

هیپاتیت ویروسی نوع B در ایران اپیدمیولوژی، مکانیسم آسیب سلول‌های کبدی و سیر بالینی

رضا ملک زاده^۱، زینب ملک زاده^۲

^۱ استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۲ پژوهشگر، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

چکیده

هیپاتیت B به عنوان شایع‌ترین علت هیپاتیت حاد و مزمن ویروسی در بالغین ایرانی شناخته شده و علت بیش از ۷۰ درصد از سیروزهای کبدی و سرطان اولیه کبد در ایران محسوب می‌شود. قبل از شروع واکسیناسیون عموم نوزادان ایرانی بر علیه این ویروس در سال ۱۳۷۲، میزان عفونت با ویروس در سطح کشور نزدیک به ۳۰ درصد بود و حدود ۳ درصد از جمعیت کشور ناقل این ویروس بودند. با انجام برنامه واکسیناسیون میزان عفونت به کمتر از ۲۰ درصد و درصد ناقلین به ۲ درصد کاهش یافته است. با وجود برقراری برنامه واکسیناسیون کشوری نزدیک به ۲ میلیون نفر از جمعیت ایران هم‌اکنون عفونت مزمن هیپاتیت B دارند که اکثر آنها بدون علامت بوده و ناشناخته هستند و بر اساس تخمین هر سال حداقل ۵۰۰۰ نفر از عواقب عفونت بیماری فوت می‌کنند. تشخیص به موقع و درمان موثر این ویروس می‌تواند بیماری، ناتوانی و مرگ ناشی از این عفونت را کاهش دهد.

کلیدواژه: هیپاتیت B، مرگ و میر، واکسیناسیون

گوارش / دوره ۱۴، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۸، ۲۲۶-۲۳۴

از تخریب بافت کبد از تظاهرات بارز آن است. از نظر بالینی سه تابلوی مشخص آن عبارتند از: ۱- حاد (Acute)، ۲- برق آسا (Fulminant) و ۳- مزمن (Chronic).

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.

هیپاتیت حاد

در بالغین ایرانی شایع‌ترین علت هیپاتیت حاد ویروسی، هیپاتیت B* است. (۲)، این موضوع به خصوص به دلیل این واقعیت است که اکثر قریب به اتفاق ایرانیان تا قبل از سن ۳۳ سالگی به هیپاتیت A مبتلا شده و ایمنی حاصل نموده‌اند. (۴)، در مرتبه‌ی بعدی ویروس HAV** به خصوص در بالغین جوان و HEV*** در مناطق آندمیک اهمیت بالایی دارند. در اروپا و آمریکای شمالی هیپاتیت A حتی در بالغین، شایع‌ترین علت هیپاتیت حاد ویرال محسوب می‌شود. ویروس HCV**** ندرتاً به صورت حاد ظاهر می‌کند. (۳)، در اکثر موارد هیپاتیت حاد بدون یرقان (Anicteric) با علائم بالینی خفیف در حد سرما خوردگی ایجاد می‌شود و در بسیاری از بیماران، عفونت حاد تشخیص داده نمی‌شود. در نوع A و E نزدیک به ۱۰۰ درصد بیماران، در هیپاتیت B ۹۰ درصد و در هیپاتیت C ۲۰ درصد بیماران خودبخود خوب می‌شوند. آن‌گاه

در دو دهه‌ی آخر قرن بیستم، به یمن پیشرفت‌های سریع علمی، این ویروس‌ها و پی‌آمدهای ناشی از آنها بهتر شناخته شدند، داروهای برای درمان آنها شناخته شد، و اطلاع‌رسانی صحیح به مردم درباره‌ی روش‌های انتقال و چگونگی جلوگیری از آن‌ها انجام گرفت. هم‌چنین، واکسن‌های بسیار موثر برای پیشگیری برخی از آنها، کشف شد. بروز هیپاتیت نوع B در ایران بسیار شایع‌تر از کشورهای غربی است. هیپاتیت B در بالغین ایرانی شایع‌ترین علت هیپاتیت حاد و مزمن ویروسی است. (۱-۳)

سیر طبیعی

هیپاتیت B یک بیماری عفونی سیستمیک محسوب می‌شود که به دلیل تمرکز ویروس هادر کبد، علائم بالینی، بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی ناشی نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد

تلفن و نمابر: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۲۶

پست الکترونیک: malek@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۲/۲

تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۱۷

* Hepatitis B Virus

** Hepatitis A Virus

*** Hepatitis E Virus

**** Hepatitis C Virus

هیپاتیت B باشد، احتمال فولمینانت شدن بیشتر است. در برخی از نقاط جهان به علت ابتلا به عفونت هیپاتیت D، بیش از یک سوم بیماران ناقل هیپاتیت B، با هیپاتیت فولمینانت مراجعه می کنند. ویروس نوع C در ژاپن به عنوان یکی از علل هیپاتیت فولمینانت مطرح شده ولی در اروپا و آمریکا و ایران به ندرت به عنوان عامل هیپاتیت برق آسا گزارش گردیده است. از نظر بالینی هرگاه در بیماری که با هیپاتیت حاد ویروسی تحت معالجه است، علائمی از قبیل تهوع و استفراغ مستمر، خواب آلودگی، یرقان شدید، خونریزی و تب ظاهر شود، باید احتمال هیپاتیت برق آسا در نظر گرفته شود. یافته های آزمایشگاهی مثل لوکوسیتوز و طولانی شدن زمان پروترومبین (PT > 17S) نیز نشان دهنده ی قریب الوقوع بودن حالت فولمینانت است که منجر به اغمای کبدی می گردد. (۷ و ۶)

