Archive of SID

پژوهشی

فصلنامه علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
سال پانزدهم شماره ۴۶ فصل بهار سال ۱۳۸۴

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

محمدجعفر صفار (M.D.)* رضا موسی دوست (M.D.)**
محمدرضا مهدوی (M.Sc.)*** مهرنوش کوثریان (M.D.)****

چکیده

سابقه و هدف : افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی در معرض خطر بیماری شدیدتر و عوارض بیش‌تر با عفونت ویروس هپاتیت A می‌باشند. 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 می‌باشد. هدف این مطالعه، تعیین مناسب‌ترین روش واکسیناسیون بر علیه عفونت هپاتیت A در بیماران تالاسمیک مبتلا به بیماری مزمن کبدی است.

مواد و روش‌ها : از میان بیماران تالاسمیک درمانگاه‌های 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. ۸-۴ هفته بعد از واکسیناسیون، مجددا مورد بررسی سرولوژیکی anti- HAV با روش فوق قرار گرفتند.

یافته‌ها : جمعا ۲۴۰ بیمار واردمطالعه شدند، ۱۷/۵درصد آنان مبتلا به هپاتیت مزمنC، ۸۲/۵ درصد هموکروماتوزیس ثانویه، ۱ بیمار(۰/۰۴ درصد) عفونت دوگانه هپاتیت C و B همزمان و یک بیمار (۰/۰۴ 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 نمی‌باشد.

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 بیماری‌های 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 بیماری‌های غدد اطفال، پزشک همکار فدراسیون بین‌المللی 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

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

Archive of SID

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)[1] 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 [2] 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 برابرجمعیت‌عادی 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 جمعیت های مورد نظر: قیمت واکسن، هزینه ویزیت، هزینه انجام آزمون سرولوژیکی سنجش ایمنی، و شیوع ایمنی طبیعی به HAV در گروه‌های هدف می‌باشد(۱۶،۱۵). با نرخ ثابت واکسن و هزینه ویزیت و آزمایش، مهم‌ترین عامل تعیین کننده 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID

واکسیناسیون همگانی، و با شیوع بیش‌تر از آن، روش واکسیناسیون انتخابی می‌باشد(۵،۱۶ تا ۱۸). برخلاف توصیه فوق، مطالعه Myers از کانادا (۲۰۰۰) انجام واکسیناسیون در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C را به صرفه نمی‌داند(۱۹). در نتایج مطالعه‌ای از هندوستان (۲۰۰۳)، به دلیل شیوع بیش از ۹۷/۶ درصد ایمنی در بیماران مبتلا به CLD و ۹۳/۲درصد در کودکان و نوجوانان سالم، انجام واکسیناسیون همه‌گیر 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 می‌باشد(۲۱ تا ۲۳)؛ طوری که اکثریت کودکان ایرانی تا رسیدن به سن بلوغ نسبت به عفونت HAV ایمنی طبیعی کسب می‌نمایند. با اصلاح و بهبودی شرایط زندگانی و معیارهای اقتصادی- اجتماعی- بهداشتی جوامع در سطح ایران و جهان روند همه‌گیری شناسی عفونت و بیماری HAV در حال تغییر می‌باشد و از موارد عفونت در دوران کودکی کاسته شده و به جمعیت حساس بالغین افزوده می‌گردد(۲۴،۲۵). این امر ضرورت مطالعات دوره‌ای سرواپیدمیولوژیک را ایجاب می‌نماید. 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 درمانگاه‌های تالاسمی وهپاتیت 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 ویروی 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 آمینیاز کبدی شناسایی می‌شدند.

