

## بررسی شیوع عفونت هپاتیت C و ارتباط آن با آنزیمهای کبدی در بیماران

### تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید تهران، ۱۳۸۱

دکتر ثمین علوی، دکتر محمد تقی ارزانیان، دکتر کیان حاتمی، افسانه شیرانی \*

\* گروه هماتولوژی - انکولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

#### چکیده

سابقه و هدف: بیماران تالاسمی ماژور به دلیل نیاز به تزریق مکرر خون، جزء گروههای پرخطر از لحاظ ابتلا به بیماریهای ویروسی منتقل شونده از راه خون از جمله عفونت ناشی از ویروس هپاتیت C (HCV) محسوب می‌شوند. در مطالعه حاضر به بررسی شیوع هپاتیت C در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان مفید تهران پرداختیم و رابطه عفونت HCV با سطح آنزیمهای کبدی و فریتین سرم را مورد بررسی قرار دادیم.

روش بررسی: در این مطالعه گذشته‌نگر، ۱۱۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که طی سال ۱۳۸۱ جهت تزریق خون به بیمارستان کودکان مفید تهران مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند و اطلاعات مورد نیاز از جمله وضعیت anti-HCV و HCV-RNA (در مورد بیماران anti-HCV مثبت) و میزان آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و فریتین از پرونده‌های آنها استخراج شد.

یافته‌ها: anti-HCV در ۱۳ نفر (۱۱/۸٪) از بیماران مثبت بود که از این تعداد ۱۱ مورد (۸۴/۶٪) HCV-RNA مثبت داشتند. زمان شروع ترانسفیوژن در کلیه بیماران anti-HCV مثبت، قبل از شروع برنامه غربالگری خونهای اهدایی از لحاظ HCV در ایران (سال ۱۳۷۵) بود. شیوع ALT افزایش یافته در میان بیماران anti-HCV مثبت به طور معنی‌داری از بیماران anti-HCV منفی بیشتر بود ( $p=0/03$ ). شیوع آنزیمهای کبدی افزایش یافته (بدون در نظر گرفتن وضعیت anti-HCV) به‌طور معنی‌داری ( $p<0/001$ ) در بیماران با سطوح فریتین بالاتر، بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: شیوع عفونت HCV در بیماران تالاسمی ماژور در مرکز کودکان مفید با شروع برنامه غربالگری از سال ۱۳۷۵ کاهش یافته است، با این حال پایش این بیماران از لحاظ عفونت HCV همچنان ضروری به نظر می‌رسد. علاوه بر این مطالعه حاضر نشان می‌دهد که گرچه اضافه‌بار آهن ناشی از تزریق مکرر خون می‌تواند سبب اختلال آنزیمهای کبدی گردد، بررسی از لحاظ ابتلا به هپاتیت C در بیماران تالاسمی ماژور که ALT افزایش یافته دارند، منطقی به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: تالاسمی ماژور، هپاتیت C، تزریق خون.

#### مقدمه

تالاسمی ماژور شایعترین کم‌خونی با منشاء ارثی در دنیاست (۱). این بیماری از لحاظ جغرافیایی در منطقه‌ای معروف به

کمربند تالاسمی که شامل محدوده دریای مدیترانه، ترکیه، ایران، هند و نواحی از آسیای جنوب شرقی مانند تایلند و جنوب چین است، شایع می‌باشد. در ایران تقریباً ۲۵۰۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور وجود دارد و ۴ تا ۵ درصد جمعیت ایران ناقل بتا تالاسمی می‌باشند (۲). از آنجاییکه تالاسمی ماژور یک کم‌خونی با مکانیسم خونسازی غیر مؤثر است، در صورت عدم تزریق خون، سطح هموگلوبین به طور

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان کودکان مفید.

دکتر ثمین علوی (email: arsamsad@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۱/۱۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۰۲/۲۱

ترتیب در ۱۵/۷٪ و ۶۳/۸٪ از موارد، مثبت گزارش شد (۱۱۰،۱) و در مطالعه مشابهی توسط انجمن تالاسمی ایران (۲۲/۹٪ از بیماران، anti-HCV مثبت داشتند (۱۲).

