

## شیوع هپاتیت C در بیماران تالاسمیک مراجعه کننده به بیمارستان شماره ۱ دانشگاه علوم پزشکی کرمان در سال ۱۳۷۵

دکتر علی اصغر وحیدی<sup>۱</sup>، دکتر علی طاهری<sup>۲</sup> ویدا... نیکیان<sup>۳</sup>

### خلاصه

در این مطالعه مورد - شاهدهی آینده نگر در سال ۱۳۷۵، دو گروه کودکان شامل ۱۰۷ بیمار تالاسمیک و ۱۰۷ کودک به عنوان گروه شاهد که سابقه تزریق خون نداشتند، از نظر آلودگی به ویروس هپاتیت C به وسیله سنجش عیار anti-HCV Ab مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران تالاسمیک  $9/2 \pm 4/3$  و گروه شاهد  $8/9 \pm 4/2$  سال بود. در گروه تالاسمی  $45/1\%$  دختر و  $54/9\%$  پسر و در گروه شاهد  $39/2\%$  دختر و  $60/8\%$  پسر بودند. در گروه تالاسمیک در  $22/4\%$  موارد anti-HCV Ab مثبت بود، اما در کودکان گروه شاهد هیچ مورد مثبتی یافت نشد، این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0/001$ ). در بیماران تالاسمیک میانگین دفعات خونگیری در گروه مثبت  $104 \pm 58/2$  و در گروه منفی  $85/3 \pm 50/6$  بود که اختلاف معنی دار نبود ( $P = 0/126$ ). بر اساس این مطالعه میزان شیوع آلودگی با HCV در جمعیت طبیعی کودکان کرمانی برابر صفر و در گروه پر خطر بیماران تالاسمی  $22/4\%$  است که نشانگر نیاز مبرم به غربالگری خونهای اهداء شده و حذف موارد آلوده است.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی، هپاتیت C، Anti-HCV Ab، تزریق خون

۱- استادیار بیماری‌های کودکان، ۲- دستیار بیماری‌های کودکان، ۳- استادیار آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

## مقدمه

تالاسمی ماژور نوعی کم‌خونی ارثی نسبتاً شایع است. تزریق خون مداوم در فواصل کوتاه که گاهی حتی به ۴ هفته یک بار می‌رسد، جزء اصلی درمان آن است. لذا این بیماران در معرض ابتلا به عفونت‌های ناشی از تزریق خون از جمله هپاتیت B و C می‌باشند (۶، ۱۱).

شروع غربالگری عمومی خون‌های اهداکنندگان از نظر هپاتیت B که از مدت‌ها قبل صورت می‌گیرد، سبب کاهش شدید میزان انتقال این عفونت از راه انتقال خون گردیده است (۴). اما عدم دسترسی به روش تشخیصی مناسب برای هپاتیت C تا ۱۰ سال پیش، آن را به صورت شایعترین هپاتیت ویروسی قابل انتقال از راه انتقال خون در آورده بود (۹۰٪ هپاتیت‌های پس از انتقال خون). به علاوه شایع‌ترین راه انتقال هپاتیت C نیز تزریق خون و فرآورده‌های آن می‌باشد (۱۲).

نسل اول ELISA که اولین روش تشخیص ویروس هپاتیت C بود، در سال ۱۹۸۹ ارائه شد. این روش وجود آنتی‌بادی بر علیه جزء خاصی از آنتی ژن ویروس هپاتیت C (C100) را بررسی می‌کرد (۹). حساسیت نسبتاً کم و موارد مثبت کاذب بالای این تست منجر به تکامل نسل دوم روش ELISA شد که در آن وجود آنتی‌بادی‌های متعدد بر علیه آنتی ژن‌های غیر ساختمانی و هسته ویروس هپاتیت C مورد بررسی قرار می‌گیرد (۱۴).

آزمون RIBA یا recombinant immunoblast assay به عنوان یک تست تاییدکننده برای موارد کمبود حساسیت و ویژگی تست ELISA ابداع شد (۷) و در حال حاضر با استفاده از آزمون‌های فوق تشخیص آلودگی با ویروس هپاتیت C با حساسیت و ویژگی قابل ملاحظه‌ای صورت می‌گیرد.

