

## بررسی شیوع هپاتیت مزمن C در بیماران تالاسمی HCV-Ab مثبت مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان رازی قائم شهر در سال ۱۳۷۷

نرگس نجفی (M.D.) \* فرهنگ باباحمودی (M.D.) \* سهیل عزیزی (M.D.) \*\*

### چکیده

سابقه و هدف : با توجه به این که شناخته شده ترین روش انتقال ویروس هپاتیت C، خون و فرآورده های خونی است و عفونت با این ویروس تمایل به تداوم و مزمن شدن دارد، لذا بر آن شدیم تا در بیماران تالاسمی ماژور که نیازمند ترانسفوزیون های مکرر خون هستند موارد هپاتیت C را مورد مطالعه قرار دهیم.

مواد و روش ها : طی یک مطالعه توصیفی از ۱۰۰ بیمار تالاسمی مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی Anti-HCV به روش ELISA نسل دوم انجام شد که در ۱۸ مورد مثبت بود. پس از ثبت پرسشنامه و کسب رضایت از والدین و انجام آزمایشات ترانس آمینازها، PT، PTT و سونوگرافی، در ۱۱ نفر از بیماران بیوپسی کبد انجام شد. پاتولوژی کبد براساس Knodell score ارزیابی شد. نتایج با آزمون های آماری توصیفی مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج : از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۸ مورد (۱۰ نفر مؤنث و ۸ نفر مذکر) دارای آنتی بادی هپاتیت C بودند. میانگین سنی آنها  $4/6 \pm 13/6$  سال بوده است. آنزیم های کبدی در  $54/6$  درصد طبیعی و در  $45/4$  درصد غیر طبیعی بوده است. از ۱۱ بیماری که تحت بیوپسی کبد قرار گرفتند، ۹ مورد دچار هپاتیت مزمن فعال ( $81/82$  درصد)، یک مورد دچار سیروز ( $9/09$  درصد)، و یک مورد نیز به دلیل بافت ناکافی کبد نامشخص بوده است ( $9/09$  درصد).

استنتاج : با توجه به شیوع بالای آلودگی به ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی ماژور نسبت به جمعیت عمومی و نیز خطر ابتلای بیش از ۸۰ درصد افراد آلوده به بیماری های مزمن کبدی و فیروز و از آنجایی که در بیماران تالاسمی به واسطه افزایش ذخایر آهن کبد این خطر جدی تر می باشد، شناسایی و درمان این بیماران در اولویت قرار داشته و برنامه ریزی دقیق و منسجمی را می طلبد.

واژه های کلیدی : هپاتیت مزمن C، تالاسمی ماژور، HCV-Ab

### مقدمه

خصوصاً شمال کشور شایع می باشد، به طوری که از حدود ۲۲/۰۰۰ بیمار تالاسمی کشور، ۳۱۳۸ بیمار آن در مازندران به سر می برند که به طور مرتب خون دریافت می کنند. مهمترین راه انتقال هپاتیت C تزریقی است. به دلیل

تالاسمی ماژور یکی از هموگلوبینوپاتی های شدید است که به صورت ارثی انتقال می یابد و به طور شایع در مرکز آفریقا، آسیا، جنوب اقیانوس آرام، و بخش هایی از هند دیده می شود. در ایران نیز بیماری در تمامی نقاط

✉ قائم شهر - بیمارستان آموزشی درمانی رازی

\* متخصص بیماری های عفونی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\* متخصص پاتولوژی، سازمان انتقال خون مازندران

آن شیوع هپاتیت مزمن فعال C را در آن جمعیت به دست آوریم. علاوه بر آن با اثبات فعال بودن بیماری به درمان این بیماری با  $\alpha$ -IFN نیز اقدام شده است.

### مواد و روش ها

این تحقیق یک مطالعه توصیفی و Case series می باشد که بر روی ۱۰۰ بیمار تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان رازی قائم شهر در سال ۱۳۷۷ انجام شده است.

