

## بررسی شیوع هپاتیت مزمن C در بیماران تالاسمی HCV-Ab مثبت

مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان رازی قائم شهر در سال ۱۳۷۷

سهیل عزیزی

\*(M.D.) فرهنگ بابامحمدی

### 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 شدیدم تا در بیماران تالاسمی مژوزر 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 و سونوگرافی، PTT 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 مذکور) 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 (۸۱/۸۲ درصد)، یک مورد دچار سیروز (۹/۰۹ درصد)، و یک مورد نیز به دلیل بافت ناکافی کبد نامشخص بوده است (۹/۰۹ درصد).

**استنتاج :** با توجه به شیوع بالای آلودگی به ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی مژوزر نسبت به جمعیت عمومی و نیز خطرابتالای 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 ترمی 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 مژوزر، 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 مژوزریکی از همو گلوبینوپاتی 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 روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه توصیفی و Case series می‌باشد که بر روی ۱۰۰ بیمار تالاسمی مأذور 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. پرسشنامه‌ای 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 کننده 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 برسی شدند که ۵۱ نفر مؤنث و ۴۹ نفر مذکور بودند. میانگین سنی بیماران  $11/96 \pm 5/25$  سال بود. ۱۸ بیمار (۱۸ درصد) دارای آنتی بادی بودند (۱۰ نفر مؤنث و ۸ نفر مذکور) و میانگین سنی آنان  $4/6 \pm 13/6$  سال بوده است. سن شروع ترانسفوزیون  $7/93 \pm 20/96$  ماه و دفعات ترانسفوزیون HCV-Ab  $20/9 \pm 88/0$  بار بود. از میان ۱۸ بیمار

عدم کنترل و غربالگری خون‌ها از نظر هپاتیت C، تا قبل از مرداد ۱۳۷۵ تعداد قابل توجهی از بیماران تالاسمیک که نیاز دائم به تزریق خون داشته‌اند در معرض خطر ابتلا به هپاتیت C قرار گرفته و مبتلا شده‌اند (۲، ۱).

با استفاده از روش‌های غربالگری خصوصاً روش‌های 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 نکرده‌اند (۳، ۴). شیوع سرمی عفونت HCV در سطح جهانی برپایه آنتی‌بادی HCV تخمین زده می‌شود که حدود ۱ درصد است. با این حال تفاوت‌های جغرافیایی چشمگیری در شیوع این عفونت وجود دارد. مثلاً طبق آمارها شیوع این عفونت در آمریکای شمالی  $4/100$  درصد، در نیویورک  $9/100$  تا  $1/4$  درصد، در ژاپن  $1/3$  درصد، در آفریقای شمالی  $9/6$  تا  $13/6$  درصد، و در مصر به  $20$  درصد هم می‌رسد. در ایران حدود  $3/100$  درصد افراد جامعه ( $300$  تا  $400$  هزار نفر) مبتلا هستند (۴).

در بیماران تالاسمی به علت دریافت مکرر خون شیوع Anti-HCV بین  $10$  تا  $50$  درصد می‌باشد. این رقم در بیماران هموفیلی آمریکا بیش از  $50$  درصد و در انگلستان  $90$  درصد می‌باشد (۵). در کشور ما میزان ابتلا معتادین تزریقی و بیماران هموفیلی به هپاتیت C به ترتیب  $60$  تا  $70$  درصد و  $77/5$  درصد است (۶، ۷). 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 می‌شود (نزدیک به  $10$  هزار نفر) (۴).

از آنجایی که عفونت با این ویروس تمایل زیادی به تداوم و مزمن شدن دارد (حداقل  $50$  درصد و حتی  $70$  تا  $90$  درصد) (۷)، لذا بر آن شدیدم 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<sup>(۱۰)</sup>. در مطالعه S.P.B jaiswal و همکارانش (۱۹۹۶) در هندوستان میزان HCV-Ab و همکارانش (۱۹۹۷) در پاکستان (مراکز انتقال خون کراچی) نیز شیوع HCV-Ab مثبت در بیماران تالاسمیک ۵۰/۵۴ درصد بوده است<sup>(۱۲)</sup>.

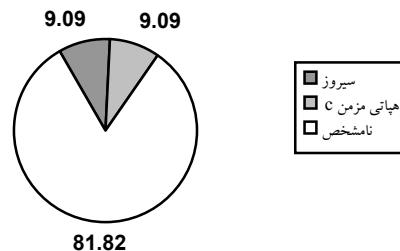
پایین تر بودن شیوع آلودگی به ویروس هپاتیت C در بیماران ما احتمالاً به علت پایین تر بودن فراوانی هپاتیت C در جمعیت کشور ما می‌باشد. به هر حال تمامی این مطالعات اهمیت نقش ترانسفوزیون خون را در جهت ابتلاء به HCV باز گویی کنند.

