

## فراوانی آنتی بادی علیه ویروس هپاتیت C و عوامل خطر مربوط به آن در بیماران تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی

دکتر کتابون صمیمی راد: استادیار، گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده رابط: ksamimirad@sina.tums.ac.ir

بابک شهباز: دانشجوی دوره کارشناسی ارشد، گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

دکتر محمود محمودی: استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مهدی نوروزی: مربی، گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مسعود فیاض واثقی: کارشناس ارشد هماتولوژی، رئیس اداره نظارت بر آزمایشگاههای تشخیص طبی استان مرکزی و مسئول بیماریهای خاص، دانشگاه علوم

پزشکی اراک، اراک، ایران

دریافت: ۱۳۸۵/۹/۴ پذیرش: ۱۳۸۶/۲/۲۵

### چکیده

زمینه و هدف: بیماران هموفیلی و تالاسمی در معرض خطر بالایی برای آلودگی با ویروس هپاتیت C (HCV) هستند. خون های اهدایی غربال نشده و فرآورده های خونی مهمترین عوامل خطر در انتقال HCV به بیماران تالاسمی و هموفیلی می باشند.

روش کار: از ۹۸ بیمار تالاسمی و ۷۴ بیمار هموفیلی استان مرکزی نمونه خون گرفته شد. نمونه ها با کیت الیزای نسل سوم از نظر آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت C بررسی شدند. نمونه های الیزا مثبت، به منظور حذف موارد مثبت کاذب با روش تاییدی RIBA و با استفاده از کیت نسل سوم آزمایش شدند. اطلاعات به دست آمده از بیماران با استفاده از آزمونهای کای دو و یک مدل رگرسیون لجستیک با نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: در ۵ (۵/۱٪) بیمار تالاسمی و ۳۱ (۴۱/۹٪) بیمار هموفیلی، آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت C شناسایی شد. در بیماران تالاسمی بین مثبت بودن از نظر آنتی بادی و تعداد واحدهای خون دریافتی، اسپلنکتومی و طول مدت درمان، ارتباط معنی دار مشاهده شد. تحلیل عوامل خطر در بیماران هموفیلی نشان داد که بین مثبت شدن آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت C با طول مدت درمان با فرآورده های خونی ( $P=0/01$ ) و شدت بیماری هموفیلی ( $P<0/01$ ) رابطه معنی داری را وجود دارد. در این بررسی کاهش فراوانی آنتی بادی در بیماران تالاسمی از ۸/۱٪ به ۰٪ پس از اجرا شدن طرح غربالگری خون های اهدایی مشاهده شد.

نتیجه گیری: یافته های این تحقیق در استان مرکزی نشان می دهد اجرای طرح غربالگری خون ها از نظر آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C و کنترل شدید در تهیه فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده بطور موثری بیماران هموفیلی و تالاسمی را از آلوده شدن به ویروس هپاتیت C محافظت می کند.

واژگان کلیدی: ویروس هپاتیت C، هموفیلی، تالاسمی، عامل خطر، غربالگری خون

## مقدمه

گزارشهای موجود از کشورهای مختلف، فراوانی بالای را از آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت C (HCV) را در بیماران هموفیلی و تالاسمی، نشان می دهند (AL-Fawaz and Ramia 1993; Fukuda et al. 1998). در این دو جمعیت اکثر بیمارانی که به دفعات، خون یا فرآورده های خونی را قبل از طرح غربالگری خون ها از نظر آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C یا ویروس زدایی کردن فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده دریافت کرده اند به این ویروس آلوده شده اند (Rebulla et al. 1992; Jackson et al. 1994). آلودگی با HCV به افزایش موارد مرگ در بیماران هموفیلی و تالاسمی در اثر نارسایی کبدی یا کارسینوم هپاتوسلولار منجر شده است (Zoulim 1999; Posthouwer et al. 2004). در کشورهای در حال توسعه یکی از اقدامات مهم برای این دو گروه از بیماران، ممانعت از انتقال ویروس از طریق تزریق خون است. خون و فرآورده های تهیه شده از یک واحد خون مانند FFP (Fresh Frozeon Plasma) و Cryoprecipitate از دهه ۱۳۴۰ در ایران تهیه می شوند. فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده از اواسط دهه ۱۳۶۰ به ایران وارد شده اند و تولید این فاکتورها در داخل کشور از سال ۱۳۷۶-۱۳۷۳ انجام شد. طرح غربالگری خون اهداکنندگان برای هپاتیت C از سال ۱۳۷۵ در ایران آغاز شده است. اطلاعات مربوط به شیوع آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت C و کاهش موارد جدید آلودگی با این ویروس پس از سال ۱۳۷۵ در بیماران تالاسمی و هموفیلی همچنان کامل نیست. از این رو در این تحقیق فراوانی آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت C و عوامل خطر مربوط به آن در بین بیماران هموفیلی و تالاسمی استان مرکزی مورد بررسی قرار گرفت. بعلاوه، کارایی طرح غربالگری خون اهدا کنندگان در جلوگیری از ایجاد موارد جدید آلودگی در این استان بررسی شد.

