مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۸ شماره ۱ بهار ۱۳۸۵ صفحات ۳۱- ۲۷

آنتی ژن های کلاس I لکوسیتی انسان در حاملین مزمن هپاتیت B

دکترابوالفضل پورحسن: استادیار بیماریهای عفونی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان سینا: نویسنده رابط
E-mail: Ab_poorhasan@yahoo.com
دکتر بابک مجلسی: استادیار بیماریهای داخلی، بیمارستان گنجویان دزفول
دکتر جعفر مجیدی: استادیار ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر بهروز نقیلی: استاد بیماریهای عفونی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان سینا

دریافت: ۸۴/۲/۱۸، **پذیرش**: ۸۴/۱۰/۱۹

چکیده

زمینه و اهداف: عوامل ویروسی از شایعترین علل ایجاد هپاتیت بوده و ویروس هپاتیت B با توجه به تنوع راههای انتقال و سیر بیماری از مهمترین آنها است. میلیونها نفر در دنیا به فرم حامل مزمن هپاتیت B بوده و هنوز هم واکسیناسیون بر علیه این بیماری به طور کامل اجراء نشده است. در آن دسته از بیماران که سیستم ایمنی در پاکسازی ویروسی موفق نباشد ایجاد بیماری مزمن و التهاب مزمن کبدی می کند. آنتی ژنهای سازگاری نسجی اصلی (MHC) با بسیاری از بیماریهای عفونی و غیرعفونی در ارتباط بوده و نقش تعیین کننده ای در روند پاسخ ایمنی و در نتیجه پیشرفت یا پسرفت، پیش آگهی، پاسخ درمانی و استعداد یا محافظت در برابر بیماری دارند. در این بین نقش لنفوسیت های T سیتوتوکسیک در کنترل بیماری هپاتیت B اساسی است. این لنفوسیت ها آنتی ژنهای ویروسی را در کنار HLA کلاس I شناسائی کرده و در نابودی سلولهای آلوده کننده اقدام می نمایند. هدف از مطالعه فوق تعیین ارتباط مزمن شدن عفونت هپاتیت B با گونه HLA کلاس I می باشد.

روش بررسی: جهت کشف الگوئی خاص از HLA که سبب سازش ایمنی گشته و عاملی در مزمن شدن بیماری در افراد مبتلا به هپاتیت B باشد، مطالعهٔ مورد – شاهدی بر روی ۵۰ بیمار با HbsAg مثبت و ۵۰ فرد سالم بعنوان گروه کنترل صورت پذیرفت. بیماران حامل مزمن ویروس هپاتیت B از میان مراجعه کنندگان به درمانگاه هپاتیت و کلینیک تخصصی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انتخاب شدند. در بررسی سرولوژی این بیماران، هپاتیت B آنها ثابت شد و بیش از ٦ ماه HBsAg مثبت داشتند. سن افراد همگی بالای ١٦ سال بود. جهت تعیین HLA کلاس I حدود ۱۰ سی سی از بیماران خونگیری به عمل آمده و پس از فیبرینوژن زدایی و ترکیب با محلول Hank's جهت انجام مراحل بعدی و تعیین آنتی ژن های مربوطه در آزمایشگاه ایمن شناسی بیمارستان امام خمینی مورد شناسایی قرار گرفته اند. سپس طرح HLA بیماران با گروه کنترل که افرادی سالم بودند، مقایسه گردید.

یافته ها: در مطالعه انجام شده، افزایش موارد $HLA\text{-}B_{38}$ ($P< ۰/۰۰۰۵$) و $HLA\text{-}CW_7$ ($P<۰/۰۰۳$) و از سوئی کاهش موارد $HLA\text{-}B_{35}$ ($P< ۰/۰۰٤$) و $HLA\text{-}CW_4$ ($P< ۰/۰۱$) و $HLA\text{-}BW_4$ ($P< ۰/۰۰٤$) در بیماران HBsAg مثبت مشاهده شد. رابطه ای میان $HLA - A_2$ و $HLA\text{-}A_3$ با سیر مزمن شدن بیماری بدست نیامد.

