

کارآزمایی بالینی تأثیر آلفا اینترفرون بر هپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس C در مبتلایان به بتا تالاسمی ماژور

عاطفه خوش آیین (M.D.) ***

محمد جعفر صفار (M.D.) **

مهرنوش کوثریان (M.D.) *

ناصر ولایی (M.Sc.) ****

سهیل عزیزی (M.D.) ****

چکیده

سابقه و هدف: ساختمان ویروس هپاتیت C عامل اصلی عفونت های ناشی از انتقال خون می باشد. مبتلایان به تالاسمی ماژور که به دفعات خون دریافت می دارند در خطر ابتلاء به ویروس می باشند. عده زیادی از مبتلایان به این عفونت دچار حالت مزمن می شوند که سیروز کبدی و هپاتوسلولر کارسینوما از عوارض آن است. از سال ۱۹۹۰ آلفا اینترفرون برای درمان هپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هپاتیت C به کار می رود. در این مطالعه عده ای از بیماران مراجعه کننده به مرکز درمانی بوعلی سینا ساری بدین روش تحت مداوا قرار گرفته اند.

مواد و روش ها: ابتدا در یک مطالعه توصیفی اکثر بیماران مراجعه کننده از نظر آنتی بادی و ویروس هپاتیت C با کیت ELISA نسل دوم Diagnosric biotechnology بررسی شدند. پس از ثبت خصوصیات پایه و معاینه بالینی و کسب رضایت از بیماران و یا والدینشان برای موارد مثبت آزمایش های فریتین، بررسی عمل کبد (ترانس آمینازها، PTT, PT) و در عده ای بیوپسی کبد انجام شد. پاتولوژی کبد بر اساس Knodell score ارزیابی شد. موارد دچار هپاتیت مزمن فعال با آلفا اینترفرون (α IFN) درمان شدند.

دارو با مقدار ۳ میلیون واحد، ۳ بار در هفته و از راه تزریق زیر جلدی تجویز شد. مدت درمان ۶ ماه بود. بررسی بالینی و کنترل آزمایشگاهی با انجام CBC هفتگی و اندازه گیری AST و ALT هر ماه انجام شد. آزمایش عملکرد تیروئید حداقل ۲ بار بررسی شد. جواب به درمان با ۳ روش ارزیابی گردید.

۱- بررسی تغییرات ترانس آمینازها

۲- بیوپسی مجدد کبد در برخی بیماران

۳- بررسی ویرمی با روش PCR

برای بررسی ارتباط ها از آمار پیرسون و مقایسه نتایج قبل از درمان از آزمون Mc Nemar استفاده شد. میزان فریتین قبل و پس از درمان با PairedT-test مقایسه شد.

نتایج: از ۵۰ بیمار مورد مطالعه ۷۷ نفر (۱۵ درصد) که ۴۳ درصد مؤنث و ۵۷ درصد مذکر بودند؛ دارای آنتی بادی هپاتیت C بودند. سن بیماران در این زمان $13/6 \pm 4$ سال بوده. در شروع درمان در ۶۱ درصد AST و ALT بالا و در ۳۹ درصد طبیعی بود. در پایان درمان ۵۴ درصد بیمارانی که آنزیم های بالا داشتند به درمان پاسخ دادند. ۳۱ درصد پاسخ نسبی دادند و ۱۱ درصد بدون پاسخ بودند. این تغییرات در جهت بهبود به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/02$).

