

## بررسی شیوع هپاتیت C در بیماران مبتلا به هموفیلی و تالاسمی ماژور در استان مرکزی

دکتر مرگان هاشمیه \*

### چکیده

در این مطالعه ۴۴ بیمار هموفیلیک و ۷۰ بیمار تالاسمیک استان مرکزی جهت تعیین شیوع عفونت هپاتیت C، به روش Elisa و PCR مورد بررسی قرار گرفتند. در این بررسی، آزمایشات AST<sup>(۱)</sup>، ALT<sup>(۲)</sup>، آلکالین فسفاتاز و Anti-HCV برای کلیه نمونه‌ها و آزمایش HCV-RNA با روش PCR برای نمونه‌هایی که از نظر Anti-HCV مثبت بودند انجام گرفت.

۳۶ نفر از بیماران هموفیلی (۸/۸۱٪) و ۳ نفر از بیماران تالاسمی (۳/۴٪) از نظر شاخص Anti-HCV مثبت بودند. در مورد HCV-RNA همین نسبت بدست آمد.

در مورد بیماران تالاسمی بین سن و جنس و درگیری هپاتیت C ارتباط منطقی وجود ندارد ولیکن بین افزایش AST و عفونت HCV ارتباط معنی دار وجود دارد ( $P < 0.0001$ ). بین افزایش ALT و عفونت HCV همچنین افزایش آنزیم آلکالین فسفاتاز و این عفونت ارتباط معنی داری در این گروه از بیماران مشاهده شد (به ترتیب  $P < 0.0005$  و  $P < 0.0001$ ). در این بررسی مشخص گردید که بین سطح فریتین و عفونت HCV در بیماران تالاسمی رابطه معنی داری وجود ندارد.

در رابطه با بیماران هموفیلیک مشخص گردید که بین سن و عفونت HCV رابطه معنی داری وجود دارد. ولیکن بین نوع هموفیلی (A یا B یا بیماری فون ویلبراند) و همچنین شدت بیماری (نوع ضعیف، متوسط یا شدید) و بروز HCV رابطه معنی دار وجود ندارد. در این گروه از بیماران نیز بین افزایش سطح آنزیم‌های AST و ALT و آلکالین فسفاتاز با عفونت HCV ارتباط معنی داری بدست آمد.

کل واژگان: هموفیلی، تالاسمی ماژور، هپاتیت C

### مقدمه

علت ناتوانی سیستم ایمنی در پاک کردن ویروس می‌باشد. هپاتیت C مزمن اغلب در افرادی یافت می‌شود که از پیش ریسک فاکتورهایی نظیر ترانسفوزیون

هپاتیت C در واقع نوع سوم هپاتیت عفونی می‌باشد که مسئول اکثر موارد هپاتیت متعاقب ترانسفوزیون است. این ویروس یک ویروس تک رشته‌ای از نوع RNA Virus و از خانواده Flaviviridae می‌باشد. پس از عفونت اولیه HCV، ایمنی هومورال و سلولار ایجاد می‌گردد می‌کند ولی ناکامل است و در نتیجه در بسیاری از موارد عفونت با HCV پایدار می‌شود که احتمالاً به

\* عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

1-Aspartate aminotransferase

2-Alanine aminotransferase

از شروع علائم بالینی می‌بایست آزمایشات سرولوژی را تکرار کرد. برای بررسی میزان اختصاصی بودن یک نتیجه Elisa مثبت، تست‌های تاییدی مورد استفاده قرار می‌گیرند که از آن جمله می‌توان به RIBA<sup>(۲)</sup> اشاره کرد. برای مشخص کردن ویروس RNA می‌توان از روش PCR<sup>(۳)</sup> استفاده کرد (۱).

