

## هیپاتیت ویروسی و پیشگیری از آن وضعیت موجود با نگاهی به آینده

محمد جعفر صفار<sup>۱</sup> هیوا صفار<sup>۲</sup> هانا صفار<sup>۲</sup>

### چکیده

هیپاتیت ویروسی شایع ترین علت بیماری کبد در جهان می باشد. پیشگیری از هیپاتیت ویروسی هدف ایده آلی بود که طی سه دهه با ساخت و تهیه واکسن برای دو ویروس از پنج ویروس مولد هیپاتیت گذشته ممکن گردید. هدف مطالعه حاضر مرور آخرین اطلاعات در رابطه با اپیدمیولوژی هیپاتیت A و B و نیز تأثیر واکسیناسیون بر آن در ایران و جهان می باشد. که با مرور مقالات تهیه شده از Medline از سال ۲۰۰۷-۲۰۰۰ و Iran Medix از ۱۳۸۶-۱۳۷۶ با عنوان هیپاتیت ویرال، واکسن هیپاتیت A و B انجام شده است. در مقیاس جهانی ویروس های هیپاتیت A و B نقش مهمی در بیماری و مرگ و میر دارند. یافته ها حاکی است که عفونت با ویروس هیپاتیت A در اکثر کشورهای در حال توسعه بصورت بومی شیوع بسیار بالایی دارد که با بهبود وضعیت زندگی در بعضی از مناطق از شیوع عفونت کاسته شده است. واکسن های بسیار مؤثری جهت پیشگیری از عفونت ویروس های هیپاتیت A و B وجود دارد. شیوع و بروز هیپاتیت A و B در جوامعی که واکسیناسیون همگانی را از دوران شیرخواری و کودکی آغاز کردند، بسیار کاهش یافته است عارض شده است. تبدیل وضعیت آندمیسیته عفونت هیپاتیت A و B از هیپراندمیک به آندمیسیته متوسط یا کم در حال شکل گیری است. ادامه واکسیناسیون همگانی کودکان بر علیه هیپاتیت B، توأم با واکسیناسیون گروه های پرخطر و جوانان و نیز پایش عفونت ویروس هیپاتیت B توصیه می شود. علیرغم تأثیر مثبت واکسیناسیون هیپاتیت A در کاهش موارد عفونت، با توجه به اصل هزینه-اثربخشی، واکسیناسیون همگانی دوران کودکی در کشور های رو به رشد توصیه نمی شود ولی واکسیناسیون گروه های پرخطر در کسب عفونت هیپاتیت A در کشور های توسعه یافته و یا با کشورهای شیوع کم عفونت پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: هیپاتیت ویروسی، واکسیناسیون، هیپاتیت A، هیپاتیت B، پیشگیری.

### مقدمه

هیپاتیت ویروسی یک مشکل بهداشتی بزرگ و شایع ترین علت بیماری های کبد در جهان می باشد. کنترل و ریشه کنی هیپاتیت ویروسی با واکسن، یک هدف ایده آل درازمدت در امر بهداشت عمومی بوده است. ساخت واکسن و ایجاد ایمنی فعال با توان پیشگیری از هیپاتیت های ویروسی A و B از موفقیت های علمی بسیار مهم در طی ۳۵ سال گذشته بوده است (۱،۲).

Email: saffar@softhome.net

مؤلف مسئول: دکتر محمد جعفر صفار: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

۱. فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان، استاد دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. دستیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ تصویب: ۸۷/۹/۱۳

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۵/۸

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۲۹

مختلف در مناطق گوناگون گویای آن است متغیر در محدوده ۱۰۰ درصد-۸/۰۹ درصد بوده است (۷-۱۴). نتایج مطالعات حاکی از شیوع سرمی عفونت HAV ۳۵ درصد و ناقلین مزمن (۷/۵-۱/۵ درصد)، در جمعیت ها و گروههای سنی مختلف ایرانی می باشد (۱۷-۱۵). هدف مطالعه حاضر مروری

۱. ارزیابی وضعیت هپاتیت ویروسی B در جهان و ایران ۱۵ سال پس از شروع واکسیناسیون همگانی دوران شیرخواری و وضعیت ایمنی ناشی از واکسیناسیون، تعیین ضرورت احتمالی واکسن یادآور هپاتیت B.  
۲. سنجش شیوع سرمی عفونت هپاتیت ویروسی A و تغییرات اپیدمیولوژی احتمالی عفونت HAV در ایران و جهان، و تعیین ضرورت احتمالی واکسیناسیون HAV در کودکان و گروههای پرخطر براساس تجربیات جهانی می باشد.

#### هپاتیت A

ویروس هپاتیت A (Hepatitis A virus (HAV) شایع ترین عامل هپاتیت ویروسی در مقیاس جهانی است که سالانه میلیون ها نفر را مبتلا می سازد. عمده ترین راه انتقال ویروس HAV از شخص به شخص و از طریق مدفوع افراد آلوده در تماس فرد با فرد و یا از طریق آلوده سازی آب و غذا می باشد (Fecal-Oral). شیوع هپاتیت A در یک کشور ارتباط بسیار نزدیکی با شرایط بهداشتی، اجتماعی و اقتصادی آن کشور دارد. عفونت HAV دوران کودکی خوش خیم بوده و در غالب موارد (< ۷۰ درصد) بدون علائم بالینی خاص و یا با علائم غیر اختصاصی و خفیف می باشد. ابتلا به عفونت در سنین بالاتر با بیماری شدیدتری همراه است و اکثراً (> ۷۰ درصد) نشانه ها و علائم بالینی شدید تظاهر نموده و ممکن است بصورت هپاتیت بالینی حاد، هپاتیت فولمینانت و یا نارسایی کبد با خطر مرگ خصوصاً در افراد مسن و یا افراد با بیماری زمینه ای مزمن کبدی همراه شود. عفونت HAV مزمن نمی شود ولی سبب ایجاد ایمنی طولانی مدت برای تمام عمر می گردد (۳،۴).

