

## مقاله خود آموزی

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهنده‌گان پرسش‌های مطرح شده در این مقاله ۱/۵ امتیاز به متخصصین داخلی، کودکان، زنان و زایمان و پزشکان عمومی تعلق می‌گیرد

### هپاتیت B

دکتر جمشید آیت‌الله‌ی\*، دکتر علیرضا نواب اعظم<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه عزالدینی اردکانی<sup>۲</sup>

از مادر به فرزند و تماس‌های شغلی. واکسن این بیماری در سال ۱۹۸۲ میلادی ساخته شده و از سال ۱۹۹۰ میلادی در بسیاری از کشورهای جهان جزو واکسیناسیون اطفال شده است. عواملی که باعث ازمان این بیماری می‌شوند عبارتند از: سن شروع عفونت و نقض ایمنی. در ۳۰-۱۵٪ موارد هپاتیت حد B تبدیل به هپاتیت مزمن می‌شود. برای درمان هپاتیت مزمن B می‌توان از داروهای Adefovir dipivoxil و Lamivudine interferon alfa-2b استفاده نمود.

**واژه‌های کلیدی:** هپاتیت B، درمان، پیشگیری

#### اهداف آموزشی

هپاتیت B یکی از شایع‌ترین عفونتهای ویروسی است که انسان را گرفتار و همراه با عوارض جدی مانند سیروز و هپاتو سلولار کارسینوما می‌باشد. پزشکان خود در معرض این بیماری بوده و بیماران نیز جهت تشخیص و یا درمان یا پیشگیری به پزشکان مختلف مراجعه می‌کنند. به همین علت مطالعه این مقاله برای پزشکان عمومی و کلیه پزشکان متخصص به خصوص متخصصین بیماریهای عفونی و گرمیسری، داخلی، اطفال، زنان و جراح و متخصصین علوم آزمایشگاهی توصیه می‌شود تا پس از مطالعه، با بیماری هپاتیت B آشنا شده. علایم بالینی آنرا بدانند و با راه‌های انتقال و پیشگیری و درمان آن آشنا شوند.

#### مقدمه

#### خلاصه

در تمام دنیا ویروس هپاتیت B از علل شایع بیماری‌های کبدی می‌باشد. تخمین زده می‌شود که یک سوم مردم دنیا دلایل سرولوژیک به نفع گرفتاری قبلی این بیماری را دارند و سالی یک میلیون نفر مردم دنیا در اثر ابتلا به این بیماری فوت می‌کنند<sup>(۱)</sup>. بروز این بیماری در سال ۱۹۸۰ در آمریکا ۱۴ مورد در صد هزار جمعیت و در سال ۱۹۹۸ به سه مورد در صد هزار کاهش یافته است<sup>(۲)</sup> با این وجود در حال حاضر ۱/۲۵۰/۰۰۰ نفر فرد بزرگسال و کودک در آمریکا مبتلا به هپاتیت مزمن B می‌باشند. شیوع این بیماری در ایران بین ۶/۵-۱/۴٪ گزارش شده و ایران در زمرة ا مناطق با شیوع متوسط محسوب می‌شود<sup>(۳)</sup> و مناطقی مانند یزد که میزان مثبت بودن HBsAg در جامعه حدود

بیماری هپاتیت B در تمام جهان وجود داشته و بیش از ۴۰۰ میلیون نفر از مردم دنیا مبتلا به هپاتیت مزمن B می‌باشند و فقط در کشور امریکا سالی ۵۰۰۰ نفر به علت سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار ناشی از این بیماری فوت می‌کنند. این ویروس در تمام مایعات و ترشحات بدن وجود داشته و راههای انتقال آن عبارتند از: تماس جنسی، تزریقات وریدی توسط معتادین، انتقال

\* - نویسنده مسئول: داشیار گروه بیماریهای عفونی و گرمیسری، سرپرست مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمیسری بزد، تلفن: ۸۲۲۴۰۰-۱۰۰، ناماب: ۸۲۲۴۰۰-۱۰۰، Email: Jamshidayatollahi@yahoo.com

۱- عضو هیئت علمی و مدیر گروه جراحی فک و صورت - دانشکده دندانپزشکی ۲- استادیار گروه رادیولوژی دهان و فک و صورت - دانشکده دندانپزشکی ۳- محقق، بیمارستان شهید صدوقی، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمیسری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی بزد

به علت اینکه هنوز سیستم ایمنی نوزادان کامل نشده است در صورتیکه در زمان تولد آلدوده به ویروس HB شوند در ۹۰٪ موارد مبتلا به فرم مزمن آن خواهند شد<sup>(۱۰)</sup>. در صورت آلدگی در سنین زیر ۵ سالگی ۲۵-۳۰٪ و در سنین بالاتر و بالغین در صورت آلدگی ۳-۵٪ آنها مبتلا به نوع مزمن عفونت خواهند شد. افرادی که مبتلا به نقص ایمنی هستند شанс بیشتری برای ازمان عفونت دارند<sup>(۱۱،۱۲)</sup>.

