

واکسیناسیون هپاتیت A در افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی: تعیین خط مشی واکسیناسیون

محمدجعفر صفار (M.D.)* رضا موسی دوست (M.D.)**
محمد رضا مهدوی (M.Sc.)*** مهرانوش کوثریان (M.D.)****

چکیده

سابقه و هدف: افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی در معرض خطر بیماری شدیدتر و عوارض بیش تر با عفونت ویروس هپاتیت A می باشند. از این رو واکسیناسیون فعال این بیماران بر علیه عفونت فوق توصیه شده است. با توجه به قیمت زیاد واکسن، انتخاب بهترین روش واکسیناسیون نیازمند آگاهی از وضعیت سرواپیدمیولوژیکی عفونت A در بیماران فوق می باشد. هدف این مطالعه، تعیین مناسب ترین روش واکسیناسیون بر علیه عفونت هپاتیت A در بیماران تالاسمیک مبتلا به بیماری مزمن کبدی است.

مواد و روش ها: از میان بیماران تالاسمیک درمانگاه های هپاتیت و تالاسمی، بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی مزمن B, C و هموکروماتوز ثانویه (نمونه بافتی کبدی هماهنگ با هپاتیت مزمن، یا بیماران تالاسمیک با سابقه بیش از ۱۰ سال دریافت خون مداوم به همراه میانگین ۱۰ ساله اخیر فریتین بیش از ۱۵۰۰ و افزایش ترانس آمیناز کبدی بیش از ۱/۵ برابر طبیعی در دونوبت به فاصله ۳ ماه و بدون دلیل خاص) انتخاب شدند. پس از ثبت مشخصات فردی و سابقه بیماری، نمونه سرمی بیماران، مورد سنجش سرولوژیکی anti-HAV IgG با روش ELISA با کیت anti-HAV IgG Eia قرار گرفت. افراد مستعد به عفونت ویروسی هپاتیت A با واکسن هپاتیت A واکسینه شدند. ۴-۸ هفته بعد از واکسیناسیون، مجدداً مورد بررسی سرولوژیکی anti-HAV با روش فوق قرار گرفتند.

یافته ها: جمعاً ۲۴۰ بیمار وارد مطالعه شدند، ۱۷/۵ درصد آنان مبتلا به هپاتیت مزمن C، ۸۲/۵ درصد هموکروماتوزیس ثانویه، ۱ بیمار (۰/۴ درصد) عفونت دوگانه هپاتیت C و B همزمان و یک بیمار (۰/۴ درصد) عفونت هپاتیت B و هموکروماتوزیس داشتند. ۹/۵ درصد بیماران به عفونت هپاتیت A حساس بودند که واکسینه شدند. ۹۴/۴ درصد آنان به واکسن، پاسخ مناسب دادند.

استنتاج: انجام واکسیناسیون همگانی بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی به دلیل شیوع بسیار بالای ایمنی طبیعی بر علیه هپاتیت A و عدم بروز موارد بیماری هپاتیت A حاد علامت دار طی ۱۰ تا ۱۵ سال گذشته مقرون به صرفه نمی باشد.

واژه های کلیدی: هپاتیت A، بیماری مزمن کبدی، واکسیناسیون هپاتیت A

این تحقیق طی شماره ۱۳-۸۲ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* فوق تخصص بیماری های عفونی اطفال، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ ساری: بلوار پاسداران- مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

** دستیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**** فوق تخصص بیماری های غدد اطفال، پزشک همکار فدراسیون بین المللی تالاسمی (TIF)، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۳/۳/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۶/۲۲ تاریخ تصویب: ۸۳/۸/۱۳

مقدمه

بیماران تالاسمیک در معرض خطر کسب عفونت‌های ویروسی منتقله از خون و آسیب‌های بافتی ناشی از تجمع آهن قرار دارند. آهن اضافی ناشی از ترانسفوزیون مکرر خون به تدریج در بافت‌های مختلف بدن تجمع می‌یابد. بعضی از سلول‌ها و بافت‌های بدن آسیب‌های بیش‌تر و شدیدتر نشان می‌دهند که مهم‌ترین آنان کبد، قلب و سلول‌های بتای لوزالمعده می‌باشد. سیروز ناشی از تجمع تدریجی آهن در کبد منجر به ایجاد فیبروز و سرانجام نارسایی کامل کبد می‌گردد (۱،۲).

عفونت ویروسی هپاتیت A (HAV) یک مشکل عمده بهداشتی در جهان می‌باشد (۳،۴). از نظر میزان شیوع عفونت HAV، تفاوتی بین مردم عادی و جمعیت بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی CLD^۲ در یک منطقه وجود نداشته (۵) و بیماران مبتلا به CLD شانس بیش‌تری برای کسب عفونت HAV نسبت به افراد عادی جامعه ندارند، ولی در صورت ابتلا به عفونت فوق، در معرض خطر بیماری شدیدتر و حتی موارد بیش‌تر مرگ و میر قرار می‌گیرند. میزان خطر نارسایی حاد کبدی و مرگ و میر ناشی از عفونت HAV در بیماران مبتلا به CLD ۲۳ تا ۵۸ برابر جمعیت عادی مشابه می‌باشد (۵ تا ۱۱). به دلیل ماهیت خطر فوق، سازمان بهداشت جهانی (W.H.O) (۱۲)، کمیته واکسیناسیون CDC در آمریکا (۱۳) و اکثر محققین گوارش و کبد (۱۴) واکسیناسیون فعال HAV در بیماران فوق را توصیه می‌نمایند.

