

بررسی فراوانی و اهمیت بالینی هپاتیت C

در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

دکتر شهرام میرمؤمن*، دکتر هادی غفرانی*، دکتر ناصر ابراهیمی دریانی*، دکتر حمید نیک‌نامی**

* - بیمارستان امام خمینی، واحد تحقیقات گوارش و کبد ** - درمانگاه تالاسمی بزرگسالان تهران

چکیده

مقدمه

بیماران تالاسمی ماژور که تحت برنامه منظم ترانسفوزین قرار دارند به واسطه تماس مداوم با فرآورده‌های خونی در معرض ابتلا به هپاتیت‌ها به ویژه هپاتیت C قرار دارند. در بررسی‌های انجام شده در کشورهای مختلف بین ۳۰ تا ۶۰ درصد بیماران تالاسمی در مناطق مختلف جهان آلودگی با ویروس هپاتیت C داشته‌اند. امروزه با افزایش توجه و رسیدگی به بیماران خاص شاهد افزایش طول عمر بیماران تالاسمی هستیم و یکی از مشکلات عمده این بیماران در دهه‌های بالای زندگی، نارسایی کبدی و انواع هپاتیت‌های ویرال از جمله هپاتیت C است.

اهداف و روش کار

این مطالعه روی ۴۱۰ بیمار مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون که همگی در درمانگاه تالاسمی بزرگسالان تهران تحت پیگیری و برنامه منظم تزریق خون هستند صورت گرفت. متوسط سن بیماران $7/8 \pm 22/4$ سال و نسبت زن به مرد $6/10$ می‌باشد. سرم کلیه بیماران از نظر آنتی‌بادی Anti HCV با تست Elisa II و آنزیم کبدی ALT مورد بررسی قرار گرفت و مثبت بودن نتیجه Elisa با تست HCV RNA با روش PCR کیفی تأیید شد.

نتایج

۱۰۹ بیمار (۲۷٪) آنتی‌بادی علیه هپاتیت C داشته‌اند. پراکندگی سنی و جنسی بیماران HCV مثبت با بیماران HCV منفی تفاوتی نداشت. متوسط سال‌های ترانسفوزیون در بیماران HCV مثبت $5 \pm 19/7$ ولی در بیماران HCV منفی $6 \pm 16/7$ بود ($p = 0/000$). برای ۸۰ نفر تست تکمیلی PCR با روش کیفی انجام شد و از میان آنها ۵۲ نفر (۶۵٪) مثبت و ۲۸ نفر (۳۵٪) منفی گزارش شد. ۲۹ بیماری که PCR منفی داشتند یک سال تحت پیگیری قرار گرفتند و در پایان یک سال در ۱۲ نفر آنها PCR مثبت شد و بدین ترتیب بعد از یک سال پیگیری در ۸۰٪ از بیمارانی که آنتی‌بادی هپاتیت C در خون داشتند ویرومی با تست PCR تأیید شد. آنزیم کبدی ALT در ۸۲٪ از بیماران HCV مثبت بالاتر از طبیعی بود که $29/4$ ٪ آنها ALT بالاتر از $2/5$ برابر نرمال داشتند ولی در بیماران با HCV منفی ALT تنها $4/1$ ٪ بالاتر از نرمال بود ($p = 0/000$). بدین ترتیب همخوانی بالایی بین میزان ALT سرمی و تست Anti HCV-Elisa مثبت مشاهده می‌شود.

بحث

بالغ بر ۳۰٪ بیماران تالاسمی بزرگسال وابسته به تزریق خون در این مطالعه آلودگی به ویروس هپاتیت C داشته‌اند و رابطه مستقیمی بین متوسط سال‌های ترانسفوزیون و مثبت شدن آنتی‌بادی ضد HCV در خون وجود داشته است. از آنجائی که افراد آلوده به ویروس هپاتیت C بیشتر از ۸۰٪ به سمت بیماری مزمن کبدی و فیروز می‌روند و بیماران تالاسمی به واسطه افزایش ذخایر آهن کبد در معرض خطر جدی‌تری قرار دارند لهذا بایستی با برنامه‌ریزی دقیق این بیماران مورد بررسی قرار گیرند؛ و به درمان آنها نیز بایستی اهمیت بیشتری داده شود.

