ سال باشد درمان: در صورت نیاز	ALT بین ۱ تا ۲ برابر طبیعی		
اندازه‌گیری ALT و HBe AG هر ۱ تا ۳ ماه یک بار درمان: در صورتی که ALT به طور مداوم بالا باشد و HBe Ag مثبت بماند (در صورت بروز زردی درمان به سرعت آغاز شود) بیوپسی کبد: قبل از درمان کمک‌کننده است (اجباری نیست)	ALT بیش از ۲ برابر طبیعی		
اندازه‌گیری ALT هر ۳ ماه به مدت ۱ سال، سپس هر ۶ تا ۱۲ ماه یک بار به شرطی که ALT طبیعی باشد درمان: لازم نیست	ALT طبیعی و HBV DNA کمتر از ۲۰۰۰ IU/mL		
اندازه‌گیری ALT هر ۳ تا ۶ ماه یک بار اندازه‌گیری HBe Ag هر ۶ ماه یک بار بیوپسی کبد: در صورتی تداوم یافته‌ها و/یا سن بیمار بیشتر از ۴۰ سال درمان: در صورت نیاز	ALT بین ۱ تا ۲ برابر طبیعی و HBV DNA بین ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ IU/mL	HBe Ag+	
درمان: در صورت تداوم ALT بالا درمان شروع شود. بیوپسی کبد: قبل از درمان کمک‌کننده است (اجباری نیست)	ALT بیش از ۲ برابر طبیعی و/یا HBV DNA بیش از ۲۰۰۰ IU/mL		

* چه در بیماران HBe Ag+ و چه HBe Ag-، غربالگری از نظر سرطان سلول‌های کبدی، در نظر قرار گیرد.

داروهای تایید شده برای درمان هپاتیت B مزمن

«مدیریت غذا و دارو (FDA)» تا کنون شش دارو را برای درمان هپاتیت B مزمن تایید کرده است: اینترفرون آلفا، پگ اینترفرون آلفا، لامیوودین، آدفوویر (adefovir dipivoxil با نام تجاری Hepsara) انتکاویر (entecavir) با نام تجاری Baraclude)، و تلبیوودین (telbivudine با نام تجاری Tyzeka).

مزایای اینترفرون مشخص بودن طول دوره‌ی درمان با این دارو و عدم بروز مقاومت دارویی است. مصرف اینترفرون در بیماران با سیروز جبران نشده ممنوع است. اصلی‌ترین عوارض آن علائم مشابه آنفلوآنزا، سایتوپنی، و بیماری‌های اتوایمیون تیروئید است.

داروهای خوراکی نوکلئوزیدی یا نوکلئوتیدی عارضه‌ی قابل توجهی ندارند. اگر چه مواردی از نفروتوکسیسیته با دوزهای بالای آدفوویر گزارش شده است، با دوز به کار رفته در هپاتیت B مزمن (روزانه ۱۰ میلی‌گرم)، عارضه‌ی قابل توجه کلیوی مشاهده نمی‌شود.

مهمترین مزیت لامیوودین، قیمت ارزان آن است. مهمترین ضرر این دارو احتمال بالای بروز مقاومت دارویی است. لامیوودین سریعتر از آدفوویر موجب سرکوب سطح سرمی ویروس می‌شود. انتکاویر حتی از لامیوودین نیز بهتر و قوی‌تر سطح سرمی HBV DNA را سرکوب می‌کند. ضمناً موارد مقاومت دارویی به آدفوویر، انتکاویر و تلبیوودین کمتر از لامیوودین است.

سه داروی آدفوویر، انتکاویر، و تلبیوودین قیمت بسیار بالایی دارند و اکثر بیماران ایرانی توان مالی تهیه‌ی این داروها را ندارند. اخیراً آدفوویر هندی با نام تجاری Adesera در ایران با قیمت ارزان در دسترس قرار گرفته است. اگر چه تمام مطالعات آدفوویر بر روی Hepsara انجام و موثر بودن Adesera در مطالعات دقیق ثابت نشده است، با توجه به تجربه‌های شخصی متخصصان کبد در کشور در طول یک سال اخیر، به نظر می‌رسد Adesera نیز در درمان بیماران با هپاتیت B مزمن موثر باشد.

دوز و نحوه تجویز داروهای مذکور در درمان هپاتیت B مزمن به شرح زیر است:

- اینترفرون آلفا: ۱۰ میلیون واحد تزریق زیر جلدی سه بار در هفته در بیماران HBe Ag مثبت و ۳ تا ۶ میلیون واحد سه بار در هفته در بیماران HBe Ag منفی
 - پگ اینترفرون آلفا (Pegasys) ۲α: ۱۸۰ میکروگرم تزریق زیر جلدی یک بار در هفته
 - لامیوودین: ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی
 - آدفوویر: ۱۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی
 - انتکاویر: ۰/۵ میلی‌گرم روزانه خوراکی برای بیمارانی که قبلاً داروی خوراکی ضد ویروسی مصرف نکرده‌اند و ۱ میلی‌گرم روزانه در بیمارانی که مقاوم به لامیوودین هستند.
 - تلبیوودین: ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی.
- در مورد طول مدت درمان در قسمت‌های بعد توضیح داده خواهد شد.