نتیجه گیری: در این مطالعه ما متوجه شدیمHLA نقشی اساسی در پاسخ ایمنی داشته و میتواند در مزمن شدن هپاتیت B مؤثر باشد.

کلید واژه ها : هپاتیت مزمن B، حامل مزمن هپاتیت B، آنتی ژنهای سازگاری نسجی کلاس I.

مقدمه

ویروس هپاتیت B، ویروس کوچک، با تمایل به درگیری سلولهای کبدی (Hepatotropic) و حامل ژنوم DNA است که فقط انسان را آلوده می کند و افراد مبتلا تنها مخزن شناخته شده ویروس جهت ابتلای سایر افراد می باشند. این ویروس جزو خانوادهٔ هپادناویریده است که سایر ویروسهای این خانواده جانداران دیگر را مبتلا می سازند(۱و۲). عفونت اولیه آن می تواند خود محدود شونده بوده و بهبودی یابد و یا برای سالها تداوم یافته و اکثراً برای تمام عمر شخص مبتلا می ماند. عفونت با HBV اغلب بدون علامت بوده ولی می تواند با علائم خفیف تا شدید و کشنده هپاتیت حاد همراه باشد(۳-۱).

در شـرایط تـداوم عفـونت و مـزمن شدن امید به زندگی در بیماران کاهش می یابد، زیرا همراه با افزایش ریسک قابل توجهی از ابتلاء به سیروز یا کارسینوم هپاتوسلولر یا هر دو است (۵-۳).

راههـای مهـم انـتقال از طریق جلدی در اثر سوزنهای آلوده به خـون یـا سرم شخص بیمار و یا تزریق محصولات خونی آلوده و نیز تماس جنسی و از طریق مادر به جنین است(۶و۸).

در اوایـل و اواسـط قرن ۲۰ ، هپاتیت سرمی پس از استفاده از سوزن و سرنگ های آلوده مشاهده شد گرچه تعدادی از این موارد در اثـر ویـروس هپاتـیت C ولی اکثراً ناشی از ویروس هپاتیت B بوده است. در طی سالهای ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ ، تفاوتهای آنتی ژنیک و بیولوژیک در هپاتیت های سرمی و هپاتیت عفونی مشخص شد و ایـن دو از هـم قابـل افتراق گردید. و بلاخره در سال ۱۹۶۵ آقای Blumberg و همکاران آنتی ژن را در سرم فرد مبتلا یافتند که چند سال بعد بنام آنتی ژن سطحی یا پوششی (HBs Ag) شناخته شد. و مشخص گردید که هپاتیت B گسترش جهانی داشته و در برخی مناطق شیوع بالائی دارد(۳و۴).

بـه دنـبال آن بررسـی های زیادی در جهت تعیین روند و سیر بـیماری و نـوع پاسـخ ایمنی میزبان صورت گرفت. اساس پاتوژنز بیماری بر نحوه پاسخ ایمنی سلولی استوار است (۳و۷و۸).

حـداقل سه مکانیسم را در ایجاد صدمه سلولهای کبدی دخیل دانسته اند:

اولین مکانیسم، به عنوان اصلی ترین مکانیسم تلقی شود و یک پاسـخ Cytotoxic T cell (CTL) وابسته به HLA کلاس I است کـه بـر علـیه HBcAg/HBe Ag روی هپاتوسـیت هـای آلـوده به ویـروس عمل می کند (۹). دومین مکانیسم: اثرات مستقیم و زیان بـار تکثیـر HBcAg در سـلولهای کـبدی بـوده و مکانیسـم سوم، تخـریب سلولهای کبدی در هپاتیت B، بعلت تولید بالای HBsAg در سلولهای کبدی با ترشح ناکافی آن است (۳). با توجه به اهمیت مکانیسـم اول در روند پاسخ ایمنی سلولی بر علیه سلولهای آلوده، مطالعاتـی در زمیـنه تعیـین ارتباط میان HLA کلاس یک و مزمن شـدن هپاتـیت B صـورت گـرفته اسـت.در این مطالعات در باره ارتباط آنتی ژنهای A_2,A_3,B_{35} و A_{68} با این بیماری بحث شده است (۹و۱۳).

مواد وروش ها

این مطالعه بصورت مطالعه مورد _ شاهدی (Case–control) بـوده و از بـیماران مـراجعه کـننده بـه درمانگـاه هپاتیت و کلینیک تخصصی که در بررسی سرولوژی هپاتیت B آنها ثابت شده وبرای مدت بیش از ٦ ماه بدون تشکیل Anti- HBsAg تست HBs Ag مثـبت داشـته ونیـز Ag HBe منفـی بوده و آنزیمهای کبدی نرمال داشـته اند بعنوان کاندیدای گروه مورد (case) انتخاب شدند. نحوه انجـام سرولوژی هپاتیت B به روش الیزا بوده و همه افراد بیمار و کنتـرل در یـک مرکـز مورد آزمایش قرار گرفتند که برای آزمایش کیت ارگانوتکنیک مورد استفاده قرار گرفت. کلیه افراد مورد مطالعه سـن بالای ١٦ سال داشته وهیـچ گونه بیماری زمینه ای یا اختلال ایمنـی نداشـته انـد. ایـن افـراد جـهـت بـررسـی آنتی ژن های لکوسـیتی کـلاس I (HLA typing) بـه آزمایشـگاه ایمنی شناسی بیمارستان امام خمینی معرفی شدند. طول مدت مطالعه یکسال و از فروردین لغایت اسفند ۸۲ را شامل می شد.

برای انتخاب گروه شاهد از میان افراد سالم داوطلب اهدای عضو در بخش پیوند بیمارستان امام خمینی تبریز که بررسی HLA در آنها بصورت روتین انجام می شود تعداد مورد نظر را بصورت راندوم انتخاب کرده و در این زمینه با توجه به شیوع جنسی – سنی جور کردن (Matching) مناسب صورت گرفت. از افراد معرفی شده به آزمایشگاه جهت انجام شناسائی وتعیین HLA ، ^{cc} ۱۰ خون اخذ شد. پس از آن نمونه خون گرفته شده فیبرینوژن زدائی گردید. حدود ^{cc}٤ از این خون با ^{cc}٤ محلولHank's مخلوط و از این ترکیب به میزان ^{cc}۵ به ^{cc}۳ ازمحلول ficoll-hypaque با دانسیته ۱/۰۷۷(D=۱/۰۷۷) به آرامی جهت جلوگیری از ترکیب آنها و تشکیل سطح جدا شونده میان آنها اضافه گردید. نمونه سانتریفوژ شده تا لنفوسیت ها جدا گردد و سپس لنفوسیت های جداسازی شده در سه نوبت با محلول Hank's و تکرار سانتریفوژ شستشو گردیدند. لنفوسیت ها پس از شستـشو به پلیت های تراساکی که از قبل در چاهـــک های آن آنتی بادی های ضد آنتی ژنهای HLA کلاس یک Coat شده اضافه گردید. پلیت ها روی Shaker (دستگاه لرزاننده) قرار گرفت و پس از نیم ساعت انکوباسیون، کمپلمان خرگوش اضافه شد و مجدداً روی Shaker قرار گرفته و پس از یک ساعت و نیم جهت رنگ آمیزی، ائوزین اضافه و سپس فرمالین جهت خنثی نمودن اثر اضافی ائوزین اضافه شد. ٢٤ ساعت بعد با میکروسکوپ معکوس مطالعه شد که با توجه به تخریب یا عدم تخریب لنفوسیت ها به واسطهٔ آنتی بادی و کمپلمان، آنتی ژنهای مربوطه شناسائی گردیدند.

در ایـن مطالعه تعداد ۵۰ مورد با ۵۰ شاهد سالم جهت مقایسه هـر یـک از آنتـی ژنهـای کـلاس I در نظر گرفته شد. افراد کنترل تقـریباً از نظـر اجتماعـی و فـردی با گروه بیمار تطابق داده شد. با توجه به تنوع آنتی ژنی حدود ۳۳ آنتی ژن که در طی بررسی های معمـول بعمـل آمـده توسـط آزمایشـگاه تعیـین شده بودند، لحاظ گردید. جهت آنالیز نتایج از نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته ها

در بررسی مشخصات ۵۰ بیمار مورد مطالعه از نظر طرح HLA کلاس I نتایج اولیه زیر بدست آمد.

جدول: مقایسه گروه مشاهده و مورد از نظر آنتی ژنهای لکوسیتی کلاس I

آنتی ژن HLA_I	مورد		مشاهده		OR	CI, 95%	P
	مثبت	منفی	مثبت	منفی			
آنتی ژن B_{38}	۱۷	۳۳	۲	۴۸	۱۲/۳۶۴	۲/۶۷ – ۵۷/۱۳	< ۰/۰۰۰۵
آنتی ژن C_{w7}	۱۹	۳۱	۶	۴۴	۴/۴۹۵	۱/۶۱ – ۱۲/۵۴۵	< ۰/۰۰۳
آنتی ژن B_{35}	۱	۴۹	۱۰	۴۰	۰/۰۸۲	۰/۰۱ – ۰/۶۶۵	< ۰/۰۰۴
آنتی ژن B_{w4}	۲۳	۲۷	۳۷	۱۳	۰/۲۹۹	۰/۱۲۹ – ۰/۶۹۵	< ۰/۰۰۴
آنتی ژن C_{w4}	۱۷	۳۳	۲۹	۲۱	۰/۳۷۳	۰/۱۶۶ – ۰/۸۳۹	< ۰/۰۱۶
آنتی ژن A_2	۱۶	۳۴	۱۱	۳۹	۱/۶۶۸	۰/۶۸۲ – ۴/۰۸۳	P>۰/۰۵
آنتی ژن A_3	۱۳	۳۷	۱۷	۳۳	۰/۶۸۲	۰/۲۸۸ – ۱/۶۱۴	P>۰/۰۵

OR (Odds Ratio): نسبت شانس

CI (Confidence interval): حدود اطمینان

سن بیماران بین ۱۶ تا ٦٦ سال متغیر و میانگین سنی آنها ٤٥ سال بود.حدود ۳۰٪ بیمارن را زنان تشکیل می دادند (۱۵نفر زن از مجموع ۵۰ نفر). بجز موارد نادر همگی بیماران با سواد بوده و حتی عده ای تحصیلات دانشگاهی داشتند. غالب بیماران اطلاعات قابل قبولی از هپاتیت B، روش های پیشگیری از ابتلا به بیماری، چگونگی انتقال و سرایت بیماری، روند و سیر هپاتیت B و عوارض ناشی از بیماری را نداشتند. با مشخص شدن طرح HLA کلاس I در بیماران به عنوان گروه مورد (case) و افراد سالم بعنوان گروه شاهد (Control) باانجام آزمون فرضیه و نیز تعیینOR با حدود اطمینان ۹۵٪ نتایج زیر همانگونه که در جدول نشان داده شده است.

از میان ۵۰ بیمار مطالعه شده ۱۷ نفر آنتی ژن B_{38} را دارا بودند در حالیکه در گروه شاهد از میان ۵۰ نفر ۲ مورد آنتی ژن B_{38} را داشتند. لذا با OR = ۱۲/۳٦٤ (۵۷/۱۳۹ – ۲/٦۷۵ : ٪۹۵ CI) و P<۰/۰۰۰۵ به نقش این آنتی ژن در مزمن شدن بیماری تمرکز بیشتری داریم. در خصوص آنتی ژن HLA-CW7 : با OR = ٤/٤۹۵ با (۱۲/۵٤۵ – ۱/٦۱ : ٪۹۵ CI) و P<۰/۰۰۳ به نقش آن در مزمن شدن بیماری تمرکز می نمائیم .

در مورد آنتی ژن $HLA - B_{35}$: در گروه بیماران تنها یک مورد و در گروه شاهد ۱۰ مورد آنتی ژن B_{35} مثبت داشتند. پس با توجه به OR = ۰/۰۸۲ (۰/٦٦۵–۰/۰۱ : ٪۹۵ CI) و P<۰/۰۰٤ ، این احتمال مطرح می شود که فقدان آن درمزمن شدن بیماری مؤثر است.

همچنین در مورد آنتی ژن $HLA - B\ w_4$: با OR = ۰/۲۹۹ (۰/٦۹۵ – ۰/۱۲۹ : ٪۹۵ CI) و P<۰/۰۰٤ این احتمال مطرح می شود که فقدان آن در مزمن شدن بیماری نقش دارد.

همچنین در مورد آنتی ژن $HLA - C\ w_4$: با OR = ۰/۳۷۳ (۰/۸۳۹ – ۰/۱٦٦ : ٪۹۵ CI) و P<۰/۰۱٦ این احتمال مطرح می شود که فقدان آن در مزمن شدن بیماری نقش دارد.

آنتی ژن $HLA - A_2$: با OR = ۱/٦٦۸ (٤/۰۸۳–۰/٦۸۲ : ٪۹۵ CI)، وجود اختلاف معنی دار در دو گروه رد می شود و نقشی برای $HLA\text{-}A_2$ نمی توان قائل شد.

آنتی ژن $HLA - A_3$: با OR = ۰/٦۸۲ (۱/٦۱٤– ۰/۲۸۸ : ٪۹۵ CI) است. اختلاف نسبت در دو جامعه را نپذیرفته و نقشی برای آن در مزمن شدن یا بهبودی از بیماری نمی توان قائل شد.

سایر آنتی ژنهای HLA کلاس I نیز بررسی بعمل آمد ولی هیچ گونه ارتباط معنی دار با مزمن شدن هپاتیتB بدست نیامد.

بحث

بیماری هپاتیت ناشی از ویروس هپاتیت B از جمله علل مهم و شایع ایجاد هپاتیت ویروسی خصوصاً در کشور ما است. روند بیماری از زمان ورود تا بهبودی در بدن به ٤ فاز تقسیم می شود که مراحل اول و دوم را مراحل تکثیر ویروسی و مراحل سوم و چهارم را بنام مراحل قرار گرفتن ژنوم ویروس در کنار ژنوم سلول هپاتوسیت انسانی می دانند. از سوئی در طی مراحل سوم و چهارم پاکسازی ویروس و DNA ویروسی از خون انسان و تشکیل آنتی بادی صورت می گیرد. به دلایلی تعدادی از افراد مبتلا، در مراحل یک یا دو از سیر بیماری هپاتیت B باقی می مانند که به عنوان حاملین مزمن تلقی می شوند و عملاً به جز مشکلات و بیماریهای حاصل از این وضعیت بالینی، زمینه را جهت انتقال بیشتر به دیگران نیز مهیا می نمایند(۱و۳). نابودی سلول های کبدی حاوی ویروس در طی این مراحل و روند پاسخ ایمنی سلولی با HLA نوع یک مرتبط است. آنچه مسلم است و از تمامی مطالعات قبلی و نیز این مطالعه مشخص می شود HLA نقش مهمی در تنظیم رفتار ایمنی دارد(٤و۳). در این بین سلولهای CD8+ T نقش اساسی در پاکسازی ویروس و سلولهای آلوده ایفا میکنند(۵). با این وجود بهبودی از بیماری با حذف آنتی ژنهای ویروسی و تشکیل آنتی بادی همراه است. عدم بهبودی با تداوم وجود HBs Ag در بررسی سرولوژیک مشخص شده و با مزمن شدن بیماری احتمال کارسینوم سلولهای کبدی افزایش می یابد(٦و۷و۸). در طی چند مطالعه قبلی گزارشات ضد و نقیضی در مورد نوع ارتباط HLA و مزمن شدن بیماری هپاتیت B ازکشورهای مختلف و از افراد با بار ژنی متفاوت بیان شده است ولی هیچ یک به عدم وجود رابطه میان آنها اشاره نداشته و وجود این ارتباط را با دلایل آماری

قابل قبول هر چند متفاوت تأئید کرده اند (۹و۱۲). مطالعات Hattum و همکاران وی در زمینهٔ بررسی آنتی ژنهای HLA در بیماران با هپاتیت مزمن B در سال ۱۹۸۷ صورت گرفت. این بررسی بر روی ۱۹٦ بیمار با روندهای مختلف بیماری هپاتیت B انجام شد و آنتی ژن B35 ارتباط ضعیفی با توانائی حذف HBV داشت. در چهار مطالعه انجام شده دیگر این آنتی ژن در گروه HBsAg مثبت بیشتر مشاهده گردید در حالیکه در یک مطالعه در افراد حامل HBs Ag این آنتی ژن کمتر از گروه سالم بوده است. در مورد HLA-A1 و B8 ارتباط منطقی نیز مشخص نشد(۹).

درسال ۱۹۹۷ آلبرت و همکاران به افزایش وجود $HLA\text{-}A_3$ و $HLA\text{-}B_{35}$ ($P< ۰/۰۱$)در بیماران HBs Ag مثبت و بیماری مزمن کبدی اشاره کرده است (۱۰).

Khakoo و همکاران در سال ۲۰۰۰ به ارتباط $HLA\text{-}A_{68.1}$ با این روند اشاره کرده اند. در مطالعه آنها پنج نفر از اعضای خانواده ای انگلیسی با هپاتیت مزمن B مورد نظر بودندکه در چهار مورد با Anti – HBe مثبت موتاسیون در $HLA\text{-}A_{68.1}$ مرتبط با آنتی ژن C ویروس در CTL_s رخ داده بود ولی در تنها فرد حامل HBe Ag چنین موتاسیونی رخ نداده بود(۱۱). در سال ۲۰۰۱ نیز لدهام به ارتباط $HLA\text{-}A_2$ با هپاتیت B و نقش آن در پاسخ به درمان اشاره کرده است (۱۲).علاوه بر این در مورد اثر HLA کلاس دو بر روند پاسخ ایمنی در هپاتیت B مطالعاتی صورت گرفته است، از جمله مطرح شدن ارتباط HLA-DR با هپاتیت B، ونیز نقش محافظتی HLA-DRB1*1301-02 بر ضد روند مزمن شدن بیماری است (۱۳و۱۴). پلی مرفیسم بودن آلل های آنتی ژنی در سیستم همگونی نسجی که بیشترین تنوع آنتی ژنی را به خود اختصاص داده است می تواند موجبات تنوع و تکثر بروز آنتی ژنی را موجب شده و دلیلی برای مورد بالا باشد. از سوئی شناخت کافی از جوانب مختلف عملکرد آنتی ژنهای HLA وجود ندارد(۱۵و۱۶). با این وجود، با توجه به این مطالعه وجود تأثیر آنتی ژنی های $HLA\text{-}A_3$ و $HLA\text{-}A_2$ را در روند پاکسازی ویروسی هپاتیت B نمی توان پذیرفت ولی آنتی ژنهای $HLA\text{-}B_{38}$ و $HLA\text{-}CW_7$ در گروه بیماران با شیب معنی داری بیشتر از گروه شاهد بوده و از سوئی آنتی ژنهای $HLA\text{-}B_{35}$ و $HLA\text{-}CW_4$ و $HLA\text{-}Bw_4$ با نسبت معنی داری در گروه شاهد بیشتر از گروه بیماران با هپاتیت مزمن B بوده اند. به نظر می رسد اختلافات نژادی و حتی سویه های مختلف ویروس در ایجاد این تناقض ممکن است نقشی داشته باشد.

با توجه به فرضیه های مطرح شده در ابتدای مطالعه به تأثیر آنتی ژنهای سازگاری نسجی بر عملکرد سیستم ایمنی باز هم مهر تأئید زده می‌شود و نیز به وجود اثرات آنتی ژنهای $HLA\text{-}B_{35}$، $HLA\text{-}B_{38}$ ، $HLA\text{-}CW_4$ ، $HLA\text{-}BW_4$ و $HLA\text{-}CW_7$ بر روند فعالیت ایمنی در سیر بیماری هپاتیت مزمن B اشاره می نمائیم.

نتیجه گیری

با انجام مطالعه مورد – شاهدی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B و مقایسه آنها با ۵۰ شاهد سالم از نظر طرح HLA کلاس یک مشخص شد که در گروه بیماران ($P< ۰/۰۰۰۵$) $HLA\text{-}B_{38}$ و ($P< ۰/۰۰۳$) $HLA\text{-}CW_7$ با نسبت معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود لذا احتمال دارد که در مزمن شدن بیماری نقشی ایفا نماید. از طرفی آنتی ژنهای($P<۰/۰۰٤$) $HLA\text{-}B_{35}$ و ($P< ۰/۰۱$) $HLA\text{-}CW_4$ و ($P< ۰/۰۰٤$) $HLA\text{-}BW_4$ با نسبت معنی داری در گروه شاهد بیشتر از گروه بیماران با هپاتیت مزمن B بود. لذا فقدان آنها احتمال مزمن شدن بیماری را می تواند بیشتر نماید. لذا با توجه به مطالعه انجام یافته می توان نتیجه گیری کرد که انجام HLA Typing در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد ما را در پیشگویی فرایند بیمار از نظر درمان و بهبودی کمک خواهد کرد.

References

1. Ganem D, Alfred.M Prince: Hepatitis B virus infection Natural History and Clinical consequences. N Engl J Med, 2004; **350**: 1118-28.
2. Koff RS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus in: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Disease 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1974-9
3. Shaw – Stiffel TA: Chronic hepatitis. In: Principles and practice of infectious Diseases, Mandell G, Bennett J, Dolin R, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; 1297-1322.
4. Tibbs CJ, Smith HM: Clinicians' Guide to Viral Hepatitis, 1st edition. ARNOLD, 2001: 57-9.
5. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: Infectious Disease. 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004: 767
6. Zakim D, Boyer TD: Hepatology a textbook of liver Sanders Company disease. 3t ed.. 1996
7. krugman S, Overby LR, Mushahwar IK: Viral hepatitis type B. NEngl J Med, 1979; **300**: 101.
8. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In: Principles and practice of infectious Diseases, Mandell G, Bennett J, Dolin R, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; 1652-85.
9. Hattum VJ, Schreuder GM, Schalm SW: HLA antigen in patients with various courses after hepatitis B virus infection. J.Hepatology, 1987; **7**: 11-14.
10. Thio CL, Thomas DL, Karacki P, Gao X, Kaslow D, Goedert JJ, et al: Comperhensive Analysis of Class I and Class II HLA Antigens and Chronic Hepatitis. J virology, 2003, **77**(22): 12083-12087.

11. Khakoo SI, Ling R, Scott I, Dodi AI, Harrison TJ, Dusheiko GM, Madrigal JA: Cytotoxic T lymphocyte responses and CTL epitope escape mutation in HBs Ag, anti-HBe positive individuals. GUT, 2000; **47**(1): 137-43.
12. Webster GJM, Reignat S, Brown D, Jones GS, Seneviratne SL, Williams R, et al: Longitudinal Analysis of $CD8^+$ T Cells Specific for Structura Nonstructural Hepatitis B Virus Proteins in Patients with Ch B, J Virol. 2004; **78**(11): 5707-5719
13. Park MH, Song EY, Ahn C, Oh KH, Yang J, Kang SJ, et al: Two subtypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis are associated with different HLA-DR2 alleles in Koreans. Tissue Antigens 2003: **62**: 505-511
14. Ahn SH, Han KH, Park JY, Lee CK, Kang SW, Chon CY, et al: Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR Type in Korea, J Hepatology, 2000; **31**(6): 1371-3.
15. Sullivan K, Kipps T: Human leukocyte & platelete antigen. In: Beutler A, Lichtman M, Coller BS, Kipps TJ: Williams Hematology, 6th ed. Mc Graw-Hill, New York, 2001; 1859-67.
16. Troup G: HLA system. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS,Gould SA, Principles of transfusion medicine 3th ed. Lippincott William & Wilkins, Baltimore, 2002; 888-96.
۱۷. محمد ک ، ملک افصلی ح: نهاپتیان و: روشهای آماری و شاخص های بهداشتی ،چاپ دهم، سلمان ، تهران ، صص ۱۹۵-۹ ، ۱۳۷۸