

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اصفهان ۲۸ شهریور ۱۳۴۱ خورشیدی

۱۵۴۴۱

بسمه تعالی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان مرکزی (اراک)
پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری در رشته پزشکی

عنوان :

بررسی شیوع هیپاتیت B در بیماران هموفیلیک و تالاسمیک
استان مرکزی در سال ۸۰ - ۷۹

استاد راهنما :

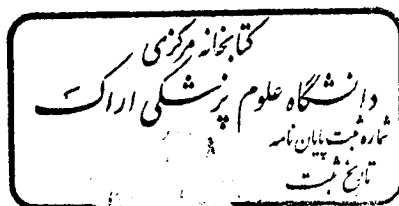
سرکار خانم دکتر مژگان هاشمیه

متخصص بیماریهای اطفال - فوق تخصص بیماریهای خون و انکولوژی کودکان
استادیار دانشگاه

استاد مشاور :

جناب آقای دکتر غلامعلی فتاحی بیات

متخصص بیماریهای اطفال - فوق تخصص بیماریهای نوزادان
استادیار دانشگاه



نگارش :

علی صفدری

سال تحصیلی ۸۰-۷۹



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران

مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران

۱۵۰۴۶۱

۱۳۸۹/۱۰/۲۰

تقدیم به پدرم :

که تکیه‌گاهی مطمئن و یابوری شفیق در تمامی مراحل زندگی است .

تقدیم به مادرم :

که دعای خیرش، نگاه نگرانش و اشک دیدگانش را در تمام مراحل
تحصیل بدرقه راهم کرد .

تقدیم به برادرم :

که قلبم سرشار از عشق به اوست .

تقدیم به خواهرم :

که شیرینی و ملامت زندگی است .

تقدیم به استاد ارجمند :

سرکار خانم دکتر هاشمیه

که صمیمانه یاری ام کرد

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول : کلیات
۱	۱-۱- مقدمه
۳	۱-۲- بیان مساله
۵	۱-۳- اهداف مطالعه
۵	۱-۴- فرضیات
۶	۱-۵- تاریخچه بیماری تالاسمی
۷	۱-۶- تالاسمی
۷	۱-۶-۱- انتشار جغرافیایی
۸	۱-۶-۲- خلاصه ای از زنجیره ساخته شدن هموگلوبین
۹	۱-۶-۳- مسیرهای ژنتیکی
۹	۱-۶-۴- ژنتیک آلفا تالاسمی
۱۰	۱-۶-۵- ژنتیک بتا تالاسمی
۱۱	۱-۶-۶- پاتوفیزیولوژی
۱۵	۱-۷- سندرمهای بتا تالاسمی
۱۵	۱-۷-۱- تالاسمی ماژور
۱۶	۱-۷-۲- بیماری شناسی بتا تالاسمی
۲۱	۱-۷-۳- تظاهرات بالینی بیماری بتا تالاسمی
۲۹	۱-۸- اپیدمیولوژی بیماری تالاسمی
۳۰	۱-۸-۱- اپیدمیولوژی تالاسمی در ایران

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۳۱	۱-۹- درمان بتا تالاسمی
۳۱	۱-۹-۱- تزریق خون
۳۵	۱-۹-۲- دسفرال
۳۶	۱-۱۰- اختلالات انعقادی
۳۶	۱-۱۰-۱- فهرست اختلالات
۳۷	۱-۱۰-۲- پاتوفیزیولوژی
۳۸	۱-۱۰-۳- کمبود ارثی فاکتورهای انعقادی
۳۸	۱-۱۰-۴- هموفیلی A
۴۹	۱-۱۱- هیپاتیت ویروسی
۴۹	۱-۱۱-۱- مقدمه
۴۹	۱-۱۱-۲- اتیولوژی
۵۰	۱-۱۱-۳- آسیب شناسی
۵۲	۱-۱۱-۴- تظاهرات بالینی
۵۵	۱-۱۱-۵- عوارض و تظاهرات خارج کبدی
۵۵	۱-۱۱-۶- نکروز وسیع کبدی
۵۶	۱-۱۱-۷- تبدیل شدن به هیپاتیت مزمن

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۵۷	۸-۱۱-۱- آنمی آپلاستیک
۵۸	۹-۱۱-۱- تظاهرات خارج کبدی
۵۸	۱۲-۱- هیپاتیت B
۶۲	۱-۱۲-۱- سیر بالینی
۶۴	۲-۱۲-۱- درمان
۶۵	۳-۱۲-۱- پیشگیری
۶۶	۴-۱۲-۱- واکسن هیپاتیت B
۶۸	۵-۱۲-۱- هیپاتیت B و گروههای پر خطر
	فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده قبلی
۷۰	الف : مطالعات انجام شده در ایران
۷۰	ب : مطالعات انجام شده در خارج از کشور
	فصل سوم : روش مطالعه و متدولوژی
۷۲	۱-۳- نوع مطالعه
۷۲	۲-۳- روش نمونه گیری و حجم نمونه
۷۲	۳-۳- جمعیت مورد مطالعه
۷۲	۴-۳- زمان مطالعه
۷۲	۵-۳- مکان مطالعه

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۷۲	۳-۶- روش جمع آوری اطلاعات
۷۳	۳-۷- جدول متغیرها و تعاریف آنها
۷۴	۳-۸- سوالات پژوهشی
۷۵	۳-۹- مشکلات و محدودیتهای طرح
۷۵	۳-۱۰- مزیت‌های طرح
	فصل چهارم : اطلاعات آماری
۸۱	۴-۱- جدول توزیع فراوانی بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰
۸۱	۴-۲- جدول توزیع فراوانی هیپاتیت B در بین بیماران تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰
۸۲	۴-۳- جدول توزیع فراوانی بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰ به تفکیک جنس
۸۲	۴-۴- جدول توزیع فراوانی بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰ به تفکیک سن
۸۳	۴-۵- جدول توزیع فراوانی بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰ به تفکیک محل سکونت

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۸۳	۴-۶- جدول توزیع فراوانی بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۸۰-۷۹ به تفکیک نوع گروه خونی
۸۴	۴-۷- جدول توزیع فراوانی هیپاتیت B در بین بیماران تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۸۰-۷۹ به تفکیک جنس
۸۴	۴-۸- جدول توزیع فراوانی هیپاتیت B در بین بیماران تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۸۰-۷۹ به تفکیک سن
۸۵	۴-۹- جدول توزیع فراوانی هیپاتیت B در بین بیماران تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۸۰-۷۹ به تفکیک فراورده های خونی دریافتی
۸۵	۴-۱۰- جدول توزیع فراوانی بیماران تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی در سال ۸۰-۷۹ به تفکیک آزمایشات سرولوژیک
	فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری
	فصل ششم : خلاصه مقاله فارسی و انگلیسی
۹۵	۶-۱- خلاصه مقاله فارسی
۹۷	۶-۲- خلاصه مقاله انگلیسی
	فصل هفتم : منابع و ماخذ

فصل اول

کلیات و تعاریف

(۱-۱) مقدمه

بیماری تالاسمی یک کم خونی ارثی می باشد و شایعترین اختلالات هموگلوبینی در جهان محسوب می گردد. جهش ژن بر ساخت هموگلوبین اثر گذاشته و اختلال در تولید زنجیره بتا و آلفا منجر به تولید غیر موثر گلبولهای خون می شود. روند ذکر شده بر اندازه و شکل و طول عمر گلبولهای قرمز اثر می گذارد و منجر به عوارض بالینی در فرد مبتلا به کم خونی در نوع ماژور می گردد به طوریکه فرد برای ادامه حیات نیازمند به تزریق خون مکرر سایر روشهای درمانی خاص می باشد.

بیماری بتا تالاسمی به دو فرم بتا تالاسمی مینور و بتا تالاسمی ماژور وجود دارد. در فرم مینور افراد مبتلا ژن تالاسمی را از یکی از والدین خود به ارث برده و قدرت انتقال ژن تالاسمی را به فرزندان خود را دارند. برای مبتلایان به بتا تالاسمی مینور درمان خاصی منظور نشده است ولی این افراد در صورت ازدواج با فرد دیگری که مبتلا به تالاسمی مینور می باشد دارای فرزندان خواهند شد که دچار بتا تالاسمی ماژور میشوند. کشور ایران در خط کمربندی بتا تالاسمی قرار دارد. بنابراین آمارهای جهانی میزان حاملین ژن تالاسمی در منطقه مدیترانه و آسیای جنوب شرقی ۵٪ می باشد که در صورت عدم شناسایی آنها افزایش تعداد بیماران تالاسمی اجتناب ناپذیر خواهد بود. در حال حاضر قریب به ۲۰/۰۰۰ نفر بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور در کشور وجود دارد. (۱) هموفیلی نیز یک بیماری ارثی وابسته به X مغلوب می باشد که در راس اختلالات انعقادی قرار گرفته است این بیماری به دلیل کمبود و یا عدم وجود فاکتورهای انعقادی

به وجود می آید و خود شامل هموفیلی ۸ (کمبود فاکتور ۸) هموفیلی B (کمبود فاکتور ۹) و بیماری ون ویلبراند (کمبود فاکتور ون ویلبراند) می باشد. بیماران هموفیلی در حقیقت بیمارانی که دچار اختلال انعقادی هستند باشند و این افراد ممکن است با خونریزی های خفیف تا خونریزی های بسیار شدید نمایان گردند لذا این افراد احتیاج ضروری و مبرم به فاکتورهای خونی دارند. و بر اساس میزان کمبود فاکتورهای خونی تظاهرات بالینی مختلفی در آنها رخ می دهد.

در این میان این بیماران (چه بیماران تالاسمی و چه بیماران هموفیلی) که احتیاج مبرم به دریافت خون و فاکتورهای انعقادی دارند مستعد به عفونت با بسیاری از بیماریهای عفونی می گردند. سردهسته این بیماری های عفونی مزبور هیپاتیت B میباشد که این بیماران بسیار مستعد برای ابتلا به این بیماری هستند. هیپاتیت B در واقع طیفی از سندرمهای تحت بالینی تا موارد سریعاً پیشرونده و بسیار شدید می باشد. این بیماری که یک بیماری منتقله از طریق خون می باشد با علائم بالینی بسیار متنوعی شامل علائم غیر اختصاصی همچون ناخوشی و کسالت، خستگی، بی اشتها، تهوع استفراغ و علائم شبه آنفولانزا، تب و درد شکمی ظاهر می شود. زودرس ترین تظاهرات بالینی در این بیماری معمولاً غیر اختصاصی میباشد و در مراحل پیشرفته تر علائم زردی و یا علائم کلاسیک بیماری مانند کاهش مزه قهوه و یا سیگار را توصیف میکند. (۱ و ۲)

۲-۱) بیان مسأله

تالاسمی یک بیماری کم خونی ارثی است که برای اولین بار در سال ۱۹۲۵ توسط توماس کولی (Cooley) در شهر دیترویت توصیف گردید. اشکال اصلی در خون سازی این بیماران اختلال در تولید زنجیره های گلوبین می باشد. هموگلوبین طبیعی انسان (A) بیشترین قسمت از هموگلوبین را تشکیل می دهد که خود دارای دو زنجیره (آلفا) و دو زنجیره (بتا) می باشد همچنین مقدار کمی از هموگلوبین انسان (A2) می باشد که خود شامل دو زنجیره (آلفا) و دو زنجیره (دلتا) می باشد. تالاسمی ها در حقیقت گروهی از اختلالات ارثی هستند که مشخصه آنها کم خونی (Anemia) است که در آن سلولهای قرمز خون هم کوچک شده اند (میکروسیتیک) و هم رنگ آنها نسبت به حالت طبیعی کاهش یافته است. (هیپوکروم)

اختلالات انعقادی ارثی معمولا نتیجه نقص یا غیر طبیعی بودن یک پروتئین پلازما می باشند. دیاتز مربوط به خونریزی اغلب کشنده و شدید که بچه های مذکر خانواده های خاصی را مبتلا می کند کاملا در پیشینیان شناخته شده بود. اختلال هموستاتیک هموفیلی A نتیجه کمبود یا غیر طبیعی بودن یک پروتئین پلازما می باشد. این ماده فاکتور ضد هموفیلی یا فاکتور VIII نامیده می شود. فاکتور VIII در پلازما توسط مولکولی خیلی بزرگتر منتشر می شود که فاکتور ون ویلبراند به عنوان قسمتی از فاکتور VIII کمپلکس است. که این کمپلکس در انعقاد ضروری است و به صورت VIIIc نشان داده می شود و در بیماران هموفیلی A غیر طبیعی است.

با توجه به توضیحات فوق بیماران تالاسمی و هموفیلی به دلیل ترانسفیوژنها و تزریقهای خون مکرر جزو گروههای بسیار پر خطر برای بیماری هپاتیت B هستند به گونه ای که با هر تزریق خون احتمال افزایش انتقال بیماریهای منتقله از طریق خون مانند هپاتیت B و HIV در این بیماران، بیشتر میگردد. بنابراین با توجه به احتمال شیوع بالای هپاتیت B (که عوارض متعددی نیز برجای میگذارد) در این افراد ، مانیز تصمیم به بررسی شیوع هپاتیت B در بیماران تالاسمی و هموفیلی استان مرکزی گرفتیم.

۳-۱- اهداف مطالعه :

هدف اصلی : تعیین شیوع هپاتیت B در بیماران هموفیلیک و تالاسمیک استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰.

اهداف جزئی و کاربردی :

۱- تعیین شیوع هپاتیت B در بیماران هموفیلیک و تالاسمیک استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰. به تفکیک نوع بیماری

۲- تعیین شیوع هپاتیت B در بیماران هموفیلیک و تالاسمیک استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰. به تفکیک جنس

۳- تعیین شیوع هپاتیت B در بیماران هموفیلیک و تالاسمیک استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰. به تفکیک سن

۴- تعیین شیوع هپاتیت B در بیماران هموفیلیک و تالاسمیک استان مرکزی در سال ۷۹-۸۰. به تفکیک نوع فرآورده خونی دریافتی

۴-۱- فرضیات

در این مطالعه به دلیل آنکه یک مطالعه توصیفی - کیفی (Qualitative Descriptive)

میباشد لذا در آن فرضیه نداشته و به جای آن با سوالات پژوهشی (درفصل ۳) روبرو

هستیم.

۵-۱) تاریخچه بیماری تالاسمی

تالاسمی یک بیماری کم خونی ارثی است که برای اولین بار در سال ۱۹۲۵ توسط توماس کولی (Cooley) در شهر دیترویت توصیف گردید.

اشکال اصلی در خون سازی این بیماران اختلال در تولید زنجیره های گلوبین می باشد. هموگلوبین طبیعی انسان (A) بیشترین قسمت از هموگلوبین را تشکیل می دهد که خود دارای دو زنجیره (آلفا) و دو زنجیره (بتا) می باشد همچنین مقدار کمی از هموگلوبین انسان (A₂) می باشد که خود شامل دو زنجیره (آلفا) و دو زنجیره (دلتا) می باشد. (۱)

کمبود زنجیره های هموگلوبین اصلی (A) می تواند یکی از دو نوع تالاسمی (آلفا) یا (بتا) را تولید کند.

در نتیجه ساخته نشدن یکی از زنجیره ها، هموگلوبین گلوبول قرمز غیر طبیعی بوده، گلوبولهای ناقص در مغز استخوان از بین می رود تعداد زیاد این سلولها نیز در طحال به دام افتاده و شکسته می شوند. از بین رفتن پیش از موعد گلوبولهای قرمز باعث تشدید گلوبول سازی شده و مراکز خون سازی فعالتر شده و در نتیجه منجر به هیپرپلازی مغز استخوان، کبد و طحال می گردد. در اثر هیپرپلازی مدولا، لایه کورتکس نازکتر و استخوان بزرگتر و شکننده تر می گردد. (۲)

(۶-۱) تالاسمی

تالاسمی ها در حقیقت گروهی از اختلالات ارثی هستند که مشخصه آنها کم خونی (Anemia) است که در آن سلولهای قرمز خون هم کوچک شده اند (میکروستیک) و هم رنگ آنها نسبت به حالت طبیعی کاهش یافته است . (هیپوکروم)

مشخصه مولکولی آن کاهش ساخته شدن یک یا بیش از یکی از زنجیره های پلی پپتیدی از ساختمان پروتئینی هموگلوبین می باشد.

شایعترین فرم تالاسمی عبارت است از فرمهای آلفا و بتا تالاسمی که در اثر کاهش ساخته شدن زنجیره آلفا و بتا ایجاد می شود که خود ناشی از ژنهای جهش یافته کروموزم های غیر جنسی است. (۲)

۱-۶-۱- انتشار جغرافیایی

تالاسمی در حقیقت شایعترین بیماری ژنتیکی ارثی در سراسر جهان می باشد . بالاترین شیوع آلفا تالاسمی مربوط به آسیای جنوب شرقی و همچنین مربوط به افرادی است که نژاد اصلی آنها مربوط به سواحل غربی آفریقا است. در کشور تایلند شیوع این بیماری بین ۱۰ - ۴/۸ درصد گزارش شده است.

در سرتاسر دنیا حدود ۳٪ از جمعیت جهان که معادل ۱۵۰ میلیون نفر می باشد ژن مربوط به بتا تالاسمی را حمل می کنند.

یک ناحیه جغرافیایی موسوم به کمر بند تالاسمی وجود دارد که از سواحل مدیترانه آغاز می شود و در امتداد شبه جزایر عرب، ترکیه، ایران، هند، آسیای جنوب شرقی، تایلند و چین جنوبی امتداد پیدا می کند.