درمان هیپاتیت B مزمن از نوع HBe Ag مثبت

هر یک از شش داروی مذکور را می‌توان برای این بیماران به کار برد. اینترفرون آلفا موجب منفی شدن HBe Ag در ۳۳٪ بیماران می‌شود. بیماران دارای ALT بالاتر و HBV DNA پایین‌تر بهتر به درمان پاسخ می‌دهند. میزان منفی شدن HBe Ag با پگ اینترفرون نیز در همین حدود (۳۴٪) است. درمان یک ساله با لامیوودین نیز در ۳۲٪ موارد موجب منفی شدن HBe Ag و در ۱۷٪ موارد موجب منفی شدن HBe Ag به علاوه‌ی مثبت شدن HBe Ab (HBe Ag seroconversion) می‌شود. ادامه‌ی درمان تا ۳ سال موجب افزایش موارد HBe Ag seroconversion تا ۴۰٪ می‌شود و در ادامه، مصرف آن تا ۵ سال این موارد را تا ۵۰٪ افزایش می‌دهد. متأسفانه درمان با لامیوودین تا ۱ و ۵ سال موجب ایجاد مقاومت دارویی به ترتیب در ۱۴٪ و ۶۹٪ موارد می‌شود. درمان یک ساله با آدفوویر نیز موجب HBe Ag loss در ۲۴٪ و HBe Ag seroconversion در ۱۲٪ بیماران و درمان سه ساله با این دارو موجب HBe Ag seroconversion در ۴۶٪ بیماران می‌شود. میزان موارد مقاومت دارویی به آدفوویر با یک سال درمان بسیار نادر است. ولی مقدار آن پس از سه سال درمان به ۱۱٪ و پس از پنج سال درمان به ۲۹٪ می‌رسد. در بیمارانی که پس از یک سال درمان همچنان HBV DNA بالایی دارند، احتمال پیدایش مقاومت دارویی در آینده بیشتر است. انتکاویر بسیار قوی‌تر از لامیوودین است و بیش از ده برابر موجب کاهش HBV DNA سرم می‌شود. البته درمان یک ساله با انتکاویر تنها در ۲۲٪ بیماران موجب HBe Ag loss می‌شود. درمان سه ساله با آن نیز موجب HBe Ag loss در ۳۳٪ بیماران و HBV DNA PCR منفی در ۹۰٪ بیماران می‌گردد. در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت نکرده بودند، هیچ موردی از مقاومت دارویی با انتکاویر پس از دو سال درمان گزارش نشده است. اما در بیمارانی که از قبل به لامیوودین مقاوم بوده‌اند، در صورت دریافت انتکاویر پس از دو سال درمان ۹٪ مقاومت به انتکاویر و پس از سه سال درمان ۳۲٪ مقاومت به آن گزارش شده است. با توجه به قیمت بالای انتکاویر در حال حاضر نمی‌توان استفاده از این دارو را در ایران توصیه کرد.

توصیه- برای درمان هیپاتیت B نوع HBe Ag مثبت در بیمارانی که جوانتر هستند، تیتراژ HBV DNA پایین‌تر و ALT بالاتری دارند، استفاده از اینترفرون آلفا (برای ۱۶ هفته) یا پگ اینترفرون آلفا (برای ۴۸ هفته) به عنوان خط اول درمان توصیه می‌شود. در سایر بیماران استفاده از آدفوویر به عنوان خط اول درمان ارجح است. درمان با آدفوویر را باید تا شش ماه پس از منفی شدن HBe Ag ادامه یابد. جهت بررسی، احتمال پیدایش مقاومت دارویی، اندازه‌گیری تیتراژ HBV DNA هر شش ماه یک بار در طول درمان با داروهای خوراکی (مانند آدفوویر) توصیه می‌شود.

درمان هیپاتیت B مزمن از نوع HBe Ag منفی

هر یک از شش داروی تایید شده را می‌توان برای این بیماران به کار برد. اینترفرون آلفا موجب پاسخ به درمان ۴۰-۹۰٪ بیماران در انتهای درمان می‌شود. با این حال موارد عود بیماری پس از قطع درمان بسیار شایع است، به

طوری که تنها در ۳۰-۲۰٪ بیماران پاسخ مداوم پس از قطع درمان دیده می‌شود. پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ مداوم به اینترفرون در بیماران HBe Ag منفی عبارتند از طول مدت درمان بیشتر از یک یا دو سال، نرمال شدن سریع آنزیم‌ها بر روی درمان و سن کمتر. شایان ذکر است که بر خلاف بیماران HBe Ag مثبت، در بیماران HBe Ag منفی، سطح سرمی بالای ALT پیش‌بینی‌کننده‌ی پاسخ مداوم به اینترفرون نیست. درمان یک ساله با پگ اینترفرون نیز موجب پاسخ ویرولوژیک مداوم (HBV DNA منفی دو سال پس از قطع درمان) در ۲۳٪ از بیماران و منفی شدن HBS Ag در ۶٪ از آنها می‌شود. به نظر می‌رسد درمان ترکیبی با دو داروی پگ اینترفرون و لامیوودین سود چندانی نسبت به درمان با پگ اینترفرون به تنهایی نداشته باشد. شایان ذکر است پاسخ به اینترفرون یا پگ اینترفرون در بیماران با ژنوتیپ D ویروس هپاتیت B کمتر از سایر ژنوتیپ‌ها است. با توجه به این که ژنوتیپ غالب HBV در ایران ژنوتیپ D است، این نکته باید در تصمیم‌گیری درمانی با اینترفرون یا پگ اینترفرون در بیماران ایرانی مد نظر قرار گیرد.