برای ۴۷ نفر در شروع درمان بیوپسی کبد انجام شد. شایع ترین عارضه پاتولوژی، هپاتیت مزمن فعال (۸۷ درصد) با درجاتی از فیروز بود. سیروز واضح در ۱۱ درصد گزارش شد و ۱ مورد طبیعی بود. عوارض اینترفرون شامل تب و لرز و درد عضلانی در ۲-۱ هفته اول، ۷۷ درصد، لکوپنی ($WBC \leq 1500/mm^3$) ۱۰ درصد و عوارض گوارشی ۳ درصد بود که منجر به قطع درمان در هیچ بیماری نگردید. برای ۲۴ نفر بیوپسی مجدد کبد انجام شد. در ۸۷/۵ درصد فیروز در همان مرحله ثابت مانده بود و در ۱۲/۵ درصد پیشرفت داشت (هفتگی یک Stage). التهاب در ۷۱ درصد در همان مرحله ثابت ماند و در ۲۱ درصد کمتر شد و در ۸ درصد پیشرفت داشت. در پایان درمان برای ۲۴ نفر PCR انجام شد که در ۶۰ درصد منفی بود، کلیه بیماران پی گیری شدند. تغییرات فریتین به لحاظ آماری معنی دار نبود.

استنتاج: تحقیق نشان داد که آلفا اینترفرون در هپاتیت مزمن فعال ناشی از هپاتیت C اثر بهبودی دارد. پی گیری بیماران با آنزیم های کبدی و PCR در طول زمان های طولانی تری توصیه می شود.

واژه های کلیدی: بتا تالاسمی ماژور، ویروس هپاتیت C، آلفا اینترفرون، درمان، مازندران، ایران

این تحقیق طی شماره ۲۷-۷۴ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده، با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* فوق تخصص بیماری های غدد کودکان - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ☒ ساری: مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

** فوق تخصص بیماری های عفونی کودکان - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران *** متخصص کودکان

**** متخصص پاتولوژی - سازمان انتقال خون مازندران ***** عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

ویروس هپاتیت C (HCV) در سال ۱۹۸۹ توسط Choo و همکاران شناخته شد (۱). این ویروس پوشش دار از خانواده RNA-Flaviviridea می باشد و تاکنون ۶ سروتیپ آن شناسایی شده است (۲). این ویروس انتشار جهانی دارد ولی سروتیپ های مختلفی در نواحی جغرافیایی شیوع دارند. به طور مثال شایع ترین ژنوتیپ در آمریکا Ia و سپس Ib می باشد و در اروپا Ia, Ib, 2a, 2b جدا شده است. در خاورمیانه نوع 4a غالب است (۱). از سروتیپ شایع ایران اطلاعی در دست نمی باشد. تفاوت هایی در خصوصیات بالینی و پاسخ به درمان در سروتیپ های مختلف بیان شده است (۲، ۳). شایع ترین راه آلودگی تزریق خون و فرآورده های آن بوده است. شیوع افراد آلوده به ویروس در کشورهای مختلف متفاوت است. به طور مثال در برخی نقاط آفریقا ۴ درصد، ژاپن و ایتالیا ۱/۱ درصد، در فرانسه ۰/۹ درصد و در انگلستان ۰/۵ درصد گزارش شده است.

اطلاعات انتشار نیافته حاکی از این است که ۰/۳ درصد اهداء کنندگان خون در ایران آنتی بادی ویروس را دارند. گروه های پرخطر از نظر آلودگی کسانی هستند که تزریقات مکرر خون دارند مانند تالاسمیک ها و کسانی که همودیالیز می شوند. در انگلستان ۶۰ تا ۱۰۰ درصد هموفیل ها، ۱۲ درصد تالاسمیک ها و ۲۰ درصد کسانی که همودیالیزی شوند آلوده شده اند (۳). در یک مطالعه ۶۴ درصد هموفیل های مازندران دارای آنتی بادی بودند (۴).

عفونت با ویروس هپاتیت C اغلب بدون علامت بالینی است و در ۸۰-۵۰ درصد موارد سیر مزمن پیدا می کند (۱، ۲، ۳). هپاتیت مزمن پایا و یا فعال که به تدریج فیروز هم اضافه شده و در نهایت به سیروز کبدی می انجامد، سیر طبیعی عفونت با این ویروس محسوب می شود. این سیر در طول سال ها و دهه های پس از ابتلاء طی می شود و ممکن است منجر به هپاتوسلار کارسینوما

شود. بهترین راه پیشگیری غربالگری و حذف فرآورده های خونی آلوده است.

در جمهوری اسلامی ایران از تابستان ۷۵ برنامه غربالگری انجام شده است.