### خصوصیات ویروس

HBV از خانواده Hepadnaviridae می‌باشد<sup>(۱۳)</sup> و ژنوم آن از یک DNA حلقوی دو رشته‌ای ساخته شده است که توسط یک نوکلئوکپسید یا core antigen و در قسمت خارجی تر (HBsAg) surface antigen پوشیده شده است به مجموعه ویریون Dane particle می‌گویند. ژنوم HBV علاوه بر پروتئین های core و سطحی، reverse transcriptase و DNA polymerase عمل می‌کند که بدون وجود این ماده تکثیر ویروس متوقف می‌شود. ژنوم HBV همچنین یک پپتید به نام e antigen تولید که وارد گردش خون شده و نشانه تکثیر زیاد ویروس می‌باشد. به کمک تشخیص این آنتی ژن ها و آنتی بادی هایی که برای آن ها ساخته می‌شود می‌توان گفت که بیمار مبتلا به عفونت قدیمی یا جدید بوده و یا اینکه عفونت را گرفته و سپس کاملاً خوب شده است<sup>(۱۴)</sup> (جدول ۲ و ۳).

۶/۴۲٪ است جزو مناطق هیپر آندمیک است<sup>(۴)</sup>.

ویروس هپاتیت B (HBV) از طریق خون و سایر مایعات بدن از جمله semen و بزاق منتقل می‌شود. احتمال انتقال این ویروس ۱۰۰ برابر بیشتر از HIV و برخلاف ویروس HIV، در خارج از بدن و در خون خشک شده تا بیش از یک هفته می‌تواند زنده باقی بماند<sup>(۵)</sup>. در جنوب شرقی آسیا، چین و آفریقا این بیماری بیشتر از طریق perinatal و یا در اوایل کودکی منتقل می‌شود که همین موضوع علت شیوع زیاد این بیماری (۰.۵-۲۰٪) در این مناطق می‌باشد<sup>(۶)</sup>. بر عکس موارد فوق، این عفونت در آمریکا، کانادا و اروپای غربی بیشتر در بالغین و در اثر تماس جنسی و یا در معتمدین وریدی مشاهده می‌شود زیرا شیوع این بیماری در این مناطق کم و حدود ۰.۱٪ است<sup>(۷)</sup>.

افراد در معرض خطر این بیماری در آمریکا مشخص شده، که در جدول (۱) آمده است<sup>(۸)</sup>.

### جدول ۱: افرادی که بیشتر مبتلا به هپاتیت B می‌شوند

افرادی که شریک جنسی متعدد دارند
افراد خانواده فرد مبتلا به هپاتیت B
کارکنان بهداشتی
بیماران همو دیالیزی
معتمدین وریدی
شیر خواران مادران مبتلا به HB
افراد هموسکسوال

در ایران یکی از علل مهم ابتلا به این بیماری اعتیاد تزریقی می‌باشد<sup>(۹)</sup>.

### جدول ۲: نشانه های آزمایشگاهی عفونت با HBV

(Hepatitis B surface antigen) HBsAg نشانه عفونت فعلی یا گذشته (Hepatitis B surface antibody ) Anti-HBs گلوبولین) :

(Hepatitis B core antibody) anti-HBc

} IgM نشانه عفونت طی ۶ ماه گذشته

} IgG نشانه عفونت قدیمی که توسط بدن ریشه کن شده و یا اگر همراه با آن HBsAg هم مثبت باشد نشانه باقی ماندن عفونت و مزمن شدن آن می‌باشد.

marker of infectivity (Hepatitis Be antigen ) HBeAg (Hepatitis Be antibody) anti-HBe : هرچه قدر در گردش خون بیشتر باشد نشانه تکثیر بیشتر ویروس و به عنوان یک نشانه شده است.

(Hepatitis Be antibody) anti-HBc : نشانه تکثیر کم ویروس می‌باشد.

HBsAg : در ارتباط با تکثیر فعل ویروس بوده و جهت پیگیری پاسخ به درمان اندازه گیری می‌شود به خصوص در عفونت (-) (negative).

