

# همبستگی میزان اضافه بار آهن و پاسخ به درمان هپاتیت C مزمن در بیماران بتاتالاسمی ماژور تحت درمان با ترکیب انترفرون آلفا و ریباویرین

\*دکتر مریم جفرودی (MD)<sup>۱</sup> - دکتر رامین اسدی (MD)<sup>۱</sup> - دکتر آبتین حیدرزاده (MD)<sup>۲</sup>

\*نویسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان هفده شهریور

پست الکترونیک: m\_jafroodi@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۹/۳۰ تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۲۴

## چکیده

مقدمه: تزریق مداوم خون از درمان‌های اصلی کم‌خونی در بیماران دچار بتاتالاسمی ماژور است که برای ادامه زندگی آنها ضروری می‌باشد ولی خود می‌تواند باعث انتقال ویروس‌ها (بویژه ویروس هپاتیت C) و تحمل بار بالای آهن به بدن بیمار شود که به نوبه خود نیاز به درمان همزمان ضد ویروس و داروهای متصل شونده به آهن را ایجاد می‌کند. بررسی تأثیر عواملی مثل غلظت آهن کبد در پاسخ به درمان ضد ویروس مهم است.

هدف: همبستگی میزان اضافه بار آهن و پاسخ به درمان هپاتیت C مزمن در بیماران دچار تالاسمی ماژور تحت درمان با ترکیب انترفرون آلفا و ریباویرین.

مواد و روش‌ها: تمام بیماران دچار بتاتالاسمی ماژور که از دی ۱۳۷۸ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۵ در درمانگاه هماتولوژی در شهر رشت مراجعه کرده بودند بررسی شده و ۳۰ بیمار دچار هپاتیت C وارد مطالعه شدند. پادتن علیه ویروس هپاتیت C و HCV-RNA (به روش PCR) اندازه‌گیری و بار ویروس و ژنوتیپ‌های آن تعیین شد. پیش از شروع درمان، نمونه‌های بافت کبد بیماران برای بررسی رسوب آهن به آزمایشگاه آسیب‌شناسی انسیتو کانسر دانشگاه تهران فرستاده شد تا جذب اتمی آهن به روش اسپکترومتری، در آنها بررسی شود. بیماران بر اساس ژنوتیپ ویروس تحت درمان استاندارد با ترکیب انترفرون و ریباویرین قرار گرفتند. در این مطالعه پاسخ به درمان به معنی منفی شدن PCR در هفته ۱۲ درمان و نیز پایان درمان تلقی شد. داده‌ها در فرم جمع‌آوری اطلاعات مخصوص گردآوری شد و با برنامه آماری SPSS(15) تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: از ۳۰ بیمار، ۱۷ نفر مرد (۵۶/۷٪) و ۱۳ نفر زن (۴۳/۳٪) بودند. غلظت کبدی آهن در بیماران بررسی و همبستگی بین آن و پاسخ به درمان ارزیابی شد که نتایج نشان‌دهنده نبودن همبستگی بین غلظت آهن کبد و پاسخ به درمان بود ( $p=1$ ). همچنین، همبستگی انواع رده‌های بار ویروس نیز با پاسخ به درمان بررسی شد که بین آنها همبستگی نشان نداد ( $p=0/414$ ). همبستگی ژنوتیپ با پاسخ به درمان نیز بررسی شد. ژنوتیپ ویروس در ۲۴ نفر، ۱a (۸۰٪) و در ۶ نفر، ۳a بود (۲۰٪) که بین انواع ژنوتیپ و پاسخ به درمان همبستگی وجود نداشت ( $p=0/068$ ). همبستگی بین غلظت آهن کبد و پاسخ به درمان به تفکیک جنس بررسی شد که بین غلظت آهن کبد در مردان و زنان و پاسخ به درمان همبستگی نشان نداد ( $p=0/226$  مردان) و ( $p=0/199$  زنان).

نتیجه‌گیری: در مطالعه ما هیچگونه همبستگی بین غلظت آهن کبدی، انواع ژنوتیپ، رده‌های بار ویروس و جنس و پاسخ به درمان وجود نداشت و شاید بتوان نتیجه گرفت که نیازی به درمان آهن زدا مقدم بر درمان ضد ویروس و به تأخیر انداختن درمان ضد ویروس نباشد.