اپیدمیولوژی هپاتیت C هنوز در کودکان بطور دقیق مشخص نشده است و میزان شیوع در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. در بررسی‌های انجام شده میزان مثبت شدن anti-HCV Ab در جمعیت عادی در عربستان ۵/۳٪ (۵)، در کودکان ژاپنی صفر (۱۸) و در کودکان دبستانی کامرون ۱۴/۵٪ (۱۵) و در اهداکنندگان خون در اندونزی ۱/۶٪ (۱۹)، در مصر ۱۴/۵٪ (۸) و در کرمان ۰/۵۹٪ (۲) گزارش شده است. میزان شیوع هپاتیت C در کودکان ایرانی هنوز بررسی نشده است. تزریق فرآورده‌های خون یکی از مهمترین راه‌های انتقال هپاتیت C در کودکان است. راه‌های دیگر انتقال هپاتیت C شامل تماس شغلی و مقاربت جنسی می‌باشد که در کودکان چندان مطرح نیستند و میزان انتقال از مادر به جنین نیز هنوز مشخص نشده است. لذا میزان شیوع در گروه‌های پرخطر مثل بیماران هموفیلی و تالاسمی بسیار بیشتر از

جمعیت طبیعی است. بر اساس مطالعات انجام شده میزان شیوع anti-HCV Ab مثبت در بیماران هموفیلی و سوء مصرف مواد و داروهای وریدی ۶۴-۸۵٪ (۹)، در بیماران هموفیلی A و B در انگلستان ۵۹٪ (۱۰) و در همودیالیز شونندگان مزمن در میامی ۱۸/۵٪ (۱۳)، در توکیو ۲۲٪ (۱۶)، در مونیخ ۱۵/۵٪ (۱۷)، در مصر ۷۰/۴٪ (۸) و در تهران ۲۴/۷٪ (۳) است.

با توجه به اینکه غربالگری تمام خون‌های اهداء شده از نظر anti-HCV Ab تا زمان انجام این مطالعه در شهر کرمان انجام نمی‌شد و آمار دقیق از میزان شیوع آلودگی در جامعه نیز در دسترس نبود، این مطالعه جهت تعیین میزان آلودگی با HCV در بیماران تالاسمیک کرمان و کودکان طبیعی طراحی شد.

## روش بررسی

در یک مطالعه مقطعی آینده‌نگر ۱۰۷ بیمار دچار تالاسمی که به طور مرتب جهت دریافت خون به بیمارستان شماره ۱ دانشگاه علوم پزشکی کرمان مراجعه می‌کردند و یک گروه شاهد ۱۰۷ نفری که از نظر سن و جنس با گروه بیمار هم ارز شده بودند و تا زمان مطالعه، سابقه تزریق خون یا فرآورده‌های آن را نداشتند و به دلایل دیگری در بخش‌های اطفال بیمارستان شماره ۱ بستری شده بودند، انتخاب شدند. در هر دو گروه نمونه‌گیری با آگاهی کامل و رضایت والدین انجام می‌شد. نمونه‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه بیمارستان و جدا کردن سرم آنها، در فواصل معین به آزمایشگاه سازمان انتقال خون کرمان منتقل شده و از نظر وجود Anti-HCV Ab با روش ELISA نسل دوم بررسی می‌شدند. تست‌ها به وسیله دستگاه Dynex-MRX ساخت کشور آلمان خوانده می‌شدند و در صورت مثبت شدن با تست RIBA نسل اول تأیید می‌شدند.

پرسش‌نامه‌هایی که در زمان نمونه‌گیری کامل می‌شدند، در مورد بیماران تالاسمی شامل اطلاعات دموگرافیک، سن تشخیص تالاسمی، سن شروع تزریق خون، فواصل دریافت خون و تعداد دفعات خون‌گیری تا آن زمان و در مورد گروه شاهد شامل اطلاعات دموگرافیک و علت بستری شدن کودک می‌شد.

## یافته‌ها

نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌های دو گروه به شرح زیر است.

میانگین سن گروه تالاسمی  $9/2 \pm 4/3$  سال و میانه سنی آنها ۹ سال و در گروه شاهد میانگین سن  $8/9 \pm 4/2$  سال و میانه ۱۱ سال بود که بین دو گروه از نظر سنی اختلاف معنی داری وجود

نداشت.