هپاتیت C فاقد واکنش است و در حال حاضر بهترین داروی شناخته شده برای درمان آن اینترفرون آلفا است. عوارض جانبی اینترفرون عبارتند از تهوع، عرق سرد، خستگی و درد ماهیچه‌ای، سردرد، افسردگی و علائم مشابه آنفلوانزا. پاسخ درمانی با اینترفرون آلفا حدود ۲۵٪ می‌باشد. عواملی که بر روی درمان با اینترفرون آلفا اثر می‌گذارند شامل ژنوتیپ هپاتیت C، مقدار ویروس در خون و وجود سیروز می‌باشد (۲). درمان با اینترفرون می‌تواند موجب حذف HCV RNA از نمونه سرمی بیماران تحت درمان گردد (۴). همچنین محققین عقیده دارند که درمان توام ریباویرین<sup>(۴)</sup> و اینترفرون آلفا در پاک کردن HCV از خون ارزشمندتر است و پیشرفت مؤثری در قدم دوم درمان بیماری که به اینترفرون آلفا به تنهایی پاسخ نمی‌دهند می‌باشد (۵).

یکی از عوارضی که در طی درمان با اینترفرون پدیدار می‌شود، ایجاد آنتی بادیهای ضد تیروئیدی است که البته اکثریت افرادی که این آنتی بادیها را پیدا می‌کنند، از نظر عملکرد تیروئید، طبیعی می‌باشند (۶). همچنین گروه دیگری از محققین عقیده داشتند که در طی درمان هپاتیت C مزمن با اینترفرون در بیماران مبتلا به هموفیلی A، آنتی بادی بر علیه فاکتور VIII ایجاد می‌شود که این مطلب نیز در تحقیقات بعدی به اثبات نرسید (۷).

خون، اعتیاد تزریقی یا تماس شغلی با خون آلوده دارند. تابلوی ویژگیهای بیماری بصورت یک عفونت عود کننده و بهبود یابنده با حملات مکرر هپاتیت است که با نوسانات دوره‌ای از فعالیت آمینوترانسفراز سرم مشخص می‌شود. علائم و نشانه‌های اختصاصی مربوط به نقص عملکرد کبد نظیر زردی، آسیت یا خونریزی گوارش در مراحل بسیار پیشرفته مشاهده می‌شوند. در طی دوره‌های خاموشی بیماری ALT سرم ممکن است طبیعی یا نزدیک طبیعی باشد و بنابراین طبیعی بودن ALT عفونت مزمن HCV را رد نمی‌کند. بیوپسی کبد تنها روش مطمئن بررسی وسعت و فعالیت بیماری کبد در بیماران مبتلا به عفونت مزمن HCV است (۱).

کارسینوم هپاتوسلولار اولیه یک عارضه دیررس هپاتیت C مزمن است و معمولاً در بیمارانی رخ می‌دهد که مبتلا به سیروز شده‌اند (۲). همچنین نیمی از افراد مبتلا به هپاتیت مزمن C به کرایوگلوبولینمی<sup>(۱)</sup> مبتلا می‌شوند که معمولاً این عارضه بدون علامت است و فقط در عده کمی خستگی یا تحریکات پوستی دیده می‌شود (۳).

تست‌های سرولوژیک تشخیص عفونت HCV براساس مشخص کردن آنتی بادیهای که با پروتئین‌های نوترکیب واکنش می‌دهند، عمل می‌کنند. تاکنون نسل اول و دوم الیزا بدین منظور مورد استفاده قرار گرفته‌اند. نسل اول الیزا کاملاً حساس بوده و در ۸۰ تا ۹۰ درصد اهداکنندگان خون که مشکوک به انتقال HCV بودند، وجود Anti-HCV را مشخص می‌کرد، ولی موارد مثبت کاذب زیادی را داشت. با ابداع نسل دوم Elisa، حساسیت و میزان اختصاصی بودن تست افزایش یافت و علاوه بر آن تشخیص عفونت HCV خیلی سریع‌تر امکان‌پذیر می‌گردید. با وجود این حتی در صورت استفاده از تستهای نسل دوم، فقط در ۷۰٪ بیماران آنتی بادی بر علیه آنتی‌ژنهای هپاتیت C در عرض ۶ هفته یا بیشتر پس از شروع علائم ایجاد می‌شود. بدین ترتیب برای تشخیص عفونت HCV حاد، ۱۲ هفته یا بیشتر پس

