

# بررسی اثر درمانی آلفا اینترفرون نوع 2a (رفرون) روی بیماران مبتلا به هپاتیت

## مزمّن C

### چکیده

۲۰۰ میلیون نفر در جهان و حدود ۲۱۰ هزار نفر در ایران مبتلا به هپاتیت مزمن C هستند. این بیماری یکی از علل اصلی ابتلا و مرگ و میر ناشی از بیماریهای کبدی است تا چندی پیش اینترفرون آلفا، درمان انتخابی این بیماری بود. اما امروزه درمان ترکیبی اینترفرون و ریبویرین، مؤثرتر شناخته شده است. این مطالعه جهت بررسی اثر این دارو بر بیماران ایرانی و پیش‌بینی پاسخ به درمان در آنها، صورت گرفته است. این مطالعه نیمه تجربی روی ۳۳ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C انجام شد که طی آن، بیماران تحت رژیم منفرد اینترفرون آلفا (نوع ۲)، سه میلیون واحد، ۳ بار در هفته و به مدت ۱۲ ماه به صورت زیرجلدی قرار گرفتند. AST، ALT، آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین تام و مستقیم در ابتدای مطالعه، هفته دوم و سپس تا آخر مطالعه ماهی یک نوبت بررسی شدند. HCV-RNA و بیوپسی کبد نیز در ابتدا و انتهای مطالعه بررسی گردید. تستهای  $\chi^2$ ،  $t$ ، ANOVA، ضریبهای همبستگی و مدل‌های رگرسیونی در تجزیه و تحلیل اطلاعات به کار گرفته شدند. براساس نتایج به دست آمده ۸۲/۷٪ افراد تحصیلات زیر دیپلم داشتند. با پیشرفت درمان میزان ALT، AST و آلکالن فسفاتاز، کاهش معنی‌داری به زیر سطح طبیعی خود پیدا کردند ( $P=0/0005$ ،  $P=0/001$ ،  $P=0/0005$ ). طبیعی شدن آنزیمهای کبدی و بیلی‌روبین ۲ تا ۴ ماه پس از درمان صورت گرفت و زمان اولین افزایش دوباره آنزیمها در ۶ ماه اول پس از شروع درمان و درحین درمان بود. از نظر بیوشیمیایی ۸۶/۷٪ به درمان پاسخ دادند. تعداد افراد دارای HCV-RNA منفی، در انتهای مطالعه بیشتر بود که این اختلاف معنی‌دار بوده است ( $P<0/001$ ) میانگین نمره بیوپسی نیز کاهش معنی‌داری داشت ( $P=0/03$ ). اینترفرون باعث کاهش پیشرفت بیماری کبدی، کارسینوم هپاتوسلولار، نیاز به پیوند کبد و احتمالاً مرگ می‌شود. دوز کلی اینترفرون مهمتر از دوز هفتگی یا مدت درمان است. انتخاب بیمارانی که شانس پاسخ دادن آنها به درمان بالا است باید به جای درمان همه بیماران صورت گیرد. در این مطالعه میزان پاسخ بیوشیمیایی به درمان بسیار بالا و کاملاً قابل قبول بود و مدل‌های معنی‌دار به دست آمده در این مطالعه نیز جهت پیشگویی زمان پاسخ به درمان و افزایش مجدد آنزیمها در حین درمان؛ کارآمد، ارزان، آسان و در دسترس بوده است. براساس نتایج این طرح اطلاع‌رسانی در زمینه هپاتیت مزمن C به بیماران و پزشکان ضروری می‌باشد.

\*دکتر سید مؤید علویان I

دکتر علی کبیر II

دکتر علی هاشمی III

کلیدواژه‌ها: ۱- اینترفرون آلفا ۲- رفرון ۳- هپاتیت C

### مقدمه

هپاتیت مزمن C در حال حاضر، ۲۰۰ میلیون نفر را در جهان گرفتار کرده است (۱). این بیماری یکی از علل اصلی ابتلا و مرگ و میر ناشی از بیماریهای کبدی (۲) و شایعترین علت بیماری کبدی مزمن، سیروز و سرطان سلول کبدی می‌باشد (۳). بیماران، دچار طیف وسیعی از علائم شامل بالا رفتن

بخشی از این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر علی هاشمی جهت دریافت مدرک دکترای عمومی به راهنمایی دکتر علی صارمی و مشاوره دکتر مؤید علویان ۱۳۸۰. همچنین این مقاله در اولین سمینار سراسری دانشجویان علوم پزشکی کشور در تبریز سال ۱۳۸۱ و در سمینار بازآموزی هپاتیت تشخیصی، پیشگیری و درمان در بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۸۱ ارائه شده است.

(I) دانشیار و فوق تخصص گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیه...، مرکز هپاتیت تهران، خیابان وصال شیرازی، تهران (\*مؤلف مسئول).  
(II) پزشک عمومی، عضو کمیته پژوهشی دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران و مرکز هپاتیت تهران.  
(III) پزشک عمومی، عضو مرکز هپاتیت تهران.

آنزیمهای کبدی و سیروز تا بیماری کبدی کاملاً پیشرفته و کانسر می‌شوند(۴).

لازم به ذکر است که تنها  $\frac{1}{3}$  از افراد دچار عفونت با HCV دچار علائم و مشکلات می‌شوند و سایر بیماران علامت واضحی ندارند(۵).

هیپاتیت C حاد می‌تواند بدون علامت باشد اما اغلب باعث هیپاتیت C مزمن می‌گردد که علائم آن ممکن است تا چندین دهه بعد بروز نکند(۴).

اینترفرون آلفا یک سیتوکین با خواص تحریک سیستم ایمنی و ضد ویروسی است که کاهش محسوسی در پیشرفت بیماری کبد، نیاز به پیوند کبد، کانسر هپاتوسلولار و مرگ ایجاد می‌کند.

تا چندی پیش این دارو درمان انتخابی هیپاتیت مزمن C بود(۶و۱) که اثربخشی آن توسط کارآزمایی‌های بالینی متعدد و متآنالیزهایی در این زمینه اثبات شده بود(۷-۱۰).

با وجود این تنها در ۱۵-۱۰٪ موارد، درمان منفرد با اینترفرون آلفا، موفق بوده و منجر به پاسخ پایدار ویروسی می‌شود.

درمان ترکیبی اینترفرون آلفا و ریبویرین، میزان پاسخ پایدار را به ۴۰٪ افزایش می‌دهد(۱، ۶، ۱۱ و ۱۲). این درمان ترکیبی، از درمان منفرد اینترفرون آلفا در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن C که بعد از درمان استاندارد با اینترفرون دچار عود می‌شوند مؤثرتر و در بیماران مقاوم به درمان، کم‌اثرتر است(۱۳).

در زمان انجام این طرح (سال ۱۳۷۷) در افرادی که برای اولین بار به عنوان مورد مبتلا به هیپاتیت مزمن C شناخته شده و تحت درمان نهایی قرار می‌گرفتند، هنوز اثربخشی بهتر درمان ترکیبی اینترفرون و ریبویرین ثابت نشده بود.

علاوه بر آن ریبویرین نیز در آن زمان در دسترس نبود. لذا در کارآزمایی حاضر به بررسی اثر

اینترفرون آلفا روی بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن C پرداخته شد.

در ایران ۱۲-۰/۳٪ به هیپاتیت مزمن C مبتلا هستند(۱۴) و هیپاتیت C در حال حاضر، مهمترین و شایعترین علت هیپاتیت مزمن و سیروز کبدی در بیماران ایرانی مبتلا به هموفیلی(۱۵ و ۱۶)، تالاسمی(۱۷) و نارسایی کلیه(۱۵) محسوب می‌گردد.