**کلید واژه‌ها:** اینترفرون آلفا / اضافه بار آهن / بار ویروس / تالاسمی بتا / ریباویرین / ژنوتیپ / هپاتیت سی

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره هجدهم شماره ۷۲، صفحات: ۸-۱۵

## مقدمه

خون از درمان‌های اصلی کم‌خونی در این بیماران است. این درمان گرچه برای ادامه حیات ضروری است، ولی باعث انتقال ویروس‌ها (بویژه ویروس هپاتیت C) و تحمل بار بالای آهن (حدود ۲۵۰-۲۰۰ mg به ازاء هر واحد خون یا حدود ۱gr در هر ماه) به بدن بیمار می‌شود (۲).

اندازه‌گیری کمی تعادل آهن در بیماران تالاسمی ماژور به دلیل نبودن روش‌های قطعی تعیین ذخیره آهن کل بدن دشوار است (۳). ساده‌ترین روش‌های اندازه‌گیری اضافه بار

بتاتالاسمی گروه ناهمگونی از اختلال‌های ارثی ساخته‌شدن زنجیره بتاهموگلوبین است که منجر به تولید نشدن یا کاهش تولید این زنجیره می‌شود. بتاتالاسمی در نواحی مدیترانه، آفریقا و آسیا (۱) از جمله در کشور ما شایع است به طوری که در حال حاضر بیش از ۱۸۰۰۰ بیمار تالاسمی ماژور شناخته شده در کشور ما وجود دارند. افزایش تخریب گلوبول‌های قرمز در مغز استخوان و طحال باعث کم‌خونی شدید در بیماران بتاتالاسمی ماژور می‌شود. تزریق مداوم

هپاتیت C توام هستند که نیاز به درمان ضد ویروس و همزمان درمان با داروهای متصل شونده به آهن را ایجاب می کند.

درمان با اینترفرون آلفا و ریبویرین درمان استاندارد هپاتیت C تلقی می شود که تاکنون به طور گسترده در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژوربه کارنرفته است. ژنوتیپ، بار ویروس، سن، جنس، درجه بندی فیروز کبدی، مدت عفونت و مدت درمان، همگی ممکن است در پاسخ به درمان مؤثر باشند. بررسی ها نشان داده که افزایش آهن کبد تأثیر درمانی ضد ویروس را کاهش می دهد (۱۱ و ۱۰) از طرفی در یک مقاله این ارتباط رد شده است (۹).

با توجه به یافته های مطالعات ضد و نقیض در مورد اثر اضافه بار آهن در پاسخ درمانی بیماران و همچنین تجویز نشدن درمان استاندارد آلفا اینترفرون و ریبویرین برای این بیماران در پژوهش های قبلی و همچنین حجم کم نمونه های آنها بر آن شدیم تا همبستگی میزان اضافه بار آهن و پاسخ درمانی بیماران تالاسمی دچار هپاتیت C را به درمان ضد ویروس استاندارد بررسی کنیم.

### مواد و روش ها

تمامی بیماران دچار بتا تالاسمی ماژور که از دی ماه ۷۸ لغایت اردیبهشت ۸۵ به درمانگاه هماتولوژی مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. تعداد این بیماران ۵۲۷ نفر بود که ۲۳۶ نفر مرد (۴۵٪) و ۲۹۱ تن زن (۵۵٪) بودند.

بیماران از نظر وجود پادتن علیه ویروس هپاتیت C (Ab - HCV) بررسی شدند. ۳۱۷ نفر از این لحاظ منفی (۶۰/۲٪) و ۲۰۷ مورد مثبت بودند (۳۹/۳٪) و سه مورد نیز بررسی نشد. از ۲۰۷ نفر HCV-Ab مثبت، ۱۳۱ نفر HCV-RNA (به روش PCR) مثبت گزارش شد (۶۳/۳٪)، ۲۳ نفر بررسی نشدند (۱۱/۱٪) و ۵۳ نفر (۲۵/۶٪) نیز منفی بودند.

برحسب تعداد بیمارانی که تمایل به درمان داشتند و همچنین کامل بودن اطلاعات از نظر درمان با آلفا اینترفرون و

آهن بدن عبارتند از: اندازه گیری فریتین سرم، اشباع ترانسفرین و دفع ادراری آهن پس از آهن زدایی. بررسی اشباع ترانسفرین، آزمایش غربالگری خوبی برای بررسی اضافه بار آهن است ولی اختصاصی نیست (۴). همچنین، تغییر ذخایر آهن کل بدن فقط توجیه کننده ۵۷٪ تغییر میزان فریتین سرم است (۵) و بقیه آن می تواند ناشی از بروز عوامل مختلف از جمله عفونت، التهاب، بیماری کبدی، کمبود اسکوربات، همولیز یا خونسازی غیر مؤثر باشد که همگی در بیماران تالاسمی به وفور دیده می شوند (۳، ۶ و ۵).