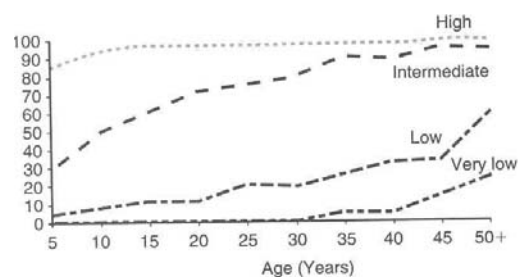
ویروس هپاتیت A [Hepatitis A virus (HAV)] شایع ترین عامل هپاتیت ویروسی با انتشار جهانی است. سالانه حدود ۱/۵ میلیون مورد عفونت حاد با ویروس هپاتیت A در جهان گزارش می شود، ولی نتایج مطالعات سرولوژیکی حاکی از موارد میلیون ها مورد عفونت می باشد (۳). اگرچه در کودکان موارد عفونت HAV بدون علائم بالینی اختصاصی و خوش خیم می باشد ولی عفونت در سنین بالاتر و بزرگسالی شدید و خطرناک می شود (۳،۴) واکسن بسیار مؤثر HAV در دهه ۹۰ تولید و وارد بازار مصرف شد. نتایج مطالعات سنجش توان ایمنی زایی و پیشگیری کنندگی واکسن HAV، حاکی از اثربخشی بسیار مناسب واکسن در کاهش موارد عفونت و بار بیماری متعاقب واکسیناسیون همگانی کودکان و گروههای پرخطر بر علیه HAV بوده است (۳،۴).

بر اساس برآورد سازمان بهداشت جهانی WHO حدود ۲ میلیارد نفر از جمعیت جهان شواهد سرولوژیکی ابتلا به عفونت با ویروس هپاتیت B [Hepatitis B virus (HBV)] را دارند که حدود ۳۶۰ میلیون نفر آنان به عفونت مزمن HBV مبتلا می باشند [ناقل مزمن: (Chronic Hepatitis B virus carrier)]. ناقلین مزمن در معرض عوارض درازمدت بیماری شامل سیروز یا نارسایی کبدی، کارسینوم هپاتوسلولار و مرگ قرار دارند (۵،۶). واکسن بسیار مؤثر HBV از اوایل دهه ۱۹۸۰ وارد بازار مصرف گردید. در جوامعی که واکسیناسیون فعال همگانی بر علیه هپاتیت B، در کودکان و گروههای پرخطر انجام شد اپیدمیولوژی عفونت HBV تغییر و شواهد مبنی بر کاهش موارد عفونت مزمن و عوارض وابسته به آن نمایان گشت (۵،۶).

اگرچه در ایران گزارشات و آمار موارد عفونت و بیماری هپاتیت A و B نمایه واقعی شیوع و بروز عفونت نمی باشد ولی مطالعات متعددی جهت برآورد شیوع عفونت هپاتیت A و B در گروههای جمعیتی مختلف و در مناطق گوناگون کشور انجام شده است (۷-۱۷). شیوع سرمی عفونت HAV، که در گروههای سنی

## اپیدمیولوژی عفونت HAV در ایران و جهان

ویروس هپاتیت A (HAV) انتشار جهانی دارد و انسان تنها میزبان آن می باشد. بر اساس آخرین برآورد سازمان بهداشت جهانی (WHO) سالیانه بیش از ۱/۵ میلیون مورد هپاتیت A بالینی گزارش شده است ولی مطالعات سرولوژیکی بیانگر وقوع بیش از ده ها میلیون مورد عفونت HAV در جهان می باشد (۳). میزان شیوع عفونت در کشورهای مختلف دنیا متفاوت است و حتی در نواحی گوناگون یک کشور نیز یکسان نمی باشد (۳، ۴). شیوع عفونت HAV در هر جامعه با وضعیت بهداشتی و امکانات دسترسی به آب سالم، و وضعیت اقتصادی - اجتماعی آن جوامع رابطه مستقیم و نزدیکی دارد. فقر اقتصادی بهمراه محدودیت امکانات بهداشتی سبب سهولت انتقال ویروس بین افراد می شود. در این جوامع اکثر کودکان قبل از رسیدن به سن بلوغ عفونت HAV را تجربه کرده و بدون ابتلا به شواهد بالینی بیماری، ایمنی طولانی مدت کسب می نمایند. بر اساس شیوع سنی ایمنی ضد HAV (anti HAV seroprevalence) و میزان بروز هپاتیت A بالینی در مناطق مختلف، وضعیت آندمیسیته و آلودگی، کشورها و نواحی به مناطق با آلودگی بالا "Hyperendemic" آلودگی متوسط "Intermediate endemicity" و کم "Low endemicity" تقسیم می شوند (۱۸، ۴، ۳، ۴). (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: شیوع آنتی بادی ضد هپاتیت A در گروههای سنی مختلف در مناطق با شیوع متناوب

در نواحی هیپر آندمیک که بیشتر شامل کشورهای فقیر و در حال توسعه (اکثر کشورهای افریقایی، بعضی

از کشورهای آسیایی، امریکای مرکزی و جنوبی و خاورمیانه) می باشد. بدلیل سهولت انتقال ویروس از فرد به فرد بیشترین موارد عفونت در دوران کودکی مشاهده می شود و کل جمعیت (> ۹۰ درصد) قبل از رسیدن به سن بلوغ عفونت را تجربه کرده و نسبت به آن ایمن می گردند. در این وضعیت عمده موارد عفونت در کودکان بدون علائم بالینی است و کودکان بعنوان منبع عمده ویروس و انتقال آن به دیگران نقش دارند. در این جوامع موارد هپاتیت A بالینی بسیار کم عارض شده و بعنوان مشکل بهداشتی-درمانی مطرح نمی باشد. نتایج مطالعات سرواپیدمیولوژیکی متعدد که در نقاط مختلف ایران و روی جمعیت های گوناگون انجام شده حاکی از وضعیت آندمیسیته متغییر در نقاط مختلف ایران (هایپر اندمیک در زابل و مازندران، متوسط در تهران، فارس و اصفهان) (۱۴-۷) است.

در مناطق با آلودگی متوسط Intermediate endemicity بدلیل بهتر بودن شرایط بهداشتی و زندگی انتقال ویروس HAV از افراد به یکدیگر به سهولت مناطق هیپر آندمیک نیست لذا نسبت زیادی از جمعیت جوان و بالغین این کشور مستعد به عفونت HAV می باشند. بدلیل تداوم چرخش و انتقال ویروس در این جوامع و سن بالا هنگام ابتلا، موارد بیماری بالینی هپاتیت A بیشتر مشاهده می شود. بیماری هپاتیت بعنوان یک مشکل بهداشتی در این کشورها مطرح می باشد.

