

# شیوع و ویژگی‌های درگیری کبد در بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C در بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر(ع)

## چکیده

ویروس هپاتیت C (HCV) علت اغلب موارد هپاتیت ویروسی در بیماران مبتلا به تالاسمی نیازمند به تزریق خون است. با وجود آنکه اقدامات اخیر در رابطه با غربالگری بیماران بطور چشمگیری از بروز این عفونت کاسته است، هنوز آلودگی به HCV از علل مهم بیماری و مرگ و میر در مبتلایان به تالاسمی می‌باشد. این مطالعه به منظور بررسی شیوع درگیری کبدی در بیماران تالاسمی در ایران به صورت گذشته‌نگر روی پرونده بیمارستانی ۵۰۷ بیمار مبتلا به تالاسمی با تزریق خونهای مکرر که در بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر(ع) از ابتدای سال ۱۳۷۸ هجری شمسی تا پایان آن تحت مراقبت بودند انجام شد. براساس نتایج به دست آمده، ۱۲۲ بیمار (۲۴٪) از نظر Anti-HCV مثبت بودند. تمام بیماران بجز یک مورد، اولین نوبت تزریق خون را قبل از سال ۱۳۷۵ یعنی زمانی که غربالگری فرآورده‌های خونی از نظر HCV اجباری شد، دریافت کرده بودند. در این مطالعه بیوپسی کبد در ۳۸ بیمار که عفونت HCV در آنها توسط آزمون واکنش زنجیره پلی‌مرز (PCR) تأیید شده بود، انجام گردید و ارتباط معنی‌داری بین میانگین ALT و هیستوپاتولوژی کبد از مرحله (Stage) ۱ تا ۳ ( $P=0/040$ ) و درجه (Grade) ۱ تا ۳ ( $P=0/015$ ) به دست آمد. همچنین میانگین AST با پیشرفت از درجه ۱ به ۳ ( $P=0/010$ ) ارتباط داشت اما بین میانگین AST و ALT و مرحله ۴ یا درجه ۴ ارتباطی وجود نداشت. ارتباط معکوسی بین مقدار آلبومین سرم از مرحله ۱ تا ۴ ( $P=0/029$ ) مشاهده شد اما مقدار آلبومین سرم با درجه بیماری ارتباطی نداشت. عفونت HCV در بیماران تالاسمی با سابقه تزریق خونهای مکرر شایع است و افزایش مقدار ترانس آمیناز یا کاهش مقدار آلبومین سرم، تغییرات هیستوپاتولوژیک قابل ملاحظه در بیوپسی کبد را پیش‌بینی می‌کند.

دکتر شهربانو نخعی I

دکتر الهام طلاچیان II

کلیدواژه‌ها: ۱- تزریق خون ۲- ویروس هپاتیت C ۳- تالاسمی

## مقدمه

از سال ۱۹۸۹ میلادی به دنبال بررسی آنتی‌بادی ضد این ویروس در افراد اهدا کننده خون، انتقال از راه تزریق خون کاهش یافت. آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت C (Anti-HCV) در ۲-۱٪ از اهدا کنندگان خون در دنیا وجود دارد در حالی که این آمار در بیماران مبتلا به تالاسمی ۵۰-۱۰٪ است.

تالاسمی ماژور بیماری ژنتیکی است که در کشور ما شایع بوده و طبق آمارهای موجود، بیش از ۲۵۰۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور در کشور وجود دارد. تزریق خون که نیاز اصلی بیماران مبتلا است، آنها را در معرض ابتلا به برخی از ویروسها از جمله هپاتیت C قرار می‌دهد.

I) استادیار و فوق تخصص بیماریهای گوارش کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر(ع)، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

II) استادیار و فوق تخصص بیماریهای گوارش کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر(ع)، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسئول).

افراد مبتلا به عفونت حاد اغلب بدون علامت هستند. عفونت مزمن می‌تواند با تظاهرات مبهم و غیراختصاصی از جمله خستگی، درد مفاصل و درد ربع فوقانی راست شکم همراه باشد و بیمار زمانی علامت‌دار می‌شود که عوارض و تظاهرات خارج کبدی رخ دهد. خستگی از تظاهرات مهم بیماری است اما هیپرتانسیون پورت نادر بوده و خون‌ریزی از واریس مری دیررس می‌باشد.

اسپلنومگالی در ۵۰٪ بیماران دیده می‌شود که در بیماران مبتلا به تالاسمی ارزش تشخیصی ندارد.