کیت مورد استفاده الیزا نسل دوم بوده است و آزمایشات در سازمان انتقال خون ساری انجام شده است. پرسشنامه ای نیز جهت تمام بیماران پُر شد. افراد HCV مثبت جهت تأیید تشخیص به سازمان انتقال خون تهران فرستاده شدند که با تست RIBA یا Western blot تأیید گردیدند. به دلیل مشکلاتی امکان بررسی HCV-RNA نبوده است.

جهت بخش دوم مطالعه، پس از اخذ رضایت کتبی از والدین افراد HCV مثبت، آنها برای انجام بیوپسی کبد در بیمارستان بستری شدند. آزمایشات ALT، PT، PTT، AST، و سونوگرافی کبد درخواست شد. بیوپسی کبد از راه پوست و با سوزن Mengini انجام گرفت. بعد از بیوپسی، به مدت ۲۴ ساعت از نظر حال عمومی و خونریزی در بخش تحت نظر بودند. هیستولوژی کبد توسط پاتولوژیست و براساس Knodell score گزارش گردید.

### نتایج

۱۰۰ نفر از نظر Anti-HCV بررسی شدند که ۵۱ نفر مؤنث و ۴۹ نفر مذکر بودند. میانگین سنی بیماران  $52/25 \pm 11/96$  سال بود. ۱۸ بیمار (۱۸ درصد) دارای آنتی بادی بودند (۱۰ نفر مؤنث و ۸ نفر مذکر) و میانگین سنی آنان  $4/6 \pm 13/6$  سال بوده است. سن شروع ترانسفوزیون  $6/93 \pm 20/96$  ماه و دفعات ترانسفوزیون  $88/09 \pm 209/16$  بار بود. از میان ۱۸ بیمار HCV-Ab

عدم کنترل و غربالگری خون ها از نظر هپاتیت C، تا قبل از مرداد ۱۳۷۵ تعداد قابل توجهی از بیماران تالاسمیک که نیاز داریم به تزریق خون داشته اند در معرض خطر ابتلا به هپاتیت C قرار گرفته و مبتلا شده اند (۲،۱).

با استفاده از روش های غربالگری خصوصاً روش های حساسی چون ELISA نسل دوم و سوم این خطر کمتر شده و به میزان خطر انتقال HCV در بیماران بستری در بیمارستان رسیده که هیچ خونی دریافت نکرده اند (۴،۳). شیوع سرمی عفونت HCV در سطح جهانی برپایه آنتی بادی HCV تخمین زده می شود که حدود ۱ درصد است. با این حال تفاوت های جغرافیایی چشمگیری در شیوع این عفونت وجود دارد. مثلاً طبق آمارها شیوع این عفونت در آمریکای شمالی ۰/۴ تا ۱/۱ درصد، در نیویورک ۰/۹ تا ۱/۴ درصد، در ژاپن ۱/۳ درصد، در آفریقای شمالی ۹/۶ تا ۱۳/۶ درصد، و در مصر به ۲۰ درصد هم می رسد. در ایران حدود ۰/۳ درصد افراد جامعه (۳۰۰ تا ۴۰۰ هزار نفر) مبتلا هستند (۴).

در بیماران تالاسمی به علت دریافت مکرر خون شیوع Anti-HCV بین ۱۰ تا ۵۰ درصد می باشد. این رقم در بیماران هموفیلی آمریکا بیش از ۵۰ درصد و در انگلستان ۹۰ درصد می باشد (۵). در کشور ما میزان ابتلا معتادین تزریقی و بیماران هموفیلی به هپاتیت C به ترتیب ۶۰ تا ۷۰ درصد و ۷۷/۵ درصد است (۶،۴). هپاتیت C در حال حاضر مهمترین و شایعترین علت هپاتیت مزمن و سیروز کبدی نزد بیماران ایرانی مبتلا به هموفیلی، تالاسمی، و نارسایی کلیه محسوب می شود (نزدیک به ۱۰ هزار نفر) (۴).