در این مطالعه، پاسخ پایانی درمان به معنی طبیعی شدن سطح آمینوترانسفراز یا منفی شدن HCV-RNA توسط RT-PCR یا وجود هر دوی آنها، در پایان درمان بود. در حالی که درمان پایدار به منظور سطوح طبیعی آمینوترانسفراز بطور پایدار یا HCV-RNA منفی توسط RT-PCR یا هر دوی آنها، ۶ ماه پس از پایان درمان بوده است(۶ و ۷).

با توجه به شیوع این بیماری در کشور ما و مشکلات خاص فردی و اجتماعی حاصل از آن و نداشتن گزارش مدون درمانی در ایران روی این بیماران، ما بر آن شدیم تا تعدادی از مبتلایان به این بیماری را تحت درمان ۱ ساله با اینترفرون آلفا قرار داده و نتایج حاصل از آن را مانند علائم بالینی، تأثیر بر آنزیمهای کبدی، تغییر وضعیت بافت کبدی (براساس بیوپسی)، HCV-RNA موجود در خون افراد و پیش‌بینی پاسخ به درمان و سیر مقادیر آنزیمی در این افراد را گزارش کنیم تا حرکت مثبتی در جهت درمان بیماران هیپاتیت C در ایران باشد.

### روش بررسی

این مطالعه نیمه تجربی (Quasi experimental) روی مراجعه کنندگان به درمانگاه هیپاتیت سازمان انتقال خون ایران و بیمارستان بقیه...الاعظم (عج) از فروردین ۱۳۷۷ تا پایان اسفندماه ۱۳۷۸ که به هیپاتیت مزمن C مبتلا بودند، صورت گرفت.

نمونه‌گیری به روش غیراحتمالی آسان (Convenience) انجام شد و حجم نمونه با پیش فرض  $a=0/05$ ،  $p=0/05$  (نسبت پاسخ به درمان)،  $d=0/18$  SD (دقت مورد نظر در

خارش، تب و لرز، دردهای عضلانی، زردی، سردرد، ریزش مو، اریتم و خارش در محل تزریق، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، دردشکم، اختلالات خلقی بررسی می‌شدند.

پس از پایان درمان نیز تستهای عملکرد کبدی و HCV-RNA بررسی و در صورت تمایل افراد بیوپسی کبد صورت می‌گرفت.

نمره بیوپسی توسط سیستم knodell محاسبه می‌شد که محدوده آن صفر تا ۲۴ می‌باشد.

۳ ماه پس از شروع درمان، ALT بررسی می‌گردید و در صورت بالا بودن آن درمان قطع می‌شد.

متغیرهای زمینه‌ای مورد بررسی شامل، سن، جنس، وزن، وضعیت تأهل، شغل، میزان تحصیلات، نحوه آگاهی از مثبت بودن آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت C (HCV Ab)، سابقه ترانسفیوژن، انجام حجامت، خالکوبی، پیوند، آندوسکوپی، همودیالیز، خدمات دندانپزشکی، جراحی، وجود سابقه شخصی یا خانوادگی یرقان، فرورفتن اتفاقی سوزن، تماس جنسی مشکوک، مصرف الکل، اعتیاد، سابقه حضور در جبهه و زخمی شدن، سابقه اهدای خون، بیماری زمینه‌ای و داروهای مصرفی بودند.

در این مطالعه منظور از پاسخ پایان درمان، طبیعی شدن سطح متغیر مورد نظر از نظر بیوشیمیایی بوده است.

در تجزیه و تحلیل اطلاعات از شاخصهای آماری میانگین (M-Estimator) و انحراف معیار آن، میانه، نسبت، تستهای آماری  $t$ ،  $\chi^2$ ، Repeated ANOVA، Proportion difference، Mean difference و ضریبهای همبستگی Pearson، Kendall، Eta و جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان، از مدل‌های رگرسیونی Linear and logistic Regression به کمک نرم‌افزار آماری SPSS و EPI استفاده شد.

هر طرف (p) و براساس فرمول برآورد یک نسبت، ۳۰ نفر به دست آمد. با پیش فرض نمونه‌های از دست رفته (Loss) معادل ۱۰٪، در نهایت ۳۳ نفر تحت بررسی قرار گرفتند.

افرادی که مبتلا به بیماری تیروئید تحت بالینی (subclinical)، سیروز جبران نشده ثانویه به هپاتیت C، سطح طبیعی آمینوترانسفرازهای سرمی، افسردگی شدید، سندرم عصبی-روانی، بیماری خودایمنی کنترل نشده (آرتريت روماتوئید و پسوریازیس)، اعتیاد فعلی به مواد مخدر و الکل بودند و پلاکت زیر ۷۵ هزار یا نوتروپنی زیر ۱۰۰۰ داشتند و نیز دریافت کنندگان داروهای سرکوب کننده ایمنی وارد مطالعه نمی‌شدند (۱۸ و ۱۹).

به علت ناشناخته بودن اثرات اینترفرون روی جنین (۲۰) افراد حامله نیز وارد مطالعه نشدند.

وجود هریک از این شرایط در حین مطالعه باعث خروج افراد از مطالعه می‌گردید.

قبل از شروع درمان؛ بیوپسی کبد، تستهای عملکرد کبدی (ALT، AST، PT، بیلی‌روبین تام و مستقیم، آلبومین و آلکالن فسفاتاز)، وجود HCV-RNA توسط RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)، فرمول شمارش کامل خون و پلاکت، اندازه‌گیری TSH، T4، T3، آنتی‌بادی ضد هسته (ANA) و قندخون جهت رد بیماریهای زمینه‌ای صورت می‌گرفت.

پس از آن درمان با سه میلیون واحد اینترفرون آلفا از نوع ۲a به صورت زیر جلدی، ۳ بار در هفته، به مدت ۱۲ ماه صورت گرفت.

هفته دوم درمان و سپس همراه تستهای عملکرد کبدی تکرار می‌شد. سطح طبیعی ALT، AST، آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین تام و مستقیم به ترتیب ۴۰، ۴۵، ۱۴۰، ۱ و ۰/۲۵ در نظر گرفته شد.

ابتدای درمان و سپس در ماههای سوم، ششم و آخر درمان، علائم و نشانه‌های بالینی شامل خستگی، ضعف،

دامنه اطمینان در تمامی موارد ۹۵٪ در نظر گرفته شد و در تمام مراحل تحقیق، اصول اعلامیه هلسینکی رعایت گردید.

**نتایج**

از ۳۳ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C، ۱ نفر به علت افسردگی، ۱ نفر به علت افزایش بیش از حد آنزیمهای کبدی و ۱ نفر به علت مشکلات خانوادگی از طرح خارج شدند. ۳۰ نفر تحت درمان قرار گرفتند که ۲۷ نفر (۹۰٪) مرد بودند.

میانگین سنی افراد مورد پژوهش ۳۵/۳۶ (۳۹/۲۱-۳۱/۵۱) سال و توزیع آن طبیعی بود. بیماران محدوده سنی ۹ تا ۵۸ سال داشتند و همه ایرانی و سفید پوست بودند.

میانگین وزن افراد در ابتدای مطالعه (۷۷/۳۴-۶۹/۳۲) و در انتهای مطالعه (۷۲/۰۹-۶۲/۸) بود که این کاهش وزن با پیشرفت درمان، معنی دار بود (P=۰/۰۰۴).

