

بررسی موارد HBSAg در زنان باردار مراجعه کننده به کلینیک های تخصصی زنان و زایمان شهر کاشان در سال ۱۳۸۱

دکتر زهره طیبی^۱، فخرالسادات میرحسینی^۲، مهندس غلامعباس موسوی^۳، دکتر لیلا غفوری^۴

چکیده

سابقه و هدف: راه های مختلف انتقال عفونت هپاتیت B (HBV) موجب نگرانی در مورد وضعیت گروه های پرخطر از جمله نوزادان متولد شده از مادران مبتلا گردیده است. معمولاً انتقال از طریق ورید نافی نیست (حدود ۱۰ درصد) و در اکثر موارد در زمان تولد و ماه های نزدیک پس از تولد عفونت انتقال می یابد. عفونت HBV در بزرگسالان در ۱۰ درصد موارد مزمن می شود در حالی که در نوزادان میزان مزمن شدن ۹۸ درصد است و ۲ درصد باقی مانده تظاهرات حاد دارند و عوارض شناخته شده مهلک و پرهزینه ای را به همراه می آورند. این نوزادان می توانند خود منشأ انتقال در جامعه بزرگتری باشند. حال با توجه به اینکه شناسایی گروه های پرخطر و انجام اقدامات پیشگیری در انتقال HBV می تواند در ۸۵ تا ۹۶ درصد موارد از آنتی ژنمی پایدار شیرخوار جلوگیری نماید، این بررسی به منظور تعیین موارد آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBs Ag) مثبت در مادران باردار مراجعه کننده به کلینیک های تخصصی زنان و زایمان شهر کاشان در سال ۱۳۸۱ صورت گرفت.

مواد و روش ها: این تحقیق به روش مقطعی بر روی ۲۰۰۰ زن بارداری که به طور مستمر به کلینیک های تخصصی شهر کاشان مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. از روش الیزا برای تعیین HBs Ag استفاده شد. نقش عوامل خطر (سن، شغل، سواد، سابقه ابتلا به زردی، سابقه هپاتیت B در خانواده، سابقه جراحی، سابقه ترانسفوزیون خون) مرتبط با شیوع عفونت نیز با آزمون دقیق فیشر مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: بررسی روی ۲۰۰۰ خانم باردار در سنین بین ۱۵ تا ۴۵ سال و با میانگین سنی ۲۴ سال صورت گرفت. HbsAg در ۷ نفر (۰/۳۵ درصد) مثبت بود. سابقه خانوادگی هپاتیت B مادران و کمبود سطح سواد آنها با مثبت شدن HbsAg ارتباط معنی داری داشت. (به ترتیب $P < 0/0000001$ و $P = 0/003$). در سایر موارد ارتباط آماری معنی داری دیده نشد. **نتیجه گیری:** با وجود اینکه آمار به دست آمده در این مطالعه نسبت به آمار موجود در اکثر مناطق جهان در حد نسبتاً پایین تری قرار دارد، لکن با توجه به اینکه شیوع آنتی ژن هپاتیت B بیش از ۰/۰۶ درصد انجام غربالگری را ارزشمند می سازد، توصیه می شود که تمامی زنان باردار خصوصاً زنان بی سواد و با سابقه خانوادگی مثبت از نظر HBs Ag غربالگری شوند. با غربالگری دوران بارداری به میزان ۸۵ تا ۹۶ درصد از ابتلا نوزادان جلوگیری و از عوارض پرهزینه و مرگبار این عفونت با تزریق زود هنگام واکسن ایمونوگلوبولین اختصاصی (HBIG) به صورت توأم، پیشگیری به عمل می آید.