سه خط مشی متفاوت برای انجام واکسیناسیون فعال HAV توصیه شده است:

۱- واکسیناسیون همگانی همه افراد بدون ارزیابی وضعیت ایمنی واکسینه شوند،

۲- واکسیناسیون انتخابی: غربالگری افراد مورد نظر قبل از واکسیناسیون و واکسینه کردن افراد مستعد.
۳- واکسینه نمودن نیمه انتخابی: غربالگری به همراه تجویز دوز اول واکسن و سپس تکمیل آن در افراد مستعد (۱۴).

به دلیل هزینه بالای واکسیناسیون فعال HAV هنوز مفیدترین برنامه واکسینه کردن بیماران CLD روشن نیست (۱۵) از مهم‌ترین عوامل موثر در تعیین خط مشی واکسیناسیون در جمعیت‌های مورد نظر: قیمت واکسن، هزینه ویزیت، هزینه انجام آزمون سرولوژیکی سنجش ایمنی، و شیوع ایمنی طبیعی به HAV در گروه‌های هدف می‌باشد (۱۵، ۱۶). با نرخ ثابت واکسن و هزینه ویزیت و آزمایش، مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده در برنامه‌ریزی واکسیناسیون، میزان شیوع ایمنی طبیعی به HAV در جمعیت مورد نظر می‌باشد. در کشورهای گوناگون و حتی در مناطق مختلف یک کشور، شیوع عفونت HAV در جماعات سنین مختلف با هم تفاوت دارد (۳ و ۴) نتایج مطالعات متعددی که برای تعیین مفیدترین روش واکسیناسیون در گروه‌های خاص نیازمند واکسیناسیون HAV به خصوص در کشورهای صنعتی انجام شده، حاکی است که برنامه ریزی واکسیناسیون باید بر مبنای خطر کسب عفونت و شیوع ایمنی به HAV برای آن جمعیت باشد. نتایج مطالعات فوق نشان می‌دهد که میزان شیوع عفونت HAV در اکثر مطالعات فوق در محدوده کم‌تر از ۶۰-۵۰ درصد بوده است. با توجه به محدوده شیوع فوق، توصیه می‌شود که اگر میزان شیوع ایمنی طبیعی در گروه خاص مورد نظر کم‌تر از ۲۰ الی ۴۵ درصد باشد، بهترین و اقتصادی‌ترین برنامه واکسینه کردن، روش

1- Hepatita A Virus
2- Chronic liver disease

واکسیناسیون همگانی، و با شیوع بیش تر از آن، روش واکسیناسیون انتخابی می باشد (۱۶، ۱۸). برخلاف توصیه فوق، مطالعه Myers از کانادا (۲۰۰۰) انجام واکسیناسیون در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C را به صرفه نمی داند (۱۹). در نتایج مطالعه ای از هندوستان (۲۰۰۳)، به دلیل شیوع بیش از ۹۷/۶ درصد ایمنی در بیماران مبتلا به CLD و ۹۳/۲ درصد در کودکان و نوجوانان سالم، انجام واکسیناسیون همه گیر توصیه نشده است (۲۰).

نتایج مطالعه سرواپیدمیولوژیک HAV قبلی انجام شده بر روی کودکان و نوجوانان منطقه و ایران حاکی از آندمیک بودن عفونت در منطقه و ایران می باشد (۲۱ تا ۲۳)؛ طوری که اکثریت کودکان ایرانی تا رسیدن به سن بلوغ نسبت به عفونت HAV ایمنی طبیعی کسب می نمایند. با اصلاح و بهبودی شرایط زندگانی و معیارهای اقتصادی-اجتماعی- بهداشتی جوامع در سطح ایران و جهان روند همه گیری شناسی عفونت و بیماری HAV در حال تغییر می باشد و از موارد عفونت در دوران کودکی کاسته شده و به جمعیت حساس بالغین افزوده می گردد (۲۴، ۲۵). این امر ضرورت مطالعات دوره ای سرواپیدمیولوژیک را ایجاب می نماید. با توجه به توصیه مجامع علمی مختلف جهت ایمن کردن بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی بر علیه عفونت ویروس هپاتیت A، طرح زیر برای شناخت و تعیین بهترین و مفیدترین خط مشی واکسیناسیون HAV در بیماران تالاسمیک مبتلا به بیماری مزمن کبدی در منطقه طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش ها

افراد مورد نظر از میان بیماران تالاسمیک درمانگاه های تالاسمی و هپاتیت مرکز آموزشی- درمانی بوعلی سینای ساری در خلال سال ۱۳۸۲ برگزیده شدند.

با بررسی دقیق و جامع پرونده بیماران فوق دو گروه از بیماران زیر به عنوان افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی، جهت ادامه مطالعه انتخاب شدند: (جدول شماره ۱)

۱- بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B, C. معیار لازم برای انتخاب بیماران فوق شامل وجود آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C (anti-HCV antibody) و نمونه کبد هماهنگ با تشخیص و یا تایید وجود anti-HCV ab فوق با آزمون مثبت HCV RNA و یا HCV RIBA بوده است، بیماران مبتلا به هپاتیت B در صورت وجود HBSAg مثبت بیش از یک سال با افزایش ترانس آمیناز کبدی شناسایی می شدند.