۲۱ نفر (۷۵٪) متاهل، ۱۲ نفر (۴۴/۴٪) کارمند، ۶ نفر (۲۲/۲٪) کارگر، ۱۲ نفر (۴۱/۴٪) دارای سابقه تزریق خون، ۵ نفر (۱۷/۲٪) دارای خالکوبی، ۴ نفر (۱۳/۸٪) دارای سابقه حجامت، ۱ نفر (۳/۴٪) سابقه پیوند، ۶ نفر (۲۰/۷٪)

سابقه زردی، ۱ نفر (۳/۴٪) سابقه زردی در مادر، ۵ نفر (۱۷/۲٪) سابقه زردی در خانواده، ۱۰ نفر (۳۵/۷٪) سابقه اندوسکوپی، ۳ نفر (۱۰/۳٪) سابقه فرورفتن اتفاقی سوزن، ۶ نفر (۲۸/۶٪) سابقه تماس جنسی با فردی غیر از همسر، ۲۵ نفر (۸۹/۳٪) سابقه خدمات دندانپزشکی، ۱۱ نفر (۳۷/۹٪) مصرف الکل، ۱۸ نفر (۶۲/۱٪) سابقه جراحی، ۷ نفر (۲۵٪) اعتیاد به مواد مخدر، ۷ نفر (۲۴/۱٪) سابقه زخمی شدن در جبهه، ۲۲ نفر (۷۵/۹٪) سابقه اهدای خون، ۱۱ نفر (۳۷/۹٪) بیماریهای زمینه‌ای دیگر و ۱۲ نفر (۴۱/۴٪) مصرف قبلی داروهای طبی را داشتند.

۲۴ نفر (۸۲/۷٪) تحصیلات آنها زیر دیپلم بود. ۲۱ نفر (۷۲/۴٪) به دنبال اهدای خون، ۷ نفر (۲۴/۲٪) به دنبال آزمایشهای بیماریابی و ۱ نفر (۳/۴٪) به دنبال زردی از مثبت شدن آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت C در خون خود مطلع شده بودند.

هیچ یک از افراد سابقه‌ای از همودیالیز را بیان نکردند. میانگین سطح خونی ALT، AST و آلکالن فسفاتاز در طول مطالعه کاهش معنی‌داری در ماه ۱۲ و ۶ نسبت به ابتدای مطالعه داشت.

این کاهش در مورد بیلی‌روبین تام و مستقیم معنی‌دار نبود (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱- میانگین سطح خونی ALT، AST، آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین تام و مستقیم در ابتدا، ۶ و ۱۲ ماه پس از درمان و سطح معنی‌داری اختلاف این سه مقدار**

| p             | ۱۲ ماه پس از درمان<br>(انتهای درمان) | ۶ ماه پس از درمان      | ابتدای درمان           | زمان اندازه‌گیری<br>ماده اندازه‌گیری شده |
|---------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|--|
| ۰/۰۰۰۰۵       | ۲۷/۱۵ (۲۳/۰۹-۳۱/۲۲)                  | ۳۳/۸۸ (۲۸-۳۹/۷۷)       | ۶۹/۳۷ (۴۵/۸۲-۹۲/۹۱)    | AST                                      |
| ۰/۰۰۰۰۵       | ۲۷/۶۲ (۲۲/۰۴-۳۳/۱۹)                  | ۳۵/۳۵ (۲۵/۵۱-۴۵/۱۸)    | ۱۲۳/۶۵ (۵۷/۴۲-۱۸۹/۸۸)  | ALT                                      |
| ۰/۰۰۰۱        | ۱۲۸/۸۱ (۱۱۱/۳۱-۱۴۶/۳۱)               | ۱۲۴/۱۵ (۱۰۳/۲۸-۱۴۵/۰۲) | ۱۸۰/۱۹ (۱۴۹/۵۷-۲۱۰/۸۱) | آلکالن فسفاتاز                           |
| معنی‌دار نبود | ۰/۸۵ (۰/۶۳-۱/۰۱)                     | ۰/۸۲ (۰/۶۸-۰/۹۶)       | ۱/۰۲ (۰/۷۲-۱/۳۳)       | بیلی‌روبین تام                           |
| معنی‌دار نبود | ۰/۲۶ (۰/۲۱-۰/۳۱)                     | ۰/۳ (۰/۲-۰/۴)          | ۰/۴۲ (۰/۲۶-۰/۵۷)       | بیلی‌روبین مستقیم                        |

تحت درمان در جدول شماره ۳ آورده شده است. افزایش ALT و AST حداقل ۱ بار و حداکثر به ترتیب ۲ و ۳ بار در طی ۱۲ ماه درمان، در افراد دیده شد.

جدول شماره ۲ اولین زمانی که مقادیر آنزیمهای مختلف به سطح طبیعی رسیده بود را نشان می‌دهد.

زمان اولین افزایش مجدد آنزیمهای کبدی (ALT، AST و آلکالن فسفاتاز) بیلی‌روبین تام و مستقیم در افراد

جدول شماره ۲- زمان طبیعی شدن ALT، AST، آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین تام و مستقیم پس از شروع درمان

| بیلی‌روبین مستقیم | بیلی‌روبین فسفاتاز | آلکالن فسفاتاز | ALT  | AST  |  |
|-------------------|--------------------|----------------|------|------|--|
| ۳                 | ۱۵                 | ۹              | ۹    | ۸    | تعداد افرادی که مقادیر فوق در طی ۱۲ ماه در آنها در حد طبیعی مانده‌اند(نفر) |
| ۲/۵۸              | ۳/۴۷               | ۲/۸۴           | ۲/۲۹ | ۳/۴۸ | میانگین اولین زمان پاسخ به درمان(ماه)                                      |
| ۱                 | ۲                  | ۲              | ۱    | ۳    | میانه اولین زمان پاسخ به درمان(ماه)  |
| ۰/۵               | ۰/۵                | ۰/۵            | ۰/۵  | ۰/۵  | کمترین زمان پاسخ به درمان  |
| ۱۲                | ۱۲                 | ۱۰             | ۱۰   | ۱۱   | بیشترین زمان پاسخ به درمان   |

جدول شماره ۳- زمان اولین افزایش مجدد ALT، AST، آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین تام و مستقیم پس از شروع درمان

| بیلی‌روبین مستقیم | بیلی‌روبین تام | آلکالن فسفاتاز | ALT  | AST   |  |
|-------------------|----------------|----------------|------|-------|--|
| ۱۰                | ۲۲             | ۱۴             | ۱۳   | ۱۳    | تعداد مواردی که افزایش مجدد آنزیمی در آنها اصلاً دیده نشد(نفر) |
| ۵/۴۷              | ۴/۸۸           | ۴/۴۳           | ۵/۸۰ | ۶/۰۹  | میانگین اولین زمان افزایش مجدد آنزیمی(ماه)                     |
| ۵                 | ۴              | ۴              | ۵    | ۵     | میانه اولین زمان افزایش مجدد آنزیمی(ماه)                       |
| ۱                 | ۱              | ۱              | ۲    | ۰/۵   | کمترین زمان شروع اولین افزایش مجدد آنزیمی(ماه)                 |
| ۱۲                | ۱۰             | ۹              | ۱۲   | ۱۲    | بیشترین زمان شروع اولین افزایش مجدد آنزیمی(ماه)                |
| ۵۶/۶۷             | ۲۶/۶۷          | ۴۶/۶۷          | ۵۰   | ۵۶/۶۷ | درصد افراد دچار افزایش مجدد آنزیمی                             |

در حالی که در ابتدای مطالعه تمام افراد HCV-RNA مثبت داشتند، در انتهای مطالعه، ۱۰ نفر (۵۸/۸٪) HCV-RNA آنها مثبت و ۷ نفر (۴۱/۲٪) HCV-RNA آنها منفی بود که این کاهش معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ).