در کشورهای غربی با وجود بررسی های دقیق، علت ۲۰-۴۰ درصد هیپاتیت فولمینانت نامشخص است. در کشور ما مهم ترین علت هیپاتیت فولمینانت در بالغین هیپاتیت نوع B است. (۷)، برخی از مطالعه ها در کشورهای جهان سوم نشان داده است که هیپاتیت B یکی از علل مهم هیپاتیت های 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 HBsAg در سرم بیمار ایرانی با هیپاتیت فولمینانت، باید احتمال هیپاتیت B را در نظر گرفت و در صورت مثبت شدن HBV DNA، به بررسی و مراقبت از سایر اعضای خانواده اقدام نمود. (۱)

همان طور که گفته شد ویروس هیپاتیت B مهم ترین عامل هیپاتیت فولمینانت در ایران است. در این بیماران گاهی علائمی مثل خونریزی های ممتد به علت اختلال انعقادی و کاهش پیش رونده ی اندازه ی کبد دیده می شود. باید توجه شود که در اثر کاهش شدید هیپاتوسیت ها، HBsAg ممکن است غیر قابل اندازه گیری شود و سطوح آمینوترانسفرازهای سرم، ممکن است کاهش یابد. مرگ و میر هیپاتیت فولمینانت بیشتر از ۸۰ درصد است و تنها درمان آن پیوند کبد به صورت اورژانسی است. اما باید در نظر داشت که پس از پیوند کبد موفق در هیپاتیت B فولمینانت، عود هیپاتیت B در کبد پیوندی به ندرت اتفاق می افتد. (۵)

هیپاتیت مزمن

ویروس های نوع A و E بیماری مزمن ایجاد نمی کنند. مهم ترین علل هیپاتیت مزمن ویروسی هیپاتیت B و هیپاتیت C است. هیپاتیت D نیز دارای اهمیت است ولی ویروس آن فقط در افرادی ایجاد هیپاتیت می کند که هم زمان (Co-infection) یا قبلاً (با سازوکار Super-infection) به ویروس نوع B هم مبتلا شده باشند. (۱)

هیپاتیت مزمن B به مواردی اطلاق می شود که ویروس به مدت بیش از شش ماه پس از فاز حاد در بدن باقی بماند. در این بیماران احتمال پاک

ویروس از بدن انسان پاک می شود و ایمنی اکتسابی حاصل می گردد. در کمتر از یک سوم بیماران با هیپاتیت حاد پس از چند روز تب و بی اشتها، یرقان و علائم بالینی دیگر از جمله درد ناحیه ی فوقانی راست شکم، ادرار تیره، تهوع و استفراغ، خارش، بی حالی، زرد شدن سفیدی چشم، سستی و درد مفاصل ظهور می کند. این علائم در هیپاتیت نوع A حداکثر ۲ هفته طول می کشد و اکثر قریب به اتفاق بیماران به طور کامل و برای همیشه خوب می شوند. در هیپاتیت حاد نوع B ممکن است بیماری (به خصوص یرقان) تا ۱۲ هفته به طول بیانجامد نهایتاً ۹۵ درصد بیماران هیپاتیت B به طور کامل بهبود می یابند و ویروس را از بدن خود پاک می کنند. در بیمارانی که پس از ابتلا به هیپاتیت B یرقان پیدا می کنند احتمال مزمن شدن بیماری به مراتب کمتر از بیمارانی است که بدون علامت هستند. (۱)، کلاً فقط یک سوم بیماران علائم ایکتر را ظاهر می کنند و بقیه با علائم مشابه آنفولانزا دارند یا بدون علامت هستند. در دوره ی کمون علاوه بر علائم مذکور، در افراد سیگاری تنفر از سیگار ایجاد می شود. یرقان اغلب در ۱۰ روز اول شروع علائم مقدماتی (پرودرومال) ایجاد می شود و ممکن است ۱.۳ ماه باقی بماند. در معاینه ی فیزیکی علاوه بر یرقان، حساسیت خفیف در لمس کبد و هیپاتومگالی خفیف به همراه تب اندک و در ۵.۱۵ درصد موارد بزرگیطحال (Splenomegaly) دیده می شود. اغلب بزرگی خفیف غدد لنفاوی، اریتم پالمار و خال عنکبوتی (Spider nevi) ممکن است دیده شود.

هنگام مراجعه، یک سوم افراد بدون علامت، یک سوم افراد با یرقان، و یک سوم افراد با علائم شبه آنفولانزا (Flu-like) هستند. یک درصد افراد بعد از عفونت حاد هیپاتیت B، دچار هیپاتیت برق آسا (Fulminant) می شوند و ۵ درصد به هیپاتیت مزمن مبتلا می گردند. هیپاتیت C به ندرت به صورت حاد تشخیص داده می شود و در اکثر قریب به اتفاق موارد تشخیص آن وقتی میسر می گردد که بیماری قبلاً مزمن شده است. (۵)

هیپاتیت برق آسا (Fulminant)

هنگامی که هیپاتیت ویروسی شدید باشد و طی ۲۸ هفته پس از شروع بیماری باعث اغمای کبدی گردد، هیپاتیت را نوع برق آسا یا فولمینانت می نامند و در زمانی که نارسایی کبدی بین ۸.۲۴ هفته پس از شروع بیماری رخ دهد، هیپاتیت را نوع ساب فولمینانت (Sub-fulminant) می نامند. مهم ترین و شایع ترین علت هیپاتیت فولمینانت در ایران، ویروس هیپاتیت B است. در هیپاتیت E احتمال هیپاتیت فولمینانت بیشتر است و به خصوص در ۲۵ درصد زنان حامله که در سه ماهه ی سوم دچار عفونت هیپاتیت E می شوند، به شکل فولمینانت همراه با آنسفالوپاتی و نارسایی کلیه تظاهر می یابد.