آهن به میزان متفاوت در اندام های مختلف ذخیره می شود اما در بیماران تالاسمی ماژور درصد نسبتاً ثابتی (۹۰٪) از آهن مازاد در کبد رسوب می کند لذا غلظت آهن کبد (HIC) شاخص قابل اعتمادی برای ارزیابی ذخیره آهن کل بدن (TBIS) است (۳). اندازه گیری کمی آهن در نمونه بیوپسی کبد به رغم تهاجمی بودن، روش استاندارد طلائی (Gold Standard) و بهترین راه ارزیابی ذخیره آهن بدن (TBIS) برای پیشگویی عوارض بالینی، تعیین دوز داروی آهن زدایی (V) و میزان پاسخ دهی به این رژیم درمانی است (۵). همچنین مزیت آن بر سایر روش ها، ارائه همزمان اطلاعات هیستوپاتولوژی (سیروز، فیروز و هپاتیت مزمن) است که در این بیماران اهمیت پیش آگهی دهنده فراوانی دارد (۵).

ویروس هپاتیت C یک علت شناخته شده بیماری مزمن کبدی است که در ۵۰٪ موارد باعث پیوند کبد در کشورهای غربی می شود (۸). شیوع عفونت با ویروس هپاتیت C حدود ۳٪ در جمعیت جهان است که بالغ بر ۱۷۰ میلیون نفر می شود (۸ و ۹). تخمین زده می شود که ۴٪ - ۲٪ جمعیت ایران نیز مبتلا به هپاتیت C باشند. قبل از برنامه پالایش فراورده های خونی، تزریق خون و فراورده های آن یکی از مهم ترین راه های انتقال ویروس هپاتیت C در بیماران محسوب می شد بویژه در بیماران دچار تالاسمی ماژور که نیاز به تزریق مکرر و منظم خون دارند لذا این بیماران در معرض پیشرفت فیروز کبدی به دلیل وجود آهن اضافی و

که مدت درمان در این گروه ۲۴ هفته بود. در هفته ۱۲ درمان PCR انجام شد که در صورت منفی بودن تا ۲۴ هفته درمان ادامه یافت و دوباره در پایان درمان PCR انجام شد. در این مطالعه پاسخ به درمان به معنی منفی ماندن PCR در هفته ۱۲ و پایان درمان تلقی شد. مثبت ماندن PCR در هفته ۱۲ یا مثبت شدن مجدد آن در پایان درمان، به شکست یا ناکامل بودن تعبیر شد. نتایج آزمایش‌های بیوشیمی و سرولوژی و شاخص‌های ویروسی (HCV - Ab، ژنوتیپ و بار ویروس)، جنس، میزان و مدت درمان با داروهای آلفا اینترفرون و ریبویرین بر گرفته از پرونده بیماران در فرم شماره ۱ جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. غلظت آهن کبد خشک توسط یک پاتولوژیست و بدون آگاهی از وضع بالینی بیمار بررسی شد. سپس، این اطلاعات در فرم جمع‌آوری شماره ۲ اطلاعات وارد شد. آهن نمونه‌های بیوپسی کبد با دستگاه (Atomic Absorption Spectrometry) در انستیتو سرطان بیمارستان امام خمینی تهران انجام به صورت کمی اندازه‌گیری شد. پس از جمع‌آوری داده‌ها در گروه‌های مختلف، شاخص‌های مرکزی و پراکندگی شامل میانگین، میانه، انحراف معیار و محدوده برای هر یک از متغیرها تعیین شد. داده‌های مربوط به متغیرهای پیوسته با توزیع قرینه به صورت  $mean \pm SE$  و متغیرهای غیرپیوسته به صورت میانه (median) و دامنه (range) ارائه شد. همبستگی سطح اضافه بار آهن در بیماران تالاسمی ماژور دچار هپاتیت C با پاسخ‌های مثبت و منفی درمانی به ترکیب آلفا اینترفرون و ریبویرین با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون و روی اسپیرمن محاسبه شد. در تمام مراحل تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS Ver.15 استفاده و سطح معنی‌دار بودن  $<0.05$  در نظر گرفته شد. مطالعه Celemente و همکاران بر ۲۱ بیمار دچار هپاتیت C