## روش کار

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی- تحلیلی و نمونه گیری و جمع آوری اطلاعات به صورت مقطعی بود. جمعیت مورد بررسی شامل ۹۸ بیمار تالاسمی و ۷۴ بیمار هموفیلی استان مرکزی است. بدین ترتیب ۹۲/۵٪ از بیماران تالاسمی و ۸۰٪ از بیماران هموفیلی این استان مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه های خون بیماران هموفیلی و تالاسمی استان مرکزی از بیمارستان امیرکبیر در شهر اراک و بیمارستان مدرس در شهر ساوه در بهار ۱۳۸۳ جمع آوری شد. پس از اطلاع بیماران از اهداف پژوهش و موافقت آنها برای شرکت در این مطالعه نمونه خون از هر بیمار به میزان ۵ میلی لیتر در لوله های حاوی EDTA گرفته شد. در آزمایشگاه های دو بیمارستان امیرکبیر و مدرس، بعد از جداسازی پلاسما از هر نمونه خون، آنها راجهت نگهداری موقت در ۲۰- درجه سانتی گراد به سازمان انتقال خون اراک و ساوه منتقل شدند. پس از نمونه گیری از تمامی بیماران شرکت کننده در این تحقیق، نمونه های پلاسما به بخش ویروس شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران برای انجام آزمایش های سرولوژی منتقل شدند. پلاسماهای بیماران از نظر وجود آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C به روش الیزا با استفاده از کیت الیزای نسل سوم (ORTHOCHEV 3.0 ELISA, Ortho-Clinical Diagnostics/Raritan, NJ, USA) آزمایش شدند. سپس، برای نمونه هایی که نتیجه آزمون الیزای آنها مثبت شده بود، آزمایش تأییدی RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) گذاشته شد. این آزمایش که اختصاصی تر از الیزا است با استفاده از کیت RIBA نسل سوم (Chiron RIBA HCV 3.0 SIA, Chiron Corp., Emeryville, California) انجام شد. جمع آوری اطلاعات از بیماران با استفاده از یک فرم جمع آوری اطلاعات صورت گرفت که در آن، سؤالاتی در مورد سن، جنس، سابقه اعتیاد تزریقی، حجامت، خالکوبی،

Cryoprecipitete، ۴۳٪ آنها FFP و ۸۵٪ سابقه مصرف فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده را داشتند. تعداد کمی از این بیماران خون کامل (۹/۴٪) و پلاکت (۲/۷٪) را مصرف کردند. از میان ۷۴ بیمار هموفیلی، ۱/۴٪ فقط Cryoprecipitete و ۱۶/۲٪ منحصراً فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده را در طی درمان خود مصرف کرده اند. در این جمعیت، ۴۳/۲٪ هموفیلی A، ۱۸/۹٪ هموفیلی B، ۱۶/۹٪ فون ویلبراند (Von Willebrand disease)، ۱۳/۵٪ نقص وراثتی در فاکتورهای انعقادی و ۶/۸٪ بیماری گلانزمن (Glanzmann's disease) داشتند.

از ۹۸ بیمار تالاسمی که آزمایش الیزا بر روی نمونه پلاسما آنها انجام شد ۷ بیمار (۷/۱٪) از نظر آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C مثبت بودند. آزمایش تکمیلی RIBA بر روی نمونه های مثبت الیزا، حضور آنتی بادی را در ۵ بیمار تأیید کرد و جواب این آزمایش در ۲ بیمار (۲٪) نامشخص بود. بدین ترتیب فراوانی نسبی آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی استان مرکزی ۵/۱٪ به دست آمد.

از ۵ بیمار آنتی بادی مثبت، ۳ زن و ۲ مرد با میانگین سنی  $21/2 \pm 8/67$  سال بین محدوده ۳۲-۱۲ سال بودند. تمامی ۵ بیمار تالاسمی ماژور داشتند. میانگین مدت درمان با خون و تعداد واحدهای خون دریافتی در بیماران آنتی بادی مثبت به ترتیب:  $74/50 \pm 219/00$  ماه و  $73/90 \pm 249/4$  بود. در ۴ بیمار مثبت از نظر آنتی بادی سابقه اسپلنکتومی مشاهده شد. هیچ یک از ۳۶ بیماری که تاریخ اولین تزریق خون آنها پس از سال ۱۳۷۵ بود از نظر آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C مثبت نبودند. ۵ بیمار آنتی بادی مثبت، درمان با خون را قبل از سال ۱۳۷۵ شروع کرده بودند.

از نظر آماری اختلاف معنی داری بین بیماران تالاسمی آنتی بادی مثبت و آنتی بادی منفی در رابطه با فاکتورهای خطر مورد مطالعه مشاهده نشد. البته، آنالیز آماری با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک نشان داد میانگین مدت درمان با

مراجعه به دندان پزشکی، سابقه ابتلا به هپاتیت در خانواده، سن تشخیص بیماری، سابقه ابتلا به هپاتیت، نوع تالاسمی، سابقه اسپلنکتومی، نوع هموفیلی، شدت هموفیلی، تعداد تزریق خون تا زمان نمونه گیری، تاریخ اولین تزریق خون، دریافت خون قبل از ۱۳۷۵ (سال شروع طرح غربالگری خون اهداء کنندگان از نظر anti-HCV و نوع فراورده های خونی دریافت شده توسط بیماران هموفیلی وجود داشت. این فرم با پرسش از بیماران و مراجعه به پرونده آنها تکمیل شد. تجزیه و تحلیل اولیه اطلاعات، با استفاده از آزمون کای دو و ارزیابی فاکتورهای خطر و ارتباط آنها با مثبت بودن بیماران از نظر آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C با استفاده از یک مدل رگرسیون لجستیک انجام شد. ضریب اطمینان در این محاسبات ۰/۹۵ و P value کمتر از ۰/۰۵ سطح معنی دار در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ (SPSS Inc., 1989-2002) استفاده گردید.

