



بررسی رابطه اینترفرون آلفا با تراکم استخوان در بیماران مبتلا به هیپاتیت C

عباس ارج^۱، کمال اصالت‌منش^۲، سیدعلیرضا مروجی^۳، شهرزاد کریمی^۴، ایمان غفارپسند^{۵*}

^۱ بخش گوارش، بیمارستان شهید بهشتی، کاشان، ایران

^۲ بخش روماتولوژی، بیمارستان شهید بهشتی، کاشان، ایران

^۳ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، ایران

^۴ گروه بیماری‌های داخلی، بیمارستان شهید بهشتی، کاشان، ایران

^۵ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، ایران

(دریافت مقاله: ۹۱/۸/۳۰- پذیرش مقاله: ۹۲/۳/۲۷)

چکیده

زمینه: هیپاتیت مزمن عبارت است از رشته اختلالات کبدی با علل و شدت متغیر که در آنها التهاب و نکروز کبدی به مدت دست کم شش ماه ادامه می‌یابند. درمان انتخابی تمام انواع هیپاتیت مزمن ویروسی، اینترفرون-آلفا می‌باشد. کاهش تراکم استخوان سبب بروز عوارضی از جمله شکستگی خود به خودی بدون تروما می‌شود. با توجه به عوارض کاهش تراکم استخوان و تناقضات موجود در این زمینه، در این بررسی دانشسنته استخوانی بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن قبل و بعد از درمان با اینترفرون مقایسه شد.

مواد و روش‌ها: در این بررسی هم‌گروهی (کوهورت) ۲۲ بیمار مبتلا به هیپاتیت مزمن نیازمند دریافت اینترفرون طی دوره‌ای شش ماهه از نظر سنجش تراکم استخوانی ارزیابی شدند. از کلیه افراد مورد مطالعه قبل از دریافت اینترفرون آزمایش سنجش تراکم استخوان (BMD) از مهره‌های کمری و نیز گردن فمور به عمل آمد. نتیجه آزمایش تراکم استخوان قبل از تجویز اینترفرون در فرم اطلاعاتی از قبل تنظیم شده ثبت گردید. شش ماه پس از درمان با اینترفرون آلفا دوباره از بیماران تراکم استخوان توسط همان دستگاه قبلی سنجیده شده و نتیجه آن در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. کلیه اطلاعات لازم مانند سن، جنس، بیماری زمینه‌ای و شرح حال مصرف دارو نیز از بیماران پرسیده شد و در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. میزان دریافت اینترفرون، ۳ میلیون واحد یک روز در میان بود. پس از جمع‌آوری اطلاعات و استخراج آن‌ها، داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۴ شده و از آزمون کای اسکوئر و ویلکاکسون جهت مقایسه میانگین‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: در میان بیماران مورد مطالعه ۲۱ نفر (۹۵/۵ درصد) مذکر بوده‌اند. میانگین سنی بیماران $34/04 \pm 7/83$ سال بوده است و نیمی از بیماران در گروه سنی ۳۰ تا ۳۵ سال قرار داشتند. بیماران مورد مطالعه از نظر هیچ‌کدام از شاخص‌های دانشسنته استخوانی (T-score و Z-score) بعد از درمان با اینترفرون آلفا نسبت به قبل از آن تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشته‌اند ($P > 0/05$). از نظر شاخص‌های دانشسنته استخوانی بین گروه‌های سنی مختلف، قبل و بعد از درمان با اینترفرون آلفا اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، می‌توان گفت که اینترفرون آلفا که در درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت C مورد استفاده قرار می‌گیرد، در کل تأثیر بسزایی روی دانشسنته استخوانی این بیماران ندارد. برای دیدن تأثیر دراز مدت اینترفرون روی دانشسنته استخوانی، مطالعه دیگری با طول مدت بیشتر ضروری است؛ چه بسا با کاهش التهاب در بیماری، دانشسنته استخوانی در دراز مدت بهبود یابد.

واژگان کلیدی: هیپاتیت C، اینترفرون آلفا، دانشسنته استخوانی، مزمن

* کاشان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

مقدمه

تزریق ۱۰ میلیون واحد ۳ بار در هفته و یا ۳ میلیون واحد ۳ بار در هفته با بهبود همزمان در تصویر بافت شناختی کبد همراه است (۲).

اینترفرون-آلفا را در هپاتیت B مزمن به صورت تنها و یا همراه با لامیوودین تجویز می‌کنند. چنانچه آن را همراه با ریبویرین در بیمار مبتلا به هپاتیت C به کار ببرند، سبب کاهش موارد پیشرفت هپاتیت C حاد به سمت هپاتیت C مزمن می‌شود (۴ و ۵).