بود ( $P < 0/001$ ).

در بررسی انجام شده در اهداء کنندگان خون در کرمان در سال ۱۳۷۵، شیوع هپاتیت C برابر ۰/۵۹٪ (۲) و در مطالعه در گروه شاهد در مورد جمعیت طبیعی کودکان کرمانی صفر بود. در سایر مطالعات میزان شیوع آنتی بادی ضد هپاتیت C در بیماران تالاسمی در لندن ۲۳/۳٪ (۲۱) در مصر ۷۵/۶٪ (۸) و در شیراز ۲۶/۸٪ (۱) گزارش شده است که غیر از مصر که شیوع بالای آلودگی در جمعیت عادی آن (۱۴/۵٪) (۸) توجه کننده آلودگی فراوان در آنجاست، میزان آلودگی در شیراز و لندن بسیار نزدیک به این مطالعه است.

همچنین دو گروه از نظر دفعات دریافت خون با هم مقایسه شدند که اختلاف معنی داری نداشتند ( $P = 0/126$ )، اما در مطالعه‌ای در تایوان میزان بروز هپاتیت C در دریافت کنندگان خون از ۱ تا ۱۲ واحد برابر با ۶/۶٪ و در دریافت کنندگان بیشتر از ۱۲ واحد ۱۶/۳٪ گزارش شده است (۲۰). علت عدم اختلاف بین دفعات دریافت خون در مطالعه ما احتمالاً تعداد بالای دفعات خون‌گیری در هر دو گروه به نسبت تعداد خون‌گیری‌ها در مطالعه انجام شده در تایوان (۸۰ تا ۱۰۴ واحد در مقابل ۱۲ واحد یا بیشتر) است. میانگین سن تشخیص تالاسمی و سن شروع خون‌گیری نیز در دو گروه مثبت و منفی از نظر Anti-HCV Ab مقایسه شد که گروه مثبت به طور میانگین حدوداً ۶ ماه از گروه منفی زودتر تشخیص داده شده‌اند و زودتر خون‌گیری آنها شروع شده است، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. با این وجود ابتلای بیشتر می‌تواند ناشی از دریافت خون بیشتر یا برخورد با پاتوژن در سن کمتر و وضعیت متفاوت ایمنی در آن سن باشد که برای اثبات این موارد احتیاج به مطالعات بیشتری می‌باشد.

با توجه به گروه سنی افراد تحت مطالعه و مطرح نبودن راه‌های دیگر آلودگی با HCV غیر از تزریق خون (مثل تماس شغلی، مقاربت جنسی و سوء مصرف داروهای تزریقی) و همچنین نتایج حاصل گروه شاهد در این مطالعه، می‌توان میزان بروز عفونت HCV در این گروه (بیماران تالاسمی) را معادل احتمال خطر بروز عفونت HCV ناشی از انتقال خون مکرر در دوره قبل از غربالگری با Anti-HCV Ab دانست.

انجام مطالعات بعدی روی بیمارانی که فقط پس از شروع غربالگری برای Anti-HCV Ab خون دریافت کرده‌اند و مقایسه آن با نتایج این مطالعه می‌تواند بیانگر میزان مؤثر بودن غربالگری با آزمایش Anti-HCV Ab در حذف خون‌های آلوده به HCV در شهر کرمان باشد.

در گروه تالاسمی ۴۵/۱٪ دختر و ۵۴/۹٪ پسر و در گروه شاهد ۳۹/۲٪ دختر و ۶۰/۸٪ پسر بودند که از نظر جنس هم اختلاف معنی دار نبود. در گروه تالاسمی آنتی بادی ضد هپاتیت C در ۲۴ نفر (۲۲/۴٪) مثبت بود، در حالی که هیچ کدام از افراد گروه شاهد دچار آلودگی نبودند و این اختلاف از نظر آماری کاملاً معنی دار است ( $\chi^2 = 24/83, P < 0/001$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی Anti-HCV Ab مثبت در ۱۰۷ بیمار