## جدول ۳: تفسیر آزمایش های HBV

آزمایش	نتیجه	تفسیر آزمایشات
HBsAg	منفی	فرد در مقابل عفونت مصون نبوده و در صورت تماس مبتلا خواهد شد.
Anti-HBc	منفی	
Anti-HBs	منفی	
HBsAg	منفی	نشانه مصونیت فرد در اثر ابتلا به عفونت است.
Anti-HBc	ثبت	
Anti-HBs	ثبت	
HBsAg	منفی	فرد در اثر واکسیناسیون در مقابل عفونت مصون است.
Anti-HBc	منفی	
Anti-HBs	ثبت	
HBsAg	ثبت	نشانه عفونت حاد HBV
Anti-HBc	ثبت	
IgM anti-HBc	ثبت	
Anti-HBs	منفی	
HBsAg	ثبت	عفونت مزمن HBV
Anti-HBc	ثبت	
IgM anti-HBc	منفی	
Anti- HBs	منفی	
HBsAg	منفی	چهار احتمال مطرح می شود:
Anti-HBc	ثبت	۱- نشانه بهبودی از عفونت حاد ۲- مصونیت قدیمی ولی دستگاه ها
Anti-HBs	منفی	نمی تواند سطوح خیلی پایین anti-HBs را نشان دهند ۳- شخص در مقابل عفونت حساس و anti-HBc به صورت کاذب مثبت شده است. ۴- تیتر HBsAg خیلی پایین و آزمایشگاه نمی تواند آن را نشان دهد و شخص کاربر می باشد <sup>(۱۵)</sup>

## عفونت حاد

معمول ۱-۲ هفته قبل از آشکار شدن زردی افزایش و نشانه آسیب هپاتوسیت ها می باشند. بیلر و بین سرم معمولًا کمتر از ۲۰mg/dl می باشد. در جریان بیماری آنمی خفیف و لنفوستیوز نسبی شایع است. در موارد شدیدتر بیماری، زمان پرتورومیں طولانی و آبلومین سرم کاهش می یابد. ویروس هپاتیت B سیتوپاتیک نبوده و علت آسیب سلولهای کبدی پاسخ سیستم ایمنی به هپاتوسیت های آلوده می باشد<sup>(۱۷)</sup>.

هپاتیت B در ۱٪ موارد به علت نکروز وسیع سلول های کبدی باعث نارسایی برق آسای کبد می شود که همراه با آسفلالوپاتی و اختلالات کبدی بوده و احتیاج به پیوند کبد پیدا می کند<sup>(۱۸)</sup>.

## عفونت مزمن

اگر خون بیماران بیش از ۶ ماه از نظر HBsAg مثبت باقی بماند بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B شده است<sup>(۱۹)</sup>. اگر

عفونت حاد HBV در ۷۰٪ بالغین و در ۹۰٪ بچه های زیر ۵ سال تحت بالینی است. دوره کمون بیماری ۱۸۰-۴۵ روز می باشد. علایم هپاتیت حاد عبارتند از: تهوع، بی اشتها بی، احساس خستگی، تب پایین و درد قسمت فوقانی راست شکم یا اپیگاستر. زردی بالینی معمولًا وقتی آشکار می شود که علایم مزاجی برطرف شده است. علایم خارج کبدی هپاتیت B عبارتند از: میالژی، درد مفاصل و کهیر. علایم بیماری حاد معمولًا در عرض ۱-۳ ماه برطرف، هر چند احساس ضعف و خستگی تا مدت‌ها ممکن است باقی بماند. درمان بیماری حاد حمایتی بوده و در موارد کمی لازم می شود بیمار در بیمارستان بستری گردد<sup>(۱۶)</sup>. سطح سرمی ترانس آمیناز های کبدی شامل آلانین ترانس آمیناز (ALT) و آسپارتات ترانس آمیناز (AST) از چند صد تا ۲۰/۰۰۰ واحد بین المللی در لیتر (IU/L) افزایش می یابد. این آنزیم ها

ماه یکبار توصیه می‌کند: مردان بالای ۴۵ سال سن، اگر در بیوپسی کبد سیروز مشاهده شده باشد و اگر در فامیل بیمار سابقه کارسینوم هپاتوسولولار وجود داشته باشد<sup>(۱۹)</sup>. همچنین این انجمن توصیه می‌کند که غربالگری کارسینوم در افراد کم خطر سالی یک بار انجام شود<sup>(۱۹)</sup>.

### پیشگیری

پس از شروع واکسیناسیون بروز بیماری هپاتیت B در کشورهایی مانند امریکا به شدت کاهش یافته است<sup>(۲۰)</sup> به طوری که بروز سالیانه هپاتیت B در امریکا در سال ۱۹۸۰، ۳۰۰/۰۰۰ و در سال ۲۰۰۱ به ۷۹/۰۰۰ مورد کاهش یافته است و این کاهش در نوزادان و اطفال و کارکنان بهداشتی که بیشترین آمار واکسیناسیون مربوط به آنها می‌باشد چشمگیرتر می‌باشد<sup>(۲۱)</sup>. واکسیناسیون هپاتیت B برای کلیه اطفال و بالغین جوان و کارکنان مراکز بهداشتی درمانی و سایر افراد در معرض خطر که در جدول (۱) آمده است توصیه می‌شود. تزریق سه نوبت واکسن در ۹۵٪ اطفال و ۹۰٪ بالغین ایجاد آتنی بادی کافی می‌کند<sup>(۲۱)</sup>. افرادی که به سری اول واکسیناسیون جواب ندهند با تجدید واکسیناسیون ۵۰-۳۰٪ آنها به واکسن جواب خواهند داد<sup>(۲۲)</sup>. به خاطر تأثیر زیاد واکسن، CDC آمریکا توصیه می‌کند که تزریق واکسن هپاتیت B شروع شود حتی اگر احتمال بدھیم که فرد برای تزریق دوزهای بعدی واکسن مراجعه نخواهد کرد. دوزهای یاد آور واکسن فقط برای افراد پر خطر توصیه می‌شود<sup>(۲۳)</sup>. این واکسن از کم عارضه ترین واکسن ها بوده و تنها کتراندیکاسیون مصرف آن سابقه واکنش آنافیلاکتیک به دوز قبلی واکسن و یا واکنش آنافیلاکتیک به قارچ ها می‌باشد<sup>(۲۴)</sup>. در مطالعات جدید رابطه ای بین مصرف این واکنش و مولتیپل اسکلروزیس مشاهده نشده است<sup>(۲۴)</sup>. اگر آزمایشات عملکرد کبدی سالم و فرد مشکلی نداشته باشد احتیاج به بررسی فرد از نظر ابتلا به این عفونت نیست و فقط در موارد زیر غربالگری افراد از نظر ابتلا به HBV توصیه می‌شود: زنان حامله، سایر افراد خانواده در صورتیکه یک مورد شناخته شده HBsAg مثبت در آن خانه زندگی می‌کند، افرادی که ابتلا به بیماریهای عفونی جنسی هستند و زندانیان<sup>(۲۲)</sup>.

شرایط زیر موجود باشد فرد فقط حالت ناقلی غیر فعال دارد: HBsAg بیش از ۶ ماه مثبت، Ag منفی و anti-HBe مثبت و HBV DNA در سرم کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ در میلی لیتر و در بیوپسی کبد < ۴ necroinflammatory باشد.

و اگر موارد زیر در بیمار وجود داشته باشد فرد مبتلا به بیماری مزمن است: HBsAg بیش از ۶ ماه مثبت، HBV DNA سرم بیشتر از ۱۰۰/۰۰۰ در میلی لیتر، افزایش دائمی یا گاهگاهی ترانس آمیناز های سرمی و بیوپسی کبد به نفع هپاتیت مزمن (necroinflammatory score>= ۴) و در صورت وجود موارد زیر فرد از بیماری بهبودی یافته است: شرح حال عفونت حاد یا مزمن هپاتیت B، وجود anti-HBc با یا بدون anti-HBs و HBsAg منفی و سطح سرمی ترانس آمیناز ها طبیعی باشد<sup>(۱۹)</sup>.

### عوارض بیماری

تخمین زده می‌شود که سرانجام سالی ۱۲٪ از بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV مبتلا به سیروز می‌شوند و درصد کمتری از بیماران مبتلا به کارسینوم هپاتوسولولار می‌شوند<sup>(۱۸)</sup>. در تمام طول زندگی ۲۵-۲۵٪ این بیماران سرانجام در اثر سیروز یا کارسینوم هپاتوسولولار فوت می‌کنند<sup>(۸)</sup>. مانند عفونت حاد B ایجاد سیروز یا کارسینوم هپاتوسولولار به علت اثر مستقیم ویروس نیست بلکه به علت پاسخ التهابی سیستم ایمنی می‌باشد. این پاسخ ها باعث تخریب و ساخت مجده سلولهای کبدی و سرانجام باعث موتاسیون کروموزومال و رشد کنترل نشده سلولها می‌شوند.

### غربالگری کارسینوم هپاتوسولولار

در عفونت مزمن هپاتیت B برای اندازه گیری پریودیک آلفافتوپروتئین و سونوگرافی برای تشخیص کارسینوم هپاتوسولولار هنوز اتفاق نظر وجود ندارد زیرا این کارسینوم ممکن است ۲۵ تا ۳۰ سال پس از ابتلا به عفونت ایجاد شود هر چند گاهی زودتر مشاهده می‌شود. مردان بیش از زنان در معرض ابتلا به این نوع کارسینوم هستند.

هنوز تحقیق مناسبی انجام نشده است که نشان دهد در صورت غربالگری بیماران و تشخیص زودتر کارسینوم مورتالیتی آن کاهش می‌یابد. با این وجود انجمن بیماری های کبدی آمریکا غربالگری بیماران مبتلا به عفونت مزمن B را در موارد زیر هر ۶

بودن عفونت باشند)، بررسی از نظر سایر بیماریهای مقابله‌ی، پرسش از نظر وجود سابقه بیماری کار سینوم هپاتوسلولار در بقیه اعضای خانواده، توصیه به عدم مصرف الكل، آزمایش سایر افراد خانواده از نظر هپاتیت B<sup>(۱۹,۲۰)</sup>.

