

کتاب جامع

# بهداشت عمومی

فصل ۹ / گفتار ۴ / دکتر حسین حاتمی

## اپیدمیولوژی و کنترل هیپاتیت‌های ویروسی

### فهرست مطالب

۱۱۴۱.....	اهداف درس
۱۱۴۱.....	کلیات
۱۱۴۲.....	سیر طبیعی هیپاتیت‌های ویروسی
۱۱۴۷.....	وضعیت هیپاتیت‌های ویروسی در ایران
۱۱۴۹.....	روند زمانی
۱۱۵۰.....	تأثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی
۱۱۵۰.....	تأثیر عوامل مساعدکننده
۱۱۵۱.....	حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری
۱۱۵۲.....	میزان حملات ثانویه
۱۱۵۲.....	منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت
۱۱۵۴.....	پیشگیری و کنترل
۱۱۵۴.....	پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم
۱۱۵۹.....	ایمنسازی علیه هیپاتیت‌های ویروسی
۱۱۵۹.....	مصون سازی فعال (واکسیناسیون)، علیه هیپاتیت A
۱۱۵۹.....	مصونسازی انفعالی (با ایمونوگلوبولین) علیه هیپاتیت A
۱۱۶۰.....	مصونسازی فعال علیه هیپاتیت B
۱۱۶۴.....	مصونسازی انفعالی، علیه هیپاتیت B
۱۱۶۶.....	اقدامات پیشگیرنده قبل از تولد
۱۱۶۶.....	منابع

## اپیدمیولوژی و کنترل هپاتیت‌های ویروسی

دکتر حسین حاتمی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### اهداف درس

انتظار می‌رود فراگیرنده، پس از گذراندن این درس، بتواند

- ویروس‌های عامل هپاتیت را طبقه بندی کند
- اهمیت بهداشتی هپاتیت‌های ویروسی را ذکر کند
- سیر طبیعی هپاتیت‌های ویروسی را ذکر کرده هپاتیت‌های با سیر مزمن را نام ببرد
- روند زمانی هپاتیت‌های ویروسی را بیان کند
- تاثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی بر شیوع، بروز، شدت و عوارض هپاتیت‌ها را توضیح دهد
- میزان حملات ثانویه و منابع و مخازن هپاتیت‌های ویروسی را ذکر کند
- پیشگیری اولیه در هپاتیت‌های ویروسی مختلف را شرح دهد
- علت عدم کارایی واکسن هپاتیت A در کشورهای در حال پیشرفت را توضیح دهد
- نحوه واکسیناسیون هپاتیت B و اهمیت آن را شرح دهد

### واژه‌های کلیدی

هپاتیت ویروسی، هپاتیت کلاسیک، هپاتیت غیر کلاسیک، سرطان کبد، کنترل، واکسیناسیون

### کلیات

هپاتیت‌های ویروسی یکی از پنج عامل عفونی مرگ زودرس انسان در سطح جهان بوده، همه ساله حداقل یک میلیون نفر از جمعیت جهان در اثر ابتلاء به این بیماری‌ها تلف می‌شوند. طی ۲ دهه آخر قرن بیستم پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه شناخت این ویروس‌ها، عوارض و عواقب بیماری، داروهای موثر در درمان و همچنین واکسن‌های بسیار موثری در پیشگیری از برخی از آن‌ها حاصل شده است. برخی از هپاتیت‌های حاد

ویروسی، بیماری خود محدود شونده‌ای هستند که با پاسخ التهابی و نکروزه کبد، مشخص می‌گردند. عوامل سببی هپاتیت‌های ویروسی را می‌توان به دو دسته کلاسیک و غیر کلاسیک، طبقه بندی کرد و بر این اساس ویروس‌های A، B، C، D و E را جزو عوامل قطعی مولد هپاتیت کلاسیک، ویروس‌های F، G و ... را جزو عوامل احتمالی و ویروس‌هایی را که معمولاً باعث گرفتاری سیستمیک می‌شوند و گاهی به کبد نیز دست اندازی می‌نمایند جزو ویروس‌های غیر کلاسیک، به حساب آورد و در مجموع عوامل ویروسی، غیر ویروسی و غیر عفونی مولد هپاتیت‌های حاد را می‌توان بشرح زیر طبقه بندی نمود:

### عوامل اصلی مولد هپاتیت‌های ویروسی کلاسیک

- ویروس هپاتیت A (HAV)
- ویروس هپاتیت B (HBV)
- ویروس هپاتیت دلتا یا D (HDV)
- ویروس هپاتیت C (HCV) عامل هپاتیت NANB منتقله از طریق خون
- ویروس هپاتیت E (HEV) عامل هپاتیت اپیدمیک NANB منتقله از طریق دهانی - مدفوعی.

### عوامل احتمالی مولد هپاتیت‌های ویروسی کلاسیک

- ویروس هپاتیت F (HFV)
- ویروس هپاتیت G (HGV)

### ویروس‌های مولد بیماری‌های سیستمیک همراه با هپاتیت

ویروس‌های تب زرد، ایشیتین بار (EBV)، سیتومگال (CMV)، هرپس، واریسلا زوستر، سرخک، سرخجه، کوکساکای B، آدنوویروس‌ها ...

### عوامل عفونی غیر ویروسی مولد هپاتیت حاد

سیفلیس، لپتوسپیروز، تب Q، پنوموکوک ...

### عوامل غیر عفونی مولد هپاتیت حاد

داروها (آسپیرین، استامینوفن، ایزونیاژید)  
توکسین‌ها (الکل، تتراکلرید کربن)  
آسیب‌های غیر اختصاصی (شوک، ایسکمی).

### سیر طبیعی هپاتیت‌های ویروسی

دوره نهفتگی هپاتیت A حدود ۱۵-۴۵ روز، هپاتیت B ۸۰-۳۰ روز، هپاتیت C ۵۰-۱۵ روز، هپاتیت E

۶۰-۱۵ روز و دوره نهفتگی هپاتیت D احتمالاً شبیه نوع B و وابسته به آن می‌باشد. شایان ذکر است که محدوده تعیین شده، مربوط به دوره نهفتگی بیماری هپاتیت، یعنی فاصله زمانی بین ورود ویروس به بدن تا بروز علائم بالینی است و از آنجا که در بیماری‌هایی نظیر هپاتیت‌های ویروسی، ایدز و . . . افراد آلوده معمولاً از مدت‌ها قبل از سپری شدن این دوره، قادر به انتشار عامل سببی، به دیگران می‌باشند عملاً لازم است به "دوره نهفتگی سرولوژیک" آنها که عبارتست از فاصله زمانی بین ورود عامل سببی به بدن تا مثبت شدن شاخص‌های سرولوژیک عفونت‌زایی (در هپاتیت B = HBsAg مثبت و در ایدز = ELISA مثبت) نیز توجه نماییم که در اینصورت دوره نهفتگی سرولوژیک هپاتیت B حدود ۳۰ روز و "دوره نهفتگی بیماری هپاتیت B" حدود ۸۰ روز می‌باشد و در این فاصله دو ماهه بین دوره‌های نهفتگی مزبور، که از نظر بهداشتی، حائز اهمیت زیادی است نیز توجه نماییم. ملاحظه می‌گردد که در اینصورت توجه و دقت بیشتری بر "عفونت‌زایی" می‌شود و در مواردی که لازم است واژه‌های "Infection" (عفونت) و "Disease" (بیماری) را درست به کار ببریم قادر خواهیم بود واژه دوره نهفتگی معمولی را برای "بیماری" و اصطلاح دوره نهفتگی سرولوژیک را برای "عفونت" استفاده کنیم.