هیپاتیت نوع D، اگر به صورت عفونت هم زمان (Co-infection) با هیپاتیت B باشد، اغلب خودبه خود خوب می شود و احتمال بروز هیپاتیت فولمینانت کم است ولی وقتی به صورت سوار شدن عفونت (Super-infection) روی

نداشته باشند، بیماری خفیف و یا بدون علامت دارند و ویروس به طور کامل از سلول های کبدی پاکسازی نمی شود، در نتیجه مبتلا به هیپاتیت مزمن می شوند. نوزادان متولد شده از مادران HBe Ag^+ ، پس از ابتلا به این ویروس در ۹۰-۸۰ درصد موارد نمی توانند ویروس را دفع کنند و مبتلا به هیپاتیت B مزمن می شوند. این بیماران در ابتدا آن را به اصطلاح تحمل می کنند (Immune Tolerance) و با وجود HBV DNA مثبت در خون، آنزیم های کبدی و بیوپسی کبد نزدیک به طبیعی دارند ولی در سنین بلوغ آنزیم های کبدی بالا می رود و سیستم ایمنی تلاش می کند که کبد را از ویروس پاک نماید (Immune Clearance). در نتیجه ممکن است هیپاتیت مزمن و نهایتاً سیروز کبدی یا هیپاتوسلولار کارسینوما در سنین بالاتر به وجود آید. بیماران مبتلا به لوسمی، نارسایی کلیوی، ایدز، بیماران پیوندی، و نیز مصرف کنندگان داروهای مهارکننده سیستم ایمنی پس از تماس و عفونت با هیپاتیت B با احتمال بیشتری به سمت حالت مزمن پیشرفت می کنند. (۱)

در جدول ۲ نمایه ای از علت های هیپاتیت های مزمن نشان داده شده است.

جدول ۲: علل هیپاتیت های مزمن (۱)

هیپاتیت مزمن غیر صفراوی
HBV
HCV
HBV + HDV یا HBV + HCV
اتوایمیون
دارویی
الکلی
استئاتو هیپاتیت غیرالکلی
بیماری های وراثتی و متابولیک
سایر موارد
هیپاتیت مزمن صفراوی
سیروز صفراوی اولیه (PBC)
کولانژیت اسکروزان اولیه (PSC)
کولانژیت اتوایمیون
سایر موارد

برآورد میزان تقریبی از جمعیت با سن بیشتر از ۲۵ سال در ایران که به ویروس های هیپاتیت A، B، C و D مبتلا هستند یا ناقل مزمن می باشند در جدول ۳ آمده است. (۱)

جدول ۳: نمایه ای از میزان ابتلای جمعیت بیشتر از ۲۵ سال در ایران به هیپاتیت های ویروسی و نیز میزان ناقلین مزمن این هیپاتیت ها

افراد دچار عفونت	افراد ناقل
هیپاتیت A	٪۸۵
هیپاتیت B	٪۲۰
هیپاتیت C	٪۱
هیپاتیت D	٪۲۰ افرادی که HBs Ag مثبت دارند
	٪۱۰ افرادی که HBs Ag مثبت دارند

مکانیسم آسیب سلول های کبد

در هیپاتیت نوع A، B و C، آسیب و نکروز سلول های کبدی در اثر فعالیت

شدن خودبخودی HBs Ag تنها ۱.۲ درصد در سال است. احتمال مزمن شدن عفونت هیپاتیت B با سن ابتلای فرد مرتبط است. کمتر از ٪۵ بالغین با عفونت حاد هیپاتیت B به سمت ازمان پیش می روند. اما ۳۰ درصد بچه های آلوده بین سنین ۱.۵ سال و بالای ۹۰ درصد افرادی که در ۶ ماه اول زندگی آلوده می شوند، دچار هیپاتیت B مزمن می شوند. شانس ازمان هیپاتیت در مردان بیشتر است. عوامل مستعدکننده ی بیماران مبتلا به هیپاتیت B برای مزمن شدن در جدول ۱ آمده است. (۷)

جدول ۱: عوامل مستعدکننده ی بیماران مبتلا به هیپاتیت B برای مزمن شدن (۸)

سن نوزادی
جنس مرد
نژاد سیاه و زرد
زمینه های ژنتیکی مثلاً فنوتیپ های خاصی از MHC
عفونت خفیف و بدون علامت HBV
نوع ویروس و حجم زیاد Inoculum
ضعیف بودن سیستم ایمنی یا مهار آن توسط داروهای ضد ایمنی

درجه ی فعالیت بیماری باید توسط آزمایش های بافتی و مرحله بندی (Staging) مشخص شود. بیماران با بیماری مزمن، اغلب بدون علامت یا با علائم غیراختصاصی مثل خستگی تظاهر می کنند.

در موارد پیشرفته، علائم سیروز و عدم جبران کبدی مثل پرفشاری پورت (Portal hypertension)، آسیت، خونریزی های واریزی، آنسفالوپاتی کبدی، مسایل کلیوی، کبدی-کلیوی و هیپاتوسلولر کارسینوما ممکن است بروز نماید. هیپاتوسلولر کارسینوما مهم ترین مشکل در عفونت مزمن هیپاتیت B است. تمام ناقلان مزمن سالیانه باید پیگیری شوند و ترجیحاً توسط آلفا فئوپرو تئین و اولتراسونوگرافی مورد بررسی قرار گیرند. (۵)