مقدمه

متراکم) نیاز اصلی در زندگی بیماران تالاسمی ماژور است و اغلب این بیماران برای جلوگیری از تغییر شکل‌های استخوانی و نارسایی قلبی نیاز به تزریق ماهانه گلبول متراکم دارند.

هپاتیت C بیماری فراگیری محسوب می‌شود. طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت ۳٪ کل جمعیت جهان یعنی حدود ۱۸۰ میلیون نفر آلوده به این ویروس هستند^(۱). از نظر پراکندگی جغرافیایی اروپای غربی

تالاسمی ماژور بتا یک بیماری ژنتیکی است که در صورت کنار هم قرار گرفتن دو ژن معیوب مولد هموگلوبین، یکی از سوی مادر و یکی از سوی پدر، به صورت کم‌خونی شدید و یا عوارض جسمی متنوعی تظاهر می‌کند. این بیماری در کشور ما شایع و طبق آمارهای موجود افزون به ۲۵۰۰۰ بیمار تالاسمی ماژور در کشورمان وجود دارد^(۱). خون (گلبول

Abstract

Prevalence of chronic hepatitis C virus infection in adult multitransfused thalassemic patients in Iran.

Mirmomen SH, Ghofrani H, Daryani N, Niknami H

Tehran University of Medical Science, Gastroenterologic Department of Imam Khomeini Hospital

Background: transfusion dependent thalassemic patient are at great risk of hepatitis C. Studies in different part of the world shows that between 12 to 75% of these patient are infected with HCV virus

Methods: study was conducted on 410 adult multitransfused thalassemic patient with mean age of 22.47±7.8 sd and female to male ratio of 6/10. Antibody to hepatitis C virus was detected by Enzyme linked immunsorbant assay (ELISA II) and confirmed by qualitative PCR.

Results: Antibody to HCV virus was positive in 109 subjects (27%) PCR for detecting HCV RNA was performed in 80 of them and was positive in 52 subjects (64%), those 29 subjects with negative PCR were followed for one year and at end of follow up PCR reported to be positive in 12 of them, as a whole in up to 80% of anti HCV positive patients viremia was confirmed by PCR. There was no difference in age and sex between HCV positive or negative patients but mean years of transfusion in HCV positives was significantly more than HCV negative patients (19.7±5 sd versus 16.7±6 sd P=0.000). Abnormal ALT found in 82% of AntiHCV positive patients and in 29.4% of them it was more than 2.5 times than normal, ALT was above normal only in 41% of HCV negative patients (P=0.000). There was also a strong correlation between serum ALT and hepatitis C viremia.

Conclusion: more than 20% of our thalassemic patients are infected with HCV virus and there is a direct correlation between mean transfusion years and HCV positivity. Thalassemic patient have high body iron concentration and are at greater risk for progression liver disease due to hepatitis C so we recommend screening for hepatitis C in thalassemia and treatment of infected case.

میزان سالانه ترانسفوزیون بر حسب کیلوگرم وزن بدن که طبق فرمول:

$$\text{Mean yearly Transfusion (cc/kg/Y)} = \frac{235 \times \text{میزان گلوبول متراکم تزریق شده در هر بار (cc)}}{\text{وزن (kg)} \times \text{متوسط فواصل تزریق خون (روز)}}$$

محاسبه شد. سپس سرم بیماران از جهت (۱) Anti-HCV به روش Alisa-II توسط کیت تشخیصی Dia sorin، ساخت آمریکا (۲) AIT، AST توسط کیت بیوشیمیایی من (Mann)، ساخت ایران (با حداکثر نرمال ۴۰ IU/L برای هر کدام) مورد آزمایش قرار گرفت و برای بیمارانی که تست Anti HCV مثبت داشتند تست تکمیلی

و آمریکای شمالی از مناطق کم‌شیوع، ژاپن از مناطق با شیوع متوسط و اروپای شرقی، خاورمیانه و آمریکای جنوبی از مناطق با شیوع بالا محسوب می‌شوند^(۳). در آمریکا حدود ۴ میلیون بیمار آلوده وجود دارد^(۴). در ایران فقط ۰/۳٪ از خون‌دهندگان داوطلب تهرانی و کمتر از ۱۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن و یا سیروز HCV Ab مثبت بوده‌اند^(۵).

