

## بررسی میزان شیوع هپاتیت B، C و HIV در بیماران هموفیلی استان آذربایجان شرقی در سال ۱۳۸۳

سید اسماعیل ترابی<sup>۱</sup>، کیومرث عابد آشتیانی<sup>۲</sup>، دکتر رحیم دهخدا<sup>۳</sup>، دکتر عبدالناصر مقدم<sup>۴</sup>،  
محمد خالد بهرام<sup>۵</sup>، دکتر رویا دولت خواه<sup>۶</sup>، جعفر بابایی<sup>۷</sup>، نورالله طاهری<sup>۸</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

بیماران هموفیلی به دلیل دریافت مکرر فرآورده های خونی و کنسانتره فاکتورهای انعقادی در معرض ابتلا به عفونت های ویروسی قابل انتقال از راه خون می باشند که از میان آنها عفونت هپاتیت C و HIV تأثیر زیادی بر زندگی این بیماران داشته است. عدم اعمال روش های ویروس زدایی بر روی کنسانتره فاکتورهای انعقادی تا قبل از سال ۱۹۸۵ موجب گردید که تقریباً تمام بیماران هموفیلی که تا قبل از سال ۱۹۸۵ تحت درمان با کنسانتره فاکتورهای انعقادی قرار گرفته بودند، مبتلا به عفونت هپاتیت C شوند. در بسیاری از کشورها حدود ۵۰٪ بیماران هموفیلی به عفونت HIV نیز مبتلا شده اند. در این مطالعه هدف، بررسی میزان شیوع هپاتیت C، B و HIV در بیماران هموفیلی استان آذربایجان شرقی می باشد.

#### مواد و روش ها

۱۶۲ بیمار خونریزی دهنده شامل ۱۱۳ بیمار مبتلا به هموفیلی نوع A و ۱۷ بیمار مبتلا به هموفیلی نوع B ۱۳ نفر مبتلا به کمبود سایر فاکتورهای انعقادی، ۱۳ نفر مبتلا به بیماری فون ویلبراند و ۶ نفر مبتلا به سایر اختلالات پلاکتی که در استان آذربایجان شرقی زندگی می کنند در این مطالعه مشاهده ای، مورد بررسی قرار گرفتند. از ابتدای سال ۱۳۸۲ از این بیماران نمونه گیری به عمل آمد و از نظر وجود HCVAb، HIVAb، HBsAg تحت آزمایش های سرولوژی قرار گرفتند. سایر اطلاعات مربوط به نوع بیماری، شدت بیماری، سن و جنسیت به صورت پرسش نامه ای و مراجعه به پرونده بیماران جمع آوری شد و اطلاعات توسط آزمون های آماری کای دو (Chi-square) و دقیق فیشر (Fisher's exact test) ارزیابی شد.

#### یافته ها

از ۱۱۳ بیمار با هموفیلی نوع A، ۶۳ مورد (۵۶٪) و از ۱۷ بیمار با هموفیلی نوع B، ۹ مورد (۵۳٪) از نظر HCVAb تاییدی مثبت بودند که در این بین جوان ترین بیمار هموفیلی HCVAb مثبت، ۱۱ ساله بود و سابقه اولین تزریق وی سال ۱۳۷۲ می باشد. در گروه سنی کمتر از ۱۰ سال در هیچ کدام از بیماران، آزمایش HCVAb مثبت نبود. در مجموع هیچ مورد HCV مثبت ر متولدین بعد از سال ۱۳۷۴ یعنی بعد از اجرای طرح غربالگری مشاهده نمی شود ( $p < 0/001$ ). یک نفر (۹/۰٪) از بیماران، مبتلا به عفونت HIV و ۳ مورد (۷/۲٪) از نظر HBsAg مثبت بودند که در گروه هموفیلی نوع A قرار داشتند. بیشترین موارد HCV مثبت در گروه بیماران هموفیلی شدید (با کمبود فاکتور ۱٪) قرار داشت به این ترتیب که در هر دو گروه بیماران هموفیلی شدید A و B میزان آلودگی هپاتیت C ۷۵٪ بود.

#### نتیجه گیری

در متولدین سال ۱۳۷۴ به بعد شواهدی از عفونت HCV مشاهده نمی شود. یک مورد (۹/۰٪) بیمار HIV مثبت در این مطالعه وجود داشت که از این نظر وضعیت استان نسبت به کشورهای مختلف بسیار مطلوب تر است.