درمان به ندرت باعث ریشه کنی عفونت می‌شود و هدف از درمان کاهش تعداد ویروس به مدت طولانی و جلوگیری از بیماری های شدید کبدی می‌باشد<sup>(۲۱)</sup>. نشانه های پاسخ به درمان عبارتند از:

- منفی شدن HBeAg، کاهش یا عدم مشاهده HBV DNA و عدم پیشرفت بیماری.

#### جدول ۴: اندیکاسیون درمان عفونت مزمن HBV

ثبت بودن HBeAg و ALT بیشتر از دو برابر طبیعی
ثبت بودن HBV DNA و ALT بیشتر از دو برابر طبیعی
در بیوپسی کبد هپاتیت متوسط تا شدید گزارش شود
ثبت بودن HBV DNA و وجود سیروز

داروهای ضد هپاتیت B به دو دسته عمده تقسیم می‌شوند، ابتدا داروهایی که سیستم ایمنی را تعديل می‌کنند مانند Interferon alfa-2b و دوم داروهایی که به طور مستقیم تکثیر ویروس را کم می‌کنند مانند Adefovir و Dipivoxil و Lamivudine. پیشنهاد می‌شود در شروع درمان، در پایان درمان و ۶ ماه پس از پایان درمان آزمایشات HBeAg، HBsAg، HBV DNA درخواست شود<sup>(۱۹)</sup>.

#### ایترافرون (Interferon ALFA-2B)

در موارد زیر اثر آن بهتر است: سطوح پایین HBV DNA و سطوح بالای ترانس آمینازها، عدم وجود فیروز در بیوپسی کبد، جنسیت زن و عدم ابتلای فرد به HIV<sup>(۲۰)</sup>. موارد عدم مصرف این دارو عبارتند از: نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، افسردگی دپرسیون شدید، سیروز پیشرفته، مصرف الكل و در معتادین وریدی. به علت اینکه این دارو عوارض زیادی دارد تحمل بیمار برای تجویز این دارو اهمیت زیادی دارد.

در مجموع ۴۶٪ بیماران در پایان مصرف یک ساله دارو HBeAg منفی می‌شوند<sup>(۱۸)</sup> و در ۸٪ آنها anti-HBs مثبت می‌شود. مطالعات ۵ و ۱۰ ساله در امریکا و اروپا نشان داده است که ۸۰ تا ۹۵٪ این بیماران همچنان HBeAg منفی باقی می‌مانند<sup>(۲۱)</sup>.

اثر بخشی واکسن هپاتیت B در ایران نیز بررسی شده است در یک مطالعه که اثر واکسن ساخت کوبا بررسی شده، گزارش گردیده که پس از تزریق دوز دوم واکسن ۹۷/۹٪ اطفال و ۸۷٪ بالغین تیتر آنتی بادی مثبت پیدا کرده بودند<sup>(۲۵)</sup>.

در بررسی دیگری که در ایران انجام شده است میزان ایمنی زایی واکسن هپاتیت B در پرستنل بیمارستان سینا شهر همدان در سال ۱۳۸۰ تعیین و گزارش شده پاسخ به واکسن در زنان بهتر از مردان، در افراد زیر ۴۰ سال بهتر از افراد بالای ۴۰ سال و در غیر سیگاری ها بهتر از سیگاری ها و در افراد لاغر بهتر از افراد چاق بوده است<sup>(۲۶)</sup>.

#### حامگی

زنان حامله ای که به پزشک مراجعه می‌کنند در همان ویزیت اول باید برای آتان آزمایش HB در خواست شود و در صورتیکه از نظر HBsAg مثبت بودند باید واکسن و ایموگلوبولین اختصاصی ضد هپاتیت B (HBIG) تهیه تا در همان ۱۲ ساعت اول زایمان به نوزاد تزریق شود که با این اقدام احتمال گرفتاری نوزاد به کمتر از ۳٪ کاهش می‌یابد<sup>(۲۷)</sup>. در صورت عدم تجویز واکسن و HBIG به این نوزادان احتمال گرفتاری آنها اگر مادر فقط HBsAg مثبت باشد ۱۰٪ و اگر مادر HBeAg و HBsAg مثبت باشد ۹۰٪ می‌باشد<sup>(۲۸)</sup>.

تزریق واکسن هپاتیت B به مادران حامله بلا مانع است و در حال حاضر سزارین جهت جلوگیری از ابتلای نوزاد توصیه نمی‌شود و مادران HBsAg مثبت باید به صورت طبیعی به نوزادان خود شیر بدهنند زیرا تا به حال ثابت نشده است که بین ابتلای نوزادانی که از شیر مادر تغذیه کرده با نوزادانی که از شیر خشک تغذیه کرده اند از نظر ابتلای هپاتیت B تفاوتی وجود داشته باشد<sup>(۲۹)</sup>.

#### درمان عفونت مزمن HBV

بیماری که برای اولین بار تشخیص داده شود که HBsAg مثبت است این آزمایشات و اقدامات برای وی انجام شود: ALT-AST، anti-HDV، anti-HBc، PT، CBC، لبومین سرم، anti-HBe، HBV DNA، anti-HCV، سطح HBeAg، anti-HAV، آلفافتوپروتئین، HIV، سونوگرافی کبد (در افراد پر خطر)، بیوپسی کبد (در صورتیکه آزمایشات نشان دهنده مزمن

کمتر از ویروس وحشی عفونی بوده و با ادامه مصرف لامیودین عالیم آزمایشگاهی و هیستولوژیک به طرف بهبودی پیشرفت خواهند کرد<sup>(۳۵)</sup>.

#### ADEFOVIR DIPIVOXIL

در سال ۲۰۰۰ نشان داده شد که این دارو بر علیه ویروس های هپاتیت B مقاوم به لامیودین مؤثر است<sup>(۳۶)</sup> و از سال ۲۰۰۲ به عنوان درمان عفونت هپاتیت B پذیرفته شد<sup>(۳۷)</sup> در مطالعات اخیر نشان داده شده است که مصرف این دارو هم در بیماران HBeAg مثبت و هم منفی باعث بهبودی مشخص در عالیم هیستولوژی، ویرولوژی و بیوشیمیایی می شود<sup>(۳۸)</sup>. دوز این دارو در بیمارانی که نارسایی کلیه دارند باید تنظیم شود. و چون به صورت خوراکی مصرف می شود و تحمل آن خوب است جانشین خوبی برای ایترفرون می باشد<sup>(۳۹,۴۰)</sup>.

#### لامیودین

در ابتدا به عنوان درمان HIV و در سال ۱۹۹۹ به عنوان درمان عفونت مزمن هپاتیت B پذیرفته شد. ابتدا در چین نشان داده شد که مصرف این دارو باعث بهبودی هیستولوژیک می شود و یک سال بعد در آمریکا گزارش شد که مصرف این دارو در بالغین باعث کاهش HBV DNA و ترانس آمینازها و منفی شدن HBeAg می شود<sup>(۳۳)</sup> اخیراً ثابت شده که این دارو در اطفال مبتلا به هپاتیت مزمن B نیز مؤثر است<sup>(۳۴)</sup>. برتری این دارو به ایترفرون این است که مصرف آن خوراکی است، تحمل آن بهتر و در سیروز پیشرفت منع مصرف ندارد.

اشکال این دارو این است که هنوز مدت مصرف آن به خوبی مشخص نشده و معلوم نیست تا چه مدت اثر آن باقی می ماند و سالی ۱۵-۲۰٪ ویروس ها به آن مقاوم می شوند. با وجود ایجاد مقاومت و مثبت باقی ماندن HBeAg به نظر می رسد این ویروس

### References

- 1- Zuckerman JN, Zuckerman AJ. *The epidemiology of hepatitis B*. Clin liver Dis 1999;3:179-87.
- 2- Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, et al. *Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs*. J Infect Dis 2002; 185:713-9.
- ۳- نبی پور، ایرج. ویروس های هپاتیت در ایران. مجله طب جنوب. شماره یک پائیز ۷۶ صفحه ۵۶-۵۹
- ۴- شریفی - محمد رضا ، قریشیان سید محمود. *اپیدمیولوژی ناقل مزمن آنتی ژن سطحی هپاتیت B و عوامل موثر بر آن در جامعه شهری یزد*- مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد - خمینی شهر ۲. سال هفتم - تابستان ۱۳۷۸ .۵-۹
- 5- Ott MJ, Aruda M. *Hepatitis B vaccine*. J Pediatr Health Care 1999;13:211-6.
- 6- Kane MA. Clements J. HU D. *Hepatitis B*. In: Disease control Priorities in Developing Countries. A World Bank Book (Eds Jamisor, D.T., Mosley,W.H, Measham, A.R. and Bobadilla, J.L). Oxford University Press , New York , 1993; 3: 321-330.
- 7- Iwarson S. *strategies for immunization against hepatitis B in Western Europe*. Vaccine. 1993;11 (suppl 1): 518-520.
- 8- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recomm Rep 2002;51(RR-6):1-78.
- ۹- محمد علیزاده- امیر هوشنگ، علیان- سید مؤید، جعفری- خلیل، یزدی- نسترن. *شیوع Ag HCV-Ab و HBsAg در HIV-Ab* زندانیان معتاد زندان مرکزی همدان. پژوهش در علوم پزشکی. سال هفتم. شماره ۴-۱۳۸۱-۳۱۳-۳۱۱
- 10- Snyder JD, Pickering LK. *Viral hepatitis* .In : Kliegman RM, Nelson HB, eds. Nelson Textbook of

- Pediatrics. 16 th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000:768-73.
- 11-** Lee WM. *Hepatitis B virus infection*. N Engl J Med 1997;337: 1733-45.
- 12-** Lok AS Heathcote EJ, Hoofnagle JH. *Management of hepatitis B*: 2000-summary of a workshop. Gastroenterology 2001;120:1828-53.
- 13-** Yoder MC, Polin RA. *Hepatitis B virus*. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal Perinatal Medicine. 6<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 1997: 784-6.
- 14-** Mahoney FJ. *Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection*. Clin Microbial Rev. 1999; 12: 351-66.
- 15-** *Viral hepatitis B*. Accessed September 17, 2003, at: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/Bserology.htm>
- 16-** Lok A, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. *Management of hepatitis B: summary recommendations of a workshop*. Gastroentrology 2001; 120: 1828-1853.
- 17-** Maddrey WC. *Hepatitis B: an important public health issue*. J Med Virol 2000; 61: 362-366.
- 18-** Befeler AS. Di Bisceglie AM. *Hepatitis B*. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 617-32.
- 19-** Lok AS, McMahon BJ. *Chronic hepatitis B*. Hepatology 2001; 34: 1225-41.
- 20-** World Health Organization. *Expanded Programme on Immunization*. Global Advisory Group. Wkly Epidemiol Rec. 1992; 3: 11-16.
- 21-** *Hepatitis B vaccination*- United States, 1982-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 549-52, 563.
- 22-** Kahn J. *Preventing hepatitis A and hepatitis B virus infections among men who have sex with men*. Clin Infect Dis 2002; 35: 1382-7.
- 23-** Carman WF, Zanelli AR, Karayannidis P, Are booster immunization needed for lifelong hepatitis B immunity? The Lancet. 2000; 355: 561-562.
- 24-** Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. *Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis*. N Engl J Med 2001; 344: 327-32.
- 25-** Amini S, Andalibi S, Mahmoodi M. *Anti-HBs Response and its protective effect in children and adults receiving hepatitis B recombinant vaccine in Tehran*. IJMS. Vol 27, No 3, September 2002, 101-105.
- ۲۶- رنجبر - میرزا، کرامت - فریبا، کشاورز - فاطمه. میزان اینمی زایی واکسن هپاتیت B در پرستن بیمارستان سینا همدان (سال ۱۳۸۰). مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری. شماره ۱۸. سال هفتم - .۵۵-۵۸. ۱۳۸۱
- 27-** Euler GL, Copeland JR, Rangel MC, Williams WW. *Antibody response to postexposure prophylaxis in infants born to hepatitis B surface antigen-positive women*. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 123-9.
- 28-** Hunt CM, Sharara Al. *Liver disease in pregnancy*. Am Fam Physician 1999; 59: 829-36.
- 29-** Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. *Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers*. Obstet Gynecol 2002; 99: 1049-52.
- 30-** Malik AH, Lee WM. *Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium*. Ann Intern Med 2000; 132: 723-31.
- 31-** Zhang FK. *Interferon\_alfa in the treatment of chronic hepatitis B*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004 Aug; 3(3): 337-40.
- 32-** Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT , Guan R, Tai Dl, et al. *A one- year trial of lamivudine for chronic hepatitis B*. N Engl J Med 1998; 339: 61-8.
- 33-** Dienstag JL, Schiff ER, Wright TI, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. *Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States*.

- N Engl J Med 1999; 341: 1256-63.
- 34-** Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. *Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B.* N Engl J Med 2002; 346: 1706-13.
- 35-** Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, et al. *Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine.* Hepatology 2000; 32(4 pt 1): 828-34.
- 36-** Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, et al. *Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants.* Hepatology 2000; 32: 129-34.
- 37-** Baker R. *Gilead Sciences wins FDA approval for Hepsera (adefovir dipivoxil).* Accessed July 11, 2003, at: <http://www.hivandhepatitis.com/hepb/news/092302a.html>.
- 38-** Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. *Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.* N Engl J Med 2003; 348: 800-7.
- 39-** Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Schiffman ML, et al. *Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.* N Engl J Med 2003; 348: 808-16.
- 40- Adefovir (Hepsera) for chronic hepatitis B infection.** Med Lett Drugs Ther 2002; 44: 105-6.

## سوالات خودآموزی هپاتیت B

۷- فردی مبتلا به هپاتیت B شده است دیده شدن کدامیک از موارد زیر در خون نشانه مسربی بودن بیشتر این فرد می باشد؟

HBeAg

anti-HBe

HBsAg

anti-HBs

۸- آلودگی با ویروس هپاتیت B در بچه های زیر ۵ سال در چند درصد موارد به صورت تحت بالینی (subclinical) می باشد؟

ب-٪۴۰

ج-٪۹۰

الف-٪۱۰

ج-٪۷۰

۹- بیماری بیش از ۶ ماه است که HBsAg مثبت می باشد و در حال حاضر HBeAg منفی، anti-HBe مثبت و HBV DNA در سرم کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ دلیل لیتر و در بیوپسی کبد necroinflammatory کمتر از ۴ گزارش شده است برای این فرد کدامیک از حالات زیر مطرح است؟

الف-هپاتیت حداد

ب-هپاتیت برق آسا

ج-ناقلي غير فعال

د-هپاتیت مزمن B فعال

۱۰- کدامیک از موارد زیر منع مصرف واکسن هپاتیت B می باشد؟

ب- سن بالای ۷۰ سال

الف- حاملگی

ج- نارسایی کلیوی و کبدی      ۵- واکنش آنافیلاکتیک به تزریق دوز قبلی واکسن

۱- چند میلیون نفر در دنیا مبتلا به هپاتیت مزمن B هستند؟

ب- ۱۰۰

ج- ۳۰۰

۲- انتقال ویروس هپاتیت B از تمام راه های زیر ثابت شده است بجز:

الف- تنفس

ج- مادر به فرزند

۳- از نظر شیوع آلودگی با ویروس هپاتیت B، ایران جزو کدام مناطق محسوب می شود؟

الف- کم

ب- متوسط

ج- زیاد

۴- در کدامیک از گروه های سنی زیر احتمال مزمن شدن عفونت هپاتیت B بیشتر است؟

الف- نوزادان

ج- بالغین

۵- دیده شدن کدام یک از آتنی ژن های زیر در خون نشانه تکثیر زیاد ویروس HB در بدن می باشد؟

الف- HBc

ب- HBs

ج- HBe

۶- دیده شدن کدام یک از موارد زیر نشانه عفونت ۶ ماه اخیر با HBV می باشد؟

الف- HBsAg

ب- anti-HBs

ج- IgM-anti-HBc

د- anti-HBe

### پاسخنامه

الف ب ج د

الف ب ج د

    -۶    -۱    -۷    -۲    -۸    -۳    -۹    -۴    -۱۰    -۵

محل مهر نظام پزشکی متقارضی

### شرایط دریافت گواهی شرکت در برنامه خودآموزی

۱- پاسخ صحیح به حداقل ۲۰ درصد از سوالات مربوط

۲- تکمیل فرم ثبت نام به طور کامل و خوانا

\* خواهشمند است پاسخنامه را به همراه فرم ثبت نام حداقل تا تاریخ ۱۰/۳۰ به آدرس یزد : میدان باهنر - سازمان مرکزی دانشگاه - معاونت آموزشی - دفتر آموزش مداوم ارسال فرماید.

<b>بسمه تعالیٰ</b> <b>جمهوری اسلامی ایران</b> <b>وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی</b> <b>معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مدام جامعه پزشکی</b> <b>درخواست ثبت نام</b>
--

عنوان خودآموزی: هپاتیت B

سازمان برگزار کننده: مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوqi بزد - تابستان ۱۳۸۵

<p>۱۰- سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی            </p> <p>۱۱- محل فعالیت:          (الف) استان محل فعالیت:          (ب) شهر محل فعالیت          (ج) روستا <input type="checkbox"/> بخش <input type="checkbox"/> شهر <input type="checkbox"/></p> <p>۱۲- نوع فعالیت: (الف) هئیت علمی <input type="checkbox"/>          (ب) آزاد <input type="checkbox"/>          (ج) رسمی <input type="checkbox"/>          (د) پیمانی <input type="checkbox"/></p> <p>۱۳- آدرس پستی                                   کد پستی:</p> <p>۱۴- شماره تلفن:</p> <p>۱۸- امضاء مسئول و مهر محل برگزاری:</p>	<p>۲- نام:                </p> <p>۴- صادره از: <input type="checkbox"/> زن <input type="checkbox"/> مرد</p> <p>۶- تاریخ تولد:                </p> <p>۷- شماره نظام پزشکی          لطفاً کلیه مدارک تحصیلی و سال اخذ آن را به ترتیب          تکمیل نمایید.</p> <p>۹- سال اخذ:                </p> <p>۸- مدرک تحصیلی:          (الف) لیسانس در رشته:          (ب) فوق لیسانس در رشته:          (ج) دکترا در رشته:          (د) تخصص در رشته:          (ه) فوق تخصص در رشته:          (و) دکترا (Ph.D) در رشته:          (ز) سایر مدارک:</p> <p>۱۵- امضاء متقاضی                                   کد برنامه:                </p> <p>۱۶- تاریخ:                          مهر:                </p>
---	--

لطفاً در این قسمت چیزی ننویسید

<p>کد سازمان برگزار کننده   ۳   ۳   ۱   ۱   ۱   ۱</p> <p>تاریخ خاتمه          تاریخ صدور</p>	<p>کد برنامه   ۵   ۱   ۰   ۰   ۱   ۵   ۱</p> <p>تاریخ شروع   ۱   ۱   ۰   ۰   ۱   ۵   ۱          امتیاز   ۱   ۱   ۰   ۰   ۱   ۵   ۱          شماره گواهینامه:   ۱   ۱   ۰   ۰   ۱   ۵   ۱</p>
--	--

توجه مهم: خواهشمند است متقاضیان محترم فرم را به دقت و با خط خوانا تکمیل نمایند و حتماً از مهر استفاده نمایند.