## نتایج

در این تحقیق از ۹۸ بیمار تالاسمی مورد مطالعه، ۵۰ نفر مذکر و ۴۸ نفر مؤنث بودند. محدوده سنی بیماران ۴۰-۲ سال و میانگین آن  $13/1 \pm 7/68$  سال بود. ۹۴ بیمار، تالاسمی ماژور و ۴ بیمار تالاسمی اینترمدیا داشتند. میانگین مدت تزریق خون و میانگین تعداد واحدهای خون تزریقی در بیماران به ترتیب  $10/6 \pm 6/58$  و  $155/7 \pm 95$  بود. (۳۲/۷٪) ۳۲ بیمار سابقه اسپلنکتومی داشتند. بیماران تالاسمی براساس تاریخ اولین تزریق خون به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۶۲ بیمار بود که درمان با خون را قبل از سال ۱۳۷۵ شروع کرده بودند و گروه دوم ۳۶ بیماری هستند که تاریخ اولین تزریق خون آنها پس از سال ۱۳۷۵ بود (جدول ۱).

از ۷۴ بیمار هموفیلی مورد بررسی، ۶۴ نفر مذکر و ۱۰ نفر مؤنث بودند. محدوده سنی این بیماران ۷۵-۱/۵ سال و میانگین آن  $20 \pm 12/07$  سال بود. ۷۱/۶٪ از بیماران هموفیلی

گروه ۱: از ۳۱ بیمار آنتی بادی مثبت، (۳/۳۹٪) ۲۸ بیمار قبل از ۱۳۷۷ تزریق فاکتور انعقادی تغلیظ شده را آغاز کردند. گروه ۲: از ۳۱ بیمار آنتی بادی مثبت، (۵/۹۳٪) ۲۹ بیمار قبل از ۱۳۷۵ دریافت فرآورده های خونی تهیه شده از یک واحد خون (FFP, Cryoprecipitate) را شروع کردند.

گروه ۳: از ۴۲ بیمار آنتی بادی منفی، (۵/۹٪) ۴ بیمار قبل از ۱۳۷۷ تزریق فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده را آغاز کردند. اطلاعات به دست آمده از پرونده بیماران فوق نشان می دهد که فقط یکی (۴/۲٪) از ۴ بیمار فوق سابقه مصرف فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده را ویروس زدایی نشده بودند، دارد.

گروه ۴: از ۴۲ بیمار آنتی بادی منفی (۴/۵۲٪) ۲۲ بیمار قبل از ۱۳۷۵ دریافت فرآورده های خونی تهیه شده از یک واحد خون را شروع کرده اند.

### بحث

یک علت فراوانی پایین آنتی بادی برعلیه ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی (۱/۵٪)، شیوع پایین آنتی بادی در اهداکنندگان خون استان مرکزی (۲/۰٪) است (مهدویانی و همکاران ۱۳۸۴). گزارش ها از مناطق مختلف ایران فراوانی آنتی بادی را در این بیماران از ۱۳/۵٪ تا ۶۱/۵٪ نشان می دهند (Ansar and Kooloobandi 2001; Karimi and Ghavanini 2001; Alavian et al. 2002). اختلاف مشاهده شده در این استان با گزارش های موجود می تواند به علت اختلاف در حساسیت و ویژگی های اختصاصی کیت های مورد استفاده برای آزمایش های سرولوژی، زمان مطالعه و نمونه گیری، سن و تعداد بیماران مورد بررسی و فراوانی آنتی بادی برعلیه ویروس هپاتیت C در اهدا کنندگان خون نواحی مختلف ایران باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد طول مدت درمان با خون و تعداد واحدهای خون دریافتی در بیماران تالاسمی آنتی بادی مثبت بیشتر از بیماران آنتی بادی منفی است. پژوهشگران دیگری هم این ارتباط را گزارش کرده اند (Cacopardo

خون و میانگین تعداد واحدهای خون دریافتی در بیماران آنتی بادی مثبت در مقایسه با بیماران آنتی بادی منفی بالاتر بود. به علاوه، با استفاده از این آنالیز آماری مشاهده شد سابقه اسپلنکتومی در بیماران آنتی بادی مثبت نسبت به بیماران آنتی بادی منفی بیشتر بود (جدول ۳).

در بین ۷۴ بیمار هموفیلی مورد بررسی در این تحقیق، ۳۲ بیمار از نظر آنتی بادی برعلیه ویروس هپاتیت C با آزمایش الیزا مثبت بودند. پس از انجام آزمایش تکمیلی RIBA بر روی ۳۲ بیمار الیزا مثبت، وجود آنتی بادی در ۳۱ بیمار تأیید شد و نتیجه آزمایش در مورد ۱ بیمار نامعین بود. به این ترتیب فراوانی نسبی آنتی بادی برعلیه ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی استان مرکزی ۴۱/۹٪ به دست آمد.

بیماران هموفیلی آنتی بادی مثبت شامل ۲۹ نفر مرد و ۲ نفر زن با محدوده سنی ۹-۳۸ سال و میانگین سنی  $22/45 \pm 6/83$  سال به مدت ۷ تا ۳۵ سال با میانگین بالا  $277/71 \pm 93/84$  ماه تحت درمان با فرآورده های خونی بودند (جدول ۲).