در سیر طبیعی هپاتیت A شدت آن کمتر از نوع B و دوره آن نیز از دوره هپاتیت B کوتاهتر است. میزان عفونت بدون زردی، به بیماری همراه با زردی، در گزارش‌های مختلف، از ۱ به ۱۲ تا ۱ به ۳ متفاوت بوده ولی در مجموع، میزان عفونت‌های بدون زردی، در کودکان، خیلی بیشتر از بزرگسالان است و حتی در رده‌های سنی مختلف کودکان نیز از توزیع یکسانی برخوردار نمی‌باشد. به طوری که طی یکی از همه‌گیری‌های بیماری، نسبت موارد بدون علامت، در کودکان کمتر از سه ساله، ۸۴٪، در کودکان ۳-۴ ساله، ۵۰٪ و در کودکان ۵ ساله و بالاتر، حدود ۲۰٪ بوده است و از طرفی طی همه‌گیری دیگری که بین نظامیان یکی از کشورها حادث گردیده است فقط ۲۴-۳ درصد آنان فاقد علائم بالینی بوده‌اند. این بیماری باعث ایجاد حالت ناقلی مزمن، نمی‌شود و به بیماری مزمن نیز تبدیل نمی‌گردد. میزان مرگ ناشی از هپاتیت A بسیار کم و در حدود ۰/۵ درصد می‌باشد. شروع هپاتیت A ناگهانی و با علائم شبه آنفلوآنزا همراه با درد عضلانی، سردرد و حالت کسالت می‌باشد ولی این حالات در هپاتیت B و سایر هپاتیت‌های کلاسیک، نادرتر است. نوع کولستاتیک نیز مشخص می‌شود با زردی انسدادی و خارش بدن. ولی همانطور که قبلاً نیز اشاره شد حتی در صورت بروز این عوارض، هپاتیت A خود محدود شونده بوده و به سمت بیماری مزمن کبدی، پیشرفت نمی‌کند.

**سیر طبیعی هپاتیت B** حد حالت ثابتی ندارد و متغیر می‌باشد. ولی به طور کلی طولانی‌تر از هپاتیت A است و تظاهرات خارج کبدی نظیر کهیر و سایر بثورات پوستی، آرتریت و گلومرولونفریت و واسکولیت در رابطه با هپاتیت B شایعتر از هپاتیت A است. حدود ۹۵٪ این بیماران، کاملاً بهبود یافته و HBsAg آنها منفی می‌گردد. کمتر از ۱٪ آنها دچار هپاتیت برق آسا می‌شوند و عده زیادی از ۵٪ بقیه که HBsAg آنها مثبت باقیمانده است در عرض ۱۲-۶ ماه یا بیشتر HBsAg منفی و بقیه آنها دچار حالت ناقلی بدون علامت یا سایر اشکال بالینی هپاتیت مزمن می‌گردند. یادآور می‌شود که شروع آن نسبت به هپاتیت A تدریجی‌تر بوده بروز سندروم شبه بیماری سرم، با تب، بثورات پوستی و پلی آرتریت، در مرحله قبل از بروز زردی به نفع تشخیص هپاتیت B است.

در ۵-۱۰ درصد بالغین مبتلا به عفونت ناشی از ویروس هپاتیت B بدن قادر به زدودن HBsAg نمی‌باشد و لذا حالت ناقلی، ایجاد می‌شود. این بیماران اغلب دچار بیماری خفیف، بدون زردی و بدون علامت هستند و به همین دلیل است که اکثر ناقلین، سابقه‌ای از حمله هپاتیت حاد را ارائه نمی‌دهند. حدود ۱-۲/۰ درصد بالغین ساکن آمریکا ناقل مزمن می‌باشند و شیوع حالت ناقلی حتی در افراد در معرض خطر بالا مثل مردان همجنس باز (هموسکسوال) ۶٪، معتادان تزریقی ۷٪، هموفیلی‌ها ۷ درصد و بیماران دیالیزی ۱۵-۲ درصد، می‌باشد. بیشتر ناقلین مزمن، بدون علامت هستند و علائمی دال بر ضایعه کبدی ندارند. مبتلایان به هپاتیت ویروسی حاد با علامت، نسبت به افرادی که بدون علامت هستند کمتر دچار حالت ناقلی مزمن می‌شوند. در صورت منفی نشدن HBeAg سرم یا تداوم HBsAg به مدت بیش از ۶ ماه پس از عفونت حاد، باید پیشرفت بیماری به سمت حالت مزمن را در نظر گرفت.

**وجود حالت ناقلی مزمن HBsAg** باعث ایجاد سردرگمی در تشخیص هپاتیت حاد ویروسی می‌شود زیرا بیماران مبتلا به هپاتیت حاد ویروسی که HBsAg مثبت نیز می‌باشند ممکن است به عللی غیر از ویروس هپاتیت B دچار هپاتیت شده باشند و آنچه که منجر به مثبت شدن HBsAg آنان گردیده صرفاً حالت ناقلی مزمن آنان باشد. بیمارانی که در معرض خطر ابتلاء به هپاتیت B بوده‌اند ممکن است به همان دلایل بر احتمال بروز سایر هپاتیت‌ها از جمله هپاتیت دلتا و اضافه شدن این ویروس به حالت ناقلی مزمن هپاتیت B نیز افزوده شود که در چنین مواردی بررسی IgM anti-HBc مفید واقع می‌شود زیرا در صورتیکه عامل دیگری در یک فرد HBsAg مثبت، باعث ایجاد هپاتیت حاد شده باشد این آنتی بادی در سرم، یافت نمی‌گردد.

لازم به تاکید است که **سیر طبیعی** عفونت ناشی از ویروس هپاتیت B ارتباط مستقیمی با سن ابتلاء به این عفونت دارد، به طوری که **در بزرگسالان**، قریب ۹۰ درصد موارد آن به صورت حاد (بدون علائم بالینی، با علائم بالینی و برق آسا) و کمتر از ۱۰ درصد موارد آن ممکن است سیر مزمنی را طی کند. در حالیکه در **شیرخواران**، معمولاً بیش از ۹۰ درصد موارد هپاتیت B سیر مزمنی را در پیش می‌گیرد.

**سیر طبیعی هپاتیت D** تابع وضعیت ویروس هپاتیت B می‌باشد. این بیماری نوعی هپاتیت غیرمعمول است که لازمه وقوع آن مثبت بودن HBsAg می‌باشد. عامل دلتا یک ویروس ناقص RNA است که از HBsAg برای تکمیل پوشش پروتئینی خود استفاده می‌کند و بنابراین عفونت HDV صرفاً در بیمارانی رخ می‌دهد که HBsAg آنها مثبت است و یا هر دو ویروس به طور همزمان وارد بدن فرد HbsAg منفی می‌شوند.

**هپاتیت C** که یکی از بیماری‌های عفونی نوپدید به حساب می‌آید با شروع تدریجی و در ۸۰-۷۰ درصد موارد بدون ایکتر، تظاهر می‌نماید و در موارد با علامت، از شدت کمی برخوردار است ولی گاهی به حالت برق آسا، نیز تبدیل می‌شود. بیماری در ۵۰٪ موارد، به حالت مزمن و در اغلب موارد به صورت مزمن فعال، در می‌آید و دوره هپاتیت مزمن، به خوبی مشخص نمی‌باشد ولی در بسیاری از بیماران، بیش از ۳-۲ سال طول نمی‌کشد و پیش آگهی آن بهتر از هپاتیت B مزمن فعال است. در بعضی از مبتلایان به هپاتیت C بیماری از شدت کمی برخوردار بوده ممکن است خود به خود فروکش کند یا پس از یک یا چند سال، مجدداً شعله ور شود ولی در بعضی از بیماران می‌تواند باعث ایجاد حالت ناقلی شود و یا سیر پیشرونده‌ای داشته سرانجام به سیروز و نارسایی کبدی بیانجامد. شایان ذکر است که ناپدید شدن آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت C همیشه به معنی بهبودی بیماری و

عدم اِزمان آن نمی‌باشد و لذا ابزار مناسبی جهت بررسی سیر طبیعی بیماری نمی‌باشد. هپاتیت C هم به صورت تک گیر و هم به شکل همه‌گیر، تظاهر می‌نماید و ممکن است در جوامع شهری، شایعتر از روستاها باشد و در افراد بیش از ۳۵ ساله نیز شایعتر بوده است.