واژگان کلیدی: HBs Ag، زنان باردار

۱- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی کاشان

۲- گروه بیهوشی، دانشکده پیراپزشکی

۳- گروه بهداشت عمومی و آمار، دانشکده بهداشت

۴- پزشک عمومی

مقدمه

هپاتیت به گروه گسترده‌ای از حالات بالینی و آسیب‌شناسی اطلاق می‌شود که در اثر آسیب ویروسی، سمی، فارماکولوژیک یا حمله ایمنولوژیک به کبد ایجاد می‌شود. هپاتیت ویروسی را حداقل ۷ نوع ویروس ایجاد می‌کنند. یکی از آنها ویروس هپاتیت B (HBV) است که بخش‌های مختلف آنتی‌ژنیک، از جمله پوشش سطحی آنتی‌ژن سطحی هپاتیت موسوم به HBS Ag دارد. البته بخش‌های مختلف دیگری نیز در این ویروس موجود می‌باشد که موجب پاسخ آنتی‌بادی جداگانه در میزبان می‌شوند و در تشخیص و تعیین وضعیت تکثیر ویروس در کبد به کار می‌رود (۱).

حاملین مزمن به افرادی اطلاق می‌شود که HBS Ag برای مدت بیش از ۶ ماه در خون یا مایعات بدن آنان قابل جدا کردن باشد و ممکن است سال‌ها یا مادام‌العمر باقی بماند که می‌تواند باعث تخریب سلول‌های کبدی با درجات مختلف شود. سیروز کبدی، کارسینومای هپاتوسلولر و تظاهرات خارج کبدی مثل پلی‌آرتریت ندوزا، گلوبولونفریت پرولیفراتیو ممبراتو، اریتم ندوزوم و به ندرت پریکاردیت و پانکراتیت از عوارض این بیماری است که علاوه بر صرف هزینه‌های سنگین در طول بیماری باعث رقم بالایی از مرگ و میر می‌گردد. در تعداد کمی از ناقلین مزمن (۲ درصد) عفونت خاتمه می‌یابد و HBS Ag بیماران منفی می‌شود (۲ و ۳).

بر طبق آمارهای مختلف، میزان آلودگی به HBV در نقاط مختلف دنیا متغیر است و بین ۰/۱ تا بیش از ۲۰ درصد را شامل می‌شود (۱ و ۴). پیش‌بینی‌های سازمان بهداشت جهانی حاکی از آن بود که در سال ۱۹۸۸ میلادی، ۳۰۰ میلیون نفر در سطح جهان به این ویروس مبتلا و به علت عوارض ناشی فوت

خواهند کرد (۵). ناقلین HBS Ag در سراسر جهان مخزن اصلی HBV در انسان هستند (۲). شیوع عفونت، راه‌های انتقال و رفتار انسان همگی منجر به شکل‌گیری الگوهای اپیدمیولوژیک مختلف عفونت HBV می‌شود که از نظر جغرافیایی متفاوتند: در خاور دور و آفریقا (بیش از ۱۵-۱۰ درصد) هپاتیت B بیماری نوزادان و کودکان کم سن و سال است و عمدتاً چرخه انتقال از مادر به نوزاد است. در آمریکای شمالی و اروپای غربی (۰/۱ تا ۰/۲ درصد) بیماری دوران نوجوانی و بلوغ است، زیرا در این دوره زندگی تماس نزدیک جنسی و تماس‌های پوستی شغلی یا تفریحی بیشتر است (۹ و ۸). در ایران نیز موارد HBS Ag مثبت حدود ۳ درصد گزارش شده است (۱۰). براساس مطالعه‌ای که در سال ۱۳۶۱ به چاپ رسید و با متد رادیوایمونواسی (RIA) انجام شد، نزدیک به ۴۰ درصد مردم تهران با این ویروس سابقه تماس داشتند و آنتی‌بادی ضد هسته هپاتیت B (HBS Ab) مثبت بود (۵).