در کشورها با شیوع کم عفونت "Low endemicity" اکثر بالغین و افراد بزرگسال به عفونت HAV مستعد می باشد ولی بدلیل شرایط مناسب بهداشتی و زندگی، انتقال ویروس HAV از افراد به یکدیگر بسیار کم و به ندرت اتفاق می افتد، در این مناطق موارد عمده عفونت و بیماری در گروههای پرخطر (جدول شماره ۱) بصورت همه گیری های کوچک عارض می شود و یا گاهی موارد همه گیری با منشاء آب و یا غذا در این جوامع بروز می نماید. اکثر

نتایج مطالعات سرواپیدمیولوژیکی انجام شده در این مناطق حاکی از تغییر وضعیت آندمیسیته عفونت از هیپر آندمیک به اینترمدیا و یا کم است (۲۵-۲۰، ۱۴-۷) نتایج مطالعات مختلف سروایمنی ضد HAV در استانهای مختلف کشور ایران روی گروههای سنی گوناگون از یکسال الی ۳۵ سال بیانگر تفاوت قابل توجه در شیوع سرولوژیکی ایمنی بر علیه HAV از رقم حدود ۱۳/۶ درصد-۸/۰۹ درصد در اصفهان  $R=8$ ، ۲۲/۱ الی ۳۷ درصد در تهران  $R=10/13$ ، ۶۵-۳۷ درصد فارس  $R=12$ ، ۹۰-۷۵ درصد در ساری  $R=8$ ، ۷/۱۴، ۹۷/۵-۵۹/۴ درصد بابل  $R=9$  و ۱۰۰-۴۶/۷ درصد در زابل  $R=11$  می باشد ۲۲ (۱۴-۷).

واکسن هیپاتیت A و برنامه ریزی واکسیناسیون از حدود ۱۵ سال قبل واکسن بی خطر و مؤثر هیپاتیت A که از ویروس ضعیف شده و غیر فعال HAV تولید شده، در دسترس می باشد. نتایج مطالعات مختلف برای سنجش ایمنی زایی و تحمل پذیری واکسن HAV در کودکان، بالغین، و بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی و عفونت HIV (ویروس ضعیف کننده انسانی) حاکی از توان بسیار مناسب واکسن در پیشگیری از عفونت HAV و تحمل بسیار خوب واکسن دارد. اگرچه یک دوز واکسن سبب ایجاد ایمنی و حفاظت فوری در فرد واکسینه شده می گردد ولی برای ایمنی درازمدت دریافت دو دوز واکسن بفاصله ۱۲-۶ ماه پس از یکسالگی ضروری است (۳۰-۲۶).

چون انسان تنها میزبان HAV است و ایمنی حاصل از واکسیناسیون توان پیشگیری از انواع سروتیپ HAV را دارد لذا امکان ریشه کنی کامل HAV هدف ایده آلی است و دور از دسترس نمی باشد. در این رابطه مناسب ترین برنامه و سیاست، واکسیناسیون همگانی کودکان بدلائل نقش اساسی کودکان در انتقال ویروس به

کشور های صنعتی و پیشرفته و بعضی از کشور های در حال توسعه در این گروه قرار دارند (۱۸، ۴، ۳).

**جدول شماره ۱:** گروههای در معرض خطر کسب عفونت ویروس هیپاتیت A و یا بیماری شدید در صورت کسب عفونت.

- ❖ مسافرت به نواحی با شیوع بالای عفونت HAV
  - ❖ پرسنل بهداشتی و مهد کودک ها
  - ❖ بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی
  - ❖ افراد مقیم در پرورشگاهها و مراکز نگهداری
  - ❖ پرسنل و کارگران فاضلاب و محققین با ویروس HAV
  - ❖ معتادین تزریقی
  - ❖ هم جنس بازان مرد
  - ❖ افراد مبتلا به کاهش توان ایمنی
  - ❖ بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی\*
- \* این افراد شانس بیشتر کسب عفونت نداشته ولی در صورت ابتلا بیماری بسیار شدید خواهد شد.

طی سالیان اخیر با بهتر شدن شرایط اقتصادی در بعضی از کشورهای در حال توسعه و هیپر آندمیک عفونت HAV و اصلاح شرایط بهداشتی و زندگی، از سهولت انتقال ویروس بین افراد کاسته شده، لذا وضعیت آندمیسیته عفونت HAV نیز تغییر کرده و از هیپر آندمیک به اینترمدیا و از اینترمدیا به کم تغییر یافته است. این در حالی است که سن جمعیت مستعد به عفونت HAV افزایش یافته و موارد هیپاتیت بالینی که با عوارض و هزینه درمانی بیشتری همراه است، بیشتر اتفاق می افتد (۱۸ و ۱۹). در این شرایط خطر پیدایش همه گیری های عفونت HAV افزایش می یابد. شیوع عفونت HAV رابطه مستقیم با وضعیت اقتصادی- اجتماعی- بهداشتی دارد بهمین دلیل تفاوت قابل ملاحظه ای در اپیدمیولوژی HAV بین کشورهای مختلف جهان، کشورهای یک قاره و حتی بین مناطق مختلف یک کشور وجود دارد (۱۹-۱۸، ۱۴، ۷، ۴). اگرچه در منطقه خاورمیانه و کشور ایران اطلاع دقیقی در رابطه با شیوع عفونت HAV در دسترس نیست ولی

واکسیناسیون همگانی HAV در چنین جوامعی توصیه نمی‌گردد (۱۸،۳)، (۱۹،۳۵-۳۱).