در مبتلایان به هپاتیت E، که یکی دیگر از بیماری‌های نوپدید است در اغلب موارد، علائم بالینی، عارض نمی‌شود و تنها اختلال گذرای در آزمون‌های فعالیت کبدی، یافت می‌گردد. ولی در موارد با علامت، نظیر سایر هپاتیت‌های ویروسی کلاسیک، باعث ایجاد علائم مقدماتی و سپس منجر به بروز یرقان می‌شود و در مجموع، به ازای هر بیمار مبتلا به هپاتیت بالینی، حدود ۱۰-۸ نفر دچار اختلال گذرای تست‌های فعالیت کبدی، می‌گردند. علائم همراه با زردی، در این بیماران نظیر هپاتیت‌های کلاسیک است ولی شیوع تب، آرترارژی و کولستاز در هپاتیت E افزونتر است. این نوع هپاتیت، خودمحدود شونده است و علائم بالینی و آزمایشگاهی آن معمولاً در عرض ۶ هفته بهبود می‌یابد. این بیماری نظیر هپاتیت A منجر به هپاتیت مزمن و یا حالت ناقلی مزمن نمی‌گردد ولی برخلاف سایر هپاتیت‌های ویروسی، در زنان باردار و مخصوصاً در سه ماهه سوّم حاملگی، در ۲۵-۲۰ درصد موارد، منجر به مرگ مادران، می‌گردد. یادآور می‌شود که میزان مرگ زنان باردار مبتلا به هپاتیت E طی اولین همه‌گیری و نوپیدی بیماری، در ایران (کرمانشاه)، حدود ۱۸٪، سقط جنین ۴٪، زایمان زودرس ۲۱٪ و مرده زایی ۱۱٪ بوده است.

### سیر برق آسا (فولمینانت) در هپاتیت‌های ویروسی

وفور هپاتیت فولمینانت نیز بستگی به عامل سببی آن دارد، به طوری که در نوع B و D بیشتر از سایر هپاتیت‌های حاد ویروسی، اتفاق می‌افتد و در بعضی از طغیان‌های هپاتیت D این رقم بین ۲۰-۲٪ گزارش شده است و یکی از ویژگی‌های هپاتیت E شیوع بیماری فولمینانت و مرگ و میر بالا در خانم‌های حامله است. این عارضه به عنوان شوم ترین تظاهر هپاتیت‌های ویروسی، معرفی گردیده و عبارتست از نارسایی شدید و حاد کبدی همراه با آنسفالوپاتی که حدود ۸ هفته بعد از شروع علائم با یرقان عارض می‌گردد و نارسایی دیررس کبدی عبارتست از نارسایی حاد و شدید کبدی که بین ۱۲-۸ هفته بعد از شروع علائم با یرقان، حادث می‌شود. در مجموع حدود ۷۵٪ هپاتیت‌های فولمینانت، در سیر هپاتیت‌های حاد ویروسی، ایجاد می‌شود که از آن میان، هپاتیت B در ۶۰-۳۰ درصد موارد، دخالت دارد. همچنین حدود ۴۰-۳۰ درصد موارد نارسایی برق آسای کبدی ناشی از HBV همراه با مثبت بودن ویروس دلتا و احتمالاً ناشی از وقوع توام هپاتیت B و دلتا می‌باشد ولی هپاتیت A از علل نادر هپاتیت فولمینانت است و کمتر از ۱-۰ درصد موارد، منجر به نارسایی کبدی می‌شود. هپاتیت C به تنهایی ایجاد هپاتیت فولمینانت نمی‌کند ولی در زمینه هپاتیت‌های دیگر مثل HBV می‌تواند بعنوان یک Cofactor در ایجاد نارسایی حاد کبدی عمل کند و هرچند نقش هپاتیت ویروسی G هنوز در دست بررسی است و بسیاری از پژوهشگران آن‌را جزو ویروس‌های عامل هپاتیت نمی‌دانند ولی شواهدی دال بر ارتباط هپاتیت فولمینانت و HGV در دست می‌باشد. یادآور می‌شود که نارسایی حاد کبدی در هر مرحله‌ای از سیر بیماری به طور زودرس یا دیررس ممکن است حادث شود.

ویروس هرپس سیمپلکس، CMV و واریسلا زوستر، منجر به عفونت‌های نسبتاً خوش خیمی در انسان می‌شوند ولی در زمینه نقص ایمنی، ممکن است نکروز کبد، افزایش چشمگیر آنزیم‌های کبدی و حتی مرگ ناشی از نارسایی کبد نیز ایجاد نمایند و لذا در افراد مبتلا به نقص ایمنی و هپاتیت فولمینانت، باید به جستجوی این ویروس‌ها نیز پرداخت.

## سیر مزمن در هپاتیت‌های ویروسی

ویروس‌های نوع A و E بیماری مزمن ایجاد نمی‌کنند. ناقلین ویروس G نیز به صورت مزمن از نظر کبدی دچار عارضه مهمی نمی‌شوند و به نظر نمی‌رسد این ویروس، علت مهمی برای هپاتیت مزمن ویروسی باشد و بنابراین مهمترین علل هپاتیت مزمن ویروسی، شامل HBV و HCV و پس از آنها HDV می‌باشد. این ویروس‌ها علاوه بر سیر مزمن، عواقب جدی دیگری نظیر بیماری مزمن کبدی، سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر نیز به بار می‌آورند.

در حال حاضر عفونت مزمن ناشی از ویروس هپاتیت B به عنوان مهمترین علت سیروز و یکی از علل مهم مرگ ناشی از کانسر، به حساب می‌آید و تخمین زده می‌شود که حدود ۵٪ مردم جهان، دچار حالت ناقلی مزمن HBV بوده و کارسینوم هپاتوسلولر حاصله از جمله تومورهای شایع متعاقب این ویروس در جهان می‌باشد. عفونت مزمن ناشی از HCV با احتمال خطر بالایی برای کانسر کبدی همراه است.

در مجموع، هپاتیت B شایعترین عفونت ویروسی مزمن شناخته شده بشر می‌باشد و پیش بینی می‌شود که از ۳۵۰ میلیون ناقل HBV در سطح جهان، ۴۰ میلیون نفر به علت سیروز کبدی و ۶۰ میلیون نفر به علت هپاتوسلولر کارسینوما فوت می‌نمایند. در کشورهای غربی از جمله آمریکا، HBV، علت ۲۵ درصد از هپاتیت‌های مزمن محسوب می‌شود در حالی که در ایران ۸۰-۷۰ درصد از هپاتیت‌های مزمن توسط این ویروس ایجاد می‌گردد. به همین علت HBV به تنهایی مهمترین عامل بیماری کبدی و اصلی ترین علت مرگ و میر ناشی از این بیماری در ایران محسوب می‌شود.

**هپاتیت مزمن نوع B** معمولاً بیماری خفیف و اکثراً بدون علامتی است. به نحوی که ۵۰ درصد بیماران بدون علائم مهم قبلی برای اولین بار با بیماری پیشرفته کبدی، آسیت، طحال بزرگ و یا خونریزی از واریس مری مراجعه می‌کنند و سابقه‌ای از یرقان قبلی و بیماری کبدی ندارند. بیش از ۹۰ درصد افراد جوان و سالمی که به هپاتیت حاد نوع B مبتلا می‌شوند به خصوص وقتی بیماری شدید باشد بهبودی کامل یافته و بدن آنها از وجود ویروس، پاک می‌شود. بدن این افراد پاسخ ایمنی مناسبی نسبت به عفونت ناشی از HBV داده و سپس سیستم ایمنی آنها سلول‌های کبدی مبتلا را از بین می‌برند و ویروس دفع می‌شود.

به طور کلی افرادی که پس از عفونت با این ویروس پاسخ ایمنی نداشته باشند بیماری خفیف و یا بدون علامتی دارند و ویروس به طور کامل از سلول‌های کبدی آنها دفع نمی‌شود و در نتیجه مبتلا به هپاتیت مزمن می‌شوند. مثلاً نوزادان متولد شده از مادران HBeAg مثبت، پس از آلودگی با این ویروس در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد نمی‌توانند ویروس را دفع کنند و مبتلا به هپاتیت مزمن نوع B می‌شوند. در ابتدا آن را تحمل نموده (Immune Tolerance) و با وجود HBV-DNA مثبت در خون، آنزیم‌های کبدی و بیوپسی کبد نزدیک به

طبیعی دارند ولی در سنین بلوغ، آنزیم‌های کبدی بالا رفته و سیستم ایمنی تلاش می‌کند کبد را از وجود ویروس پاک نماید (Immune clearance) در نتیجه ممکن است هپاتیت مزمن و نهایتاً سیروز کبدی و یا هپاتوسلولر کارسینوم در سنین بالاتر بوجود آید. بیماران مبتلا به لوسمی، نارسایی کلیوی، ایدز، دریافت کنندگان پیوند عضو و همچنین مصرف کنندگان داروهای مهار کننده سیستم ایمنی پس از تماس و عفونت با HBV احتمال ابتلای بیشتری به هپاتیت مزمن نوع B دارند.