بالاترین میزان عفونت در سیستان و بلوچستان (۱/۵٪) و کمترین در فارس (۰/۲٪) گزارش شده است^(۶).

تا قبل از سال ۱۹۸۹، زمان کشف کیت آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت C، تزریق خون از مهمترین علل ابتلا به هپاتیت C بود و در برخی مطالعات بیش از ۱۰٪ از گیرندگان خون به این ویروس مبتلا می‌شدند^(۸). به تدریج طی سال‌های بعد کشورهای مختلف شروع به غربالگری دهندگان خون (donors) از نظر آنتی‌بادی ضد این ویروس کردند و امروزه ریسک اکتساب هپاتیت C از طریق انتقال خون، یک در صد هزار تخمین زده می‌شود^(۹). علی‌رغم کاهش چشمگیر شیوع هپاتیت‌های C بعد از ترانسفوزیون^(۱۰-۱۴) هنوز بیماران تالاسمی به واسطه ترانسفوزیون مداوم در معرض ابتلا به این ویروس قرار دارند. مطالعات، فراوانی هپاتیت مزمن C را در بیماران تالاسمی ماژور کشورهای مختلف جهان بین ۳۰٪ تا ۶۰٪ نشان داده است^(۱۵-۱۹)، ابتلای بیماران تالاسمی به این ویروس نه تنها ممکن است از طریق خون آلوده باشد^(۹،۲۰) بلکه، چون این بیماران در زمان تزریق خون یا دسفرال (desferoxamine)، در معرض تماس‌های بیمارستانی قرار می‌گیرند، از این طریق هم حتی در حد چشمگیری در معرض انتقال ویروس قرار می‌گیرند^(۲۱،۲۲).

در خاتمه باید گفت اگرچه افزایش بار آهن (Iron overload) در بیماران تالاسمی فاکتوری مستقل در ایجاد نارسایی کبدی و فیبروز است^(۲۳) اما ابتلا به ویروس هپاتیت C نیز می‌تواند روند فیبروز را افزونی بخشد و سبب شود بیماران در فاصله زمانی کوتاه‌تری به سمت نارسایی کبدی بروند^(۲۴،۲۵).

هدف از این مطالعه بررسی فراوانی هپاتیت C در بیماران تالاسمی بزرگسال که در درمانگاه تالاسمی بزرگسالان تهران تحت ترانسفوزیون قرار دارند و نیز تعیین اهمیت بالینی آن است.

مواد و روش کار:

نوع مطالعه مقطعی و توصیفی بوده که در مقطع زمانی ۶ ماهه اول سال ۱۳۷۸ صورت گرفته است. تعداد ۴۱۰ بیمار تالاسمی ماژور وابسته به تزریق خون که حداقل ۴ بار در سال ترانسفوزیون داشتند، به ترتیب مراجعه (consecutively)، تحت بررسی قرار گرفتند. این تعداد شامل ۹۱٪ از کل بیماران وابسته به ترانسفوزیون درمانگاه بود. ابتدا از بیماران یک شرح حال بالینی گرفته شد و معاینه بالینی از دیدگاه یافتن شواهد بیماری مزمن کبدی انجام شد. در این مطالعه به منظور تعیین میزان ترانسفوزیون از دو متغیر استفاده شد: الف) متوسط سال‌هایی که هر بیمار تحت ترانسفوزیون قرار داشت (Mean transfusion). ب) متوسط