افزایش مداوم یا متناوب ترانس آمیناز در اغلب موارد وجود دارد. تقریباً در تمام بیماران مبتلا به عفونت مزمن HCV یافته‌های هیستوپاتولوژیک هپاتیت مزمن وجود دارد. استئاتوز، ارتشاح سلولهای لنفویید در پورت و آسیب مجاری صفراوی برای هپاتیت C مزمن اختصاصی است اما تشخیصی نمی‌باشد و این نمای هیستولوژیک با مدت یا مقدار افزایش ترانس آمیناز در زمان تظاهر بیماری ارتباط ندارد. بیست درصد بیماران در دهه اول یا دوم پس از آلودگی دچار سیروز می‌شوند (۵).

بر اساس توصیه انجمن بین‌المللی تالاسمی، از سال ۱۳۷۵ هجری شمسی تمام بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور باید هر ۶ ماه یک بار از نظر وجود Anti-HCV بررسی شوند تا در صورت آلودگی به ویروس هپاتیت C، پیگیریهای لازم از نظر درگیری کبد، شدت آن و همچنین درمان بیماران صورت گیرد. با توجه به اهمیت هپاتیت C و عوارض آن در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون، این مطالعه به منظور بررسی شیوع و عوارض کبدی ویروس هپاتیت C در این بیماران انجام شد و ارتباط آزمونهای عملکرد کبدی با شدت ضایعات در بیوپسی کبد نیز مورد مطالعه قرار گرفت.

#### روش بررسی

بیمارستان کودکان حضرت علی (ع) با پوشش حدود ۱۵۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی که از نقاط مختلف کشور به این مرکز ارجاع می‌شوند و با توجه به امکانات

ویروس هپاتیت C (HCV) از خانواده فلاوی ویریده است که ۶ ژنوتیپ اصلی دارد. مکانیسم آسیب کبدی در بیماران آلوده به این ویروس آسیب سلولی ناشی از آن می‌باشد. شدت آسیب کبدی با میزان ویرمی در ارتباط بوده و درگیری شدید کبد به دنبال ورود مقادیر زیاد ویروس به بدن مانند تزریق خون رخ می‌دهد (۱). از زمان (مزمن شدن) بیماری در ۸۵٪ موارد اتفاق می‌افتد. این ویروس یک از مهمترین علل ناتوانی و مرگ و میر در بیماران است که خون و فرآورده‌های آن را دریافت می‌کنند. تعداد افرادی که ناقل مزمن ویروس در جهان هستند حدود صد و هفتاد و پنج میلیون نفر تخمین زده شده است. در ایران برنامه غربالگری هپاتیت C جهت انتقال خون از سال ۱۳۷۵ آغاز شد بنابراین بیماران که قبل از تاریخ ذکر شده خون دریافت کرده‌اند و همچنین بیماران که از اهدا کنندگان آلوده به ویروس با تست منفی کاذب Anti-HCV خون گرفته‌اند در معرض خطر آلودگی با ویروس هستند (۲). به نظر می‌رسد که در حال حاضر نیز انتقال خون علت اصلی ابتلا در بیماران است (۳) زیرا خطر ابتلا به عفونت با وجود غربالگری، ۱ در ۱۰۳/۰۰۰ گیرنده خون می‌باشد. در مطالعه‌ای که از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۰ روی کودکان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور با تزریق خونهای مکرر انجام شد، تست مثبت ELISA با تست Western blot تأیید گردید.

Anti-HCV و HbsAg به ترتیب در ۴ مورد از ۷۵۵ بیمار (۰/۵۲٪) و ۷۳ مورد از ۴۶۶ بیمار (۱۵/۷٪) مثبت بود اما HIVAb مثبت در هیچ یک از ۴۶۶ بیمار دیده نشد. Anti-HCV، HbsAg و HIVAb به ترتیب در ۸۵ (۱/۰۷٪)، ۴۷ (۰/۵۹٪) و ۲۷ (۰/۳۴٪) مورد از ۷۸۷۹ کودک گروه کنترل مثبت بود. Anti-HCV مثبت بطور قابل ملاحظه‌ای در گروه بیماران بیش از گروه کنترل مشاهده شد ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ). در بیماران، میزان Anti-HCV مثبت بطور قابل ملاحظه‌ای بیش از HBs Ag مثبت بود ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ).

در واقع، HCV مشکل اصلی کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور با تزریق خونهای مکرر بوده و غربالگری دقیقتر خون از نظر Anti-HCV لازم می‌باشد (۴).

## نتایج

از ۳۸ بیمار مورد مطالعه، ۲۵ مورد (۶۵/۸٪) پسر و ۱۳ مورد (۳۴/۲٪) دختر بودند. محدوده سنی بیماران ۷-۲۲ سال و متوسط سن آنها ۱۵/۱ سال با انحراف معیار ۳/۶ سال بود. از نظر تزریق خون، بیماران به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه اول شامل ۳۷ بیمار بود که قبل از سال ۱۳۷۵ هجری شمسی تزریق خون داشتند و گروه دوم شامل ۱ بیمار بود که بعد از این زمان برای اولین بار خون دریافت کرده بود. بیماران بر اساس نتایج بیوپسی کبد در درجه‌ها و مراحل مختلف قرار گرفتند (جدولهای شماره ۱ و ۲).

جدول شماره ۱- فراوانی نسبی درجه‌های مختلف

درصد	تعداد	درجه (Grade)
		۰ فقدان التهاب در فضای پورت و لوبول‌های کبد
۱۸/۴٪	۷	۱ التهاب در فضای پورت و لوبول‌ها بدون نکروز
۴۲/۱٪	۱۶	۲ التهاب خفیف اطراف پورت با نکروز لوبول‌ها
۲۶/۳٪	۱۰	۳ التهاب متوسط اطراف پورت با نکروز پیشرفته‌تر در لوبول‌ها
۱۳/۲٪	۵	۴ التهاب شدید پره‌پورتال با Bridging necrosis

جدول شماره ۲- فراوانی نسبی مراحل مختلف

درصد	تعداد	مرحله (Stage)
		۰ عدم وجود فیبروز
۲۳/۷٪	۹	۱ فیبروز خفیف پورت
۵۲/۱٪	۲۰	۲ فیبروز اطراف پورت یا Portal-portal septa با ساختار سالم
۱۸/۴٪	۷	۳ فیبروز سپتال و به هم خوردن ساختار کبد بدون سیروز
۵/۳٪	۲	۴ سیروز

میانگین ALT و AST در درجه‌ها و مراحل مختلف بیماری محاسبه شد (نمودارهای شماره ۱ تا ۴) و بین درجه‌ها و مراحل مختلف با استفاده از روش آماری ANOVA (آنالیز واریانس) مقایسه صورت گرفت که نتیجه به دست آمده نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین میانگین AST در درجه‌های مختلف ( $P=0/010$ ) و میانگین ALT در درجه‌ها ( $P=0/015$ ) و مراحل مختلف ( $P=0/040$ ) بود.

بالینی و آزمایشگاهی لازم جهت پایش درمان این بیماران از مراکز مهم مراجعه بیماران مبتلا به تالاسمی بشمار می‌رود. در این مطالعه که از نوع توصیفی، گذشته‌نگر و مقطعی است بیماران مبتلا به تالاسمی که به درمانگاه خون بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر(ع) از ابتدای سال ۱۳۷۸ تا پایان سال مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. جهت جمع‌آوری نمونه‌ها از روش Census استفاده شد بدین ترتیب که از حدود ۱۳۰۰ بیمار تحت پوشش در مدت انجام پژوهش، ۵۰۷ نفر از نظر Anti-HCV بررسی شدند که ۱۲۲ نفر (۲۴٪) مثبت بودند.

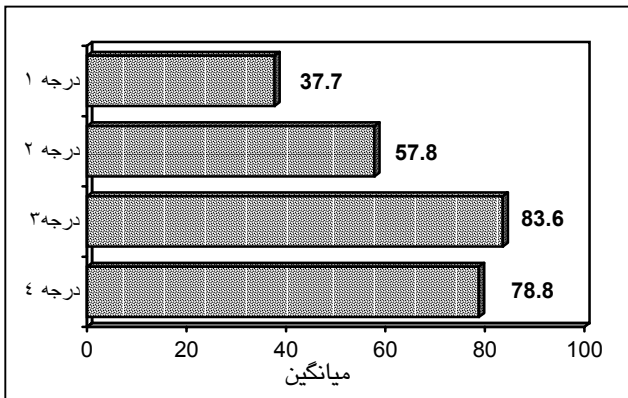
از این تعداد، ۴۱ نفر HCV RNA را در خون خود داشتند که نشانه قطعی بودن آلودگی به ویروس می‌باشد. از این بیماران، ۲ مورد که آلودگی به ویروس هپاتیت B نیز داشتند و یک بیمار که مورد بیوپسی کبد قرار نگرفته بود از مطالعه حذف شدند. در نهایت، بیوپسی کبد در ۳۸ بیمار از موارد PCR مثبت انجام شد و نتایج آن توسط بخش آسیب‌شناسی گزارش گردید.