## وضعیت هپاتیت‌های ویروسی در ایران

### هپاتیت A

یکی از شایع ترین بیماری‌های عفونی در کشورهای در حال پیشرفت است. به نحوی که تقریباً اکثر کودکان در این کشورها تا سن ده سالگی به این بیماری مبتلا گردیده و در مقابل آن مصون می‌شوند. در حالیکه اغلب افراد بزرگسال جوامع اروپای غربی و آمریکای شمالی که از وضعیت بهداشتی خوبی برخوردارند علیه این ویروس فاقد آنتی بادی می‌باشند و لذا بخش قابل توجهی از جمعیت این کشورها در صورت تماس، مستعد ابتلاء به این بیماری هستند. بررسی‌های سرواپیدمیولوژیک به عمل آمده در ایران در سال ۱۳۷۲ نشان داده است که بیش از ۹۰ درصد ایرانیان با سن بالاتر از ۲۵ سال و بیش از ۹۵ درصد ایرانی‌های با سن بالاتر از ۳۵ سال در سرم خود دارای آنتی بادی IgG بر علیه هپاتیت A می‌باشند. بنابراین بیشترین موارد عفونت ناشی از ویروس هپاتیت A در سطح کشور، در سنین کودکی و نوجوانی اتفاق می‌افتد و این پدیده در بالغین، کمتر دیده می‌شود ولی نظیر کشورهای صنعتی، به تدریج که آب آشامیدنی سالم و دفع بهداشتی زباله و فاضلاب در کشورها فراهم گردد سن ابتلاء به این بیماری بالاتر می‌رود و در این صورت ممکن است واکسیناسیون علیه آن در آینده ضرورت پیدا کند.

### هپاتیت B

ابتلاء به این هپاتیت در بیش از دو میلیارد نفر از مردم جهان اتفاق افتاده است و هم اکنون در سطح جهان بیش از سیصد و پنجاه میلیون نفر ناقل این ویروس هستند که اکثر آنها در آسیای جنوب شرقی و آفریقا زندگی می‌کنند. ناقلین ویروس، منبع اصلی انتشار آن در جامعه بوده و هر سال حداقل هشتصد هزار نفر در اثر ابتلاء به این بیماری و عوارض ناشی از آن در سطح جهان تلف می‌شوند. در کشور ایران به طور متوسط ۳-۲ درصد مردم، ناقل ویروس هستند ولی میزان شیوع آن در استان‌های مختلف، متفاوت است مثلاً در بعضی از مطالعات، در استان فارس ۱/۷ درصد و در سیستان و بلوچستان به بیش از ۵ درصد می‌رسد.

بر اساس یک مطالعه که بر روی ۲۵۰۰۰۰ نفر داوطلب در تهران صورت گرفته است مشخص گردیده که ۳/۶ درصد از مردان و ۱/۶ درصد از زنان تهرانی، ناقل HBsAg می‌باشند. ضمناً ۳۷ درصد از این خون دهندگان داوطلب، آنتی بادی HBcAb را نیز در خون خود داشته‌اند و این آمار نشان دهنده این واقعیت است که حدود ۴۰ درصد از افراد جامعه ما با این ویروس تماس داشته و عفونت را کسب نموده ولی فقط ۳-۲ درصد آنها

ناقل آنتی ژن، باقی مانده‌اند. بررسی میزان شیوع عوامل خطر در ابتلاء به HBV در ایران نشان داده است که انتقال از مادر به فرزند، احتمالاً مهمترین روش انتقال در ایران است چون مادران حدود ۵۰ درصد افراد آنتی ژن مثبت، به طور همزمان HBsAg مثبت داشته‌اند.

طی مطالعه‌ای که در مبتلایان به بیماری‌های مقاربتی، در تبریز انجام گردیده، مشخص شده است که میزان شیوع مثبت بودن HBsAg در این افراد، به مراتب بیشتر از افراد کنترل بوده است. به طوری که شیوع HBsAg مثبت در این بیماران ۱۶/۳٪ بوده که در مقایسه با گروه کنترل (۲٪) دارای اختلاف معنی داری بوده است. میزان شیوع آن در افراد مذکور بیش از افراد مونث (به ترتیب ۱۷/۲٪ و ۱۳٪)، همچنین شیوع مثبت بودن این آنتی ژن، در مبتلایان به سیفیلیس، نسبت به سوزاک بالاتر بوده است (۱۸/۶٪ در زمینه سیفیلیس و ۱۱/۴٪ در افراد مبتلا به سوزاک).

بیماران ایرانی مبتلا به سیروز کبدی ۸۴ درصد دارای HbCAb و ۵۱ درصد دارای HBsAg در سرم خود بوده‌اند. همچنین ۷۲ درصد از مبتلایان به کارسینوم سلول‌های کبدی، دارای HbCAb و ۴۶ درصد دارای HBsAg در سرم خود بوده‌اند. و بر این اساس، HBV شایع ترین علت هپاتیت حاد و مزمن در بالغین و شایع ترین علت سیروز کبدی و هپاتوسلولر کارسینوما کبدی در ایران محسوب می‌شود.

## هپاتیت D

در سطح جهان بیش از ۱۵ میلیون نفر از مبتلایان به HBV عفونت ناشی از ویروس دلتا را نیز کسب کرده‌اند. هپاتیت دلتا از نقاط مختلف دنیا گزارش گردیده است ولی میزان انتشار آن یکسان نمی‌باشد. این عفونت در دماغه بالکان، شرق مدیترانه و خاور میانه، بعضی از کشورهای شمال آفریقا، آمازون و بعضی از جزایر پاسیفیک، به صورت آندمیک وجود دارد ولی در مناطق دیگر نظیر شمال و مرکز اروپا، آمریکا و استرالیا پدیده نسبتاً جدیدی به حساب می‌آید و بیشتر در بین معتادان تزریقی و نیز در شرکای جنسی آنها یافت می‌شود و علیرغم شیوع عفونت ناشی از ویروس هپاتیت B در ژاپن، سنگاپور و فیلیپین، اضافه شدن عفونت ناشی از ویروس دلتا به هپاتیت B در این مناطق، نادر می‌باشد.

هپاتیت دلتا در ایران نیز شایع است و ۱۴٪-۳٪ از ناقلین سالم HBsAg و نزدیک به ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به سیروز کبدی در ایران، واجد آنتی بادی ضد این ویروس نیز می‌باشند.

## هپاتیت C

در سطح جهان نزدیک به یکصد میلیون نفر ناقل هپاتیت C هستند و این ویروس مهمترین علت سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولر در ژاپن و آمریکا محسوب گردیده و مهمترین دلیل برای پیوند کبد در آمریکا است. در ایران به مراتب کمتر از نوع B دیده می‌شود به طوری که فقط ۰/۳ درصد از خون دهنندگان داوطلب تهرانی (در مقایسه با ۴ درصد مصری و ۲/۲ درصد ژاپنی و ۱/۴ درصد آفریقایی) و کمتر از ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن و یا سیروز کبدی در سرم خود، واجد آنتی بادی ضد HCV هستند. بالاترین میزان شیوع عفونت HCV در اهداکنندگان خون در استان سیستان و بلوچستان ۱/۵ درصد و

کمترین آن در استان فارس ۰/۲ درصد گزارش گردیده است.

با وجود این هپاتیت نوع C هم اکنون مهمترین و شایع ترین علت هپاتیت مزمن و سیروز کبدی نزد بیماران ایرانی مبتلا به هموفیلی، تالاسمی و نارسایی کلیه (همودیالیز) محسوب می‌شود. طی مطالعه‌ای که در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی در ۲ مرکز درمانی در تهران صورت گرفته است مشخص گردیده که ۲۱٪ آنان از نظر آنتی بادی HCV مثبت بوده‌اند. ضمناً مطالعه مشابهی در زاهدان صورت گرفته که رقم ۱۵٪ را به دست آورده‌اند. همچنین طی یک فقره بررسی در مرکز بازپروری پیرینو شیراز، مشخص شده است که شیوع Anti-HCV در سرم این افراد ۸۰٪ می‌باشد و با سن زندانیان، مدت زمان زندانی شدن و خالکوبی، ارتباط داشته است.