جدول ۱ - مقایسه معیارهای دموگرافیک و تست‌های کبدی در بیماران مورد مطالعه

مشخصات	کل بیماران n=410	بیماران AntiHCV مثبت n=109	بیماران Anti HCV منفی n=301	p-value
سن (سال ±SD)	۲۲/۴±۷	۲۲/۸۴±۷/۴	۲۲/۵۵±۸	N/S
نسبت مرد به زن	۱/۶ به ۱	۱/۴۵ به ۱	۱/۶۵ به ۱	N/S
متوسط سال‌های ترانسفوزیون (±SD)	۱۷/۳۵±۶	۱۹/۷۲±۵/۹۸	۱۶/۷۳±۶/۵۶	p=0.000
میزان سالانه ترانسفوزیون (cc/kg/year) (±SD)*	۱۸۳/۴۲±۸۹	۱۸۰/۲۴±۷۶	۱۸۵/۲±۹۳	N/s
متوسط میزان ALT (IU/)	۵۳±۴۰	۸۴±۴۷	۴۲±۳۰	p=0.000
متوسط میزان AST (IU/L)	۴۷±۲۸	۷۱±۳۵	۳۸±۱۸	p=0.000
بیماران با ALT بالاتر از نرمال (%)	۵۲/۲	۸۲	۴۱	p=0.000
بیماران با AST بالاتر از نرمال (%)	۴۳/۷	۷۹	۳۱	p=0.000

* Mean yearly Transfusion (cc/kg/Y) = $\frac{۳۶۵ \times \text{میزان گلوبول متراکم تزریق شده در هر بار (cc)}}{\text{وزن (kg)} \times \text{متوسط فواصل تزریق خون (روز)}}$

وجود دارد (p=0.000). (جدول ۱)

همچنین تعداد بیماران با ALT بالاتر از نرمال در گروه HCV مثبت با اختلاف معنی‌داری بیش از گروه HCV منفی بود (p=0.000). (جدول ۱)

تست HCV RNA برای ۸۰ بیمار HCV مثبت انجام شد که در ۲۸ بیمار ۳۵٪ منفی و در ۵۲ بیمار ۶۵٪ مثبت گزارش شد. بعد از یک سال تست PCR مجدد در ۲۸ بیماری که PCR منفی داشتند تکرار شد که نتیجه در ۱۲ نفر از آنها مثبت بود و در مجموع در پایان یک سال پیگیری، از ۸۰ بیمار، در ۶۴ بیمار (۸۰٪) ویرومی هپاتیت C توسط تست PCR به اثبات رسید. در گروه‌بندی مجدد بیماران بر اساس ویرومی هپاتیت C مجدداً همخوانی بالا بودن آنزیم‌های کبدی (AST و ALT) با ویرومی هپاتیت C به اثبات رسید (جدول ۲).

توضیح این که در پایان یک سال پیگیری تست ALT و AST هر ۶ ماه یک بار برای بیماران انجام شد و برای هر بیمار متوسط تست‌های فوق مبنا قرار گرفت.

از زمان پایان این مطالعه تاکنون ۳۵ بیمار HCV مثبت تحت پیوستی کبد قرار گرفته‌اند که نتایج آن بر اساس طبقه‌بندی Modified HAI مورد بررسی قرار گرفته است (۳۰). در طبقه‌بندی فوق شدت التهاب کبدی از ۱ تا ۱۸ رتبه می‌گیرد (grade) و میزان فیروز به طور جداگانه از ۱ تا ۶ درجه‌بندی می‌شود. از میان ۳۵ بیماری که پیوستی کبدی در آنان انجام شد: ۱۹ بیمار (۵۴٪) التهاب خفیف (کمتر از ۵)، ۱۵ بیمار (۴۲/۸٪) التهاب متوسط (۵ تا ۱۰) و تنها یک بیمار التهاب شدید داشت (بیشتر از ۱۰). از نظر شدت فیروز ۱۵ بیمار (۴۲/۸٪) خفیف (درجه ۱ یا ۲)، ۱۷ بیمار (۴۸/۵٪) متوسط (۳ یا ۴) و ۳ بیمار فیروز

HCV RNA به روش Nested qualitative PCR با لوازم ساخت شرکت Boehringer Mannheim آلمان انجام شد. تمام بیمارانی که HCV RNA منفی داشتند یک سال بعد مجدداً مورد بررسی قرار گرفتند و چنانچه هنوز Anti HCV مثبت داشتند، تست HCV RNA به روش یاد شده برای آنان تکرار شد.