1-Cryoglobulinemia

2-Recombinant Immuno Blot Assay

3-Polymerase Chain Reaction

4-Ribavirin

## مواد و روش کار

فسفاتاز، فریتین،  $^{(2)}$ SGPT،  $^{(3)}$ SGOT از نمونه سرمی و جهت انجام آزمایش HCV RNA (بررسی PCR) نمونه پلاسمایی در نظر گرفته شد. پس از نمونه گیری، جداسازی پلاسما و سرم از نمونه های خونی انجام شده و نمونه هر بیمار به سه لوله پلاستیکی با درب شماره دار منتقل شده و سریعا در درجه ۳۵ تا ۴۰ درجه سانتیگراد فریز گردید. نمونه ها در ۴ نوبت با یخچال سیار به فاصله کمتر از ۴۸ ساعت از نمونه گیری به سازمان انتقال خون تهران انتقال داده شد.

## نتایج

کل بیماران تالاسمی شرکت کننده در طرح ۷۰ نفر بودند و میانگین سن آنها ۱۳ سال و از نظر جنس ۳۶ نفر مؤنث و ۳۴ نفر مذکر بودند. از بین کل بیماران آزمایش شده از نظر anti-HCV تنها سه نفر (۳/۴٪) در دو نوبت پاسخ مثبت داشتند که این تعداد در مورد آزمایش PCR به همان نسبت بود.

میانگین سنی گروه HCV مثبت ۱۱/۳ با انحراف معیار ۲/۸ و میانگین سنی گروه HCV منفی ۱۲/۷ با انحراف معیار ۸/۱ بود. بعبارت دیگر بین سن و درگیری هپاتیت C در بیماران تالاسمی ارتباط معنی داری وجود ندارد.

مقادیر ALT و AST در ۱۸ بیمار (۲۵/۷٪) افزایش یافته بود. ۵۲ نفر (۷۴/۳٪) این افزایش را نشان ندادند و در سه بیماری که از نظر HCV مثبت بودند، افزایش این دو آنزیم بصورت توأم مشاهده گردید. میانگین AST در بیمارانی که Anti-HCV مثبت داشتند ۱۳۷/۳ با انحراف معیار ۳۲/۳ بود. در مورد گروه منفی، میانگین و انحراف معیار به ترتیب ۵۶/۶ و ۲۴/۱ بود. در مورد AST در بیماران تالاسمی از روش مقایسه میانگین ها استفاده گردید (t-test) و  $P < 0.0001$  بدست