تشخیص موارد آلوده بر اساس حضور آنتی بادی و فعالیت بیماری است. سطح آنزیم های کبدی (ALT, AST)، پاتولوژی کبد و یا کشف ویروس با روش PCR بسته به شرایط زمانی و مکانی، معیار انتخاب بیماران برای درمان بوده است (۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷).

داروهای مختلفی مانند انواع اینترفرون (آلفا، بتا و گاما)، ایمونوگلوبولین وریدی و داروهای ضد ویروس (Ribavirin) در درمان عفونت های مزمن این ویروس به کار گرفته شده و نتایج متفاوتی داشته است.

اینترفرون ها اولین بار در ۱۹۵۷ توسط ایساک و همکاران (Issac et al.) کشف شده (۶) و به خاطر اختلالی که در رشد ویروس آنفلوانزا ایجاد نمود اینترفرون نام گرفتند. این موادی که گروه مولکول های پروتئین هستند که جزء خانواده بزرگ سیتوکین ها می باشند و توسط سلول های مختلف مانند لنفوسیت ها و ماکروفاژها ترشح می شوند و خصوصیات مختلف ضد ویروس C کنترل کننده سیستم ایمنی (ضد توموری) مهار رشد سلولی و غیره دارند (۶).

آلفا اینترفرون امروزه با روش نو ترکیبی (recombinantly) و توسط باکتری ها ساخته می شود و در سال ۱۹۹۳ برای درمان HCV به کار رفته است. این دارو برای هپاتیت مزمن ناشی از ویروس های هپاتیت B و همچنین بیماری های ویروسی دیگر مانند Condylomela acumineta، کروتیت ناشی از ویروس هرپس ساده و پاپیلوماتوز حنجره به کار رفته است. همچنین نوسان CML، لوسمی hary cell، لنفوم پوستی T cell؛ میلوم مولتیپل و مواردی دیگر از بدخیمی ها مصرف شده است.

از ۱۹۹۰ یعنی زمانی که هنوز بیماری به نام Non A-Non B Hepatic نامیده می شد مصرف شد ولی از سال ۹۳ بیشترین مطالعات روی HCV انجام شده است. در منابع مختلف تا ۵۰ درصد درمان قطعی گزارش شده است (۳، ۶، ۷، ۹). درصدی از موارد دچار عود می شوند لذا پی گیری طولانی پیشنهاد شده است. در اسفند ۱۳۷۴ با فراهم آمدن امکان بررسی آنتی بادی هپاتیت C از اکثریت بیماران تالاسمیک مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا ساری آزمایش آنتی بادی انجام شد و در طول سالهای ۷۴ تا ۷۶ برای عده ای درمان صورت پذیرفت.

مواد و روش ها

در بخش اول مطالعه ای توصیفی از اسفند ۷۴ تا خرداد ۷۵ روی ۵۰ بیمار که تشخیص قطعی تالاسمی ماژور داشتند و تحت نظر مرکز بودند انجام شد. کیت مورد استفاده از نسل دوم Elisa ساخت سنگاپور (بامجوز آلمان) بود. آزمایشات در سازمان ملی انتقال خون ساری انجام گردید. حساسیت کیت ۹۸ درصد و اختصاصیت ۹۹/۴ درصد بود. آزمایش ها توسط دو نفر کارشناس ارشد علوم آزمایشگاهی انجام شد و با هر سری نمونه کنترل مثبت و منفی گذاشته شد. موارد مشکوک جهت تأیید تشخیص به سازمان انتقال خون تهران فرستاده شد که با روش RIBA (Western blot) تأیید گردید.

در بخش دوم مطالعه پس از توضیح شفاهی و دریافت موافقت کتبی بیماران یا والدینشان برای بیمارانی که دارای آنتی بادی بودند آزمایشات کتبی (ALT, AST, PTT, PT) و همچنین فریتین سرم درخواست شد. (امکان بررسی ویرومی در آن زمان در ایران موجود نبود). بیمارانی که به بیوپسی کبد رضایت دادند در بیمارستان بستری شدند. پس از دریافت ۱۰ میلی گرم ویتامین K تزریقی و زیرپوشش FFP و داروی آرام بخش،

بیوپسی کبد از راه پوست و با سوزن Mengini انجام شد. بیماران ۲۴ ساعت تحت نظر قرار گرفتند.