حدود ۵ درصد از مردم جهان مبتلا به هیپاتیت B مزمن هستند. این عفونت شایع ترین عفونت ویروسی مزمن شناخته شده ی بشر است. از ۳۵۰ میلیون نفر ناقل هیپاتیت B در جهان، پیش بینی می شود که ۴۰ میلیون نفر به علت سیروز کبدی و ۶۰ میلیون نفر به علت کارسینوم سلول کبدی فوت نمایند. در کشورهای غربی مثل آمریکا، هیپاتیت B علت ۲۵ درصد از موارد هیپاتیت مزمن محسوب می شود. در حالی که در ایران ۷۰.۸۰ درصد از موارد هیپاتیت مزمن توسط این ویروس ایجاد می گردد. (۱)، هیپاتیت B مزمن اغلب بیماری خفیف و اکثر بدون علامت است به نحوی که ۵۰ درصد بیماران بدون علائم مهم قبلی برای اولین بار با بیماری پیشرفته ی کبدی، آسیت، بزرگی طحال و خونریزی از واریس مری مراجعه می کنند و سابقه ای از یرقان قبلی و بیماری کبدی ندارند. بیش از ۹۵ درصد افراد جوان و سالمی که به هیپاتیت حاد B مبتلا می شوند به خصوص وقتی بیماری شدید باشد، بهبود کامل می یابند و ویروس را از خون خود پاک می کنند. این افراد پاسخ ایمنی مناسب به عفونت با هیپاتیت B داشته اند و سپس سیستم ایمنی، سلول های کبدی مبتلا به هیپاتیت B را از بین می برد و ویروس پاکسازی می شود. افرادی که پس از عفونت با این ویروس پاسخ ایمنی مناسب

ظاهر نمی شود و ممکن است به صورت اتفاقی، اختلال در آزمایش های کبد، یا وجود یکی از مارکهای HBV در سرولوژی به خصوص HBsAg در هنگام اهدای خون توجه پزشک را به بیماری جلب کند. (۱)، در افراد با علائم شبه آنفولانزا یا افراد بدون علامت تمایل بیشتری به مزمن شدن وجود دارد. در دوره ی قبل از شروع یرقان، دوره مقدماتی (پرودرومال) علائمی سندرمی شبیه بیماری سرم (Serum sickness like syndrome) را در ۱۰-۲۰ درصد بیماران داریم. بی حالی، بی اشتها، تهوع و استفراغ، تب اندک، درد عضلانی و خستگی پذیری زودرس اغلب اتفاق می افتد. شکایت های خارج کبدی هم ممکن است داشته باشیم. گاهی درد راست فوقانی یا وسط شکم و احساس بوی بد یا طعم ناگوار ممکن است وجود داشته باشد. در حدود ۵۰/۶۰ درصد موارد حاد ممکن است برق آسا شود که علائمی از قبیل خواب آلودگی و استئوپور (Stupor) را دارند. (۵)

بهترین روش جهت تشخیص قطعی بیماری انجام سرولوژی برای HBsAg، HBeAg، HBsAb و در صورت لزوم، IgM HBcAb، و اندازه گیری HBV DNA با روش PCR است. انجام بیوپسی کبد در بیماران مبتلا برای بررسی شدت بیماری و تعیین پیش آگهی 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 درجه بندی کرد و با روش Knod II مجموعه ی یافته های پاتولوژی را (HAI, Hepatic Activity Index) به صورت عددی (Score) مشخص نمود و تشخیص نهایی را بر اساس تقسیم بندی جدید یا ذکر علت هیپاتیت مزمن بیان کرد (جدول ۴ و ۵). (۱)

جدول ۴: رابطه ی بین درجه بندی Hepatic Activity Index و تشخیص در هیپاتیت مزمن

HAI	بیوپسی هیپاتیت
۱۳	در حد طبیعی (بسیار خفیف)
۴۸	خفیف
۹۱۲	متوسط
۱۳،۱۸	شدید

جدول ۵: درجه بندی التهاب کبد (HAI) در هیپاتیت مزمن

۰-۱۰	نکروز و التهاب به خارج فضای پورت نفوذ نموده و با یا بدون Bridging
۰-۴	نکروز و التهاب بین لوپول
۰-۴	التهاب محدود به فضای پورت

روش انتقال

ویروس هیپاتیت B مشابه ویروس HIV و HCV از طریق خون و مشتقات آن منتقل می شود. در کشورهایی از جهان که این ویروس هایپرآندمیک است (مانند چین)، روش انتقال عمودی از مادر به کودک مهم ترین شیوه ی سرایت بیماری است و پس از آن انتقال افقی به ویژه از کودک به کودک و بین اعضای خانواده نقش مهمی دارد. در کشورهای اروپای غربی و آمریکا، انتقال از راه جنسی مهم ترین شیوه ی سرایت محسوب می شود. تماس اتفاقی با سوزن طبی در پرسنل گروه پزشکی، همودیالیز، سوراخ نمودن

* Covalently bounded circulary close DNA

سیستم ایمنی به خصوص ایمنی سلولی ایجاد می شود و ویروس ها مستقیماً نقش مهمی در تخریب سلول های کبد ندارند. در هیپاتیت نوع D، E و B پس از پیوند کبد ممکن است علاوه بر مکانیسم ایمنی، ویروس ها مستقیماً در نکروز کبد نقش داشته باشند. در هیپاتیت نوع B ویروس HBV پس از ورود به داخل سلول های کبدی باعث تولید آنتی ژن های مختلف ویروسی می گردد. برخی از آنها به خصوص HBcAg در سطح سلول و به صورت بسیار نزدیک با پروتئین HLA-I ظاهر می شوند. این موضوع باعث تحریک لنفوسیت های نوع CD۸ می شود، به طوری که این لنفوسیت ها با چسبیدن به مجموعه ی HBcAg و پروتئین HLA-I باعث نکروز سلول های کبدی می شوند. (۱)، توضیح بیشتر این که، پس از ورود ویروس به هیپاتوسیت، ویروس بدون پوشش می شود و وارد هسته ی هیپاتوسیت می گردد و با سازوکار نسخه برداری (Transcription) و ترجمه (Translation) تکثیر می گردد و در جریان تکثیر، مقدار زیادی HBsAg اضافی تولید می گردد که همراه با ویروس کامل HBV از هیپاتوسیت خارج شده، به جریان خون راه می یابد. هم زمان سلول های لنفوسیت T helper تولید شده علیه ویروس، باعث فعال شدن لنفوسیت B و ترشح ایمونوگلوبولین علیه ویروس و لنفوسیت نوع T، CD4 Class II، و سایتوکاین های مختلف می شود و نیز موجب فعال شدن لنفوسیت های CD۸ می گردد که بر روی هیپاتوسیت های حاوی ویروس اثر مستقیم تخریبی دارند. مجموعه ی واکنش های مذکور در نهایت موجب آپوپتوزیس (Apoptosis) هیپاتوسیت ها می شود. (۹)