درمان یک ساله با لامیوودین موجب بهبود بیوشیمیایی و ویرولوژیک حدود ۹۰-۷۰٪ بیماران می‌شود. اما اغلب بیماران پس از قطع دارو دچار عود بیماری می‌شوند. در مطالعه‌ی اخیر موارد عود بیماری پس از قطع درمان تنها در نیمی از بیمارانی که به مدت دو سال تحت درمان با لامیوودین بودند و در این دوره مکرراً HBV DNA منفی داشتند، رخ داده است. البته نتیجه‌ی این مطالعه باید در مطالعات بعدی تحت بررسی مجدد قرار گیرد. متأسفانه در بیماران HBe Ag منفی هر چه طول مدت درمان با لامیوودین طولانی‌تر شود، موارد شکست ویرولوژیک در حین درمان^۱، افزایش می‌یابد که علت آن بروز موارد مقاومت به لامیوودین است. به عنوان مثال پاسخ ویرولوژیک به لامیوودین از ۸۱٪ در سال اول، به ۶۱٪ در سال دوم، ۵۲٪ در سال سوم، و ۳۹٪ در سال چهارم کاهش می‌یابد. با توجه به موارد کمتر مقاومت به آدفوویر، نتایج پاسخ به درمان با آدفوویر، در بیماران HBe Ag منفی، بهتر است. با مصرف آدفوویر پاسخ ویرولوژیک به درمان از ۵۱٪ در سال اول، به ۷۱٪ در سال دوم، و ۷۹٪ در سال سوم افزایش می‌یابد. در سال‌های چهارم و پنجم نیز پاسخ ویرولوژیک به ترتیب در ۷۸٪ و ۶۷٪ از بیماران دیده می‌شود. یافته‌های فوق موید این مطلب است که آدفوویر به علت بروز موارد کمتر مقاومت به آن در درمان‌های طولانی مدت بیماران HBe Ag منفی پاسخ ویرولوژیک بهتری نسبت به لامیوودین ایجاد کرده است و داروی ارجح به‌شمار می‌رود. البته یکی از مشکلات آدفوویر این است که سرعت ایجاد پاسخ ویرولوژیک با آن آهسته‌تر از لامیوودین است، در نتیجه موارد پاسخ به درمان با آن در سال اول کمتر از درمان با لامیوودین است، اگر چه این میزان در سال‌های بعد بالاتر می‌رود. البته پس از مصرف دو یا سه سال آدفوویر، بیشتر بیماران پس از قطع درمان دچار عود بیماری می‌شوند. در مطالعه‌ی جدیدی نشان داده شده است که می‌توان درمان را در آن دسته از بیمارانی که پس از ۴ تا ۵ سال از مصرف آدفوویر همچنان PCR منفی دارند، قطع کرد، زیرا تقریباً در ۷۰٪ موارد، عود بیماری مشاهده نشده است. علاوه بر آن ممکن است درمان پنج ساله با آدفوویر موجب منفی شدن HBS Ag در ۱۴٪ بیماران شود. درمان چهار تا پنج ساله با آدفوویر می‌تواند برگشت فیروز کبدی را نیز در بیش از نیمی از بیماران به دنبال داشته باشد.

^۱ Virologic breakthrough

درمان بیماران HBe Ag منفی با انتکاویر به مدت یک سال موجب منفی شدن HBV DNA در ۹۰٪ بیماران می‌شود، اگر چه قطع انتکاویر پس از درمان یک ساله موجب عود بیماری در اکثر بیماران می‌گردد. درمان با این دارو برای دو سال نیز منفی شدن HBV DNA را در ۹۴٪ بیماران سبب می‌شود. در بیمارانی که قبلاً لامیوودین دریافت نکرده بودند، مقاومت به انتکاویر با درمان‌های یک و دو ساله گزارش نشده است. نکات فوق موید برتری قابل توجه انتکاویر در مقایسه با لامیوودین در درمان بیماران HBe Ag منفی است. بنابراین، انتکاویر یکی از بهترین داروهای خط اول درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت B از نوع HBe Ag منفی است که به علت قیمت بسیار بالای آن، استفاده‌ی معمول از آن در ایران توصیه نمی‌شود. درمان یک ساله با تلبیوودین نیز موجب منفی شدن HBV DNA در ۸۸٪ موارد می‌شود. البته در ۲٪ موارد مقاومت دارویی نیز مشاهده شده است. با توجه به قیمت بالای تلبیوودین و فقدان مطالعات کافی در این زمینه، استفاده‌ی معمول از آن در ایران توصیه نمی‌شود.

توصیه: داروی آدفوویر به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به هیپاتیت B از نوع HBe Ag منفی در ایران، توصیه می‌شود. جهت بررسی احتمال بروز مقاومت دارویی بهتر است سطح سرمی HBV DNA هر ۶ ماه یک بار در حین درمان کنترل شود. طول دقیق مدت درمان با آدفوویر نامشخص است. در صورتی که HBS Ag در هنگام درمان با آدفوویر منفی شود، می‌توان دارو را قطع کرد. می‌توان با احتیاط در بیماران غیر سیروزی که پس از ۴ تا ۵ سال درمان با آدفوویر همچنان HBV DNA منفی و ALT نرمال دارند، درمان را قطع کرد. البته با توجه به اینکه احتمال عود بیماری در حدود ۳۰٪ این بیماران وجود دارد، باید چنین بیمارانی پس از قطع درمان نیز تحت پیگیری دوره‌ای با آزمون‌های عملکرد کبدی و تیتراژ HBV DNA سرم قرار گیرند. همچنین بیمارانی که تیتراژ HBV DNA آنها ۶ ماه پس از شروع درمان همچنان بالا مانده یا به کمتر از ۲ الگوریتم در مبنای ۱۰ (یعنی به کمتر از یک صد هزارم مقدار اولیه) کاهش پیدا نکرده است، فاقد پاسخ به درمان محسوب می‌شوند. بهتر است رژیم دارویی چنین بیمارانی تغییر کند یا داروی ضد ویروسی دوم به آن اضافه شود.

اگر چه لامیوودین خط اول درمان نیست، در حال حاضر تعداد قابل توجهی از بیماران HBe Ag منفی در کشور ما تحت درمان با این دارو قرار دارند. لازم است این بیماران لامیوودین را برای چند سال مصرف کنند. طول دقیق مدت درمان با لامیوودین نامشخص است. در صورتی که HBS Ag در هنگام درمان با لامیوودین منفی شود، می‌توان دارو را قطع کرد. در بیماران سیروزی قطع درمان لامیوودین یا آدفوویر ممکن است خطرناک باشد و باعث تشدید بیماری کبدی شود. بنابراین، در چنین بیمارانی باید دارو را تا زمان منفی شدن HBS Ag ادامه داد و در صورت بروز مقاومت دارویی، داروی دوم ضد ویروسی را به درمان اضافه کرد.

در بیمارانی که تحت درمان با لامیوودین یا آدفوویر قرار دارند، لازم است تیتراژ HBV DNA به طور دوره‌ای (هر ۶ ماه یک بار) جهت بررسی از نظر مقاومت دارویی کنترل شود. در بیماران HBe Ag منفی که جوان‌تر هستند و تیتراژ HBV DNA پایین‌تری دارند، می‌توان به طور متناوب از اینترفرون (به مدت ۴۸ هفته) یا پگ اینترفرون (به مدت ۴۸ هفته) به عنوان خط اول درمان استفاده کرد.