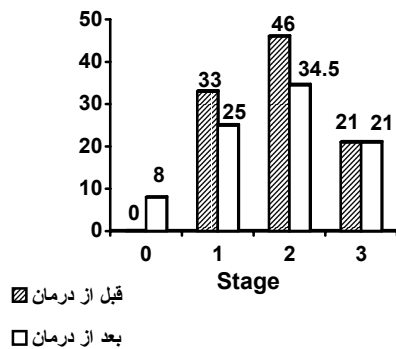
هیستولوژی کبد توسط پاتولوژیست و بر اساس Knodell score گزارش شد (۱۱). بیماران دچار سیروز و آنهاکه هیستولوژی نرمال داشتند از برنامه درمانی حذف شدند. برای بقیه آلفا اینترفرون (Inferon) ساخت کارخانه ساندوز) با مقدار ۳ میلیون واحد ۳ بار در هفته با تزریق زیر جلدی که توسط والدین یا خود بیمار انجام می شد برقرار گردید. در ماه اول هر هفته و سپس هر ماه بیماران به درمانگاه فوق تخصصی عفونی کودکان بیمارستان مراجعه می نمودند و پس از معاینه بالینی، از عوارض عمومی دارو سؤال می شد و نتیجه CBC بیماران در فرم مخصوص یادداشت می شد. مدت درمان ۶ ماه بود ALT, AST هر ماه و ۲ بار TSH, T3, T4 کنترل شد. فریتین در اول و پایان درمان اندازه گیری گردید. درمان معمول بیماری با ترانسفوزیون هر ۶-۲ هفته گلبول سرخ متراکم با میزان ۲۰-۱۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و تزریق دسفرال با میزان ۶۰-۴۰ میلی لیتر بر کیلوگرم به دفعات ۳ تا ۷ شب در هفته ادامه یافت. به تمام بیماران Chelation بهتر و منظم تر توصیه شد.

ارزیابی درمان بر اساس تغییرات آنزیم های کبدی برای تمام بیماران انجام شد. پاسخ درمانی به مواردی اطلاق شد که آنزیم های کبدی از حالت بالا (مساوی یا بیشتر از دو برابر طبیعی) در حداقل ۲ ماه پی در پی (ماه های ۵ و ۶ درمان) در حد طبیعی باشد. کاهش حداقل ۵۰ درصد در آنزیم ها به عنوان درمان نسبی و عدم کاهش یا کمتر از ۵۰ درصد را عدم پاسخ درمانی تلقی نمودیم. چون عده ای از بیماران در ابتدا آنزیم های طبیعی داشتند این عده به وسیله بیوپسی کبد مجدد ارزیابی شدند.

در پایان درمان ۲۴ نفر مجدداً بیوپسی کبد شدند که برای این عده تغییرات فیروز و ارتشاح سلول های التهابی توسط یک پاتولوژیست دیگر که از نام بیمار و تقدم و تأخر نمونه اطلاعی نداشت (Blind) ارزیابی شد.

۳۳ نفر با آلفا اینترفرون درمان شدند. عوارض دارو شامل تب و لرز و درد عضلانی در ۲-۱ هفته اول درمان در ۲۴ بیمار (۷۷ درصد) لکوپنی در ۳ بیمار (۱۰ درصد) و تهوع با استفراغ در ۴ بیمار (۱۳ درصد) دیده شد. عوارض موقتی و خفیف بودند و درمان هیچ بیماری قطع نشد. یک بیمار که دیابت قندی هم داشت در طول درمان به حملات مکرر هیپوگلیسمی دچار شد و دوز انسولین به $\frac{1}{2}$ تقلیل یافت و پس از قطع درمان مجدداً میزان احتیاج به انسولین به سطح اول برگشت.