از آنجایی که عفونت با این ویروس تمایل زیادی به تداوم و مزمن شدن دارد (حداقل ۵۰ درصد و حتی ۷۰ تا ۹۰ درصد) (۷)، لذا بر آن شدیم تا موارد HCV-Ab مثبت را در میان بیماران تالاسمی مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی بیمارستان رازی قائم شهر و متعاقب

روی ۴۱۰ بیمار مبتلا به تالاسمی در درمانگاه تالاسمی بزرگسالان تهران بیش از ۲۰ درصد بیماران آلوده به ویروس هپاتیت C بوده‌اند (۱۰). در مطالعه S.P.B jaiswal و همکارانش (۱۹۹۶) در هندوستان میزان HCV-Ab مثبت در جمعیت معمولی نواحی مختلف هند بین صفر تا ۴ درصد (به جز هند جنوبی که ۱۱/۳ درصد بوده است) و در افراد تالاسمی ۲۵/۴۵ درصد گزارش شده است (۱۱). در مطالعه Syed Abdul Mujeed و همکارانش (۱۹۹۷) در پاکستان (مراکز انتقال خون کراچی) نیز شیوع HCV-Ab مثبت در بیماران تالاسمیک ۵۰/۵۴ درصد بوده است (۱۲).

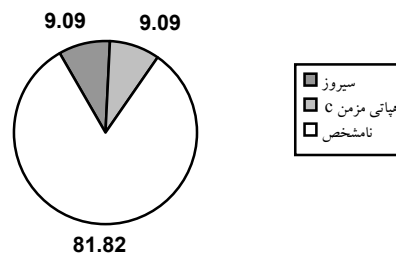
پایین تر بودن شیوع آلودگی به ویروس هپاتیت C در بیماران ما احتمالاً به علت پایین تر بودن فراوانی هپاتیت C در جمعیت کشور ما می باشد. به هر حال تمامی این مطالعات اهمیت نقش ترانسفوزیون خون را در جهت ابتلا به HCV بازگو می کنند.

در بررسی از نظر متغیرهای مختلف هیچ رابطه معنی داری بین جنسیت، تأهل، گروه خونی، سابقه زردی، و میانگین سنی با آلودگی به HCV وجود نداشته است. تنها رابطه معنی دار با آزمون Z مربوط به دفعات خونگیری بوده است ( $Z=2/74$  و  $P<0/01$ ).

طبق تخمین مراکز مطالعاتی ۷۰ تا ۹۰ درصد عفونت های حاد هپاتیت C به سمت ازمان می روند. در مطالعه ما نیز ۸۱/۸۲ درصد بیماران در هیستوپاتولوژی علایم هپاتیت مزمن فعال را داشته‌اند. در مطالعه بیماران تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری ۸۷ درصد بیماران هپاتیت مزمن فعال داشته‌اند (۸). تقریباً یافته‌های ما با آمارهای جهانی هماهنگ بوده است که در زیر آمده است.

همانند مطالعات دیگر که در افراد HCV-Ab مثبت بدون علامت حتی وقتی سطح آمینوترانسفرازها طبیعی است بین ۱ تا ۱ بیماران براساس بیوپسی کبد

مثبت تنها ۱۱ نفر حاضر به انجام بیوپسی کبد شدند (۷ نفر مؤنث و ۴ نفر مذکر). آنزیم های کبدی در ۶ نفر از مبتلایان (۵۴/۶ درصد) طبیعی و در ۵ نفر (۴۵/۴ درصد) غیرطبیعی بوده است. PT در یک بیمار سیروزی کمتر از ۶۰ درصد و در بقیه بیماران بالای ۶۰ درصد بوده است. نتایج بیوپسی کبد در یازده بیمار بدین ترتیب بود: ۹ مورد هپاتیت مزمن فعال C (۸۱/۸۱ درصد)، یک مورد سیروز (۹/۰۹ درصد)، و یک مورد به دلیل بافت ناکافی کبد نامشخص (۹/۰۹ درصد) بوده است (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: نتایج به دست آمده از بیوپسی کبد بیماران.