۲. در کشورها و جوامع با شیوع متوسط عفونت HAV (Intermediate endemicity) نسبت به جوامع هیپر آندمیک زنجیره انتقال عفونت HAV از فرد به فرد به میزان کمتری ادامه دارد. در این مناطق موارد بیماری علامت دار و در برخی موارد بصورت همه گیرهای محدود در افراد بزرگسال مشاهده می‌شود. در تعیین خط مشی واکسیناسیون HAV بهرحال همچون جوامع هیپر آندمیک باید مواردی چون، قیمت واکسن، امکان تأمین مداوم آن، الویت های بهداشتی دیگر و میزان بیماریزایی- مرگ و میر آنان را مد نظر داشت (۳۵-۳۱، ۱۸،۳). انجام واکسیناسیون HAV در جوانان و بالغین این نواحی مطلوب و قابل قبول بوده و باید مد نظر باشد. ۳. در کشورهای صنعتی و مناطق با شیوع بسیار کم عفونت HAV (Low endemicity) چرخه ویروس بین افراد بسیار کم و نادر می‌باشد موارد بیماری بالینی هیاتیت در بعضی افراد و گروههای خاص (گروههای پرخطر در کسب عفونت و یا بیماری بسیار شدید در صورت کسب عفونت جدول شماره ۱) بیشتر عارض می‌گردد، بنابراین واکسیناسیون این افراد و گروهها توصیه می‌شود. اگرچه واکسیناسیون این گروهها تأثیری بر میزان شیوع و بروز کلی بیماری و عفونت هیاتیت A در آن کشور نخواهد داشت (۳۱-۳۵، ۱۸،۳).

### هیاتیت B

عفونت با ویروس هیاتیت B (HBV) یک مشکل بزرگ بهداشتی و عامل مهمی در ایجاد بیماری و مرگ و میر در جهان می‌باشد. بر اساس برآورد جدید سازمان بهداشت جهانی (WHO) حدود ۲ میلیارد نفر از جمعیت دنیا شواهد سرولوژیکی عفونت HBV را داشته و بیش از ۳۶۰ میلیون نفر آنان مبتلا به عفونت مزمن HBV (ناقل مزمن) می‌باشند. سالانه حدود ۷۰۰۰۰۰-۵۰۰۰۰۰ مورد مرگ ناشی از عفونت HBV گزارش

دیگران امکان رسیدن به پوشش بالای واکسیناسیون و عدم نیاز به سرولوژی قبل از واکسیناسیون می‌باشد (۳۱). یکی از مهم ترین محدودیت های واکسیناسیون همگانی HAV قیمت بالای واکسن و عدم امکان تأمین مداوم آن برای حفظ پوشش بالای واکسیناسیون میباشد.

در برنامه ریزی و تعیین خط مشی واکسیناسیون HAV در مقیاس وسیع برای هر کشور در نظر گرفتن شرایط اپیدمیولوژیکی عفونت HAV در آن کشور، امکان تهیه و تأمین مداوم واکسن برای پوشش مناسب، و اثرات منفی احتمالی هزینه اقتصادی واکسیناسیون همگانی منابع مالی مورد نیاز بر دیگر برنامه های ایمن سازی مرسوم و بهداشتی آن کشور و ارزیابی میزان اثربخشی- هزینه برنامه واکسیناسیون همگانی HAV در مقابل هزینه - اثربخشی راهکارهای دیگر پیشگیری از عفونت و ارزیابی تأثیر احتمالی واکسیناسیون با پوشش ناکافی، بر اپیدمیولوژی عفونت HAV و جابجایی گروههای سنی مستعد به عفونت از کودکی به سنین بالاتر و بالغین موارد زیر توسط WHO و متخصصین صاحب نظر توصیه و پیشنهاد گردیده است (۳۵-۳۱، ۱۹،۳، ۱۸،۳).

۱. در کشورها و مناطق هیپر آندمیک عفونت HAV، سهولت انتقال عفونت در بین کودکان مهم ترین عامل تداوم عفونت در آن مناطق می‌باشد. اگرچه انجام واکسیناسیون همگانی کودکان در این نواحی سبب قطع زنجیره انتقال و کاهش بروز عفونت می‌شود اما کسب عفونت بدون علامت HAV در دوران کودکی سبب پیدایش ایمنی درازمدت در آنان می‌شود و موارد بیماری هیاتیت بالینی در این جوامع مرسوم نمی‌باشد. بنابراین طراحی برنامه واکسیناسیون همگانی، HAV بعنوان الویت بهداشتی در چنین جوامعی مطرح نیست بلکه اصلاح شرایط بهداشتی - اجتماعی مهم ترین اقدام در کاستن از بروز عفونت HAV و احتمالاً بیماریهای عفونی دیگر در این جوامع خواهد بود. لذا برنامه ریزی

می شود (۵). بر مبنای سن زمان کسب عفونت HBV انجام عفونت افراد متفاوت بوده و می تواند مصور باشد. عفونت ممکن است بدون علائم بالینی یا هیپاتیت بالینی تظاهر نموده و یا بصورت عفونت مزمن (ناقل مزمن) در آید که ناقل مزمن مهم ترین منبع حفظ و بقاء ویروس و انتقال به دیگران می باشد. حدود ۱ درصد عفونت حاد دوران نوزادی، ۱۰ درصد عفونت حاد کودکان ۵-۱ ساله و ۳۰ درصد عفونت حاد کودکان بزرگتر بصورت هیپاتیت بالینی تظاهر می نمایند (۵،۶). طر مزمن شدن عفونت HBV افراد با سن زمان کسب عفونت رابطه معکوس دارد بطوری که عفونت بیش از ۹۰ درصد نوزادان و شیرخواران جوان، ۵۰-۲۵ درصد کودکان ۵-۱ ساله و ۱۰-۶ درصد کودکان بزرگتر و بالغین مزمن می گردند. زمان کسب عفونت نسبت قابل توجه ای از بزرگسالان رنجور، از عوارض مزمن هیپاتیت B دوران کودکی آنان است لذا پیشگیری از کسب عفونت HBV در دوران نوزادی و اوایل کودکی مناسب ترین استراتژی پیشگیری از عفونت هیپاتیت B و عوارض ناشی از آن در بزرگسالی می باشد (۳۶، ۵، ۶). امکان پیشرفت عفونت مزمن HBV به سیروز و نارسایی کبدی و یا کارسینوم هیپاتوسلولار طی چند دهه وجود دارد بطوری که حدود نیمی از موارد سیروز و بیش از نیمی از موارد کارسینوم هیپاتوسلولار در سطح جهان ناشی از عارضه طولانی مدت عفونت مزمن HBV می باشد (۵).