این مطالعه از نوع توصیفی و به روش آینده نگر بود. در این بررسی هیچ شرط خاصی جهت گزینش نمونه ها در نظر گرفته نشد و تنها شرط شرکت بیماران در نمونه گیری عضویت در جامعه بیماران هموفیلی و تالاسمی استان مرکزی در نظر گرفته شد. مطالعه به صورت غربالگری ابتدایی بیماران، از نظر Anti-HCV با روش Elisa و سپس در صورت مثبت بودن، انجام دوباره این تست<sup>(۱)</sup> انجام گردید. مرحله بعدی انجام آزمایش تشخیص ویروس RNA با روش PCR بود که بر روی نمونه پلاسمای بیماران انجام شد. همزمان جهت تمام بیماران هموفیلی آزمایشات ALT، AST، آلکالین فسفاتاز انجام گردید و جهت بیماران تالاسمی علاوه بر این آزمایشات، سطح فریتین سرم نیز اندازه گیری شد. در ضمن نمونه گیری از بیماران، اطلاعاتی به عنوان متغیرهای بالینی اخذ گردید که شامل سن، جنس، گروه خونی، میزان نیاز به تزریق خون و یا فرآورده های انعقادی در ماه، سابقه بستری در بیمارستان، سابقه جراحی اسیلنکتومی و سابقه واکسیناسیون علیه هپاتیت B می باشند پس از انجام سه مرحله ای آزمایشات (۲ بار Anti-HCV و یکبار PCR) درصد شیوع مثبت شدن HCV و PCR در هر گروه مشخص گردید. همچنین از آزمایشات انجام شده و شرح حال اخذ شده بعنوان متغیرهای کمی و کیفی در جهت بررسی ارتباط منطقی آنها با هپاتیت C استفاده گردید. روش آماری بکار رفته استفاده از پیرسون آلفا دو می باشد. جهت آزمون مقایسه ای میانگین ها از t-test استفاده شده است. همچنین در مواقعی که شرایط آزمون آلفا دو برقرار نبوده از آزمون Fisher-exact استفاده می گردید. بعد از به کارگیری تمام این روشها با استفاده از مقدار P دو طرفه ارتباط منطقی بین متغیر اصلی (هپاتیت C) و سایر متغیرهای کیفی - کمی و مخدوش کننده بررسی گردید. نمونه گیری بیماران از خون وریدی انجام شد. نمونه لازم جهت انجام آزمایش Anti-HCV، آلکالین

1-Double check

2-Serum Glutamic Pyruvic Transaminase

3-Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase

شدت بیماری (متوسط و یا شدید) با بروز HCV ارتباط معنی داری وجود ندارد.

جهت بیماران در دونوبت آزمایش Anti-HCV با روش Elisa انجام گردید. از بین ۴۴ بیمار، در بار اول آزمایش ۳۷ نفر مثبت بودند که در بار دوم آزمایش آنتی بادی این تعداد به ۳۶ نفر رسید.

در مرحله بعد، PCR انجام شد در این مرحله تمامی نمونه‌های مثبت که در دونوبت Anti-HCV مثبت داشته‌اند مورد ارزیابی قرار گرفتند و در تمامی ۳۶ نفر RNA یافت گردید.

در مورد ALT، میانگین عددی در گروه مثبت از نظر Anti-HCV، ۶۳/۹۴ با انحراف معیار ۲۲/۶ و میانگین عددی در گروه منفی، ۴۱/۲۵ با انحراف معیار ۱۲/۲۴ بود که براساس آنالیز آماری،  $P=0.0091$  بود که نشان دهنده ارتباط معنی دار بین میزان ALT و درگیری با HCV می‌باشد.

در مورد AST، میانگین عددی در گروه مثبت ۵۷/۷ با انحراف معیار ۲۱/۷ و میانگین عددی در گروه منفی ۴۱/۲ با انحراف معیار ۲۷/۳ بود که  $P=0.038$  بدست آمد و نمایانگر ارتباط معنی دار بین سطح AST و درگیری هپاتیت C می‌باشد. در مورد آلکالین فسفاتاز، نیز میانگین عددی در گروه مثبت ۲۶۵/۸ با انحراف معیار ۱۱۵/۸ و میانگین عددی گروه منفی ۱۸۵/۱ با انحراف معیار ۱۱۲/۶ می‌باشد که باز نشان دهنده ارتباط معنی دار بین سطح آلکالین فسفاتاز و درگیری هپاتیت C می‌باشد.

### بحث و نتیجه گیری

بیماری هموفیلی و همچنین تالاسمی بیماری‌های صعب‌العلاجی هستند که در طی آن بیماران نیازمند درمان‌های نگاهدارنده طولانی مدت در طی دوران زندگی می‌باشند و درمورد بیماران تالاسمی تزریق مرتب و به موقع خون و ترکیباتی که کمک به دفع بار اضافی آهن از بدن می‌نمایند و در مورد هموفیلی‌ها

آمد که نشان دهنده ارتباط معنی دار بین افزایش AST و عفونت HCV می‌باشد.