AST در شروع درمان 64 ± 54 و برای ALT 71 ± 76 واحد درصد میلی لیتر سرم بود. در پایان درمان متوسط AST و ALT به ترتیب $44/6$ و $53/2$ رسید. AST غیرطبیعی از $45/5$ درصد بیماران قبل از درمان به 12 درصد پس از درمان رسید. این تغییر یعنی تبدیل موارد دارای AST غیرطبیعی قبل از درمان به طبیعی پس از درمان؛ با آزمون McNemar معنی دار تلقی شد ($P < 0/02$). ALT غیرطبیعی از $48/5$ درصد به 6 درصد پس از درمان رسید. این تغییر نیز به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/01$). براساس قرارداد اولیه 54 درصد پاسخ کامل، 31 درصد پاسخ نسبی دادند و 11 درصد بدون پاسخ بودند. در پایان ۶ ماه درمان، برای ۲۴ نفر بیوپسی مجدد کبد انجام شد. تغییرات Stage (فیروز) و Grade (التهاب) در نمودارهای ۲ و ۳ نمایش داده شد.



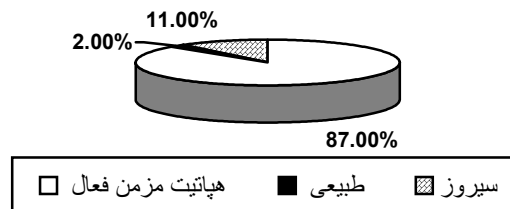
نمودار ۲: درجات فیروز (Stage) نمونه کبدی در ۲۴ بیمار تالاسمی که مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هیپاتیت C قبل و پس از درمان با اینترفرون - ساری ۱۳۷۶

Stage نشانه فیروز بیماری از ۴-۰ و Grade بیماری، نشانه التهاب و از ۵-۰ درجه بندی شد. در پایان درمان در سال ۷۶ امکان بررسی ویرمی باروش PCR در سازمان انتقال خون تهران فراهم آمد که از آن به بعد بیوپسی کبد دوم به لحاظ اخلاقی انجام نشد. متغیرهای کمی با paired T test و متغیرهای کیفی با آزمون McNemar مورد سنجش قرار گرفتند.

نتایج

۵۰۰ بیمار از نظر آنتی بادی بررسی شدند. ۴۶ درصد مؤنث و ۵۴ درصد مذکر بودند. ۷۷ بیمار (۱۵ درصد) دارای آنتی بادی بودند (۴۳ درصد مؤنث و ۵۷ درصد مذکر). سن بیماران $4/6 \pm 13/5$ سال بود. سن تشخیص تالاسمی $2 \pm 2/5$ سال و سن شروع ترانسفوزیون $2 \pm 2/9$ سال بود. دفعات ترانسفوزیون 40 ± 131 بار بود. میزان فریتین در شروع مطالعه 1377 ± 2479 و در پایان بررسی 1297 ± 2142 نانوگرم در میلی لیتر بود. آزمون Paired t.test تفاوت معنی داری را نشان نداد. ۶۱ درصد بیماران دارای آنتی بادی ترانس آمینازهای طبیعی داشتند و در ۳۹ درصد AST و ALT مساوی یا بیشتر از ۲ برابر طبیعی بود. برای ۴۷ نفر بیوپسی کبد قبل از شروع درمان انجام شد.

نمودار ۱ توزیع نتایج هیستولوژیک آسیب شناسی کبد را نشان می دهد.

