

## بررسی فراوانی ویروس هپاتیت B و C در بیماران هموفیلی شهر کرمان

دکتر محمدجواد زاهدی<sup>۱</sup> و دکتر صدیف درویش مقدم<sup>۱</sup>

### خلاصه

بیماری هموفیلی از جمله بیماری‌های مادرزادی است که به واسطه کمبود فاکتورهای انعقادی، ابتلاء به عفونت‌های ویروسی نظیر هپاتیت، ایدز و سایر عوارض، بیمار را در معرض انواع مشکلات جسمانی قرار می‌دهد. این پژوهش به منظور بررسی بیماران هموفیلی تحت پوشش مرکز درمانی بیماری‌های خاص ثامن الحجج شهر کرمان از لحاظ آلودگی به ویروس هپاتیت B و C انجام شده است. تعداد ۹۷ بیمار مبتلا به هموفیلی به صورت مقطعی در تابستان ۸۱ مورد بررسی قرار گرفتند و اطلاعات دموگرافیک نظیر سن، جنس، مدت بیماری، سابقه دریافت خون و سابقه تزریق داروها جمع‌آوری شد. با انجام آزمون‌های سرولوژیک، ویروس هپاتیت B و C شناسایی و تشخیص هپاتیت برای بیماران گذاشته شد. جهت تعیین عوامل خطر، Odds Ratio محاسبه گردید. از بیماران مورد مطالعه ۸۴ نفر مرد و ۱۳ نفر زن بودند و میانگین سن (انحراف معیار  $\pm$ ) آنها ۲۱/۸ (۱۱/۶) سال بود. از بین بیماران ۴۳ نفر (۴۴/۳٪) مبتلا به هپاتیت C بودند و ابتلاء به هپاتیت B فقط در یک نفر مشاهده شد. همچنین افراد مبتلا به هپاتیت C میانگین سنی بالاتری نسبت به افراد غیر مبتلا داشتند ( $P < 0/001$ ). بین تزریق خون و ابتلاء به هپاتیت C نیز ارتباط آماری معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/001$ ) به طوری که انتقال خون، خطر ابتلاء به هپاتیت C را ۲/۳ برابر بیشتر می‌کرد. ریسک بالای آلودگی بیماران هموفیلی به هپاتیت C در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است و نقش انتقال خون را در این زمینه بیشتر می‌نماید. به دلیل وجود عوارض ناشی از هپاتیت B و C در بیماران مبتلا به هموفیلی بررسی بیماران از لحاظ ابتلاء به این بیماری‌ها ضروری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت B، هپاتیت C، هموفیلی

۱- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

دریافت مقاله: ۱۳۸۲/۴/۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۳/۵/۷ پذیرش مقاله: ۱۳۸۳/۶/۱۱

**مقدمه**

بیماری هموفیلی از جمله بیماری‌های مادرزادی است که به واسطه کمبود فاکتورهای انعقادی، شخص را در معرض انواع مشکلات جسمانی قرار می‌دهد. از آنجایی که این بیماران نیاز به انتقال خون و فرآورده‌های خونی دارند در معرض خطر بیماری‌های منتقله از این راه می‌باشند. از جمله این بیماری‌ها هپاتیت‌های ویروسی به خصوص هپاتیت C و با شیوع کمتر هپاتیت B و بیماری‌های دیگر نظیر ایدز می‌باشند (۹،۱۴،۱۵،۱۷). در بررسی‌های اپیدمیولوژیک به عمل آمده مشخص شده که مهم‌ترین راه انتقال هپاتیت C از طریق خون و فرآورده‌های خونی تزریقی و همچنین مصرف داروهای مخدر تزریقی، همودالیز و پیوند اعضا می‌باشد. برای نمونه در یک مطالعه از آلاسکا شایع‌ترین عامل خطر جهت اکتساب ویروس هپاتیت C انتقال در بین معتادین تزریقی (۱/۶۰٪) و انتقال خون (۱۴٪) بوده است (۱۱) همچنین در مطالعه دیگری از استرالیا ریسک فاکتور اصلی انتقال ویروس هپاتیت C تزریق وریدی داروهای مخدر و استفاده از سرنگ‌های مشترک بوده است (۶). با توجه به اهمیت زیاد هپاتیت ویروسی به ویژه هپاتیت C، بیماران دچار هموفیلی از نظر وجود آلودگی و برخی فاکتورهای مرتبط دیگر مورد پژوهش قرار گرفته و از نتایج پژوهش به عنوان راهکاری جهت درمان افراد مبتلا، همچنین پیشگیری از ابتلای بعدی این بیماران استفاده خواهد شد.