ریبوییرین، بررسی ژنوتیپ و بار ویروس، ۳۰ نفر وارد مطالعه شدند. HCV - Ab به روش Enzyme immunoassay (نسل سوم - diapro و diaplus) و HCV - RNA به روش PCR (Roche - آلمان) انجام شد. بار ویروس (viral load) براساس (copies/ml) (Qiagen - آلمان) گزارش شد. بار ویروسی برحسب کم (کمتر از ۱۰۰۰۰ copies/ml)، متوسط (۱۰۰۰۰-۵۰۰۰۰۰) و زیاد (بیش از ۵۰۰۰۰۰) تعریف شده است. ژنوتیپ به روش hybridization assay (Qiagen - آلمان) انجام شد. تمامی بیماران پیش از شروع درمان نمونه‌برداری کبد شدند و نمونه‌ها با فرمالین ثابت شد و در پارافین قرار داده شد. نمونه‌ها برای بررسی رسوب آهن به آزمایشگاه پاتولوژی انستیتو کانسر دانشگاه تهران فرستاده و جذب اتمی آهن به روش اسپکترومتری ارزیابی شد. هر نمونه دو بار در دستگاه قرائت شد و میانگین آنها به عنوان غلظت آهن کبد به صورت غلظت کم  $>125$ ، متوسط  $125-400$  و زیاد  $>400$  میلی‌مول به ازاء کیلوگرم وزن کبد خشک (mmol/kg dry weight of Liver) گزارش شد. بیماران برای درمان استاندارد، براساس ژنوتیپ به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول ژنوتیپ ۱: آلفا اینترفرون ۳ میلیون واحد ۳ بار در هفته به اضافه ریبویرین که میزان ریبویرین بر اساس وزن بیمار، در افراد کمتر از ۷۵ کیلوگرم ۴۰۰mg صبح، ۶۰۰mg شب (در مجموع ۱۰۰۰mg روزانه) و در بیماران با وزن بیش از ۷۵ کیلوگرم ۶۰۰mg صبح، ۶۰۰mg شب (در مجموع ۱۲۰۰mg روزانه) تجویز شده مدت درمان ۴۸ هفته بود. در صورت منفی شدن PCR در هفته دوازدهم، درمان تا ۴۸ هفته ادامه داده می‌شد و در پایان درمان با PCR بررسی می‌شد. گروه دوم ژنوتیپ ۳: تجویز آلفا اینترفرون ۳ میلیون واحد ۳ بار در هفته به اضافه ریبویرین (۴۰۰mg صبح-۴۰۰mg شب)

با پاسخ به درمان را نشان داد ( $P=1$ ) (جدول ۴).

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه به تفکیک بار ویروس

| درصد | تعداد | بار ویروس (copies/ml)                 |
|------|-------|---------------------------------------|
| ۶/۷  | ۲     | کم $< 1 \times 10^4$                  |
| ۸۰   | ۲۴    | متوسط $1 \times 10^4 - 5 \times 10^5$ |
| ۱۳/۳ | ۴     | زیاد $> 5 \times 10^5$                |
| ۱۰۰  | ۳۰    | جمع                                   |

جدول ۲: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه به تفکیک غلظت آهن کبدی

| درصد | تعداد | غلظت آهن کبدی (mmol/kg dry weight) |
|------|-------|------------------------------------|
| ۴۶/۷ | ۱۴    | کم                                 |
| ۵۳/۳ | ۱۶    | متوسط                              |
| ۰    | ۰     | زیاد                               |
| ۱۰۰  | ۳۰    | جمع                                |

همبستگی بین دو ژنوتیپ ۱a و ۳a با پاسخ مثبت و منفی به درمان آلفا ایتترفرون و ریبویرین بررسی شد که همبستگی ژنوتیپ با پاسخ به درمان را نشان نداد ( $P=0/068$ ) (جدول ۵).

همبستگی بار ویروس با پاسخ مثبت و منفی به درمان آلفا ایتترفرون و ریبویرین بررسی شد که همبستگی Viral load با پاسخ به درمان را نشان نداد ( $P=0/414$ ) (جدول ۶). مقدار غلظت آهن کبدی و پاسخ به درمان در مردان همبستگی نداشت. ( $P=0/226$ ) و در زنان نیز بدست نیامد ( $P=0/199$ ) (جدول ۷).

با آزمون آماری T-test میانگین غلظت آهن کبدی و بار ویروس در دو گروه پاسخ کامل و ناکامل به درمان تفاوت آماری معنی دار نداشتند (جدول ۸).

و بتاتالاسمی ماژور برای تعیین ارتباط اضافه بار آهن و پاسخ درمانی ضدویروس ملاک قرار گرفت (۱۰).

