

## بررسی شیوع ویروس هپاتیت C در بیماران بتا-تالاسمی ماژور

بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، ۱۷۰ میلیون نفر در جهان به HCV آلوده هستند. بیش از ۲۱/۳ میلیون نفر از آنها در منطقه شرق مدیترانه زندگی می‌کنند. پژوهش‌های زیادی که روی بیماران تالاسمی انجام شده، نشان می‌دهد شیوع HCV در بیماران بتا-تالاسمی بین ۳ تا ۶۷/۳ درصد است. اما روند شیوع پایین‌تر و بالاتری در کشورهای مختلف و در مناطق مختلف یک کشور گزارش شده است. متوسط سن، دوره و میانگین اندازه‌ی انتقال خون روی شیوع خطر عفونت HCV در بیماران بتا-تالاسمی اثر می‌گذارد. خطر نسبی عفونت HCV برای هر واحد انتقال خونی حدود ۰/۲ درصد است. بررسی روی بیماران تالاسمی که به صورت منظم تزریق خون انجام می‌دهند، می‌تواند به گونه‌ی غیرمستقیم ایمنی فرآورده‌های خونی را بازتاب دهد.

ایران در میانه‌ی منطقه‌ای قرار دارد که کمربند تالاسمی نامیده می‌شود. تالاسمی یک چالش تندرستی جدی در همه‌ی ایران به ویژه در استان گیلان در شمال ایران است. بررسی‌های گذشته در ایران نشان می‌دهد که شیوع عفونت HCV در بیماران بتا-تالاسمی از ۲ تا ۳۲ درصد نوسان دارد. در یکی از این پژوهش‌ها، شیوع بسیار بالایی از HCV در بین بیماران تالاسمی و همودیلیزی در رشت (مرکز استان گیلان) گزارش شد (۶۴ درصد). با توجه به این گفتارها در باره‌ی شیوع واقعی عفونت HCV، هدف این پژوهش تعیین درصد واقعی عفونت HCV در بیماران بتا-تالاسمی در استان گیلان در شمال ایران بود، تا فاکتورهای تأثیرگذار روی عفونت HCV شناسایی شود. این اطلاعات می‌تواند برای توسعه روش‌های پیش‌گیری موثرتر استفاده شوند.

پیش زمینه: ویروس هپاتیت C (HCV) یکی از اصلی‌ترین عفونت‌های منتقله با تزریق خون (TTI ها) بین بیماران مبتلا به بتا-تالاسمی ماژور است. شیوع بالای HCV بین این بیماران گزارش شده است. هدف این پژوهش بررسی روند شیوع عفونت HCV بین بیماران بتا-تالاسمی ماژور در استان گیلان در شمال ایران است.

روش‌ها: یک بررسی گذشته نگر روی ۱۱۱۳ بیماران دچار به بتا-تالاسمی ماژور در استان گیلان در شمال ایران انجام شد و پرسشنامه در نمونه داده‌های جمعیت شناختی فاکتورهای ریسک برای آنها پر شد. آزمون جذب ایمنی متصل به آنزیم (ELISA) و آزمون ایمونوبلات نوترکیب برای HCV در همه موارد انجام شد. یک آنالیز گام به گام رگرسیون لجستیک انجام شد. نتایج: شیوع عفونت هپاتیت C بین بیماران بتا-تالاسمی ماژور ۱۳/۶ درصد بود. خطر هپاتیت C بین بیماران بتا-تالاسمی ماژور قبل از برنامه غربالگری HCV بالاتر بود. همچنین، شیوع آنتی-HCV مثبت به صورت چشم‌گیری بین بیمارانی که تزریقات خونی را پس از غربالگری HCV در اهدا کننده خون دریافت کرده بودند، کاهش یافت. هیچ نمونه HCV مثبتی در بیماران کمتر از ۱۰ سال سن وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: خطر TTI ها از جمله HCV می‌تواند به وسیله اجرای برنامه غربالگری برای خون سالم کاهش یابد.

بیماران دچار به بتا-تالاسمی ماژور که به گونه‌ی برنامه ریزی شده خون دریافت می‌کنند، در معرض خطر هپاتیت پس از تزریق (PTH) هستند. در این میان، هپاتیت B و C سرآمد هستند. اکنون آشکار شده است که ویروس هپاتیت C (HCV) علت اصلی عفونت PTH است و می‌تواند باعث التهاب شدید در کبد همراه با چالش‌های درازمدت مانند نشانه‌های ناتوانی، سیروزیس و سرطان سلول‌های کبدی شود. به دلیل نبود واکسن مؤثر و سیاست‌های ناکافی برای کنترل عفونت HCV، این بیماری یک چالش مهم و رو به رشد برای سلامت عمومی در کشورهای با درآمد پایین و متوسط است.

## روش‌ها

### شیوه‌ی پژوهش

این پژوهش مقطعی در استان گیلان، که یکی از بالاترین نرخ شیوع تالاسمی در ایران را دارد (حدود ۱۰ درصد کل جمعیت تالاسمی کشور)، انجام شد. استان گیلان در شمال ایران در مرز دریای خزر قرار دارد و جمعیت آن ۲/۵ میلیون نفر است. برای این پژوهش اسناد اداری از جمله اسناد مراکز بیماری‌های غیر مسری، مراکز سلامت، اسناد بیمارستانی و کلینیک‌های هماتولوژی. یک تکنیک نمونه‌گیری چند مرحله‌ای در این دوره پژوهش برای انتخاب یک نمونه بزرگ و معیار از گروه جنسی و سنی از همه اسناد اداری انجام شد تا خطاها به حداقل برسد. با استفاده از پرسش‌نامه‌های از پیش طراحی شده، داده‌های جمعیت شناختی مانند سن، جنس، دوره دریافت تزریق خون، محل اقامت به دست آمد. کلاً ۱۱۱۳ بیمار تالاسمی در این پژوهش بررسی شدند. نمونه خون این بیماران که به صورت مکرر به بیمارستان مراجعه می‌کردند، پس از گرفتن رضایت کتبی، نمونه موردآزمون قرار گرفت.

### فرایند آزمایشگاهی

دومین و سومین نسل آزمون ایمونوآنزیماتیک برای غربالگری بیماران بتا-تالاسمی ماژور در دوره پژوهش استفاده شد. نمونه مثبت به عنوان یک بیماری که آزمون اولیه و دوگانه (ELISA) آن بود تعریف شد. نمونه‌ها برپایه‌ی دستورکارهای سازنده دو بار تکرار آزمون شدند و نتایج به وسیله آزمون ایمونوبلاتینگ نو ترکیب تأیید شد.

### آنالیز آماری

اسناد از ادارات دولتی مختلف همگی در یک فایل تکی با استفاده از اکسل ۲۰۱۲ ادغام شدند. اسناد سپس برای مواردی که منابع گزارش شده، با استفاده از غربال‌گری چندگانه دسته‌بندی شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد. آزمون مربع کای برای آنالیز معنی داری بین مشخصات بیمار و مثبت بودن HCV انجام شد.  $P < 0.05$  دو طرفه به عنوان اختلاف معنی دار آماری در نظر گرفته شد. سابقه متغیرهای انتقال خون و مرگ به عنوان شاخص‌های پیش‌گویی در مدل رگرسیون لجستیک برای محاسبه نسبت شانس (OD) و بازده اطمینان ۹۵ درصد وارد شدند، جایی که HCV مثبت متغیر وابسته بود.

## نتایج

در دوره پژوهش از مارس ۲۰۰۲ (۵ سال پس از غربال‌گری HCV) تا مارس ۲۰۱۲، داده‌های ۱۱۱۳ بیمار بتا-تالاسمی ماژور ثبت شد. این داده‌ها شامل نمونه‌های تازه (۷ درصد، ۷۸ نمونه) و شماری از بیمارانی بودند که در طی دوره مشاهده فوت کرده بودند (۳/۳ درصد، ۳۶ نمونه). از کل موارد، ۴۸/۱ درصد مرد بودند و ۵۱/۹ درصد زن و نسبت زنان به مردان ۱/۰۸ به ۱ بود. سن متوسط بیماران ( $\pm$  انحراف معیار (SD))  $22/93 \pm 8/37$  بود (محدود سنی ۱ تا ۵۲ سال). گروه سنی ۲۱-۳۰ سال، که شامل ۵۲۲ نمونه (۴۷ درصد) بود، بزرگ‌ترین گروه سنی را تشکیل می‌دادند و گروه سنی بیش از ۴۰ سال که شامل ۲۹ نمونه (۲/۶ درصد) بود کمترین گروه سنی بودند. ویژگی‌های جمعیت شناختی این افراد در جدول ۱ نشان داده شده است.

بین ۱۱۱۳ نمونه تالاسمی، ۱۵۲ نمونه برای آنتی-HCV مثبت بودند، که شیوع کلی HCV برابر با ۱۳/۶ درصد را نشان می‌دهد. خطر برای HCV مثبت حدود ۱/۵ برابر در مردان نسبت به زنان بالاتر بود. متوسط سن موارد مثبت بالاتر از موارد منفی بود ( $26/11 \pm 5/3$  در مقابل  $8/5 \pm 22/5$ ). این پژوهش نشان داد که شیوع هیپاتیت C در گروه سنی کمتر از ۲۰ سال ۱۲ درصد است و در گروه سنی ۳۰-۲۰ سال تقریباً ۶۸ درصد است و در گروه سنی ۴۰-۳۰ سال ۲۰/۵ درصد و در گروه سنی بیش از ۴۰ سال برابر با ۰/۰۱ درصد است و اختلافات از نظر آماری معنی دار بود. اما هیچ نمونه مثبتی در بیماران با سن کمتر از ۱۰ سال وجود نداشت. این پژوهش همچنین هیچ اختلاف معنی داری در خطر عفونت براساس گروه خونی نشان نداد. (جدول ۲).

سابقه انتقال خونی فاکتورهای خطر اصلی مربوط به مثبت بودن آنتی-HCV در جمعیت نمونه پژوهش ما هستند و باعث معنی داری تک متغیره با مثبت بودن HCV می‌شود. (جدول ۲). همه ۱۴/۲ درصد نمونه مثبت آنتی-HCV دارای سابقه انتقال خون بودند. بیشتر بیماران با HCV مثبت از پیش بیش از ۱۵۰ بار انتقال خون انجام داده بودند (شکل ۱).

آزمون رگرسیون لجستیک چندگانه برای متغیرهای جنس، گروه سنی، گروه خونی و سابقه انتقال خون نشان داد که یک رابطه معنی دار و قوی بین سابقه انتقال خون با عفونت HCV قبل از غربال‌گیری روتین (در سال ۱۹۹۵ وجود دارد)، جایی که رابطه خطر انتقال خون قبل از ۱۹۹۵ با مثبت بودن هیپاتیت C غالب و معنی دار بود.

پژوهش تازه نشان داد که عفونت های منتقله از انتقال خون همیشه یک مشکل در بیماران تالاسمی در دهه گذشته بوده است. شیوع عفونت HCV بین بیماران مبتلا به تالاسمی مازور در پژوهش ما (۱۳/۶ درصد) کمتر از نرخ گزارش شده در بسیاری دیگر از کشور های با درآمد پایین و متوسط است. شیوع HCV در میان بیماران با خطر بالا در دیگر گزارش ها از ۳ درصد تا ۶۷/۳ درصد بوده است و نتایج مشابهی در مقایسه با دیگر نقاط ایران، که در محدوده ۵/۱ تا ۶۴ درصد بوده است، به دست آمده است. این شیوع دیگر فاکتور هایی که در نرخ نسبتا پایین HCV در پژوهش ما نقش دارند را نشان می دهد. یک فاکتور احتمالی می تواند استفاده از آزمون های آزمایشگاهی مختلف برای تشخیص HCV باشد. گزارش های زیادی تنها براساس آزمون های ELISA بدون آزمون های تکمیلی و تاییدی بوده اند. اما برخی از آنها از واکنش زنجیره ای پلیمرز به عنوان آزمون تاییدی استفاده کرده اند.

فاکتور دوم این است که شیوع عفونت HCV در جمعیت معمول ایران بسیار پایین است (کمتر از ۱ درصد).

فاکتور سوم مربوط به سیاست های اجرا شده به وسیله سازمان انتقال خون در نمونه غربال گری ایمنی خون است. در این، غربال گری روتین برای بیماری های منتقله از خون از سال ۱۹۹۶ بین اهدا کنندگان خون و بافت انجام گرفته است و به نظر می رسد این سیاست باعث کاهش نرخ عفونت از آن زمان شده است. همچنین، اجرای آزمون ها برای غربال گری اهدا کنندگان خون پس از ۱۹۹۵ در ایران باعث تقریبا ریشه کنی کامل هر نوع عفونت HCV منتقله به بیماران در گروه سنی کمتر از ۱۰ سال شده است. همچنین، نرخ عفونت در بیماران ۱۵-۱۰ سال، که در شروع این دوره غربال گری بودند بسیار پایین بود. این اهمیت برنامه غربال گری خون را نشان می دهد.

ما تصور می کنیم که نرخ شیوع بالایی که قبلا برای عفونت HCV بین بیماران پر خطر در استان گیلان گزارش شده بود (۶۳/۸ درصد)، احتمالا به دلیل اندازه نمونه نامناسب و آزمون های آزمایشگاهی غیر مطمئن بوده است.

### نتیجه گیری

این پژوهش نشان داد که برنامه غربال گری اهدا کنندگان خون از نظر آماده سازی خون ایمن برای دریافت کنندگان موفقیت آمیز بوده است و از خطر عفونت HCV بین بیماران

متغیرها	n (%)
<b>جنس</b>	
مرد	۵۳۵(۴۸/۱)
زن	۵۷۸(۵۱/۹)
<b>گروه خونی</b>	
A	۳۶۱(۳۲/۴)
B	۲۳۹(۲۱/۵)
AB	۶۴(۵/۷)
O	۴۵۰(۴۰/۴)
<b>گروه سنی</b>	
زیر ۱۰	۷۹(۷)
۱۱-۲۰	۳۲۴(۲۹)
۲۱-۳۰	۵۲۰(۴۷)
۳۱-۴۰	۱۶۱(۱۴/۴)
بالای ۴۰	۲۹(۲/۶)

جدول ۱: مشخصات جمعیت شناختی بیماران تالاسمی در استان گیلان در طی دوره پژوهش

متغیر	HCV antibody (%)		P
	Positive	negative	
مرد	۱۶/۵	۸۳/۵	۰/۰۱
زن	۱۱/۱	۸۸/۹	
<b>گروه خونی</b>			NS
A	۱۴/۱	۸۵/۹	
B	۱۳/۸	۸۶/۲	
AB	۱۴/۹	۸۵/۱	
O	۱۰/۵	۸۹/۵	
<b>گروه سنی</b>			<۰/۰۰۰۱
زیر ۱۰ سال	۰	۱۰۰	
۱۱-۲۰	۱۱/۸۴	۸۸/۱۶	
۲۱-۳۰	۶۷/۷۶	۳۲/۲۴	
۳۱-۴۰	۲۰/۳۹	۷۹/۶۱	
بالای ۴۰ سال	۰/۰۱	۹۹/۹	
<b>اقامت</b>			۰/۰۲
شهر	۱۶	۸۴	
روستا	۱۱/۲	۸۸/۸	
<b>سابقه تزریق خون</b>			<۰/۰۰۰۱
بله	۱۴/۲	۸۲/۵	
خیر	۱/۲	۹۸/۸	
<b>مرگ</b>			<۰/۰۰۰۱
بله	۳۸/۷	۶۱/۳	
خیر	۱۲/۷	۸۷/۳	

جدول ۲. ارتباط تک متغیره بین فاکتور های ریسک بالقوه و مثبت بودن HCV

cent Med J 2010;12:365-76.

11. Saberi-Firoozi M, Yazdankhah S, Karbasi HT. Anti-HCV seropositivity among multiply-transfused patients with thalassemia major in southern, Iran. *Im J Med Sci* 1996;21:59.

12. Alavian S, Adibi P, Zali M. Hepatitis C virus in Iran: Epidemiology of an emerging infection. *Arch Iranian Med* 2005;8:84-90.

13. Samimi-Rad K, Shahbaz B. Hepatitis C virus genotypes among patients with thalassemia and inherited bleeding disorders in Markazi province, Iran. *Haemophilia* 2007;13:156-63.

14. Ansari MM, Kooloobandi A. Prevalence of HCV infection in thalassemia and hemodialysis patients in north Iran-Rasht. *J Viral Hepat* 2002;9:390-2.

15. Tamaddon A, Mohammadzadeh I, Ziaei O. Seroprevalence of HCV antibody among patients with beta-thalassemia major in Amirkola Thalassemia Center, Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2007;6:41.

16. Kabir A, Alavian SM, Keyvani H. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients infected by different sources and its correlation with clinical and virological parameters: A preliminary study. *Comp Hepatol* 2006;5:4.

17. Jafroodi M, Asadi R. Prevalence of HCV in Thalassemia Major Patients in Guilan Province, Iran. Presented in: The 4th Congress of Iranian Pediatric Hematology, Oncology Society, Kerman, Iran; 2006.

18. Ghafourian M, Zadegan MA, Zandian K, Haghizadeh M. Prevalence of hepatitis

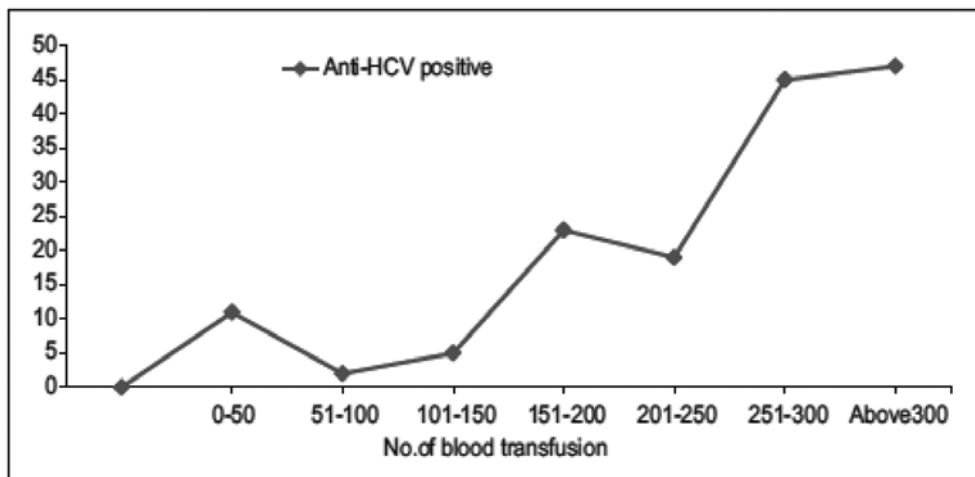
C virus (HCV) among thalassemia patients in Khuzestan province, south west Iran. *Pak J Med Sci* 2009;25:113-7.

19. Torghabeh HM, Badiei Z. Transfusion transmitted viruses in individuals with a thalassemia major at Northeastern Iran, a retrospective sero-epidemiological survey. *Iran J Blood Cancer* 2008;1:1-4.

20. Ansari H, Kamani H, Sajro A. Prevalence of hepatitis C and related factors among beta thalassemia major patients in southern Iran in 2005-2006. *J Med Sci* 2007;7:997-1002.

21. Mirmomen S, Alavian SM, Hajarizadeh B, Kafaee J, Yektaparast B. Epidemiology of HBV, HCV and HIV in patients with beta thalassemia in Iran: A multicenter study. *Arch Iran Med* 2006;9:319-23.

Karimabad MN,



شکل ۱. تعدادی از حالت های انتقال خون در بیماران تالاسمی و موارد مثبت HCV.

تالاسمی جلوگیری کرده است. سرانجام، سیستم های ثبت الکترونیک داده ها برای تشخیص زود هنگام هر نوع عفونت در بیماران تالاسمی ضروری است و باید فراگیر شود.

#### منابع

1. El-Faramawy AA, El-Rashidy OF, Tawfik PH, Hussein GH. Transfusion transmitted hepatitis: Where do we stand now? A one center study in upper Egypt. *Hepat Mon* 2012;12:286-91.
2. Ataei B, Hashemipour M, Kassaian N, Hassannejad R, Nokhodian Z, Adibi P. Prevalence of anti HCV infection in patients with Beta-thalassemia in Isfahan-Iran. *Int J Prev Med* 2012;3:S118-23.
3. Rezvan H, Abolghassemi H, Kafiabad SA. Transfusion-transmitted infections among multitransfused patients in Iran: A review. *Transfus Med* 2007;17:425-33.
4. Ramia S, Eid-Fares J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Middle East. *Int J Infect Dis* 2006;10:272-7.
5. Vidja PJ, Vachhani JH, Sheikh SS, Santwani PM. Blood transfusion transmitted infections in multiple blood transfused patients of Beta thalassaemia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2011;27:65-9.
6. Ali I, Siddique L, Rehman LU, Khan NU, Iqbal A, Munir I, et al. Prevalence of HCV among the high risk groups in Khyber Pakhtunkhwa. *Virology* 2011;8:296.
7. Wanachiwanawin W, Luengrojankul P, Sirangkapracha P, Leowattana W, Fucharoen S. Prevalence and clinical significance of hepatitis C virus infection in Thai patients with thalassemia. *Int J Hematol* 2003;78:374-8.
8. Al-Kubaisy WA, Al-Naib KT, Habib M. Seroprevalence of hepatitis C virus specific antibodies among Iraqi children with thalassaemia. *East Mediterr Health J* 2006;12:204-10.
9. López L, López P, Arago A, Rodríguez I, López J, Lima E, et al. Risk factors for hepatitis B and C in multi-transfused patients in Uruguay. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 2:S69-74.
10. Alavian SM, Tabatabaei SV, Lankarani KB. Epidemiology of HCV Infection among Thalassemia patients in eastern mediterranean countries: A quantitative review of literature. *Iran Red Cres-*