ویروس هیپاتیت B یک ویروس غیرسایتوپاتیک است که می تواند سبب ساز بیماری شدید و مرحله نهایی (End stage) بیماری کبدی شود و عفونت حاد هیپاتیت، سیروز و هیپاتوسلولر کارسینوما را ایجاد کند. پاکسازی کامل ویروس HBV از بدن کسانی که به این عفونت مبتلا شده اند تقریباً تا کنون غیرممکن بوده است. دلیل اصلی این امر وجود DNA ویروس به صورت حلقوی cccDNA در هسته ی هیپاتوسیت ها می باشد. این شکل از ویروس با هیچ کدام از درمان های دارویی موجود، از هیپاتوسیت ها دفع نمی گردد و به صورت منبع مهمی برای رشد و تکثیر ویروس پس از درمان های دارویی موجود، عمل می کند. (۱۰)

مطالعات متعددی طی دو سال گذشته رابطه ای مستقیم بین تیترا (غلظت) HBsAg سرم و میزان cccDNA در هسته ی سلول های کبدی گزارش کرده اند به همین دلیل یکی از بهترین شاخص های بهبودی کامل از HBV پاک شدن سرم از وجود HBsAg است. (۱۰)

روش های تشخیص بیماری

بیماران ممکن است با علائم خستگی، بی حالی، بزرگی طحال و یرقان مراجعه کنند ولی در اغلب آنها تا مدتی طولانی پس از شروع بیماری علامتی

(CHB) هپاتیت B مزمن رنج می برند و اکثر آن‌ها در آسیای جنوب شرقی زندگی می کنند. (۱)

۴۵ درصد کل جمعیت جهان، در مناطق با شیوع بالا زندگی می کنند. مهاجرت از بخش های با شیوع بالا به مناطق با شیوع پایین باعث افزایش شیوع بیماری در این مناطق می شود. (۱۴ و ۱۵)، در حقیقت ویروس هپاتیت B عامل ۸۰-۶۰ درصد از موارد سرطان اولیه ی کبد در جهان و یکی از سه علت مرگ در آسیا و آفریقا است. (۱۱)

مناطق با شیوع پایین و زیر ۲ درصد شامل اروپای شمالی و غربی، شمال آمریکا، استرالیا، و بخش هایی از جنوب آمریکای جنوبی است. آسیای جنوب شرقی، آفریقا، آمازون، بخش هایی از خاورمیانه و مدیترانه، مناطق با شیوع بالا با میزان ناقلان بیشتر از ۸ درصد هستند. ژاپن، هند، بخش های مرکزی آسیا و خاور میانه، اروپای شرقی و جنوبی و آمریکای جنوبی با شیوع متوسط و با میزان ۷-۲ درصد HBsAg مثبت است.

طبق تحقیقات، مناطق با شیوع بالای عفونت ویروس هپاتیت B، از نظر هیپاتوسلولار کارسینوما (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 می شوند. ایران از لحاظ شیوع ویروس هپاتیت B در وضعیت متوسط (Intermediate) قرار دارد. (۱ و ۵)، طی تحقیقات ایرانی در حدود ۳۷-۲۲ درصد جمعیت کلی در ایران HBsAg⁺ و حدود ۶۹/۳۸/۱ درصد ناقل مزمن ویروس هپاتیت B (۲۰-۱۶) هستند. به طور متوسط ۲ درصد مردم ایران ناقل ویروس هستند ولی میزان شیوع آن در استان های مختلف متفاوت است. مثلاً در استان فارس ۶/۱ درصد و در سیستان و بلوچستان ۵ درصد است. (۱)، ۲۵ درصد بیماران به علت سیروز کبدی و سرطان کبد (HCC, Hepatocellular Carcinoma) فوت می کنند. تا ۱۵ سال قبل بیش از ۲۵ درصد ایرانی ها با عفونت ویروس هپاتیت B بیمار و حدود ۳ درصد آنها ناقل مزمن می شدند. پس از واکسیناسیون و برنامه ی موفق آن در سال ۱۳۷۰، هم اکنون حدود ۱۵ درصد بیماران با ویروس هپاتیت B تماس پیدا نموده اند و ناقلان در کل جامعه به کمتر از ۵/۱ درصد رسیده اند و در افراد زیر ۱۵ سال این میزان به کمتر از ۰/۱ درصد رسیده است.

در حقیقت هنوز هم ابتلا به ویروس هپاتیت B علت بیش از ۵۰ درصد هپاتیت های حاد، ۸۰ درصد موارد سیروز کبدی و نزدیک به ۷۰ درصد علل هپاتیت های مزمن در ایران محسوب می شود. (۱۶ و ۲۱)

عفونت ویروس هپاتیت B در آمریکا و اروپای غربی بیشتر در نوجوانان و بالغان جوان اتفاق می افتد و علت اصلی آن رفتارهای پرخطر در این سنین مانند ارتباط جنسی و اعتیاد به مواد مخدر تزریقی است. هم اکنون و پس از پیاده شدن برنامه ی واکسیناسیون علیه هپاتیت B در کودکان و نوزادان، در ایران و شرق دور هم عفونت بیشتر در بالغین دیده می شود. در گذشته و قبل از واکسیناسیون در خاور

