

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات بهداشتی درمانی استان اردبیل

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای حرفه‌ای (پزشکی)

عنوان:

**بررسی میزان تاثیر ترکیب پگافرون ایرانی + ریباورین در
درمان قطعی هپاتیت C مزمن در بیماران غیرسیروتیک**

استاد راهنما:

دکتر شهرام حبیب زاده

استاد مشاور:

دکتر عباس یزدان‌بد

دکتر جعفر محمدشاهی

دکتر محرم آقابالایی

دانشجو:

سیده زینب انزاب دشتی

تابستان ۱۳۹۴

شماره پایان نامه: ۵۴۶-

خدایا

مرا در ایمان اطاعت مطلق بخش

خودخواهی را چنان در من بکش تا خودخواهی دیگران را احساس نکنم و از آن در رن نباشم

خدایا

مرا به ابتذال آرامش و خوشبختی مکشان

اضطراب های بزرگ، غم های ارجمند و حیرت های عظیم به روحم عطا کن

خدایا

آتش مقدس شک را انچنان در من بیفروز تا همه یقین هایی را که در من نقش کرده اند بسوزد

و انگاه از پس توده این خاکستر، یقینی شسته از هر غبار طلوع کند.....

تقدیم به ساحت مقدس امام زمان (عج)

مولای من!

هرچند زمان ها بگذرد

وعمرها سپری گردد

در من جز آنکه به یقینم در مورد تو افزوده شود

و مهرم به تو بالا گیرد

و تکیه و اعتمادم به تو بیشتر شود

تغییری رخ نخواهد داد.....

تقدیم به دو باغبان زندگی ام، پدر و مادر مهربانم

تقدیم به آن دو که وجودشان برایم از هر مدرکی والاتر و بالاتر است

انان که وجودم برایشان، همه رنج بود و وجودشان برایم، همه مهر

انان که راست قامتی ام در شکستگی قامتشان تجلی یافت

توانشان رفت تابه توانایی برسم، مویشان سپیدگشت تاروسپیدبمانم

انان که فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و روشنی رویشان سرمایه ی

جاودانگی زندگی من است

در برابر وجود گرامی اشان زانوی ادب بر زمین می زنم و بادلی

مملو از عشق و خضوع، دستان پرمهرشان را می بوسم.

تقدیم به خواهران عزیزتر از جانم،

به **گلناز و معصومه**، این دو الهه ی دوست داشتنی، همراهان همیشگی و

ستون های استوار زندگی، که همیشه سنگ صبورم هستند.

تقدیم به برادران عزیزتر از جانم،

به **مهدی و هادی**، به پاس وجود پاک، بی ریا و دوست داشتنی اشان، که

همواره گرمی بخش وجودم هستند.

تقدیم به شوهرخواهر و خواهرزاده های عزیزم،

به ایرج و امیرحسین و اراز، به پاس همراهی و مهر و محبت اشان.

تقدیم به استاد برجسته و بزرگوارم،

جناب آقای دکتر شهرام حبیب زاده که مانند قطره ی ناچیزی در مقابل اقیانوس بی کران علم و دانش ایشان بودم و

راهنمایی های بی دریغشان، همواره شامل حال من بود.

تقدیم به اساتید بزرگوارم،

جناب آقای دکتر محمدشاهی، جناب آقای دکتر یزدان بد و جناب آقای دکتر اقبالی که بارهنمودهای ارزشمندشان در به
ثمر رساندن پایان نامه مرا یاری فرمودند.

تقدیم به همه بیمارانی که طب را بر بالینشان اموختم، باشد که التیام بخش جزئی از الامشان باشم.

فهرست مطالب

فصل اول: کلیات	۱
۱-۱- مقدمه	۲
۲-۱- بیان مسئله	۲
۳-۱- تعریف واژه‌ها	۶
۴-۱- اهداف بررسی	۷
۱-۴-۱- هدف کلی	۷
۲-۴-۱- اهداف اختصاصی	۷
۵-۱- فرضیات یا سوالات تحقیق	۸
فصل دوم: بررسی متون و مقالات	۹
۱-۲- مقدمه	۱۰
۲-۲- وضعیت هیپاتیت C در ایران	۱۰
۳-۲- شرح حال و معاینه بالینی هیپاتیت C	۱۱
۴-۲- روش‌های تشخیصی	۱۶
۱-۴-۲- روش‌های سرولوژیک	۱۶
۲-۴-۲- تعیین RNA ویروس	۱۶
۵-۲- ژنوتیپ ویروس هیپاتیت C	۱۷
۶-۲- تشخیص هیپاتیت	۱۸

- ۱۸ ۲-۶-۱- تشخیص هیپاتیت حاد C
- ۱۹ ۲-۶-۲- تشخیص هیپاتیت مزمن C
- ۱۹ ۲-۷- عوارض هیپاتیت C
- ۱۹ ۲-۸- درمان
- ۱۹ ۲-۸-۱- درمان ژنوتیپ ۱
- ۲۰ ۲-۸-۲- درمان ژنوتیپ ۲ و ۳
- ۲۱ ۲-۸-۳- درمان ژنوتیپ ۴، ۵ و ۶
- ۲۱ ۲-۸-۴- مقاومت به داروهای مهارکننده پروتئاز
- ۲۲ ۲-۹- جهش آمینواسید ۷۰ پروتئین Core و ویروس هیپاتیت C
- ۲۲ ۲-۱۰- پلی مورفیسم‌های ژن IL28B
- ۲۳ ۲-۱۱- پلی مورفیسم‌های ژن ITPA
- ۲۴ ۲-۱۲- مروری بر مطالعات گذشته
- ۲۷ فصل سوم: مواد و روش‌ها
- ۲۸ ۳-۱- نوع مطالعه
- ۲۸ ۳-۲- جمعیت مورد مطالعه و روش حجم نمونه
- ۲۸ ۳-۳- روش گردآوری اطلاعات
- ۲۸ ۳-۴- معیارهای ورودی و خروجی مطالعه
- ۲۹ ۳-۵- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری
- ۲۹ ۳-۶- ملاحظات اخلاقی

- ۳-۷- متغیرهای مطالعه ۳۰
- فصل چهارم: نتایج ۳۱
- ۴-۱- بخش توصیفی مطالعه ۳۲
- ۴-۱-۱- توزیع جنسی بیماران مورد مطالعه ۳۲
- ۴-۱-۲- توزیع بیماران مورد مطالعه از نظر فراوانی کبد چرب ۳۳
- ۴-۱-۳- توزیع بیماران مورد مطالعه از نظر فراوانی ژنوتیپ‌های ویروس هپاتیت C ۳۴
- ۴-۱-۴- توزیع بیماران مورد مطالعه از نظر تاثیر درمان در هفته‌ی ۱۲ ۳۵
- ۴-۱-۵- توزیع بیماران مورد مطالعه از نظر تاثیر درمان در هفته‌ی ۲۴ ۳۶
- ۴-۱-۶- توزیع بیماران مورد مطالعه از نظر نتیجه درمان سه ماه بعد از اتمام دوره‌ی درمان ۳۷
- ۴-۱-۷- میزان پان‌سیتوپنی و تیروئیدیت در بین بیماران مورد مطالعه ۳۸
- ۴-۲- بخش تحلیلی مطالعه ۳۹
- ۴-۲-۱- رابطه‌ی بین جنسیت بیماران با تاثیر درمان در هفته‌ی ۱۲ ۳۹
- ۴-۲-۲- رابطه‌ی بین جنسیت بیماران با تاثیر درمان در هفته‌ی ۲۴ ۴۰
- ۴-۲-۳- رابطه‌ی بین جنسیت بیماران با نتیجه‌ی درمان سه ماه بعد از اتمام درمان ۴۱
- ۴-۲-۴- رابطه‌ی بین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C با تاثیر درمان در هفته ۱۲ ۴۲
- ۴-۲-۵- رابطه‌ی بین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C با تاثیر درمان در هفته ۲۴ ۴۳
- ۴-۲-۶- رابطه‌ی بین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C با نتیجه درمان سه ماه بعد از اتمام درمان ۴۴
- ۴-۲-۷- مقایسه‌ی سن و BMI بیماران در بدو ورود به مطالعه ۴۵
- ۴-۲-۸- مقایسه‌ی برخی پارامترهای آزمایشگاهی بیماران در بدو ورود به مطالعه ۴۶

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری	۴۸
۱-۵- بحث و نتیجه گیری	۴۹
۲-۵- نتیجه گیری کلی	۵۲
۳-۵- محدودیت‌های پژوهش	۵۲
۴-۵- پیشنهادات	۵۲
فهرست منابع و مراجع	۵۳
چکیده انگلیسی	۶۰