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 عفونت‌های حاد هپاتیت C به سمت ازمان می‌روند. در مطالعه ما نیز ۸۱/۸۲ درصد بیماران در هیستوپاتولوژی عالیم هپاتیت مزمن فعال را داشته‌اند. در مطالعه بیماران تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری ۸۷ درصد بیماران هپاتیت مزمن فعال داشته‌اند<sup>(۸)</sup>. تقریباً یافته‌های ما با آمارهای جهانی همانگ 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<sup>۱</sup> بیماران براساس بیوپسی کبد

ثبت تنها ۱۱ نفر حاضر به انجام بیوپسی کبد شدند (۷ نفر مؤنث و ۴ نفر مذکور). آنژیم‌های 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 (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 (سیروز) و بقیه ۱۳ تا ۳ 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 می‌یابیم. در مطالعه بیماران تالاسمی ماذور بیمارستان بوعلی سینا ساری نیز موارد ۱۵ درصد گزارش شده است<sup>(۸)</sup>. در مطالعه بیماران تالاسمی زاهدان نیز آمار ۱۵ درصد گزارش شده است<sup>(۹)</sup>. در مطالعه دیگری

۳ ۲

مبتلا به هپاتیت مزمن هستند، در مطالعه مانیز از آن بیماری که سطح آمینوتранسفرازهای نرمال داشتند،<sup>۵</sup> بیمار هپاتیت مزمن فعال C و یک مورد سیروز داشته است که بیشتر از <sup>۱</sup> بیماران با آمینوتранسفرازهای نرمال هپاتیت مزمن <sup>۲</sup> داشته اند. در مطالعه بیمارستان بوعلی سینا ساری آنزیم های کبدی در ۶۱ درصد بیماران غیر طبیعی و در ۳۹ درصد بیماران طبیعی بوده است.<sup>(۸)</sup> اختلاف های آماری احتمالاً به علت حجم نمونه، سن شروع ترانسفسوزیون، مدت دریافت خون، و سن بیماران می باشد. در مطالعات McCormick و Morales<sup>(۱۹۹۶)</sup> که به صورت جداگانه در آمریکا انجام شده است، ارتباطی بین ALT سرم یا HCV-RNA و میزان آسیب کبدی دیده نشد.<sup>(۱۴، ۱۳)</sup> در مطالعه Michielsen<sup>(۱۹۹۷)</sup> در بلژیک نیز حدود <sup>۱</sup> بیماران با هپاتیت مزمن <sup>۳</sup> فعال و سیروز، آمینوتранسفرازهای کمتر از دو برابر نرمال داشته اند.<sup>(۱۵)</sup>

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

## فهرست منابع

۱. پاکباز، زهرا. راهنمایی درمان تالاسمی. انجمن تالاسمی ایران، چاپ اول، مهرماه ۱۳۷۶: ۳۰-۳۱.
  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.
۴. ابراهیمی دریانی، ناصر. **هپاتیت ویروسی و آتو ایمیون.** تهران: مؤسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده، نشر طیب، ۱۳۷۸: ۱۵۱-۱۳۷.
5. Sheila Sherlock, James Dooley. *Hepatitis C virus: disease of the liver and biliary system.* Ninth ed. Oxford Blackwell scientific publications, 1993: 283-4.

۱۱. Jais wal SPB, Chitnis DS, Naik G. Indian J Med Res 104, August 1996; PP: 177-81.
۱۲. Abdulmujee S, Shiekh MA. Trop-Doct, 1997; Apr: 27(2): 107.
۱۳. Morales TG, Sampliner RE, Bhalta Charyya A. *I-Clin- Gastroenterol.* 1995 (Dec); 21(4): 301-5.
۱۴. Mc Cormick SE, Goodman SD, Maydonovith CL, Sjogran MH. *AM J Gastroenterol.* 1996(Aug); 91(8): 1516-22.
۱۵. Michielsen PP, Hauben EI, Ramon AM, Van March EA, Pelckmans PA. *Acta Gastroenterol Belg.* 1997(Jan-Mar); 60(1): 11-4.
۱۶. 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.
۶. زالی، محمدرضا. هپاتیت ویروسی. دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی: مرکز تحقیقات گوارش و پیوند کبد، ۱۳۷۹ : ۱۰-۱۲.
۷. 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.
- ۸ کوثریان، مهرنوش و دیگران. کارآزمایی بالینی تأثیر آلفا ایترفرون بر هپاتیت مزمن فعال ناشی از ویروس هپاتیت C در مبتلایان به بتاتالاسمی مازور. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، شماره ۲۴، پاییز ۱۳۷۸.
- ۹ صالحی، مسعود و دیگران. بررسی فراوانی عفونت HCV در مبتلایان به تالاسمی مازور زاهدان. مجموعه مقالات هشتمین کنگره بیماری های عفونی و گرمسیری ایران. ۱۳۷۸.
۱۰. میرمؤمن، شهرام و دیگران. بررسی فراوانی هپاتیت مزمن C در بیماران تالاسمی بزرگسال وابسته به ترانسفوزیون و عوامل مؤثر بر آن. مجموعه مقالات نهمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، ۱۳۷۹.