میانگین نمره بیوپسی ۲۵ نفری که در ابتدای مطالعه به انجام بیوپسی رضایت دادند (۶/۶۳-۹/۷۶) و میانگین نمره بیوپسی ۱۵ نفری که در انتهای مطالعه به انجام بیوپسی رضایت دادند (۵/۱۴-۳/۹۸) بود که این اختلاف، معنی‌دار بود ( $P = 0.03$ ). در ۱۳ نفری که در هر دو نوبت، بیوپسی کبد برای آنها انجام شد، نمره بیوپسی ابتدا و انتهای مطالعه به ترتیب (۶/۶۱-۷/۶۹) و (۷/۱۵-۳/۸۶) بود که این کاهش نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0.00001$ ). میزان وجود علائم و نشانه‌های بالینی افراد مورد بررسی در اغلب موارد، کاهش تدریجی، بخصوص از ماه سوم به بعد را نشان داد اما این کاهش در اغلب موارد معنی‌دار نبود. کاهش اختلالات خلقی از ۱۹/۲٪ در ابتدای مطالعه به ۱۵٪ در انتها معنی‌دار بود ( $P = 0.001$ ).

بجز بی‌اشتهایی که در ماه ۱۲ بیشترین میزان (۲۵٪) و نیز خستگی (Fatigue) که در ماه ۶ کمترین مقدار خود را (۳۶/۴٪) داشت، سایر علائم در ماه ۱۲ کمترین مقدار خود را داشتند. سایر موارد قابل توجه، وجود زردی (icter) فقط در ماه ۱۲ (در ۱۱/۱٪ افراد) و عدم وجود آن در سایر ماهها و نیز نبودن تهوع (Nausea) در ماه ۱۲ در هیچ یک از افراد (در ابتدای مطالعه در ۷/۱٪ افراد دیده شده بود) بود که این اختلالات نیز معنی‌دار نبودند.

به هر حال الگوی غالب تغییر علائم به صورت افزایش در ۳ ماهه اول و کاهش بعد از ماه سوم (حتی کمتر از

بطور کلی تعداد افرادی که در طول ۱۲ ماه درمان، مقادیر ALT، AST و آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین تام و مستقیم در آنها به سطح طبیعی نرسید به ترتیب صفر، ۲، ۲، صفر و ۳ نفر بوده است.

درصد پاسخ از نظر طبیعی بودن سطح آنزیمهای AST (یا آسپاراتات آمینوترانسفراز)، ALT (یا آلانین آمینوترانسفراز)، آلکالن فسفاتاز و نیز طبیعی بودن مقدار بیلی‌روبین تام و مستقیم هنگام خروج از مطالعه (در ماه ۱۲) به ترتیب ۸۰٪ (۲۴ نفر)، ۷۳/۳٪ (۲۲ نفر) و ۸۶/۷٪ (۲۶ نفر) و ۶۰٪ (۱۸ نفر) بود.

با در نظر گرفتن این معیار که حداقل ۲ آنزیم از ۳ آنزیم کبدی فوق یا ۳ مورد از ۵ مورد فوق هنگام خروج از مطالعه طبیعی باشد، در هر دو حالت ۲۶ نفر (۸۶/۷٪) به درمان پاسخ داده و ۴ نفر (۱۳/۳٪) به درمان پاسخ نداده بودند.

درصد طبیعی شدن ALT در پایان درمان ۸۰٪ (۲۴ نفر) بود که ۹۱/۶۸٪ آنها (۷۷/۳۴٪ کل افراد) در ۳ ماهه اول به درمان پاسخ داده بودند. جهت پیش‌بینی وضعیت افراد طی درمان ۱۲ ماهه با سه میلیون واحد اینترفرون آلفا از نوع ۲۸، ۳ بار در هفته به صورت زیر جلدی، مدل‌های رگرسیونی زیر به دست آمد (جدول شماره ۴). جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان مدل معنی‌داری به دست نیامد.

مدل شماره ۱؛ نشان دهنده میانگین اولین زمان طبیعی شدن ALT، AST و آلکالن فسفاتاز و مدل شماره ۲؛ نشان دهنده میانگین اولین زمان افزایش مجدد ALT، AST و آلکالن فسفاتاز از حد طبیعی خود می‌باشد.

جدول شماره ۴- مدل‌های پیش‌بینی کننده اولین زمان طبیعی شدن و افزایش مجدد آنزیمی از نظر ALT، AST، آلکالن فسفاتاز (به ترتیب مدل‌های

۱ و ۲) همراه با ضریب تعیین مدل و سطح معنی‌داری متغیرها و مدلها

| Model           | Sig    | R-Square | Sig    | SE    | B       | مدل |
|-----------------|--------|----------|--------|-------|---------|-----|
| Constant        | <0.001 | 0.701    | 0.6    | 0.486 | 0.260   | ۱   |
| AST ماه دوم     |        |          | <0.001 | 0.009 | 0.6395  |     |
| Constant        | 0.031  | 0.995    | 0.011  | 0.204 | 11.455  | ۲   |
| فسفاتاز ماه سوم |        |          | 0.031  | 0.002 | -0.0404 |     |

می‌رسد. اما بعضی از مطالعات معتقدند که اینترفرون باعث کاهش میزان مرگ و میر نمی‌شود (۲۴ و ۲۵).

در این مطالعه هیچ ارتباطی بین سطح ترانس آمیناز قبل از درمان و پاسخ به درمان دیده نشد که در مطالعات دیگر نیز نتیجه مشابهی به دست آمده است (۲۶-۲۸).

از نظر کمی، با توجه به کاهش میانگین آنزیمهای کبدی می‌توان اثر مثبت آلفا اینترفرون (نوع ۲a) با رژیم درمانی سه میلیون واحد به صورت زیرجلدی، ۳ بار در هفته، به مدت ۱۲ ماه را بیان کرد.

همان‌طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود در ابتدای درمان مقدار این آنزیمها بالاتر از میزان طبیعی بوده است که در هر سه مورد (ALT، AST و آلکالین فسفاتاز) پس از ۶ ماه درمان میانگین آنها طبیعی شد و تا پایان درمان باقی ماند.

در رابطه با عوامل خطر، اغلب آنها سابقه خدمات دندانپزشکی، جراحی و اهدای خون داشتند که در این زمینه بررسی آگاهی، عملکرد و نگرش دندانپزشکان و جراحان و پرسنل پزشکی نسبت به راههای انتقال و پیشگیری از هپاتیت C ضروری به نظر می‌رسد تا در صورت نیاز در این زمینه، اطلاع‌رسانی لازم انجام شود.

زیادتر بودن سابقه اهدای خون در این افراد به این دلیل است که بیشترین راه آگاهی آنها از ابتلای خود، اهدای خون بوده است که این مطلب اهمیت بیش از پیش غربالگری خونهای اهدا شده را نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ای در سازمان انتقال خون ایران، از نظر تعیین ریسک فاکتورهای ابتلا به هپاتیت C، سابقه انتقال خون، تماس جنسی با فردی غیر از همسر و مراجعه به دندانپزشکی تجربی، حتی با وجود از بین رفتن اثر سایر عوامل تحت مطالعه، عوامل افزایش خطر مستقل برای عفونت HCV محسوب شدند (۱۸).