برای هر یک از بیماران یک فرم جمع‌آوری اطلاعات (Check list) شامل جنس، سن، سال شروع تزریق خون، سال تشخیص آلودگی به ویروس هپاتیت C، ALT، AST، PT، آزمون کومبس مستقیم، CRP، آلبومین، گلوبولین، ANA، HCV RNA، Anti-HCV، HBs Ag و نتایج بیوپسی کبد (التهاب یا درجه و فیبروز یا مرحله) براساس پرونده آنها تکمیل شد. همچنین نتیجه آزمایشهای همزمان با بیوپسی کبد در فرم جمع‌آوری اطلاعات وارد گردید.

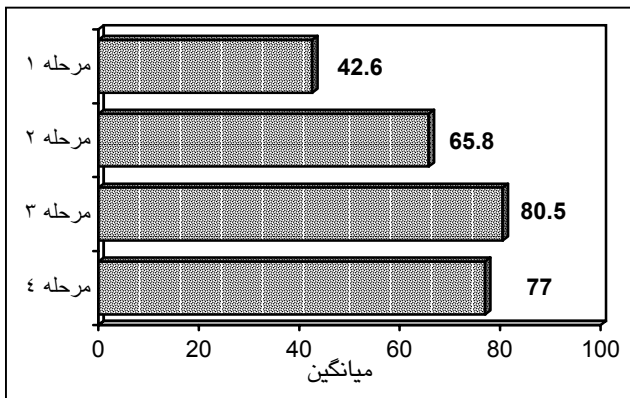
در پایان، اطلاعات جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای بررسی داده‌ها، از شاخص مرکزی میانگین، شاخص پراکندگی انحراف معیار و تستهای آماری t-ANOVA، test و  $X^2$  استفاده شد. ضریب همبستگی و تست اسپیرمن نیز مورد استفاده قرار گرفت.

تمام حدودهای اطمینان با Confidence interval ۹۵٪ و  $\alpha=0/05$  محاسبه شدند و  $Pvalue < 0/05$  به عنوان سطح آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

میزان گلوبولین سرم در درجه‌ها و مراحل مختلف اختلاف معنی‌داری به دست نیامد (به ترتیب  $P=0/730$  و  $P=0/668$ ).



نمودار شماره ۳- میانگین AST در درجه‌های مختلف



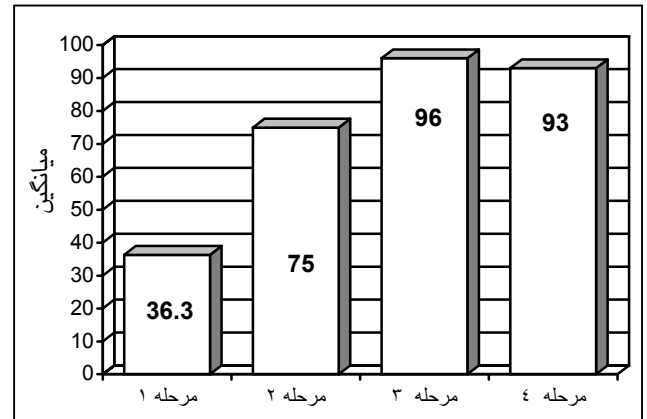
نمودار شماره ۴- میانگین AST در مراحل مختلف

سی و چهار بیمار (۸۹/۵٪) CRP منفی و ۴ بیمار (۱۰/۵٪) CRP مثبت داشتند.

با استفاده از تست Chi-square اختلاف بین موارد CRP منفی و CRP مثبت در درجه‌ها و مراحل مختلف مقایسه شد که با روش Pearson Chi-square در مورد درجه‌بندی ( $P=0/488$ ) و مرحله‌بندی ( $P=0/610$ ) اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. در هیچ یک از بیماران تست کومبس مستقیم یا آنتی‌بادی ضد هسته مثبت نبود.

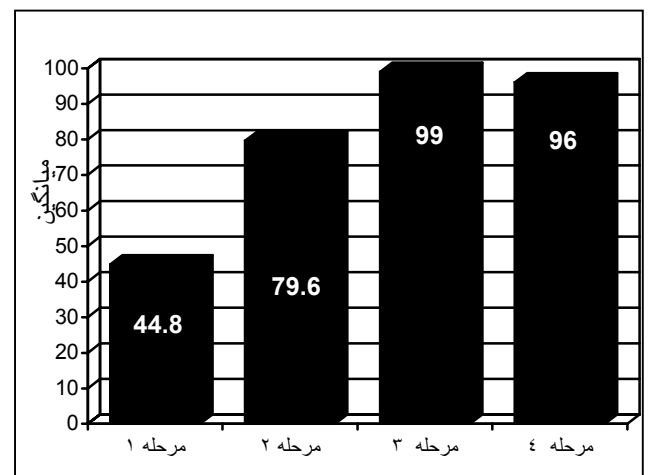
#### بحث

در این مطالعه، Anti-HCV در ۲۴٪ از بیماران تالاسمی که سابقه تزریق خون مکرر داشتند مثبت بود.



نمودار شماره ۱- میانگین ALT در درجه‌های مختلف

با استفاده از تست اسپیرمن ارتباط معنی‌داری بین میزان ALT و افزایش درجه بیماری تا درجه ۳ مشاهده شد ( $\text{Significance}=0/032$ ). بین میزان ALT و افزایش مرحله بیماری تا مرحله ۳ نیز ارتباط معنی‌داری وجود داشت ( $\text{Significance}=0/026$ ). بین AST و افزایش درجه بیماری تا درجه ۳ ( $\text{Significance}=0/042$ ) و مرحله بیماری تا مرحله ۳ ( $\text{Significance}=0/045$ ) ارتباط معنی‌داری مشاهده گردید.



نمودار شماره ۲- میانگین ALT در مراحل مختلف

بین PT، مراحل و درجه‌های بیماری اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=0/973$ ) در درجه‌های مختلف و  $P=0/239$  در مراحل مختلف). اختلاف بین آلبومین سرم و درجه‌های مختلف نیز معنی‌دار نبود ( $P=0/283$ ) اما در مراحل مختلف، اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $P=0/029$ ). از نظر

بررسیهای انجام شده در سایر نقاط جهان، فراوانی آلودگی HCV در مبتلایان به تالاسمی را از ۱۱/۱ تا ۷۷٪ گزارش کرده‌اند (۶-۱۸) که نتایج آماری مطالعات مشابه در سایر کشورها، در جدول شماره ۳ آورده شده است.

در این مطالعه برای بررسی ارتباط شدت ضایعات آسیب‌شناسی کبد با آزمونهای کبدی و CRP تنها آن دسته از بیماران که علاوه بر Anti-HCV، PCR مثبت نیز داشتند بررسی شدند. در این بیماران Anti-HCV مثبت،

جدول شماره ۳- نتایج بررسی Anti-HCV در بیماران تالاسمی

مطالعه	سال	کشور	تعداد بیماران	موارد Anti-HCV مثبت (%)
Okada و همکاران (۶)	۲۰۰۰	Myanmar	۱۰۲	۲۹
Jamal و همکاران (۷)	۱۹۹۸	مالزی	۸۴	۲۲/۴
Jaiswal و همکاران (۸)	۱۹۹۵	هند	گزارش نشده	۲۵/۴۵
Al-Fawaz و همکاران (۹)	۱۹۹۶	عربستان	۲۸	۵۷/۱
Gohary و همکاران (۱۰)	۱۹۹۵	مصر	گزارش نشده	۷۵/۶
Laosombat و همکاران (۱۱)	۱۹۹۷	تایلند	۱۰۱	۲۳/۸
Bhatti و همکاران (۱۲)	۱۹۹۵	پاکستان	۳۵	۶۰
Nigro و همکاران (۱۳)	۱۹۹۶	چین	۶۱	۴۳
Ni و همکاران (۱۴)	۱۹۹۶	هند	۵۴	۱۱/۱
Kage و همکاران (۱۵)	۱۹۹۷	بین‌المللی	۲۵۶	۶۰
Choudhry و همکاران (۱۶)	۱۹۹۵	هند	۶۱	۴۳
Lau و همکاران (۱۷)	۱۹۹۳	چین	۹۹	۳۴/۳
Tremolada و همکاران (۱۸)	۱۹۹۲	ایتالیا	۱۳۵	۷۷
مطالعه حاضر	۲۰۰۰	ایران	۵۰۷	۲۴

نکته قابل توجه در این مطالعه وجود تنها یک مورد مثبت جدید Anti-HCV از سال ۱۳۷۵ (سال شروع غربالگری خون اهدایی از نظر HCV) می‌باشد در حالی که بررسی بیماران تا سال ۱۳۷۸ ادامه داشت. در واقع، می‌توان ادعا کرد که غربالگری خون اهدایی در کاهش آلودگی به HCV مؤثر بوده است. همچنین می‌توان انتظار داشت که در آینده نزدیک از شیوع هیپاتیت C در بیماران تالاسمی به میزان قابل ملاحظه‌ای کاسته شود. مطالعات دیگری نیز در تأیید این مسئله وجود دارند (۵، ۱۳، ۱۵، ۱۶، ۱۹، ۲۰ و ۲۱).

اگر چه بررسی سرم از نظر Anti-HCV روش غربالگری مناسبی برای تشخیص هیپاتیت C است اما برای تشخیص قطعی عفونت کافی نیست. تشخیص قطعی نیازمند به کارگیری نسل جدید آزمونهای RIBA برای یافتن آنتی‌بادی در گروههای کم خطر و روش PCR جهت جستجوی RNA ویروس در گروههای پرخطر می‌باشد (۵).

مثبت حقیقی در نظر گرفته می‌شد چون فرض بر این بوده که در نظر گرفتن این مسئله، احتمال ایجاد تورش در نتایج بعدی را کاهش می‌دهد. همچنین از میان بیماران Anti-HCV مثبت، بیوپسی کبد تنها در بیمارانی انجام شد که PCR مثبت داشتند نه آنهایی که فقط دچار اختلال شدید آنزیمهای کبدی یا علائم بالینی نارسایی کبد بودند. این امر نیز تورش انتخاب (Selection bias) را کاهش می‌داد. در بیماران تالاسمی و Anti-HCV مثبت نشان داده شده است که از شانس بیشتری برای افزایش آنزیمهای کبدی و تغییرات هیستوپاتولوژیک به نفع بیماری هیپاتیت مزمن فعال برخوردار هستند (۱۷-۱۵، ۲۵-۲۲) اما در بررسی منابع، مقاله‌ای که در بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C ارتباط تغییرات آزمونهای کبدی را با شدت یافته‌های آسیب‌شناسی کبد مورد مطالعه قرار داده باشد، وجود نداشت. همچنین هیچ گونه ارتباطی بین تیترا HCV RNA به روش PCR با

کاهش آلبومین شاخص حساسی برای درگیری آسیب‌شناسی کبد در این بیماران می‌باشد اما انجام بررسیهای آینده‌نگر برای تأیید این نتایج ضروری به نظر می‌رسد و بطور کلی می‌توان گفت ابتلا به هپاتیت C در بیماران مبتلا به تالاسمی که نیازمند دریافت خون هستند شایع می‌باشد.

#### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از راهنمایی‌های استاد ارجمند سرکار خانم دکتر پروانه وثوق و همچنین همکاران محترم بخش خون بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر(ع)، سرکار خانم دکتر خدیجه ارجمندی و سرکار خانم دکتر شهلا انصاری که بیماران تالاسمی را جهت بیوپسی کبد به بخش گوارش ارجاع داده بودند، سپاسگزاری و قدردانی می‌گردد.

#### منابع

- 1- Conry-Cantilena C., Vanraden M., Gibble J. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection, *N Engl J Med*, 1996, 334(26): 1691-6.
- 2- Di Bisceglie AM. Hepatitis C, *Lancet*, 1998, 351: 351-5.
- 3- Booth JC., Brown JL., Thomas HC. The management of chronic hepatitis C virus infection, *Gut*, 1995, 37: 449-54.
- 4- Karimi M., Ghavanini AA. Seroprevalence of hepatitis C and HIV antibodies among multitransfused thalassaemic children in shiraz, Iran, *J Paediatr child health*, 2001 Dec, 37(6): 1564-6.
- 5- Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, Eleventh edition, UK, Blackwell Science Ltd, 2002, PP: 305-321.
- 6- Okada S., Taketa K., Ishikawa T., Koji T., Swe T., Win N., et al. High prevalence of hepatitis C in patients with thalassemia and patients with liver diseases in Myanmar (Burma), *Acta Med Okayama*, 2000 Jun, 54(3): 137-8.
- 7- Jamal R., Fadzillah G., Zulkiflis Z., Yasmin M. Seroprevalence of hepatitis B, Hepatitis C, CMV and HIV in multiply transfused thalassemia patients: results from a

میزان ALT گزارش نشده است (۱۳، ۱۶ و ۲۶). در این مطالعه بررسی رابطه میزان ALT و AST با مرحله و درجه بیماری نشان داد که تا مرحله ۳ و درجه ۳ ارتباط معنی‌دار می‌باشد اما در مرحله ۴ و درجه ۴ این ارتباط وجود ندارد بدین معنی که میزان ALT و AST با افزایش شدت آسیب کبدی ارتباط نسبی دارد اما آسیبهای شدید کبدی از این قانون پیروی نمی‌کند که علت آن درگیری پیشرفته کبدی و جایگزینی هپاتوسیت‌ها با بافت فیبروز است. برعکس، در این مطالعه نشان داده شد که آلبومین سرم با پیشرفت مرحله بیماری کبد تا مرحله ۴ رابطه معکوس دارد. در مطالعات قبلی که بطور خاص روی بیماران تالاسمی آلوده به هپاتیت C انجام نشده بود، نشان داده شد که آلبومین سرم و به میزان کمتر بیلی‌روبین سرم شاخص مهم عوارضی مانند نارسایی کبد بوده و از شاخصهای انجام بیوپسی کبد می‌باشند.

کاهش آلبومین سرم به میزان کمتر از ۳/۵ گرم در دسی‌لیتر با ۷۵٪ شانس پیوند کبد و مرگ ناشی از گرفتاری کبدی تا ۵ سال همراه است (۵). این مطالعه پیشنهاد می‌کند که ارزیابی همزمان ترانس آمینازها و آلبومین می‌تواند روش غربالگری مناسبی برای تشخیص ضایعات شدید کبدی ناشی از هپاتیت C در بیماران تالاسمی باشد. ارزش آلبومین در تشخیص آن دسته از موارد آسیب شدید کبدی است که میزان ALT و AST به دلیل وسعت از بین رفتن هپاتوسیت‌ها چندان بالا نیست. در اینجا یک سؤال مهم مطرح می‌شود که آیا تمام بیماران مبتلا به تالاسمی که هپاتیت C نیز دارند جهت تصمیم‌گیری برای شروع درمان ضدویروس نیازمند بیوپسی کبد هستند؟ متأسفانه هنوز جواب دقیقی به این سؤال داده نشده است (۵). با وجود این، برخی معتقدند که موارد خفیف آسیب کبدی نیاز به درمان ندارد بنابراین استفاده از روشهای غربالگری که موارد خفیف یا جزئی آسیب کبدی را از موارد شدیدتر آن (مرحله و درجه بالاتر) جدا می‌کند ممکن است ضرورت بیوپسی کبد را در بسیاری از بیماران برطرف سازد. از این بررسی می‌توان چنین نتیجه گرفت که افزایش ترانس آمینازها یا