درمان بیماران دچار مقاومت دارویی

با مصرف هر یک از داروهای خوراکی ضد ویروس هپاتیت B (آنالوگ‌های نوکلئوزیدی یا نوکلئوتیدی) ممکن است مقاومت دارویی رخ دهد. در بیمارانی که دچار مقاومت دارویی می‌شوند، بهبود هیستولوژیک ناشی از درمان متوقف می‌شود و در تعدادی از ایشان بدتر شدن وضع هیستولوژیک کبد رخ می‌دهد. علاوه بر این احتمال رخ دادن کارسینوم هپاتوسلولر و مرگ و میر بیماران سیروزی که دچار مقاومت دارویی می‌شوند، بالاتر می‌رود. سه تعریف را باید در بیماران با مقاومت دارویی مد نظر قرار داد: «مقاومت ژنوتیپی^۱» به مواردی اطلاق می‌شود که موتاسیون ایجاد کننده‌ی مقاومت دارویی (به عنوان مثال موتاسیون YMDD به دنبال مصرف لامیوودین) با PCR یا روش‌های دیگر یافت شود. «شکست ویرولوژیک در هنگام درمان^۲» به مواردی اطلاق می‌شود که بیمار در حال مصرف داروی ضد ویروسی است و تیتراژ سرمی HBV DNA بیش از ده برابر نسبت به حداقل سطح ویروسی قبلی در حین درمان بالاتر می‌رود. «شکست بیوشیمیایی در هنگام درمان^۳» به مواردی اطلاق می‌شود که ALT پس از نرمال شدن با درمان، مجدداً در حین آن بالا برود. لازم است دو واژه‌ی «عود^۴» و «شکست^۵» را از هم افتراق دهیم. به عنوان مثال در بیماری که در حین مصرف لامیوودین سطح سرمی HBV DNA پایینی دارد و مدتی پس از قطع دارو سطح سرمی HBV DNA او بالا می‌رود، «عود» رخ می‌دهد و «شکست درمانی» یا «مقاومت دارویی» محسوب نمی‌شود. در چنین بیماری ممکن است شروع مجدد لامیوودین موجب پایین آمدن مجدد HBV DNA شود. در حالی که در بیماران دچار «شکست ویرولوژیک در حین درمان»، سطح سرمی HBV DNA هنگام مصرف لامیوودین بالا می‌رود.

در بیمارانی که دچار مقاومت دارویی می‌شوند ابتدا مقاومت ژنوتیپی (Genotypic resistance)، پس از مدتی شکست ویرولوژیک (Virologic breakthrough)، و در نهایت (پس از چند ماه یا یکی دو سال) شکست بیوشیمیایی (Biochemical breakthrough) رخ می‌دهد. آیا لازم است پس از بروز مقاومت ژنوتیپی و یا شکست ویرولوژیک درمان ضد ویروسی دوم شروع شود و یا اینکه باید منتظر رخ دادن شکست بیوشیمیایی باشیم و در آن زمان درمان جدید را شروع کنیم؟ اخیراً مشخص شده است که بهتر است درمان ضد ویروسی دوم پس از رخ دادن مقاومت ژنوتیپی و یا شکست ویرولوژیک شروع شود. زیرا احتمال پاسخ به درمان در بیمارانی که پس از رخ دادن شکست بیوشیمیایی تحت درمان قرار گرفته اند، کاهش می‌یابد.

بیماران دچار مقاومت دارویی به لامیوودین

هر چه طول درمان با لامیوودین بیشتر شود، احتمال بروز مقاومت دارویی بالاتر می‌رود. درمان یک ساله با

¹ Genotypic resistance

² Virologic breakthrough

³ Biochemical breakthrough

⁴ Relapse

⁵ Breakthrough

لامیوودین موجب ایجاد مقاومت دارویی به آن در ۱۴٪ موارد می‌شود و احتمال مقاومت دارویی پس از ۵ سال درمان به ۶۹٪ افزایش می‌یابد. هر چه کاهش سطح ویروس سریعتر و بهتر رخ دهد، احتمال مقاومت دارویی در آینده کمتر خواهد بود. احتمال رخ دادن مقاومت دارویی در آینده برای بیمارانی که در شش ماه اول پس از شروع لامیوودین HBV DNA منفی پیدا کنند، تنها ۸٪ است. اما بیمارانی که شش ماه پس از شروع درمان HBV DNA بیش از ۱۰/۰۰۰ copies/mL دارند، به احتمال ۶۴٪ در چند سال آینده به لامیوودین مقاوم خواهند شد. آدفوویر در درمان بیماران مقاوم به لامیوودین کاملاً موثر است. مصرف آدفوویر به تنهایی در بیماران مقاوم به لامیوودین موجب بروز مقاومت دارویی به آدفوویر در ۱۵٪ بیماران در طی ۲ سال آینده می‌شود. در حالی که مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین کاهش ۴٪ موارد مقاومت به آدفوویر را سبب می‌شود. بنا بر این، در بیماران دچار مقاومت دارویی به لامیوودین، مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین بهتر از مصرف آدفوویر به تنهایی است.

گاه هنگام ارزیابی بیماران مبتلا به هیپاتیت B با بیمارانی برخورد می‌کنیم که از ابتدا بیماری خفیفی در بیوپسی کبد داشته‌اند و ضرورت زیادی برای شروع درمان ضد ویروسی برای آنها وجود نداشته است، اما چون از قبل برای ایشان لامیوودین تجویز شده است، در حال حاضر به لامیوودین مقاوم شده‌اند. در چنین بیماران معمولاً قطع لامیوودین بی‌خطر است و می‌توان درمان را متوقف کرد. البته باید این بیماران با اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی و تیتراژ HBV DNA تحت پیگیری قرار گیرند، زیرا گاه مواردی از عود بیماری کبدی پس از قطع لامیوودین در بیماران مقاوم به آن گزارش شده است. بدیهی است در بیماران دچار فیروز پیشرفته‌ی کبدی یا سیروز در صورت رخ دادن مقاومت به لامیوودین شروع فوری آدفوویر ضروری است.