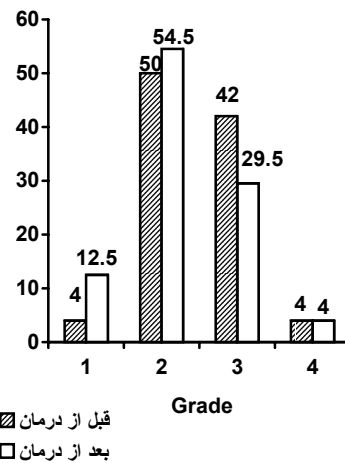


نمودار ۱: توزیع نتایج آسیب شناسی کبد در ۴۷ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور دارای آنتی بادی هیپاتیت C بیمارستان بوعلی سینا ساری ۱۳۷۵

معنی دار بین نوع هیستولوژی و سطح آنزیم های کبدی برقرار نشد. بنابراین فقط بر مبنای سطح آنزیم های کبدی نمی توان به فعالیت بیماری پی برد و بررسی تعیین درمانی نتیجه هیستولوژی کبد و یا ثابت شدن ویروس لازم است. نیمی از این پدیده به علت فعالیت های دوره ای ویروس است (۲) مطالعه آسیب شناسی کبد نشان داد که بیشتر بیماران ما در مراحل ابتدایی التهاب هستند و درجات فیروز پیشرفت زیادی نداشته و تنها ۱۱ درصد دچار سیروز بوده اند. بنابراین از ابتدا جواب درمانی مناسب تری پیش بینی می شد. علایم هیستولوژیک هپاتیت C تقریباً کاراکترستیک می باشد و Kuodall Score در مطالعات خارجی نیز مورد استفاده قرار گرفته بود.

تحقیق نشان داد که درمان ۶ ماهه با IFN روی هپاتیت مزمن فعال بیماران مؤثر بوده است. به این معنی که موارد غیر طبیعی AST از ۴۵/۵ درصد به ۱۲ درصد و در مورد ACT از ۴۸/۵ درصد به ۶ درصد نقصان پیدا کرد. این نتایج مشابه مطالعات مارسیلینی (Marcellini) و دونوهو (Donohue) از انگلستان است که به ترتیب ۷۳ درصد و ۸۳ درصد موفقیت درمانی گزارش کرده اند (۹، ۳). ارزیابی اثر درمانی بر مبنای مطالعه بافت شناسی کبد که از روی درجه التهاب (Grade) و سطح فیروز (Stage) بوده نشان داد هیچ موردی از پس رفت فیروز که تأییدی بر پایایی ارزیابی پاتولوژیست باشد، گزارش نشد. بیشتر بیماران ما در مراحل ابتدایی فیروز بوده اند. یعنی ۳۳ درصد در مرحله I و ۴۶ درصد در مرحله II بوده اند و در مجموع ۸۷/۵ درصد توقف فیروز در همان مرحله دیده شد که مشابه مطالعات دیگران بوده است (۹، ۳). در ۱۲/۵ درصد پیش رفت ضایعه دیده شد که فقط یک مرحله بوده است.

در مورد التهاب نیز ۵۰ درصد بیماران ما در مرحله II بوده اند (نمودار ۲) و پیشرفت التهاب بیشتر مربوط به مرحله II بوده و در پایان درمان افزایش چشمگیری در بیماران دچار التهاب خفیف (I) دیده شد (۱۲/۵ درصد پس از درمان). به طور کلی در ۷۱ درصد، التهاب در همان



نمودار ۳: درجات التهاب (Grade) نمونه کبدی در ۲۴ بیمار تالاسمیک مبتلا به هپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هپاتیت C، قبل و پس از درمان اینترفرون - ساری ۱۳۷۶

به طور خلاصه در ۸۷/۵ درصد بیماران فیروز در همان مرحله ثابت باقی ماند، در ۱۲/۵ درصد پیشرفت (اکثرأ ۱ درجه) داشت. در مورد التهاب نیز در ۷۱ درصد التهاب در همان مرحله ثابت بود، در ۲۱ درصد پس رفت داشت و در ۸ درصد پیشرفت داشت. برای ۲۱ نفر پس از پایان درمان آزمایش HCV RNA انجام شد که ۶۰٪ منفی بودند.