فهرست جداول

جدول ۱-۳: متغیرهای مطالعه	۳۰
---------------------------	----

- جدول ۴-۱: تاثیر درمان در هفته‌ی ۱۲ به تفکیک جنسیت بیماران..... ۳۹
- جدول ۴-۲: تاثیر درمان در هفته‌ی ۲۴ به تفکیک جنسیت بیماران..... ۴۰
- جدول ۴-۳: نتیجه‌ی درمان سه ماه بعد از اتمام درمان به تفکیک جنسیت..... ۴۱
- جدول ۴-۴: تاثیر درمان در هفته‌ی ۱۲ به تفکیک ژنوتیپ‌های ویروس..... ۴۲
- جدول ۴-۵: تاثیر درمان در هفته‌ی ۲۴ به تفکیک ژنوتیپ‌های ویروس..... ۴۳
- جدول ۴-۶: نتیجه‌ی درمان سه ماه بعد از اتمام درمان به تفکیک ژنوتیپ‌های ویروس..... ۴۴
- جدول ۴-۷: میانگین سنی و BMI بیماران به تفکیک پاسخ به درمان سه ماه بعد از اتمام درمان
..... ۴۶
- جدول ۴-۸: میانگین برخی پارامترهای آزمایشگاهی بیماران در بدو ورود به مطالعه به تفکیک دو گروه
..... ۴۷

فهرست علائم اختصاری

α FP: Alpha Photo Protein

ALB: albumin

ALT: Alanine Transaminase

APRI: Aspartate Transaminase to Platelet Ratio Index

AST: Aspartate Transaminase

CBC: Complete Blood Count

EIA: Enzyme Immunoassays

Hb: hemoglobin

HCV: Hepatitis C Virus

IFN: interferon

INR: International Normalized Ratio

LFT: Liver Function Test

PCR: Polymerase Chain Reaction

PEG-INR: Pegylated Interferon

Plt: Plaquetas

RNA: RiboNucleic Acid

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SVR: Sustained Virologic Response

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

WBC: White Blood Cells

بررسی میزان تاثیر ترکیب پگافرون ایرانی به همراه ریباورین در درمان قطعی هپاتیت C مزمن در

بیماران غیرسیروتیک

چکیده

مقدمه: هپاتیت C یکی از علل اصلی بیماری مزمن کبد است. اثرات طولانی مدت آن می تواند از آسیب خفیف سلولی تا فیبروز وسیع و سیروز کبدی با یا بدون همراهی با کانسر کبد را شامل شود. این مطالعه با هدف بررسی میزان تاثیر ترکیب پگافرون ایرانی به همراه ریباورین در درمان قطعی هپاتیت C مزمن در بیماران غیرسیروتیک انجام گرفت.

مواد و روش ها: بیمارانی که با تشخیص اولیه هپاتیت به درمانگاه عفونی بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. بیماران غیر سیروتیک، بمدت ۲۴ هفته برای ژنوتیپ ۲ و ۳ و ۴۸ هفته برای ژنوتیپ ۱ تحت درمان با ریباورین و پگافرون ایرانی قرار گرفتند و در هفته ی ۱۲ درمان با انجام PCR و انجام آزمایشات ALT, α FP, CBC مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران ۳ تا ۶ ماه پس از اتمام درمان، برای بررسی عود تحت ارزیابی با PCR قرار گرفتند. پس از جمع آوری داده ها، با استفاده از آزمون کای دو و تی وابسته در محیط نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: ۴۱/۴٪ از بیماران مرد و ۵۸/۶٪ زن بودند. ژنوتیپ ویروس هپاتیت C در ۷۴/۱٪ نوع ۱، در ۳/۴٪ نوع ۲، در ۲۰/۷٪ نوع ۳، و در ۱/۷٪ نوع ۴ بود. پیگیری ۳ ماه بعد از اتمام درمان نشان داد ۶۹٪ از بیماران به درمان پاسخ دادند، ولی ۱۰/۳٪ با عدم پاسخ به درمان، ۱۳/۸٪ با عود بیماری، و ۶/۹٪ با عدم تحمل درمان مواجه گشتند. در طول درمان، ۶/۹٪ از بیماران دارای WBC زیر ۲۵۰۰ بودند که GCSF دریافت کردند؛ ۶/۹٪ دارای Hb زیر ۹ بودند که Eprex دریافت کردند؛ هیچ یک از بیماران پلاکت زیر

۸۰.۰۰۰ نداشتند ولی ۱۳/۸٪ دارای پلاکت زیر ۱۵۰.۰۰۰ بودند؛ ۶/۹٪ از بیماران نیز TSH بالای ۵ (تیروئیدیت) داشتند.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که استفاده از داروی پگافرون ایرانی به همراه ریباورین در درمان هپاتیت C موثر و ایمن می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت C مزمن، ریباورین، پگافرون، واکنش زنجیره پلیمرز، پاسخ ویرولوژیکی دائم.