طی مطالعه‌ای که در یکی از زندان‌های همدان، انجام شده است مشخص گردیده که: از ۴۷۹ مورد بررسی شده، ۱۹۹ مورد (۴۱/۵٪) معتاد تزریقی و ۲۸۰ مورد (۵۸/۸٪) سابقه اعتیاد خوراکی و استنشاقی داشته‌اند. از کل موارد نمونه گیری شده ۱۳۲ مورد، (۲۷/۵٪ anti-HCV) مثبت، ۵ مورد HIV مثبت و ۶ مورد HBsAg مثبت بوده‌اند. ضمناً ۶۱/۸ درصد موارد HCV مثبت‌ها معتاد تزریقی و ۳۸/۱٪ آنان، معتاد استنشاقی بوده‌اند.

## هپاتیت E

شیوع این ویروس با بررسی سرواپیدمیولوژی در کشورهای در حال توسعه بین ۱۰ تا ۳۵ درصد گزارش گردیده است ولی در برخی گزارش‌ها به عنوان شایع ترین نوع هپاتیت حاد تک گیر (Sporadic) در بالغین کشورهای در حال پیشرفت، مورد توجه قرار گرفته است. ویروس نوع E به عنوان عامل اپیدمی ناشی از آلودگی آب آشامیدنی با فاضلاب در این کشورها شناخته شده است. در کشور ایران نیز تاکنون اپیدمی بیماری از غرب کشور و اصفهان گزارش گردیده است که مهمترین آن اپیدمی این ویروس در شهر کرمانشاه، در سال ۱۳۷۰ به عنوان اولین همه‌گیری بیماری در ایران می‌باشد. میزان ابتلاء در کشورهای غربی بسیار پایین است مثلاً حدود ۲ درصد از خون دهنندگان داوطلب آمریکایی، واجد آنتی بادی ضد این ویروس هستند.

## هپاتیت G

در کشورهای غربی، حدود ۱/۵ درصد اهداکنندگان خون و ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت C، عفونت ناشی از ویروس G را نشان می‌دهند ولی تا زمان تالیف این گفتار (اواخر سال ۱۳۸۴) در ایران تاکنون هیچ نوع بررسی از میزان شیوع این ویروس به عمل نیامده است.

## روند زمانی

هپاتیت A در تمام فصول سال عارض می‌شود ولی در اواخر پاییز و اوائل زمستان از شیوع بیشتری برخوردار است هرچند در مناطق گرمسیری، الگوی فصلی واضحی وجود ندارد. لازم به ذکر است که قبلاً در بعضی از کشورهای پیشرفته با شرایط اقلیمی معتدله، نظیر ژاپن، آمریکا و دانمارک، موج شیوع بیماری هر ۱۰-۵

سال به اوج می رسیده است. از طرفی روند زمانی خاصی برای هیپاتیت B و C و D و G ذکر نشده است و با هیچیک از فصول سال نیز ارتباط خاصی نداشته و در هر زمانی ممکن است عارض شوند.

در مورد همه‌گیری هیپاتیت E از سال ۱۹۵۵ که همه‌گیری وسیعی در هندوستان رخ داده است تا کنون نظم خاصی که حاکی از دوره‌ای بودن روند بیماری طی همه‌گیری‌های بعدی باشد به اثبات نرسیده است ولی همه‌گیری‌های ثبت شده، معمولاً در فصل بارندگی، یا بعد از به راه افتادن سیل، به وقوع، پیوسته و همه‌گیری بیماری در ایران (کرمانشاه و فریدون شهر اصفهان) نیز در اواخر زمستان ۱۳۶۹ حادث گردیده است.

### تاثیر سن، جنس، شغل و موقعیت اجتماعی

در نقاطی که از وضع بهداشتی خوبی برخوردار نیستند، آنتی گُر هیپاتیت A در سنین پایین تری در خون، قابل اندازه گیری است زیرا اکثراً در این سنین به هیپاتیت بدون علامت، مبتلا شده و در مقابل آن مصون می‌گردند و آنتی بادی IgG به مدت چند سال در خون آن‌ها باقی می‌ماند. بر طبق مطالعات انجام شده در چنین مناطقی بیش از ۹۰٪ بالغین، دارای آنتی کر مزبور، در خون خود می‌باشند در حالیکه در بعضی از کشورهای پیشرفته، میزان آن بالغ بر ۲۰٪ برآورد شده است.

هر دو جنس، به یک نسبت، مبتلا می‌شوند مگر به دلایل شغلی نظیر کارگری فاضلاب و امثال آن و در مردان همجنس باز، که شیوع آن بیشتر است. به عبارت دیگر در ممالکی که بی بند و باری‌های جنسی، رایج است هیپاتیت A در مردان همجنس باز و مخصوصاً در مقاربت کنندگان دهانی - مقعدی شایع است. در حالیکه در هیپاتیت B وضع به گونه دیگری است به طوری که در کشورهای در حال پیشرفت، در اغلب موارد از طریق مادر به کودک و در حین زایمان، منتقل می‌شود ولی در کشورهای صنعتی، عمدتاً در بزرگسالان و از طریق تماس جنسی یا تزریقات آلوده، انتقال می‌یابد. ضمناً سن موقع ابتلاء، تاثیر واضحی بر سیر بعدی ویروس در بدن انسان، اعمال می‌کند و نه تنها شیوع آن در مردان، بیشتر است بلکه عوارضی نظیر کارسینوم هیپاتوسلولر و حالت ناقلی نیز در این جنس، از شیوع بیشتری برخوردار می‌باشد و در ارتباط با هیپاتیت C و احتمالاً نوع G از آنجا که بیماری در اغلب موارد سیر بدون علامت و مزمنی به خود می‌گیرد و فاصله بین شروع عفونت تا عوارض خطیر بیماری نیز به چندین سال می‌رسد بنابراین در افراد بزرگسال، بیش از کودکان با این بیماری مواجه می‌شویم و بالاخره در مورد هیپاتیت E مطالعات سرواپیدمیولوژیک در مناطق آندمیک هیپاتیت E حاکی از آنست که این بیماری اساساً در سنین بعد از ده سالگی، رخ می‌دهد. مثلاً در یکی از نقاط هندوستان (pune) شیوع آنتی بادی مثبت در دهه اول زندگی، کمتر از ۵ درصد و در دهه‌های سوم تا چهارم، بالغ بر ۴۰-۳۰ درصد بوده است. ضمناً طی مطالعه‌ای در سومالی، میزان بروز عفونت در کودکان ۴-۱۵ ساله ۵ درصد، ۱۵-۵ ساله، ۱۳ درصد و در سنین بالا تر، بالغ بر ۲۰ درصد بوده و نسبت مذکر به مونث، ۱/۵ گزارش گردیده است و طی اولین همه‌گیری بیماری در ایران (کرمانشاه) حدود ۹۵٪ بیماران در سنین ۱۵-۳۹ سالگی بوده و نسبت مذکر به مونث، ۰/۶ (به ترتیب ۳۸٪ و ۶۲٪) ذکر شده است.

### تاثیر عوامل مساعدکننده

از آنجا که هیپاتیت A، عمدتاً از طریق تماس مدفوعی - دهانی، انتقال می‌یابد عواملی نظیر وضعیت

نامطلوب بهداشتی، ازدحام جمعیت و امثال اینها زمینه را جهت انتشار هرچه سریعتر آن، فراهم مینماید. برای ابتلاء به هپاتیت B نیازی به عامل مساعد کننده خاصی نمی‌باشد و تمامی افرادی که قبلاً مبتلا نشده و یا واکسینه نگردیده‌اند وقتی در معرض تماس موثر با ویروس، قرار گیرند ممکن است مبتلا گردند. هرچند در رابطه با بعضی از مشاغل و به دلیل ارتباط بیشتر با مواد آلوده، بر احتمال بروز بیماری، افزوده می‌گردد. هپاتیت C در یکی از کشورهای بزرگ صنعتی مسئول ۲۰-۴۰ درصد موارد هپاتیت حاد ویروسی، بوده افراد در معرض خطر، شامل معتادان تزریقی، کارکنان حرفه‌های پزشکی و سایر مشاغلی که به اقتضای موقعیت شغلی، با خون و فرآورده‌های خونی در تماس هستند و بیمارانی که تحت دیالیز می‌باشند با شیوع بیشتری مبتلا شده‌اند. هرچند حدود ۴۰٪ بیماران، فاقد چنین زمینه‌هایی بوده‌اند.