#### کلمات کلیدی: هموفیلی، هپاتیت C، هپاتیت B، HIV

تاریخ دریافت: ۸۳/ ۹/ ۲۸

تاریخ پذیرش: ۸۴/ ۲/ ۲۷

۱- مؤلف مسؤول: کارشناس ارشد انگل شناسی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و پایگاه منطقه ای آموزشی تبریز - صندوق پستی ۱۸۸۸

۲- کارشناس ارشد هماتولوژی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و پایگاه منطقه ای آموزشی تبریز

۳- پزشک عمومی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و پایگاه منطقه ای آموزشی تبریز

۴- کارشناس شیمی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و پایگاه منطقه ای آموزشی تبریز

۵- پزشک عمومی - بیمارستان شهید قاضی طباطبایی تبریز

۶- کارشناس روانشناسی - کانون هموفیلی استان آذربایجان شرقی

## مقدمه

درمان‌های پیشرفته هموفیلی از سال ۱۹۷۰ با افزایش دسترسی به کنسانتره فاکتورهای انعقادی آغاز گشت. استفاده از این کنسانتره‌ها منجر به کنترل سریع خونریزی و کاهش یا جلوگیری از آسیب‌های عضلانی و مفصلی می‌شوند. این آسیب‌ها از علایم مشخصه بیماران درمان نشده، یا بیمارانی که به خوبی تحت مراقبت قرار نگرفته‌اند می‌باشد. درمان‌های پیشگیرانه طی سال‌های گذشته در بسیاری از کشورها به شکل موفقیت آمیزی با هدف جلوگیری از خونریزی و کاهش علایم آرتروپاتی اجرا شده است. در مجموع طی این سال‌ها درمان هموفیلی به عنوان مثالی از موفقیت در زمینه کنترل یک بیماری مزمن محسوب می‌شد. این تصور خوش‌بینانه در اوایل دهه ۱۹۸۰ متعاقب آلوگی ۶۰ تا ۷۰ درصد از بیماران هموفیلی به ویروس HIV به طور غیره منتظره‌ای از بین رفت. علاوه بر این عملاً تمامی بیماران هموفیل تحت درمان با کنسانتره فاکتورهای انعقادی، که از پولدهای هزاران پلاسما تهیه می‌گردید، به ویروس هپاتیت C آلوده شدند (۱). امروزه اغلب بیماران هموفیلی در سراسر جهان توسط فاکتورهای انعقادی تهیه شده با روش‌های نو ترکیبی و یا با استفاده از فاکتورهای تغلیظ شده پلاسمایی که با روش‌های ویروس زدایی پیشرفته خطر انتقال بیماری‌های ویروسی از قبیل هپاتیت B، C و HIV در آن‌ها به صفر رسیده است، تحت درمان قرار می‌گیرند، در حالی که قبل از ارایه روش‌های ویروس زدایی، کنسانتره‌های پلاسمایی تهیه شده از پولدهای حاصل از ترکیب هزاران واحد پلاسمایی، آلودگی شدیدی به ویروس هپاتیت C داشتند به نحوی که تزریق تنها یک واحد کنسانتره انعقادی فرد را در معرض ابتلا به هپاتیت C قرار می‌داد. علت عمده این مسأله عدم شناسایی و ارایه آزمایش تشخیصی هپاتیت C تا سال ۱۹۹۰ و نیز عدم اجرای روش‌های ویروس زدایی تا قبل از سال ۱۹۸۵ می‌باشد. این ویروس که در سال ۱۹۸۹ کلون گردید، تا آن زمان تحت عنوان ویروس Non A، Non B نامیده می‌شد (۲-۵). تقریباً تمام بیماران هموفیلی که قبل از سال ۱۹۸۵ تحت درمان با کنسانتره‌های فاکتورهای انعقادی قرار گرفته‌اند مبتلا به عفونت هپاتیت C شده‌اند (۴، ۶).

آلودگی کنسانتره فاکتورهای انعقادی تنها به هپاتیت C محدود نمی‌شود، ویروس HIV نیز یکی از عوامل مهم مرگ و میر بیماران هموفیلی محسوب می‌شود و دلیل آن نیز عدم ارایه روش‌های مؤثر ویروس زدایی کنسانتره فاکتورهای انعقادی تا سال ۱۹۸۵ می‌باشد (۷-۱۱).

در این میان با توجه به سابقه طولانی مدت انجام آزمون‌های تشخیص ویروس هپاتیت B، وضعیت ابتلای بیماران هموفیلی به این ویروس، در مقایسه با هپاتیت C و HIV شیوع کمتری دارد (۱۲، ۳).

امروزه در بسیاری از کشورها سیستم‌های نظارتی جهت شناسایی و جمع‌آوری اطلاعات بالینی بیماران هموفیلی تهیه شده، به عنوان مثال در سال ۱۹۹۴ مرکز کنترل بیماری‌ها در آمریکا (CDC) جهت پی‌گیری بیماران هموفیلی سیستم نظارتی را اجرا کرده است که وظیفه آن پیگیری وضعیت عفونی و علایم بالینی بیماران هموفیلی است (۳۲، ۲۴، ۲۲، ۱۴، ۱۱).

هدف از این مطالعه بررسی میزان شیوع هپاتیت B، C و HIV در بیماران هموفیلی استان آذربایجان شرقی در گروه‌های سنی مختلف و مقایسه میزان آلودگی در بیماران هموفیلی در انواع شدید، متوسط و خفیف بیماری می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

تعداد ۲۶۳ بیمار خونریزی دهنده اعم از هموفیلی، بیماری فون ویلبراند و سایر نقایص فاکتورهای انعقادی، همچنین بیماران دچار اختلال پلاکتی در استان آذربایجان شرقی شناسایی شدند، که تعداد ۱۶۲ بیمار در این مطالعه شرکت نمودند. اطلاعات مربوطه شامل: نوع بیماری، شدت بیماری، سن و جنسیت، با تکمیل نمودن پرسش‌نامه و یا با مراجعه به پرونده بیماران در بیمارستان‌های کودکان و شهید قاضی تبریز و کانون هموفیلی استان آذربایجان شرقی تکمیل گردید (جدول ۱ و ۲).