پایین بودن سطح تحصیلات این افراد موضوعی است که قابل توجه بوده و مورد انتظار نیز می‌باشد. همان‌طور که گفته شد اولین زمان پاسخ به درمان بیوشیمیایی بعد از ماه دوم و اولین زمان افزایش

ابتدای مطالعه) و ادامه سیر تدریجی کاهش علائم تا انتهای مطالعه بود.

به علت آنکه این کاهش معنی‌دار نبود، درصد و تعداد افراد دارای علائم فقط در ماه اول در جدول شماره ۵ آورده شده است.

پاسخ به درمان از نظر بیوشیمیایی، به وضعیت HCV-RNA و نمره بیوپسی ابتدا و انتهای مطالعه، بستگی نداشت.

جدول شماره ۵- درصد و تعداد افراد دارای علائم در ماه اول

| علائم و نشانه‌ها | درصد | تعداد |
|------------------|------|-------|
| ضعف (fatigue)    | ۴۱/۴ | ۱۲    |
| زردی             | ۰    | ۰     |
| خارش             | ۱۵/۴ | ۲     |
| تب و لرز         | ۱۰/۳ | ۳     |
| درد عضلانی       | ۳۱   | ۹     |
| سر درد           | ۲۱/۴ | ۶     |
| اختلالات خلقی    | ۱۹/۲ | ۵     |
| بی‌اشتهایی       | ۲۰/۷ | ۶     |
| تهوع و استفراغ   | ۷/۱  | ۲     |
| درد شکم          | ۱۰/۷ | ۳     |
| ریزش مو          | ۲۱/۴ | ۶     |

### بحث

هدف از درمان مبتلایان به هپاتیت مزمن C، طبیعی کردن ALT، منفی شدن HCV-RNA و بهبود بیوپسی کبدی است (۲۱ و ۲۲).

مشخصه درمان قطعی (Cure) منفی بودن HCV-RNA، ۶ ماه بعد از پایان درمان در افراد دارای ALT طبیعی می‌باشد. (پاسخ توأم بیوشیمیایی و ویروسی) چون میزان عود دیررس در این افراد ۱۰٪ است (۷).

از آنجائیکه درمان با اینترفرون باعث کاهش پیشرفت بیماری کبدی، پیشرفت کارسینوم هپاتوسلولار، نیاز به پیوند کبد و احتمالاً مرگ می‌شود (۱۱ و ۲۳)، درمان در افرادی که از نظر ویروسی بهبود نمی‌یابند نیز مؤثر به نظر

در مورد اولین زمان افزایش مجدد آنزیمهای کبدی(مدل شماره ۲) که طی ماه ۴ تا ۶ رخ داده بود متغیر پیشگویی کننده در ماه سوم(مدل شماره ۲) قابل محاسبه است که آن هم بیش از ۹۹٪ تغییرات متغیر وابسته را می‌تواند پیشگویی کند. به هر حال در دسترس بودن، سهولت و ارزانی اندازه‌گیری AST، آلکالن فسفاتاز از مزایای مدل‌های پیشنهادی در این مطالعه است که بر کاربردی بودن آن می‌افزاید.

درباره پیش‌بینی پاسخ به درمان در این مطالعه مدل معنی‌داری یافت نشد. مطالعات قبلی نیز، به این مطلب اشاره کرده‌اند که متغیر پیشگویی کننده دقیق و قابل اطمینانی در حین درمان با اینترفرون که در مشخص کردن نحوه و استراتژی درمانی سودمند باشد، هنوز در دسترس نیست(۷ و ۲۹).

در بعضی از منابع ذکر شده است که اگر بعد از ۳ ماه از شروع درمان، پاسخ بیوشیمیایی دیده نشد، امکان پاسخ به درمان کم است زیرا در ۹۰-۸۵٪ موارد پاسخ، در سه ماهه اول دیده می‌شود(۱۶).

در مطالعه حاضر این رقم ۹۱/۶۸٪ بود که از این نظر تفاوتی با مطالعاتی که در سایر نقاط جهان صورت گرفته است دیده نشد.

۸۶/۷٪ از افراد مورد مطالعه از نظر بیوشیمیایی به درمان پاسخ دادند و پاسخ به درمان از نظر بیوپسی و کاهش فیروز معنی‌دار بود. همچنین درصد افراد دارای HCV-RNA مثبت در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی‌داری داشت. بطورکلی اثر رژیم درمانی مورد استفاده در این پژوهش، از نظر بیوشیمیایی، بافت‌شناسی و ویروسی کاملاً مثبت ارزیابی شد.

در یک متآنالیز روی مطالعات کارآزمایی بالینی، میزان پاسخ بیوشیمیایی، پس از ۱۲ ماه درمان با اینترفرون آلفا، فقط ۲۸٪(۹) و در کتابهای مرجع تنها ۵۰٪(۱۹) نشان داده شد. در حالی که در این مطالعه بدون در نظر گرفتن HCV-RNA و فقط براساس آنزیمهای کبدی و بیلی‌روبین، این میزان ۸۶/۷٪ بود.

مجدد آنزیمها، بین ماه چهارم تا ششم بود. در این مورد زودتر طبیعی شدن و همچنین زودتر بالا رفتن مجدد ALT نسبت به AST نشان دهنده این است که ALT متغیر حساستری نسبت به AST می‌باشد. همچنین در مطالعات مختلف ALT متغیر دقیقتری در نظر گرفته می‌شود(۱۰-۶). افزایش دوباره آنزیمها در حین درمان (break through) که خود متغیری در جهت افزایش احتمال پاسخ به درمان است، در هیپاتیت B نشان دهنده گذر از فاز همانندسازی به فاز غیر همانندسازی می‌باشد.

بعضی معتقدند که این افزایش گذرا به علت اثر تحریکی IFN است اما در هیپاتیت C این افزایش وجود ندارد و به جای آن ALT با شیب تندی کاهش می‌یابد(۱۹).

در مطالعه ما اگرچه ALT در ماه دوازدهم و ششم کاهش یکنواختی را نسبت به ماه اول نشان داد اما در پیگیری ماهانه بیماران، افزایش مجدد آن نیز دیده شد.

مدلهای رگرسیونی به دست آمده نیز جهت پیش‌بینی اولین زمان پاسخ به درمان و اولین زمان افزایش مجدد آنزیمهای کبدی، معنی‌دار و AST ماه دوم در این میان مهمترین متغیرهای قابل استفاده در این پیش‌بینی بودند. ضریب تعیین مدلها، بالا و قابل قبول بود.

میزان این ضریب بیانگر آن است که چند درصد تغییرات متغیر وابسته توسط تغییرات متغیر(یا متغیرهای) مستقل قابل پیش‌بینی است که به عنوان مثال در مورد مدل شماره ۱، بیش از ۷۵٪ تغییرات متغیر میانگین اولین زمان طبیعی شدن AST، ALT و آلکالن فسفاتاز، فقط توسط تغییرات متغیر AST ماه دوم قابل پیش‌بینی می‌باشد که در این زمان هنوز پاسخ به درمان بیوشیمیایی دیده نشده است بنابراین مدلی بسیار کارآمد محسوب می‌گردد.



افراد مورد مطالعه به یکدیگر یا کم بودن حجم نمونه باشد یا اینکه این نمره در پیشگویی مؤثر نیست.