$r = \text{expected correlation coefficient}$

$$C = L_n [(1+r)/(1-r)] / 2$$

$N = \text{total number of subjects required}$

$$N = [(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta}) \div C]^2 + 3$$

$N=12$  for  $r=0.8$   
and  $\alpha=0.05$   
and  $\beta=0.05$

حجم نمونه مورد نیاز ۱۲ نفر محاسبه شد که با توجه به تعیین همبستگی سطح اضافه بار آهن کبد در بیماران بتا تالاسمی ماژور مبتلا به هیپاتیت C با پاسخ‌های مثبت و منفی درمانی به ترکیب آلفا ایتترفرون و ریبویرین به تفکیک جنس و لزوم حداقل ۱۵ نفر در هر گروه نیاز به ۳۰ نمونه بود. بیوپسی کبد، PCR، ژنوتیپ و بار ویروس جزئی از پروسه تشخیصی و درمانی جمعیت مورد مطالعه بود و اندازه‌گیری کمی آهن کبد بار اضافی فیزیکی بر بیماران تحمیل نمی‌کرد. ضمن آن که نتایج حاصل از این بررسی می‌تواند در پایش درمان بیماران مورد استفاده قرار گیرد.

## نتایج

۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۱۷ نفر مرد ( $56/7\%$ ) و ۱۳ نفر زن ( $43/3\%$ ) بودند و رده سنی آنها بین ۱۰ تا ۳۰ ساله بود. مبتلایان به ژنوتیپ ۱a، ۲۴ نفر ( $80\%$ ) و ژنوتیپ a ۶ نفر ( $20\%$ ) بود. سایر ویژگی‌های دموگرافی، بالینی و آزمایشگاهی بیماران در جدول‌های پیوست خلاصه شده است.

همبستگی بین غلظت آهن کبد (HIC) بر حسب mmol/kg با پاسخ مثبت و منفی درمانی به ترکیب آلفا ایتترفرون و ریبویرین بررسی شد که نداشتن همبستگی غلظت آهن کبد

جدول ۳: بررسی میانگین متغیرهای کمی در کل افراد مورد مطالعه

| متغیر                              | تعداد | میانگین | انحراف معیار | ماکزیمم | مینیمم |
|------------------------------------|-------|---------|--------------|---------|--------|
| بار ویروس (Copies/ml)              | ۳۰    | ۳۳۳۴۳۲  | ۴۲۲۲۸۵       | ۲۱۰۶۶۷۹ | ۵۱۶۹   |
| غلظت آهن کبدی (mmol/kg dry weight) | ۳۰    | ۱۵۷/۳۴  | ۹۰/۵۱        | ۳۹۷     | ۱۶/۹   |

جدول ۴: توزیع فراوانی پاسخ به درمان در افراد مورد مطالعه بر حسب غلظت آهن کبدی (mmol/kg dry weight)  
تفاوت آماری معنی داری ندارند (p=۱)

| جمع  |       | ناکامل |       | کامل |       | پاسخ به درمان غلظت آهن کبدی |
|------|-------|--------|-------|------|-------|-----------------------------|
| درصد | تعداد | درصد   | تعداد | درصد | تعداد |                             |
| ۰    | ۱۴    | ۵۰     | ۷     | ۵۰   | ۷     | کم $\leq 125$               |
| ۱۰۰  | ۱۶    | ۵۰     | ۸     | ۵۰   | ۸     | متوسط ۱۲۵-۴۰۰               |
| ۱۰۰  | ۰     | ۰      | ۰     | ۰    | ۰     | زیاد $\geq 400$             |
| ۱۰۰  | ۳۰    | ۵۰     | ۱۵    | ۵۰   | ۱۵    | جمع                         |

جدول ۵: توزیع فراوانی پاسخ به درمان در افراد مورد مطالعه بر حسب Genotype تفاوت آماری معنی داری ندارد (P=۰/۰۶۸)

| جمع  |       | ناکامل |       | کامل |       | پاسخ به درمان Genotype |
|------|-------|--------|-------|------|-------|------------------------|
| درصد | تعداد | درصد   | تعداد | درصد | تعداد |                        |
| ۱۰۰  | ۲۴    | ۵۸/۳   | ۱۴    | ۴۱/۷ | ۱۰    | ۱a                     |
| ۱۰۰  | ۶     | ۱۶/۷   | ۱     | ۸۳/۳ | ۵     | ۳a                     |
| ۱۰۰  | ۳۰    | ۵۰     | ۱۵    | ۵۰   | ۱۵    | جمع                    |