HBV تقریباً در تمام مایعات و ترشحات بدن افراد ناقل وجود دارد و عمدتاً از راه‌های غیردهانی منتقل می‌شود. به عبارت دیگر، انتقال عمدتاً از طریق خون و فرآورده‌های خونی، سوزن‌های آلوده و تماس جنسی رخ می‌دهد. گروه‌های در معرض خطر عبارتند از: شریک‌های جنسی افراد مبتلا به عفونت حاد یا مزمن به خصوص مردهای هم‌جنس‌باز، شاغلین بهداشتی به خصوص جراحان، دندانپزشکان و کارکنان آزمایشگاه‌های بالینی و واحدهای دیالیز، معتادان داروهای تزریقی و نوزادان مادران عفونی (انتقال عمودی و نیز افقی). بیماران دارای تماس زیاد با خون یا فرآورده‌های آن یا افراد با ایمنی مختل (بیماران

اپیدمیولوژیک موثر بر هپاتیت B زنان باردار چیست؟ بر این اساس به منظور تعیین میزان HBs Ag مثبت در زنان باردار، این بررسی در مراجعه‌کنندگان به کلینیک‌های تخصصی زنان و زایمان شهر کاشان در سال ۱۳۸۱ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش مقطعی انجام گرفت. مادران باردار مراجعه‌کننده به ۷ کلینیک خصوصی شهر کاشان به طور مستمر وارد مطالعه شدند. تعداد نمونه با پیش‌بینی شیوع ۱ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد و خطای ۰/۰۵ محاسبه شد که حجم نمونه تا ۲۰۰۰ مورد افزایش یافت.

معیار ورود به جامعه، اولین ویزیت پری‌ناتال مادر بود و آزمایش HBs Ag در آزمایشات روتین اولیه وی درخواست شد. کسانی که واکسن هپاتیت دریافت نموده بودند از مطالعه حذف شدند. در زمان بررسی، تمامی آزمایشگاه‌های شهر کاشان آزمایش مربوط را انجام می‌دادند و توصیه‌ای جهت مراجعه به آزمایشگاه معینی به مادر باردار نمی‌شد. لازم به ذکر است که دو آزمایشگاه از روش الیزا و بقیه با استفاده از کیت‌های مخصوص (Colloidal + gold an one step HBs Ag) و با روش کروماتوگرافی این تست را انجام دادند. با توجه به احتمال نتیجه مثبت کاذب با این کیت‌ها از نظر قانونی کلیه موارد مثبت به آزمایشگاه سازمان انتقال خون ارسال شد تا با روش الیزا مثبت بودن HBs Ag تأیید شود.

عوامل مرتبط در این تحقیق شامل سن، شغل، سطح سواد، سابقه قبلی ابتلا به زردی، سابقه خانوادگی هپاتیت B، عمل جراحی و ترانسفوزیون خون توسط پرسش‌نامه‌ای از بیمار کسب شد.

دیالیزی، لوسمی، یا سندروم داون) نیز مستعد عفونت HBV هستند.

گفته می‌شود ۱۲ درصد زنان باردار آسیا ناقل HBV هستند. در مطالعات مختلف آمار متفاوتی در این زمینه ارائه گردیده است و از ۰/۱۶ درصد در آمریکا تا ۱۱/۶ درصد در نیجریه گزارش شده است (۶ و ۷). در یک بررسی در شهر زنجان شیوع HBs Ag در زنان باردار ۱ درصد بود (۶) که با توجه انتقال عمودی و افقی HBV از مادر به نوزاد و انتقال بین کودکان حایز اهمیت می‌باشد. (۹ و ۸) شانس انتقال از مادر باردار با نزدیک شدن به انتهای حاملگی به خصوص با مثبت بودن آنتی‌ژن e هپاتیت B (HBeAg) افزایش می‌یابد. معمولاً این عفونت از طریق ورید نافی منتقل نمی‌شود بلکه در زمان تولد و در تماس‌های نزدیک پس از تولد انتقال صورت می‌گیرد.