از جهت ملاحظات اخلاقی به تمام بیمارانی که HCV RNA مثبت داشتند، توصیه به انجام بیوپسی کبد، سونوگرافی و در صورت لزوم درمان شد.

روش‌های آماری:

ارتباط میان داده‌ها توسط آزمون‌های آماری T-student و Chi-square مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج:

۴۱۰ بیمار وارد مطالعه شدند. متوسط سنی بیماران ۲۲/۴±۷ سال و نسبت مرد به زن ۱/۵ به ۱ بود. ۱۰۹ بیمار (۲۷٪)، آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت C (Anti HCV) مثبت داشتند.

مشخصات بیماران دو گروه HCV مثبت و منفی در جدول شماره یک مورد بررسی قرار گرفته است.

همان طور که مشاهده می‌شود بین سن، جنس و متوسط میزان سالانه ترانسفوزیون در بیماران HCV مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری وجود ندارد اما متوسط سال‌های ترانسفوزیون در بیماران HCV مثبت ۲ سال بیش از گروه بدون عفونت است (با اختلاف معنی‌دار، جدول ۱) (p=0.000).

بین میزان آنزیم‌های کبدی (که یکی از معیارهای غیرمستقیم صدمه کبدی است) و مثبت شدن تست Anti HCV همخوانی بالایی

جدول ۲ - نتیجه تست PCR در بیماران HCV-Ab مثبت

مشخصات	بیماران HCV RNA مثبت n=64	بیماران HCV RNA منفی n=16	p-value
متوسط میزان ALT (IU/L)*	80 ± 36	51 ± 28	p=0.002 (fisher exact)
متوسط میزان AST (IU/L)*	90 ± 42	59 ± 49	p=0.04
بیماران با ALT بالاتر از نرمال (%)	78.6	50	p=0.002
بیماران با AST بالاتر از نرمال (%)	86.7	65	p=0.006

* - در پایان یک سال پیگیری تست ALT و AST هر ۶ ماه یک بار انجام شد و برای هر بیمار متوسط تست‌های فوق مبنا قرار گرفت.

شدید داشتند (درجه ۵ یا ۶).

۳۵ بیمار فوق در غالب یک مطالعه بالینی تحت درمان قرار گرفته‌اند که نتایج آن بزودی منتشر خواهد شد.

بحث:

گذشته تمام خون‌های سازمان انتقال خون ایران از نظر HCV Antibody و HBsAg مورد بررسی قرار می‌گیرند ولی قبل از آن به علت موجود نبودن تست HCV Antibody، خطر ابتلا به عفونت HCV بسیار بالا بوده است.

اگرچه تست Anti HCV (Elisa II) برای غربالگری بیماران آلوده به هپاتیت C، در افراد بدون عامل خطر، می‌تواند تا ۵۰٪ موارد مثبت کاذب باشد و ارزش اخباری مثبت آن در شرایط آرمانی تنها ۵۰ تا ۶۰ درصد است^(۳۸)، ولی در بیماران پرخطر مثل معتادان تزریقی، همودیالیزی‌ها و بیماران تالاسمی حساسیت این تست در حد ۸۰ تا ۹۰ درصد و ارزش اخباری مثبت آن ۸۸ تا ۹۵ درصد است^(۳۹). در این مطالعه نیز نه تنها تست Elisa مثبت در ۸۰ درصد از موارد توسط PCR تأیید شد بلکه بالا بودن متوسط ALT سرمی در بیماران HCV مثبت نیز به طور غیرمستقیم بیانگر ارزش اخباری مثبت بالای تست Anti HCV (Elisa 2) در بیماران تالاسمی است.

آزمایش‌های کبدی (ALT, AST) یکی از ملاک‌های غیرمستقیم صدمه کبدی است و در این مطالعه میزان ALT و AST سرمی با اختلاف معنی‌داری در بیماران HCV مثبت بالاتر بود. این مطلب نشان‌دهنده نقش این ویروس در تشدید صدمه کبدی و نهایتاً فیبروز و نارسایی کبدی به شمار می‌رود.