در مورد ALT میانگین و انحراف معیار در گروه مثبت به ترتیب ۱۴۴/۶ و ۴۳/۱ و در مورد گروه منفی به ترتیب ۵۵/۱ و ۴۱/۵ بدست آمد. در مورد ALT نیز به همان روش AST،  $P<0.0005$  بدست آمد و مشخص گردید که بین میزان ALT و درگیری با هپاتیت C در بیماران تالاسمی ارتباط معنی داری وجود دارد.

در مورد آلکالین فسفاتاز، میانگین عددی گروه درگیر ۷۸۸ با انحراف معیار ۸۹/۶ و میانگین عددی گروه منفی ۴۹۲ با انحراف معیار ۱۹۸ بدست آمد. در اینجا نیز  $P<0.001$  بود که نشان دهنده ارتباط معنی دار بین افزایش آنزیم آلکالین فسفاتاز و عفونت HCV می‌باشد. سطح فریتین نیز در دو گروه مثبت و منفی از نظر Anti-HCV بعنوان متغیر در نظر گرفته شد. میانگین عددی فریتین در گروه درگیر ۱۵۷۶/۷ با انحراف معیار ۸۹۰/۳ و در گروه منفی میانگین و انحراف معیار به ترتیب ۱۱۷۳/۶ و ۷۸۱/۱ بدست آمد که با محاسبه  $P=0.38$  مشخص گردید که بین سطح فریتین و درگیری با HCV در بیماران تالاسمی رابطه معنی داری وجود ندارد.

در رابطه با بیماران هموفیلی، کل بیماران شرکت کننده در طرح ۴۶ نفر بودند که دو نمونه در مدت انجام آزمایشات حذف گردید. از ۴۴ نفر باقیمانده، ۳۵ بیمار (۷۹/۵٪) هموفیلی A، ۵ بیمار (۱۱/۴٪) هموفیلی B و ۴ بیمار (۹/۱٪) مبتلا به فون ویلبراند هستند. میانگین سن کل بیماران ۱۶/۶ سال می‌باشند. از نظر جنس ۳۸ نفر (۸۷/۲٪) مذکر و ۶ نفر (۱۲/۸٪) مؤنث می‌باشند از نظر شدت هموفیلی، ۸۵٪ بیماران گروه A در دسته شدید و ۱۵٪ بقیه از نوع متوسط می‌باشند. همچنین ۷۵٪ بیماران گروه هموفیلی B در دسته شدید و ۲۵٪ از نوع متوسط بیماری هستند. براساس آنالیز آماری انجام شده بین سن عفونت HCV رابطه معنی داری وجود دارد، ولیکن بین نوع هموفیلی (A یا B یا فون ویلبراند) و

۴- در مورد بیمارانی که علیرغم طی تمام این مراحل به بیماری هپاتیت C مبتلا می‌گردند، انجام آزمایشات تشخیصی در قدم اول و پی‌گیری‌های مکرر در قدم بعدی ضروری می‌باشد. جهت نیل به این هدف، آزمایشات سالانه و انجام سونوگرافی و اسکنهای کبدی توصیه می‌شود، بدیهی است با تغییرات ایجاد شده در وضعیت عمومی بیمار و آزمایشات، اقدامات بعدی ضرورت می‌یابد.

۵- جهت گروهی از بیماران اقدامات درمانی می‌بایستی انجام گیرد. درمانهای توصیه شده در حال حاضر عبارتند از درمان با اینترفرون و جدیداً درمان توأم اینترفرون و ریبویرین که می‌تواند با بهبود وضعیت عمومی بیمار همراهی داشته باشد. البته درمان قطعی در مورد هپاتیت C مزمن، پیوند کبد می‌باشد که مسلماً در مورد بیماران تحت مطالعه ما قابل انجام نمی‌باشد. در این راستا تشکیل مراکز تخصصی و فوق تخصصی کبدی و همکاری پی‌گیر این مراکز با بخشهای هماتولوژی و عفونی در رفع مشکلات درمانی و پی‌گیر سیر بیماری این بیماران توصیه می‌گردد.

### سپاسگزاری

در خاتمه لازم می‌دانم که از زحمات آقای دکتر مجتبی قمی که در انجام این تحقیق کمال سعی و کوشش خود را مبذول داشته‌اند قدردانی نمایم.

توزین به موقع فاکتورهای انعقادی و گاهی داروهای آنتی فبرینولیتیک، روشهایی هستند که در حال حاضر جهت این بیماران توصیه می‌گردند. همچنین به علت مزمن شدن بیماری و گاهی اوقات، ایجاد علائم ظاهری و محدودیت‌هایی که بیماران در جامعه پیدامی نمایند، تمامی بیماران احتیاج اساسی به پشتیبانی روحی، روانی، اقتصادی و اجتماعی دارند که خود می‌تواند اساس و انگیزه پی‌گیری درمان و توصیه‌های درمانی در بیماران باشد.

یکی از مشکلات جدی این گروه از بیماران، عوارضی است که در طی درمان بیماران ایجاد می‌گردد. مهمترین این عوارض در دسته بیماریهای منتقل شونده از راه تزریق خون و فرآورده‌های آن ایجاد می‌گردد که بخصوص در سالهای اخیر مسئله HCV مشکل گردید. گریه‌انگیز بیماران هموفیلیک و تالاسمیک گردیده است. به عنوان اساس پیشگیری این بیماری مهلک، چند راهکار توصیه می‌شود:

۱- به حداقل رسانیدن نیاز بیماران به تزریقات داخل وریدی (بخصوص در مورد بیماران هموفیلی که آمار بیشتری از سرگیری را نشان می‌دهند، این امر ضرورت دارد). به عنوان مثال می‌توان تا سر حد امکان با استفاده از داروهای آنتی فیبرینولیتیک از قبیل *acid Tranexamic* و یا *Epsilon amino caproic acid* و یا در بیماران مبتلا به فون ویلبراند، دسمویرسین استات<sup>(۱)</sup>، از نیاز به تزریق فاکتور و یا فرآورده کاست.

۲- غربالگری دهندگان خون که این امر با آزمایشات دقیق سازماتهای انتقال خون سراسر کشور بر روی تمام نمونه‌های دریافتی میسر است.

۳- با وجود انجام این آزمایشات در مواردی که بخصوص تهیه یک فرآورده خونی از تجمع چندین دهنده خونی حاصل می‌گردد، کنترل آلودگی بسیار مشکل است که در این راستا روش توصیه شده و انتخابی روشهای پالایش و ویروس زدایی این فرآورده‌های خونی می‌باشد.

**REFERENCES**

- 1- Henry, H., Feinstene, S.M., Hoofnagle, J.H., Acute viral hepatitis, In Mandell, G., Bennett, J., Dolin, R., Principles and practice of infectious diseases, London, Churchill livingstone, 1996, 4th ed., PP:1144-45.
- 2- Hemophilia society, Hemophilia and hepatitis C, London, England, 1995, 30-44.
- 3- Tong, M.J., El-farra, N.S., Reikes, A.R., et al., HCV infection, N. Eng. J. Med., 1995, 332(22), 1463-1466.
- 4- Inous, T., Sakamote, M., Akahane, Y., et al., Treatment of HCV infection, Am. J. Gastroenterol., 1997, 92(11), 1981-1985.
- 5- Telfer, P.T., Garson, J.A., Grand, P.R. et al., Combination therapy with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C virus infecton in thalassemic, Brit. J. Hematol., 1997, 98(4), 850-855.
- 6- Kiehne, K., Iehn, S., Hinrichsen, B., et al., The effect of interferon therapy on thyroid function, J. Endocrinol., 1997, 6(3), 231-234.
- 7- Mouser, E.P., Bresters, H.W., Hepatitis C infection and viremia in dutch hemophilia patients J. Med. Virol., 1995, 45(3), 241-246.