۹۰/۳٪ از بیماران هموفیلی آنتی بادی مثبت شکل شدید بیماری را داشتند. آنالیز رگرسیون لجستیک، رابطه معنی داری را بین مثبت بودن بیماران از نظر آنتی بادی با ابتلا به نوع شدید بیماری و طول درمان با فرآورده های خونی نشان داد (جدول شماره ۳). تمامی بیماران آنتی بادی مثبت مصرف فرآورده های تهیه شده از یک واحد خون را قبل از ۱۳۷۵ و فاکتور انعقادی تغلیظ شده را قبل از ۱۳۷۷ شروع کرده اند (جدول ۴). در بین ۷۴ بیمار هموفیلی، ۵۵ بیمار برای اولین بار قبل از ۱۳۷۵ و ۱۹ بیمار باقی مانده پس از ۱۳۷۵ درمان را شروع کرده اند. از ۵۵ بیمار فوق، ۳۰ مورد آنتی بادی مثبت بود و از ۱۹ بیمار فقط یک بیمار از نظر آنتی بادی مثبت بود. ۳۱ بیمار آنتی بادی مثبت و ۴۲ بیمار آنتی بادی منفی براساس نوع فرآورده خونی دریافتی و تاریخ اولین تزریق فرآورده خونی به ۴ گروه تقسیم شدند (جدول ۴).

بیماران این کشورها حداقل به مدت یک دهه با فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده، ویروس زدایی نشده و تهیه شده از هزاران پلاسما تحت درمان قرار گرفته اند (Jarvis et al. 2002; Franchini et al. 1996)، در صورتی که در طول این مدت بیماران هموفیلی استان مرکزی اکثراً با FFP و Cryoprecipitate که از یک واحد خون تهیه می شود، درمان می شدند. اگرچه بعضی از بیماران هموفیلی این استان از فاکتورهای تغلیظ شده ولی ویروس زدایی نشده تولید داخل استفاده کردند اما مدت مصرف این فاکتورها در مقایسه با کشورهای غربی کوتاهتر بود. از طرف دیگر فاکتورهای تولید داخل فقط ۲۰٪ نیاز بیماران را تأمین می کردند در نتیجه تمام بیماران هموفیلی تحت درمان با این فاکتورها قرار نگرفتند. نتیجه این مطالعه نشان می دهد در بین بیماران آنتی بادی مثبت فراوانی بالایی از نوع شدید بیماری هموفیلی (۹۰/۳٪) وجود دارد. (Carmo et al. 2002) و (Hill and Stein 1998) نیز نتیجه ای مشابه به یافته ما در بیماران هموفیلی آنتی بادی مثبت مورد بررسی خود گزارش کرده اند. در واقع افراد مبتلا به شکل شدید بیماری نیاز به دفعات بیشتر تزریق فرآورده های خونی دارند که احتمال در معرض قرار گرفتن با ویروس را در آنها افزایش می دهد. در استان مرکزی، بیماران تالاسمی با مصرف خون اهداء کنندگان این استان تحت درمان قرار گرفته اند به علاوه Cryoprecipitate و FFP مورد استفاده برای درمان بیماران هموفیلی از خونهای اهدایی استان تهیه شده اند، به این ترتیب انتظار می رفت فراوانی آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C در دو جمعیت هموفیلی و تالاسمی مشابه باشد. اما نتایج به دست آمده فراوانی آنتی بادی در بیماران هموفیلی (۴۱/۹٪) را ۸/۲ برابر بیماران تالاسمی (۵/۱٪) نشان داد. این یافته پیشنهاد می کند در استان مرکزی درمان با فاکتورهای انعقادی نقش مهمی را در فراوانی بالاتر عفونت با ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی داشته است. همچنین این تحقیق نشان می دهد که بیشتر بیماران مثبت از نظر آنتی بادی

et al. 1992; Chung et al. 1997; Laosombat et al. 1997). کاهش شیوع آنتی بادی از ۸/۱٪ در بیماران تالاسمی که قبل از ۱۳۷۵ شروع به دریافت خون کرده اند به ۰٪ در بیمارانی که تاریخ اولین تزریق خون آنها پس از سال ۱۳۷۵ می باشد نشان می دهد غربالگری صحیح خون اهداکنندگان می تواند نقش بسیار مؤثری را در جلوگیری از موارد جدید آلودگی در بیماران تالاسمی داشته باشد. گزارش های دیگری از بعضی پژوهشگران (Chung et al. 1997; Ramia et al. 2002; Li et al. 2002) هم نشان می دهند که پس از اجرای طرح غربالگری خون اهداکنندگان از نظر ویروس هپاتیت C با موارد جدید آلودگی با این ویروس در بیماران تالاسمی مورد بررسی مشاهده نشده است.

در این مطالعه فراوانی نسبی آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C در جمعیت هموفیلی ۴۱/۹٪ به دست آمد که به مراتب بالاتر از فراوانی آنتی بادی در اهداکنندگان خون استان مرکزی و ایران است (۰/۱۲-۰/۵) (Ghavanini and Sabri 2000; Alavian et al. 2002; همکاران ۱۳۸۴؛ آقاجانی پور و زندیه ۱۳۸۴؛ امام قریشی و همکاران ۱۳۸۴).

از آنجایی که در اکثر موارد، عفونت با ویروس هپاتیت C به شکل مزمن بیماری کبدی و در گروهی هم به سیروز و هپاتوسلولار کارسینوم ها منجر می شود، فراوانی بالای آنتی بادی در بیماران هموفیلی می توان یک مشکل بهداشتی در این جمعیت باشد. البته نتایج این بررسی فراوانی پایین تری از آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C را در بیماران هموفیلی این استان در مقایسه با کشورهای غربی مثل هلند (۸۲٪)، آمریکا (۸۹/۳٪)، نیوزلند (۸۹٪) و ایتالیا (۹۲٪) نشان می دهد (Jackson et al. 1994; Mauser-Bunschoten et al. 1995; Troisi et al. 1993; Tradati et al. 1998) علت بالاتر بودن فراوانی آنتی بادی در جمعیت هموفیلی کشورهای غربی این است که

بیماران آنتی بادی منفی که دریافت فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده را از سال ۱۳۷۷ به بعد شروع کرده اند، کاهش داده است.

اگر چه این اطلاعات فراوانی بالایی (۰/۴۱/۹) از آلودگی را به این ویروس در بیماران هموفیلی نشان می دهد، ولی بر کاهش فراوانی از (۰/۵۴/۵) به (۰/۵/۳) پس از اجرای طرح غربالگری خون ها و کنترل شدید و صحیح بر تهیه فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده و ویروس زدایی شده از سال ۱۳۷۷ تاکید دارد. پژوهشگران دیگری نیز نتایجی مشابه با یافته های ما را گزارش کرده اند ( Morfini et al. 1994; Januszkiewicz et al. 2000; Barbosa et al. 2002).

### نتیجه گیری

یافته های این تحقیق در استان مرکزی نشان می دهد اجرای طرح غربالگری خون ها از نظر آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C و کنترل شدید در تهیه فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده بطور موثری بیماران تالاسمی و هموفیلی را از آلوده شدن به ویروس هپاتیت C محافظت می کند.

### تشکر و قدردانی

از شرکت Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA بخاطر مساعدت در تهیه و تدارک کیت های مورد استفاده این تحقیق مراتب تشکر و قدردانی را داریم. نتایج این مقاله بخشی از طرح پژوهشی مصوب و مورد حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران به شماره ۱۳۲/۶۷۵۱ می باشد که در دانشکده بهداشت، بخش ویروس شناسی انجام شده است. نویسندگان ضمن تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران، از سرکار خانم دکتر رخشنده ناطق، خانم دکتر طلعت مختاری آزاد، خانم دکتر حمیده طباطبائی، خانم دکتر محبوبه ساریجلو، خانم دکتر شهین شریفی و همکاران بخش ویروس

با فرآورده های خونی ویروس زدایی نشده که اساسا Cryoprecipitate و فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده بود، درمان شده اند. از طرف دیگر نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر نشان می دهد از ۳۱ بیمار هموفیلی آنتی بادی مثبت، ۹۳/۵٪ با FFP و Cryoprecipitate قبل از سال ۱۳۷۵ (گروه ۱) و ۹۰٪ با فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده قبل از سال ۱۳۷۷ درمان شده اند (گروه ۲) در صورتی که از ۴۲ بیمار آنتی بادی منفی، ۵۲/۴٪ با FFP و Cryoprecipitate قبل از سال ۱۳۷۵ (گروه ۳) و ۲/۴٪ با فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده ولی ویروس زدایی نشده قبل از سال ۱۳۷۷ درمان شده اند (گروه ۴). این یافته ها نشان می دهند که افراد آنتی بادی منفی ۳۷/۵ برابر فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده را قبل از سال ۱۳۷۷، نسبت به بیماران آنتی بادی مثبت، کمتر مصرف کرده اند. همچنین این بیماران آنتی بادی منفی ۱/۸ برابر کمتر FFP و Cryoprecipitate تولید شده را قبل از ۱۳۷۵، نسبت به بیماران آنتی بادی مثبت مصرف کرده اند. به احتمال قوی در استان مرکزی فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده تا سال ۱۳۷۷ در مقایسه با FFP و Cryoprecipitate های تولید شده قبل از ۱۳۷۵ نقش به مراتب بیشتری در انتقال ویروس به بیماران هموفیلی داشته اند. به علاوه نتایج ما نشان داد در بین ۷۴ بیمار هموفیلی، ۱۹ بیمار پس از آغاز طرح غربالگری خون، درمان را شروع کرده اند. ۱ (۰/۵/۳) مورد از این ۱۹ بیمار، فقط با فاکتور انعقادی درمان شده است و دریافت خون را در اواخر سال ۱۳۷۵ شروع کرده و از سال ۱۳۷۶ نتیجه آزمایش سرولوژی او مثبت شده است. این بیمار احتمالاً بین سالهای ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۶ در معرض فاکتورهای انعقادی آلوده قرار گرفته است. ۱۸ بیمار باقی مانده که از سال ۱۳۷۷ دریافت فاکتورهای انعقادی را شروع کرده اند هیچ کدام از نظر آنتی بادی مثبت نبودند.

این یافته ها نشان می دهند نظارت قوی و جدی بر روی تهیه فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده از سال ۱۳۷۷، بطور قابل ملاحظه ای موارد جدید آلودگی را به این ویروس در

شناسی، همچنین از روابط عمومی حوزه ریاست، معاونت پژوهشی و معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی اراک، مراکز تالاسمی و هموفیلی، بیمارستانهای تابعه استان مرکزی، سازمان انتقال خون استان مرکزی بخاطر همکاری صمیمانه در این تحقیق، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

جدول ۱ - توصیف زمان دریافت خون در بیماران تالاسمی قبل و بعد از طرح غربالگری ۱۳۷۵

زمان شروع دریافت خون		
قبل از ۱۳۷۵	بعد از ۱۳۷۵	
۶۲	۳۶	تعداد بیماران تالاسمی
جنس		
۳۰ (۴۸/۴)	۲۰ (۵۵/۶)	مذکر
۳۲ (۵۱/۶)	۱۶ (۴۴/۴)	مونث
نوع تالاسمی		
۵۹ (۹۵/۲)	۳۵ (۹۷/۲)	ماژور
۳ (۴/۸)	۱ (۲/۸)	اینترمیدیا
وضعیت آنتی بادی بر علیه HCV		
۵۵ (۸۸/۷)	۳۶ (۱۰۰)	منفی
۲ (۳/۲)	۰	نامعین*
۵ (۸/۱)	۰	مثبت
۱۶/۷۹ ± ۶/۸۷	۶/۶۳ ± ۳/۷۲	میانگین سن ± انحراف معیار (سن)
۲۰۳/۴۵ ± ۸۶/۶	۷۳/۵۳ ± ۳۵/۲۵	میانگین مدت تحت درمان ± انحراف معیار (ماه)
۱۶۶/۸۷ ± ۷۱/۹۹	۵۸/۰۳ ± ۲۲/۷۸	میانگین تعداد واحدهای خون دریافتی ± انحراف معیار

\* Indeterminate

جدول ۲- مقایسه عوامل خطر بیماران هموفیلی و تالاسمی با وضعیت آنتی بادی بر علیه وروس هپاتیت C

وضعیت آنتی بادی بر علیه هپاتیت C		آنتی بادی مثبت (%)	آنتی بادی منفی (%)
تعداد بیماران هموفیلی*			
جنس			
	مذکر	۲۹ (۹۳/۵)	۳۴ (۸۱)
	مونث	۲ (۶/۵)	۸ (۱۹)
نوع هموفیلی			
	هموفیلی A	۱۷ (۵۴/۸)	۱۴ (۳۳/۳)
	هموفیلی B	۶ (۱۹/۴)	۸ (۱۹)
	سایر نقص های ارثی فاکتورهای انعقادی	۵ (۱۶/۱)	۷ (۱۶/۷)
	فون ویلبراند	۳ (۹/۷)	۸ (۱۹)
	بیماری گلاتنرمن	۰	۵ (۱۱/۹)
شدت بیماری			
	غیر شدید	۳ (۹/۷)	۳۲ (۷۶/۲)
	شدید	۲۸ (۹۰/۳)	۱۰ (۲۳/۸)
مدت تحت درمان			
	ماه ≤ ۸۴	۱ (۳/۲)	۱۷ (۴۰/۵)
	ماه ≥ ۸۵	۳۰ (۹۶/۸)	۲۵ (۵۹/۵)
سابقه خالکوبی			
	ندارد	۲۹ (۹۳/۵)	۴۱ (۹۷/۶)
	دارد	۲ (۶/۵)	۲ (۲/۴)
میانگین سن ± انحراف معیار (سن)			
	۲۲/۴۵ ± ۸/۶۳	۱۸/۲۶ ± ۱۴/۰۳	
میانگین مدت تحت درمان ± انحراف معیار (ماه)			
	۲۲۷/۷۱ ± ۹۳/۸۴	۱۱۷/۶۲ ± ۸۲/۲۷	
تعداد بیماران تالاسمی*			
	۵ (۵/۱)	۹۱ (۹۲/۹)	
جنس			
	مذکر	۲ (۴/۰)	۴۷ (۵۱/۶)
	مونث	۳ (۶/۰)	۴۴ (۴۸/۴)
نوع تالاسمی			
	ماژور	۵ (۱۰/۰)	۸۷ (۹۵/۶)
	اینترمیدیا	۰	۴ (۴/۴)
سابقه اسپلنکتومی			
	ندارد	۱ (۲/۰)	۶۵ (۷۱/۴)
	دارد	۴ (۸/۰)	۲۶ (۲۸/۶)
مدت تحت درمان			
	ماه ≤ ۱۴۴	۱ (۲/۰)	۶۵ (۷۱/۴)
	ماه ≥ ۱۴۵	۴ (۸/۰)	۲۶ (۲۸/۶)
واحدهای خون دریافتی			
	≤ ۱۶۰	۱ (۲/۰)	۵۷ (۶۲/۶)
	≥ ۱۶۱	۴ (۸/۰)	۳۴ (۳۷/۴)
میانگین سن ± انحراف معیار (سن)			
	۲۱/۲۰ ± ۸/۶۷	۱۲/۵۰ ± ۷/۴۵	
میانگین مدت تحت درمان ± انحراف معیار (ماه)			
	۲۱۹/۰۰ ± ۷۴/۵۰	۱۲۰/۱۸ ± ۷۶/۲۱	
میانگین تعداد واحدهای خون دریافتی ± انحراف معیار			
	۲۴۹/۴۰ ± ۷۳/۹۰	۱۴۸/۵۸ ± ۹۴/۰۸	

\* ۱ (۱/۳۵)، ۲ (۲/۲) از بیماران دارای آنتی بادی نامشخص هستند<sup>۳</sup> نسبت شانس از نظر آماری معنی دار است

جدول ۳ آنالیز رگرسیون لجستیک فاکتورهای خطر در بیماران هموفیلی و تالاسمی دارای آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C

نسبت شانس**		سطح معنی داری*	
بیماران هموفیلی			
شدت بیماری			
۱		غیر شدید	
۳۳/۴۴ (۷/۲۵-۱۵۴/۳۸)		شدید	$*** < 0.01$
مدت تحت درمان			
۱		$\leq 84$ ماه	
۲۲/۸۳ (۲/۲۵-۲۳۱/۹۳)		$\geq 85$ ماه	$0.01^3$
سابقه خالکوبی			
۱		ندارد	
۰/۳۹ (۰/۰۳-۵/۱۹)		دارد	$0.48^3$
بیماران تالاسمی			
جنس			
۱		مذکر	
۴/۳۳ (۰/۵۱-۳۷/۰۲)		مونث	۰/۱۸
سابقه اسپلنکتومی			
۱		ندارد	
۶/۱۴ (۰/۳۷-۱۰۲/۵۷)		دارد	۰/۲۱
مدت تحت درمان			
۱		$\leq 144$ ماه	
۳/۱۱ (۰/۰۷-۱۳۵/۹۳)		$\geq 145$ ماه	۰/۵۶
واحدهای خون دریافتی			
۱		$\leq 160$	
۲/۳۴ (۰/۰۱-۵۶/۵۶)		$\geq 161$	۰/۶۰

\* Sig

\*\* Odds Ratio (95% Confidence Interval)

\*\*\* نسبت شانس از نظر آماری معنی دار است

جدول ۴ - مقایسه بیماران هموفیلی آنتی بادی مثبت و منفی بر اساس زمان اولین دریافت فرآورده های خونی قبل از ۱۳۷۵ و فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده قبل از ۱۳۷۷

بیماران آنتی بادی منفی (%)			بیماران آنتی بادی مثبت (%)			اولین دریافت فرآورده خونی
تعداد	قبل از ۱۳۷۵	قبل از ۱۳۷۷	تعداد	قبل از ۱۳۷۵	قبل از ۱۳۷۷	نوع فرآورده خونی دریافتی
۴	۵ (۸۳/۳)	۱۳ (۶۱/۹)	۲۸ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۲۸	فاکتورهای تغلیظ شده (FCs)
۶	۲۱	۲۸	۱	۲۸	۲۸	کرایوپرسیپیتیت (CP)
۵	۴ (۸۰)	۲۹	۱	۲۸	۲۸	*W + FCs + FFP + CP
۴	۲۲	۲۸	۲۹	۲۸	۲۸	پلاکت
۴	۲۲	۲۸	۲۹	۲۸	۲۸	جمع کل

\*FFP: Fresh Frozen Plasma, W: Whole blood, CP: Cryoprecipitate, FCs: Factor concentrates

\*\* فقط یکی از چهار بیمار با فاکتور تغلیظ شده ویروس زدایی نشده تحت درمان بوده است

## منابع

- آقاجانی پور، ک. و زندیه، ط. ۱۳۸۴. سرواپیدمیولوژی هپاتیت B، C، HIV در اهداکنندگان سالم مرکز انتقال خون شهرستان بابل در سال ۱۳۸۱، مجله خون، دوره ۲ شماره ۷ (ویژه نامه)، صفحه ۳۴۱-۳۳۹.
- امام قریشی، ف.، فتحی، غ.ع. و محتشمی، ع. ۱۳۸۴. بررسی دموگرافی و شیوع هپاتیت B، C، HIV در اهداکنندگان خون شهرستان جهرم سالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۰، مجله خون، دوره ۲ شماره ۷ (ویژه نامه)، صفحه ۳۷۸-۳۷۳.
- پورآذر، ع.ع.، اکبری، ن.، حریری، م.م.، یآوری، ف. و اکبری، ش. ۱۳۸۴. ارزیابی مشخصات دموگرافیک و شیوع نشانگرهای ویروسی مهم در اهدا کنندگان بار اول و مقایسه آن با اهدا کنندگان مکرر در اصفهان طی سال ۱۳۸۲، مجله خون، دوره ۲ شماره ۷ (ویژه نامه)، صفحه ۳۲۹-۳۲۳.
- مهدویانی، ف.، سارمی، س.، مقصدلو، م. و پورفتح اله، ع.ا. ۱۳۸۴. بررسی شیوع عفونتهای ویروسی قابل انتقال از طریق خون در اهدا کنندگان مستمر و غیر مستمر اراک ۶ ماه اول سال ۱۳۸۳، مجله خون، دوره ۲ شماره ۷ (ویژه نامه)، صفحه ۳۵۱-۳۴۳.
- AL-Fawaz, I. and Ramia, S., 1993. Decline hepatitis B infection in sickle cell anemia and  $\beta$  thalassemia major. *Arch Dis Child*. **69**, pp.594-6.
- Alavian, S.M., Kafaee, J., Yektapras, B., Hajarizadeh, B. and Doroudi, T., 2002. The efficacy of blood donor screening in reducing the incidence of hepatitis C virus infection among thalassemic patient in Iran. *Transfusion Today*. **53**, pp. 3-4.
- Alavian, S.M., Gholami, B. and Masarrat, S., 2002. Hepatitis B and C virus infection: Hepatitis C risk factors in Iranian