۲- بیماران مبتلا به هموکروماتوز ثانویه: شرایط لازم برای بیماران فوق، وجود سابقه دریافت منظم خون برای بیش از ده سال و یافته های بافتی هماهنگ با تشخیص هپاتیت مزمن در بیوپسی کبدی، با دریافت خون بیش از ده سال و میانگین میزان فریتین سرم بیش از ۱۵۰۰ طی ۱۰ سال گذشته و افزایش ترانس آمیناز کبدی بیش از ۱/۵ برابر طبیعی بدون یافتن دلایل دیگر در دو نوبت جداگانه با فاصله بیش از ۳ ماه از یکدیگر بوده است (برای تعیین معیار فوق از بیماران تالاسمیک که سابقه بیش از ۱۰ سال دریافت خون داشتند و طی عمل جراحی برداشتن طحال بیوپسی کبد شده بودند، استفاده شده است). پس از تایید مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه و کسب رضایت افراد انتخاب شده برای ادامه مطالعه، نمونه سرمی اخذ شده از بیماران فوق تا بررسی نهایی در دمای 20°C - نگهداری شد. برای هر بیمار پرسش نامه ای حاوی اطلاعات زیر تنظیم گردید: سن، جنس، طول زمانی و حجم خون گیری سالانه، سطوح فریتین سرم طی ۵ سال گذشته، نتایج بیوپسی کبد، وضعیت واکسیناسیون هپاتیت B و ارزیابی آنتی بادی آن، وضعیت هپاتیت C و چگونگی تایید و درمان آن، سابقه هپاتیت و اندازه گیری تیر ترانس آمیناز کبدی.

جدول شماره ۱: ملاک‌های انتخاب افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی مراجعه کننده به درمانگاه‌های تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری ۱۳۸۲

بیماری کبدی	معیارهای لازم
هپاتیت C مزمن	وجود anti-HCV ab به همراه: الف) بافت‌شناسی مثبت در نمونه بیوپسی از کبد یا ب) RIBA مثبت یا ج) HCV PCR- RNA مثبت
هپاتیت B مزمن	مثبت بودن آنتی ژن S و پرئوس هپاتیت B برای بیش از یکسال به همراه افزایش ترانس آمیناز کبدی > ۲ برابر طبیعی
هموکروماتوز ثانویه	وجود سابقه ترانسفوزیون خون برای بیش از ۱۰ سال و الف) هپاتیت مزمن در نمونه بیوپسی کبد بدون دلیل خاص دیگر یا ب) غلظت متوسط فریتین بیش از ۱۵۰۰ ng/لیتر طی ۵ سال گذشته و ۲ بار افزایش بیش از ۱/۵ برابر طبیعی ALT به فاصله ۳ ماه از همدیگر بدون دلیل خاص دیگر

درصد) با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید. در روش واکسیناسیون همگانی، همه بیماران پس از ویزیت، بدون توجه به وضعیت ایمنی بر علیه HAV واکسن دریافت می‌کنند. در روش انتخابی، ابتدا سرولوژی anti HAV انجام و صرفاً افراد مستعد به عفونت واکسینه می‌شوند. هزینه‌های هر روش تجزیه و تحلیل، سپس بهترین روش انجام واکسیناسیون انتخاب می‌گردد.

مبنای محاسبه هزینه‌ها در روش‌های مختلف واکسیناسیون: * - واکسیناسیون همگانی: (بر مبنای صد نفر):

برای یک دوز واکسن: (نرخ ویزیت درمانگاهی + قیمت واکسن) (۱۰۰).

برای دو دوز واکسن: (نرخ ویزیت درمانگاهی + قیمت واکسن) (۲) (۱۰۰).

* - واکسیناسیون انتخابی (براساس صد نفر)

برای یک دوز واکسن:

(هزینه آزمون) (شیوع HAV) (۱۰۰) + (قیمت واکسن + هزینه آزمون + نرخ ویزیت (شیوع HAV - ۱) (۱۰۰)).

برای دو دوز واکسن:

(هزینه آزمون) (شیوع HAV) (۱۰۰) + (قیمت واکسن + نرخ ویزیت) (۲) + (هزینه آزمون) (شیوع HAV - ۱) (۱۰۰).

هزینه‌نهایی انجام واکسیناسیون HAV، هزینه آزمون سرولوژیکی Anti HAV، هزینه بازدید بیمار بر اساس (نرخ رسمی کشور و با قیمت ثابت نرخ به تومان: تهیه و تجویز واکسن ۵۰/۰۰۰، ویزیت ۳/۰۰۰، سرولوژی ۵/۰۰۰ تومان) محاسبه گردید.

یافته‌ها

از مجموع ۷۸۰ پرونده بیماران تالاسمیک درمانگاه‌های تالاسمی و هپاتیت بیمارستان بوعلی سینا ساری تعداد ۲۴۰ نفر از بیماران واجد شرایط بوده و برای ادامه مطالعه انتخاب شدند. ۱۲۴ نفر (۵۱/۶۶ درصد)

اطلاعات فوق از طریق پرونده پزشکی موجود در درمانگاه‌های تالاسمی و هپاتیت و پرسش از بیماران و والدین آنان تکمیل گردید. پس از جمع‌آوری همه نمونه سرم‌ها از نظر وجود آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت A anti HAV antibody با روش الیزا ELISA با استفاده از کیت Anti HAV IgG EIA-48 و براساس دستورالعمل شرکت سازنده مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج به صورت مثبت (ایمن) و منفی (حساس به عفونت) گزارش شد. به بیمار حساس به عفونت، دوز اول واکسن هپاتیت A تزریق گردید.

AVAMIX (160 Ag unit/0.5 ml)

Aventis Pasteur MSD

۴-۸ هفته پس از تجویز اولین دوز واکسن HAV پاسخ ایمنی بیمار با روش فوق، مجدداً مورد سنجش قرار گرفت. وضعیت بیمارانی که از نظر واکسن هپاتیت B، و ایمنی حاصله از واکسیناسیون، نامعلوم بوده است، از نظر عفونت و یا ایمنی نسبت به هپاتیت B مورد مطالعه جداگانه قرار گرفت. برای شناخت و تعیین ارزان‌ترین روش ایمن‌سازی، هزینه روش‌های مختلف واکسیناسیون در قیمت ثابت و جاری برای یک و دو دوز واکسن بر مبنای صد بیمار و در شیوع مختلف ایمنی طبیعی (۵-۹۵)

از نظر عفونت HBV و یا ایمنی نسبت به آن، همه بیماران سابقه واکسیناسیون HBV داشتند. یک بیمار مبتلا به عفونت همزمان HBV و HCV بوده که در بیوپسی کبد، سیروتیک بوده است. سایر بیماران در بررسی anti-HBs طی ۵ سال اخیر با ایمنی ناشی از واکسن، تیر بیش از ۱۰ واحد در لیتر داشتند. در بررسی پرونده‌ها از نظر موارد بروز بیماری هپاتیت حاد در بیماران فوق طی دوره درمان آنان فقط یک مورد هپاتیت حاد ناشی از HBV که بر روی CHC اضافه شده بود، دیده شد که با بستری شدن و درمان حمایتی، بهبود یافت، هیچ مورد از بیماری هپاتیت حاد A دیده نشد.

در بررسی anti-HAV ۲۳ بیمار از ۲۴۰ نفر (۹/۵ درصد) از نظر آنتی بادی فوق منفی بوده‌اند (حساس به عفونت HAV) ۴ نفر از آنان در گروه HCV و باقی در گروه هموکروماتوزیس قرار داشتند. ۶ نفر از آنان نمونه بیوپسی کبد داشتند که ۳ نفر هپاتیت مزمن فعال به همراه فیروز شدید و ۳ نفر هپاتیت مزمن با فیروزیز داشتند. همه آنان یک دوز واکسن HAV دریافت کردند. در بررسی مجدد anti-HAV در ۲۲ نفر (از ۲۳ نفر آنان)، تعداد ۲۱ نفر (۹۴/۴ درصد) به واکسن پاسخ مناسب داشته و ایمنی کسب کرده‌اند. تفاوتی در پاسخ به واکسن بین آنان که هپاتیت مزمن فعال و یا هپاتیت مزمن داشتند، وجود نداشت. طی مرور پرونده‌ها طی ۱۵ سال گذشته هیچ موردی از عفونت هپاتیت A حاد علامت دار در بیماران فوق دیده نشده است.

در تجزیه و تحلیل هزینه‌های روش‌های مختلف واکسیناسیون در شیوع متفاوت: با یک دوز واکسن در شیوع بیش از ۱۰ درصد (>۱۰ درصد) و با دو دوز واکسیناسیون در شیوع بالاتر از ۵ درصد، روش غربالگری مقرون به صرفه خواهد بود. خلاصه چگونگی بررسی هزینه - فایده در نمودار شماره ۱ (A,B) آورده شده است.

از بیماران مذکر، سن متوسط آنان $5/5 \pm 19/10$ سال، میانگین طول دوران خون گیری $5/7 \pm 16$ سال با حجم خون دریافتی سالیانه 35 ± 216 میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن بوده است. متوسط فریتین ۵ سال اخیر 523 ± 1665 و ALT 34 ± 62 بوده است. ۴۲ بیمار از ۲۴۰ نفر (۱۷/۵ درصد) مبتلا به هپاتیت مزمن C (CHC) و بوده که ۳۰ نفر از آنان نمونه بافت‌شناسی کبدی داشتند. ۱۹۸ بیمار (۸۲/۵ درصد) مبتلا به هموکروماتوزیس ثانویه بوده که ۲۹ نفر از آنان نمونه بیوپسی کبدی داشتند (نمونه‌ها به هنگام عمل برداشتن طحال، تهیه گردیده بودند). خلاصه نتایج فوق برای کل بیماران، بیماران مبتلا به CHC و ۲۹ بیمار مبتلا به هموکروماتوز دارای بیوپسی کبد در جدول ۲ و یافته‌های مربوط به بیوپسی در جدول شماره ۳ نشان داده شدند.