*اپیدمیولوژی هیپاتیت B در ایران و جهان*

عفونت هیپاتیت B انتشار جهانی دارد. میزان شیوع و بروز عفونت HBV در مناطق مختلف جغرافیایی تفاوت قابل توجه دارد. انسان تنها میزبان ویروس فوق العاده مسری HBV می باشد. ویروس مقاوم به عوامل محیطی در خون و ترشحات بدن انسان وجود داشته و از طریق تزریقات یا تماس مخاطی با ترشحات آلوده انتقال می یابد. راههای عمده انتقال عفونت شامل: انتقال عفونت از مادر آلوده به جنین و نوزادش (انتقال عمودی

(Vertical)، تزریق خون و ترکیبات خونی آلوده، تماس جنسی، تماس نزدیک و طولانی مدت با ناقل مزمن می باشند. بر مبنای نسبت جمعیت ناقلین مزمن یک منطقه یا کشور، آلودگی نواحی به مناطق با آلودگی بالا، متوسط و کم تقسیم می شوند. در مناطق با آلودگی بالا "high endemicity"  $\leq 8$  درصد جمعیت ناقل مزمن ویروس بوده و ۹۰-۷۵ درصد جمعیت بالغین شواهد سرمی عفونت HBV را دارند. در این جوامع راه عمده انتقال عفونت از مادر به نوزاد و شیرخوارش در هنگام زایمان (Vertical) و یا در تماس طولانی مدت مادر و شیرخوار پس از زایمان (Horizontal) می باشد. در این جوامع عوارض خطرناک عفونت مزمن HBV خصوصا کارسینوم کبد شایع تر از سایر جوامع است و یکی از دلایل اساسی مرگ و میر در این کشورها می باشد. حدود ۶۰ درصد جمعیت جهان در کشورهای هایپر آندمیک شامل چین، تایوان، اندونزی و تعدادی از کشورهای آسیایی-آفریقایی زندگی می کنند (۵،۶).

در مناطق با آلودگی کم (Low endemicity) کمتر از ۲ درصد جمعیت ناقل مزمن ویروس بوده و تماس جنسی و یا تزریقات (انتقال Horizontal) شایع ترین راه انتقال عفونت است که غالباً در بزرگسالی روی می دهد. امریکای شمالی، اروپای شمالی و بعضی کشورهای مناطق مختلف جغرافیایی جزو مناطق با شیوع کم می باشد. در مناطق با آلودگی متوسط (international endemicity) ۸-۲ درصد جمعیت، ناقل مزمن HBV بوده و راه انتقال عفونت مجموعه ای از روش های انتقالی (Vertical، Horizontal) از مادر به شیرخوار، تماس نزدیک و طولانی مدت با فرد آلوده به عفونت، پرسنل بهداشتی درمانی، تماس جنسی و ... می باشند. ایران جزو کشورهای با آلودگی خفیف تا متوسط است که شیوع سرمی عفونت HBV ۳۵ درصد و نسبت جمعیت ناقل مزمن ۵-۱/۷ درصد می باشد (۱۷-۱۵). منشاء و زمان کسب عفونت نیمی از افراد ایرانی آلوده به HBV در دوران نوزادی و از مادران ناقل مزمن

می شود (۵). بر مبنای سن زمان کسب عفونت HBV انجام عفونت افراد متفاوت بوده و می تواند مصور باشد. عفونت ممکن است بدون علائم بالینی یا هیپاتیت بالینی تظاهر نموده و یا بصورت عفونت مزمن (ناقل مزمن) در آید که ناقل مزمن مهم ترین منبع حفظ و بقاء ویروس و انتقال به دیگران می باشد. حدود ۱ درصد عفونت حاد دوران نوزادی، ۱۰ درصد عفونت حاد کودکان ۵-۱ ساله و ۳۰ درصد عفونت حاد کودکان بزرگتر بصورت هیپاتیت بالینی تظاهر می نمایند (۵،۶). طر مزمن شدن عفونت HBV افراد با سن زمان کسب عفونت رابطه معکوس دارد بطوری که عفونت بیش از ۹۰ درصد نوزادان و شیرخواران جوان، ۵۰-۲۵ درصد کودکان ۵-۱ ساله و ۱۰-۶ درصد کودکان بزرگتر و بالغین مزمن می گردند. زمان کسب عفونت نسبت قابل توجه ای از بزرگسالان رنجور، از عوارض مزمن هیپاتیت B دوران کودکی آنان است لذا پیشگیری از کسب عفونت HBV در دوران نوزادی و اوایل کودکی مناسب ترین استراتژی پیشگیری از عفونت هیپاتیت B و عوارض ناشی از آن در بزرگسالی می باشد (۳۶، ۵، ۶). امکان پیشرفت عفونت مزمن HBV به سیروز و نارسایی کبدی و یا کارسینوم هیپاتوسلولار طی چند دهه وجود دارد بطوری که حدود نیمی از موارد سیروز و بیش از نیمی از موارد کارسینوم هیپاتوسلولار در سطح جهان ناشی از عارضه طولانی مدت عفونت مزمن HBV می باشد (۵).

#### اپیدمیولوژی هیپاتیت B در ایران و جهان

عفونت هیپاتیت B انتشار جهانی دارد. میزان شیوع و بروز عفونت HBV در مناطق مختلف جغرافیایی تفاوت قابل توجه دارد. انسان تنها میزبان ویروس فوق العاده مسری HBV می باشد. ویروس مقاوم به عوامل محیطی در خون و ترشحات بدن انسان وجود داشته و از طریق تزریقات یا تماس مخاطی با ترشحات آلوده انتقال می یابد. راههای عمده انتقال عفونت شامل: انتقال عفونت از مادر آلوده به جنین و نوزادش (انتقال عمودی

بوده (۳۷) و حدود ۵۶-۵۱ درصد بیماران سیروتیک ایرانی شواهد عفونت مزمن HBV را دارند (۳۸).