### حساسیت و مقاومت در مقابل بیماری

در مناطق بومی هپاتیت A به دلیل ابتلاء قبلی و مصونیت ناشی از آن، کسانی که دوران کودکی را پشت سر گذاشته‌اند در مقابل ابتلاء به عفونت یا بیماری، مصون می‌باشند ولی کودکان کم سن، کاملاً حساسند و اکثراً به شکل تحت بالینی بیماری، مبتلا می‌شوند و به خیل مصونیت یافتگان، می‌پیوندند.

حساسیت نسبت به هپاتیت B عمومیت دارد ولی بیماری، معمولاً در کودکان از شدت کمتری برخوردار است و اغلب به صورت بدون زردی، تظاهر می‌نماید و در شیرخواران، ترجیحاً به شکل بدون علامت بالینی، ظاهر می‌شود. ضمناً HBsAb در ۸۰-۹۰ درصد افرادی که دچار هپاتیت B شده‌اند در دوره نقاهت بیماری، ظاهر می‌شود و باعث ایجاد مصونیت نسبی یا مطلق می‌گردد. همچنین در صورت عدم وجود HBsAb و به صرف وجود HBeAb و HBeAb ممکن است تا حدودی مصونیت وجود داشته باشد و ایمنی سلولی نیز موثر می‌باشد.

البته در موارد استثنایی در بیمارانی که واجد این آنتی بادی هستند نیز عفونت مجدد ناشی از HBV گزارش گردیده و نیز در برخی از بیماران، علیرغم وجود آنتی بادی بر علیه یک ساب تایپ ویروس، ابتلاء به ساب تایپ دیگر هم مشاهده شده است. همچنین طی مطالعه‌ای که بر روی شامپانزه، صورت گرفته است مشخص شده است که در صورتی که تعداد زیادی ویروس وارد بدن شود باعث ایجاد عفونت مجدد خواهد شد ولی به هر حال عفونت مجدد با ویروس هپاتیت B در تعقیب مصونیت ناشی از عفونت اولیه، غیر معمول می‌باشد. ضمناً حساسیت در مقابل هپاتیت C عمومیت دارد ولی میزان مصونیت بعد از بروز عفونت مشخص نمی‌باشد.

میزان حساسیت نسبت به هپاتیت E مشخص نمی‌باشد ولی تخمین زده می‌شود قابلیت انتقال آن به سایر اعضاء خانواده، در حد پایینی قرار داشته باشد. البته طبق مطالعه‌ای که در کشمیر، صورت گرفته است میزان موارد ثانویه هپاتیت E در تماس یافتگان خانوادگی بر اساس تغییرات تست‌های فعالیت کبدی، در حدود ۲۰٪ بوده و حال آنکه موارد ثانویه همراه با علائم بالینی، خیلی کمتر از این رقم گزارش شده است.

ایمنی ناشی از این بیماری به نظر می‌رسد طولی‌المدت و شاید مادام‌العمر باشد و حملات مجدد آن تا کنون گزارش نشده و بیشترین موارد آن طی همه‌گیری‌های مختلف و از جمله در ایران، در گروه سنی ۱۵-۳۹

ساله، حادث گردیده است که خود می‌تواند حاکی از بروز موارد بدون علامت در کودکان و مصونیت مادام‌العمر ناشی از ابتلاء قبلی در سالمندان باشد ولی واقعیت اینست که این موضوع از نظر آزمایشگاهی، به اثبات نرسیده است و آنچه که تاکنون بدون توجیه، مانده است وقوع اپیدمی‌های بزرگ ناشی از آن در بین افراد جوان در مناطق جغرافیایی است که سایر ویروس‌های روده‌ای، شدیداً آندمیک هستند و اغلب افراد جامعه در سنین کودکی، آلوده می‌گردند.

### میزان حملات ثانویه

هیپاتیت A در تماس‌های خانوادگی، در ۲۴٪ موارد، در مهد کودک‌ها در ۱۸٪ موارد و در افراد هموسکسوال، در ۱۱ درصد موارد، طی مسافرت به مناطق آندمیک در ۴٪ موارد و در بین معتادان تزریقی در ۲٪ موارد، انتقال می‌یابد ولی هیپاتیت B وضعیت ثابتی ندارد و بستگی به راه ورود ویروس به بدن دارد. ضمناً احتمال انتقال هیپاتیت C طی تماس‌های خانوادگی، کمتر از هیپاتیت B بوده و از آنجاکه تعداد ویروس هیپاتیت E که از طریق مدفوع، دفع می‌شود کمتر از ویروس هیپاتیت A است، انتشار ثانویه این ویروس نیز نادرتر می‌باشد. این ویروس از اواخر دوره نهفتگی تا یک هفته بعد از شروع بیماری، از طریق مدفوع، دفع می‌گردد.

### منابع و مخازن، نحوه انتقال بیماری و دوره قابلیت سرایت

از آنجا که هیپاتیت A هرگز مزمن نمی‌شود و ناقل مزمن نیز ایجاد نمی‌کند و از طرفی معمولاً میزبان اصلی آن انسان‌ها هستند، لذا مخزن بیماری نیز انسان‌ها و مخصوصاً افراد بدون علامت بالینی و بیمارانی که در مرحله قبل از بروز علائم بالینی، قرار دارند می‌باشند. البته شامپانزه و بعضی از نخستی‌های دیگر نیز ندرتاً مخزن عفونت واقع می‌شوند و در مجموع، حدود یک هفته بعد از بروز ایکنتر می‌توان افراد مبتلا به هیپاتیت A را غیرمصری، فرض کرد. راه‌های انتقال عبارتست از :

- ۱) از طریق آب آلوده
- ۲) غذای آلوده، شیر آلوده
- ۳) صدف خوراکی (در روستاهای ایران، بچه ماهی خام)
- ۴) تماس خیلی نزدیک با بیماران، مخصوصاً در اواخر دوره نهفتگی و قبل از بروز علائم، یا با مبتلایان بدون علائم بالینی واضح، البته انتقال از این طریق خیلی نادر است
- ۵) از طریق تماس جنسی، به طوری که در افراد هموسکسوال، شیوع HAAb مثبت خیلی بیشتر است
- ۶) انتقال از طریق خون که اگر هم صورت بگیرد بسیار نادر می‌باشد
- ۷) احتمال انتقال ویروس از مادران بارداری که طی سه ماهه سوم حاملگی، دچار این بیماری می‌شوند به نوزادان آنها در حد پایینی قرار دارد و از آنجا که عفونت احتمالی نوزادان، فاقد علائم بالینی است اینگونه موارد، معمولاً با رویداد ثانویه بیماری در کارکنان بیمارستان و سایر کسانی که با شیرخواران، در تماس بوده‌اند، کشف می‌گردد. ویروس معمولاً حدود ۴-۲ هفته از طریق مدفوع، دفع می‌شود ولی ندرتاً این دوره ممکن است به ۴۰ هفته نیز برسد.

شایان ذکر است که یافتن آنتی ژن ویروس هپاتیت A یا HAV RNA در مدفوع انسان، به مفهوم عفونت‌زایی انسان، نمی‌باشد. زیرا این بررسی‌ها ممکن است تنها نشان دهنده ویروس ناقص یا اجزاء آن باشد. انسان، مخزن هپاتیت B است. شامپانزه‌ها نیز نسبت به این ویروس حساسند، اما تا کنون هیچ حیوانی در طبیعت بعنوان مخزن شناسایی نگردیده است. هپادنا ویروس‌های مشابه را در موش خرما (Woodchucks)، اردک‌ها و حیوانات دیگر، شناسایی کرده‌اند، اما هیچکدام از این ویروس‌ها در انسان موجب بیماری نمی‌شود. بررسی نخستین‌های غیر انسان، نظیر شامپانزه، ژیبون، اورانگ اوتان، میمون‌های سبز آفریقایی و برخی دیگر از میمون‌های دنیای قدیم و جدیدی که در اسارت انسان به سر می‌برده‌اند نشان دهنده وجود عفونت ناشی از ویروس هپاتیت B در این حیوانات، بوده ولی مشخص نشده است که عفونت مورد بحث، در زندگی آزاد و طبیعی آنها حاصل شده و یا در رابطه با اسارت و طی تماس با انسان و علاوه بر اینها عفونت تجربی، در شامپانزه، ایجاد شده و علائمی نظیر هپاتیت انسانی، بروز نموده است ولی همانطور که قبلاً نیز ذکر شد نقش مخزنی این موجودات در طبیعت و اینکه آیا دخالتی در دوام و بقای ویروس در خارج از بدن انسان‌های ناقل و بیمار، دارند یا خیر مشخص نشده است.