براساس Knodell Score، ۶ نفر Grade ۴ تا ۱۰ و ۴ نفر بیش از ۱۰ داشته‌اند. Stage یک نفر ۴ (سیروز) و بقیه ۳ تا ۱ بوده است. درمان با  $\alpha$ -IFN برای ۱۰ نفر از بیماران شروع شد. جهت بیماری که بیوپسی نامشخص داشت، PCR انجام و HCV-RNA مثبت اعلام شد و تحت درمان با  $\alpha$ -IFN قرار گرفت.

## بحث

با مقایسه شیوع ۱۸ درصدی HCV-Ab مثبت در میان بیماران تالاسمی با موارد HCV-Ab مثبت در میان جمعیت عمومی که در اکثر آمارها حدود یک درصد عنوان شده است، تفاوت فاحشی را در میان دو گروه در می یابیم. در مطالعه بیماران تالاسمی ماژور بیمارستان بوعلی سینا ساری نیز موارد HCV-Ab ۱۵ درصد گزارش شده است (۸). در مطالعه بیماران تالاسمی زاهدان نیز آمار ۱۵ درصد گزارش شده است (۹). در مطالعه دیگری

در واقع بهترین اندیکاتور Stage بیماری بیوپسی کبد می باشد. با وجودی که بیوپسی کبد اطلاعات بیشتری از تست های غیر تهاجمی (مانند ALT یا HCV-RNA) به دست می دهد، تصمیم به انجام آن باید به دقت ارزیابی شود.

این مطالعه نیز همانند بقیه مطالعات افزایش شیوع آلودگی به HCV را در بیماران تالاسمیک و تداوم HCV را در افراد و شیوع بالای هپاتیت مزمن فعال C را در بیماران با آمینوترانسفرازهای نرمال نشان می دهد. درخاتمه توصیه می شود چون در بیش از ۸۰ درصد افراد آلوده به HCV بیماری مزمن کبدی و فیروز ایجاد می شود و بیماران تالاسمی به واسطه افزایش ذخایر آهن سرم در معرض خطر جدی تری قرار دارند، لذا برنامه ریزی دقیق جهت شناسایی این بیماران و درمان آنها از اولویت بالایی برخوردار می باشد.

### تقدیر و تشکر

- ۱- از زحمات خانم دکتر ماندانا خلیلی و آقای دکتر نیما حجازی که در انجام این تحقیق زحمات زیادی کشیده اند قدردانی می گردد.
- ۲- از زحمات پرسنل بخش تالاسمی بیمارستان رازی قائم شهر نیز تشکر می گردد.

۴. ابراهیمی دریانی، ناصر. **هپاتیت ویروسی و اتو ایمیون**. تهران: مؤسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده، نشر طبیب، ۱۳۷۸: ۱۵۱-۱۵۳.
5. Sheila Sherlock, James Dooley. **Hepatitis C virus: disease of the liver and biliary system**. Ninth ed. Oxford Blackwell scientific publications, 1993: 283-4.