۲- بیماران مبتلا به هموکروماتوز ثانویه: شرایط لازم برای بیماران فوق، وجود سابقه دریافت منظم خون برای بیش از ده سال و یافته‌های 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 آمینیاز 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 بررسی‌نهایی در دمای $20^{o}C$-نگهداری شد.برای هر بیمار پرسش نامه‌ای حاوی اطلاعات زیر تنظیم گردید: سن، جنس، طول زمانی و حجم خون‌گیری سالیانه، 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 اندازه‌گیری تیتر ترانس آمینیاز کبدی.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID

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 آنتی‌ژن S ویروس 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 ۱۵۰۰ng/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

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 anti HAV antibody A با روش الیزا ElISA با استفاده از کیت Anti HAV IgG EIA-48 و براساس دستورالعمل شرکت‌سازنده موردآزمایش قرارگرفت. نتایج‌به صورت مثبت (ایمن) و منفی (حساس به عفونت) گزارش شد. به بیمارحساس به‌عفونت، دوز اول واکسن هپاتیتA تزریق گردید.

AVAMIX(160 Ag unti/0.5 ml)

Aventis Pasteur MSD

۸-۴ هفته پس از تجویز اولین دوز واکسن HAV پاسخ ایمنی بیمار با روش فوق، مجددا مورد سنجش قرار گرفت. وضعیت بیمارانی که از نظر واکسن هپاتیت B، و ایمنی حاصله از واکسیناسیون، نامعلوم بوده است، ازنظر 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 (۹۵- ۵ درصد) با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید. در روش واکسیناسیون‌همگانی، 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 صرفا 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) (۱۰۰)(۲).

*- 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) (شیوعHAV-۱)(۱۰۰) .

هزینه‌نهایی انجام واکسیناسیونHAV، هزینه آزمون سرولوژیکی Anti HAV، هزینه بازدید بیمار بر اساس (نرخ رسمی کشور و با قیمت ثابت نرخ به تومان: تهیه و تجویز واکسن۵۰/۰۰۰ ، ویزیت ۳/۰۰۰ ، سرولوژی ۵/۰۰۰ تومان) محاسبه گردید.

یافته‌ها

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID

از بیماران مذکر، سن متوسط آنان۵/۵ ± ۱۹/۱۰ سال، میانگین طول دوران خون‌گیری ۵/۷ ± ۱۶ سال با حجم خون دریافتی سالیانه ۳۵ ± ۲۱۶ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن بوده است. متوسط فریتین ۵ سال اخیر ۵۲۳ ± ۱۶۶۵ و ALT ۳۴ ± ۶۲ 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

نوع بیماری / متغیر	هپاتیت مزمن C n=۴۲	هموکروماتوزیابیوپسی n=۲۹	کل بیماران n=۲۴۰	p.Value
سن(سال)	۲۰/۵ ± ۴/۲	۱۷/۸ ± ۳/۶	۱۹/۱ ± ۵/۵	NS*
جنس زن، مرد (نفر)	۲۱ / ۲۱	۱۵ / ۱۴	۱۱۶ / ۱۲۴	
طول دوران دریافت خون(سال)	۱۸/۴ ±۴/۳	۱۴ ± ۵/۵	۱۶ ± ۵/۷	NS
حجم خون دریافتی (میلی لیتر در سال)	۲۲۰ ± ۶۵	۲۰۵ ± ۴۳/۵	۲۱۶ ± ۵۳	NS
متوسط ALT(IU)	۸۲/۳ ± ۵۲	۶۵/۸ ± ۳۷	۶۲ ± ۳۴	NS
متوسط فریتین ۵ سال اخیر(ng/ml)	۱۷۳۳ ± ۴۶۹	۱۵۵۴ ± ۶۹۵	۱۶۶۵ ± ۵۲۳	NS

* Not significant

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

نوع بیماری / نتیجه‌آسیب شناسی*	بیماران مبتلا به هپاتیت C	بیماران مبتلا به هموکروماتوز ثانویه
سیروز	۹	۳
هپاتیت مزمن فعال با فیبروز شدید	۱۲	۵
هپاتیت مزمن فعال	۵	۸
هپاتیت مزمن با فیبروز	۴	۱۳
جمع	۳۰	۲۹

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

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، تیتر 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.