عفونت HBV نوزادان در ۹۸ درصد موارد مزمن می‌شود و تنها ۲ درصد به صورت حاد بروز می‌نمایند در حالی که در بزرگسالان ۱۰ درصد موارد مزمن می‌شود و در ۹۰ تا ۹۵ درصد موارد پس از ۶ ماه HBs Ag منفی می‌شود، که این مطلب نشان‌دهنده پیش‌آگهی وخیم‌تر در نوزادان می‌باشد (۹ و ۸). از آنجایی که اکثریت مادران ناقل مزمن بدون علامت هستند، غربالگری سرمی مادران در طی بارداری، نوزادان نیازمند به ایمن‌سازی فعال و غیرفعال در بدو تولد را مشخص خواهد کرد، زیرا کاربرد ترکیبی این ایمن‌سازی در فاصله چند ساعت پس از تولد می‌تواند ۸۵ تا ۹۶ درصد موارد در پیشگیری از آنتی‌ژنمی پایدار شیرخوار مؤثر باشد (۹ و ۸).

اکنون این سوال مطرح می‌شود که این بیماری در زنان باردار به چه میزان است؟ و عوامل

عوامل مرتبط با بیماری در جدول ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌گردد، میزان موارد HbsAg مثبت در افرادی با سابقه خانوادگی هیپاتیت B ۵ نفر (۶۲/۵ درصد) و در فقدان سابقه خانوادگی ۲ نفر (۰/۱ درصد) بود ($P < 0.0001$). هیچ یک از این افراد سابقه بیماری در همسر را ذکر نکردند.

موارد HbsAg مثبت در افراد بی‌سواد انفر (۱۱/۱ درصد) و در افراد باسواد ۶ نفر (۰/۳۱ درصد) بود ($P = 0.03$). در سایر موارد بین عوامل مرتبط و مثبت بودن HBS Ag ارتباط معنی‌داری یافت نشد (N.S).

شیوع HBS Ag مثبت در نمونه‌ها تعیین و میزان واقعی آن با احتمال ۹۵ درصد در جامعه برآورد گردید. نقش هر یک از عوامل مرتبط با بروز HBS Ag مثبت بررسی شد و با آزمون دقیق فیشر مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

مادران در گروه سنی ۴۵-۱۵ سال قرار داشتند میانگین (\pm انحراف معیار) سن آنها $24/65 \pm 6/2$ سال بود. ۱۲۱۰ نفر (۶۰/۵ درصد) زیر ۲۵ سال و ۷۹۰ نفر (۳۷/۵ درصد) بالای ۲۵ سال سن داشتند. از کل افراد مورد مطالعه ۷ نفر (۰/۳۵ درصد) دارای HbsAg مثبت بودند.

جدول توزیع زنان باردار مراجعه کننده به کلینیک های تخصصی شهر کاشان برحسب وضعیت HbsAg و به تفکیک

عوامل مرتبط، سال ۱۳۸۱

نتیجه آزمون	HBSAg		عوامل مرتبط	نتیجه آزمون
	داشته (+) (n=7) (۰/۳۵ درصد)	نداشته (-) (n=1993) (۹۹/۶۵ درصد)		
N.S	۵ (۰/۴) ۲ (۰/۳)	۱۲۰۵ (۹۹/۶) ۷۸۸ (۹۹/۷)	سن زنان باردار ۱۵-۲۵ سال بالای ۲۵ سال	۱
P=۰/۰۳	۶ (۰/۳) ۱ (۱/۱)	۱۹۸۵ (۹۹/۷) ۸ (۸۸/۹)	سطح سواد باسواد بی سواد	۲
N.S	۶ (۰/۳) ۱ (۳/۶)	۱۹۶۶ (۹۹/۷) ۲۷ (۹۶/۴)	ترانسفوزیون خون نداشته داشته	۳
N.S	۶ (۰/۳) ۱ (۳/۶)	۱۹۶۶ (۹۹/۷) ۲۷ (۹۶/۴)	سابقه قبلی زردی نداشته داشته	۴
N.S	۴ (۰/۳) ۳ (۰/۷)	۱۵۹۱ (۹۹/۷) ۴۰۲ (۹۹/۳)	سابقه عمل جراحی نداشته داشته	۵
P=۰/۰۰۰۱	۲ (۰/۱) ۵ (۶۲/۵)	۱۹۹۰ (۹۹/۹) ۳ (۳۷/۵)	سابقه خانوادگی HbsAg نداشته داشته	۶
N.S	۷ (۰/۴) ۰ (۰)	۱۹۴۰ (۹۹/۶) ۵۳ (۱۰۰)	شاغل در مراکز بهداشتی، درمانی نبوده بوده	۷