جدول شماره ۲: ویژگی‌های فردی - بیماری افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی مراجعه کننده به درمانگاه‌های تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری ۱۳۸۲

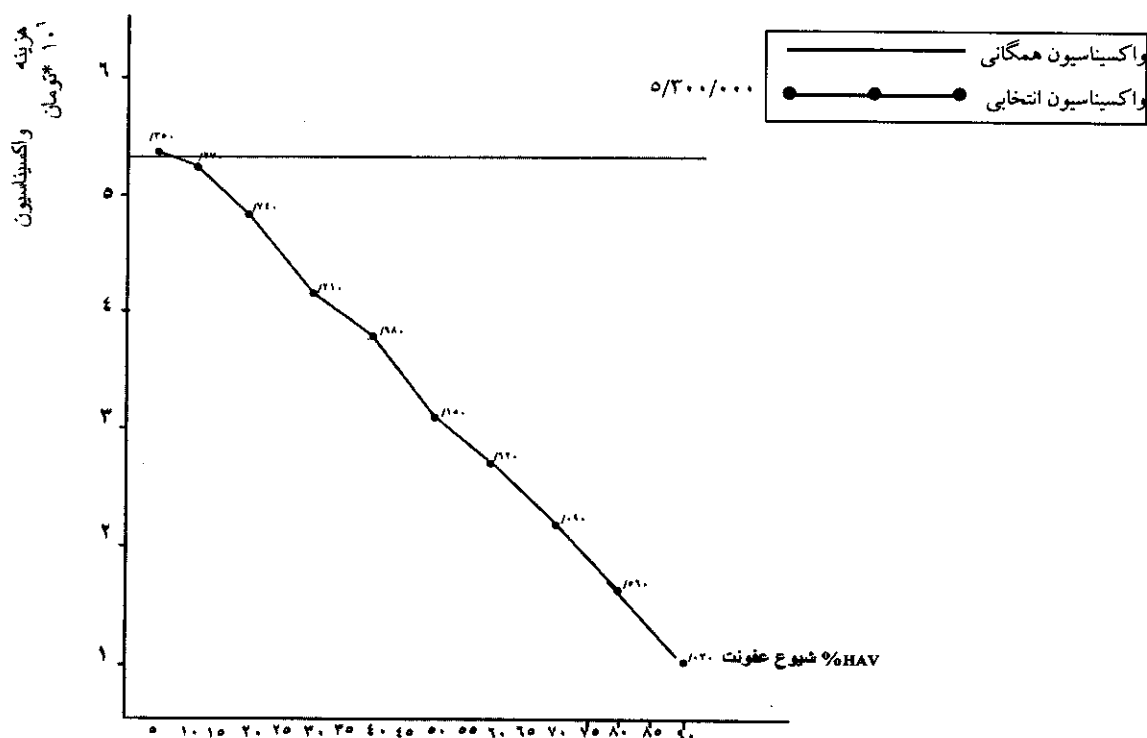
متغیر	نوع بیماری	هپاتیت مزمن C n=42	هموکروماتوزیایی n=24	کل بیماران n=240	p.Value
سن (سال)		$47/2 \pm 10/5$	$37/6 \pm 17/8$	$5/0 \pm 19/1$	NS*
جنس زن، مرد (نفر)		21	10	116	
وزن		61	14	124	
طول دوران دریافت خون (سال)		$47/3 \pm 18/4$	$5/0 \pm 14$	$5/7 \pm 16$	NS
حجم خون دریافتی (میلی لیتر در سال)		60 ± 220	$5/0 \pm 20$	53 ± 216	NS
متوسط (IU/L) ALT		52 ± 87	37 ± 60	34 ± 62	NS
متوسط فریتین ۵ سال اخیر (ng/ml)		449 ± 172	690 ± 100	523 ± 1665	NS

* Not significant

جدول شماره ۳: نتایج بیوپسی کبدی افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی مراجعه کننده به درمانگاه‌های تالاسمی بیمارستان بوعلی سنا ساری ۱۳۸۲

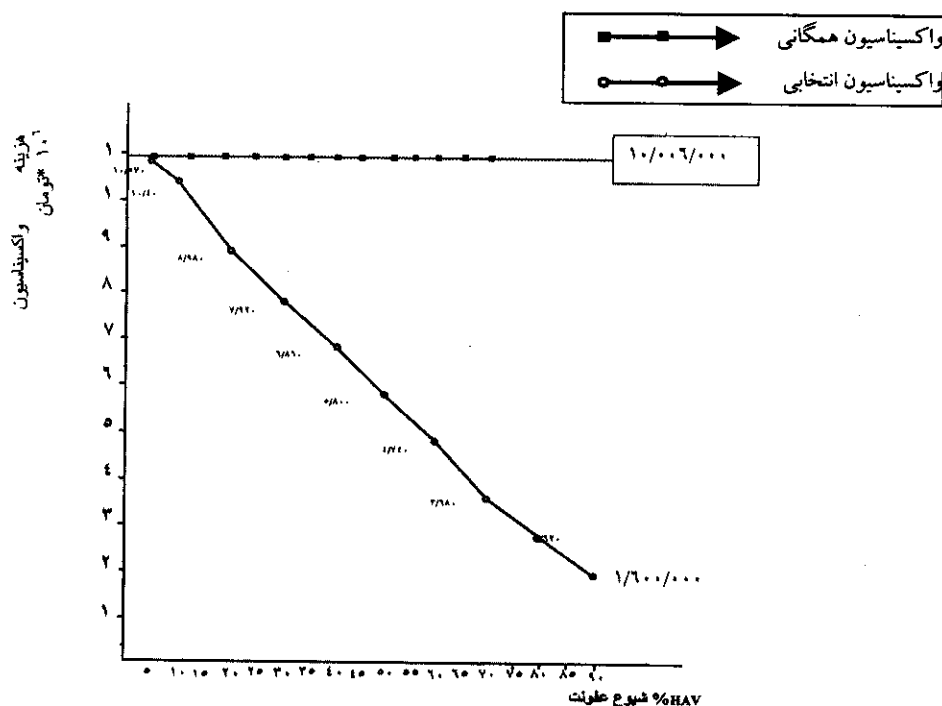
نتیجه آسیب شناسی*	نوع بیماری	بیماران مبتلا به هپاتیت C	بیماران مبتلا به هموکروماتوز ثانویه
فیروز		۹	۳
هپاتیت مزمن فعال با فیروز شدید		۱۲	۵
هپاتیت مزمن فعال		۵	۸
هپاتیت مزمن با فیروز		۴	۱۳
جمع		۳۰	۲۹

* در نمونه آسیب شناسی هر دو گروه از بیماران، رسوب شدید آهن وجود داشت.