تالاسمی و ۱۰۷ نفر گروه شاهد در شهر کرمان

گروه‌ها Anti HCV-Ab	تالاسمی		شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مثبت	۲۴	۲۲/۴	۰	۰
منفی	۸۳	۷۷/۶	۱۰۷	۱۰۰
مجموع	۱۰۷	۱۰۰	۱۰۷	۱۰۰

ضمناً در گروه تالاسمی، در افرادی که دارای Anti-HCV Ab مثبت بودند (۲۴ نفر)، میانگین دفعات دریافت خون  $104 \pm 58/2$  با میانگین ۹۷ بار و در گروه منفی (۸۳ نفر)، میانگین دفعات دریافت خون  $85/3 \pm 50/6$  با میانگین ۸۱ بار بود که دو گروه از این نظر اختلاف معنی داری نداشتند ( $P = 0/126$ ). میانگین سن تشخیص تالاسمی در گروه مثبت ۲۴۹/۶ روز و در گروه منفی ۴۳۰/۸ روز بود که از این نظر اختلاف معنی دار نبود. میانگین سن شروع تزریق خون در گروه مثبت ۲۵۴/۶ روز و در گروه منفی ۴۴۳/۱ روز بود که از این نظر هم اختلاف معنی دار نبود.

### بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به نیاز مداوم بیماران تالاسمی مازور به خون‌گیری و با توجه به اینکه پس از کاهش شدید خطر انتقال هپاتیت B از راه انتقال خون، ویروس هپاتیت C مهمترین عامل قابل انتقال از این راه (قبل از شروع غربالگری برای anti-HCV Ab) می‌باشد، میزان شیوع آلودگی با ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمیک کرمان با بررسی عیار anti-HCV Ab مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۱۰۷ نفر بیمار تالاسمیک و ۱۰۷ کودک که به دلایل دیگری بستری شده بودند و سابقه تزریق خون نداشتند، به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند.

شیوع آلودگی با HCV در گروه تالاسمی ۲۲/۴٪ (۲۴ نفر) و در گروه شاهد صفر بود که از نظر آماری اختلاف کاملاً معنی دار

## سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که هزینه

اجرای این طرح تحقیقاتی را تأمین نموده است و از آقای دکتر امین اسنوار که در مراحل اجرایی طرح همکاری نموده‌اند، صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

## Summary

Prevalence of Hepatitis C among Thalassemic Patients Referring to Kerman University of Medical Sciences Hospital No.1 in 1996

AA. Vahidi, MD.<sup>1</sup>; A. Taheri, MD.<sup>2</sup> and Y. Nikian, MSPH<sup>3</sup>

1. Assistant Professor Of Pediatrics, 2. Resident of Pediatrics, 3. Assistant Professor of Biostatistics, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

*This prospective case-control study was carried out to evaluate the prevalence of positive cases of anti-HCV Ab in 107 thalassemic patients and 107 children without any previous history of blood transfusion as a control group. ELISA generation II was used for serologic investigation and then positive cases were confirmed by RIBA generation I. The average age of thalassemic patients was  $9.2 \pm 4.3$  years and those of control group was  $8.9 \pm 4.2$  years. 45.1% of the case group and 39.2% of the control group were female and 54.9% of the case group and 60.8% of the control group were male. Anti-HCV Ab was positive in 22.4% of the thalassemic patients while there was no positive case in the control group and the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). The average number of transfusions was  $104 \pm 58.2$  in anti-HCV Ab positive thalassemic patients and  $85.3 \pm 50.6$  in anti-HCV Ab negative patients and the difference was not statistically significant ( $P = 0.126$ ). According to the results of this study, the prevalence of contamination with HCV was zero in normal population of Kermanian children and 22.4% in thalassemic patients. Therefore screening of donated bloods for anti-HCV Ab in order to eliminate the contaminated bloods has a significant importance in preventing HCV transmission in highrisk group.*