شایعترین علامت در افراد مورد مطالعه، ضعف (Fatigue) و از همه کمتر، زردی بود که در سایر منابع نیز چنین است. بطوری که خستگی در ۶۸٪ بیماران دیده شد و یرقان نادر بود (۱۹، ۳۲ و ۳۳).

عوارض اینترفرون (عوارض شبه آنفلونزا: تب، لرز، سردرد، دردهای عضلانی و مفصلی، تهوع، استفراغ و اسهال) بعد از چند ساعت از تجویز اینترفرون شروع می‌شود و با ادامه مصرف، بعد از چند هفته بیماران نسبت به آنها تحمل پیدا می‌کنند. این عوارض نیازی به قطع درمان ندارند (۱۹).

شاید علت عدم تغییر این علائم در طول این طرح به این علت باشد که فاصله بررسی بیماران از این نظر، هر سه ماه یک بار بوده است.

سایر عوارض شامل خستگی، ریزش مو، سرکوب مغز استخوان و اثرات روحی و روانی (افسردگی، تحریک‌پذیری، تغییرات شناختی و آپاتی) است که تنها در ۱۰-۵٪ موارد قطع دارو به علت وجود آنها می‌باشد (۱۹) که در این مطالعه، تنها یک مورد از ۳۳ مورد، دچار افسردگی شد که مجبور به قطع درمان وی شدیم و از این نظر نیز اختلافی بین مطالعه حاضر و مطالعات قبلی وجود ندارد.

در بیمارانی که ۳ ماه پس از شروع درمان پاسخ بیوشیمیایی در آنها مشاهده نمی‌شود (منفی شدن HCV-RNA و ALT بالا) درمان پایه قطع می‌شود (۲۱ و ۲۲).

در این طرح نیز بعد از ۳ ماه اگر ALT بالا بود درمان قطع می‌شد که تنها در یک مورد از ۳۳ مورد اولیه این مسئله مشاهده شد. علت قطع درمان در این افراد تشدید بیماری کبدی به علت واکنش خود ایمنی ناشی از اینترفرون بود (۳۴).

انجام HCV-RNA در ماه سوم علاوه بر ماههای اول و آخر، به علت عدم همکاری بیماران و دوری آزمایشگاه مربوطه، مقدور نبود. لذا این مطالعه تنها روی یک گروه،

در این مطالعه به علت نبودن امکانات و تسهیلات، نوع و گونه ویروس در افراد مورد بررسی مشخص نشد که خود در احتمال پاسخ به درمان کاملاً مؤثر است و شاید یکی از علل بالاتر بودن پاسخ به درمان این باشد که افراد مورد بررسی بیشتر مبتلا به ویروس دارای ژنوتیپ ۲ یا ۳ بوده‌اند که بهتر به درمان جواب می‌دهند و یا اینکه سایر عواملی که باعث بهبود پاسخ به درمان می‌شوند در آن مطالعات کمتر وجود داشته‌اند.

سایر متغیرهایی که باعث افزایش پاسخ به درمان می‌شوند عبارتند از: سن کمتر از ۳۰ سال، جنس زن، توده بدنی کمتر، سطوح کمتر HCV-RNA، آنزیمهای کبدی بالا، نبودن فیبروز یا سیروز، از بین رفتن سطح قابل مشخص کردن HCV-RNA طی ماههای اولیه شروع درمان، مقدار پایین فریتین سرم یا آهن کبد (۶، ۷ و ۱۹).

لازم به ذکر است که هیچ یک از این فاکتورها قادر به پیش‌بینی پاسخ به درمان، به صورت صحیح و مداوم نیستند (۶، ۲۷ و ۳۰). همچنین پاسخ درمانی پایدار به علت عدم همکاری بیماران (عدم مراجعه پس از درمان ۱۲ ماهه) سنجیده نشد که جهت طرحهای آینده، پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای در این زمینه که در اغلب بیماران عود در طی ۶ ماه اول بعد از درمان رخ می‌دهد، صورت گیرد.

این مطالعه بیان می‌کند ۸۰٪ کسانی که به درمان ابتدایی با اینترفرون پاسخ می‌دهند، دچار عود می‌شوند (۲۱) در مطالعه ما این بررسی میسر نشد. به علت نامشخص بودن نسبت پاسخ به درمان در ایران، در محاسبه حجم نمونه، نسبت پاسخ به درمان ۵۰٪ در نظر گرفته شد تا حداکثر دقت به دست آید.

مطالعات متعدد بیان کرده‌اند که نمره فیبروز بر اساس سیستم نمره‌دهی Knodell، بهترین متغیر جهت پیشگویی پاسخ به درمان با اینترفرون است (۲۷ و ۳۰) که علت استفاده از این سیستم نمره‌دهی در این مطالعه نیز همین مطلب بوده است. اما در این مطالعه نمره بیوپسی در مدل‌های پیشگویی کننده وارد نشد که شاید علت آن نزدیک بودن نمره بیوپسی

۲- افراد دارای ALT طبیعی از نظر بافت‌شناسی، اغلب بیماری خفیفی داشته و ممکن است هرگز به سمت فیبروز پیشرفت نکنند.

اغلب مطالعات نیز پیشنهاد می‌کنند که بیماران دچار عفونت مزمن با ویروس هپاتیت C که سطح ترانس آمیناز آنها حداقل به مدت ۶ ماه،  $1/5$  تا ۲ برابر میزان طبیعی باشد کاندید درمان با اینترفرون شوند تا پاسخ قابل قبولی از درمان گرفته شود (۶).

بیشتر بودن مقدار ALT از AST در تمامی طول طرح در همه بیماران، منطبق با مراحل اولیه هپاتیت مزمن در این افراد است و همان طور که می‌دانیم، وقتی سیروز مستقر شود AST از ALT بیشتر می‌شود (۱۹). پایین بودن نمره بیوپسی این افراد نیز، تأیید کننده این مسئله است.

همه این مسایل در راستای استراتژی مورد نظر محققان این طرح، مبنی بر درمان بیمارانی است که احتمال پاسخ دادن آنها به درمان بالا بوده، مبتلا به سیروز نباشند و سطح آمینوترانسفراز آنها طبیعی نباشد.

نتایج متضاد، در مطالعات مختلف بیان کننده این مطلب است که درمان جهانی یکسان برای بیماران ضروری نبوده و تلاش باید در رابطه با درمان بیمارانی باشد که احتمال پیشرفت آنها به سمت سیروز زیاد باشد (۲۸). بخصوص اینکه پاسخ درمانی پایدار با اینترفرون آلفا در درصد کمی از بیماران دیده می‌شود (۶).

اگر چه هدف این مطالعه، مشخص کردن عوامل خطر ساز هپاتیت C نبوده است اما وجود  $1/24$ % مجروح جنگی اهمیت غربالگری این افراد را از نظر هپاتیت C نشان می‌دهد. مطالعه‌ای در این زمینه نشان داد که هپاتیت C در جانبازان ( $7/0$ %) بیشتر از جمعیت عادی ( $3/0-12/0$  درصد) بوده است (۳۹).

در مورد دوز انتخابی در این بیماران مطالب متعددی بیان شده است.

در یک متآنالیز که ۵۶ مقاله کارآزمایی بالینی شامل ۴۵۰۰ بیمار از نظر دوز مطلوب درمان بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C با اینترفرون، مورد تجزیه و تحلیل قرار

بدون وجود گروه کنترل صورت گرفت تا مقدمه‌ای برای مطالعات بعدی در این زمینه باشد. ما در ادامه سعی بر بررسی اثربخشی و مقاومت رژیم‌های درمانی با دوز و دوره متفاوت داریم.