آثار سمی اینترفرون-آلفا عبارتند از: تحریک گوارشی، سندرم شبه آنفولانزا، نوتروپنی، خستگی و درد عضلانی شدید، آلوپسی، کاهش شنوایی برگشت پذیر، اختلال عملکرد تیروئید، گیجی و افسردگی شدید (۶). نیشیدا (Nishida) و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۶ در ژاپن با بررسی ۴۱ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن، اقدام به انجام سنجش تراکم استخوان پیش از تجویز اینترفرون نمودند و دوباره ۴ هفته و ۲۴ هفته پس از درمان نیز اقدام به سنجش تراکم استخوان (BMD) نمودند، یافته‌های به دست آمده به ترتیب $۷/۱ \pm ۳/۴$ (قبل از تجویز اینترفرون)، $۴/۵ \pm ۲/۴$ (۴ هفته پس از تجویز اینترفرون) و $۴/۲ \pm ۲/۷$ (۲۴ هفته پس از تجویز اینترفرون) گرم بر سانتی متر مربع بودند. در این بررسی نتیجه‌گیری شده است که اینترفرون سبب کاهش تراکم استخوانی می‌شود (۳).

سنجش تراکم استخوان به روش DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) انجام می‌شود که با استفاده از روش جذب سنجی توسط اشعه X با انرژی دوگانه می‌باشد. در این روش دانسیته استخوان بر حسب گرم بر سانتی متر مربع و به صورت کمی در سطح استخوان اندازه‌گیری می‌شود. یک سری عوامل با افزایش احتمال استئوپروز بر سنجش تراکم استخوان مؤثرند، از جمله مصرف داروها مانند

هپاتیت مزمن عبارت است از رشته اختلالات کبدی با علل و شدت متغیر که در آنها التهاب و نکروز کبدی به مدت دست کم ۶ ماه ادامه می‌یابند.

اشکال خفیف‌تر، غیرپیشرونده است و یا به آهستگی پیشروی می‌کنند، در حالی که اشکال شدیدتر ممکن است با تشکیل جوشگاه و تغییر ساختاری مرتبط باشند که در پایان به سیروز منتهی می‌شوند (۱). از درمان‌های انتخابی تمام انواع هپاتیت مزمن ویروسی، اینترفرون-آلفا می‌باشد (۲).

اینترفرون-آلفا سیتوکینی است که با اثر بر گیرنده‌های سطحی سلول میزبان فعالیت کینازهای ژانوس (JAKS) را افزایش می‌دهد. این آنزیم‌ها مبدل‌های پیام و فعال کننده‌های نسخه‌برداری را فسفریله می‌کنند و سبب افزایش تشکیل پروتئین‌های ضد ویروسی می‌شوند. اثر ضد ویروسی انتخابی اینترفرون-آلفا عمدتاً ناشی از فعال شدن ریبونوکلائزهای سلول میزبان است که ترجیحاً mRNA ویروسی را تجزیه می‌کنند. اینترفرون آلفا همچنین سبب تحریک تشکیل سلول‌های کشنده (NK) می‌شود، که سلول‌های کبدی عفونی شده را تخریب می‌کنند (۲ و ۳).

چندین شکل از اینترفرون-آلفا با تفاوت اندک در ترکیب اسید آمینه‌ای آنها، وجود دارد. چنانچه تجویز آن به صورت عضلانی یا زیر پوستی باشد، جذب کندی دارد. دفع این دارو بیشتر با هیدرولیز پروتئولیتیک در کلیه صورت می‌گیرد. شکل‌های مرسوم اینترفرون-آلفا معمولاً به صورت روزانه و یا سه بار در هفته تجویز می‌شوند (۴).

تجویز اینترفرون-آلفا در یک دوره ۶ تا ۱۲ ماهه، با تزریق زیر جلدی با مقادیر متفاوت بسته به نوع هپاتیت مزمن، به صورت ۵ میلیون واحد روزانه، یا

مواد و روش‌ها

در این بررسی هم گروهی (کوهورت) بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن نیازمند دریافت ایتترفرون در طی یک دوره ۶ ماهه از نظر سنجش تراکم استخوانی ارزیابی شدند.

در این مطالعه حجم نمونه با توجه به خطای نوع اول ۵ درصد و توان ۸۰ درصد در پیدا کردن اختلاف بین تراکم استخوان قبل و بعد از درمان و در نظر گرفتن میانگین و انحراف معیار تراکم استخوان قبل و بعد از درمان به میزان $۷/۱(\pm ۳/۴)$ و $۴/۲(\pm ۲/۷)$ به ترتیب، از مطالعات مشابه (۳)، ۲۰ نفر به دست آمد.

لازم به ذکر است مطالعه حاضر به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان نیز رسیده است. از همه افراد مورد مطالعه قبل از دریافت ایتترفرون آزمایش سنجش تراکم استخوان از ستون فقرات کمری و گردن فمور به عمل آمد که به وسیله دستگاه Hologic به روش DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) در مرکز دانسیتومتری و با استفاده از روش جذب سنجی توسط اشعه X با انرژی دوگانه بود. در این روش تراکم استخوان بر حسب گرم بر سانتی متر مربع و به صورت کمی در سطح استخوان اندازه گیری شد. داده‌های حاصل در نقاط مختلف استخوان از جمله هیپ (لگن) و مهره به تفکیک آنالیز شده و به صورت انحراف از استاندارد توسط T-score و Z-score بیان گردید.