جدول ۶: توزیع فراوانی پاسخ به درمان در افراد مورد مطالعه بر حسب viral load(copies/ml) تفاوت آماری معنی داری ندارد (P=۰/۴۱۴)

| جمع  |       | ناکامل |       | کامل |       | پاسخ به درمان بار ویروس               |
|------|-------|--------|-------|------|-------|---------------------------------------|
| درصد | تعداد | درصد   | تعداد | درصد | تعداد |                                       |
| ۱۰۰  | ۲     | ۵۰     | ۱     | ۵۰   | ۱     | کم $< 1 \times 10^4$                  |
| ۱۰۰  | ۲۴    | ۵۴/۲   | ۱۳    | ۴۵/۸ | ۱۱    | متوسط $1 \times 10^4 - 5 \times 10^5$ |
| ۱۰۰  | ۴     | ۲۵     | ۱     | ۷۵   | ۳     | زیاد $> 5 \times 10^5$                |
| ۱۰۰  | ۳۰    | ۵۰     | ۱۵    | ۵۰   | ۱۵    | جمع                                   |

جدول ۷: توزیع فراوانی پاسخ به درمان بر حسب غلظت آهن کبدی به تفکیک جنسیت

| جمع  |       | متوسط ۱۲۵-۴۰۰ |       | کم $< 125$ |       | غلظت آهن کبدی (mmol/kg dry weight) پاسخ به درمان | جنسیت |
|------|-------|---------------|-------|------------|-------|--|-------|
| درصد | تعداد | درصد          | تعداد | درصد       | تعداد |  |       |
| ۴۷/۱ | ۸     | ۶۰            | ۶     | ۲۸/۶       | ۲     | کامل   | مرد   |
| ۵۲/۹ | ۹     | ۴۰            | ۴     | ۷۱/۴       | ۵     | ناکامل   |       |
| ۱۰۰  | ۱۷    | ۱۰۰           | ۱۰    | ۱۰۰        | ۷     | جمع  |       |
| ۵۳/۸ | ۷     | ۳۳/۳          | ۲     | ۷۱/۴       | ۵     | کامل   | زن    |
| ۴۶/۲ | ۶     | ۶۶/۷          | ۴     | ۲۸/۶       | ۲     | ناکامل   |       |
| ۱۰۰  | ۱۳    | ۱۰۰           | ۶     | ۱۰۰        | ۷     | جمع  |       |

جدول ۸: مقایسه میانگین فاکتورهای مورد مطالعه بر حسب پاسخ به درمان

| متغیر                              | پاسخ به درمان | میانگین | انحراف معیار | مقدار t | برآورد آماری |
|------------------------------------|---------------|---------|--------------|---------|--------------|
| بار ویروسی (Copies/ml)             | کامل          | ۳۶۷۲۲۳  | ۵۳۲۴۱۸       | ۰/۴۳۲   | P=۰/۶۶۹      |
|                                    | ناکامل        | ۲۹۹۶۴۰  | ۲۸۸۹۱۲       |         |              |
| غلظت آهن کبدی (mmol/kg/dry weight) | کامل          | ۱۶۴/۹۳  | ۹۵/۰۶        | ۰/۴۵۳   | P=۰/۶۵۴      |
|                                    | ناکامل        | ۱۴۹/۷۶  | ۸۸/۳۷        |         |              |

## بحث و نتیجه گیری

در نتیجه بین مقدار HIC و پاسخ به درمان همبستگی وجود ندارد ( $P=1$ ) (جدول ۴).

در مطالعه Sievert و همکاران (۹) بر ۲۸ بیمار دچار تالاسمی ماژور و هپاتیت C با درمان ۶ ماهه انترفرون نشان داده شد که هیچ تفاوت معنی داری در پاسخ به درمان بیماران برحسب مقدار HIC وجود ندارد. در این مطالعه همچنین جنس، بار ویروس و ژنوتیپ نیز بررسی شد و نتیجه آن که ژنوتیپ نوع ۱ با پاسخ به درمان ارتباط دارد به طوری که در بیمارانی که پاسخ به درمان نداده بودند، تعداد ژنوتیپ نوع ۱ بیشتر بود. در مورد ارتباط بار ویروس با پاسخ به درمان، در پاسخ کامل به درمان آلفا انترفرون، مقدار بار ویروس در محدوده کم بوده است. در این مطالعه ارتباطی بین جنس و پاسخ به درمان بدست نیامد.

در مطالعه Di marco و همکاران (۱۳) نشان داده شد که در مدت ۱۲ ماه درمان با آلفا انترفرون، HIC در بیماران با پاسخ کامل درمانی پایین تر بوده است.

در مطالعه Fontana و همکاران (۱۴) نشان داده شد که مقدار آهن در بیماران دچار هپاتیت C می تواند باعث صدمه سلول های کبدی بشود ولی نقشی در ندادن پاسخ به درمان ضدویروس برای HIC ندارد.