پژوهش حاضر، بر روی بیماران هموفیلی تحت پوشش مرکز درمانی بیماری‌های خاص شهر کرمان به منظور بررسی این بیماران از لحاظ آلودگی به ویروس هپاتیت B و C و به دست آوردن آمار دقیق در این زمینه انجام شده است.

**روش بررسی**

مطالعه به صورت مقطعی (Cross-Sectional) در تابستان ۱۳۸۱ انجام شد. با مراجعه به مرکز بیماری‌های خاص کرمان پرونده تمام بیماران مبتلا به هموفیلی تحت بررسی قرار گرفت و اطلاعات دموگرافیک آنها از قبیل سن، جنس و مدت بیماری، سابقه دریافت خون و سابقه تزریق دارو در بخش اول فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. سپس برای کلیه بیماران HBsAg و Anti HCV به روش ELISA انجام گردید که در صورت مثبت بودن با تست RIBA تأیید می‌گردید. داده‌ها به وسیله نرم‌افزار آماری SPSS10 تجزیه و تحلیل گردید. جهت مقایسه داده‌ها از آزمون‌های Chi square و t استفاده شد. جهت تعیین عوامل خطر

برای داده‌های معنی‌دار، Odds Ratio (OR) محاسبه گردید و دامنه ۹۵٪ اطمینان برای آن اندازه‌گیری شد. جهت معنی‌دار بودن OR از آزمون آماری Mantel-Haentzel استفاده شد. تمامی داده‌ها به صورت جداول متقاطع آماری به نمایش در آمد و سطح زیر ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

**نتایج**

از بین ۹۷ بیمار مبتلا به هموفیلی مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های خاص کرمان ۸۴ نفر مرد و ۱۳ نفر زن بودند که سن آنها از یک سال تا ۵۲ سال متغیر بود. میانگین (انحراف معیار ±) سن بیماران ۲۱/۸ (± ۱۱/۶) سال بود که ۷۴ نفر (۷۶/۳٪) هموفیلی نوع A و ۲۳ نفر (۲۳/۷٪) هموفیلی نوع B داشتند. در این بیماران ۷۳ نفر (۷۵/۳٪) سابقه دریافت خون (Blood transfusion) داشتند. از بین بیماران ۴۳ نفر (۴۴/۳٪) مبتلا به هپاتیت C بودند و فقط یک نفر مبتلا به هپاتیت B بود. در مقایسه بین دو گروه هموفیلی (A و B) اختلاف آماری معنی‌داری از نظر ابتلاء به هپاتیت C وجود نداشت (جدول ۱). اما بین دو گروه جنسی از نظر ابتلاء به هپاتیت C اختلاف آماری معنی‌دار وجود داشت و مردها بیشتر از زنان به هپاتیت C مبتلا بودند (جدول ۲).

**جدول ۱:** توزیع فراوانی ابتلاء به هپاتیت C بر اساس نوع هموفیلی در بیماران هموفیلی تحت مطالعه

هپاتیت C / نوع هموفیلی	ندارد	دارد	کل
A	۴۰	۳۴	۷۴
B	۱۴	۹	۲۳
کل	۵۴	۴۳	۹۷

$\chi^2=0.33$  df=1 P>0.05

**جدول ۲:** توزیع فراوانی ابتلاء به هپاتیت C بر اساس جنسیت بیماران هموفیلی تحت مطالعه

هپاتیت C / جنس	ندارد	دارد	کل
زن	۱۲	۱	۱۳
مرد	۴۲	۴۲	۸۴
کل	۵۴	۴۳	۹۷

$\chi^2=5.165$  df=1 P<0.01 OR=12 (CI/95=1.5-96.5)

هیپاتیت C در مطالعه حاضر به دلیل کمبود شدید فاکتورهای VIII و IX تزریقی در شهر کرمان در سالهای گذشته بوده است زیرا این فاکتورها از نظر آلودگی به هیپاتیت C در سالهای گذشته بررسی نمی شدند و این مسأله شیوع آلودگی به هیپاتیت C در استان کرمان را نسبت به سایر مطالعات انجام شده در کشورهای مختلف و حتی در شهرهای بزرگ ایران نظیر تهران و تبریز به طور قابل توجهی پایین آورده است. همچنین در مطالعه Soucie مشخص شده که بیماران مبتلا به هموفیلی که در بین سالهای ۱۹۸۹-۱۹۸۷ به دنیا آمده اند، مارکهای عفونت با HBV و HCV را دارا می باشند (۱۶، ۱۲).

در مطالعه دیگری در برزیل میزان HCV-RNA به کمک روش PCR در سرم ۱۱۶ بیمار (۷۱/۶٪) یافت شد که از مطالعه Soucie بیشتر نیز بوده است. اما ۴۰/۸٪ بیماران هموفیلی که Anti-HCV مثبت بودند ترانس آمینازهای سرمی بالا داشتند ولی شیوع آنتی بادی های HCV از لحاظ سرولوژی با کمک تست ELISA، ۴۴/۶٪ بود که مشابه مطالعه حاضر می باشد (۱).

در مطالعه ما فقط یک نفر HBsAg مثبت و مبتلا به هیپاتیت B بود و این موضوع تقویت کننده این نظریه است که راه اصلی انتقال هیپاتیت B در حال حاضر از راه تزریق خون و یا فرآورده های خونی نیست و دیگر این که درصد بسیار کمی از انتقال عفونت هیپاتیت B از این راه صورت می گیرد. در مطالعه ای در ایالت Georgia بر روی کودکان مبتلا به هموفیلی، هیپاتیت B در هیچکدام از این کودکان دیده نشد (۷).

در مطالعه ما اختلاف معنی دار آماری بین زنان و مردان از لحاظ ابتلاء به هیپاتیت C وجود داشت به طوری که مردان بیش از زنان به هیپاتیت C مبتلا بودند و مرد بودن خطر ابتلاء به هیپاتیت C را ۱۲ برابر بیشتر کرده بود. این نسبت خطر بالا شاید به دلیل ابتلای بیشتر افراد مذکر به هموفیلی نسبت به افراد مؤنث باشد (۲۸). در سایر مطالعات عفونت با HIV همراهی قوی با ابتلاء به هیپاتیت B و C در بیماران مبتلا به هموفیلی داشته است (۷، ۱۶) که در مطالعه ما میزان فراوانی عفونت با HIV اندازه گیری نشد.

در این مطالعه بین تزریق خون و ابتلاء به هیپاتیت C نیز اختلاف آماری معنی داری وجود داشت و هیپاتیت C در بیمارانی که تزریق خون یا فرآورده های خونی داشتند بیشتر مشاهده شد. به طوری که بر اساس یافته ها انتقال خون، خطر ابتلاء به هیپاتیت C را ۲/۳ برابر بیشتر از سایر افراد کرده بود. در مطالعه دیگری در بررسی میزان آسیب کبدی در بین کودکان هموفیل ۴-۱۳ ساله نشان داده شد که میزان Anti-HCV در این کودکان که

در محاسبه میزان خطر (Odds Ratio)، مرد بودن خطر ابتلاء به هیپاتیت C را ۱۲ برابر بیشتر می کرد (OR=۱۲). بین دو گروه مبتلا به HCV از نظر سن اختلاف آماری معنی داری وجود داشت (P<۰/۰۱). میانگین سن در افراد مبتلا به هیپاتیت C به طور معنی داری بالاتر از گروه غیر مبتلا بود (۱۱/۷±۲۵/۳ در مقابل ۱۰/۸±۱۸/۹ سال). بین گرفتن خون و ابتلاء به هیپاتیت C نیز اختلاف آماری معنی داری وجود داشت (P<۰/۰۰۱). بیمارانی که دریافت خون داشتند بیشتر به هیپاتیت C مبتلا بودند و انتقال خون خطر ابتلاء به هیپاتیت C را ۲/۳ برابر بیشتر از دیگر افراد می کرد (جدول ۳).

جدول ۳: توزیع فراوانی ابتلاء به هیپاتیت C بر اساس سابقه انتقال خون در بیماران هموفیلی تحت مطالعه

هیپاتیت C	ندارد	دارد	کل
سابقه انتقال خون			
منفی	۲۲	۰	۲۲
مثبت	۳۱	۴۲	۷۳
کل	۵۳	۴۲	۹۵

$$\chi^2 = 22/68 \quad DF = 1 \quad P < 0/001 \quad OR = 2/3 \quad (CI/95 = 1/8-3)$$

### بحث و نتیجه گیری

مطالعه بر روی ۹۷ بیمار مبتلا به هموفیلی انجام شد که ۸۴ نفر مرد و ۱۳ نفر زن بودند و متوسط سنی آنها ۱۱/۶±۲۱/۸ سال و طیف سنی آنها ۵۲-۱ سال بود. در مطالعه Mannucci مشخص شد که هموفیلی شایع ترین بیماری انعقادی و از شدیدترین نوع آنها می باشد. در دهه ۱۹۸۰ توزیع فاکتورهای تغلیظ شده افراد دهنده موجب انتقال هیپاتیت و HIV شده و در این بین ابداع روش های نوین در طی ۱۵ سال بعد باعث کاهش انتقال این بیماری ها شده است (۱۰).

در مطالعه حاضر ۷۳ نفر از بیماران (۷۵/۳٪) سابقه دریافت خون (Blood Transfusion) داشتند و از این بین ۴۳ نفر (۴۴/۳٪) Anti-HCV مثبت داشتند که نشان دهنده ابتلاء به هیپاتیت C می باشد. این یافته گواه این مدعاست که راه اصلی انتقال هیپاتیت C تزریق خون و فرآورده های خونی می باشد که این امر در مطالعات مختلف نیز به اثبات رسیده است. در مطالعه Soucie در سال ۲۰۰۱، ۶۴٪ بیماران عفونت با هیپاتیت C داشتند و ۳۰٪ افراد عفونت با هیپاتیت B را نشان دادند (۱۶). فراوانی کمتر ابتلاء به

عوارض مرتبط با بیماری ایدز میزان موربیدیتی و مورتالیتی بیشتری داشتند (۷،۱۸).

با توجه به ملاحظات فوق و همچنین وجود عوارض ناشی از هپاتیت C و B در بیماران مبتلا به هموفیلی، اندازه گیری مارکهای سرمی عفونت با هپاتیت و همچنین بیماریابی از این نظر را ضروری می نماید زیرا ابداع روش های نوین درمان و کاربرد وسیع داروهای نظیر ریاویرین و اینترفرون آلفا پنجره امیدی در درمان عفونت های ویروسی به خصوص هپاتیت نوع C و B گشوده است (۱۲،۱۳).

سابقه تزریق خون داشتند بیش از کودکانی بود که سابقه انتقال خون نداشتند (۳،۱۸).

در مورد عوارض ناشی از هپاتیت C در بیماران مبتلا به هموفیلی نیز مشخص شده که افراد مبتلا به هموفیلی ۱۶/۷ برابر جمعیت عمومی در معرض مرگ و میر ناشی از هپاتیت C بوده و میزان مرگ ناشی از سرطان کبد در این افراد ۵/۶ برابر بیش از سایر افراد جامعه می باشد (۴،۵).

در مطالعه دیگر، بیماران مبتلا به هموفیلی که مبتلا به عفونت ویروسی هپاتیت B و C بودند به دلیل بیماری های مزمن کبدی و

## Summary

### Frequency of Hepatitis B and C Infection among Hemophiliac Patients in Kerman

Zahedi M.J, MD.<sup>1</sup> and Darvishmoghadam S, MD.<sup>1</sup>

1. Assistant Professor of Internal Medicine, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

*Hemophilia is the most common congenital coagulative disorder which exposes the patients to many problems because of lack of coagulative factors, higher risk of viral infections and other complications. This study was designed to detect the prevalence of hepatitis B and C infection in hemophiliac patients referring to Kerman Samenalhhojjaj Center. For this purpose, 97 hemophiliac patients were studied during the summer 2002 and their demographic data such as age, sex, duration of disease, history of blood transfusion and drug history were collected. By means of serologic tests HBV and HCV were diagnosed. In order to determine risk factors, odds Ratio was calculated. From total subjects 84 were male and 13 were female and their mean age was  $21.8 \pm 11.6$  years (mean  $\pm$  SD). Among subjects 43 person (44.3%) had HCV infection and only one person had HBV infection. Patients with HCV infection, had greater mean age comparing to the non infected patients. There was statistical significant relationship between blood transfusion and HCV infection. That is, blood transfusion had increased the risk of HCV infection 2.3 times. The high risk of HCV infection in hemophiliac patients has been demonstrated in several investigations and shows the role of blood transfusion in HCV infection. Lack of HBV infection in hemophiliac patients suggests that blood transfusion is not the main way of HBV infection. However these patients are at a high risk of HBV infection. Because of many complications of HBV and HCV infection, detection of these infections in hemophiliac patients is highly necessary.*

**Key Words:** Hepatitis B, Hepatitis C, Hemophilia

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2004; 11(3):131-135*

## References

1. Carmo RA, Oliveria GC, Guimaraes MD *et al.* Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(5): 589-98.
2. Dienstag J.L and Isselbacher K.J: Acute viral hepatitis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL, Longo DL and Jameson J.L(eds.) *Harison's principles of internal medicine*, 15<sup>th</sup> ed., New York, Mcgrow –Hill, 2001; PP 1724-1730.
3. Eyster ME, Sherman KE, Goedert JJ, Katsoulidou A and Hatzakis A. Prevalence and changes in hepatitis C virus genotypes among multitransfused persons with hemophilia. The multicenter Hemophilia Cohort study. *J Infect Dis* 1999; 179(5): 1062-9.

4. Fried MW. Management of hepatitis C in the hemophilia patient. *Am J Med* 1999; 107(6B): 85S-89S.
5. Harris KA, Gilham C, Mortimer PP and Teo CG. The most prevalent hepatitis C virus genotypes in England and Wales are 3a, and 1a. *J Med Virol* 1999; 58(2): 127-31.
6. Hellard ME, Hocking JS and Crofts N. The prevalence and the risk behaviours associated with the transmission of hepatitis C virus in Australian correctional facilities. *Epidemiol infect* 2004; 132(3): 409-15.
7. Hill HA and Stein SF. Viral infections among patients with hemophilia in the state of Georgia. *Am J Hematol* 1998; 59(1): 36-41.
8. Jay H and Karen L: Acute viral hepatitis. In: Cecil R.L, Bennett J.E and Goldman L(eds.) Cecil textbook of medicine, 21<sup>st</sup> ed, Philadelphia W.B. Saunders Company, 2000; PP 786-805, 1004-8.
9. Kawai H and Stephen M: Hepatitis. In: Mandell G.L, Bennet J.E and Dolin R(eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed., USA, Churchill-livingstone 2000; PP 1279-1294.
10. Mannucci PM and Tuddenbam EG. The hemophilias: progress and problems. *Semin Hematol* 1999; 36(4 suppl 7) : 104-17.
11. McMahon BJ, Hennessy TW, Christensen C *et al.* Epidemiology and Risk factors for hepatitis C in Alaska Natives. *Hepatology* 2004; 39(2) : 325-32.
12. Mealum Poor S, Yaphoobi M, Gharmaleki V, Khoshavar H, Sakhinia E and Madadi A: Seroepidemiologica studies of hepatitis B and C in hemophiliacs in North –Western . *Iran J Med Sci* 1997; 22(3&4): 126.
13. Pol S, Zylbereberg H, Fontaine H and Brechot C. Treatment of chronic hepatitis C in special groups . *J Hepatol* 1999; 31(1): 205-9.
14. Rinder H.M: Disorders of hemostasis. In: Andreoli TE, Carpenter CJ and Grigg S. Cecil essentials of medicine. 21<sup>th</sup> ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2001; PP 469-74.
15. Sherlock SH and Dooley J: Diseases of liver and biliary system. 9<sup>th</sup> ed., London, Blackwell Scientific Publication, 1993; PP 260-93.
16. Soucie JM, Richardson LC, Evatt BL *et al.* Risk factors for infection with HBV and HCV in largecohort of hemophiliac males. *Transfusion* 2001; 41(3) : 338-43.
17. White G.C and Gray E. Coagulation factors V and VIII. In: Handin R.I, Stoseel T.P and LUX S.E (eds.) Blood principles and practice of hematology. 2<sup>nd</sup> ed., Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 2003; PP1210-1217.
18. Zellos A, Thomas DL, Mocilnikar C *et al.* High viral load and mild liver injury in children with hemophilia compared with other children with chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(4) : 418-23.