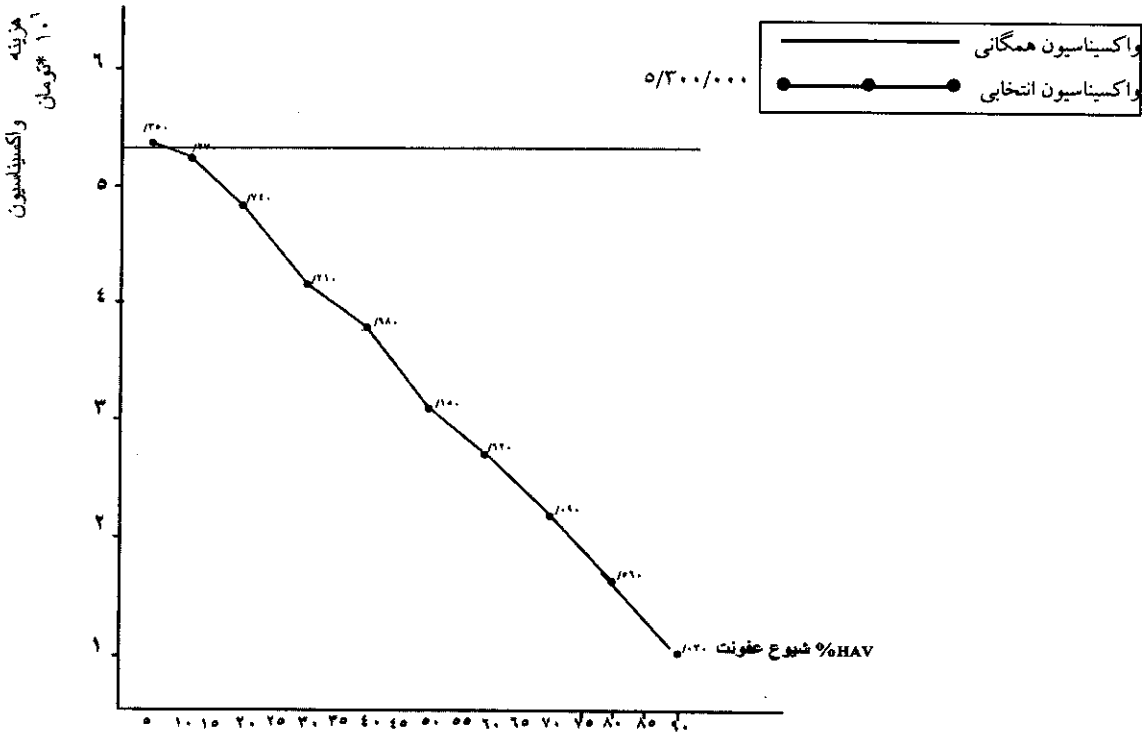
در بررسی anti-HAV ۲۳ بیمار از ۲۴۰ نفر (۹/۵ درصد) از نظر آنتی بادی فوق منفی بوده‌اند(حساس به عفونت HAV) ۴ نفر از آنان در گروه HCV و باقی در گروه هموکروماتوزیس قرار داشتند. ۶ نفر از آنان نمونه بیوپسی کبد داشتند که ۳ نفر هپاتیت مزمن فعال به همراه فیبروز شدید و ۳ نفر هپاتیت مزمن با فیبروزیس داشتند. همه آنان 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(<۱۰درصد) 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.