ملاحظه می‌شود که در بررسیهای انجام شده در ایران، آمار متفاوتی از شیوع هپاتیت C در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور گزارش شده است. با توجه به اهمیت شناخت به موقع بیماران مبتلا به هپاتیت C و در صورت لزوم شروع درمان بیماران آلوده و نیز با توجه به اینکه بیمارستان مفید از جمله مراکز ارجاعی تالاسمی محسوب می‌شود، در مطالعه حاضر به تعیین شیوع هپاتیت C در مبتلایان به تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان کودکان مفید تهران در سال ۱۳۸۱ پرداختیم. در این مطالعه همچنین رابطه وضعیت عفونت HCV را با سطح آنزیمهای کبدی و فریتین سرم (به عنوان معیار سنجش تجمع آهن اضافی در بدن)، مورد بررسی قرار دادیم.

### مواد و روشها

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی گذشته نگر، ۱۱۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که طی سال ۱۳۸۱ جهت تزریق خون به بیمارستان کودکان مفید تهران مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، سن شروع تزریق خون، میزان ALT، AST و فریتین سرم، وضعیت anti-HCV و وضعیت HCV-RNA از پرونده های بیماران در بخش بایگانی بیمارستان استخراج شد و در پرسشنامه‌های مربوطه ثبت گردید.

بررسی سرولوژیک جهت سنجش آنتی بادی anti-HCV ابتدا با استفاده از ELISA انجام شد. در موارد مثبت ELISA، تست RIBA (recombinant immunoblotting assay) جهت تایید نتیجه انجام شده و نهایتاً در مورد بیمارانی که با این روش، anti-HCV مثبت شده‌اند، سنجش HCV-RNA به روش PCR صورت گرفت.

آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمونهای کای دو و دقیق فیشر و توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۰ صورت گرفت. سطح معنی دار آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

تعداد کل بیماران تالاسمی ماژور در این مطالعه ۱۱۰ نفر (۵۵ پسر و ۵۵ دختر) بود. سن متوسط بیماران ۱۱/۵±۵/۲ سال بود (دامنه بین ۲ و ۲۴ سال). از میان ۱۱۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۳ نفر (۱۱/۸٪) anti-HCV مثبت داشتند که از این

پیشرونده‌ای به کمتر از ۵ g/dl می‌رسد. لذا تزریق منظم خون جهت جلوگیری از ضعف شدید و نارسایی قلبی ناشی از کم‌خونی ضروری است (۱).

یکی از مهمترین عوارض انتقال خون و فرآورده‌های خونی، انتقال بیماریهای ویروسی می‌باشد. در این میان، ویروس هپاتیت C (HCV) به عنوان یکی از علل هپاتیت ناشی از تزریق خون، به ویژه تا قبل از شروع برنامه غربالگری خونهای اهدا شده در سال ۱۹۹۲، مطرح می‌باشد (۳). لذا بیماران تالاسمی ماژور جزء گروههای پرخطر از لحاظ ابتلا به هپاتیت C محسوب می‌شوند. لازم به ذکر است که در ایران غربالگری خونهای اهدایی از لحاظ HCV از سال ۱۳۷۵ در سازمان انتقال خون آغاز شده است.

به دنبال عفونت حاد HCV، احتمال مزمن شدن عفونت به ۸۵ تا ۹۰٪ می‌رسد. ۲۰٪ از این بیماران طی ۱۰ تا ۲۰ سال از شروع بیماری مبتلا به سیروز می‌شوند (۳). ابتلا به سیروز در زمینه عفونت مزمن HCV سبب افزایش خطر بروز کارسینوم هپاتوسلولار به میزان ۱ تا ۴ درصد در سال می‌گردد (۴). امروزه هپاتیت C مزمن شایعترین اندیکاسیون پیوند کبد به شمار می‌رود (۳).