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2000; 7(3): 110-114

**Key Words:** Thalassemia, Hepatitis C, Anti-HCV Ab, Blood transfusion

## منابع

۱. حق شناس، منصور؛ تالاسمی. دانشگاه علوم پزشکی شیراز، انتشارات کوشامهر، شیراز، ۱۳۷۶، ص ۱۲۷.
۲. شیرینی پور، محمد؛ بررسی نسبت موارد مثبت آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت C در اهدا کنندگان خون طی ۶ ماه دوم سال ۱۳۷۵ در شهرستان کرمان. پایان‌نامه دکترای عمومی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۵.
۳. نوبخت حقیقی، علی؛ شیوع هپاتیت C و عوامل خطر ابتلای آن در بیماران همودیالیزی بیمارستان‌های منتخب شهر تهران. مجله پژوهنده، ۱۳۷۶، شماره ۵، ص ۱۷-۱۳.
۴. وحیدی، علی‌اصغر و احمدی، اکبر؛ بررسی شیوع هپاتیت B در بیماران تالاسمیک شهر کرمان. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۶، سال چهارم، شماره ۳، ص ۱۲۴-۱۲۰.

5. Bahakim H, Bakir TMF, Arif M and Ramia S. Hepatitis C virus antibodies in high-risk Saudi groups. *Vox Sang* 1991; 60(3): 162-164.
6. Blumberg BS and London WT. Hepatitis B virus and prevention of primary hepatocellular carcinoma. *N engl J Med* 1981; 304(13): 782-784
7. Ebeling F, Naukkarinen R and Leikola J. Recombinant immunoblast assay for hepatitis C antibody as a predictor of infectivity. *Lancet* 1990; 335(8695): 982-983.
8. El Gohary A, Hassand A, Nooman Z, et al. High prevalence of hepatitis C virus among urban and rural population groups in Egypt. *Acta Trop* 1995; 59(2): 155-161.
9. Jonas MM, Zilleruelo GE, Larue SI, Abitbol C, Strauss J and Lu Y. Hepatitis C infection in a Pediatric dialysis population. *Pediatrics* 1992; 89(4): 707-709.
10. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A, non B hepatitis. *science* 1989; 244(4902): 362-364.
11. Makris M, prestom FE, Tiger DR, et al. Hepatitis C antibody and chronic liver disease in hemophilia. *Lancet* 1990; 335(8698): 1117-1119.
12. Masera G, Jean G, Gazzola G and Novakova M. Role of chronic hepatitis in development of thalassemic liver disease. *Arch Dis Child* 1976; 51(9): 680-685.
13. Matsuoka S, Tatara K, Hayabuchi Y, Nii M, Mori K and Kuroda Y. Post-Transfusion chronic hepatitis C in children. *J Pediatr Child Health* 1994; 30(6): 544-546.
14. Nakatsuji Y, Matsumoto A, Tanaka E, et al. Detection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems: first and second generation ELISA, second generation recombinant immunoblast assay and nested polymerase chain reaction analysis. *Hepatology* 1992; 16(2): 300-305.
15. Ngatchu T, Stroffolini T, Rapicetta M, Chionne P, Lantum D and Chiaramonte M. Sero prevalence of Anti-HCV in an urban child population: A pilot survey in a developing area, Cameroon. *J Trop Med Hyg* 1992; 95(1): 57-61.
16. Sakamoto N, Enomoto N, Maruma F and Sato C. Prevalence of hepatitis C virus infection among long-term dialysis patients: detection of hepatitis C virus RNA in plasma. *J Med Virol* 1993; 39(1): 11-15.
17. Schlipkoter U, Gladziwa V, Cholmakov K, et al. Prevalence of hepatitis C virus infections in dialysis patients and their contacts using a second generation enzymed-linked immunosorbant assay. *Med Microbiol Immunol* 1992; 181(3): 173-180.
18. Tanaka E, Kiyosawa K, Sodeyama T, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese school children: Comparison with adult blood donors. *Am J trop Med Hyg* 1992; 46(4): 460-464.
19. Timan Is, Latu J, Aulia D and Moeslichan S. Hepatitis C among blood donors in Jakarta. *Southeast Asian J Trop Med public Health* 1993; 24(suppl1): 278-279.
20. Wang YJ, Lee SD, Hwang SJ, et al. Incidence of post-transfusion hepatitis before and after screening for hepatitis C virus antibody. *Vox Sang* 1994; 67(2): 187-190.
21. Wonke B, Hoffbrond AV, Brown D and Dusheiko G. Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassemia major. *J Clin Pathol* 1990; 43(8): 638-640.