۲ ۳

مبتلا به هپاتیت مزمن هستند، در مطالعه ما نیز از ۶ بیماری که سطح آمینوترانسفرازهای نرمال داشتند، ۵ بیمار هپاتیت مزمن فعال C و یک مورد سیروز داشته است که بیشتر از  $\frac{1}{4}$  بیماران با آمینوترانسفرازهای نرمال هپاتیت مزمن داشته اند. در مطالعه بیمارستان بوعلی سینا ساری آنزیم های کبدی در ۶۱ درصد بیماران غیرطبیعی و در ۳۹ درصد بیماران طبیعی بوده است (۸). اختلاف های آماری احتمالاً به علت حجم نمونه، سن شروع ترانسفوزیون، مدت دریافت خون، و سن بیماران می باشد. در مطالعات Morales و McCormick (۱۹۹۶) که به صورت جداگانه در آمریکا انجام شده است، ارتباطی بین ALT سرم یا HCV-RNA و میزان آسیب کبدی دیده نشد (۱۴، ۱۳). در مطالعه Michielsen و همکارانش (۱۹۹۷) در بلژیک نیز حدود  $\frac{1}{3}$  بیماران با هپاتیت مزمن فعال و سیروز، آمینوترانسفرازهای کمتر از دو برابر نرمال داشته اند (۱۵).

از آنجایی که ارتباط ضعیفی بین نکروز و التهاب کبد، سطح ALT، HCV-RNA، و گسترش فیروز وجود دارد (۱۶) بایستی احتمال هپاتیت مزمن C را حتی در افراد بدون علامت با آنزیم های کبدی نرمال مدنظر داشت.

### فهرست منابع

۱. پاکباز، زهرا. **راهنمای درمان تالاسمی**. انجمن تالاسمی ایران، چاپ اول، مهرماه ۱۳۷۶: ۳۱-۳۰.
۲. بیژنی. آمار مبتلایان به بیماری های خاص استان مازندران. بنیاد امور بیماری های خاص، ۱۲ آذر ماه ۱۳۷۷.
3. Jules L. Dienstag, Kurtj Isselbacher. **Harrison's principles of internal medicine**. 14<sup>th</sup>ed. McGraw-Hill company, 1998: 1686.

11. Jais wal SPB, Chitnis DS, Naik G. Indian J Med Res 104, August 1996; PP: 177-81.
12. Abdulmujee S, Shiekh MA. Trop-Doct, 1997; Apr: 27(2): 107.
13. Morales TG, Sampliner RE, Bhalta Charyya A. *I-Clin- Gastroenerol*. 1995 (Dec); 21(4): 301-5.
14. *Mc Cormick SE*, Goodman SD, Maydonovith CL, Sjogran MH. *AM J Gastroenterol*. 1996(Aug); 91(8): 1516-22.
15. Michielsen PP, Hauben EI, Ramon AM, Van March EA, Pelckmans PA. *Acta Gastroenterol Belg*. 1997(Jan-Mar); 60(1): 11-4.
16. David L. Thomas, Stanley M. Lemon: Hepatitis C. In: Mandell, Douglas and Bennett's (ed) *principles and practice of infectious disease*. 5<sup>th</sup> ed. NewYork: Churchill Livingstone, 2000; 1745-8.
6. زالی، محمدرضا. *هیپاتیت ویروسی*. دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی: مرکز تحقیقات گوارش و پیوند کبد، ۱۳۷۹: ۱۰-۱۲.
7. Stanley M. Lemon, Edwin A. Brown. Hepatitis C virus. In: Mandell, Douglas and Bennett's (ed) *principle and practice of infectious disease* 4<sup>th</sup> ed. NewYork: Churchill Living stone, 1995; 1474-86.
8. کوثریان، مهنوش و دیگران. کارآزمایی بالینی تأثیر آلفا اینترفرون بر هیپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هیپاتیت C در مبتلایان به بتاتالاسمی ماژور. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، شماره ۲۴، پاییز ۱۳۷۸.
9. صالحی، مسعود و دیگران. بررسی فراوانی عفونت HCV در مبتلایان به تالاسمی ماژور زاهدان. *مجموعه مقالات هشتمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران*، ۱۳۷۸.
10. میرمؤمن، شهرام و دیگران. بررسی فراوانی هیپاتیت مزمن C در بیماران تالاسمی بزرگسال وابسته به ترانسفوزیون و عوامل مؤثر بر آن. *مجموعه مقالات نهمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران*، ۱۳۷۹.