تراکم استخوان استاندارد در هر کشوری متفاوت بوده و دستگاه بر اساس آن تنظیم می‌شود. T-score انحراف از تراکم استخوان حداکثر بوده و برای مقایسه تراکم استخوان بیمار نسبت به افراد همجنس جوان سالم به کار می‌رود و Z-score اختلاف تراکم استخوان هر فرد را نسبت به افراد همجنس و همسن نشان می‌دهد. T-score کمتر یا مساوی -۱ تا -۲/۵ بر طبق

گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای سیتوتوکسیک، سیکلوسپورین، ضد تشنج‌ها، هپارین، لیتیوم، مصرف زیاد الکل، مصرف مازاد تیروکسین و بیماری‌های زمینه‌ای مثل حالت‌های هیپوگنادیسم، اختلالات غدد درون‌ریز، اختلالات تغذیه‌ای و گوارشی، اختلالات روماتولوژیک، بدخیمی‌های اختلالات خونی و سایر اختلالات همچون بی‌حرکی، حاملگی، شیردهی (۱ و ۶).

متا آنالیزهای انجام شده بر روی زنان بعد از سنین یائسگی نشان می‌دهد که ورزش‌های همراه با تحمل وزن از کاهش توده استخوانی پیشگیری می‌کند، اما به نظر نمی‌رسد که باعث افزایش قابل ملاحظه توده استخوانی شود (۷).

دریافت روزانه کلسیم کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم احتمالاً برای اسکلت بدن زیان‌بخش می‌باشد و مصرف کلسیم در محدوده ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم که مصرف میانگین در میان افراد بالغ در ایالات متحده است، کمتر از حد مطلوب جهت استئوپروز می‌باشد. میانگین توصیه شده روزانه کلسیم جهت جلوگیری از استئوپروز ۱۰۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در بزرگسالان می‌باشد که با مکمل‌های دریافتی تامین می‌شود (۸).

کاهش تراکم استخوان سبب بروز عوارضی از جمله شکستگی خود به خودی بدون تروما که بسته به محل، سبب آمبولی چربی، ترومبوز وریدهای عمقی، فشار به نخاع، عدم تحرک بیمار، عوارض عفونی و هزینه گزاف می‌شود. با توجه به عوارض کاهش تراکم استخوان و تناقضات موجود در این زمینه، در این بررسی تراکم استخوان بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن قبل و بعد از درمان با ایتترفرون مقایسه شد تا در صورت اثبات کاهش تراکم استخوان پس از درمان با ایتترفرون نسبت به پیشگیری از آن به وسیله درمان دارویی و تغییر رژیم غذایی اقدام گردد.

نتایج کلی برای استفاده‌ی دیگر محققان ارائه می‌شود. پس از جمع‌آوری اطلاعات و استخراج آنها، داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS (USA, Il, Chicago, SPSS Inc) ویرایش ۱۴ شده و از آزمون‌های کای اسکوئر و ویلکاکسون جهت مقایسه میانگین‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

این مطالعه به بررسی رابطه بین ایترفرون آلفا و تراکم استخوانی در بیماران مبتلا به هپاتیت C مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۹۰ پرداخت. در نهایت جمعاً ۲۲ نفر از بیماران مبتلا به هپاتیت C وارد مطالعه شدند. در میان بیماران مورد مطالعه ۲۱ نفر (۹۵/۵ درصد) مذکر بودند. بیماران در سه گروه از نظر سن مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران $34/04 \pm 7/83$ سال (حداقل ۲۰ و حداکثر ۵۷ سال) بوده است؛ که در این میان ۴ نفر (۱۸/۲ درصد) کمتر از ۳۰ سال، نیمی از بیماران در گروه سنی ۳۰ تا ۳۵ سال و باقی بیماران (۳۱/۸ درصد) بالاتر از ۳۵ سال بودند.

در جدول ۱ مشاهده می‌شود که بیماران مورد مطالعه از نظر هیچ‌کدام از شاخص‌های دانسیته استخوانی (T-score و Z-score) بعد از درمان با ایترفرون آلفا نسبت به قبل از آن تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشته‌اند.

در جدول ۲ ملاحظه می‌شود، دانسیته استخوانی مهره‌های ستون فقرات کمری در بیماران مبتلا به هپاتیت C تحت درمان با ایترفرون آلفا، قبل از درمان و بعد از درمان به چه شکل بوده است؛ در بررسی آماری صورت گرفته همان گونه که دیده می‌شود، تغییرات دانسیته استخوانی در ستون فقرات کمری بعد از درمان نسبت به قبل از آن در کل به صورت کاهش کلی دانسیته استخوانی بوده است؛ اما این تغییرات معنی‌دار نبوده است.

معیارهای سازمان بهداشت جهانی استئوپنی محسوب می‌شود و T-score کمتر یا مساوی $-2/5$ نیز استئوپروز تلقی می‌گردد و هر دو بیانگر کاهش تراکم استخوان هستند (۱).

نتیجه سنجش تراکم استخوان قبل از تجویز ایترفرون در فرم اطلاعاتی از قبل تنظیم شده ثبت گردید. شش ماه پس از درمان با ایترفرون آلفا دوباره از بیماران سنجش تراکم استخوان توسط همان دستگاه قبلی سنجیده شد و نتیجه آن در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. طی مدت مصرف ایترفرون بیماران تحت نظارت متخصص گوارش و کبد بودند. کلیه اطلاعات لازم مانند سن، جنس، بیماری زمینه‌ای و شرح حال مصرف دارو نیز از بیماران پرسیده شد و در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. میزان دریافت ایترفرون، ۳ میلیون واحد یک روز در میان بود که نوع ایترفرون مصرفی توسط تمام بیماران PD Feron بوده است که همانند انسولین به روش زیر جلدی استفاده می‌گردید.

در پایان مطالعه بیمارانی که هر گونه بیماری زمینه‌ای (هیپوگنادیسم، اختلالات اندوکراین، روماتولوژیک، بدخیمی و یا اختلالات تغذیه‌ای و گوارشی و غیره) داشتند و یا داروهایی که روی تراکم استخوان تأثیر می‌گذارند (مثل استروئید، ضد تشنج، لیتیم و یا سیتوتوکسیک‌ها) را مصرف می‌کردند از مطالعه حذف شد (۴ نفر) و جمعاً ۲۲ نفر از بیماران مبتلا به هپاتیت C وارد مطالعه شدند.

در این مطالعه برای انجام سنجش تراکم استخوان و شرکت در مطالعه از تمامی بیماران رضایت آگاهانه گرفته شد و نیز هیچ‌گونه هزینه اضافه بر بیماران تحمیل نشد و تمامی هزینه‌های سنجش تراکم استخوان از محل بودجه طرح تحقیقاتی تأمین شده است. ضمناً تمامی اطلاعات و یافته‌های این مطالعه محرمانه بوده و تنها

در جدول ۳ ملاحظه می‌شود، دانسیته استخوانی گردن فمور بیماران مبتلا به هپاتیت C تحت درمان اینترفرون آلفا قبل و بعد از درمان با اینترفرون آلفا تغییر را نشان نداده است.

جدول ۱) مقایسه شاخص‌های دانسیته استخوانی قبل و بعد از درمان با اینترفرون آلفا در بیماران مبتلا به هپاتیت C مورد مطالعه

مقایسه آماری*	انحراف معیار	میانگین	حداکثر	حداقل	تعداد	شاخص‌های دانسیته استخوانی
۰/۷۸۳	۱/۰۹	۰/۷۲	۲/۲۸	-۱/۸	۲۲	گردن فمور قبل از درمان با اینترفرون T-score
۰/۸۰۸	۰/۹۸	۰/۷۴	۲/۶۳	-۱/۷۸	۲۲	گردن فمور بعد از درمان با اینترفرون T-score
۰/۶۶۱	۰/۹۷	۰/۸۲	۲/۲۷	-۱/۳	۲۲	گردن فمور قبل از درمان با اینترفرون Z-score
۰/۸۰۸	۰/۹۵	۰/۸۸	۲/۶۳	-۱/۰۶	۲۲	گردن فمور بعد از درمان با اینترفرون Z-score
۰/۶۶۱	۰/۶۵	-۰/۹۳	۰/۴۳	-۲/۵۱	۲۲	ستون فقرات کمری قبل از درمان با اینترفرون T-score
۰/۸۰۸	۰/۹۹	-۱/۰۲	۰/۳۹	-۳/۵۱	۲۲	ستون فقرات کمری بعد از درمان با اینترفرون T-score
۰/۸۰۸	۰/۶۷	-۰/۸۶	۰/۶	-۲/۱۴	۲۲	ستون فقرات کمری قبل از درمان با اینترفرون Z-score
۰/۸۰۸	۱/۰۶	-۰/۸۴	۰/۸۳	-۳/۵۱	۲۲	ستون فقرات کمری بعد از درمان با اینترفرون Z-score

* بر اساس آزمون آماری Wilcoxon

جدول ۲) مقایسه آماری تغییرات دانسیته استخوانی ستون فقرات کمری بعد از درمان با اینترفرون آلفا

نسبت به قبل از آن در بیماران مورد مطالعه

مقایسه آماری	جمع	بعد از درمان			دانسیته استخوانی ستون فقرات کمری
		استئوپروز (درصد)	استئوپنی (درصد)	نرمال (درصد)	
۰/۲۸۵	(۱۰۰)۱۳	(۷/۷)۱	(۳۸/۵)۵	(۵۳/۸)۷	نرمال
	(۱۰۰)۸	(۱۲/۵)۱	(۵۰)۴	(۳۷/۵)۳	قبل از درمان استئوپنی
	(۱۰۰)۱	(۰)۰	(۱۰۰)۱	(۰)۰	استئوپروز
	(۱۰۰)۲۲	(۹/۱)۲	(۴۵/۵)۱۰	(۴۵/۵)۱۰	جمع

* بر اساس آزمون آماری کای اسکوتر

جدول ۳) مقایسه آماری تغییرات دانسیته استخوانی گردن فمور بعد از درمان با اینترفرون آلفا

نسبت به قبل از آن در بیماران مورد مطالعه (بر اساس آزمون ویلکاکسون)

جمع	بعد از درمان		دانسیته استخوانی گردن فمور
	استئوپنی (درصد)	نرمال (درصد)	
(۱۰۰)۲۰	(۰)۰	(۱۰۰)۲۰	نرمال
(۱۰۰)۲	(۱۰۰)۲	(۰)۰	قبل از درمان استئوپنی
(۱۰۰)۲۲	(۹/۱)۲	(۹۰/۹)۲۰	جمع

بیمار مبتلا به هپاتیت C در دو مرحله قبل و بعد از درمان با اینترفرون آلفا مورد بررسی قرار گرفت و در پایان مطالعه بر اساس یافته‌ها، مشاهده شد که تأثیر اینترفرون آلفا در بیماران مبتلا به هپاتیت C روی تراکم استخوانی آن‌ها بسیار اندک و ناچیز می‌باشد. در این بررسی تغییرات دانسیته استخوانی ستون فقرات

بحث

در این مطالعه تأثیر درمان بیماران مبتلا به هپاتیت C با کمک اینترفرون آلفا بر میزان دانسیته استخوانی دو ناحیه از بدن این افراد (مهره‌های ستون فقرات کمری و گردن استخوان فمور) مورد ارزیابی و سنجش قرار گرفت. در نهایت این مطالعه دانسیته استخوانی ۲۲

کمتری بعد از درمان نسبت به قبل از آن به صورت کاهش جزئی در تراکم استخوان این افراد بود (البته معنی دار نبوده است) و می توان گفت که اینترفرون آلفا که در درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت C مورد استفاده قرار می گیرد، در مهره های ستون فقرات کمتری باعث کاهش جزئی دانسیته استخوانی می شود. برای درک تأثیر دراز مدت اینترفرون بر روی دانسیته استخوانی، مطالعات بیشتر با زمان بیشتری مورد نیاز است و چه بسا به خاطر کاهش میزان التهاب ناشی از درمان، دانسیته استخوانی بهتر شود.

در این مطالعه همان طور که مشاهده شد، تعداد زنان مبتلا به هیپاتیت C بسیار کمتر از مردان (۱ به ۲۱) بوده است که این موضوع با توجه به اپیدمیولوژی این بیماری که در مطالعات مختلف از جمله مطالعه‌ی کسریان و همکاران (۱۳۸۷) که در شیراز انجام دادند، به دست آمده است (۷/۵ به ۹۲/۵ درصد)، کاملاً قابل پیش بینی و مورد انتظار بوده است (۹). این مسئله در بسیاری مطالعات با توجه به روش اصلی انتقال بیماری (اعتیاد تزریقی) که عموماً در بین مردان و همچنین جوانان بیشتر است، توجیه می شود (۱۴-۱۰).

در مطالعه‌ای که گالگو روجو (Gallego-Rojo) و همکاران (۱۹۹۸) در گرانادای اسپانیا انجام داده‌اند، دانسیته استخوانی و مارکرها‌ی بازیافت استخوانی را در بیماران مبتلا به سیروز ناشی از عفونت‌های ویروسی مورد بررسی قرار داده‌اند. در این بررسی ۳۲ بیمار مبتلا به سیروز ویروسی حضور داشتند. در این بیماران ۵۳ درصد معیارهای استئوپروز را داشتند. این محققان خاطر نشان کرده‌اند که استئوپروز در بیماران مبتلا به سیروز ویروسی شایع است ولی تأثیر درمان را بر آن مورد ارزیابی قرار نداده‌اند (۱۶).

در پژوهشی که لاروش (Laroche) و همکاران (۲۰۰۷) در فرانسه انجام داده‌اند، تأثیر درمان با اینترفرون آلفا را روی درمان استئوپروز در بیماران مبتلا به ماستوسیتوز سیستمیک مورد ارزیابی قرار داده‌اند. در این مطالعه درمان اینترفرون آلفا به صورت ۳ میلیون واحد سه بار در هفته به مدت ۲ سال برای چهار بیمار مبتلا به ماستوسیتوز سیستمیک با استئوپروز انجام شد و سپس تغییرات دانسیته استخوان مورد بحث قرار گرفته است. در این مطالعه درمان با اینترفرون در دو بیمار به دلیل پیدا کردن علائم شبه آنفلوآنزا قطع شد ولی ذکر کرده‌اند که درمان با اینترفرون بسیار مؤثر بوده است و توانسته دانسیته استخوانی را به خوبی بهبود ببخشد. این دانشمندان ذکر کرده‌اند که این تأثیر اینترفرون بارزتر از پامیدرونات بوده است (۱۷).

نیشیدا و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۶ در ژاپن با بررسی ۴۱ بیمار مبتلا به هیپاتیت C مزمن، اقدام به انجام سنجش تراکم استخوان قبل از تجویز اینترفرون نمودند و مجدداً ۴ هفته و ۲۴ هفته پس از درمان نیز اقدام به سنجش تراکم استخوان نمودند، یافته های به دست آمده به ترتیب $۷/۱ \pm ۳/۴$ (قبل از تجویز اینترفرون)، $۴/۵ \pm ۲/۴$ (۴ هفته پس از تجویز اینترفرون) و $۴/۲ \pm ۲/۷$ گرم بر سانتی متر مربع (۲۴ هفته پس از تجویز اینترفرون) بودند. در این بررسی نتیجه گیری شده است که اینترفرون سبب کاهش تراکم استخوانی می شود (۳). نتیجه این بررسی را می توان این گونه تفسیر کرد که با پیگیری بلند مدت این بیماران بهبود دانسیته استخوانی حاصل خواهد شد.

گور (Gur) و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ در ترکیه ۵۴ بیمار مبتلا به هیپاتیت B مزمن را ارزیابی نمودند. در این بررسی قبل از شروع درمان با

دانشیته استخوانی و کاهش آن در بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B و یا C پرداختند. در این مطالعه ۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C و ۱۳ بیمار مبتلا به هپاتیت B مورد ارزیابی دانشیته استخوانی قرار گرفتند. در پایان ۵۸ درصد بیماران را با کاهش دانشیته استخوانی تشخیص دادند و در کل ۳۲ درصد بیماران دچار استئوپروز بودند. این دانشمندان در ادامه ذکر کرده‌اند که در اثر درمان این بیماران در طولانی مدت افزایش و بهبود دانشیته استخوانی را شاهد خواهیم بود (۱۸).

در پژوهش کنونی درصد ابتلا به کاهش دانشیته استخوانی را در دو نوع هپاتیت شاهد بوده‌ایم که در کل درمان توانسته دانشیته استخوانی را در این بیماران افزایش دهد که می‌تواند به خاطر بررسی همزمان هپاتیت B و C باشد.

اما از سوی دیگر در قسمت دیگری از این مطالعه این نتیجه حاصل شد که در مورد استخوان گردن فمور دانشیته استخوانی بعد از درمان با اینترفرون آلفا نسبت به قبل از آن هیچ‌گونه تغییری را نداشته است؛ این نکته نشان داد که اینترفرون آلفا هیچ تأثیری روی دانشیته استخوانی گردن فمور در بیماران مبتلا به هپاتیت C نداشته است.

در مورد تفسیر این نتیجه و تفاوتی که میان ستون فقرات کمری و گردن فمور از نظر دانشیته استخوانی قبل و بعد از درمان با اینترفرون آلفا وجود دارد بحث‌های گوناگونی را می‌توان مطرح نمود. از سویی می‌توان قابلیت‌های دستگاه را مورد بحث قرار داد و از سوی دیگر می‌توان حساس‌تر بودن ستون فقرات کمری را نسبت به درمان با اینترفرون در این مقوله دخیل دانست. چرا که کاهش دانشیته در ستون فقرات کمری نسبت به گردن فمور بارزتر و برجسته‌تر بوده

اینترفرون و ۶ ماه پس از آن اقدام به سنجش تراکم استخوان در این بیماران نمودند. در این بررسی مشخص شد که اینترفرون سبب افزایش تراکم استخوانی می‌گردد (۴). همچنین در این بررسی می‌توان دید که در یک پیگیری ۶ ماهه این نتیجه حاصل شده که اینترفرون دانشیته استخوانی را افزایش داده است و کلاً این تأثیر در یک مقیاس زمانی بزرگ اتفاق می‌افتد.

لاروش و همکاران در بررسی در سال ۲۰۰۷ در فرانسه اقدام به درمان ۴ بیمار مبتلا به استئوپروز شدید به مدت ۲ سال با اینترفرون آلفا به میزان ۳ میلیون واحد ۳ بار در هفته که به تدریج به ۱/۵ میلیون واحد می‌رسید نمودند، متوسط افزایش تراکم استخوان سراسر بدن $4/12 \pm 3/03$ بود (۱۷). این نتیجه را می‌توان به خاطر دوز بالای دریافتی اینترفرون دانست و این که بررسی در طی یک بازه زمانی ۲ ساله انجام شده است.

هرمن (Herrman) و همکاران نیز در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۷ در آلمان ۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C را مورد بررسی قرار دادند و در بررسی خود تراکم استخوان بیماران را قبل از درمان، ۴۸ هفته بعد از آغاز درمان و ۲۴ هفته بعد از پایان درمان انجام دادند مشخص کردند که درمان ضدویروسی با اینترفرون آلفا و ریباویرین افزایش قابل ملاحظه‌ای در تراکم استخوان ($P < 0/05$)، T-score ($P < 0/05$) و همچنین Z-score ($P < 0/01$) دارد (۶). بنا بر گفته‌های گذشته نیز در این مطالعه دیده می‌شود که پیگیری یک ساله بیماران افزایش دانشیته استخوانی را در این بیماران به دنبال داشته است. در تحقیقی که شیفکه (Schiefke) و همکاران (۲۰۰۵) در لایپزیگ آلمان صورت دادند، به بررسی

می‌تواند روش غربالگری مناسبی در این بیماران باشد. از سویی مطرح کرده‌اند که درمان این بیماران با اینترفرون آلفا کمک چندانی به افزایش دانسیته استخوانی نمی‌کند (۲۰). در این مطالعه ذکر نشده است که چه نوع درمانی مد نظر بوده است، اما می‌توان با در نظر گرفتن اینترفرون به عنوان درمان استاندارد، این مسئله را کماکان مشابه با مطالعه کنونی دانست.

در این مطالعه همان گونه که دریافته‌ها مورد بحث قرار گرفت، می‌توان گفت که اینترفرون آلفا که در درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت C مورد استفاده قرار می‌گیرد، در کل تاثیر بسزایی روی دانسیته استخوانی این بیماران ندارد. برای دیدن تاثیر درازمدت اینترفرون روی دانسیته استخوانی، مطالعه دیگری با طول مدت بیشتر ضروری است؛ چه بسا با کاهش التهاب در بیماری، دانسیته استخوانی در دراز مدت بهتر شود (۲۱).

اما در یک نگاه می‌توان این گونه مطرح کرد که درمان با اینترفرون آلفا در بیماران مبتلا به هیپاتیت C تأثیری روی دانسیته استخوانی نداشته است و این دارو را می‌توان به صورت ایمن در این بیماران مورد استفاده قرار داد.

در این مطالعه محدودیت‌هایی نیز وجود داشته است که از جمله عدم دسترسی به آدرس و ویژگی‌های بیماران و نیز عدم تمایل بیماران برای همکاری با مطالعه که با توضیحات بیشتر مزایای انجام مطالعه و نبود هیچ‌گونه هزینه اضافه برای بیماران رضایت آن‌ها جلب شد.

است. تأثیر کمتر این درمان روی گردن فمور را نیز می‌توان با توجه به سیستم خونرسانی گردن فمور که نسبت به ستون فقرات، کمتر گسترده می‌باشد و در نتیجه برداشت کمتری از خون در ناحیه می‌تواند داشته باشد، توجیه کرد.

در ارزیابی انجام گرفته توسط وار اوغلو (Varoglu) و همکاران (۲۰۱۰) در ترکیه، این دانشمندان به بررسی تأثیر درمان با اینترفرون بتا روی دانسیته استخوانی بیماران مبتلا به اسکروز متعدد پرداخته‌اند. در این مطالعه ۱۷ نفر از بیماران اینترفرون بتا دریافت و ۱۳ نفر دیگر دریافت نکرده‌اند. در پایان در مطالعه یاد شده این نتیجه حاصل شد که اینترفرون بتا روی دانسیته استخوانی در این بیماران تأثیر نداشته و این دارو را می‌توان به صورت ایمن در بیماران مبتلا به اسکروز متعدد تجویز کرد (۱۹). البته این عدم تأثیر روی دانسیته استخوانی می‌تواند به خاطر ماهیت متفاوت اینترفرون بوده باشد؛ اما در کل عدم تأثیر آن روی استخوان دارای اهمیت می‌باشد.

در بررسی که لوشی (Luchi) و همکاران (۲۰۰۵) در ایتالیا انجام داده‌اند، متابولیسم استخوان و تغییرات دانسیته‌ی استخوانی را در بیماران مبتلا به هیپاتیت C مزمن مورد ارزیابی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که استئوپنی و استئوپروز از تظاهرات شایع در بیماران مبتلا به هیپاتیت C مزمن می‌باشد. این پژوهشگران همچنین ذکر کرده‌اند که دانسیته‌ی متری در این بیماران

References:

1. Bringhurst F, Marie B, Demay I, et al. Liver and Biliary Tract Disease. In: Kasper DL, Branwald E, Hauser S, et al, editors. Harrison's principles of internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2004: p. 2238-49.
2. Antony J, Bertram G, Trevor SB. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review. 7th ed. New York: McGraw-Hill Med; 2004: p. 430-2.
3. Nishida N, Komatsu Y, Komeda T, et al. Interferon-alpha improves bone resorption and osteopenia in patients with chronic hepatitis C. *Hepato Res* 2006; 34: 222-7.
4. Gur A, Dikici B, Nas K, et al. Bone mineral density and cytokine levels during interferon therapy in children with chronic hepatitis B: does interferon therapy prevent from

- osteoporosis? *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 30.
5. Vahdat K, Amini A, Motamed N, et al. Determination of Hepatitis C genotype and risk factors of transmission in Bushehr province 2008. *ISMJ* 2012; 15: 51-8.
 6. Herrman WP, Kronenberger B, Bojunga J, et al. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patient with chronic hepatitis C during pegylated interferon Alpha and ribavirin therapy. *J Viral Hepat* 2008; 15: 790-6.
 7. Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, et al. Effect of whole-body vibration on BMD: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1969-80.
 8. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002; 112: 343-7.
 9. Kasraian L, Tavassoli A. Prevalence of hepatitis C and its risk factors in blood donors at Shiraz transfusion center. *Koomesh* 2008; 10: 7-12.
 10. Bradley JS, Graham S, Picchio GR, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in newborn infants in southern California in 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 618-20.
 11. Baizhanova ZhZh, Ignatova TM, Nekrasova TP, et al. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2011; 1: 3-7.
 12. NIH/NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19: 1-46.
 13. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
 14. Zeuzem S. Treatment of hepatitis C virus infection. *Praxis (Bern 1994)* 2005; 94: 721-6.
 15. Noguchi T, Tamori A, Ogura N, et al. Investigation of Interferon- α Response by a Single Amino Acid Substitution of Nonstructural Protein 5A in Hepatitis C Virus-Infected Patients. *J Interferon Cytokine Res* 2011; 31: 589-99.
 16. Gallego-Rojas FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-9.
 17. Laroche M, Bret J, Brouchet A, et al. Clinical and densitometric efficacy of the association of interferon alpha and pamidronate in the treatment of osteoporosis in patients with systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 242-3.
 18. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843-7.
 19. Varoglu AO, Varoglu E, Bayraktar R, et al. The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2010; 23: 25-9.
 20. Luchi S, Fiorini I, Meini M, et al. Alterations of bone metabolism in patients with chronic C virus hepatitis. *Infez Med* 2005; 13: 23-7.
 21. Uretmen S, Gol M, Cimrin D, et al. Effects of chronic liver disease on bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 67-71.

Original Article

Association of Interferon-alpha and bone density in patients with hepatitis C

*A. Arj¹, K. Esalatmanesh², AR. Moravveji³, Sh. Karimi⁴,
E. Ghaffarpasand^{5*}*

¹ Department of Gastroenterology, Shahid Beheshti Hospital, Kashan, IRAN

² Department of Rheumatology, Shahid Beheshti Hospital, Kashan, IRAN

³ Department of Community Medicine, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, IRAN

⁴ Department of Internal Medicine, Shahid Beheshti Hospital, Kashan, IRAN

⁵ Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, IRAN

(Received 20 Nov, 2012 Accepted 17 Jun, 2013)

Abstract

Background: Chronic hepatitis is a variety of liver dysfunctions with different causes and severities in which inflammation and necrosis last for at least six months. Choice treatment for all chronic viral hepatitis is interferon Alpha (IFN- α). Decreasing bone mass density (BMD) may lead to some complications such as non-traumatic spontaneous fractures. Regarding the decreased bone mass complications and existed dilemma, we conducted the current study to compare the BMD in chronic hepatitis patients before and after the IFN- α treatment.

Material and Methods: In a cohort study a total of 22 patients with chronic C- hepatitis needed to be treated with IFN- α were evaluated. All the patients underwent bone mineral densitometry at lumbar spine and femoral neck before and six months after the IFN- α treatment. The BMD result was recorded in information sheet. After the treatment, patients were evaluated again by BMD. All the necessary information such as age, sex, co-morbidity and another medication history were asked and recorded. IFN- α dosage was three million IU three times a week. The gathered data were entered SPSS version 14 and analyzed through Chi-Square and Wilcoxon tests to compare the means.

Results: Among 22 patients 21 (95.5%) were male. Mean age was 34.04 \pm 7.83 years and half of the patients were in 30 to 35 years age group. The participants had not significant difference in bone mass density indices (Z-score and T-score) before and after treatment with IFN- α (P-value>0.05). The bone mass density indices had not significant difference between different age groups of hepatitis C patients before and after treatment with IFN- α (P-value>0.05).

Conclusion: In the current study IFN- α used in the treatment of patients with hepatitis C, had no significant effect on both femoral neck and lumbar spine BMD in them. To evaluate the long term effects of IFN- α it is suggested to do more studies with longer duration, however, the BMD may improve when the inflammation been alleviated long term.

Keywords: hepatitis C, Interferon alpha (IFN- α); Bone Mass Density (BMD), chronic

*Address for correspondence: Faculty of Medicine, Kashan University of medical sciences, Kashan, IRAN,
E-mail: ghaffarpasand@yahoo.com

Website: <http://bpums.ac.ir>
Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>