- Ghavanini, A.A. and Sabri, M.R., 2000. Hepatitis B surface Antigen and anti hepatitis C antibodies among blood donors in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* **6**, pp. 1114-1116.
- Hill, H.A. and Stein, S.F., 1998. Viral infections among patients with hemophilia in the state of Georgia. *Am J Hematol.* **59**, pp. 36-41.
- Jackson, S.R., Carter, J.M., Jackson, T.W., Green, G.J., Hawkins, T.E. and Romeril, K., 1994. Hepatitis C seropositive in bone marrow transplant recipients and hemophiliacs. *N Z Med J.* **107**, pp. 10-11.
- Januszkiewicz, D., Wysocki, J. and Nowak, J., 2000. Incidence of hepatitis C virus infection in children with hemophilia in Poland. *Acta Virol.* **44**, pp.227-228.
- Jarvis, L.M., Ludlam, C.A., Ellender, J.A., Nemes, L., Field, S.P., Song, E., Chuansumrit, A., Preston, F.E. and Simmonds, P., 1996. Investigation of the relative infectivity and pathogenicity of different hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs. *Blood.* **87**(7), pp. 3007-3011.
- Karimi, M. and Ghavanini, A.A., 2001. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus antibodies among multitransfused thalassemic children in Shiraz, Iran. *J Pediatr child health.* **37**(6), pp. 564-566.
- Laosombat, V., Pornpatkul, M., Wongchanchailert, M., Worachat, K. and Wiriyasatienku, A., 1997. The prevalence of hepatitis C virus antibodies in thalassemic patients in the South of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* **28**(1), pp.149-153.
- LI C.K., Chan, P.K.S., Ling, S.C. and Ha S.Y., 2002. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassemia major. *Br J Hematol.* **117**, pp. 755-758.
- Mauser-Bunschoten, E.P., Bresters, D., Van Drimmelen, A.A., Roosendaal, G., volunteer blood donors: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* **17**, pp. 1092-1097.
- Ansar, M.M. and Kooloobandi, A., 2002. Prevalence of hepatitis C virus infection in thalassemia and hemodialysis patients in north Iran-Rasht. *J Viral Hepat.* **9**, pp. 390-392.
- Barbosa, A.P., Martins, R.M.B., Teles, S.A., Silva, S.A., Oliveira, J.M. and Yoshida, C.F.T., 2002. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* **97**(5), pp. 643-644.
- Cacopardo, B., Russo, R., Fatuzzo, F., Cosentino, S., Lombardo, T., La Rosa, R., Celesia, B.M., Nigro, L., frontini, V. and Nunnari, A., 1992. HCV and HBV infection among multitransfused thalassemics from Eastern Sicily. *Infection.* **20**(2), pp. 83-85.
- Carmo, R.A., Oliveira, G.C., Guimarães, M.D.C., Oliveira, M.S., Lima, A.A., Buzek, S.C., Correa-Oliveira, R. and Rocha, M.O., 2002. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Bio Res.* **35**, pp. 589-598.
- Chung, J.L., Kao, J.H., Kong, M.S., Yang, C.P., Hung, I.J. and Lin, T.Y., 1997. Hepatitis C and G virus infections in polytransfused children. *Eur J Pediatr.* **156**, pp. 546-549.
- Franchini, M., Capra, F., Tagliaferri, A., Rossetti, G., De Gironcoli, M., Rocca, P., Aprili, G. and Gandini, G., 2002. Update on chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Haematologica.* **87**, pp.542-549.
- Fukuda, Y., Nakano, I., Katano, Y., Toyoda, H., Imoto, M., Takamatsu, J., Saito, H. and Hayakawa, T., 1998. Assessment and treatment of liver disease in Japanese haemophilia patients. *Haemophilia.* **4**(4), pp. 595-600.

- Rebulla, P., Mozzi, F., Coutinho, G., Locatelli, E. and Sirchia, G., 1992. Antibody to hepatitis C virus in 1305 Italian multiply transfused thalassemics: a comparison of first and second generation tests. *Transfus Med.* **2**(1), pp. 69-70.
- Tradati, F., Colombo, M., Mannuci, P.M., Rumi, M.G., De Fazio, C., Gamba, G., Ciavarella, N., Rocino, A., Morfini, M., Scaraggi, A. and Taioli, E., 1998. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. *Blood.* **91**(4), pp. 1173-1177.
- Troisi, C.L., Hollinger, F.B., Hoots, W.K., Contant, C., Gill, J., Ragni, M., Parmley, R., Sexauer, C., Gomperts, E., Buchanan, G., 1993. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood.* **81**, pp. 412-418.
- Zoulim, F., 1999. Hepatitis C virus infection in special groups. *J Hepatol.* **31**, pp. 130-135.
- Cuypers, H.T., Reesink, H.W., van der Poel, C.L., van den Berg, H.M. and Lelie, P.N., 1995. Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients. *J Med Virol.* **45**(3), pp. 241-246.
- Morfini, M., Mannucci, P.M., Ciavarella, N., Schiavoni, M., Gringeri, A., Rafanelli, D., Di Bona, E., Chistolini, A., Tagliaferri, A., Rodorigo, G., 1994. Prevalence of infection with hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates: A retrospective evaluation. *Vox Sang.* **67**(2), pp. 178-182.
- Posthouwer, D., Wolters, V.M., Fischer, K., Houwen, R.H.J., Van Den Berg, H.M. and Mauser-Bunschoten, E.P., 2004. Hepatitis C in children with haemophilia: a pilot study. *Haemophilia.* **10**, pp. 722-726.
- Ramia, S., Koussa, S., Taher, A., Haraki, S., Klayme, S., Sarkis, D. and Naman, R., 2002. Hepatitis-C-virus genotypes and hepatitis-G-virus infection in Lebanese thalassemics. *Ann Trop Med Parasitol.* **96**(2), pp. 197-202.