گرچه خون و فراورده‌های آن، شناخته شده ترین منابع ویروس می‌باشند ولی ویروس را در مدفوع، ادرار، صفرا، عرق، اشک، بزاق، سمن، شیر، ترشحات واژن، مایع نخاعی، مایع مفصلی و خون بند ناف نیز می‌توان یافت. در مطالعات تجربی، عملاً تنها سرم، بزاق و منی، عفونت‌زا واقع شده است. مهمترین طرق انتقال هپاتیت B عبارت است از:

- ۱) شایعترین راه انتقال ویروس، از طریق تزریقات می‌باشد
  - ۲) از طریق دستگاه گوارش در مواردی که تعداد زیادی ویروس خورده شود
  - ۳) از طریق مقاربت
  - ۴) از طریق جفت
  - ۵) تماس خیلی نزدیک (مثلاً تماس مادر و نوزاد)
  - ۶) به علت وجود ویروس عفونت‌زا در بزاق مبتلایان به هپاتیت B امکان انتقال آن از طریق گاز گرفتن افراد سالم نیز وجود دارد و گزارشی هم در این مورد ارائه گردیده است
- انسان، مخزن ویروس C می‌باشد ولی انتقال تجربی به شامپانزه نیز امکانپذیر است این بیماری از یک یا چند هفته قبل از شروع اولین علائم، تا مرحله حاد و طی دوره مزمن، مسری است و از طرفی حساسیت نسبت به آن عمومیت دارد و میزان مصونیت بعد از ابتلاء، مشخص نمی‌باشد. همچنین حملات مکرر هپاتیت C نیز گزارش شده است ولی معلوم نیست حملات بعدی، مربوط به همان ویروس و باقی ماندن آن در بدن بوده و یا بوسیله ویروس‌های دیگری ایجاد شده است.
- همانطور که قبلاً نیز اشاره شد هپاتیت C شایعترین هپاتیت بعد از انتقال خون است و در گذشته‌ای نه چندان دور، از هر یکهزار نفری که خون دریافت می‌نمودند ۱۰-۵ نفر، مبتلا می‌شدند. این ویروس از طریق خون کامل، Packed cell، پلاکت، پلاسما و مخصوصاً فاکتورهای انعقادی، انتقال می‌یابد.

هیپاتیت C نظیر هیپاتیت B از طریق تلقیح ویروس به بدن بوسیله سرسوزن و سرنگ آلوده، مخصوصاً در بین معتادان تزریقی، منتقل می‌شود و در تماس یافتگان خانوادگی با افرادی که قبلاً مبتلا بوده‌اند نیز به اثبات رسیده است.

شواهد اپیدمیولوژیک، حاکی از آنست که ویروس هیپاتیت C از طریق تماس جنسی نیز منتقل می‌شود و علاوه بر شیوع روزافزون هیپاتیت C حاد در بین مردان همجنس باز و مقاربت کنندگان با جنس مخالف (هتروسکسوال) واجد شرکاء جنسی متعدد، از طریق بررسی‌های سرولوژیک در یکی از کلینیک‌های ادراری - تناسلی، نیز این موضوع به اثبات رسیده است به طوری که طی بررسی سرم ۱۰۴۶ نفر از مراجعه کنندگان به این کلینیک، میزان مثبت بودن آنتی بادی ضد ویروس C در سرم افراد هموسکسوال، نسبت به افراد هتروسکسوال، حدود ۷ برابر بیشتر بوده و ارتباط معنی داری هم بین میزان موارد مثبت از نظر آنتی بادی ضد ویروس هیپاتیت C و آنتی بادی ضد HIV وجود داشته است. این بیماری از طریق پیوند عضو نیز منتقل می‌شود و در زمینه AIDS نیز بر میزان بروز آن افزوده می‌گردد و از طرفی در تمامی موارد سرکوب سیستم ایمنی، ممکن است آنتی کر anti-HCV در حد قابل کشفی افزایش نیابد و عفونت حاصله نیز تشخیص داده نشود مگر با توسل به تست HCV RNA (PCR).

اپیدمیولوژی هیپاتیت E، حاکی از آن است که منبع عفونت را مدفوع انسان یا حیوانات، تشکیل می‌دهد طی یکی از همه‌گیری‌های بیماری حدود ۲۳ گونه از جوندگان منطقه را تا شعاع یک کیلومتری روستای آلوده، مورد بررسی قرار داده در ۵ گونه از آن‌ها ویرمی ناشی از ویروس هیپاتیت E را به اثبات رسانده‌اند. به طور کلی از آنجا که قبلاً تست سرولوژیک اختصاصی، جهت تشخیص هیپاتیت E در دست نبوده است اطلاع چندانی در مورد اکولوژی آن و احتمال وجود میزبان‌های واسط، وجود نداشته ولی وقوع اپیدمی‌هایی از بیماری در اردوگاه‌های آوارگان که انسان و حیوانات در کنار هم زندگی می‌نموده و سطح بهداشت در حد پایینی قرار داشته است این تصور را به وجود آورده که احتمالاً ویروس، دارای مخزنی در طبیعت می‌باشد. دوره قابلیت سرایت بیماری، مشخص نیست ولی ممکن است نظیر هیپاتیت A باشد.

## پیشگیری و کنترل

### پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم

رعایت بهداشت فردی و تامین بهداشت عمومی، از شیوع هیپاتیت A خواهد کاست. اقداماتی نظیر کلرینه کردن آب آشامیدنی و قرار دادن وسایل آلوده، در معرض فرمالین، اشعه ماوراء بنفش و یا حرارت دادن آنها باعث محو ویروس هیپاتیت A در مواد و وسایل آلوده می‌گردد و جوشاندن به مدت یک دقیقه باعث از بین بردن این ویروس می‌شود. ظروف غذا، قاشق و چنگال، البسه، سرسوزن‌ها و فضولات بیماران بایستی توسط کارکنان مجهز به دستکش و جدا از ظروف و وسایل سایر بیماران جابجا شود. کسانی که با نخستین‌های غیر انسان نظیر شامپانه، در تماس هستند باید مجهز به دستکش باشند.

اگر بیمار در بیمارستان بستری است جهت جلوگیری از انتقال هیپاتیت A باید در ایزولاسیون روده‌ای

(Enteric) قرار گیرد، هرچند با توجه به اینکه اغلب بیماران مبتلا به هپاتیت A در زمان بروز علائم بالینی این بیماری، دیگر ویروس را از طریق مدفوع، دفع نمی‌کنند و لذا با ایزولاسیون نسبی هم احتمال انتقال آن بسیار کم است ولی در مجموع، با توجه به استثنائاتی که وجود دارد احتیاط واجب آنست که جداسازی، صورت گیرد. کارکنان مراقبت‌های بهداشتی، باید احتیاط‌های همه جانبه مرتبط با خون و ترشحات را در زمان تماس با نمونه‌ها کاملاً مراعات نمایند. هرچند معمولاً بر روی برچسب نمونه‌ها به هپاتیت، اشاره می‌گردد ولی تمامی نمونه‌های خونی که از کلیه بیماران، تهیه می‌شود باید بالقوه عفونتزا تلقی شده موازین بهداشتی، مراعات گردد.