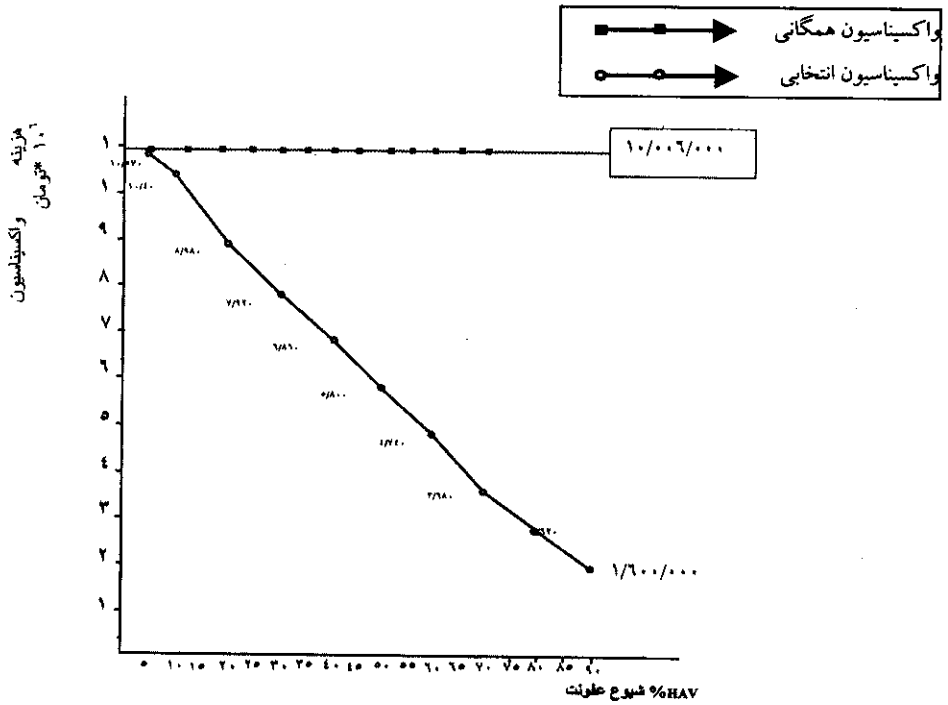
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار شماره ۱:
(A) یک دوز واکسن: تجزیه و تحلیل قیمت واکسن بر اساس شیوع مختلف عفونت هپاتیت 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 هپاتیت 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID

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 می‌باشد. بر اساس نتایج مطالعه فوق فراوانی سرولوژیکی موارد Anti-HAV در جمیعت تالاسمیک مبتلا به بیماری مزمن کبدی ۵/۵±۱۹/۱ ساله فوق ۹۰/۵ درصد بوده که در اکثر آنان احتمالا ناشی از کسب موارد عفونت HAV بدون نشانه‌های اختصاصی هپاتیت در گذشته بوده است. هم‌چنین 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 ۸-۷ سال قبل که بر روی جمعیت عادی کودکان و نوجوانان ساری(۲۱) و ایران(۲۲،۲۳) انجام شده بود، نشان داد که ۷۴/۷، ۳۳ درصد کودکان کم‌تر از ۵ سال، و ۸۶/۵، ۶۸، و ۷۶ درصد نوجوانان ۱۵-۱۱ ساله شهرهای ساری، شیراز و تهران از نظر anti- HAV مثبت بوده‌اند. شباهت شیوع سرولوژیکی مطالعه حاضر با نتایج مطالعات قبلی، دلیل بر هیپرآندمیک 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 می‌نمایند. مشابهت شیوع موارد عفونت طبیعی به HAV در بیماران CLD همسان در مطالعات دیگران نیز دیده می‌شود. در مطالعه Duncan و همکاران از آمریکا (۲۰۰۲) شیوع مقاومت طبیعی به HAV در بیماران CLD به جمعیت عادی همسان ۵۳ درصد در مقابل ۳۳ درصد بود(۱۵). در مطالعه Acharya و همکاران از هندوستان (۲۰۰۳) ۹۷/۶ درصد در مقابل ۹۳/۲ درصد و در مطالعه Sediqui و همکاران (۲۰۰۱) ۳۸ درصد درمقابل ۳۳ درصد بوده است(۵،۲۰).