نمودار شماره ۱:

(A) یک دوز واکسن: تجزیه و تحلیل قیمت واکسن بر اساس شیوع مختلف عفونت هیپاتیت A بر مبنای قیمت ثابت واکسن، هزینه آزمایش و نرخ بازدید دولتی به تومان (A) با یک دوز واکسن (B) با دو دوز واکسن. و قیمت واکسن: ۵۰/۰۰۰ تومان، هزینه آزمایش: ۵/۰۰۰ تومان، نرخ بازدید: ۳/۰۰۰ تومان بر مبنای تعداد ۱۰۰ بیمار



(B) دو دوز واکسن: تجزیه و تحلیل قیمت واکسن بر اساس شیوع مختلف عفونت هیپاتیت A بر مبنای قیمت ثابت واکسن، هزینه آزمایش و نرخ بازدید دولتی به تومان (A) با یک دوز واکسن (B) با دو دوز واکسن. و قیمت واکسن: ۵۰/۰۰۰ تومان، هزینه آزمایش: ۵/۰۰۰ تومان، نرخ بازدید: ۳/۰۰۰ تومان بر مبنای تعداد ۱۰۰ بیمار

بحث

تحقیق فوق، اولین مطالعه برای تعیین خط مشی مناسب واکسیناسیون در افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی با انجام واکسیناسیون فعال HAV در اشخاص حساس به آن در منطقه می باشد. بر اساس نتایج مطالعه فوق فراوانی سرولوژیکی موارد Anti-HAV در جمعیت تالاسمیک مبتلا به بیماری مزمن کبدی $19/1 \pm 5/5$ ساله فوق $90/5$ درصد بوده که در اکثر آنان احتمالاً ناشی از کسب موارد عفونت HAV بدون نشانه های اختصاصی هپاتیت در گذشته بوده است. هم چنین طی ۱۵-۱۰ سال گذشته، هیچ موردی از عفونت هپاتیت حاد ناشی از HAV در بیماران فوق دیده نشده است.

نتایج مطالعات سرواپیدمیولوژیکی HAV در ۷-۸ سال قبل که بر روی جمعیت عادی کودکان و نوجوانان ساری (۲۱) و ایران (۲۳، ۲۲) انجام شده بود، نشان داد که $74/7$ ، 33 درصد کودکان کم تر از ۵ سال، و $86/5$ ، 68 و 76 درصد نوجوانان ۱۱-۱۵ ساله شهرهای ساری، شیراز و تهران از نظر anti-HAV مثبت بوده اند. شباهت شیوع سرولوژیکی مطالعه حاضر با نتایج مطالعات قبلی، دلیل بر هیپرتندمیک بودن عفونت HAV در ایران بوده و حاکی است که اکثر کودکان ایرانی تا رسیدن به سن بلوغ با عفونت HAV مواجهه شده و ایمنی طبیعی کسب می نمایند. مشابهت شیوع موارد عفونت طبیعی به HAV در بیماران CLD همسان در مطالعات دیگران نیز دیده می شود. در مطالعه Duncan و همکاران از آمریکا (۲۰۰۲) شیوع مقاومت طبیعی به HAV در بیماران CLD به جمعیت عادی همسان 53 درصد در مقابل 33 درصد بود (۱۵). در مطالعه Acharya و همکاران از هندوستان (۲۰۰۳) $97/6$ درصد در مقابل $93/2$ درصد و در مطالعه Sediqui و همکاران (۲۰۰۱) 38 درصد در مقابل 33 درصد بوده است (۲۰، ۵).

از مهم ترین عوامل موثر در تعیین خط مشی واکسیناسیون فعال HAV در جمعیت هدف، قیمت واکسن، هزینه بازدید پزشکی، هزینه آزمایش سرولوژی و شیوع موارد ایمنی طبیعی به HAV در آن جمعیت می باشد. در قیمت های ثابت واکسن، ویزیت و سرولوژی به دلیل تفاوت فاحش در شیوع عفونت HAV در کشورهای مختلف و حتی در مناطق گوناگون یک کشور، برنامه ریزی و توصیه برای چگونگی واکسینه کردن گروه های پرخطر هدف خصوصاً بیماران مبتلا به CLD در مناطق مختلف با هم تفاوت دارند (۱۶، ۱۵). در مطالعه Buma و همکاران (۱۹۹۸) بر روی کارکنان نظامی آلمانی، فراوانی ایمنی طبیعی به HAV 14 درصد بوده و در ارزیابی هزینه-فایده (benefit cost) روش های مختلف واکسیناسیون در پیشگیری از HAV، واکسیناسیون همگانی تا شیوع 20 درصد را مناسب تر دانستند (۱۷) در مطالعه Rajan و همکاران (۲۰۰۰) برای شناخت بهترین روش پیشگیری از HAV در کارکنان بهداشتی-درمانی، در شیوع بالای 45 درصد، واکسیناسیون انتخابی و کم تر از آن، واکسیناسیون همگانی توصیه گردید (۱۸). در مطالعه Siddiqui و همکاران (۲۰۰۱) برای تعیین بهترین خط مشی واکسیناسیون HAV در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن ناشی از HAV و HCV در آمریکا، بهترین روش واکسیناسیون با دوز واکسن در کم تر از 40 سالگی، واکسیناسیون انتخابی و با یک دوز واکسن، واکسیناسیون همگانی بوده است (۵). در مطالعه Duncan و همکاران (۲۰۰۲) در ارزیابی هزینه-فایده روش های مختلف واکسیناسیون بر روی بیماران CLD، و با شیوع ثابت عفونت، قیمت واکسن و هزینه آزمایش و معاینه از عوامل عمده تعیین خط مشی واکسیناسیون بوده و