بررسی سرولوژیک از لحاظ ابتلا به هپاتیت C با سنجش آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت C (anti-HCV) آغاز می‌شود. البته حساس ترین تست برای تشخیص بیماری، HCV-RNA می‌باشد که حتی قبل از ظهور anti-HCV و پیش از افزایش حاد فعالیت آمینوترانسفرازها، در سرم قابل کشف می‌باشد. در اکثر افراد آلوده به HCV افزایش متناب آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) مشاهده می‌شود (۳). اندازه‌گیری سطح ALT، تست غیراختصاصی مهمی به منظور تعیین وجود بیماری کبدی است و بهترین تست برای پایش عفونت HCV به شمار می‌رود (۵)، ضمن آنکه هر بیمار با ترانس‌آمینازهای سرمی افزایش یافته طولانی مدت باید از لحاظ هپاتیت مزمن بررسی شود (۳).

مطالعات قبلی انجام شده در کشورهای منطقه مدیترانه مانند تایلند، مالزی و هند، شیوع anti-HCV مثبت در میان بیماران مبتلا به تالاسمی که تحت تزریق مکرر خون قرار داشتند را به ترتیب ۲۰/۲٪، ۲۲/۴٪ و ۱۷/۵٪ گزارش کرده‌اند (۸-۶). در مطالعه مشابهی در اردن روی بیماران مبتلا به آنمی همولیتیک ارثی تحت تزریق مکرر خون، شیوع anti-HCV مثبت، ۴۰/۵٪ بود (۹). در مطالعات انجام شده در ایران، anti-HCV در بیماران تالاسمی ماژور در شیراز و رشت به

جدول ۳- رابطه میزان آنزیمهای کبدی و فریتین سرم با وضعیت anti-HCV در بیماران تالاسمی ماژور

P value	فریتین سرم (ng/ml)			متغیر
	>۲۵۰۰	۱۰۰۰-۲۵۰۰	<۱۰۰۰	
	<b>ALT(IU/ml)</b>			
				≤۴۵
<۰/۰۰۱	۶	۳۲	۳۰	>۴۵
	۱۸	۲۱	۳	
	<b>AST(IU/ml)</b>			
				≤۴۵
<۰/۰۰۱	۷	۳۳	۳۱	>۴۵
	۱۷	۲۰	۲	

**بحث**

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که شیوع anti-HCV مثبت و HCV-RNA مثبت در بیماران تالاسمی ماژور مورد مطالعه با میانگین سنی  $11/5 \pm 5/2$  به ترتیب  $11/8\%$  و  $10\%$  می‌باشد. در مطالعات قبلی، شیوع anti-HCV مثبت در ۱۰۵ بیمار تالاسمی ماژور با میانگین سنی  $12/6$  سال طی سالهای ۷۶-۱۳۷۵ در رشت،  $63/8\%$  گزارش شد (۱۱). در بررسی مشابهی در شیراز طی سالهای ۷۸-۱۳۷۷ روی ۴۶۶ بیمار تالاسمی ماژور با میانگین سنی  $12/3 \pm 5$  سال، anti-HCV مثبت در  $15/7\%$  موارد گزارش شد (۱۰). در مطالعه انجام شده توسط انجمن تالاسمی ایران روی ۳۲۸ بیمار تالاسمی ماژور در سال ۱۳۷۷،  $22/9\%$  افراد anti-HCV مثبت داشتند و بیشترین موارد آنتی بادی مثبت در محدوده سنی ۲۱-۱۱ سال مشاهده شد (۱۲).

ملاحظه می‌شود که شیوع هیپاتیت C در بیماران تالاسمی ماژور در مطالعه حاضر نسبت به مطالعات قبلی پایین تر به دست آمده است. در توجیه این یافته می‌توان به تأثیر احتمالی برنامه غربالگری خونهای اهدا شده از لحاظ HCV، از سال ۱۳۷۵ اشاره کرد. لازم به ذکر است که زمان شروع تزریق خون در کلیه بیماران anti-HCV مثبت در این مطالعه قبل از سال ۱۳۷۵ بوده است. علاوه بر این، میانگین سنی بالاتر بیماران anti-HCV مثبت نسبت به anti-HCV منفی ( $16/9 \pm 3/9$  در مقابل  $10/8 \pm 4/9$  سال) و در نتیجه مدت تزریق خون طولانی‌تر در افراد آلوده به HCV نسبت به افراد فاقد هیپاتیت C ( $15/7 \pm 4/3$  در مقابل  $9/0 \pm 4/5$ ) را نیز باید لحاظ نمود. در این مطالعه موردی از anti-HCV مثبت در بیمارانی که بعد از سال ۱۳۷۵ تحت تزریق مکرر خون قرار گرفته بودند، گزارش نشد. با این حال، این یافته بدان معنا نیست که با اجرای برنامه غربالگری، خطر انتقال HCV از راه