از مهم‌ترین 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 می‌باشد. در قیمت‌های ثابت واکسن، ویزیت و سرولوژی به دلیل تفاوت فاحش در شیوع عفونت HAV در کشورهای مختلف و حتی در مناطق گوناگون یک کشور، برنامه‌ریزی و توصیه برای چگونگی واکسینه کردن گروه‌های پرخطر هدف خصوصا 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 ۱۴ درصد بوده و در ارزیابی هزینه- فایده (benefit cost) روش‌های مختلف واکسیناسیون در پیشگیری از HAV، واکسیناسیون همگانی تا شیوع ۲۰ درصد را مناسب‌تر دانستند(۱۷) در مطالعه Rajan و همکاران(۲۰۰۰) برای شناخت بهترین روش پیشگیری از HAV در کارکنان بهداشتی- درمانی، در شیوع بالای ۴۵ درصد، واکسیناسیون انتخابی و کم‌تر 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 کم‌تر از ۴۰ سالگی، واکسیناسیون انتخابی و با یک دوز واکسن، واکسیناسیون همگانی بوده است(۵). در مطالعه Duncan و همکاران(۲۰۰۲) در ارزیابی هزینه- فایده روش‌های 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID

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 روش‌های مختلف واکسیناسیون بر مبنای قیمت‌های 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 روش‌های مناسب‌تر 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 نمی‌شود(۲۰). در مطالعه حاضر با توجه به شیوع بالای ایمنی طبیعی (>۹۰/۵ درصد) در جمعیت تالاسمیک مبتلا به CLD در سنین کم‌تر از ۲۰ سالگی عدم بروز موارد هپاتیت ناشی از ویروس HAV ، انجام واکسیناسیون فعال HAV توصیه نمی‌گردد.

از نظر توان ایمنی‌زایی 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 جمعیت‌های مختلف، خصوصا بیماران با بیماری مزمن کبدی و بیماران با نارسایی پیشرفته کبد و گیرندگان پیوند کبد انجام شده است. در مطالعه Keeffe 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 گروه‌ها ایمنی مناسب کسب کرده بودند(۲۸)، درمطالعه 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 یافته‌های فوق که با پیشرفت بیماری کبدی از توان ایمنی‌زایی واکسن کاسته می‌شود. بهتر است بیماران مبتلا به CLD در بدو تشخیص از نظر وضعیت ایمنی بر علیه HAV مورد بررسی قرارگیرند تا درصورتی‌که 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 ۱۵-۱۰ سال گذشته در جمعیت موردمطالعه، گرانی زیاد واکسن) انجام واکسیناسیون هپاتیت A حتی به روش انتخابی توصیه نمی‌گردد. به هر حال درصورت تشخیص بیماری CLD در دوران کودکی، به دلیل هزینه کم آزمون‌های سرولوژی و نرخ بازدید، انجام واکسیناسیون انتخابی برای کسب ایمنی بهتر توصیه می‌گردد.

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 می‌گردد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID

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 Medicne*** 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 Livingestone, 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. Lefilliater P, Villeneuve J P. Fulminant hepatitis A in patients with chronic liver disease.***Can J Public Health*** 2000; 91(3): 168-70.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID

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, edd. 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. Prescrening versus empirical immunization for hepatitis A in patients with chronic liver disease: A prospective cost analysis. ***The Am J Gastroentrology*** 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 DoorslaerE, Leentvaar, Kuij pers 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،همت‌آبادی‌مریم. سرواپیدمیولوژی هپاتیت A در کودکان ۱۵-۱ ساله ساروی، پایان‌نامه سال ۷۷-۱۳۷۶.

24. Alborzi P. Age groups who need gammaglubolins in contact with hepatitis A. Abst in ***17th congress infect disease and tropical medicine***, Babolsar Iran 6-8 Oct 1998.

۲۵. اسماعیل خدامی. بررسی حضور آنتی بادی بر علیه هپاتیت A درکودکان 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

Archive of SID

29. Lee SD. Asian prespective on viral hepatitis A. J ***Gastroenterol Hepatol*** 2001; 16: 519-24.

30. Keeffe 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 decompersated cirrhotic patients. ***Hepatology*** 2001;34(1): 1-4.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir