

## بررسی وضعیت کبدی بیماران تحت همودیالیز مزمن و مبتلا به هپاتیت C

### منتظر پیوند کلیه

دکتر سید مؤید علویان<sup>۱</sup>، دکتر فرید کوثری<sup>۲</sup>، دکتر بهزاد عین الهی<sup>۳</sup>، دکتر محبوب لسان پزشکی<sup>۴</sup>، دکتر محمد رضا خاتمی<sup>۵</sup>، دکتر محسن نفر<sup>۶</sup>، دکتر میرامهدوی<sup>۷</sup>، دکتر سید مرتضی حسینی<sup>۸</sup>، دکتر سیبیل بافکر

#### چکیده

راه اصلی انتقال عفونت هپاتیت ویروسی سی (HCV) از طریق انتقال خون و تلقیح است. اگر چه عفونت HCV در افراد کاندید پیوند کلیه شایع است، اما ارزش کلینیکی آن در این جهت غیر مشخص است. مطالعات اخیر نشان داده که عفونت HCV خطر مرگ را در میان بیماران روی دیالیز نگهدارنده افزایش میدهد، از سوی دیگر برخی گزارشات بین HCV و میزان زنده ماندن بعد از پیوند کلیه ارتباطی را قائل نیستند این مطالعه برای بررسی وضعیت کبدی بیماران دیالیزی مبتلا به هپاتیت سی انجام شد تا با ادامه آن پس از پیوند کلیه به سیر بیماری پس از پیوند کلیه پی برده شود. بنابراین مطالعه ای توصیفی- مقطعی بر روی ۹۳ بیمار HCV مثبت دارای نارسایی مزمن کلیه که کاندید پیوند کلیه بودند انجام شد. برای تمام بیماران Anti HCV بوسیله ELISAI انجام شده و بوسیله RIBA تأیید شده است. میانگین سن افراد ۱۳ ± ۳۹/۸ سال (حداقل ۱۱ سال و حداکثر ۷۷ سال) بود. ۵۲/۷٪ افراد مرد و ۴۷/۳٪ افراد زن بوده اند. میانگین SGOT در حد ۳۲ ± ۵۳/۱٪ و میانگین SGPT در حد ۴۱ ± ۷۷/۴ است که بیشتر از ۱/۵ برابر نرمال بود. اما ۵۱/۴٪ افراد دارای آنزیم SGOT کمتر از ۴۰ و ۷۴/۲٪ افراد دارای آنزیم SGOT بالای ۴۰ و دارای اسکور بیوپسی بیشتر از پنج بوده اند که این اختلاف معنی دار بود (P<0.05)، همچنین ۵۶/۷٪ افراد دارای آنزیم SGPT کمتر از ۴۰ و ۶۵/۸٪ افراد دارای آنزیم SGPT بالای ۴۰ دارای اسکور بیوپسی بیشتر از پنج بوده که این اختلاف معنی دار نبوده است (P=0.3). بنابراین اگرچه تغییرات SGPT بیشتر است اما ارزش تغییرات SGOT در دو گروه دارای اسکور بیوپسی کبدی بیشتر و کمتر از پنج بیشتر است. بیوپسی کبد در ۷۱ نفر (۷۶/۳٪) انجام شده است. که در افراد بیوپسی شده ۲ نفر (۲/۸٪) دارای بیوپسی نرمال، هپاتیت مزمن در ۶۲ نفر (۸۷/۳٪) و هپاتیت مزمن و هموسیدروسیس در ۷ نفر (۹/۹٪) گزارش شده است. ۳۷/۷٪ دارای knodell score چهار و کمتر و ۶۲/۳٪ دارای اسکور بیشتر از ۵ بوده اند. میانگین اسکور بیوپسی کبد در افراد دارای SGOT بیشتر و کمتر از ۴۰ به ترتیب ۶/۱ ± ۲/۷ و ۴/۹ ± ۲ بود (P<0.03). بیماران دارای بیوپسی هپاتیت مزمن و هپاتیت مزمن بعلاوه هموسیدروسیس به ترتیب از نظر بیوپسی کبد دارای Stage ۱، ۱/۰۳ ± ۱ و ۱/۸۶ ± ۰/۹ بودند (P<0.04)، اما از نظر Grade و Total HAI (Histology Activity Index) فرقی نداشته اند. ارتباطی بین مدت دیالیز با تغییرات آنزیم های کبدی و اسکور بیوپسی کبدی پیدا نشد، همچنین ارتباطی بین اسکور بیوپسی کبد و تغییرات آنزیم های کبدی وجود نداشت.

**واژه‌های کلیدی:** هپاتیت C، نارسایی مزمن کلیه، آمینوترانسفرازها، اسکور نودال

#### مقدمه

راه اصلی انتقال عفونت هپاتیت ویروسی C (HCV) از طریق انتقال خون و تلقیح (Inoculation) است، بعلاوه انتقال از طریق

۱ و ۳ و ۵ و ۸ - دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، مرکز هپاتیت، تهران

۲ و ۷ - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

۶ - مرکز دیالیز کشور - تهران

ارتباط بین تغییرات هیستوپاتولوژیک و فاکتورهای میزبان پرداخته شود.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی - مقطعی و بر روی ۹۳ بیمار HCV مثبت دارای نارسایی مزمن کلیه که از فروردین ۱۳۷۵ لغایت مهر ۱۳۷۸ جهت پیوند کلیه به مرکز هپاتیت تهران مراجعه نموده اند انجام گرفت. Anti-HCV این بیماران به روش ELISA II مثبت بوده و نیز بوسیله تست RIBA و RT-PCR تایید شده، بعد وارد مطالعه گردیدند. زمان اندازه گیری (SGOT & SGPT) نیز قبل از شروع همودیالیز انجام شده است. جهت کلیه بیماران گرفتن تاریخچه، معاینه فیزیکی، انجام آزمایشات شامل CBC و LFT، بیوپسی کبد و سونوگرافی انجام شد و فرمها پس از تکمیل وارد بانک اطلاعاتی SPSS (Ver.10) گردیده و از chi-square برای متغیرهای اسمی، t test جهت تعیین میانگین و Correlation برای تعیین ارتباط بین متغیرهای عددی استفاده شد و P.Value در سطح ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

ELISA (ORTHO R HCV 3.0 ELISA TEST, Sensivity: 99.98% & Specificity: 99.90)  
RIBA (DECISCAN R HCV PLUS by SANOFI DIAGNOSTICS - PASTEUR)

### نتایج

مطالعه بر روی ۹۳ بیمار HCV مثبت دارای نارسایی مزمن کلیه و در لیست انتظار پیوند کلیه صورت گرفته است. میانگین سنی  $39/8 \pm 13$  سال با حداقل ۱۱ سال و حداکثر ۷۷ سال بوده است. ۵۲/۷٪ (۴۹ نفر) مرد و ۴۷/۳٪ (۴۴ نفر) زن بوده اند. سابقه دریافت خون در ۹۳/۵٪ وجود داشت که ۴۹/۵٪ در حد ۱-۵ واحد، ۲۱/۵٪ در حد ۶-۱۰ واحد و ۲۹٪ بیشتر از ۱۰ واحد خون دریافت کرده اند.

**یافته های آزمایشگاهی:** میانگین هموگلوبین  $9/2 \pm 2/4$  (حداقل ۴/۶ و حداکثر ۱۷)، پلاکت  $73974 \pm 201354$  (حداقل ۵۰۰۰۰ و حداکثر ۴۷۸۰۰۰) و گلبولهای سفید  $6446/3 \pm 2055$  (حداقل ۳۳۰۰ و حداکثر ۱۳۲۰۰) بوده است.

پیوند اعضا، انتقال heterosexual و عمدی نیز ثابت شده است. برخی شواهد از انتقال بیمارستانی HCV به افراد همودیالیزی وجود دارد. شیوع عفونت HCV بین ۷ و ۶۸٪ بیماران همودیالیز نشان داده شده است<sup>(۱)</sup>.

اگر چه عفونت هپاتیت و ویروس C در افراد کاندید پیوند کلیه شایع است، اما ارزش کلینیکی آن در این جمعیت غیر مشخص و اطلاعات کمی درباره شدت هیستولوژیکی عفونت HCV در این بیماران در دسترس است<sup>(۲)</sup>. عفونت مزمن هپاتیت ویروسی سی در بیماران با بیماری مرحله نهایی کلیه بسیار شایع است و تقریباً ۲۰٪ از افراد کاندید برای پیوند کلیه در آمریکا دارای آنتی بادی بر علیه هپاتیت ویروس C هستند<sup>(۱)</sup>. اگر چه تعداد زیادی از بیماران با عفونت HCV تحت عمل پیوند کلیه قرار می گیرند. ولی در مورد ریسک پیشرفت بیماری کبدی به علت مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی هنوز اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات اخیر نشان داده که عفونت HCV خطر مرگ در میان بیماران روی دیالیز نگهدارنده را افزایش می دهد<sup>(۳)</sup>. برخی گزارشات بین HCV و میزان زنده ماندن بعد از پیوند کلیه ارتباطی قائل نیستند<sup>(۴)</sup>. در مقابل گزارشات دیگر کاهش میزان زنده ماندن را به نارسایی کبد جبران نشده (Hepatic decompensation) ذکر می نمایند<sup>(۱،۹)</sup>.

محدودیت اصلی این گونه مطالعات به علت فقدان اطلاعات درباره شدت بیماری کبد قبل از پیوند کلیه می باشد بخصوص در ارتباط با بررسیهای هیستولوژیک کبدی بیماران، در بیماران با HCV مزمن بدون اختلال کارکرد کلیه، شدت تغییرات هیستولوژیک بیماری کبد یک فاکتور پیشگویی کننده مهم در پیشرفت بیماری است<sup>(۱۲)</sup>. ارزیابی شدت بیماری کبدی وابسته به HCV در بیماران با نارسایی مرحله نهایی کلیه (ESRD)، روی همودیالیز مزمن بوسیله سطح سرمی پایین آمینوترانسفراز گمراه کننده خواهد بود<sup>(۱۳)</sup>. بنا بر این ما بصورت آینده نگر به بررسی بیماران کاندید پیوند کلیه با HCV از نظر معاینه بالینی، پاتولوژی و بررسیهای آزمایشگاهی و ویروالوژی پرداختیم. تا از یک سو به بررسی اشکال عفونت هپاتیت مزمن C در یک دسته از بیماران کاندید پیوند کلیه بپردازیم، و از سوی دیگر به بررسی

طبیعی و ۱۳/۶٪ دارای بزرگی متوسط طحال بوده اند. آسیت در ۳/۷٪ موارد وجود داشت (جدول ۲).

جدول ۱: میانگین، حداقل و حداکثر تستهای عملکرد کبدی.

میانگین	حداقل	حداکثر	آزمایشات عملکرد کبدی
۴/۴ ± ۰/۷	۲/۶	۷/۱	آلبومین
۷/۵ ± ۰/۹	۵/۷	۹/۳	پروتئین تام
۵۳/۱ ± ۳۲	۶	۴۱۷	SGOT
۷۷/۴ ± ۴۱	۴	۳۷۰	SGPT
۴۷۸ ± ۲۳۴	۲۵	۳۱۸۰	ALK.Phos
۰/۷ ± ۰/۳	۰/۲	۲/۲	بیلی روبین توتال
۰/۲۲ ± ۰/۱	۰/۱	۰/۶	مستقیم
۱۳/۴ ± ۳/۷	۱۰	۴۳	PT(S)

۵۱/۴٪ افراد دارای آنزیم SGOT کمتر از ۴۰ و ۷۴/۲٪ افراد دارای آنزیم SGOT بالای ۴۰ دارای اسکور بیوپسی بیشتر از پنج بوده اند و این اختلاف معنی دار بوده است ( $P < 0.05$ ).

۵۶/۷٪ افراد دارای آنزیم SGPT کمتر از ۴۰ و ۶۵/۸٪ افراد دارای آنزیم SGPT بالای ۴۰ دارای اسکور بیوپسی بیشتر از پنج بوده اند و این اختلاف معنی دار نبوده است ( $P < 0.3$ ) (جدول ۱).

**ویرال مارکرها:** کلیه بیماران در ابتدا بوسیله تست ELISA II تشخیص داده شدند و سپس بوسیله تست RIBA و HCV-RNA نیز تایید گردیدند.

**سونوگرافی:** ۸۸/۹٪ دارای اندازه کبد طبیعی و ۱۱/۱٪ کبد بزرگ داشته اند. از نظر اکوی کبد ۹۳/۸٪ طبیعی، ۱/۲٪ هیپو اکو و ۴/۹٪ هیپراکو داشته اند. ۸۶/۴٪ دارای اندازه طحال

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین تستهای عملکرد کبدی و اسکور کبدی در افراد دارای کبد طبیعی و بزرگ در سونوگرافی.

Liver size in sonography	Normal	Enlargment	T-test
Total protein	7.3±0.7	8.2±0.9	P=0.02
Albumin protein	4.3±0.6	5.1±1.1	P=0.01
Total bilirubin	0.7±0.3	0.7±0.5	P=0.05
HAI Grade	4.5±1.7	3.1±0.3	P=0.001
HAI total	5.6±2.2	3.7±0.7	P=0.001

جدول ۳: میانگین، حداقل و حداکثر اسکور کبدی.

اسکور کبد	میانگین	حداقل	حداکثر
HAI Total	۵/۵ ± ۲/۴	۱	۱۴
HAI Grade	۴/۴ ± ۲	۰	۱۳
HAI Stage	۱/۱ ± ۱	۰	۵

در حالیکه این نسبت در هپاتیت مزمن به همراه هموسیدروسیس ۸۵/۷٪ بوده است ( $P = 0.1$ ). میانگین نمره

بیوپسی کبد: بیوپسی کبد در ۷۱ نفر (۷۶/۳٪) انجام شده است. که در افراد بیوپسی شده ۲ نفر (۲/۸٪) دارای نتیجه نرمال، هپاتیت مزمن در ۶۲ نفر (۸۷/۳٪) و هپاتیت مزمن و هموسیدروسیس در ۷ نفر (۹/۹٪) گزارش شده است. ۳۷/۷٪ دارای Knodell score چهار و کمتر و ۶۲/۳٪ دارای اسکور بیشتر از ۵ بوده اند (جدول ۳).

۶۹/۴٪ مردان دارای HAI کل بیشتر از پنج بوده اند در حالیکه ۵۴/۵٪ در زنان دارای این اسکور بوده اند ( $P = 0.1$ ). HAI در ۵۹/۷٪ بیماران دارای هپاتیت بیشتر از پنج بوده است

طبیعی و بزرگ تفاوت معنی داری داشته است که نشان دهنده ارزش سونوگرافی غیر طبیعی در این بیماران است. میانگین نمره اسکور بیوپسی کبد در مردان  $2/5 \pm 6$  و در زنان  $2/2 \pm 5$  بود ( $P < 0.08$ ). میانگین نمره اسکور بیوپسی کبد در افراد دارای SGOT بیشتر و کمتر از 40 به ترتیب  $2/7 \pm 6/1$  و  $2/9 \pm 4$  بود ( $P < 0.03$ )، که حساسیت SGOT را نشان میدهد.

در مطالعه ای که توسط Cheng<sup>(15)</sup> انجام شده، متذکر شده است که ارتباط مستقیم بین پاتولوژی کبد با سطح متوسط ALT وجود داشته و هرچه سطح آمینازها بصورت مداوم بالاتر باشد، پاتولوژی کبد وخیم تر است. در مطالعه حاضر ارتباطی بین مدت دیالیز با تغییرات آنزیم های کبدی و اسکور بیوپسی کبد و همچنین ارتباطی بین اسکور بیوپسی کبد و تغییرات آنزیم های کبدی پیدا نشد. همچنین در مطالعه مارتین و همکاران<sup>(16)</sup> ارتباطی بین تغییرات پاتولوژی کبد و اشکال ویروسی عفونت HCV یا فعالیت آمینوترانسفرازها مشاهده نشد. در مطالعه مارتین و همکاران<sup>(16)</sup> همه بیماران روی دیالیز فعالیت خفیف تا متوسط نکرودی-التهابی نشان دادند و 79٪ بیماران دارای فیروز و 11٪ افراد دارای سیروز بودند در مطالعه حاضر نیز افراد بیوپسی شده 2 نفر ( $2/8$ ) دارای بیوپسی نرمال، هپاتیت مزمن در 62 نفر ( $87/3$ ) و هپاتیت مزمن و هموسیدروسیس در 7 نفر ( $9/9$ ) بوده است، که نشان دهنده وجود هپاتیت مزمن در 97/2٪ افراد بیوپسی شده است. کلیه این بیماران غالباً بدون علامت بوده اند و کشف بیماری هپاتیت C آنها در جریان نیاز به بیماریابی برای پیوند کلیه بوده است و ارزش تشخیص بیوپسی در بیماران را مشخص می کند. وجود هموسیدروسیس Stage کبد را بالا می برد، در حقیقت وجود آهن کبدی در HCV وضعیت کبد را تشدید می کند<sup>(53)</sup> که در مطالعه حاضر نیز بیماران دارای بیوپسی هپاتیت مزمن بعلاوه هموسیدروسیس به ترتیب از نظر بیوپسی کبد دارای Stage،  $1/03 \pm 1$  و  $1/86 \pm 0/9$  بودند ( $P < 0.05$ ) اما از نظر Grade و Total HAI فرقی نداشته اند. مطالعات بیشتر همراه با بیوپسی های مکرر کبدی بعد از پیوند کلیه، برای مشاهده پیشرفت

اسکور بیوپسی کبد در مردان  $2/5 \pm 6$  و در زنان  $2/2 \pm 5$  بود ( $P < 0.08$ ) میانگین اسکور بیوپسی کبد در افراد دارای SGOT بیشتر و کمتر از 40 به ترتیب  $2/7 \pm 6/1$  و  $2/9 \pm 4$  بود ( $P < 0.03$ ). و در افراد دارای SGPT بیشتر و کمتر از 40 به ترتیب  $2/2 \pm 5/1$  و  $2/6 \pm 5/8$  بود ( $P = 0.2$ ). بیماران دارای بیوپسی هپاتیت مزمن و هپاتیت مزمن بعلاوه هموسیدروسیس به ترتیب از نظر بیوپسی کبد دارای Stage  $1/03 \pm 1$  و  $1/86 \pm 0/9$  بودند ( $P < 0.04$ ) اما از نظر Total HAI, Grade فرقی نداشته اند. ارتباطی بین مدت دیالیز با تغییرات آنزیم های کبدی و اسکور بیوپسی کبدی پیدا نشد همچنین ارتباطی بین اسکور بیوپسی کبد و تغییرات آنزیم های کبدی پیدا نشد.

### بحث

مطالعه حاضر بر روی 49 بیمار مرد ( $52/7$ ) و 44 بیمار زن ( $47/3$ )، با متوسط سنی  $13 \pm 39/8$  با حداقل 11 سال و حداکثر 77 سال بوده است. در مطالعه ای که در کانادا بر روی 54 بیمار هپاتیت C که با RIBA تایید شده بود انجام گرفت 38 بیمار ( $70$ ) مرد بودند و سن افراد در محدوده 18 تا 76 سال با میانگین 38 سال بود (14).

میانگین SGOT در حد  $32 \pm 53/1$  و میانگین SGOT در حد  $41 \pm 77/4$  است که بیشتر از  $1/5$  برابر نرمال بود.  $51/4$ ٪ افراد دارای آنزیم SGOT کمتر از 40 و  $74/2$ ٪ افراد دارای آنزیم SGOT بالای 40 دارای اسکور بیوپسی بیشتر از پنج بوده اند و این اختلاف معنی دار بود ( $P < 0.05$ ). همچنین  $56/7$ ٪ افراد دارای آنزیم SGPT کمتر از 40 و  $65/8$ ٪ افراد دارای آنزیم SGPT بالای 40 دارای اسکور بیوپسی بیشتر از پنج بوده اند و این اختلاف معنی دار نبوده است ( $P = 0.3$ ). بنابراین اگر چه تغییرات SGPT بیشتر است اما ارزش تغییرات SGOT در دو گروه دارای اسکور بیوپسی کبدی بیشتر و کمتر از پنج بیشتر است. سونوگرافی از کبد نشان داد که  $88/9$ ٪ دارای اندازه کبد طبیعی و  $11/1$ ٪ کبد بزرگ بودند، اگر چه افراد دارای کبد بزرگ زیاد نبوده است اما تغییرات پروتئین، بیلی روبین و HAI کلی و گریب در دو گروه دارای سونوگرافی

بیماریهای کبدی مربوط به HCV که متعاقب درمان با داروهای سرکوب کننده ایمنی دیده می شود تاکید می شود<sup>(۲۱، ۲۲)</sup>. همچنین با توجه به متوسط اسکور، لزوم درمان بیماران جهت ریشه کنی ویروس و درمان ضایعات کبدی دیده می شود.

**References:**

- 1- Glicklich D, Thung SN, Kapoian T, Tellis V, Reinus JF. *Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C - positive dialysis patients and renal transplant recipients.* Am J Gastroenterol 1999; 94: 159.
- 2- Stehman - Breen CO, Emerson S, Gretch D, Johnson RJ. *Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus.* Am J Kidney Dis 1998; 32: 629.
- 3- Fritsche C, Brandes JC, Delaney SR. *Hepatitis C is a poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients.* Transplantation 1993; 55: 1283.
- 4- Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. *Hepatitis C: its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation.* Transplantation 1993; 55: 273.
- 5- Kliem V, van der Hoff U, Brunkhorst R. *The long-term course of hepatitis C after kidney transplantation.* Transplantation 1996; 62: 1417.
- 6- Roth D, Zucker K, Cirocco R. *A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients.* Transplantation 1996; 61: 886.
- 7- Ponz E, Campistol JM, Bruguera M. *Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients.* Kidney Int 1991; 40: 748.
- 8- Ynares C, Johnson HK, Kerlin T, Crowe D, McDonell R, Richie R. *Impact of pretransplant hepatitis C antibody status upon long-term patients and renal allograft survival: a 5- and 10 - year follow - up.* Transplant Proc 1993; 25: 1466.
- 9- Mathurin O, Mouquet C, Poynard T. *Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome.* Hepatology 1999; 29: 257.
- 10- Hanafusa T, Ichikawa Y, Koshikawa H. *Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years.* Transplantation 1998; 66: 471.
- 11- Lecendre C, Garrigue V, Le Bihan C. *Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients.* Transplantation 1998; 65: 667.
- 12- Pereira BJG, Wright TL, Schmid CH, Levey AS, for the New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation.* Transplantation 1995; 60: 799.
- 13- Guh JY, Lai YH, Yang CY. *Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients.* Nephron 1995; 69: 459.
- 14- Boyce NW, Holdsworth SR, Hooke D, Thomson NM, Atkins RC. *Non-hepatitis B related liver disease in a renal transplant population.* Am J Kidney Dis, 1988; 11: 307 - 312.
- 15- Cheng I, Chan D, Lok A . *Hepatitis C infection among renal transplant recipients: a comparative study using first and second generation anti HCV ELISA and HCV detection by nested PCR.* Transplant Proc 1993; 25:1460 - 1462.
- 16- Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, Peacock V, Han S, Eilkinson A, Lassman CR, Danovitch G. *Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates.* Transplantation 2000 Apr 15; 69 (7): 1479 - 84.