در طرح دیگری که در حال انجام است اثر درمان ترکیبی اینترفرون آلفا و ریبوویرین را بررسی خواهیم کرد. در رابطه با معیارهای ورود و خروج افراد در این طرح ذکر چند نکته الزامی است:

۱- پاسخ به درمان می‌تواند در اثر انتخاب بیمارانی که شناس پاسخ‌دهی آنها به درمان بالا است یا رژیم درمانی انتخاب شده، افزایش یابد (۲۹).

۲- درمان با اینترفرون گران بوده بطوری که میانگین هزینه درمان ۱۲ ماهه با دوز استاندارد، بیش از ۵۰۰۰ دلار است.

۳- بعضی از بیماران هرگز دچار سیروز نمی‌شوند، بنابراین انتخاب بیماران برای درمان، به جای درمان همه بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C، مورد توجه بیشتری قرار دارد و اینترفرون دارای عوارضی است که قبلاً بحث شد (۶ و ۲۹).

علل عدم ورود افراد سیروزی در این طرح نیز، پایین بودن احتمال پاسخ کامل و ثابت در این افراد (۲۹ و ۳۵) و بروز شایعتر عود، عوارض جدی و مرگ‌آور در بیماران سیروزی است (۳۵ و ۳۶).

علل عدم ورود افراد دارای ALT طبیعی عبارتند از:

۱- این افراد به درمان، بخوبی پاسخ نداده و ۶ ماه بعد از درمان هیچ اثری از ناپدید شدن ویروس در آنها دیده نمی‌شود. از سوی دیگر، اینترفرون می‌تواند تغییرات التهابی، نکروزان و تشدید بالینی بیماری را به همراه داشته باشد (۳۴). اگر چه در یک مطالعه نشان داده شده است که درمان ۱۲ ماهه با دوز استاندارد اینترفرون آلفا در ۲۰٪ این افراد منجر به پاسخ پایدار ویروسی می‌شود (۳۷).

4- Randall RJ., Hepatitis C virus infection and long-term survivors of childhood cancer: issues for the pediatric oncology nurse, *J Pediatr Oncol Nurs*, 2001, 18(1): 4-15.

5- Coates EA., Walsh L., Logan R., The increasing problem of hepatitis C virus infection, *Aust Dent J.*, 2001, 46(1): 13-7, quiz53.

6- Mabee CL., Crippin JS., Lee WM., Review article: interferon and hepatitis C-Factors predicting therapeutic outcome. *Aliment pharmacol Ther.* 1998, 12: 509-18.

7- Camma C., Giunta M., Pinzello G., Morabito A., Verderio P., Pagliaro L., Chronic hepatitis C and interferon alpha: Conventional and cumulative Meta-analyses of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94: 581-95.

8- Fine F., Magrin S., Craxi A., Pagliaro L., Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis. A meta-analysis of randomized clinical trial. *J Hepatol*, 1991, 13: 192-9.

9- Poynard T., Leroy V., Cohard M., Thevenot T., Mathurin P., Opolon P., Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis: Effects of dose and duration, *Hepatology*, 1996, 24: 778-89.

10- Camma C., Giunta M., Linea C., Pagliaro L., The effect of interferon on the liver in chronic hepatitis C: A quantitative evaluation of histology by meta-analysis. *J Hepatol*. 1997, 26: 1187-99.

11- Benvegnu L., Pontisso P., Cavalletto D., Noventa F., Chemeilo L., lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*, 1997, 25: 211-15.

12- Lai MY., First line treatment for hepatitis C: Combination interferon/ribavirin versus interferon monotherapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(1): 130-3.

13- Milella M., Santantonio T., Pietromatera G., Maselli R., Casalino C., Nariano N., Retreatment of non-responder or relapser chronic hepatitis C patients with interferon plus

گرفتند، ۱۰٪ افزایش معنی‌دار در میزان پاسخ پایدار هنگامی که دوزهای بالاتر از سه میلیون واحد، ۳ بار در هفته به مدت ۶ ماه (۲۳۴ میلیون واحد در کل دوره درمان) به کار می‌رود دیده شد.

در این مطالعه نشان داده شد که دوز کلی اینترفرون یک متغیر مستقل پیش‌گویی کننده پاسخ پایدار است و این متغیر (دوز کلی) مهمتر از دوز هفتگی یا مدت درمان است (۷).

مطالعات قبلی نیز این مطلب را گزارش کرده بودند (۹ و ۴۰). بهر حال این مطالعات بر عدم کفایت درمان ۶ ماهه تأکید کرده‌اند و درمان با دوزهای بالاتر را پیشنهاد نموده‌اند (۷ و ۴۰).

این مطالعات گسترده، کارآزمایی‌های جدید جهت مقایسه اینترفرون با گروه بدون درمان را غیر عملی و نامناسب خوانده و اگر چه دوزهای بیشتر اینترفرون را مفید دانسته‌اند، اما مطالعه جهت مقایسه اثربخشی و مقاومت رژیمهای درمانی با دوز کم و دوره طولانی (12 months, Three times in week, 3 Mega units) را با رژیمهای درمانی با دوز بالا و دوره کوتاه (6 months, tiw, 6 MU) جهت پیدا کردن قالب ایده‌آل درمانی پیشنهاد کرده‌اند (۷).

در مطالعه‌ای نیز نشان داده شد که هر چه دوز اولیه اینترفرون تجویز شده بیشتر باشد، پاسخ بهتری وجود خواهد داشت (۴۱).

#### منابع

1- Manns MP., Cornberg M., Wedemeyer H., Current and future treatment of hepatitis C., *Indian J Gastroenterol*, 2001, 20(1): C47-51.

2- De Bac C., Stroffolini T., Gaeta GB., Taliani G., Guisti G., Pathologic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: A multicenter Italian study. *Hepatology*, 1994, 20: 1225-30.

3- Alter MJ., Epidemiology of Hepatitis C, *Hepatology*, 1997, 26: 625-656.

ribavirin vs. Interferon alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 31(3): 211-5.

14- Alavian SM., Gholami B., Masserat S., Hepatitis C risk factors in Iranian volunteer blood donors, a case control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17: 1092-7.

15- Alavian SM., Ardeshiri A., Hajarizadeh B., Seroprevalence of anti-HCV Ab among Iranian hemophilia patients. *Transfusion Today* 2001, 49: 4-5.

۱۶- ثمر - گیتی، صادقی - محمود، امینی - صفیه، محرز - مینو، شیوع آنتی بادی علیه هپاتیت C در بیماران هموفیلی، مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری، ۱۳۷۵، شماره ۶، سال دوم، ۲۶-۳۴.

۱۷- علویان - سیدمؤید، کفایی - جعفر، یکتاپرست - بابک، ججاریزاده - بهزاد، کمالی - ابوالقاسم، صدری - محسن. بررسی شیوع هپاتیت B و C در بیماران تالاسمی ماژور استان قزوین، مجله پزشکی کوثر، ۱۳۸۱، ۷(۴)، ۳۱۴-۳۲۵.

۱۸- علویان - سیدمؤید، سالی - شهناز، مروری - هپاتیت C و نحوه برخورد با آن، مجله علمی نظام پزشکی، ۱۳۷۹، دوره هجدهم، شماره ۱، ۶۲-۶۹.

19- Braunwald E., Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jameson JL., eds, *Harrison's principles of internal medicine*, 15 th ed., New York, McGraw Hill, 1998, PP:1742-50.