توصیه شده که تا شیوع ۲۲-۱۲ درصد، روش واکسیناسیون همگانی و در بالاتر از آن، روش واکسیناسیون انتخابی مفیدتر خواهد بود (۱۵). در تجزیه و تحلیل هزینه-فایده روش های مختلف واکسیناسیون بر مبنای قیمت های ثابت توسط Saab و همکاران (۲۰۰۲) تا شیوع ایمنی طبیعی ۵۰ درصد در جمعیت هدف، روش واکسیناسیون همگانی و در شیوع بیش از آن، روش واکسیناسیون انتخابی از روش های مناسب تر واکسیناسیون HAV توصیه گردید (۱۶). برعکس نتایج مطالعات قبلی و مشابه نتایج مطالعه حاضر، Acharya و همکاران (۲۰۰۳) در بررسی روی جمعیت عادی ۱۸-۴ ساله و بیماران ۱۲+۳۶ ساله هندی مبتلا به CLD به دلیل وجود ایمنی طبیعی در بیش از ۹۳/۲ درصد کودکان سالم و در ۹۷/۶ درصد بیماران CLD انجام واکسیناسیون همگانی را مقرون به صرفه ندانستند (۲۰). در مطالعه تحلیلی فایده-هزینه واکسیناسیون هپاتیت A توسط Myers و همکاران (۲۰۰۰) بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت C انجام واکسیناسیون توصیه نمی شود (۲۰). در مطالعه حاضر با توجه به شیوع بالای ایمنی طبیعی (<۹۰/۵ درصد) در جمعیت تالاسمیک مبتلا به CLD در سنین کم تر از ۲۰ سالگی عدم بروز موارد هپاتیت ناشی از ویروس HAV، انجام واکسیناسیون فعال HAV توصیه نمی گردد.

از نظر توان ایمنی زایی واکسن HAV در بیماران مورد مطالعه از ۲۳ نفر بیمار مستعد به عفونت HAV واکسینه شده، تعداد ۲۲ نفر مورد سنجش سرولوژیکی anti-HAV قرار گرفتند که ۲۱ نفر (۹۴/۴ درصد) به یک دوز واکسن دریافتی پاسخ مناسب دادند. مطالعات متعددی برای سنجش توان ایمنی زایی واکسن HAV در جمعیت های مختلف، خصوصاً بیماران با بیماری مزمن کبدی و بیماران با نارسایی پیشرفته کبد و گیرندگان پیوند کبد انجام شده است. در مطالعه Keefe

و همکاران (۱۹۹۸) برای توان ایمنی زایی واکسن HAV در بیماران CLD، با یک دوز واکسن ۹۳ درصد افراد عادی، ۷۳/۷ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C و ۸۳/۱ درصد بیماران CLD غیر ویروسی، و با دو دوز واکسن بیش از ۹۴ درصد تمام گروه ها ایمنی مناسب کسب کرده بودند (۲۸). در مطالعه Arguedas و همکاران (۲۰۰۱) که اثر بخشی واکسن HAV را در بیماران با نارسایی پیشرفته کبدی مورد مطالعه قرار دادند، تبدیل وضعیت سرولوژیکی به مثبت پس از یک دوز واکسن در ۷۱/۴ درصد بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته ولی جبران شده و ۳۷/۱ درصد بیماران مبتلا به نارسایی جبران نشده کبدی دیده شده است (۲۹). ولی با دو دوز واکسن ارقام فوق به ۹۸ و ۶۵/۷ درصد افزایش یافت. با توجه به مجموع یافته های فوق که با پیشرفت بیماری کبدی از توان ایمنی زایی واکسن کاسته می شود. بهتر است بیماران مبتلا به CLD در بدو تشخیص از نظر وضعیت ایمنی بر علیه HAV مورد بررسی قرار گیرند تا در صورتی که به آن حساس باشند نسبت به واکسیناسیون فعال آنان اقدام و نتیجه بهتری کسب گردد.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر (وجود ایمنی طبیعی بیش از ۹۰ درصد عدم موارد بروز هپاتیت حاد B طی ۱۰-۱۵ سال گذشته در جمعیت مورد مطالعه، گرانی زیاد واکسن) انجام واکسیناسیون هپاتیت A حتی به روش انتخابی توصیه نمی گردد. به هر حال در صورت تشخیص بیماری CLD در دوران کودکی، به دلیل هزینه کم آزمون های سرولوژی و نرخ بازدید، انجام واکسیناسیون انتخابی برای کسب ایمنی بهتر توصیه می گردد.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه در حمایت و تامین مالی طرح و از کارکنان بخش تالاسمی و از بیماران و خانواده آنان صمیمانه تشکر می گردد.