مقدار ذخیره آهن کبد در بیماران ما در محدوده بالا نبود که شاید به دلیل رعایت خوب درمان با داروهای آهن زدا باشد. مطالعه ما نشان داد که هیچگونه همبستگی بین میزان آهن کبد با پاسخ به درمان ضد ویروس وجود ندارد. همچنین، هیچگونه همبستگی بین انواع ژنوتیپ، جنس و رده های بار ویروس با پاسخ به درمان بدست نیامد.

**تشکر و قدردانی:** این مطالعه طرح مصوب پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان بود و کلیه هزینه های آن از بودجه طرح تأمین شده است. نویسندگان بر خود واجب می دانند که از زحمات بی دریغ استاد ارجمند جناب آقای دکتر عیسی جهانزاد و همکاران ایشان در بخش

در این مطالعه هدف بررسی همبستگی میزان اضافه بار آهن و پاسخ به درمان هپاتیت C مزمن در بیماران تالاسمی ماژور تحت درمان با ترکیب آلفا اینتر فرون و ریباورین بود. ۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند و نمونه بیوپسی کبد آنها برای بررسی غلظت آهن کبد به آزمایشگاه فرستاده شد. ۱۵ نفر پاسخ کامل به درمان داشتند (۵۰٪) و ۱۵ نفر نیز به درمان پاسخ ندادند (۵۰٪). بین غلظت آهن کبد و پاسخ به درمان نیز همبستگی وجود نداشت ( $P=1$ ).

بین انواع رده های بار ویروس و پاسخ به درمان نیز همبستگی وجود نداشت ( $P=0/414$ ).

در این مطالعه رابطه جنس نیز با پاسخ به درمان و غلظت آهن بررسی شد که بین آنها همبستگی وجود نداشت. ( $P=0/226$  مردان) ( $P=0/199$  زنان)

همچنین در ژنوتیپ نیز هیچ تفاوت آماری معنی داری در پاسخ به درمان بر حسب انواع ژنوتیپ بدست نیامد ( $P=0/068$ ).

اولین بار Van Thiel و همکاران (۱۲) پیشنهاد امکان تاثیر غلظت آهن کبدی بر درمان ضدویروس با آلفا اینترفرون را مطرح کردند. مطالعه آنها بر بیماران بتاتالاسمی ماژور مبتلا به هپاتیت B و C و non-A, B, C نشان داد که در HIC پایین پاسخ به درمان ضدویروس بهتر است.

یافته مشابه در نتیجه تحقیق Olynyk و همکاران (۱۱) گزارش شد. در ۵۸ بیمار دچار بتاتالاسمی ماژور مبتلا به هپاتیت C با درمان اینترفرون به مدت ۶ ماه نشان داده شد که در بیماران HIC در محدوده بالا پاسخ به درمان کامل نبوده به طوری که ۸۸٪ بیمارانی که HIC بیش از ۱۱۰۰  $\mu\text{g}/\text{gr dry weight}$  داشتند پاسخ کامل به درمان ندادند.

در مطالعه ما میانگین کل غلظت آهن کبد معادل  $157/34 \pm$   $90/51 \text{ mmol}/\text{kg}$  و در افرادی که پاسخ کامل به درمان داشتند  $164/93 \pm 95/06 \text{ mmol}/\text{kg}$  و نیز در افراد بدون پاسخ درمانی، این میانگین  $149/76 \pm 88/37 \text{ mmol}/\text{kg}$  بوده است.

گزارش نمونه‌های آسیب‌شناسی ابراز نموده و از سرکارخانم دکتر آذریرا برای انجام بیوپسی کبدبیماران تشکر می‌نمایند.

آسیب‌شناسی انستیتو کانسر تشکر نمایند. همچنین، مراتب قدردانی خود را از جناب آقای دکتر صبا هدی در تهیه و