با توجه به جمعیت بالای ۲۵۰۰۰ نفری بیماران تالاسمی در کشورمان پیش‌بینی می‌شود که بیش از ۵۰۰۰ بیمار تالاسمی مبتلا به هپاتیت C باشند که اغلب آنها در سال‌های نوجوانی هستند. عدم شناسایی و درمان این بیماران می‌تواند عوارض غیرقابل جبرانی را برای این عزیزان به همراه داشته باشد. متأسفانه هنوز واکسن مؤثری برای پیشگیری از هپاتیت C کشف نشده است و تنها راه مبارزه با آن غربالگری، تشخیص و درمان بموقع بیماران است.

قدردانی: با تشکر فراوان از همکاری ارزنده آقای دکتر حمید ذاکری، ریاست محترم درمانگاه تالاسمی بزرگسالان تهران

بیماری کبدی دومین علت مرگ پس از علل قلبی در بیماران تالاسمیک بزرگسال است^(۲۵). با وجود این که بعد از کشف واکسن هپاتیت B و غربالگری دهندگان (donors) از نظر مارکرهای ویروسی شیوع هپاتیت‌های بعد از ترانسفوزیون به طور چشمگیری کاهش پیدا کرده است ولی هنوز هپاتیت C در بیماران تالاسمی سهم عمده‌ای در ایجاد و یا تشدید صدمه کبدی دارد به طوری که در این مطالعه در بالغ بر ۳۰٪ بیماران رد پای آلودگی به ویروس هپاتیت C دیده شد. آمار منتشر شده در سایر کشورهای جهان نیز بیانگر فراوانی بالای ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی ماژور است و در ایتالیا ۴۷٪^(۱۲)، در کوالالامپور ۲۲/۴٪^(۱۳)، در هندوستان ۳۵/۹٪^(۱۴)، در انگلیس ۲۳٪^(۱۵) و در برزیل ۴۶/۸٪^(۱۶) گزارش شده است. همان طور که ذکر شد مطالعات انجام شده در کشورمان نشان داده که فقط ۰/۳٪ از خون‌دهندگان داوطلب تهرانی به ویروس هپاتیت C آلودگی داشته‌اند^(۵) بنابراین آلودگی ۲۷٪ در این مطالعه حائز اهمیت است و نشانگر نقش ترانسفوزیون در انتقال این ویروس به شمار می‌آید.

قبل از بررسی خون‌های اهدایی از نظر ویروس شانس انتقال از طریق خون ۱ در ۲۰۰ واحد خون بود (۱۱ سال قبل). در حال حاضر با بررسی دقیق این احتمال به ۱ در ۱۰۳/۰۰۰ واحد رسیده است^(۲۶) و با دستیابی به فن‌آوری جدید (Nucleic Acid Testing) Nat امید می‌رود که این احتمال به ۱ در ۵۰۰/۰۰۰ واحد کاهش پیدا کند^(۲۷). در این مطالعه متوسط سال‌های ترانسفوزیون در بیماران HCV مثبت با اختلاف معنی‌داری از بیماران HCV منفی بالاتر است ولی متوسط میزان سالانه ترانسفوزیون در دو گروه تفاوت معنی‌داری ندارد لذا چنین استنباط می‌شود که در سال‌های قبل از غربالگری HCV احتمالاً خون‌های دریافتی آلودگی بیشتری داشته‌اند. از حدود ۶ یا ۷ سال