- 17- Lau YL., Chow CB., Lee AC. Hepatitis C virus antibody in multiply transfused chinese with thalassemia Major, Bone Marrow Transplant 1993, 12: 26-8.
- 18- Tremolada F., Casarin C., Albert A., Drago C., Tagger A., Ribero ML., Realdi G. Longterm follow up of non-A, non-B(type C) post transfusion hepatitis, J Hepatol, 1992, 16: 273.
- 19- Esteban JI., Esteban R., Viladomiu L., Lopez-Talavera JC., Gonzalez A., Hernandez JM., et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain, Lancet, 1989, 2: 294.
- 20- Gonzalez A., Esteban JI., Madoz P., Viladomiu L., Genesca J., Muniz E., et al. Efficacy of screening donors for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion-associated hepatitis: final report of a prospective trial, Hepatology, 1995, 22: 439.
- 21- Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis research Goup. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis, Lancet 1991, 338: 1040.
- 22- Lai ME., De Virilis S., Argioli F., Farci P., Mazzoleni AP., Lisci V., et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a longterm prospective study of posttransfusion hepatitis among thalassemic children, J Pediatr Gastroenterol Nutrition, 1993, 16: 458.
- 23- Resti M., Azzari C., Rossi ME., Vullo C., Zammarchi E., Vierucci A. Hepatitis C virus antibodies in a longterm followup of beta-thalassemic children with acute and chronic non-A, non-B hepatitis, Eur J Pediatr, 1992, 151, 573.
- 24- Angelucci E. Antibodies to hepatitis C virus in thalassemia, Haematologica, 1994, 79: 353.
- 25- Locasciulli A., Monguzzi W., Tornotli G., Bianco P., Masera G. Hepatitis C virus infection and liver disease in children with thalassemia, Bone Marrow Transplant, 1993, 12 suppl, 1: 18-20.
- 26- Uysal Z., Cin S., Arcasoy A., Akar N. Interferon treatment of hepatitis B and C in thalassemia, Pediatr Hematol Oncol, 1995, 12(1): 87.
- thalassemia day care center in Malaysia, Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1998 Dec, 29(4): 192-4.
- 8- Jaiswal SP., Chitnis DS., Naik G., Artwani KK., Pandit CS., Salgia P., et al. Prevalence of Anti-HCV antibodies in central India, Indian J Med Res, 1996 Aug, 104: 177-81.
- 9- Al-Fawaz I., Al-Rasheed S., Al-Mugeiren M., Al-Salloum A., Al-Sohaibani M., Ramia S. Hepatitis C virus infection in patients from saudi arabia with sickle cell anemia and beta-thalassemia major: possible transmission by blood transfusion, J viral Hepat, 1996 Jul, 3(4): 203-5.
- 10- el Gohary A., Hassan A., Nooman Z., Lavanchy D., Mayerat C., el Ayat A., et al. High prevalence of hepatitis C virus among urban and rural population groups in Egypt, Acta trop, 1995 May, 59(2): 155-61.
- 11- Laosombat V., Pornpatkul M., Wongchanchailert M., Worachat K., Wiriyasatienku A. The prevalence of hepatitis C virus antibodies in thalassemic patients in the south of thailand, Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1997 Mar, 28(1): 149-53.
- 12- Bhatti FA., Amin M., Saleem M. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in pakistani thalasseemics by particle agglutination test utilizing C 200 and C22-3 viral antigen coated particles, J pak Med Assoc, 1995 Oct, 45(10): 269-71.
- 13- Nigro G., Taliani G., Bartmann V. Hepatitis in children with thalassemia, Arch Viral Suppl, 1992, 4: 265.
- 14- ni YH., Chang MH., Lin KH., Chen PJ., Lin DT., Hsu HY., et al. Hepatitis C viral infection in thalassemic children: Clinical and molecular studies, pediatr Res, 1996, 39(2): 323-328.
- 15- Kage M., Fujisawa T., Shiraki K., Tanaka T., Kimura A., Shimamatsu K., et al. Pathology of chronic hepatitis C in children, Hepatology, 1997, 26: 771-775.
- 16- Choudhry VP., Acharya SK., Hepatitis B., C and D viral markers in multitransfused thalassemic children: Longterm complications and present management. Indian J Pediatr, 1995, 62(6): 655-68.

**PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF LIVER INVOLVEMENT IN THALASSEMIC PATIENTS WITH HEPATITIS C IN ALI-ASGHAR CHILDREN HOSPITAL**

*Sh. Nakhaee, MD*<sup>I</sup>      *\*E. Talachian, MD*<sup>II</sup>

**ABSTRACT**

Hepatitis C virus(HCV) is responsible for the majority of cases of viral hepatitis in transfusion dependent thalassemic patients. Although recent screening policies have markedly decreased the incidence of HCV infection, this problem is still one of the most important causes of mortality and morbidity in thalassemic patients. This retrospective study was designed to investigate the frequency of HCV infection in Iranian thalassemic patients. The hospital records of 507 multitransfused thalassemic patients who referred to receive their care in Ali-Asghar Children Hospital in Tehran from 21st March 1999 to 20 th March 2000 were reviewed. Twenty four-percent(122 patients) were anti-HCV positive. All but one had received their first transfusion before 1996 when the screening of products for HCV became mandatory. Liver biopsy was performed in a subgroup of 38 patients. In all of them true HCV infection was confirmed by polymerase chain reaction test. There was a positive correlation between ALT means and the liver histopathology through stage(P=0.04) and grade I to III(P=0.015). Similarly, AST mean level was correlated with progression from grade I to III(P=0.010). No correlation was found between AST and ALT means and progression to stage IV or grade IV liver disease. There was a reverse correlation between serum albumin level through stage 1 to 4 (P=0.029). The serum albumin level did not have any correlation with grading. HCV infection is common in multi-transfused thalassemic patients. Increased transaminase levels and/or depressed serum albumin levels predict significant histological changes in liver biopsy.

**Key Words:** 1) Blood transfusion 2) Hepatitis C virus 3) Thalassemia

*I) Gastroenterologist, Assistant Professor of Pediatrics, Hazrat Ali-Asghar Children Hospital, Zafar St., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

*II) Gastroenterologist, Assistant Professor of Pediatrics, Hazrat Ali-Asghar Children Hospital, Zafar St., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(\*Corresponding author).*