گوش و بینی و نیز تماس با مخاط و ترشحات مخاطی ناقلان هپاتیت B، از جمله روش های دیگر انتقال محسوب می شوند. البته در بیش از ۳۰ درصد بیماران هیچ گونه عامل خطری را برای انتقال نمی توان پیدا نمود. (۱)، ویروس هپاتیت B در خون، بزاق، مایع منی (Semen)، ترشحات واژینال، شیر، اشک، و ادرار فرد آلوده موجود است. ویروس می تواند خارج از بدن زنده بماند و در تماس با مایعات آلوده منتقل شود. (۱۱)، فعالیت جنسی به خصوص در افراد هتروسکسوال (Heterosexual) و تزریق با سرنگ آلوده بیشترین علت گسترش هپاتیت B در نقاط با شیوع پایین است. (۱۲)، انتقال عمودی در کشورهای آسیای دور بسیار شایع است. ریسک انتقال در زمانی که بار ویروسی در ناحیه ی واژن بالا باشد، بیشتر است. انتقال جنسی در مورد هپاتیت B تنها با همراهی هپاتیت D به میزان زیاد و در مورد هپاتیت C، هپاتیت A، و هپاتیت E به میزان کم است. عفونت هپاتیت B به شکل پری ناتال (Perinatal) در ۵۲۰ درصد نوزادان متولد شده از مادران HBeAg منفی و در ۷۰-۹۰ درصد نوزادان متولد شده از مادران HBeAg مثبت دیده می شود.

هپاتیت حاد B در سه ماهه ی سوم بارداری با انتقال بالای ویروس هپاتیت B در حول و حوش زایمان به نوزاد همراه است. اما اغلب عفونت های پری ناتال در نوزادان متولد شده از مادران با عفونت مزمن ویروس هپاتیت B اتفاق می افتد. انتقال داخل رحمی می تواند اتفاق بیفتد اما کمتر از ۲ درصد از موارد انتقال پری ناتال را شامل می شود. (۱۳)، انتقال عفونت در اوایل دوران کودکی به شکل افقی (Horizontal) به خصوص در صحرای آفریقا، آلاسکا و کشورهای مدیترانه اتفاق می افتد که برعکس آسیا، انتقال عمودی در آنها زیاد شایع نیست. (۱۲)، شیوع کمتر HBeAg مثبت در مادران علت انتقال کمتر پری ناتال است. هر چند در سنین ۱۰ سالگی، ۹۰ درصد جامعه ی روستایی در صحرای آفریقا، تماس قبلی با ویروس هپاتیت B را داشته اند. در این جمعیت HBeAg زودتر از آسیایی ها ناپدید می شود و در سنین باروری، اغلب HBeAg منفی هستند. این تفاوت در روش انتقال، احتمالاً به علت ژنوتیپ خاص موجود در هر منطقه است. (۱۳)

اپیدمیولوژی در جهان و ایران

برای اولین بار دکتر بلومبرگ و همکاران در سال ۱۹۶۵ در فیلادلفیای آمریکا موفق به کشف اتفاقی HBsAg در سرم فردی از بومیان استرالیایی که به هموفیلی مبتلا بود گردیدند. این کشف تصادفی باعث شروع مطالعات وسیعی شد که به شناخت کامل ویروس هپاتیت B در سال های بعد منجر شد و ۱۲ سال بعد دکتر بلومبرگ در سال ۱۹۷۷ مخترع به دریافت جایزه ی نوبل پزشکی شد. (۱)

عفونت با هپاتیت B یک مشکل جهانی بهداشتی است. در کل دنیا در حدود ۲ میلیارد نفر از مردم جهان به آن مبتلا شده اند و هم اکنون در سطح جهان بیش از ۳۵۰ میلیون نفر (۵ درصد جمعیت) از Chronic Hepatitis B

و سپس آنتی بادی نوع IgM علیه HbC Ag در سرم بالا می رود. وقتی بیمار به سمت بهبود سیر کند به تدریج طی شش ماه، HBV DNA، HBeAg و HBsAg منفی می شوند و IgG Ab علیه HbC Ag همراه HBsAb در خون ظاهر می شود. بیمار اغلب برای تمام عمر علیه هیپاتیت B مصونیت اکتسابی پیدا می نماید. بیماری که به سوی هیپاتیت مزمن سیر می نماید در سرم آنها HBV DNA، HBsAg، و HBeAg باقی می ماند و با وجود این که گروهی از آنها آنتی بادی های مختلفی را از جمله HBeAb، HBcAb و حتی HBsAb به میزان کم تولید می کنند، قادر به دفع ویروس از بدن نیستند. ویروس هیپاتیت B یک DNA ویروس از دسته هپادنا ویروس ها (ویروس کامل آن ۴۲ نانومتر قطر دارد) با ۳۲۰۰ نوکلئوتید و با ۴ زیر نوع (ساب تایپ) اصلی است که همگی در یک بخش آنتی ژنی به نام (a) شریک هستند که در HBsAg قرار دارد. ۲ ساب تایپ دیگر d یا y و w یا r هستند. ۴ زیر گروه به نام های adr، adw، ayr و ayw وجود دارد. ساب تایپ ها نقش کلینیکی مهمی در شدت بیماری، پیشرفت به سمت ازمان، یا پاسخ به درمان ندارند، اما در مطالعات اپیدمیولوژیک عفونت استفاده می شود. ویروس شامل یک پوشش از پروتئین های نوکلئوکپسید، ژنوم ویروسی و پروتئین پلیمر است. ویروس هیپاتیت B یک پارتنیکل ۲۲ نانومتر تولید می کند که تنها از پروتئین های پوشش تشکیل شده اند و این ها ژنوم ویروس هیپاتیت B را ندارند، پس بیماری زانیستند.