## منابع

1. Ramzi S, et al. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia; Saunders, 1999: 615 - 618, 856 - 867.
2. Wonke B. Clinical Management Of Beta. Thalassaemia Major. Sem Hematol 2001; 38(4):350-9.
3. Angelucci E, Brittenham GM, MC. Laren CE, Et Al. Hepatic Iron Concentration And Total Body Iron Stores In Thalassaemia Major. N Eng J Med 2000; 343 (5):327- 331.
4. Whittlington C A, Kowdley KV. ReviewArticle: Hemochromatosis Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (12):1963 - 1975.
5. Angelucci E, Barnciani D, Lucarelli G, Et Al., Needle Liver Biopsy In Thalassamia: Analysis Of Diagnostic Accuracy And Safety In 1184 Consecutive Biopsies. Br J Haematol. 1995; 89 (4): 757 -61.
6. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron - Chelating Therapy And The Treatment Of Thalassaemia Blood 1997; 89(3): 739- 61.
7. Olivier N F. The Beta - Thalassaemia. N Eng J Med 1999; 341 (2): 99 - 109.
8. Wonke B, Hoffbrand AV, Brown D, Et Al. Antibody To Hepatitis C Virus In Multiply Trans Fused Patient With Thalassaemia Major. J Clin Pathol 1990; 43(8): 638 -40.
9. Sievert W, Pianko S, Warner S, Et Al. Hepatic Iron Over Load Does Not Prevent A Sustained Virological Response To Interferon - A Therapy : Along Term Follow - Up Study In Hepatitis C- Infected. Patients with B Thalassaemia Major. Am J Of Gastroenterol 2002; 97(4); 982- 7.
10. Clemente MG, Congia M, Lai ME, Et Al. Effect Of Iron Overload On The Response To Recombinant Interferon - Alfa Treatment In Transfusion - Dependent Patients With Thalassaemia Major And Chronic Hepatitis C. J Pediatr 1994; 125 (1): 123 -8.
11. Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Et Al. Hepatic Iron Concentration As A Predictor Of Response To Interferon Alfa Therapy In Chronic Hepatitis C. Gastroenterology 1995; 108 (4): 1104-9.
12. Van Thiel DH, Friedlander L, Fagioli S, et al. Response To Interferon A Therapy Is Influenced By The Iron Content Of The Liver. J Hepatol 1994; 20(3): 410-5.
13. Di Marco V, Lo Lacono O, Ciaccio C Et Al. Long Term Efficacy Of A Interferon In B-Thalassems With Chronic Hepatitis C. Blood 1997; 90(6):2207-12.
14. Fontana RJ, Israelj, Leclair P, et al. Iron Reduction Before And During Interferon Therapy Of Chronic Hepatitis C: Results Of A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Hepatology 2000; 31(3):730-6.

## Evaluation of Correlation between Iron over Load and the Response of Chronic Hepatitis C in Thalassemia Major Patients Treat with Alfa- Interferon and Ribavirin

\* Jafroodi M.(MD)<sup>1</sup>- Asadi R.(MD)<sup>1</sup>- Heidarzadeh A.(MD, MPh)<sup>2</sup>

\*Corresponding Address: 17 Shahrivar Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

E-mail: m\_jafroodi@yahoo.com

Received: 21/Nov/2009 Accepted: 15/Aug/2009

### Abstract

**Introduction:**  $\beta$  thalassemia is genetic disorders in  $\beta$  globin chain production. There is either a complete absence of  $\beta$  globin chain production or a partial reduction. In bone marrow, thalassemic mutations disrupt the maturation of red blood cells, resulting in ineffective erythropoiesis and disrupt of red blood cells in spleen causes severe hemolytic anemia in  $\beta$  thalassemia major Patients. Transfusion therapy can lead to normal life expectancy but also exposes Patients to the risks of iron over load and transfusion – transmitted virus. (Especially HCV) these Patients need for effective anti viral therapy in addition to regular iron chelation.

**Objective:** Evaluation of correlation between iron over load and the response of chronic hepatitis C In thalassemia major Patients treat with alfa- interferon and ribavirin.

**Materials and Methods:** We enrolled 30 Patients with  $\beta$  thalassemia major and chronic hepatitis C who referred to clinic of hematology from December 1998 to April 2006. HIC was measured by atomic absorption spectroscopy before treatment. Hepatitis C virus, genotype, viral load, were analyzed. Multiple variables were analyzed by SPSS (15)

**Results:** Among the 30 Patients, 17 cases (56.7%) were male and 13 cases (43.3%) female. HIC was determined on a liver biopsy specimen. This study showed that HIC was not correlated to a therapeutic response. ( $p=1$ ). Evaluation of correlation between viral load and therapeutic response showed that viral load was not correlated to a therapeutic response ( $p=0.414$ ). Among the 30 Patients, 24 cases (80%) had genotype 1a and 6 cases (20%) had genotype 3a and genotyping was not correlated to a therapeutic response. ( $p=0.068$ ). Gender and HIC were not correlated to a therapeutic response. (Male  $p=0.226$ ) and (female  $p=0.199$ ).

**Conclusion:** In this study HIC, genotyping, viral load and gender were not correlated to a therapeutic response and it does not need chelation therapy before anti viral therapy.

**Key words:** Beta- Thalassemia/ Genotype/ Hepatitis C/ Iron Overload/ Interferon- alpha/ Ribavirin/ Viral load

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 72, Pages: 8-15