تعداد در ۱۱ مورد ( $84/6\%$ )، HCV-RNA نیز مثبت بود. در مجموع  $10\%$  از بیماران HCV-RNA مثبت داشتند. جدول ۱، وضعیت جنس، سن و طول مدت تزریق خون را براساس وضعیت anti-HCV نشان می‌دهد.

جدول ۱- وضعیت سن، جنس و طول مدت تزریق خون در بیماران تالاسمی ماژور، براساس وضعیت anti-HCV

anti-HCV		متغیر
مثبت	منفی	
۵ : ۸	۵۰ : ۴۷	جنس (زن: مرد)
$16/9 \pm 3/9$ *	$10/8 \pm 4/9$	سن (سال)
$15/7 \pm 4/3$	$9/0 \pm 4/5$	طول مدت تزریق خون (سال)

\* اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار ذکر شده است.

سطح ALT و AST سرم به ترتیب در  $81/8\%$  و  $72/7\%$  از بیماران HCV-RNA مثبت بالاتر از میزان طبیعی بود. همانطور که در جدول ۲ ملاحظه می‌شود شیوع ALT بالای  $45 IU/ml$  در میان بیماران anti-HCV مثبت به طور معنی داری از بیماران anti-HCV منفی بیشتر بود ( $p=0/03$ )؛ اما در مورد AST ارتباط معنی داری به دست نیامد. در هر دو گروه با anti-HCV مثبت و منفی، فریتین بین  $1000-2500 ng/ml$  بیشترین شیوع را داشت (به ترتیب  $61/5\%$  و  $46/4\%$ ) و اختلاف آماری معنی داری بین میزان فریتین سرم و وضعیت عفونت HCV مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲- رابطه میزان آنزیمهای کبدی و فریتین سرم با وضعیت anti-HCV در بیماران تالاسمی ماژور

p-value	Anti-HCV		متغیر
	مثبت (n=۱۳)	منفی (n=۹۷)	
	<b>ALT (IU/ml)</b>		
			≤۴۵
۰/۰۲	۴	۶۴	>۴۵
	۹	۳۳	
	<b>AST (IU/ml)</b>		
			≤۴۵
NS	۵	۶۶	>۴۵
	۸	۳۱	
	<b>فریتین (ng/ml)</b>		
			<۱۰۰۰
NS	۲	۳۱	۱۰۰۰-۲۵۰۰
	۸	۴۵	>۲۵۰۰
	۳	۲۱	

شیوع آنزیمهای کبدی مختل (بدون در نظر گرفتن وضعیت anti-HCV) به طور معنی داری ( $p < 0/001$ ) در بیماران با سطوح فریتین بالاتر، بیشتر بود (جدول ۳).

بالتر در مواجهه بیشتری با افزایش سطح آنزیمهای کبدی بودند و اختلاف معنی داری از نظر سطح آنزیمهای کبدی بین دو گروه با فریتین کمتر و بیشتر از ۲۵۰۰ مشاهده شد. این یافته‌ها در مجموع مؤید نتایج مطالعات قبلی است که هم عفونت HCV و هم تحمیل بار اضافی آهن به کبد، می‌تواند سبب اختلال آنزیمهای کبدی در بیماران تالاسمی ماژور شود (۶).