20- Trotter JF., Zugmunt AJ., Conception and pregnancy during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 32(1): 76-8.

21- Divis GL., Balart LA., Schiff ER., Lindsay K., Bodenheimer HC Jr., Perrillo RP., Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a multicenter randomized controlled trial. *N Engl J Med*, 1989, 321: 1501-6.

22- McHutchison J., Blatt L., Sedghi-Vaziri A., Russell J., Schmid P., Conrad A., Is there an optimal time to measure quantitative HCV-RNA to predict outcome following interferon treatment for chronic HCV infection? *Hepatology*, 1996, 24: 356A.

23- Nishiguchi S., Kuroki T., Nakatani S., Morimoto H., Takeda T., Nakajima S., Randomized trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 1995, 346(8982): 1051-5.

24- Fattovich G., Giustina G., Degos F., Tremolada F., Diodati G., Almasio P., Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, 1997, 112: 463-72.

25- Seeff LB., Buskell-Bales Z., Wrought EC., Durako SJ., Alter HJ., Iber FL., et al., Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung and Blood Institute study group. *N Engl J Med*, 1992, 27: 1906-11.

26- Camps J., Crisostomo S., Garcia-Granero M., Riezu-Boj JL., Civeira MP., Prieto J., Prediction of the response of chronic hepatitis C to interferon alpha: a statistical analysis of pretreatment variables. *Gut*. 1993, 34: 1714-17.

27- Yoshioka K., Higashi Y., Yamada M., Aiyama T., Takayanagi M., Tanaka K., et al., Predictive factors in the response to interferon therapy in chronic hepatitis C., *Liver*, 1995, 15: 57-62.

28- Martiont-Peignoux M., Marcellin P., Pouteau M., Castelnau C., Boyer N., Poliquin M., et al., Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main independent prognostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1995, 22: 1050-6.

29- Pagliaro L., Craxi A, Camma C., Tine F., Di Marco V., Lo Lacono O., et al., Interferon-alpha for chronic hepatitis C: An analysis of pretreatment clinical predictors of response, *Hepatology*, 1994, 19: 820-8.

30- Tsubota A., Chayama K., Ikeda K., Yasuji A., Koida I., Saitoh S., et al., Factors predictive of response to interferon-alpha therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1994, 19: 1088-94.

31- Davis GI., Esteban-Mur R., Rustgi V., Hoefs J., Gordon SC., Trepo C., et al., Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *International hepatitis interventional*

therapy group. *N Engl J Med*, 1998, 339(21): 1493-9.

32- Shokil AO., Conry CC., Alter HJ., Hayashi P., Kleiner DE., Tedeshi V., Volunteer blood donors with Antibody to hepatitis C Virus: Clinical biochemical, Virological and histological features. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 330-337.

33- Di Bisceglie AM., conjeevaram HS., Fried MW., Sallie R., Park Y., Yurdaydin C., Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C, A Randomized, Double blind placebo controlled Trial. *Ann intern Med*, 1995, 123: 897-903.

34- NIH Consensus development conference, mangement of hepatitis C, *Hepatology*, 1997, 26S: 1-155.

35- Bennett WG., Inoue Y., Beck JR., Wong JB., Pauker SG., Davis GL., Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic active hepatitis C, *Ann Intern Med*, 1997, 127(10): 855-65.

36- Janssen LA., Brouwer JT., Nevens F., Sanchez-Tapias JM., Craxi A., Hadziyannis S., Fatal hepatic decompensation associated with interferon alpha. *Br Med J*, 1993, 306: 107-8.

37- Rossini A., Ravaggi A., Biasi L., Agostinelli E., Berchch L., Gazzola GB., Virological response to interferon treatment in hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels and chronic hepatitis. *Hepatology*, 1997, 26: 1012-17.

38- Sheeham MM., Doyle CT., Whelton M., Kenny-walsh E., Hepatitis C virus liver disease in women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Histopathology*, 1997, 30: 512-17.

۳۹- علویان - سیدمؤید، رجایی - مرتضی، سعیدی عرب - محمود، گشتاسبی فر - سیاوش، عمادی - ولی...، نجات بخش - پرویز، بررسی شیوع آلودگی به ویروس هپاتیت B و C در جانبازان لشکر ۲۷ حضرت رسول اکرم(ص) و ستاد نیروی زمینی سپاه پاسداران انقلاب اسلامی، *مجله طب نظامی*، ۱۳۸۱، ۴(۱)، ۷-۱۰.

40- Niederau C., Heintges T., Haussinger D., Treatment of chronic hepatitis C with alpha- interferon: An analysis of the literature. *Hepato-Gastroenterology*, 1996, 43: 1544-56.

41- Foster GR., Treatment of chronic hepatitis C, In: Zucherman AJ., Thomas HC., eds, *Viral Hepatitis*, 2nd ed., London, Churchill livingstone, 1998, 339-345.

## EVALUATION OF INTERFERONE-ALPHA TYPE 2a (ROFERON) ON PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

<sup>I</sup>  
\*S.M. Alavian, MD      <sup>II</sup> A. Kabir, MD      <sup>III</sup> A. Hashemi, MD

### ABSTRACT

Hepatitis C virus infection is affecting an estimated 200 million people worldwide and 210 thousand in Iran. It is a major cause of morbidity and mortality from liver disease. Interferon-alpha is the choice of treatment but interferone (IFN) with ribavirin is known more effective recently. This study evaluated effect of IFN on Iranian patients and predict response to therapy. This is a quasi experimental study on 33 patients of chronic hepatitis C that are treated by IFN-2a, 3 Mega units, three times in week for 12 months, subcutaneously. We assessed ALT, AST, alkaline phosphatase, total and direct billirubine at first, second week and every month till 12 months. HCV-RNA and biopsy were done at first and end of study. T test,  $\chi^2$ , ANOVA, correlation coefficient and regression models were used for analysis. %82.7 were ejudated under diploma. AST, ALT and alkaline phosphatase were decreased under normal range during treatment significantly ( $P=0.00005$ ,  $P=0.0005$  &  $P=0.001$ ). Liver enzymes and billirubine normalized 2-4 months after treatment and the first biochemical break through was during first 6 months. %86.7 of all patients response to therapy biochemically. Percent of patients with negative HCV-RNA was more in the end of study significantly. ( $P<0.009$ ) Mean biopsy score decreased significantly ( $P=0.03$ ). Interferone-alpha decreases progression of liver disease, hepatocellular carcinoma, transplantation need and probably death. Total dose of IFN is more important than weekly dose or duration of therapy. Selection of patients with high probability response to therapy, instead of all of patients should be done. Biochemical response was high and quite acceptable. Significant models for prediction of the first time of response and the first biochemical break through during therapy are effective, cheap, easy and available. Results of this study suggest to give information about chronic hepatitis C to patients and doctors, too.

**Key Words:** 1) Interferone-alpha 2) Roferon 3) Hepatitis C

*The part of this article is the summary of the thesis of A.Hashemi,MD under supervision of A.Saremi,MD and consultation with M.Alavian,MD 2001. Also presented in first seminar of medical students in Tabriz, 2002 and seminar of review of hepatitis prophylaxy, diagnosis and treatment in Imam Khomeini Hospital, 2002.*

*I) Associate professor of gastroentrolgy, Baghiatalah University, hepatitis center of Tehran, Vesal Ave, Tehran. (\*Corresponding author).*

*II) General physician and member of research students committee of IranUniversity of Medical Sciences and Health Services, member of hepatitis center of Tehran.*

*III) General physician, member of hepatitis center of Tehran.*