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

بحث

تحقیق نشان داد که شیوع HbsAg مثبت در خانم‌های باردار مراجعه‌کننده به مطب متخصصان زنان و زایمان شهر کاشان ۰/۳۵ است. شیوع HbsAg در زنان باردار سایر مناطق به ترتیب زیر گزارش شده است:

آمریکا ۰/۱۶، پرتوریکو ۰/۴، فرانسه ۰/۷۲، اسرائیل ۰/۸۸، شهر زنجان ۱، پاکستان ۱۱/۶، ترکیه ۴/۳۳، وست جاوای اندونزی ۴/۷، لیمای پرو ۹/۳۸ و نیجریه ۱۱/۶ درصد (۱۴-۱۱ و ۷ و ۶).

به نظر می‌رسد آمار به دست آمده در این مطالعه (۰/۳۵ درصد) نسبت به آمار موجود جهانی در حد نسبتاً پائینی قرار دارد. البته برای به دست آوردن شیوع آن نیاز به بررسی جامع‌تری است. لکن با استناد به این مطلب که اگر شیوع آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B در جمعیت مورد مطالعه بیش از ۰/۰۶ درصد باشد غربالگری با ارزش است (۷) و پژوهش‌گران متعددی در تحقیقات خود در این زمینه به غربالگری زنان باردار به همراه واکسیناسیون همگانی کودکان در کشورهاشان توصیه نموده‌اند، لحاظ نمودن آزمایش Hbs Ag در آزمایشات روتین دوران حاملگی ضروری به نظر می‌رسد. در سال ۱۹۹۹ در نواحی اندمیک مختلف پرو مادران بررسی شده در اولین ویزیت پری‌ناتال به طور متوسط ۹/۳۸، ۱/۳۸ و ۱/۳۶ درصد Hbs Ag مثبت بودند و پس از آن با انجام ایمن‌سازی فعال و غیرفعال نوزادان به دنیا آمده از این مادران، سالیانه از بروز هپاتیت مزمن ۳۸ نوزاد پیشگیری می‌نمایند (۱۱). در ۱۲ بیمارستان دانشگاهی فرانسه، ۰/۷۲ درصد زنان باردار تست مثبت داشتند و با واکسیناسیون نوزادانشان سالیانه ۵۸۰ مورد هپاتیت مزمن جلوگیری می‌شود (۱۴). در اسرائیل

۰/۸۸ درصد مادران ناقل بودند که مطالعه موجود هیچ سیاست جدی کشوری در مقابل پیشگیری از HBV نوزادان را ذکر نمی‌کند (۱۳).

در این مطالعه سابقه خانوادگی هپاتیت B با شیوع بالاتر Hbs Ag در مادران باردار همراه بود. هیچ‌یک از مراجعه‌کنندگان سابقه مذکور را در همسر خویش ذکر نکردند، با این حال، باید به راه‌های مختلف انتقال هپاتیت مانند انتقال از راه بزاق نیز توجه نمود (۸). در مطالعه دنالدپی فرانسس از ایالت متحده، ۲۲ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت B، تاریخچه تماس قبلی با فرد مبتلا به هپاتیت از نوع ناشناخته داشتند. در مطالعه میرحسینی در شیراز (سال ۱۳۷۰) سابقه تماس با بیمار به طور معنی‌داری شیوع Hbs Ag را بالاتر برده بود (۱۵) الا توکا اظهار می‌دارد که با افزایش تعداد ناقلین در خانواده میزان عفونت به طور قوی افزایش می‌یابد (۱۶). به هر حال خطر انتقال افقی عفونت را نباید نادیده گرفت. با توجه به این امر مهم پیشنهاد می‌گردد که از طریق رسانه‌های جمعی گوناگون راه‌های انتقال هپاتیت B و اصول بهداشتی و ایمنی در این زمینه به عموم مردم آموزش داده شود. در ضمن افراد پرخطر تشویق به انجام آزمایشات غربالگری شوند و در صورت بروز موارد مثبت تمهیدات لازم نظیر آموزش خاص و واکسیناسیون خود و خانواده انجام شود.

واضح است که سهل‌انگاشتن این موارد می‌تواند میزان عفونت را به طور قوی افزایش دهد (۵) و هزینه‌های گزافی را به کشور تحمیل نماید.

در مطالعه ما میزان Hbs Ag مثبت در افراد بی‌سواد بیش از افراد باسواد بود ($P=0/03$). در مطالعه انجام شده در شهر زنجان نیز شیوع موارد مثبت در افراد بی‌سواد بیش از باسواد بود (۶). با توجه به

عفونی ایجاد شده است و موفق‌ترین گروه‌ها آنهایی بوده‌اند که تا حد امکان در زمان زودتری پس از تولد ایمونوگلوبولین را دریافت کرده‌اند و سپس دوزهای متعدد ایمونوگلوبولین دریافت نموده‌اند. با این روش ۵۰ الی ۷۵ درصد این شیرخواران در برابر آنتی‌ژنمی پایدار محافظت می‌شوند و ۳۰-۲۰ درصد کودکان در طول دومین و سومین سال زندگی عفونی می‌گردند، چون اثرات حفاظتی ایمونوگلوبولین پاسیو کاهش می‌یابد، مگر اینکه ایمونیزاسیون فعال (واکسیناسیون) نیز در بدو تولد انجام شود و حفاظت طولانی مدت ایجاد گردد. گفته می‌شود که کاربرد ترکیبی ایمونوگلوبولین و واکسن در فاصله چند ساعت پس از تولد ۸۵ تا ۹۶ درصد در پیشگیری از آنتی‌ژنمی پایدار شیرخوار مؤثر است (۹ و ۸). در پایان با استناد به اینکه اگر شیوع آنتی‌ژن هپاتیت B در جمعیت مورد مطالعه بیش از ۰/۰۶ درصد باشد غربالگری با ارزش است (۷) و با توجه به شیوع ۰/۳۵ درصدی این مطالعه، پیشنهاد می‌گردد که با هدف پیشگیری از انتقال این بیماری مهلک به نوزادان متولد شده از مادران Hbs Ag مثبت با تزریق ایمونوگلوبولین و واکسن هپاتیت B به نوزاد، غربالگری روتین دوران بارداری انجام شود.

در پایان انجام پژوهش‌های مشابه در حجم بالاتر و نقاط مختلف کشور ضروری به نظر می‌رسد.

اینکه این بیماری در افراد با تحصیلات پائین شایع‌تر است (۹)، با افزایش سطح سواد و آموزش‌های عمومی متناسب با سطح جامعه می‌توان به پیشگیری آن کمک کرد.

در این بررسی رابطه آماری معنی‌داری بین سایر عوامل خطرزای مورد بررسی و Hbs Ag مثبت به دست نیامد. با توجه به اینکه در مطالعات متعدد نقش این عوامل به اثبات رسیده است (۹ و ۸)، به نظر می‌رسد باید در جامعه گسترده‌تری مورد بررسی قرار گیرند.

از آنجایی که اکثریت مادران ناقل مزمن بدون علامت هستند، غربالگری سرمی مادران در طی بارداری، نیاز به پروفیلاکسی بدو تولد نوزادان را مشخص خواهد کرد و با کاربرد ایمونوگلوبولین اختصاصی هپاتیت B (HBIG) و واکسن هپاتیت B، تغذیه با شیر مادر نیز امکان‌پذیر می‌گردد (۸). در سال ۱۹۹۱، مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده (CDC) و در سال ۱۹۹۲ کمیته بیماری‌های عفونی آکادمی آمریکایی اطفال توصیه به استفاده جهانی از واکسن هپاتیت B در همه شیرخواران کردند (۹ و ۸). بر این اساس در کشور ما نیز با تزریق ۳ دوز واکسن در بدو تولد، ۱/۵ ماهگی و نه ماهگی واکسیناسیون همه‌گیر متولدین ۱۳۷۲ به بعد به عنوان برنامه کشوری به اجرا در آمد. پیشرفت‌های قابل توجهی جهت پیشگیری از عفونت HBV در نوزادان متولد شده از مادران

References:

- ۱- خدمت حسین (مترجم). مبانی طب داخلی سیسل، ویرایش پنجم. بیماریهای دستگاه گوارش، کبد و مجاری صفراوی. تهران، تیمورزاده، ۱۳۷۸.
- 2- Mandell GL, Douglas RG, Bennette JE. Principles and Practices of infectious disease. 5th ed. Churchill Livingstone, 2000; 1204-25.
- 3- Harry T O, Bajani MD, Moses AE, Hepatitis B Virus infection among blood donors and Pregnant women in Maiduguria, Nigeria East Afr. Med J. 1994 sep; 71 (9): 596-7.

4- Giusti G, Gaeta GB, Russo M, et al: HbsAg carriers among blood donors in Italy: A multi center study in 107 blood blanks. *Infezion* 1989; 17(4): 237-9.

۵- سمینار سراسری هپاتیت (با همکاری سازمان انتقال خون، انستیتو پاستور و میزبانی شرکت دارویی پخش رازی)، اپیدمیولوژی و ویروسی هپاتیت B در شیراز. دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مهر ۱۳۶۸.
۶- یادگاری داوود، دعائی شیدا. بررسی شیوع و عوامل اپیدمیولوژیک موثر بر هپاتیت B در زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستانهای زنان و زایمان شهرستان زنجان در سال ۱۳۷۵. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان*، ۱۳۷۷؛ شماره ۲۵، صفحات ۷۱-۶۴.

۷- گزارش سازمان بهداشت جهانی، سال ۱۹۹۶، اداره کل پیشگیری و مراقبت از بیماریها، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، واحد بیماری های هپاتیت و ایدز.

8- Braunwald E, Fauci AS, Ksaper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. USA: McGraw Hill; 2001.

9- Sherlak S, Dooley J. *Disease of the liver and biliary system*. 11th ed. Blackwell Pub, 2002.

10- Malekzadeh R., Borhmanesh F. Prevalence and prognostic implications of hepatitis delta (D) virus infection in asymptomatic HBsAg carriers in Iran. *Iranian J of Med Sci* 1989; 14(2): 33-38.

11- Vasquez S, Chabezas C, et al. Prevalence of HBS Ag and anti-HBS carriers in pregnant women who reside in different endemic areas located in central-southern departments of Peru. *Rev Gastroentero Peru* 1999; 19(2): 110-15.

12- Reniers J, et al. Prevalence and determinants of hepatitis B virus markers in pregnant women in west Java. *Indonesia J Trop Med Hyg* 1987; 90(5): 249-53.

13- Bogonolski Y et al. Prevalence of HbsAg carriers in native and immigrant pregnant female populations in Israel and passive/ active vaccination against HBV of newborns at risk. *J Med Virol* 1991; 34(4): 217-22.

14- Denis F, Tabaste JL, Ranger-Rogezs. Prevalence of HBS Ag in about 21,500 pregnant women. Survey at twelve French university hospitals. The multicentric study group. *Path Biol* 1994; 42(5): 533-8.

۱۵- میرحسینی ف. بررسی شیوع هپاتیت و ویروسی B در میان پرسنل بیهوشی و اتاق عمل بیمارستانهای دانشگاه علوم پزشکی شیراز. پایان نامه دوره کارشناسی ارشد، ۱۳۷۱.

16- Toukan AU, et al. The epidemiology of hepatitis B virus among family members in the Middle East. *Am J Epidemiol* 1990; 132(2): 220-31.