دلایلی وجود دارد که نشان می دهد ژنوتیپ C در موارد بیماری شدید کبدی و B در پیشرفت به سمت سرطان کبد موثر هستند. (۵ و ۲۶)

جدول ۶: گسترش جغرافیایی ژنوتیپ های هیپاتیت (۲۳)

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

روش های شایع انتقال هیپاتیت B در ایران عبارتند از: (۲۷)

- انتقال عمودی از مادر به جنین (Vertical) (در گذشته روش شایعی بوده است).
- راه پوستی (Percutaneous) مثل کارکنان موسسات بهداشتی، دندانپزشکان، افرادی که خال کوبی یا حجامت انجام می دهند و مصرف مواد مخدر تزریقی.
- روش های دیگر مثل: انتقال داخل خانواده، روش انتقال جنسی در ایران، به علت شرایط فرهنگی و مذهبی، همجنس بازی (Homosexuality) راه شناخته شده ای برای انتقال عفونت ویروس هیپاتیت B نسبت به کشورهای غربی نیست. (۲۸)

امروزه با وجود انجام تست های روتین بر روی خون های اهدایی، انتقال ویروس هیپاتیت B از این راه نادر اما ممکن است. بنابراین توصیه شده است

میان 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 می شد. (۱ و ۲۲)

آنالیزهای فیلوژنیک ویروس هیپاتیت B را به هشت ژنوتیپ طبقه بندی می کند (A-H) که با تنوع ژنومی داخل گروهی بیش از ۸ درصد تعیین می شوند. الگوی گسترش جغرافیایی ژنوتیپ های ویروس هیپاتیت B همیشه ثابت بوده است و یافته های اخیر آن را تقویت می کند. در واقع طبقه بندی از لحاظ ژنوتیپ به ردیابی مهاجرت های انجام شده در گذشته و نیز شناخت راه های انتقال در تماس های تصادفی با ویروس هیپاتیت B کمک می کند. چون ایران در منطقه ی مدیترانه ی شرقی واقع شده است، انتظار می رود که ژنوتیپ D غالب باشد. در تحقیقات انجام شده در ایران شیوع HBsAg⁺ با ژنوتیپ D و ساب تایپ D₁ و نوع ayw₂ بیشترین میزان بوده است. (۱۷ و ۲۳)، در مطالعات انجام شده در ایران سابقه ی عمل جراحی و زدنایی بودن هم جزو عوامل خطر زای ایجاد عفونت هیپاتیت B ذکر شده است. (۲۴)

در بسیاری از کشورها، برنامه ی واکسیناسیون موثر علیه ویروس هیپاتیت B الگوی عفونت را به سمت متوسط (Intermediate) یا پایین (Low) تغییر داده است. در حال حاضر چین تنها کشور در آسیا است که هیپاتیت B در آن شیوع بالا 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 به خصوص مصر، شیوع هیپاتیت B 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 متحده ی عربی متوسط، و مصر، اردن، عمان، فلسطین (سرزمین های خودگردان)، یمن، و عربستان سعودی شیوع بالا دارند (جدول ۶). تمام این کشورهای خاور میانه، برنامه های وسیع واکسیناسیون را دریافت کرده اند که باعث کاهش میزان عفونت شده است. (۲۵)

با وجودی که ویروس هیپاتیت B از نظر ساختمان ژنتیکی (ژنوم) کوچک ترین اندازه را در بین تمامی ویروس های نوع DNA دارد، از نظر تولید انواع پروتئین ها و راندمان استفاده از ژنوم خویش بی نظیر است و دارای چهار ژن مهم است. این ژن ها عبارتند از: ژن S برای تولید pres1، pres2، و HBsAg، ژن P برای تولید پلیمراز، ژن X برای تولید پروتئین X، و ژن C برای تولید HBeAg و HBcAg.

بدن انسان نیز علیه این آنتی ژن ها، آنتی بادی های مربوطه را تولید می کند. بررسی سرولوژیک این مارکرها در بیماران مبتلا به ویروس هیپاتیت B در تشخیص بیماری بسیار با اهمیت است. (۱)

در هیپاتیت حاد نوع B حتی قبل از شروع یرقان و بالا رفتن آنزیم های کبدی، HBsAg در خون یافت می شود و هم زمان HBV DNA و HBeAg

B دارند. در کشورهای غربی میزان انتقال از مادر به فرزند زیر ۱۰ درصد است. انتقال از مادر به فرزند در سه زمان اتفاق می افتد: داخل رحم، حین زایمان، و بعد از تولد که عمده ی آن پس از تولد و در دوره ی نوزادی است. پیش از اجرای برنامه ی موفق واکسیناسیون نوزادان، انتقال در بین اعضای خانواده از مادران بیمار به فرزندانشان بسیار شایع بود. (۲۹)

ولی واکسیناسیون نوزادان با موفقیت ۹۵ درصد علیه بیماری همراه بوده است. سزارین از انتقال عفونت از مادر به جنین جلوگیری نمی کند. و نیز شیردادن (Breast feeding) در افزایش خطر انتقال نقش زیادی ندارد. روش دیگر انتقال از طریق مراکز بهداشتی در جراحان و دندانپزشکان از طریق وسایل جراحی و دست آلوده ی آنها و نیز سوزن آلوده است. بعضی شاخه های پزشکی خطر بالاتری برای انتقال دارند؛ مانند: دندانپزشکی، جراحی توراکس، زنان و زایمان، جراحی عمومی، ارتوپدی، جراحی مغز و اعصاب، کاردیولوژی، گاستروانترولوژی و نفرولوژی.

که خون های اهدا شده از لحاظ HBV DNA بررسی شوند ولی به علت هزینه بالای آن هنوز قابل اجرا نمی باشد. بیشتر از ۲۵ درصد معتادان تزریقی در زندان (۸/۴ درصد کل زندانیان) در جنوب ایران ناقل ویروس هیپاتیت B بوده اند. روش انتقال جنسی ۳۰ درصد علت عفونت حاد هیپاتیت B در آمریکا است و برعکس HIV، ریسک انتقال در موارد هتروسکسوال (Heterosexual) که زن آلوده است، بیشتر می باشد.