فهرست منابع

1. Scheriber G B, Busch M P, Kleinmman S H, Korelitz J J. The risk of trasfusion transmitted viral infections. *N Eng J*. 1996; 334: 1685-1690.
2. Eaton J W, Qian M. Molecular Bases of cellular Iron toxicity. *Free Radical Biology of Medicine* 2000; 32: 833-840.
3. Hollinger F B, Emerson S U. Hepatitis A virus epidemiology, In: Hollinger F B, Purcell R H, Gerin J L, Ganem D E, Geinstone S M editors. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Lippincott Williams wilkins, 2000; P: 24-27.
4. Coton M G, Locarnini SA. Hepatitis A Virus epidemiology. In Zukermann AJ, Thomas HC, editors. *Viral hepatitis*. London: Churchill Livingstone, 1998; p: 29-41.
5. Vinholt Schiodt F, Davern TJ, Obaid shakil A, Mc Guire B, Samuel G, Lee Wm. Viral Hepatitis related acute liver Failure. *Am J Gastroenteraal* 2003; 98: 448-53.
6. Steele RW. Hepatitis A Vacine: Time for universal Immunization. *Clin Pediatr* 2002; 41:3.
7. Siddiqui F, Mutchnick M, Kinzie J, Peleman R, Naylor P, Eheinpreis M. Prevalance of hepatitis A virus and hepatitis B Virus immunity in patients with polymerase chain reaction-Confimed hepatitis C: Implications for vaccination strategy. *Am J Gastroentrol* 2001; 96(3): 858-63.
8. Kefe EB. Is hepatitis A more sever in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 201-5.
9. Feray C, Gigou, Samuel D, Reays G, Beruau J, Reynes M, et al. Hepatitis C Virus RNA and Hepatitis B virus DVA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 549-55.
10. Elsheich Mohamed A, AL Karawi M-A, Mesa GA. Dual Infection with hepatitis C and Viruses: clinical and Histological study in Saudi patients. *Hepato-Gastroenterol* 1997; 44: 1404-6.
11. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatology* 1998; 28: 27-33.
12. Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Vento S, Ghronzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *New Eng J Med* 1998; 33(5): 286-290.
13. Lefilliatier P, Villeneuve J P. Fulminant hepatitis A in patients with chronic liver disease. *Can J Public Health* 2000; 91(3): 168-70.

14. Public health control of hepatitis A: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 15-30.
15. American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. In: Pickering LK, ed. Red book: 2003 Reports of the Committee on Infectious Disease. 26th ed. ELK Groove Village, IL: *Academy of pediatrics*; 2003: 309-318.
16. Rothstein K D. Hepatitis A Vaccination in patients with chronic liver disease: To screen or not to screen? *Am J Gastroenterol* 2002; 97(7): 1590-93.
17. Duncan M, Hirota WK, Tsuchida A. Prescreening versus empirical immunization for hepatitis A in patients with chronic liver disease: A prospective cost analysis. *The Am J Gastroenterology* 2002; 97(7): 1792-6.
18. Saab S, Martin P, Yee Jr HF. A simple cost-decision analysis model comparing two strategies for hepatitis A vaccination. *Am J Medicine* 2000; 109:241-4.
19. Buma AH, Beutels P, Van Damme P, Tormans G, Van Doorslaer E, Leentvaar, Kuijpers A. An economic evaluation of hepatitis A vaccination in Dutch military personnel. *Mil Med* 1998; 163: 564-7
20. Rajan E, Shattack AG, Fielding JF. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 223-6.
21. Myers RP, Gregor JC, Marotta PJ. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 873-4.
22. Acharya SK, Batra Y, Bhatkal B, Kaur K, Hazari S, et al. Seroepidemiology of hepatitis A virus infection among school children in Dehli and North Indian patients with chronic liver disease: Implication for HIV vaccination. *J Gastroenterol and Hepatol* 2003; 18:822-27.
۲۳. صفار محمدجعفر، همت آبادی مریم. سرواپیدمیولوژی هپاتیت A در کودکان ۱۵-۱ ساله ساروی، پایان نامه سال ۷۷-۱۳۷۶.
24. Alborzi P. Age groups who need gammaglobulins in contact with hepatitis A. Abst in *17th congress infect disease and tropical medicine*, Babolsar Iran 6-8 Oct 1998.
۲۵. اسماعیل خدای. بررسی حضور آنتی بادی بر علیه هپاتیت A در کودکان ۱۴-۵ ساله شهر تهران. خلاصه مقالات هفتمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ۱۶-۱۴ مهر ماه ۱۳۷۷ صفحه ۱۳۸
26. Barzaga BN. Hepatitis A. Shifting epidemiology in South-East Asia and in China. *Vaccine* 2000; 18(supp 1):s61-s64
27. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in latin America. *Vaccine* 2000; 18 (supp 1): S56-7.
28. Sohn YM, Rho HO, Park MS. The changing epidemiology of hepatitis A in children and the consideration of active immunization in Korea, *Yonsei Med J* 2000; 41: 34-9.

29. Lee SD. Asian prespective on viral hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 519-24.
30. Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccination in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 881-6.
31. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34(1): 1-4.