۲-۶-۱) خلاصه ای از زنجیره ساخته شدن هموگلوبین

هموگلوبین به وسیله سلولهای پیش ساز گلبول قرمز (اریترو بلاست) موجود در مغز استخوان ساخته می شود. هموگلوبین برای اولین بار در کیسه زرد جنینی (yolk sac) بین هفته پنجم الی هفتم ساخته می شود. هموگلوبین های جنینی شامل: هموگلوبین

گاورا (Gower I) $(\lambda_2 \epsilon_2)$ هموگلوبین گاور ۲ (Gower II) $(\alpha_2 \epsilon_2)$ هموگلوبین پرتلند (Port Land) $(\lambda_2 \gamma_2)$ تبدیل می گردد که هموگلوبین F نام دارد.

در سه ماهه دوم جنینی محل تولید خون به مغز استخوان منتقل می شود و تولید هموگلوبین A هم افزایش یافته و به موازات آن تولید هموگلوبین F کاهش می یابد. هموگلوبین A در تمام عمر غالب بوده و بین ۹۸ - ۹۵ درصد می باشد.

هموگلوبین F در مقادیر کم بین ۱/۵ - ۰/۵ درصد وجود دارد و هموگلوبین A2 بین ۳/۵ - ۱/۵ درصد از کل هموگلوبین را در افراد نرمال تشکیل می دهد.

ژن مربوط به ساخته شدن زنجیره آلفا روی کروموزوم ۱۶ و ژن مربوط به ساختن زنجیره β روی کروموزوم ۱۱ واقع شده است. (۳۱)

در شرایطی که مغز استخوان جهت انجام خونسازی تحت فشار است مقدار هموگلوبین F افزایش پیدا می کند این مسئله در طی دوران زندگی یک فرد بالغ حائز اهمیت است زیرا با مصرف عوامل دارویی از قبیل هیدروکسی اوره و مشتقات بوتیرات ، درصدی از هموگلوبین F ساخته شده و در حقیقت جای هموگلوبین A معیوب را گرفته و سبب کاهش علائم بالینی می گردد. این داروها امروزه در درمان بعضی از فرمهای تالاسمی اینترمدیا به کار گرفته می شود.

۳-۶-۱) مسیرهای ژنتیکی

اصولا توالی که درزیست شناسی مولکولی وجود دارد عبارتست از ژن ، پیامبر ، پروتئین. کلا کروموزوم ۱۶ حاوی ژنهای مربوط به زنجیره آلفا می باشد که دو تا از آنها ژن مربوط به زنجیره آلفا و یکی دیگر ژن مربوط به زنجیره بتا را کد می کند. ژنهای مربوط به خانواده زنجیره بتا روی کروموزوم ۱۱ واقع شده است .

۴-۶-۱) ژنتیک آلفا تالاسمی

اصولا دو نوع آلفا تالاسمی وجود دارد :

۱- آلفا تالاسمی ۱ که یک تالاسمی مینور است و حالت هتروزیگوت دارد و در آن

فقدان ساخته شدن زنجیره آلفا را داریم که آنرا α^0 تالاسمی نیز می نامند .

۲- آلفا تالاسمی ۲ که هیچ اختلال بالینی یا خونی ندارند و در آن کاهش ساخته شدن

زنجیره آلفا را داریم . این نوع نیز حالت هتروزیگوت دارد و آنرا α^+ تالاسمی نیز می

نامند . اگر حالت طبیعی ($\alpha\alpha$) بنامیم نوع اول را بصورت (- -) و نوع دوم را به صورت ($-\alpha$) نمایش می دهیم . (۴۳ و ۵-۶-۱) ژنتیک بتا تالاسمی

در بتا تالاسمی جهش هایی وجود دارد که سبب کاهش تولید RNA پیامبر و کاهش تولید زنجیره های گلوبینی طبیعی می شود . در صورتی که تولید زنجیره های بتا باقی مانده باشد ، به آن بتا مثبت (β^+) و در صورتی که تولید این زنجیره ها کاملا از بین رفته باشد به آن بتا صفر (β^0) می گویند .

در افراد بتا مثبت (β^+) مقدار RNA پیامبر در رتیکولوسیت ها و نورموبلاستهای مغز استخوان کم شده و به یک سوم الی یک دهم طبیعی رسیده است . در افراد هموزیگوت (B^+) تالاسمی تولید گلوبین بتا به طور کامل وجود ندارد . در نیمی از این بیماران (mRNA) پیامبر بتا گلوبین کم شده و یا اصلا وجود ندارد . تاکنون ۱۰۰ نوع جهش در این نوع بیماران یافت شده است. این جهش ها به طور کلی به دو گروه تقسیم می شوند: گروهی که روی پیام گیری از پیامبر گلوبین بتا اثر گذاشته و گروهی که روی ساخته شدن خود پیامبرها اثر می گذارند.