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

۱. معتادان تزریقی
 ۲. افرادی که شرکای جنسی متعدد دارند
 ۳. بیماران هموفیلی و سایر دریافت کنندگان فرآورده های خونی
 ۴. دریافت کنندگان پیوند اعضا
 ۵. نوزادان متولد شده از مادران HBsAg^+ و HBeAg^+
 ۶. کارکنان مراکز بهداشتی درمانی (تماس اتفاقی با سرسوزن آلوده).
- بیشتر از ۷۵ درصد همسران مردان ناقل، ایمنی ذاتی نسبت به ویروس هیپاتیت

REFERENCES

1. Malekzadeh R, Khatibian M, Rezvan H. Viral hepatitis in world and Iran, epidemiology, diagnosis treatment and prophylaxis. *Journal of Medical Concil* 1376;15:200-4. (in Persian)
2. Merat S, Rezvan H, Nourai M, Jamali A, Assari S, Abolghasemi H, et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis B core antibody in Iran: a population-based study. *Arch Iran Med* 2009;12:225-31.
3. Merat S, Rezvan H, Nourai M, Jafari E, Abolghasemi H, Radmard AR, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus: the first population-based study from Iran. *Int J Infect Dis* 2010 in press.
4. Merat S, Rezvan H, Nourai M, Abolghasemi H, Jamali R, Amini-Kafiabad S, et al. Seroprevalence and risk factors of hepatitis A virus infection in Iran: a population based study. *Arch Iran Med* 2010;13:99-104.
5. Sherestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen PJ, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med* 2007;356:895-903.
6. Peron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patient with acute hepatitis E and encephalopathy. *J viral Hepat* 2007;14:298-303.
7. Merat S, Malekzadeh R, Rezvan H, Khatibian M. Hepatitis B in Iran. *Arch Iran Med* 2000;3:154-60.
8. Baumert TF, Blum HE. Hepatitis B Virus Mutation: molecular biology and clinical relevance. *Vir Hep Rev* 2000;6:177-92.
9. Baumert TF, Thimme R, Von Weizsacker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:82-90.
10. Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009;51:581-92.
11. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
12. Lok AS, Mc Mahon BJ, Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
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. Kowdley KV. The cost of managing chronic hepatitis B infection: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10 suppl 3):S:132-3.
15. Kim WR, Benson JT, Themeau TM, Torjerson H, Yawn BP, Melton LJ 3rd. Changing epidemiology of hepatitis B in a U.S. community. *Hepatology* 2004;39:811-6.
16. 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.
17. Amini-Bavil-Olyae S, Sarrami-Forooshani R, Adeli A, Sabahi F, Abachi M, Azizi M, et al. Complete genomic sequence and phylogenetic relatedness of hepatitis B virus isolates from Iran. *J Med Virol* 2005;76:318-26.
18. Amini S, Mahmoodi MF, Andalibi S, Solati AA. Seroepidemiology of hepatitis B, delta and human immunodeficiency virus infection in Hamadan province, Iran: a population based study. *J Trop Med Hyg* 1993;96:277-87.
19. Farzadegan H, Harbour C, Ala F. The prevalence of hepatitis B surface antigen and its antibody in blood donors and high-risk groups in Iran. *Vox Sang* 1979;37:182-6.
20. 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.

21. Kaviani MJ, Behbahani B, Mosallai MJ, Sari-Aslani F, Taghavi SA. 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.
22. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-8.
23. Poustchi H, Mohammadnejad M, Malekzadeh R. Hepatitis B virus infection in Iran. *Iran J Clin Infect Dis* 2007;2:37-51.
24. Alizadeh AH, Ranjbar M, Ansari S, MirArab A, Alavian SM, Mohammad K, et al. Seroprevalance of hepatitis B in Nahavand, Islamic Republic of Iran, East Mediterr Health J 2006;12:528-37.
25. Andre F. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. *Vaccine* 2000;18 (suppl 1) S20-2.
26. Lok SFA. Characteristics of the hepatitis B virus and pathogenesis of infections. UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
27. Alavian SM, Malekzadeh R. Govareh1st IGGH, 1999, Shiraz Abstract .
28. Adibi P, Rezailashkajani M, Roshandel D, Behrouz N, Ansari S, Somi MH, et al. An economic analysis of premarriage prevention of hepatitis B transmission in Iran. *BMC Infect Dis* 2004;4:31.
29. Alizadeh AH, Ranjbar M, Ansari S, Alavian SM, Shalmani HM, Hekmat L, et al. Intra familial prevalence of hepatitis B virologic markers in HBsAg positive family members in Nahavand, Iran. *World J Gastroenterol* 2005;11:4857-60.

Hepatitis B Virus in Iran Epidemiology, Liver Cell Damage and Clinical Procedure

Malekzadeh R¹, Malekzadeh Z²

¹Professor, Digestive Diseases Research Center, Shariati Hospital,
Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Researcher, Digestive Diseases Research Center, Shariati Hospital,
Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Hepatitis B is the most common cause of acute and chronic viral hepatitis in Iran. It is the etiology of 70% of end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma in the country. Before the universal neonatal vaccination in Iran (1992), the contact rate with HBV was about 30% and the HBs Ag+ rate was about 3%. In 2009 the contact rate has declined to 18% and HBs Ag+ rate decreased to 2%. The estimated total number of death due to HBV is about 5000. Almost 90% of about 2 million carries in Iran are unaware of infection. Early diagnosis and effective therapy of this infection could reduce the morbidity and mortality of infection.

Keywords: Hepatitis B, Mortality, Vaccination

Govareh/ Vol. 14, No.4, Winter 2010; 226-234

Corresponding author:

Reza Malekzadeh, MD.

Digestive Diseases Research Center, Shariati
Hospital, Karegar-e-Shomali, Tehran, Iran

Email: malek@ams.ac.ir

Telefax : +98 21 88220026

Received : 22 Apr. 2010

Edited : 6 May 2010

Accepted : 7 May 2010