بحث

۱۵ درصد بیماران ما دارای آنتی بادی هپاتیت C بودند. با اطمینان ۹۵ درصد می توان گفت که پس ۱۱/۷ تا ۱۸/۳ درصد بیماران تالاسمیک در جوامع مشابه دچار آلودگی هستند. سیسیل از ایتالیا در ۱۹۹۲ در مطالعه ۱۵۲ بیمار ۴۷ درصد آنتی بادی مثبت گزارش داد. شیوع آنتی بادی در بیماران ما کمتر بوده که باید به علت جوان تر بودن بیماران (تعداد کمتر ترانسفوزیون) و شیوع کمتر آلودگی به ویروس در اهداء کنندگان خون باشد.

آنزیم های کبدی در ۶۱ درصد بیماران غیر طبیعی و به عبارت دیگر در ۳۹ درصد طبیعی بود در حالی که این عده دچار CAH بودند. با آماره Pearson ارتباطی

روش غیر تهاجمی PCR مورد ارزیابی قرار گیرد و در صورت عدم دسترسی با انجام بیوپسی کبد می توان از مرحله التهاب و فیروز اطمینان حاصل نمود و چنانچه بیمار در حالت سیروز نبوده می توان با تجویز IFN عده ای از بیماران را معالجه نمود. پی گیری مواردی که پاسخ مناسب داده اند از نظر عود ضروری است.

مواردی که به درمان پاسخ نداده اند باید با سایر پروتوکل های جدید تحت درمان قرار گیرند.

سپاسگزاری

نگارندگان در درجه اول از بیماران و خانواده - هایشان برای همکاری تشکر می نمایند ، از آقای دکتر احمدیان پاتولوژیست برای همکاری ایشان در نوبت اول بیوپسی های کبد تشکر می شود.

فهرست منابع

- 1- Hallauer j; Meeting Report of Vienna March 28-29 1996 Viral Hepatitis. 1996 ; vols: 2-11.
- 2- Mandell , Douplas , Bennett; Principal and practice of infectious diseases. 4th edition Churchill Livingstone 1995;
- 3- Marcellini M, et al. High dosage Alpha-interferon for treatment of children and young adults with chronic hepatitis C disease. Ped. Inf. Dis. J. 1997; 16(11): 1049-51.
- ۴- میلانی حسین، ناظریان ابراهیم ، مجتهدزاده فریدون ، تعیین شیوع HCV-Ab ، Anti HIV و HBS-Ag در بیماران هموفیل استان مازندران در سال ۱۳۷۸ ، پایان نامه برای اخذ درجه دکتری دانشگاه علوم پزشکی مازندران.

مرحله متوقف شده، ۲۱ درصد یک مرحله پس رفت داشته و فقط در ۸ درصد التهاب پیشرفت داشته است.

نتایج درمانی مارسیلینی (Mar cellini) و داریس (Daris) نیز مشابه بوده است (۳، ۵) و مرحله ۴ التهاب هیچ گونه تغییری نشان نداده است.

در مجموع می توان نتیجه گرفت که بیماران دچار التهاب خفیف تا متوسط و فیروز خفیف بهتر به درمان جواب می دهند. میزان فریتین قبل و پس از درمان تفاوت معنی داری نشان نداد بنابراین کاهش پدیده التهابی را نمی توان به Chelation بهتر نسبت داد. دونوهو (Donohue) نیز ارتباطی بین آهن در نمونه خشک کبد و پاسخ به IFN نشان نداد (۹).

در مجموع توصیه می نمائیم در تمام بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بررسی آنتی بادی هپاتیت C انجام و موارد آلوده شده مشخص گردند. سپس فعالیت بیماری با

- 5- Donohue S.M , et al. Alpha interferon in the ineatment of chronic Hepatitis C infection in the thalassemic major: Br. J. Hematol. 1993; 83: 491-7.
- 6- Davis G, L. Interferon treatment of chronic Hepatitis C: American jor of Medicine. 1994; 96 (jan): 41-6.
- 7- Jonas M, et al. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. Ped. Infec. T. Dis. J. 1 997; 17: 241-6.
- 8- Bloom field G "Clinical applications of the interferon". hospital update Jone. 1993; 805-885.
- 9- Peter J : In Redbook (Commтите on infectious dsi.) : Qase , 1997: 260-4.