در پایان می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که شیوع عفونت HCV در بیماران تالاسمی ماژور در بیمارستان کودکان مفید احتمالاً با شروع برنامه غربالگری از سال ۱۳۷۵ کاهش یافته است. با این حال لازم است این بیماران از لحاظ عفونت HCV مورد پایش قرار بگیرند. ضمناً گرچه اضافه‌بار آهن می‌تواند سبب اختلال آنزیمهای کبدی گردد، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بررسی از لحاظ ابتلا به هپاتیت C، در بیماران تالاسمی ماژوری که ALT افزایش یافته دارند، منطقی به نظر می‌رسد.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری خانمها ناهید نعمتی و زهرا پیروز در جمع‌آوری نمونه‌ها و پیگیری امور بیماران و خانم نرگس ساعی‌پور در آنالیز آماری داده‌ها تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

تزریق خون از بین رفته است؛ زیرا اولاً در برخی بیماران مبتلا به هپاتیت C حاد که هنوز تبدیل سرمی (seroconversion) صورت نگرفته، anti-HCV منفی می‌باشد و این بیماران از لحاظ تشخیصی در دوره پنجره (Window period) محسوب می‌شوند (۱۳)، ثانیاً در بعضی بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن، HCV-RNA به صورت متناوب (intermittent) در سرم قابل کشف می‌باشد (۳). لذا با وجود برنامه غربالگری خونهای اهدایی، پایش بیماران تالاسمی تحت تزریق مکرر خون از لحاظ عفونت HCV معقول به نظر می‌رسد.

در این مطالعه، شیوع موارد افزایش یافته ALT، به طور معنی‌داری در بیماران anti-HCV مثبت بیش از بیماران anti-HCV منفی بود، به این معنا که بیماران مبتلا به هپاتیت C در مواجهه بیشتری با افزایش آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (ALT) بودند. این یافته مؤید نتایج مطالعات قبلی در مورد جایگاه ALT به عنوان یک تست غیر اختصاصی مهم در افراد آلوده به HCV و همچنین به عنوان بهترین تست برای پایش عفونت HCV می‌باشد (۵). البته در برخی افراد مبتلا به عفونت هپاتیت C، میزان ALT نرمال یا متغیر می‌باشد و بنابراین نمی‌توان تنها به نتیجه یک‌بار آزمایش نرمال اکتفا کرد (۵).

نکته دیگری که نباید از نظر دور داشت تأثیر اضافه بار آهن بر آنزیمهای کبدی است. در این مطالعه، بیماران با سطح فریتین

#### REFERENCES

1. Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB. Saunders, 2004; p:1623-34.
2. Ghotbi N, Tsukatani T. An economic review of the national screening policy to prevent thalassemia major in Iran. 2002 Dec; Available from: <http://www.kier.kyoto-u.ac.jp/DP/DP562.pdf>. Accessed 2004 Nov 20.
3. Jules LD, Kurt JI. Acute viral hepatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill, 2001; p:1721-37.
4. Laucer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345(1):41-52.
5. National Institute of Health. Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. Hepatology 1997;26:Suppl 1:2S-10S.
6. Wanachiwanawin W, Luengrojanakul P, Sirangkapracha P, Leowattana W, Fucharoen S. Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus infection in Thai patients with thalassemia. Int J Hematol 2003;78(4):374-8.
7. Jamal R, Fadzillah G, Zulkifli SZ, Yasmin M. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, CMV and HIV in multiply transfused thalassemia patients: results from a thalassemia day care center in Malaysia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29(4):792-4.
8. Amarapurkar DN, Kumar A, Vaidya S, Murti P, Bichile SK, Kalro RH. Frequency of hepatitis B, C and D and human immunodeficiency virus infection in multi-transfused thalassemics. Indian J Gastroenterol 1992;11(2):80-1.
9. Al-Sheyyab M, Batieha A, El-Khateeb M. The prevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immune deficiency virus markers in multi-transfused patients. J Trop Pediatr 2001;47(4):239-42.

10. Karimi K, Ghavanini AA. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus antibodies among multitransfused thalassaemic children in Shiraz, Iran. *J Paediatr Child Health* 2001;37(6):564-6.
11. Ansar MM, Kooloobandi A. Prevalence of hepatitis C virus infection in thalassemia and haemodialysis patients in north Iran-Rasht. *J Viral Hepat* 2002;9(5):390-2.
۱۲. کریمی غریب. بررسی شیوع هیپاتیت C در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی در سال ۷۷. پایان نامه دکتری عمومی، تهران: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۷.
13. Gretch DR. Use and interpretation of HCV diagnostic tests in clinical setting. *Clin Liver Dis* 1997;1(3):543-57.