#### واکسن هیپاتیت B و برنامه ریزی واکسیناسیون

دو نوع واکسن هیپاتیت B در بازار مصرف وجود دارد که از نظر توان ایمنی زایی و عوارض احتمالی با یکدیگر تفاوتی ندارند. واکسن های فوق از آنتی ژن جزء سطحی ویروس HBV (HBsAg) ساخته شده اند. در اوایل دهه ۱۹۸۰ واکسن HBV با منشاء پلاسمایی با هدف ایجاد ایمنی در گروههای پرخطر کسب عفونت HBV (جدول شماره ۲) و از دهه ۱۹۹۰ واکسن نو ترکیبی HBV وارد بازار مصرف گردید. هدف اساسی واکسیناسیون همگانی هیپاتیت B پیشگیری از عفونت مزمن و عوارض درازمدت آن و همچنین جلوگیری از انتقال عفونت به دیگران می باشد (۵و۶). برنامه معمول واکسیناسیون هیپاتیت B شامل تجویز یک دوره کامل ۳ دوزی واکسن می باشد که در ۱۰۰-۹۰ درصد نوزادان، شیرخواران و بالغین جوان سبب ایجاد غلظت آنتی بادی (anti HBs) حفاظت بخش (تیترا  $\leq 10$  واحد در میلی لیتر) و خاطره ایمنی می گردد (۳۹ و ۵۰). بدلیل توان ایمنی زایی بسیار مناسب واکسن هیپاتیت B، سنجش سرولوژیکی پاسخ ایمنی (تیتراژ آنتی بادی) افراد واکسینه شده جز در گروههای خاص و پر (جدول شماره ۲) ضرورتی ندارد و توصیه نمی شود (۵و۶). در گذر زمان غلظت آنتی بادی حاصل از سری کامل واکسیناسیون کاهش می یابد و ممکن است به میزان کمتر از تیترا حفاظت بخش ( $> 10$  واحد در میلی لیتر) و یا حتی به تیترا غیر قابل اندازه گیری برسد. علیرغم کاهش آنتی بادی، ایمنی برعلیه عفونت HBV باقی می ماند. حفظ ایمنی ناشی از وجود سلول های خاطره لنفوسیتی B، T شکل گرفته از سری کامل واکسیناسیون است که در مواجهه فرد واکسینه شده با آنتی ژن ویروس هیپاتیت B (HBs-Ag) تیترا بسیار بالایی از آنتی بادی تولید و سبب محافظت فرد در مقابل کسب عفونت می گردد (Anamnestic Response (۴۱ و ۴۰) نتایج

مطالعات متعدد که برای سنجش دوران دوام ایمنی و خاطره آن برای ۲۰-۵ سال در شیرخواران واکسینه شده قبلی حتی در مواردی که تیترا آنتی بادی کمتر از غلظت حفاظت بخش و یا تیترا غیر قابل اندازه گیری بوده حاکی از دوام ایمنی و خاطره آن برای بیش از ۲۰-۵ سال دارد (۴۶-۴۱).

بدلایل توان ایمنی زایی بسیار مناسب واکسن HBV در نوزادان و شیرخواران و خطر بالای مزمن شدن عفونت HBV کسب شده در این سن، واکسیناسیون هیپاتیت B در این ایام بهترین روش پیشگیری از عفونت HBV و عوارض وابسته به آن در درازمدت خواهد بود (۵،۶). در سال ۱۹۹۲ کمیته برنامه ریزان برنامه واکسیناسیون وابسته به WHO انجام واکسیناسیون همگانی نوزادان و شیرخواران در کشورهای با آلودگی بالا و تا سال ۱۹۹۷ برای سایر کشورها را پیشنهاد و توصیه نموده است (۴۷). تأثیر مثبت واکسیناسیون همگانی دوران شیرخواری و کودکی در کاستن از موارد عفونت مزمن و عوارض وابسته به آن در کوتاه مدت چندان واضح نبوده بلکه اثرات آن در کاستن از موارد عفونت مزمن و عوارض وابسته به آن در درازمدت آشکار می گردد. مثلاً تایوان کشوری با شیوع بالای HBV می باشد که از سال ۱۹۸۴ واکسیناسیون همگانی نوزادان و شیرخواران جوان در آن کشور شروع شد. نتایج مطالعات انجام شده برای ارزیابی اثربخشی واکسیناسیون در کاهش موارد عفونت مزمن و عوارض وابسته به آن حاکی از کاهش موارد ناقل مزمن عفونت HBV از ۹/۸ درصد در سال ۱۹۸۴ به ۰/۷ درصد در سال ۱۹۹۹ و همچنین کاهش موارد کارسینوم هیپاتوسلولار کودکان ۱۴-۶ ساله از ۰/۷ درصد به ۰/۳ درصد در صد هزار نفر (P=0.01) دارد. نتایج مشابه از کشورهای گامبیا با شیوع بالا، مالزی با شیوع متوسط و ایتالیا نیز گزارش شده است (۶).

**جدول شماره ۲:** افراد در معرض خطر بالاتر کسب عفونت هپاتیت B\*

- ❖ نوزادان متولد شده از مادر مبتلا به عفونت مزمن HBV
  - ❖ همسران و اعضای خانواده افراد مبتلا به عفونت مزمن و حاد HBV
  - ❖ معتادین تزریقی و افراد مبتلا به HIV و جفت جنسی آنان
  - ❖ پرسنل بهداشتی درمانی و مراقبین بهداشت عمومی
  - ❖ مسافرت به نواحی با آلودگی بالا
  - ❖ هم جنس بازان مرد و افراد با جفت های جنسی متعدد
  - ❖ گیرندگان خون و یا ترکیبات خونی
  - ❖ بیماران همودیالیزی
  - ❖ بیماران و افراد با اختلال در سیستم ایمنی بدن
- \* گروههای فوق نیاز به اندازه گیری تیترا آنتی بادی پس از سری کامل واکسیناسیون دارند.

اپیدمیولوژیکی عفونت HBV و موارد بیماری بالینی هپاتیت B در آن جامعه بستگی دارد. در کشورها با آلودگی بالا و واکسیناسیون مطلوب و نیز با پوشش مناسب در نوزادان و شیرخواران، واکسیناسیون دوران نوجوانی- جوانی تأثیر چندانی بر کاهش موارد انتقال عفونت HBV در گروههای فوق نخواهد داشت. ولی چون در جوامع با شیوع متوسط و یا کم عفونت HBV موارد بیماری بالینی هپاتیت B بیشتر عارض می گردد لذا واکسیناسیون مکمل همگانی ( Catch-up adolescents-young adults vaccination ) گروههای فوق در کاستن از انتقال عفونت و موارد بالینی هپاتیت B مفید و مثر ثمر خواهد بود. در برنامه ریزی و انجام واکسیناسیون گروههای پرخطر و نوجوان- جوانان توجه کافی به تکمیل نمودن سری واکسن ضروری است، چون نتایج مطالعات مختلف حاکی از عدم انجام واکسیناسیون و یا تکمیل شدن واکسیناسیون در گروههای فوق می باشد (۴۹،۴۸،۵،۶).

#### واکسیناسیون یادآور هپاتیت B

نتایج مطالعات گوناگون از کشورها با سابقه واکسیناسیون همگانی ۲۰-۵ ساله نوزادان و شیرخواران بیانگر دوام ایمنی و توان پیشگیری کنندگی واکسن هپاتیت B از عفونت هپاتیت B به مدت ۲۰-۵ سال در نوزادان واکسینه شده در دوران نوزادی و شیرخواری می باشد. توان فوق ناشی از پیدایش سلول های لنفوسیتی B, T و خاطره متعاقب واکسیناسیون در فرد واکسینه شده می باشد. در صورت مواجهه افراد فوق با آنتی ژن ویروس هپاتیت B حتی در موارد عدم وجود غلظت ایمنی بخش آنتی بادی (anti-HBs) در فاصله زمان کوتاهی تیترا بالای از آنتی بادی تولید شده (Anamnestic Response) و فرد را در مقابل کسب عفونت محافظت می کند. در مطالعات طولانی مدت موارد هپاتیت بالینی و یا عفونت مزمن برای فاصله

جمهوری اسلامی ایران پس از پذیرش توصیه WHO (۴۷) و بکارگیری آن از سال ۱۹۹۳، واکسیناسیون رایگان همگانی نوزادان و شیرخواران و واکسیناسیون داوطلبانه و رایگان پرسنل بهداشتی- درمانی و گروههای پرخطر در کسب عفونت HBV را در دستور کار خویش قرار داده و در حال حاضر نیز با پوشش مناسب (> ۹۴ درصد) در نوزادان و شیرخواران ادامه دارد. مطالعات سرواپیدمیولوژیکی قبل از شروع برنامه و ده سال پس از برنامه واکسیناسیون همگانی نوزادان و شیرخواران در جمعیت ایرانی برای سنجش اثر واکسیناسیون بر شیوع جمعیت ناقلین مزمن HBV ایران حاکی از کاهش نسبی ناقلین مزمن دوران کودکی دارد ولی تأثیری بر جمعیت ناقلین مزمن بالغین نداشته است (۳۷).

#### واکسیناسیون بالغین و گروههای پرخطر

تمام افراد و گروههای در معرض خطر کسب عفونت HBV (جدول شماره ۲) باید بطور کامل واکسینه شده و پاسخ ایمنی آنان به واکسیناسیون نیز ارزیابی شود. ضرورت احتمالی واکسیناسیون نوجوانان و بالغین بدون فاکتورهای خطر در هر جامعه به وضعیت



## نتیجه گیری

با اثر بخشی بسیار مناسب واکسیناسیون همگانی هیپاتیت A, B در کاستن از موارد شیوع و بروز عفونت های هیپاتیت B و A در کشورهایی که این واکسن ها را بکار گرفته اند ادامه واکسیناسیون همگانی دوران شیرخواری و گروه های پرخطر بر علیه HBV اکیداً پیشنهاد می شود ولی بدلیل محدودیت های مالی تهیه و تدارک دایمی واکسن HAV در کشورهای فقیر و معمولاً هیپراندمیک عفونت که بار و هزینه مالی برنامه ریزی واکسیناسیون همگانی HAV احتمالاً تأثیر منفی بر سایر روش های پیشگیری در آن جوامع خواهد داشت استفاده از روش های جایگزین مناسب توصیه می گردد.

زمانی ۲۰-۱۵ سال پس از واکسیناسیون گزارش نشده که ناشی از توان بسیار مناسب ایمنی زایی و اثر پیشگیری کنندگی واکسن HBV در مقابل کسب عفونت HBV می باشد. با توجه به یافته های فوق در شرایط عدم وجود عوامل خطر ساز کسب عفونت HBV تجویز دوز یادآور واکسن HBV تا ۲۰-۱۵ سال پس از سری کامل واکسیناسیون دوران نوزادی- شیرخواری توصیه نمی شود ولی انجام مطالعات تکمیلی دیگر برای توان پیشگیری کنندگی ایمنی حاصل از واکسیناسیون HBV پس از ۲۰-۱۵ سال در افراد پرخطر و نوجوانان و جوانان برای احتمال انجام واکسیناسیون یادآور پیشنهاد می شود (۴۶-۴۰، ۵، ۶).

## References

1. Koff RS. Review article: vaccination and viral hepatitis - current status and future prospects. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 6(10):1285-1292.
2. Ferreira CT, da Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. *J Pediat* 2006; 82:S55-S66.
3. World Health Organization. Hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2000;75: 38-44.
4. Bell BP, Shapiro CN, Margolis HS. Hepatitis A virus. In Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of pediatric infectious diseases* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. P 2110-2134.
5. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79 253-264.
6. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112-125.
7. Saffar MJ, Hemmatabady M. Hepatitis A seroepidemiology among 1-15 years old children in Sari-Iran 1998. *J Mazand univ Med Sci* 1999; 9(22/23) :1-6 (Persian).
8. Ataei B, Nokhodian Z, Javadi A, Kassaian N, Shoaie P, Farajzadegan Z, et al. Seroepidemiology of Hepatitis A infection in over 6-years population in Isfahan, Iran: A Community-Based Study. *J Isfahan Med sch* 2007; 25 (86): 46-53. (Persian).
9. Roushan MRH, Bijani A, Sagheb R, Jazayeri O. Prevalence of hepatitis A IgG in individuals with chronic hepatitis B infection

- in Babol. *East Mediterr Health J* ;13 (5):1108-1113.
10. Khodaei E. Hepatitis A seroepidemiology in tehranian children less than 14 years old. Paper presented at the 7th congress on Infectious Diseases and Tropical Medicine, Babolsar 1998 (Persian).
11. Salehi M, Saneimoghadam E. seroepidemiology of hepatitis A in population under 30 years old in rural area of Zabol. *J Gilan Univ Med Sci* 2001;10(37/38):26-29.(Persian).
12. Alborzi P, Alborzi AV, Boub R, Amoateng Y. Hepatitis A seroprevalence in Iranian children: implications for postexposure prophylaxis. 41st annual meeting of IDSA. October 9-12, 2003. San Diego.
13. Jafari-Mehr A, Ehsani-Ardakani MJ, Hedayati M, Shahraz S, Jafari Mehr E, Zali MR. Age-specific seroprevalence of hepatitis A infection among children visited in pediatric hospitals of Tehran, Iran. *Eur J Epidemiol*, 2004;19:275-278.
14. Saffar M.J, Jooyan A.R, Mahdavi M.R, Khalilian A.R. Seroprevalence of hepatitis A, B, and C and hepatitis B vaccination status among health care workers in Sari-Iran, 2003. *J Mazand Univ Med Sci* 2005; 15 (47): 67-77.
15. Merat S, Malekzadeh R, Rezvan H, Khalilian M. Hepatitis B in Iran. *Arch Iranian Med* 2000; 3: 192-201.
16. Alizadeh AH, Ranjbar M, Ansari S, MirArab A, Alavian SM, Mohammad K, et al. Seroprevalence of hepatitis B in Nahavand, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2006;12(5):528-537.
17. Alavian SM, Fallahian F, Lankarani KB. The changing epidemiology of viral hepatitis B in Iran. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16(4):403-406.
18. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:101-111.
19. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect* 2004; 132:1005-1022.
20. Tufenkeji H. Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa. *Vaccine* 2000 18;18 (Suppl 1):S65-67.
21. Erdoğan MS, Otkun M, Tatman-Otkun M, Akata F, Türe M. The epidemiology of hepatitis a virus infection in children, in Edirne, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 267-273.
22. Yapicioglu H, Alhan E, Yildizdas D, Yaman A, Bozdemir N. Prevalence of hepatitis A in children and adolescents in Adana, Turkey. *Indian Pediatr* 2002;39 (10):936-941.
23. Antaki N, Kebbewar MK. Hepatitis A seroprevalence rate in Syria. *Trop Doct* 2000; 30:99-101.
24. Al-Faleh FZ. Changing pattern of hepatitis viral infection in Saudi Arabia in the last two decades. *Ann Saudi Med* 2003; 23:367-371.
25. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, Qahtani M, Alotaibi B, Hajeer A, et al. Epidemiologic shift in the prevalence of Hepatitis A virus in Saudi Arabia: a case for

- routine Hepatitis A vaccination. *Vaccine* 2006; 24(27-28):5599-5603.
26. McMahon BJ, Williams J, Bulkow L, Snowball M, Wainwright R, Kennedy M, Krause D. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska Native children and Native and non-Native adults. *J Infect Dis* 1995 ;171:676-679.
27. Van Herck K, Van Damme P, Lievens M, Stoffel M. Hepatitis A vaccine: indirect evidence of immune memory 12 years after the primary course. *J Med Virol* 2004;72: 194-196.
28. Gouvea AF, De Moraes-Pinto MI, Ono E, Dinelli MI, Machado DM, Weckx LY, Succi RC. Immunogenicity and tolerability of hepatitis A vaccine in HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2005;41:544-548.
29. Saffar MJ, Mousa-Dost R, Mahdavi MR, Koosarian M. Seroepidemiology of hepatitis A virus infection among Sari thalassemic patients with chronic liver disease : Implication for HAV vaccination. *J Mazand Univ Med Sci* 2005;15:45-56.
30. Majda-Stanislawski E, Bednarek M, Kuydowicz J. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(6):571-574.
31. Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005 13;294:202-210.
32. Jacobs RJ, Greenberg DP, Koff RS, Saab S, and Meyerhoff AS. Regional variation in the cost effectiveness of childhood hepatitis A immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:904-914.
33. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Bruguera M, Salleras L, Plasència A. Impact and effectiveness of a mass hepatitis A vaccination programme of preadolescents seven years after introduction. *Vaccine* 2008;26:1737-1741.
34. Rosenthal P. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in children, adolescents, and adults. *Hepatology* 2003;37:44-51.
35. Ginsber GM, Slater PE, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide infant immunization programme against hepatitis A in an area of intermediate endemicity. *J Hepatol* 2001;34:92-99.
36. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20:992-1000.
37. Zali MR, Mohammad K, Noorbala AA, Noorimayer B, Shahraz S. Rate of hepatitis B seropositivity following mass vaccination in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2005;11(1-2):62-67.
38. Shamszad M, Farzadegan H. Hepatitis B related cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Iran. *J Iran Med Council* 1982;8:228-233.
39. Saffar MJ, Kosaryan M, Mohamad - Jafari H. Immunogenicity of low dose intradermal hepatitis B vaccine. *J Mazand Univ Med Sci* 2002;11(33):57-62 (Persian).
40. Saffar MJ, Saffar H, Khalilian AR. Long term immunological memory by hepatitis B vaccination in infancy: the case against

- Booster dose. *J Mazand Uni Med Sci* 2006;1:6-8.
41. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine -- do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003 ;10(1):1-6.
42. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years.
43. Saffar MJ, Rezai MS. Long-term antibody response and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Indian Pediatr* 2004; 41(12):1232-1237.
44. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005;366(9494): 1379-1384.
45. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson AJ. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23 (7):650-655.
46. Saffar MJ, Nikkhah M, Anvari M. An assay on durability of hepatitis B antibody in health services staff and the thalassemic patients, six year after vaccination in Sari 1999, is booster dose required? *J Mazand* 2001;11(32) 60-65 (Persian).
47. Expanded programme on immunization. Global advisory group-part 1. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67:11-50.
48. Saffar MJ, Jooyan AR, Mahdavi MR, Khalilian AR. Hepatitis B vaccination status in health-care workers. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:82-83.
49. Jain N, Yusuf H, Wortley PM, Euler GL, Walton S, Stokley S. Factors associated with receiving hepatitis B vaccination among high-risk adults in the United States: an analysis of the National Health Interview Survey, 2000. *Fam Med* 2004; 36:480- 486.