جدول شماره ۱: مشخصات ۱۳۰ بیمار هموفیلی

| نوع هموفیلی       | گروه‌های سنی بر حسب سال |       |       |     |
|-------------------|-------------------------|-------|-------|-----|
|                   | ۱-۹                     | ۱۰-۱۹ | ۲۰-۲۹ | >۳۰ |
| کمبود فاکتور VIII | ۱۷                      | ۳۰    | ۳۷    | ۲۹  |
| کمبود فاکتور IX   | ۵                       | ۸     | ۳     | ۱   |

آزمایش HIVAb به روش الیزا با استفاده از کیت‌های بیوراد، بهرینگ و بیوتست انجام و کلیه موارد واکنش دار مجدداً با همان کیت‌ها تکرار و در نهایت موارد مثبت با روش وسترن بلات مورد آزمایش قرار گرفتند. اطلاعات جمع آوری شده به وسیله نرم افزار SPSS ۱۱/۵ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. وضعیت سرمی بیماران با استفاده از آزمون‌های آماری کای دو و دقیق فیشر ارزیابی شدند (ضریب اطمینان ۹۵٪ و  $p < ۰/۰۵$  معنی‌دار در نظر گرفته شد).

#### یافته ها

از ۱۶۲ بیمار مورد مطالعه ۱۱۳ نفر (۶۹/۸٪) کمبود فاکتور VIII، ۱۷ نفر (۱۰/۵٪) کمبود فاکتور IX، ۱۳ نفر (۸٪) بیماری فون ویلبراند، ۱۳ نفر (۸٪) کمبود سایر فاکتورهای انعقادی داشته و ۶ نفر (۳/۷٪) مبتلا به سایر اختلالات پلاکتی بودند (جدول شماره ۲).

شیوع آلودگی به HIV، HCV، HBV بر حسب نوع بیماری‌ها خونریزی دهنده در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. تنها یک مورد (۰/۹٪) HIVAb مثبت در مطالعه ما وجود داشت که مربوط به هموفیلی نوع A بوده و سایر گروه‌ها از نظر HIVAb منفی بودند. ۳ مورد HBsAg مثبت (۲/۷٪) در گروه هموفیلی نوع A مشاهده می‌شد و سایر گروه‌ها از این نظر منفی بودند. بیشترین میزان آلودگی مربوط به HCV بود. بر اساس این مطالعه تعداد ۶۳ مورد

از ابتدای سال ۱۳۸۲ از بیماران نمونه گیری به عمل آمد و از نظر وجود HBsAg و HIVAb و HCVAb تحت آزمایشات سرولوژی قرار گرفتند.

آزمایش‌های HBsAg به روش الیزا با استفاده از کیت‌های بهرینگ، بیوراد و دیاسورین انجام شد.

آزمایش HCVAb به روش الیزا با استفاده از کیت آویسنا انجام و کلیه موارد واکنش دار مجدداً با همان کیت تکرار و در نهایت موارد مثبت با استفاده از کیت‌های ریا ساخت کارخانه دیانگوستیکا مورد آزمایش مجدد قرار گرفتند.

جدول شماره ۲: مشخصات بیماران با کمبود سایر اختلالات انعقادی و پلاکتی

| سایر اختلالات انعقادی و پلاکتی           |  | تعداد | جنس  |      |
|------------------------------------------|--|-------|------|------|
|                                          |  |       | مذکر | مؤنث |
| بیماری فون ویلبراند                      |  | ۱۳    | ۲    | ۱۱   |
| ترومبوستنی کلانزمین و سندرم برنارد سویلر |  | ۶     | ۶    | -    |
| کمبود فاکتور X                           |  | ۵     | ۴    | ۱    |
| کمبود فاکتور V                           |  | ۲     | -    | ۲    |
| کمبود فاکتور VII                         |  | ۱     | -    | ۱    |
| کمبود فاکتور XIII                        |  | ۱     | ۱    | -    |
| کمبود فیبرینوژن                          |  | ۱     | ۱    | -    |
| کمبود فاکتورهای V, VIII                  |  | ۲     | ۲    | -    |
| کمبود فاکتورهای VII, IX, X, II           |  | ۱     | ۱    | -    |

جدول شماره ۳: شیوع عفونت‌های HIV, HCV, HBV بر حسب نوع بیماری خونریزی دهنده

| HIVAb  |      | HBsAg   |      | HCV RIBA |       | کمبود فاکتورهای انعقادی        |
|--------|------|---------|------|----------|-------|--------------------------------|
| مثبت   | منفی | مثبت    | منفی | مثبت     | مشکوک |                                |
| (۰/۹)۱ | ۱۱۲  | (۲/۷)۳  | ۱۱۰  | (۵۶)۶۳   | -     | فاکتور VIII                    |
| -      | ۱۷   | -       | ۱۷   | (۵۳)۹    | -     | فاکتور IX                      |
| -      | ۳۲   | -       | ۳۲   | (۳۴)۱۱   | ۱     | سایر اختلالات انعقادی و پلاکتی |
| (۰/۶)۱ | ۱۶۱  | (۱/۱۸)۳ | ۱۵۹  | (۵۱)۸۳   | ۱     | جمع                            |

جدول شماره ۵: وضعیت نتایج HCV Ab در بیماران هموفیلی نوع A و B از نظر شدت بیماری

| جمع | HCV RIBA |          | هموفیلی نوع A و B بر حسب شدت بیماری |
|-----|----------|----------|-------------------------------------|
|     | positive | negative |                                     |
| ۵۵  | ۴۱ (۷۵)  | ۱۴       | شدید <۱٪                            |
| ۵۳  | ۲۴ (۴۵)  | ۲۹       | متوسط ۱-۵٪                          |
| ۲۲  | ۷ (۳۲)   | ۱۵       | خفیف ۶-۳۰٪                          |
| ۱۳۰ | ۷۲ (۵۶)  | ۵۸       | جمع                                 |

### بحث

قبل از تعیین خصوصیات ویروس هپاتیت C بر روی خون‌های اهداکنندگان، اندازه‌گیری آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و HbCAb به عنوان آزمایش‌های جایگزینی جهت جلوگیری از انتقال نوعی از هپاتیت که تا آن زمان تحت عنوان هپاتیت Non A, Non B نامیده می‌شد به کار می‌رفت. عدم وجود آزمون اختصاصی برای ویروس هپاتیت C تا قبل از سال ۱۹۹۰ و تهیه کنسانتره فاکتورهای انعقادی مشتمل بر پولد پلاسمای تهیه شده از بیش از ۲۰ هزار اهداکننده، عملاً باعث می‌شد که کنسانتره فاکتورهای انعقادی صد در صد آلوده به این ویروس شوند (۶). در گذشته افزایش آنزیم‌های کبدی به دنبال تزریق این نوع کنسانتره فاکتورهای انعقادی، یک عارضه شناخته شده بود که از عوامل ایجاد کننده آن اطلاعی در دست نبود و معمولاً به دلیل مزایای استفاده از این کنسانتره‌ها زیاد مورد توجه قرار نمی‌گرفت (۱۳، ۵).

نخستین روش معرفی شده جهت غیر فعال سازی ویروس‌های منتقل شونده از طریق محصولات خونی، اعمال روش حرارتی خشک در سال‌های ۱۹۸۰ تا ۱۹۸۲ می‌باشد که در این روش بر روی کنسانتره‌های لیوفیلیزه نهایی، حرارت مناسب اعمال می‌شد. بعدها در سال ۱۹۸۳ متوجه شدند که این روش نمی‌تواند از انتقال هپاتیت Non A, Non B که تا آن زمان هنوز به عنوان هپاتیت C شناخته نشده بود جلوگیری کند (۱۴). در ادامه اصلاحاتی در زمینه روش‌های حرارتی به عمل آمد، که می‌توان به

مثبت (۵۶٪) در گروه بیماران با کمبود فاکتور VIII، ۹ مورد مثبت (۵۳٪) در گروه بیماران با کمبود فاکتور IX، ۴ مورد مثبت (۳۱٪) در مبتلایان به فون ویلبراند، ۶ مورد مثبت (۴۶٪) در گروه بیماران با کمبود سایر فاکتورهای انعقادی و ۱ مورد مثبت (۱۷٪) در بیماران با سایر اختلالات پلاکتی مشاهده شد.

شیوع HCVAb در گروه‌های سنی مختلف مبتلا به هموفیلی B، A در جدول ۴ نشان داده شده است. جوان‌ترین بیمار مبتلا به هپاتیت نوع C، ۱۱ ساله بود که سابقه اولین تزریق فاکتور و فرآورده وی، سال ۱۳۷۲ بود. به این ترتیب بعد از سال ۱۳۷۴ یعنی بعد از اجرای طرح غربالگری HCVAb، هیچ مورد مثبتی در بیماران تحت مطالعه مشاهده نشد. ( $p < 0.001$ )

جدول شماره ۴: شیوع HCV در بیماران هموفیلی نوع A و B با گروه‌های سنی مختلف

| کمبود فاکتورهای خونی | کمبود فاکتور VIII |          | کمبود فاکتور IX |          | گروه‌های سنی مختلف |
|----------------------|-------------------|----------|-----------------|----------|--------------------|
|                      | positive          | negative | positive        | negative |                    |
| ۱-۹                  | ۱۷                | -        | ۵               | -        |                    |
| ۱۰-۱۹                | ۱۳                | ۱۷ (۵۷)  | ۳               | ۵ (۶۲/۵) |                    |
| ۲۰-۲۹                | ۱۲                | ۲۵ (۶۸)  | -               | ۳ (۱۰۰)  |                    |
| ۳۰-۳۹                | ۴                 | ۱۵ (۷۹)  | -               | ۱ (۱۰۰)  |                    |
| بالای ۴۰ سال         | ۴                 | ۶ (۶۰)   | -               | -        |                    |
| جمع                  | ۵۰                | ۶۳ (۵۶)  | ۸               | ۹ (۵۳)   |                    |

بیماران هموفیلی از نظر شدت بیماری در سه گروه با سطوح فاکتور کمتر از ۱٪، بین ۱-۵٪ و بین ۶-۳۰٪ قرار می‌گیرند نتایج HCVAb در بیماران هموفیلی نوع B و A از نظر شدت بیماری در جدول شماره ۵ نشان داده شده است. همان‌طور که از جداول فوق بر می‌آید بیشترین آلودگی در بیماران هموفیلی B و A مربوط به گروه با سطوح فاکتور کمتر از ۱٪ می‌باشد.

(۳۶). این به این معنی است که در سال‌های قبل از سال ۱۳۷۴ احتمال آلوده شدن یک بیمار هموفیلی بر اثر دریافت کرایو پرسیپیتیت در هر ۱۰۰۰ مورد کرایو تزریقی بوده است، که در مقایسه با آلودگی ۱۰۰ درصد کنسانتره فاکتورها در سال‌های گذشته کاملاً قابل چشم پوشی می‌باشد.

با توجه به جدول شماره ۴ در گروه سنی ۱ تا ۹ سال هیچ مورد مثبتی از هپاتیت C دیده نمی‌شود که می‌تواند تاییدی بر مؤثر بودن اجرای طرح غربالگری HCVAb بر خون‌های اهداکنندگان از سال ۱۳۷۴ به بعد در سطح کشور بوده‌است، ضمن این که عدم استفاده از فاکتورهای داخلی نیز می‌تواند یکی از دلایل این امر باشد. جوان ترین بیمار مبتلا به هپاتیت C در این مطالعه بیمار ۱۱ ساله با هموفیلی شدید می‌باشد که تاریخ اولین تزریق وی سال ۱۳۷۲ یعنی قبل از اجرای طرح غربالگری HCVAb در سازمان انتقال خون می‌باشد.

مقایسه با سایر استان‌ها نشان می‌دهد که درصد آلودگی در مجموع استان‌های فارس، بوشهر و هرمزگان ۱۴٪ بوده که رقم بسیار پایینی است (۲۷) و تنها دلیل آن را می‌توان در عدم صرف و یا مصرف بسیار کم کنسانتره فاکتورهای انعقادی دانست. همچنین در استان گیلان میزان آلودگی به ویروس HCV ۷۱٪ و در تهران، طی مطالعه ای که روی ۱۰۰ بیمار هموفیلی شدید صورت گرفته است میزان آلودگی به ویروس هپاتیت C، ۹۰٪ گزارش شده است (۲۸، ۲۹).

با توجه به جدول ۵، آلودگی به ویروس هپاتیت C با شدت بیماری هموفیلی ارتباط مستقیم دارد، به نحوی که در بیماران هموفیلی A شدید آلودگی ۷۵٪ و در مبتلایان به هموفیلی A متوسط آلودگی ۴۸٪ و در موارد خفیف آلودگی ۳۰٪ می‌باشد. دلیل این امر کاملاً روشن است. افراد با بیماری هموفیلی شدیدتر، موارد خونریزی بیشتری را تجربه نموده لذا به دفعات بیشتری کنسانتره‌های فاکتورهای انعقادی را دریافت می‌کنند. بنابراین در مواجهه بیشتری با عفونت‌های ویروسی قرار می‌گیرند (۲۴).

امروزه در بسیاری از کشورها آلودگی به ویروس HIV از مهم ترین علل مرگ و میر بیماران هموفیلی محسوب

روش پاستوریزاسیون در دمای ۶۰°C اشاره نمود که مجوز استفاده از آن در سال ۱۹۸۶ بر روی کنسانتره‌های محلول و فاکتورها صادر شد. این روش مؤثرتر از روش‌های خشک حرارتی بوده و قادر است در دمای ۶۰°C عوامل ویروسی را از بین ببرد. تاکنون موردی از انتقال HIV توسط این روش گزارش نشده است. ولی بروز موارد نادری از هپاتیت C بعد از تزریق این نوع فرآورده‌ها مشاهده شده‌است.

آخرین و مهم ترین تحول در روش‌های غیر فعال سازی ویروس‌ها، روش Solvent-Detergent(SD) می‌باشد. مجوز استفاده از این روش اولین بار در سال ۱۹۸۵ و سپس در سال‌های ۱۹۸۸ و ۱۹۸۹ به صورت رسمی صادر شد. در این روش، ویروس‌های دارای پوشش لیپیدی از جمله HIV و ویروس‌های هپاتیت B,C به طور کاملاً مؤثری از بین می‌روند (۱۵).

توجه به وضعیت بیماران در سایر کشورها، بیانگر این است که در سال‌های گذشته به دلیل عدم اجرای روش‌های ویروس زدایی، آلودگی بیماران هموفیلی به ویروس هپاتیت C در کشورهای مختلف بسیار بالا بوده است، به این صورت که در آمریکا ۹۸٪، انگلستان ۸۳٪، ژاپن ۸۸٪ و ایتالیا ۹۲٪ بیماران هموفیلی به هپاتیت C مبتلا شده‌اند (۳۳، ۲۵-۲۱، ۱۲).

در کشورهای فقیرتر احتمالاً به دلیل مصرف کمتر کنسانتره فاکتورهای انعقادی، میزان شیوع اندکی پایین تر می‌باشد، برای مثال در کشور برزیل شیوع عفونت HCV در بین بیماران هموفیلی ۴۳٪ گزارش شده است (۲۶).

بر اساس نتایج مطالعه حاضر که شامل بیماران هموفیلی استان آذربایجان شرقی است، شیوع هپاتیت C در بیماری هموفیلی نوع A ۵۴٪ و در هموفیلی نوع B ۸۳٪ می‌باشد. پایین تر بودن میزان آلودگی منطقه استان آذربایجان شرقی را در مقایسه با کشورهای فوق می‌توان به چند عامل مرتبط دانست. در کشور ما استفاده از کرایو پرسیپیتیت در بیماران هموفیلی توأم با مصرف کنسانتره فاکتورهای انعقادی بوده و حتی در برخی از سال‌ها مصرف کرایو بیشتر بوده است. از طرف دیگر، میزان آلودگی اهداکنندگان استان به عفونت HCV ۰/۴٪ گزارش شده‌است

می شود (۳۰، ۲۴، ۲۲، ۱۱، ۷). تخمین زده شده که در اواخر سال ۱۹۸۷، ۷۸٪ از بیمارانی که کنسانتره فاکتور VIII و ۳۷٪ از بیمارانی که کنسانتره فاکتور IX دریافت نموده اند آلوده به ویروس HIV شده اند (۶). در این ارتباط آلودگی در کشور انگلستان ۳۲٪، ژاپن ۳۲٪، فرانسه ۵۰٪، آمریکا ۵۳٪، کانادا ۵۵٪، دانمارک ۶۴٪ و ایتالیا ۳۷٪ گزارش شده است (۳۲-۳۰، ۲۳، ۲۲).

در استان آذربایجان شرقی در کل یک مورد آلودگی به ویروس HIV در بین بیماران هموفیلی A و B مشاهده شد، وی که بیمار ۲۶ ساله مبتلا به هموفیلی شدید است، که سابقه دریافت فاکتور وارداتی از کشور فرانسه را داشت. به این ترتیب درصد ابتلا به این ویروس با احتساب مورد فوق ۰/۹٪ می باشد.

نگاهی به وضعیت سایر استان ها نشان می دهد که در استان فارس میزان آلودگی به HIV یک مورد یعنی ۰/۳۶٪ و در تهران طی مطالعه ای که روی ۱۰۰ بیمار هموفیلی شدید انجام شده میزان آلودگی به HIV ۵٪ گزارش شده است (۳۴، ۲۹).

علت پایین بودن میزان آلودگی به این ویروس در مقایسه با سایر کشورها عمدتاً به دلیل مصرف کنسانتره های ساخت داخل و کرایو می باشد که فاقد آلودگی به ویروس HIV بودند.

بررسی هپاتیت B در بین بیماران هموفیلی شدید در کشورهای توسعه یافته، بیانگر شیوع کمتر از ۳٪ است (۱۵، ۳). میزان آلودگی به هپاتیت B در بیماران هموفیلی استان آذربایجان شرقی در این مطالعه ۲/۳٪ می باشد. از نظر مقایسه، شیوع آلودگی در مجموع استان های فارس، هرمزگان و بوشهر در بیماران هموفیلی A، ۰/۴٪ و در بیماران هموفیلی B، ۳٪ گزارش شده است (۲۷). همچنین در ۱۰۰ بیمار هموفیلی شدید که در تهران بررسی شدند، ۲/۶٪ آلوده به ویروس هپاتیت B بودند (۲۹).

کلاً پایین بودن میزان ابتلا به این ویروس را می توان به واکسیناسیون بیماران و سابقه آزمایش HBsAg بر روی خون های اهدایی در سازمان انتقال خون از سال ها قبل مربوط دانست.

بحث عفونت مخفی هپاتیت B در بیماران مولتی ترانسفوزیون، در مورد بیماران هموفیلی نیز صادق است. اخیراً در مطالعه ای که روی ۴۳ بیمار هموفیلی HBsAg منفی در ژاپن انجام شده، پایش HBV-DNA نشان داده است که ۲۲ نفر از ۴۳ بیمار فوق یعنی ۵۱/۲٪، آلودگی مخفی ویروس هپاتیت B داشتند (۳۵). لذا لازم است که بیماران هموفیلی از این نظر نیز مورد بررسی قرار گیرند و این مسأله به عنوان یک زمینه تحقیقاتی در بیماران مولتی ترانسفوزیون مطرح است.

### نتیجه گیری

پیشرفت روش های ویروس زدایی در تولید کنسانتره های فاکتورهای انعقادی در سال های اخیر و از طرفی انجام آزمایش HCVAb بر روی خون های اهداکنندگان از سال ۱۳۷۴ به بعد موجب شده تا مورد مثبتی از هپاتیت C در بین بیماران مبتلا به هموفیلی استان آذربایجان شرقی در گروه سنی ۱ الی ۹ سال دیده نشود. از نظر ابتلا به ویروس HIV وجود یک مورد مثبت در بیماران استان آذربایجان شرقی بیانگر وضعیت بسیار مطلوب تری در مقایسه با سایر کشورها است.

### تقدیر و تشکر

در خاتمه لازم می دانیم از کلیه کارکنان بیمارستان شهید قاضی طباطبایی و بیمارستان کودکان و همچنین از همکاری آقای حسین بالوانه و خانم محبوبه شفیعی در پایگاه منطقه ای آموزشی تبریز تشکر و قدردانی نماییم.

## References:

- 1- Mannucci PM. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology (Am. Soc. Hemato. Educ. program)* 2002; 1-9.
- 2- Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives : clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999 ; 39:1160-1168.
- 3- Giangrande LF. Hepatitis in haemophilia. *British Journal of Haematology* 1998 ; 103 : 1-9.
- 4- Maling B . Viral hepatitis and bleeding disorders. *Haemophilia* 2000 ; 6 (Suppl 1): 46-51.
- 5- Mannucci PM .AIDS , hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoirs from an insider . *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003 ;1:2065 – 2069.
- 6- Goedert J J, Brown DL , Hoots K, Sherman KE . Human immunodeficiency and hepatitis virus infections and their associated conditions and treatments among people with haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):205-210.
- 7- Chorba TL , Holman RC , Strine TW , Clarke MJ, Evatt BL . Changes in Longevity and Causes of death among persons with hemophilia A. *American Journal of Hematology* 1994; 45:112-121.
- 8- Walker IR , Julian JA . Causes of death in Canadians with hemophilia 1980 -1995 . *Haemophilia* 1998; 4 : 714-720.
- 9- Quintana M, Del Amo J , Barrasa A , Perez-Hoyos S , Ferreros I , Hernandez F . Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia* 2003 ; 9 :605-612.
- 10- Triemstra M ,Rosendale F , Smit C , Vander Ploeg HM , Briet E . Mortality in patients with Hemophilia Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986 . *Ann Intern Med* 1995; 123 : 823-827.
- 11- Soucie J M ,Nuss R , Evatt B , Abdelhak A, Cowan L , Hill H, *et al.* Mortality among males with hemophilia : relations with source of medical care. *Blood* 2000 ; 96 : 437 -442.
- 12- Goedert J J , Elaine Eyster M , Lederman M M , Mandalaki T , Moerloose P , White GC. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion - associated infections. *Blood* 2002 ; 100: 1584-1589.
- 13- Mannucci P M . Hemophilia : treatment options in the twenty-first century . *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003 ; 1 : 1349-1355.
- 14- Soucie JM, Richardson L C , Evatt BL , Linden JV , Ewenstein BM , Stein SF . Risk factors for infection with HBV and HCV in a large cohort of hemophiliac males . *Transfusion* 2001;41:338 – 343.
- 15- Kasper C K, Lusher J M . Recent evolution of clotting factor concentrates for haemophilia A and B . *Transfusion* 1993 ; 33 : 422-433.
- 16- Kasper C K . Hereditary plasma clotting factor disorders and their management . *Haemophilia* 2000 ; 6 (Suppl 1): 13- 27.
- 17- Kavakli K , Nisli G , Polat A , Aydinok Y , Ozcar T. Hepatitis C virus and the treatment hemophilia in Turkey . *Transfusion* 1998 ; 38 : 798 – 801.
- Morfini M , Mannucci PM ,Ciavarella N , Schiavoni M , Gringeri A , Rafanelli D . Prevalence of infection with the Hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates : A retrospective evaluation . *Vox Sang* 1994;67:178-182.
- 18- Kasper C K. Concentrate safety and efficacy. *Haemophilia* 2002 ; 8 : 161-165.
- 19- Farrugia A . Plasma for fractionation : safety and quality issues. *Haemophilia* 2004 ; 10 :334-340.
- 20- Makris M ,Preston F E ,Rosendaal F R , Underwood JCE , Rice KM , Triger DR . The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs . *British Journal of Haematology* 1996 ; 94 :746-752.
- 21- Troisi C L , Hollinger F B , Hoots WK , Contant C , Gill J , Ragni M . A multicenter study of viral hepatitis in a united states hemophilic population . *Blood* 1993 ; 8 :412 418.
- 22- Fukuda Y , Nakano I , Katano Y , Toyoda H , Imoto M , Takmatsa J . Assessment and treatment of liver disease in Japanese haemophilia patients. *Haemophilia* 1998 ;4 : 595 – 600.
- 23- Hill H A , Stein S F . Viral infections among patients with hemophilia in the state of Georgia . *American Journal of Hematology* 1998 ;59 :36-41.
- 24- Yee T T ,Griffioen A ,Sabin C A, Lee C A. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985 . *GUT* 2000; 47:845-851.
- 25- Carmo R A , Oliveira G C , Guimaraes MDC , Buzek SC , Correa-Oliveira R, Rocha MOC . Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs : a virological , clinical and epidemiological study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2002;35:589-598.
- 26- Karimi M , Yarmohammadi H , Ardashiri R, Yarmohammadi H . Inherited coagulation disorders in southern Iran. *Hemophilia* 2002 ; 8:740-744.
- 27- Ghanaei F M , Fallah M S , Shafaghi A , Yousefi-Mashhoor M , Ramezani N , Farzaneh F. Prevalence of hepatitis B and C seromarkers and abnormal liver function tests among hemophiliacs in Guilan (northern province of Iran). *Med Sci Monit* 2002 ; 8 (12):797 – 800.
- 28- Lak M , Peyvandi F, Mannucci PM . Clinical manifestations and complications of child birth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *British Journal of Haematology* 2000 ; 111: 1236-1239.
- 29- Weinberg P D ,Hounshell J ,Sherman L A , Godwin J, Ali S , Tomori C , *et al.* Legal , financial , and public health Consequences of HIV contamination of blood and blood products in the 1980s and 1990s. *Ann Intern Med* 2002 ; 136 : 312-319.
- 30- Darby S C , Ewart D W . Importance of age at infection with HIV -1 for Survival and development of AIDS in UK haemophilia population . *Lancet* 1996; 347 : 1573 – 1577.
- 31- Kroner BL , Rosenberg PS , Aledort LM , Alvord WG , Goedert JJ . HIV-1 infection incidence among persons with hemophilia in the United States and

- western Europe, 1978-1990. Multicenter hemophilia cohort study. *Journal Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7(3): 279-286.
- 32- Tradati F , Colombo M , Mannucci PM , Rumi MG , De Fazio C , Gamba G . A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C . *Blood* 1998 ; 91 : 1173-1177.
- 33- Karimi M , Ghavanini AA . Seroprevalence of HBs Ag , anti HCV, and anti HIV among haemophilic patients in Shiraz , Iran . *Haematologia* 2001 ; 31 (3): 251-255.
- 34- Toyoda H ,Hayashi K , Murakami Y , Handa T , Katano Y , Nakano I . Prevalence and clinical implications of occult hepatitis B viral infection in hemophilia patients in Japan. *Journal of Medical Virology* 2004; 73:195-199.
- ۳۵- سیداسماعیل ترابی (۱۳۸۳): "بررسی میزان شیوع عفونت‌های ویروسی قابل انتقال از راه خون" نشریه قان، سال دوم شماره ۶، بهار ۸۳، نشریه مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران، شمال غرب کشور صفحات ۵-۱۱.

## Prevalence of hepatitis B, C and HIV in hemophiliac patients of East Azarbaijan in 2004

Torabi S.A.<sup>1,2</sup>(MS), Abed-Ashtiani K.<sup>1,2</sup>(MS), Dehkada R.<sup>1,2</sup>(MD), Moghadam A.N.<sup>1,2</sup>(MD),  
Bahram M.Kh.<sup>1,2</sup>(BS), Dolatkah R.<sup>3</sup>(MD), Babaei J.<sup>1,2</sup>(BS), Taheri N.<sup>4</sup>(BS)

<sup>1</sup> Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center

<sup>2</sup> Tabriz Regional Educational Blood Center

<sup>3</sup> Shahid Qazi Tabatabaei Hospital-Tabriz

<sup>4</sup> Hemophilia Center of East Azerbaijan Province

### Abstract

#### Background and Objectives

Due to frequent tranfusion of blood components, hemophiliac patients have been exposed to a wide range of blood-borne viruses, among which the human immune deficiency virus (HIV) and the hepatitis C virus (HCV) have had a considerable impact on their life. Prior to the introduction of virus-inactivation methods in 1985, almost all treated hemophiliacs had been infected with HCV transmitted by factor concentrates, and in most countries almost 50% of hemophiliacs had also been infected with HIV.

#### Materials and Methods

162 patients with inherited coagulation disorders including 113 hemophilia A and 17 hemophilia B patients living in East Azarbaijan participated in this observational study. The patients started to be tested for anti-HCV, anti-HIV, and HBs-Ag in 2003. Demographic information were gathered through questionnaires and some other information was taken from patients' medical records.

#### Results

Among 113 hemophilia A and 17 hemophilia B patients, 63 (56%) and 9 (53%) were seropositive for HCV-Ab respectively. The youngest patient who was seropositive for HCV-Ab was eleven years old, and his first blood transfusion occurred in 1993. No child under the age of 10 was HCV positive; in other words, there was no case of HCV in 1995 ( $P < 0.001$ ). In hemophilia A group one patient (0.9%) was seropositive for HIV and 3 (2.7%) were seropositive for HBs-Ag. HCV status was also related to baseline factor activity level. In more severely affected patients of both group A and B ( $< 1\%$  factor activity) , the prevalence of HCV was 75%.

#### Conclusions

Hemophiliac patients born after 1995 have no evidence of HIV infection. Only one patient (0.9%) was seropositive for HIV and in this respect our province as compared with other countries is in a good condition.

**Key words:** Hemophilia, Hepatitis C, Hepatitis B, HIV  
*SJIBTO* 2006; 2(7): 291-299

Received: 18 Oct 2004

Accepted: 17 May 2005

Correspondence: Torabi , S.E., MS of Parazitology, IBTO- Research Center  
P.O.Box: 1888, Tabriz, Iran.Tel: (+98411)5563017 ; Fax : (+98411)5564666  
E-mail: Seydesmail@yahoo.com