References

- ۱- گزارش وضعیت تالاسمی ماژور در ایران، دکتر محسن نصیرطوسی و همکاران، فصلنامه انجمن تالاسمی ایران، شماره ۱۲، پائیز ۱۳۷۶، ص ۲۵ - ۲۸
- 2- WHO, Weekly Epidemiological Record. 1997; 72:65-7.
- 3- Alberti A, Bortoloti F. Hepatitis C in: Bircher J, Benmahou JP, McIntyre N, Rizzetti M, Rodes J. Oxford Text Book of Clinical Hepatology. 2 Edition. Oxford Medical Publication. 1999. Vol2.:963- 920.
- 4- McQuillan, GM, Alter, MJ, Mayer, LA, et al. A population based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. In: Viral Hepatitis and Liver Disease, Rizzetto, M, Purcell, RH, Gerin, JL, et al (Eds), Edizioni Minerva Medica, Turin, 1997, p. 267-9.
- ۵- دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر مرتضی خطیبیان، دکتر حوری رضوان، هپاتیت ویروسی در ایران و جهان: اپیدمیولوژی، تشخیص، درمان و پیشگیری، مجله علمی نظام‌پزشکی جمهوری اسلامی ایران / دوره پانزدهم، (۴) ۱۳۷۶، ص ۲۰۰ - ۱۸۳
- ۶- امینی، اپیدمیولوژی هپاتیت‌ها در ایران، کتاب خلاصه مقالات کنگره جغرافیایی شیراز، صفحه ۴۳، اردیبهشت ۱۳۷۶.
- ۷- صالحی، معاون بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان. بررسی انجام شده با همکاری سازمان انتقال خون زاهدان ۱۳۷۶.
8. Alter, HJ, Purcell, RH, Shih, JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1989; 321:1494-500
9. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996; 334:1685-690
10. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB: Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis – an analysis with first- and second- generation assays. N Engl J Med, 1991;325:1325-29
11. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE, Yawn DH, McAllister HA, Reitz BA, Nelson KE: The declining risk af post-transfusion hepatitis C virus infection. N Engl J Med, 1992,327:369-73
12. Nelson KE, Donahue JG, Stambolis V: Post-transfusion hepatitis C virus infection (letter).N Engl J Med, 1992;327:1601-2
13. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ for the Retrovirus Epidemiology Donor Study: The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med, 1996.334:1685-90
14. Blajchman MA, Bull SB, Feinman-SVTI: Post-transfusion hepatitis: Impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. Lancet, 1995,345:21-25
15. Cacopardo B, Russo R, Fatuzzo F: HCV and HBV infection among multitransfused thalassemics from easter +n Sicily. Infection 1992;20:83-2
16. Jamal R, Fadzillah G, Zulkifli SZ, Yasmin M: Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, CMV and HIV in multiply transfused thalassemia patients: results from a thalassemia day care center in Malaysia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29:792-4
17. Choudhury N, Saraswat S, Naveed M: Serological monitoring of thalassaemia major patients for transfusion associated viral infections. Indian J Med Res 1998;107:263-8
18. Wonke B, Haffbrand AV, Brawn D, Dusheiko G: Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassaemia major. J Clin Pathol 1990;43:638-40
19. Covas DT, Boturao Neto E, Zago MA: The frequency of blood-born viral infections in a population of multitransfused Brazilian patients. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1993;35:271-3
20. Vrieling H, van der Poel CL, Reesink HW, Zaaijer HL, Lelie PN: Transmission of hepatitis C virus by anti-HCV-negative blood transfusion. Case report. Vox Sang 1995;68:55-56
21. Prati D, Capelli C, Silvani C, De Mattei C, Bosoni P, Pappalet- tera M, Mazzi F, Colombo M, Zanella A, Sirchia G: The incidence and risk factors of community-acquired hepatitis C in a cohort of Italian blood donors. Hepatology 25:702, 1997
22. Allander T, Gruber A, Naghavi M, Beyene A, Soderstrom T, Bjorkholm M, Grillner L, Persson MA: Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. Lancet 1995,345:603-10
23. Olivieri NF, Brittenham GM: Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. Blood 1997 89:739-61 review
24. Piperno A, Fargion S, O'Alba R, Roffi L, Fracanzani AL, Vecchi L, Failla M, Fiorelli G: Liver damage in Italian patients with hereditary hemochromatosis is highly influenced by hepatitis B and C virus infection. J Hepatol, 1992;16:364-8
25. Borgna-Piganti C, Rugologgo S, Destenfanso P et al. Survival and Disease complications in thalassemia major. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1998;850:227-31.
- 26- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman, SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996; 334:1685-90
- 27- America's Blood Centers Newsletter 1999; 13:2.
28. Alter HJ. New kit on the block: Evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. Hepatology 1992;15:350-3
29. Gretch, DR. Diagnostic tests for hepatitis C. Hepatology 1997; 26:43S.
30. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-9