ممکن است مصرف لامیوودین به تنهایی تا مدتی پس از بروز مقاومت به آن، موجب سرکوب جمعیتی از ویروس‌ها که مقاوم نشده‌اند (Wild type virus) شود، اما اغلب پس از گذشت زمان جمعیت ویروس‌های مقاوم جهش یافته در بدن بیمار غالب می‌شود و مصرف لامیوودین به تنهایی سودمند نخواهد بود.

انتکاویر نیز در بیماران مقاوم به لامیوودین موثر است اما تجویز آن در بیماران مقاوم به لامیوودین موجب بروز مقاومت به انتکاویر در ۹٪ از بیماران پس از دو سال درمان و در ۳۲٪ از بیماران پس از سه سال درمان می‌شود. پس به علت وجود مقاومت متقابل (Cross-resistance) بین این دو دارو، انتکاویر انتخاب مناسبی برای بیماران مقاوم به لامیوودین نیست.

تنوفوویر (Tenofovir) داروی مناسبی در درمان بیماران دچار مقاومت به لامیوودین است. در مطالعات انجام شده بر روی بیماران مقاوم به لامیوودین، تنوفوویر از آدفوویر نیز قوی‌تر و موثرتر بوده است. پیش‌بینی می‌شود در آینده‌ی نزدیک، تنوفوویر جایگزین آدفوویر در درمان بیماران مقاوم به لامیوودین شود. البته هنوز تنوفوویر تاییدیه FDA را به این منظور دریافت نکرده است.

توصیه: در بیماران مصرف‌کننده‌ی لامیوودین، کنترل دوره‌ای تیتراژ HBV DNA (ترجیحاً هر شش ماه یک بار) با روش Real time PCR برای پیدا کردن موارد شکست ویرولوژیک لازم است. در بیمارانی که از ابتدا بیماری خفیف کبدی داشته‌اند و شروع درمان برای آنها ضرورت زیادی نداشته است، می‌توان لامیوودین را پس از رویداد «شکست ویرولوژیک» قطع کرد. چنین بیمارانی باید با کنترل دوره‌ای ALT و سطح سرمی HBV DNA

پیگیری شوند. بدیهی است در صورت تشدید بیماری کبدی، باید چنین بیمارانی آدفوویر دریافت کنند. البته در بیمارانی که در بدو درمان با لامیوودین، فیروز قابل توجه کبدی یا سیروز داشته اند، بهتر است پس از رخ دادن شکست ویرولوژیک منتظر نمایم و آدفوویر را زودتر شروع کنیم. در بیماران مقاوم به لامیوودین مصرف همزمان لامیوودین و آدفوویر بهتر از مصرف به تنهایی آدفوویر است.

بیماران دچار مقاومت دارویی به آدفوویر

موارد مقاومت دارویی به آدفوویر با یک سال درمان بسیار نادر است، ولی پس از سه سال درمان مقاومت دارویی به ۱۱٪ و پس از پنج سال درمان به ۲۹٪ می‌رسد. بیمارانی که پس از یک سال درمان همچنان HBV DNA بالا داشته باشند، بخت بیشتری دارند که در آینده دچار مقاومت دارویی شوند. اگر چه هنوز مطالعه‌ی بزرگ درمانی در بیماران مقاوم به آدفوویر منتشر نشده است، گزارش‌های پراکنده نشان دهنده‌ی این مطلب است که چنین بیمارانی به لامیوودین پاسخ می‌دهند.

توصیه: مصرف همزمان آدفوویر و لامیوودین در بیمارانی که حین درمان با آدفوویر به این دارو مقاومت پیدا کرده‌اند، توصیه می‌شود.

بیماران دچار مقاومت چند دارویی

با زیاد شدن موارد مصرف آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، گاه با موارد مقاومت چند دارویی برخورد می‌کنیم. به عنوان مثال بیماری ابتدا تحت درمان با لامیوودین بوده و روی درمان با این دارو دچار «شکست ویرولوژیک» شده و سپس برای وی آدفوویر شروع شده است، ممکن است تا مدتی سطح ویروس سرکوب شود و بیمار پس از چند سال حین مصرف آدفوویر نیز «شکست ویرولوژیک» را پیدا نماید. درمان چنین بیمارانی مشکل است و هنوز درمان استاندارد برای ایشان پیدا نشده است. ممکن است برای چنین بیماری در صورتی که سیروز یا فیروز پیشرفته‌ی کبدی داشته باشد، درمان‌های تجربی مانند تنوفویر و یا ترکیب دو داروی تنوفویر و emtricitabine (با نام تجاری Truvada) به کار رود. البته چنین داروهایی قیمت بسیار بالایی دارند و پیش‌بینی می‌شود بیماران پس از چند سال به این داروها نیز مقاوم شوند.

پیشگیری از بروز مقاومت دارویی

توصیه شده است در کشورهایی مانند ایران که امکان تهیه‌ی داروهای گران قیمت برای اکثر بیماران وجود ندارد، بهترین استراتژی برای پیشگیری از موارد مقاومت چند دارویی این است که اصلاً از ابتدا درمانی برای بیمارانی که بیماری خفیف کبدی دارند و درمان آنها خیلی ضروری نیست، شروع نشود. استراتژی‌های دیگری را نیز می‌توان برای کاهش موارد مقاومت دارویی به کار برد. از آنجایی که احتمال مقاومت به لامیوودین زیاد است، بهتر است به عنوان خط اول درمان به کار نرود. همین طور بهتر است داروهایی مانند لامیوودین و انتکاویر که با یکدیگر مقاومت متقابل دارند، به طور همزمان مصرف نشوند. همچنین مصرف تنهای آدفوویر در بیمارانی که قبلاً لامیوودین

دریافت کرده اند و به این دارو مقاوم شده اند، احتمال مقاومت چند دارویی را بالا می‌برد و بهتر است در این بیماران لامیوودین و آدفوویر همزمان مصرف شوند.

درمان سیروز کبدی در زمینه هیپاتیت B

بیماران سیروزی را می‌توان به دو دسته‌ی جبران شده و جبران نشده تقسیم کرد. در سیروز جبران شده هنوز آسیب ایجاد نشده است و اختلال شدید عملکرد کبدی وجود ندارد. در حالی که در سیروز جبران نشده آسیب رخ می‌دهد و آزمون‌های عملکرد کبدی (مانند آلبومین، PT، و بیلیروبین) مختل هستند. ثابت شده است که لامیوودین می‌تواند از رخ دادن کارسینوم هیپاتوسلولر و مرگ و میر در بیماران با سیروز جبران شده پیشگیری نماید. حتی بیمارانی که بر روی درمان به لامیوودین مقاومت پیدا کرده بودند، سرنوشت بهتری نسبت به بیماران دریافت کننده‌ی پلاسبو داشتند. در بیماران مبتلا به سیرز جبران نشده نیز درمان ضد ویروسی با لامیوودین یا آدفوویر می‌تواند جلوی پیشرفت بیشتر بیماری کبدی را بگیرد و حتی موجب بهبود عملکرد کبدی شود. به ندرت مواردی نیز از بهبود هیستولوژیک سیروز کبدی در اثر درمان ضد ویروسی گزارش شده است. استفاده از اینترفرون در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده در زمینه‌ی هیپاتیت B ممنوع است و حتی در بیماران مبتلا به سیروز جبران شده نیز استفاده از داروهای ضد ویروسی خوراکی ارجح است.

با توجه به اینکه بیماران سیروزی نیازمند درمان طولانی و به مدت نامعلوم با داروی ضد ویروسی خوراکی هستند، آدفوویر به عنوان خط اول درمان مناسب‌تر از لامیوودین است. اما همان طور که قبلاً ذکر شد، سرعت اثر آدفوویر کندتر از لامیوودین است و در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده که کاهش سریع سطح ویروسی ضروری است، این نگرانی در مورد آدفوویر وجود دارد. بعضی مولفان پیشنهاد کرده اند که تجویز دو داروی لامیوودین و آدفوویر در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده از ابتدا به صورت همزمان شروع شوند. با این روش هم سطح ویروس سریع‌تر پایین می‌آید و هم مقاومت دارویی کمتر رخ می‌دهد. در این مورد بعضی از پزشکان ترجیح می‌دهند از ابتدا در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده ترکیبی از دو داروی لامیوودین و آدفوویر را به کار ببرند.

در اغلب مطالعات انجام شده در بیماران سیروزی، بیماران دارای تیترا ویروس بیش از ۱۰/۰۰۰ یا ۱۰۰/۰۰۰ copies/mL تحت درمان قرار گرفته اند. با این حال بهتر است با توجه به درگیری شدید کبدی در این بیماران موارد دارای HBV DNA مثبت (با هر مقدار تیترا) تحت درمان ضد ویروسی قرار گیرند. در مورد بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده که HBS Ag مثبت و HBV DNA منفی هستند، پزشکان موافق درمان ضد ویروسی در این بیماران نیستند.

توصیه: بیماران سیروزی دارای HBV DNA مثبت (با هر مقدار تیترا) باید با داروی ضد ویروسی تحت درمان قرار گیرند. آدفوویر در ایران به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به سیروز جبران شده توصیه می‌شود. در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده، بهتر است دو داروی لامیوودین و آدفوویر را از ابتدا به طور همزمان شروع کرد. برای بررسی از نظر شکست ویرولوژی باید تیترا HBV DNA هر شش ماه یک بار در هنگام درمان اندازه‌گیری شود. در بیماران سیروزی که حین مصرف تنهای آدفوویر دچار شکست ویرولوژی می‌شوند، لامیوودین

باید به سرعت به رژیم درمانی اضافه شود. در آن دسته از بیماران سیروزی نیز که حین مصرف تنهای لامیوودین دچار شکست و ویرولوژیک می‌شوند، به سرعت آدفوویر به رژیم درمانی اضافه شود. در تمام بیماران سیروزی باید غربالگری از نظر کارسینوم هپاتوسلولر AFP و سونوگرافی کبد هر شش ماه یک بار انجام شود. تمامی بیماران سیروزی باید جهت بررسی از نظر وجود واریس مری تحت آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی قرار گیرند. تمامی بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده نیز باید با معرفی به مرکز پیوند کبد از این نظر بررسی گردند.

ناقلان هپاتیت B تحت شیمی‌درمانی

به احتمال ۲۰ تا ۵۰٪ ممکن است هپاتیت B در ناقلان HBV که تحت شیمی‌درمانی یا درمان با داروهای سرکوب کننده‌ی ایمنی قرار می‌گیرند، مجدداً فعال شود. گاه ممکن است فعال شدن مجدد هپاتیت B در این بیماران موجب بروز زردی و پیشرفت بیماری کبدی شود. حتی گاه ممکن است سیستم ایمنی افرادی که HBS Ag منفی و HBC Ab مثبت دارند، پس از شیمی‌درمانی ضعیف شود و ویروس مجدداً فعال و HBS Ag آنها مثبت گردد. داروی Rituximab یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD20 است. همین‌طور کورتیکواستروئیدها بیش از سایر داروهای سرکوب کننده‌ی ایمنی با احتمال فعال شدن مجدد ویروس هپاتیت B همراه هستند. در این شرایط شروع لامیوودین به صورت پروفیلاکسی می‌تواند جلوی فعال شدن هپاتیت B را بگیرد. بهتر است یک هفته قبل از شروع شیمی‌درمانی یا شروع دوز بالای کورتیکواستروئید، در بیمارانی که جزو ناقلان غیر فعال هپاتیت B هستند، لامیوودین شروع شود. بهترین طول دوره‌ی درمان با لامیوودین برای این بیماران نامشخص است. در بیشتر مطالعات قبلی لامیوودین یکی دو ماه پس از اتمام شیمی‌درمانی قطع شده است. بنا بر این، بهتر است در این بیماران لامیوودین تا شش هفته پس از قطع شیمی‌درمانی ادامه یابد. خوشبختانه در این موارد که طول مدت مصرف لامیوودین کوتاه است، احتمال رخ دادن مقاومت دارویی کم است. ممکن است هپاتیت B در بیمارانی که قبل از شروع شیمی‌درمانی سطوح بالاتری از HBV DNA دارند، پس از قطع لامیوودین مجدداً فعال شود. پس لازم است در بیمارانی که سطوح بالای HBV DNA یا بیماری پیشرفته‌ی کبدی دارند، داروی ضد ویروسی برای مدت طولانی‌تری ادامه یابد. برخی پژوهشگران پیشنهاد کرده‌اند برای چنین بیمارانی که به مدت طولانی‌تری داروی ضد ویروسی دریافت می‌کنند، آدفوویر بهتر از لامیوودین است، البته مدرک و شاهد کافی در این زمینه وجود ندارد.

توصیه: برای ناقلان غیر فعال HBV که قرار است تحت شیمی‌درمانی قرار بگیرند، لازم است لامیوودین یک هفته قبل از شیمی‌درمانی شروع شود و حداقل تا شش هفته پس از قطع آن ادامه یابد. پیگیری این بیماران با اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی پس از قطع لامیوودین لازم است. در بیمارانی که قبل از شیمی‌درمانی سطوح بالای HBV DNA یا بیماری پیشرفته‌تر کبدی دارند، باید داروی آدفوویر شروع شود و طول مدت درمان مانند درمان بیماران هپاتیت B مزمن تنظیم گردد. لامیوودین در بیمارانی که پیش‌بینی می‌شود طول درمان آنها کمتر از یک سال باشد و آدفوویر در مواردی که پیش‌بینی می‌شود درمان بیش از یک سال ادامه یابد، ارجح است. در ناقلان هپاتیت B که قرار است شیمی‌درمانی شوند، اینترفرون آلفا توصیه نمی‌شود.

نتیجه گیری

راهنمای درمانی هپاتیت B این گفتار بر اساس بهترین شواهد علمی و امکانات موجود در کشور تهیه شده است تا بهترین درمان را بر اساس امکانات موجود در کشور به بیماران ارائه کند. با توجه به این که تحقیقات در زمینه‌ی درمان هپاتیت B مزمّن به سرعت در حال پیشرفت است و با توجه به این که ممکن است در آینده داروهای جدیدتر (به ویژه تنوفوویر و انتکاویر) با قیمت ارزان در کشور در دسترس بیماران قرار بگیرد، بی تردید توصیه‌های این راهنمای درمانی در آینده تغییراتی خواهد داشت.^(۴۶)

منابع

۱. ملک زاده ر، خطیبیان م، رضوان ح. هپاتیت ویروسی در جهان و ایران. اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و پیشگیری. مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۶، ۱۵: ۱۸۳-۲۰۰
2. Lok As, MC Mahon B. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:1225-41.
 3. Meh Aj_ Ardacani Mj. Age specific seroprevalence of hepatitis A infection among children visited in pediatric hospital of Tehran, Iran. *Eur J.Epidemiol* 2004;19:275-8.
 4. Catherine Petruff Cheney, MD.Sanjive Chopra,MD,Hepatitis A virus vaccination and prophylaxis In:Up To Date, Rose, BD(Ed),upto date,waltham,MA,2007
 5. H.R. Dalton,P.H.Thuraiajah,H.J.Fellows.Autochthonous hepatitis in south west England.*Journal of viral hepatitis* 2007;14:304-9.
 6. Fujioka S, Shimomuta H, Ishii Y, et al. Prevalance of hepatitis B and C virus markers in outpatients of Mongolian general hospitals. *Kansenshogaka Zasshi*1998; 72:5-11.
 7. Peron JM, Bureau CB, Poirson H.Fullminant liver failure from acute autochthnous hepatitis E in France:description of seven patient with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007;14:298-303.
 8. Taremi M,Gachkar L,Mahmoud Arabi S, et al.perevalance of antibodies of hepatitis E virus among male blood doners.in Tabriz,Iran.*East Mediterr Helth J* 2007;13:98-102
 9. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med* 2007;356:895-903.
 10. Merat S Reza Malekzadeh R, Rezvan H, et al. Hepatitis B in Iran. *Archives of Iranian Medicine* 2000,3:154-60.
 11. Farzadegan H, Shams zad M, Noori_Arya K. Epidemiology of viral hepatitis among Iranian population. *Ann Acad Med Singapore* 1980: 9:144-8
 12. Poland GA, Jacobson R . Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-8.
 13. Shepard CW, Finelli L, Fiore AE, Bell BP.Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis B Virus Infection in United States Children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:755-60.
 14. D. Lavanchy World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Response, Geneva, Switzerland. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden,treatment, and emerging prevention and control measures . *Journal of Viral Hepatitis* 2004;11:97-107.
 15. Kaviani M, Behbahani B. Occult hepatitis B virus infection and cryptogenic chronic hepatitis in an area with intermediate prevalence of HBV infection. *World J Gastroenterol* 2006;12: 5048-50.
 16. Amini-Bavil-Olyae S. Complete genomic sequence and phylogenic- relatedness of hepatitis B virus isolated from Iran. *J Med Virol* 2003;76: 318-26.

17. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:s158-68.
18. Alizadeh AH, Ranjbar M. Seroprevalance of hepatitis B in Nahavand, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2006; 12: 528-37.
19. Alizadeh AH, Ranjbar M, Ansari S. Intra familial prevalence of hepatitis B virologic markers in HBs Ag+ family members in Nahavand, Iran. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4857-60.
20. Francis Andre. Hepatitis B epidemiology in Asia, the middle east and Africa. *Vaccine* 2000; 18: S20-S22
21. Adibi P, Zalilashkajani MR, Roshandel D. An economic analysis of premarriage prevention of hepatitis B transmission in Iran. *BMC Infection Disease* 2004; 4:31.
22. Moatter T, Abbas Z, Shabir S, Jafri W. Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karachi. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2604-7
23. Rezvan H, Forouzandeh B, Taroyan S, Fadaiee S, Azordegan F. A study on delta virus infection and its clinical impact in Iran. *Infection* 1990;18: 26-8 .
24. Mele A, Mariano A, Tosti ME. Acute hepatitis delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal ant. Hepatitis B vaccination campaign. *Clin Infected Dis* 2007; 44: e17-24.
25. Ramia S, El-Zaatari M, Sharara AI. Current prevalence of hepatitis delta infection and the range of HDV genotype in Lebanon. *Eidemiol Infect* 2007; 135: 959-62.
26. Zuberi, BF, Quraishy MS, Afsari S. Treatment outcome in patients of HBV with hepatitis d. *J coll physicians surg pak* 2007; 17: 320-2.
27. Fiedler M, Roqquendrof M. Immunology of HDV infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 307:187-209
28. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341:556-62.
29. Amini S, Mahmoodi MF, Andalibi S, Solati AA. Seroepidemiology of hepatitis B, delta and human immunodeficiency virus in Hamadan province, Iran: a population based study *Trop Med Hyg* 1993, 96:277-87.
30. Zoulim F, Chavallier M. Clinical consequences of HCV infection. *Rev Med virol* 2003; 13:57-68.
31. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, et al . High rate of spontaneous clearance of acute HCV genotype 3 infection. *J Med Virol* 2004;73:387-91.
32. Pourshams A, Malekzadeh R, Monavvari A, et al, Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:229–33.
33. Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS5B region. *J Med Virol* 2004;74:246–52.
34. Dev AT1, McCaw R, Sundararajan V, et al. Southeast Asian patients with chronic hepatitis C: the impact of novel genotypes and race on treatment outcome. *Hepatology* 2002; 36, 1259-65.
35. Alavian M, Adibi P, Zali MR. Hepatitis C virus in Iran: Epidemiology of an Emerging. *Arch Iranian Med* 2005; 8: 84-90.
36. Farzadegan H, Harbour C, Ala F. The prevalence of hepatitis B surface antigen and its antibody in blood donors and highrisk groups in Iran. *Vox Sang* 1979,37:182-6.
37. Baumert TF, Thimme R, Von Weizsacker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 82-90.
38. Baumert TF, Blum HE. Hepatitis B Virus Mutation: molecular biology and clinical relevance. *Vir Hep Rev* 2000;6:177-92.

39. Mohammad Nejad M, Pourshams A, Malekzadeh R. Healthy ranges of serum alanine aminotransferase level in Iranian blood donors. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2322-4.
۴۰. حاتمی ح. کتاب رایانه ای همه گیری شناسی بیماری ها، حوزه معاونت پژوهشی وزارت بهداشت (با همکاری انستیتو پاستور، انستیتو رازی، دانشکده بهداشت دانشگاه تهران، دانشگاه های علوم پزشکی کشور)، ویرایش ششم سال ۱۳۷۸ ص ۱۱۰۹-۱۲۵۷.
41. Anna SF Lok. Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
42. Anna SF Lok, . Clinical manifestation and natural history of hepatitis B virus infection. In: UpToDate, Rose, BD(Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
۴۳. محمد نژاد م. راهنمای درمان هیپاتیت مزمن ب در ایران. گوارش، دوره ۱۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۵، ص ۲۵۹-۲۷۳.
44. Eng-Kiong T, Lok A. Hepatitis B Virus Vaccination. In: UpToDate, Rose, BD(Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
45. Kao JH1, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *The Lancet Infection Disease* 2002; 2:395-403.
46. Poustchi H, Mohammadnejad M, Malekzadeh R. Hepatitis B virus infection in Iran. *Iranian Journal of Clinical Infectious Disease* 2007; 2:37-51.
47. Fauci, Braunwald, Isselbacher. *Harrisons Principles of Internal Medicine*, 14Th edi, 1998.
48. Sherlock S. *Disease of The Liver and Biliary System*, 8Th edition, 1989.
49. Christie AB. *Infectious Disease, Epidemiology and Clinical Practice* 4Th edi, 1987.
۵۰. حاتمی ح، منصوری ه و همکاران. بررسی زنان حامله مبتلا به هیپاتیت بستری در بخش عفونی سینای کرمانشاه طی سال های ۱۳۶۷-۱۳۷۳. مجله نیض، شماره ۱۲، سال پنجم، ۱۳۷۵.
51. Warren KS, Mahmoud AF. *Tropical and Geographical Medicine*, 2nd edi, 1990.
52. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003; 13:145-54.
53. Tsarev SA, Tsarev TS, Emerson SU, et al. Recombinant vaccine against hepatitis E: dose response and protection against heterologous challenge. *Vaccine* 1997; 15: 1834-8.
54. Kowdley KV. The cost of managing chronic hepatitis B infection: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: S132-S3.
55. Kim WR, Benson JT, Themeau TM, et al. Changing epidemiology of hepatitis B in a US community. *Hepatology* 2004; 39: 811-6.
56. Farzadegan H, Shamszad M, Noori- Arya K. Epidemiology of viral hepatitis among Iranian population: a viral marker study. *Ann Acad Med: Singapore* 1980, 9:144-8.
57. Mandell, Douglas, Bennet. *Principles and Practice of Infectious Diseases, Hepatitis A-E* 8Th edi, 2015; PP. 2095-2011& 1815-1839& 1904-1927& 2131-2141.
58. Alavian SM, Fallahian F, Bagheri Lankarani K. Epidemiology of Hepatitis E in Iran and Pakistan, *Hepatitis Monthly* 2009; 9: 60-65.
59. Joulaei1 H, Rudgari O, Motazedian N, Gorji-Makhsous S. Hepatitis E virus seroprevalence in HIV positive individuals in Shiraz, Southern Iran. *Iran J Microbiol* 2015;7:103-8.
۶۰. ناظر م، درویشی م، داداشی ع. هیپاتیت E در ایران و خطر بیوتوروریسم. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، سال نهم شماره ۳ ص ۲۰۹ تا ۲۱۷.
61. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2014 – conclusions and recommendations. *Weekly epidemiological record* 2014, No. 50, 12 DECEMBER 2014.
62. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5427-34.

63. Hepatitis A Fact sheet N°328, World Health Organization, Updated July 2015, Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/> . [Last cited on 2016 February 10].
64. Hepatitis B Fact sheet N°204, World Health Organization, Updated July 2015, Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. [Last cited on 2016 February 10].
65. Hepatitis C Fact sheet N°164, World Health Organization, Updated July 2015, Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. [Last cited on 2016 February 10].
66. Hepatitis E Fact sheet N°280, World Health Organization, Updated July 2015, Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/> . [Last cited on 2016 February 10].