مصون سازی فعال با واکسن تهیه شده از ویروس کشته شده هپاتیت A در کشورهای صنعتی با موفقیت زیادی انجام شده است و مخصوصاً در مسافرت به مناطق بومی، مفید بوده است ولی در کشورهای در حال پیشرفتی که اغلب کودکان در سنین پایین، دچار عفونت ناشی از HAV می‌شوند غالباً در تعقیب عفونت بدون علامت ناشی از این ویروس، ایمنی مادام‌العمری را کسب می‌نمایند و اگر قرار باشد تزریق واکسن هپاتیت A به اندازه عفونت طبیعی ناشی از این ویروس، موثر واقع نشود و دریافت کنندگان این واکسن در سنین بالاتر، در مقابل موارد بالینی بیماری، حساس باقی بمانند و سرانجام به اشکال با علامت بالینی و شدید بیماری مبتلا گردند مصرف این واکسن، اقدام عاقلانه‌ای به نظر نمی‌رسد و لذا در اینگونه کشورها که کنترل هپاتیت A در مقایسه با سایر بیماری‌های عفونی، از اولویت چندانی برخوردار نیست و واکسیناسیون یادآور نیز ممکن است میسر نباشد فعلاً مصرف این واکسن توصیه نمی‌شود و بایستی کماکان به اقدامات پیشگیرنده فعلی، اکتفا نمود. یادآور می‌شود که تاثیر ایمونوگلوبولین در جهت ملایم نمودن شدت هپاتیت A و یا پیشگیری از بروز این بیماری، به خوبی شناخته شده است و در مواقع لازم می‌توان مورد استفاده قرار گیرد.

**پیشگیری اولیه در هپاتیت B** شامل ارتقاء آگاهی‌های بهداشتی مردم و مخصوصاً افراد در معرض خطر و تاکید بر این واقعیت که اگر از ابتلاء به این بیماری، جلوگیری نشود ممکن است به صورت برق آسا باعث مرگ بیماران گردد و یا پس از تبدیل به حالت مزمن، باعث سیروز کبدی و عوارض غیر قابل برگشت دیگری گردد و یا مسیر سومی را طی کند و با ایجاد حالت ناقلی مزمن، موجبات آلودگی سایر افراد جامعه را فراهم نماید و این در حالیست که بیماری از قابلیت پیشگیری بالایی برخوردار است. در پیشگیری اولیه هپاتیت B باید به قطع زنجیره انتقال از طریق توجه به عمده ترین راه‌های انتقال که در اینجا توضیح بیشتری در مورد آن داده می‌شود، نیز لازم است اقدام شود: انتقال خون و فراورده‌های خونی آلوده، خالکوبی، سوراخ کردن گوش، طب سوزنی، اعتیاد دارویی، اصابت سرسوزن به بدن کارکنان بیمارستان‌ها، همچنین آلوده شدن سطوح مخاطی به وسیله خون یا سرم آلوده از طریق پیپت در آزمایشگاه، پاشیدن ترشحات، به چشم، انتقال مواد آلوده از طریق دست‌ها به دهان و چشم‌ها و انتقال ویروس از سطوح محیطی آلوده به پوست آسیب دیده و سطوح مخاطی بدن از طریق مسواک، اسباب بازی، بطری و پستانک شیرخواران، فنجان، استکان، دستکش‌های لاستیکی، تیغ، حوله، وسایل بیمارستانی و امثال اینها.

رفع مشکلات اقتصادی زمینه ساز بیماری، مثلاً رفع موانع اقتصادی ازدواج به موقع، استفاده از خدمات پزشکی سالم و بهداشتی، ایمنسازی فعال و انفعالی.

در مورد هپاتیت حاد دلتا ایمنسازی اختصاصی وجود ندارد و باید به همان موازین پیشگیری هپاتیت B

اکتفا نمود.

اغلب یک فاصله زمانی بین تشخیص هپاتیت حاد ویروسی و مشخص نمودن اینکه بیماری به علت هپاتیت A, B, C و یا D است وجود دارد و لذا با توجه به توصیه‌های بالا پروفیلاکسی اعضای خانواده و نزدیکان، تا حاضر شدن نتایج آزمون‌های سرمی، لازم است به تعویق افتد.

از آنجا که هپاتیت C یک مشکل عمده جهانی بوده و از طرفی درمان آن هزینه بر و میزان موفقیت درمانی به ۱۰۰٪ نمی‌رسد از این رو پیشگیری مقدم است و بایستی اقدامات زیر، در اولویت، قرار گیرد.

- مبارزه جدی با زمینه‌های گرایش به اعتیاد تزریقی
- رفع زمینه‌هایی نظیر فقر و اختلاف طبقاتی که منجر به ارتکاب جنایت و زندانی شدن افراد می‌شود (براساس مطالعاتی که در زندان‌های جنایی تهران انجام شده است، خطر ابتلاء به این بیماری به ۱۱۸۱ بار افزوده می‌شود).
- غربالگری خون و فراورده‌های خونی در سراسر دنیا
- استفاده موثر از احتیاط‌های همه جانبه
- انهدام سرسوزن‌های یک‌بار مصرف و استریلیزه کردن نامناسب وسایل چند بار مصرف، از جمله سرنگ‌ها
- توسعه آموزش‌های عمومی در مورد خطرات استفاده از وسایل غیراستریل.

و بالاخره پیشگیری اولیه هپاتیت E شامل آموزش مردم، مبنی بر دفع بهداشتی مدفوع و شستشوی دست‌ها قبل از خوردن غذا و رعایت موازین بهداشتی مربوط به جلوگیری از انتشار مدفوعی - دهانی ویروس و مدرنیزه کردن سیستم آب و فاضلاب استان‌ها می‌باشد و ایمونوپروفیلاکسی، در حال حاضر امکان پذیر نیست زیرا حتی تجویز ایمونوگلوبولین تهیه شده از سرم ساکنین مناطق بومی این بیماری نیز یا با عدم موفقیت، مواجه شده و یا نتیجه نامطمئنی به بار آورده است و علاوه بر آن هرچند واکسن هپاتیت E در دست تهیه است و مصرف واکسن نوترکیب، در پریمات‌های غیر انسان، نتایج نویدبخشی بی‌آوردی است ولی هنوز عملاً واکسن موثری در دسترس نمی‌باشد. ایمنسازی فعال و انفعالی که از اهم اقدامات پیشگیری اولیه هستند در صفحات بعد، شرح داده شده است.

### **پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی، جلوگیری از بروز عوارض و قطع زنجیره انتقال**

هنوز درمان موثری که در صورت تشخیص زودرس هریک از هپاتیت‌ها بتواند تاثیر بازدارنده‌ای بر سیر بیماری حاد داشته باشد در دسترس نمی‌باشد ولی از آنجا که بعضی از شیوه‌های درمانی باعث توقف روند تخریبی کبد و جلوگیری از بروز سیروز و کارسینوم سلول‌های کبدی می‌شود لذا هرچه سریعتر باید موارد مزمن و بویژه موارد بدون علائم بالینی را تشخیص داده تحت درمان مناسبی قرار دهیم.

### **پیشگیری ثالثیه، به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمینگیر شدن بیمار**

موارد شدید و برق‌آسای بیماری را بایستی در بیمارستان، بستری و تحت مراقبت‌های لازم، قرار داد.

هپاتیت B حاد، درمان اختصاصی ندارد ولی پیوند کبد در موارد زیر ممکن است جان بیمار را نجات دهد:

- ۱ - کاهش فاکتور ۵ به کمتر از ۲۰٪ در بیماری که دچار آنسفالوپاتی است
- ۲ - کاهش شدید اندازه کبد در سونوگرافی یا سیتی اسکن این عضو
- ۳ - فاقد حیات بودن بیش از ۹۵٪ سلول‌های کبدی در بیوپسی ترانس ژوگولر
- ۴ - مجموعه‌ای از عوامل سن، سرعت پیشرفت بیماری و حجم کبد.

درمان با انترفرون در حدود ۴۰٪ موارد هپاتیت C موثر بوده است و امروزه معمولاً با ریباویرین با اضافه انترفرون، درمان می‌شوند که در نیمی از موارد، موثر واقع می‌شود. این بیماران بایستی از مصرف الکل، اجتناب نمایند زیرا الکل باعث تشدید ضایعات کبدی، افزایش روزافزون سرطان کبد و کاهش پاسخ به انترفرون، می‌گردد.

- تجویز مقادیر زیاد فاکتور ترانسفر و گاماگلوبولین هپاتیت B در درمان هپاتیت مزمن و حالت ناقلی مزمن، بی تاثیر است و در حال حاضر فقط تاثیر انترفرون آلفا (داروی خط دوم) و Lamivudine و آدفوویر (خط اول) به اثبات رسیده است به طوری که تزریق زیر پوستی انترفرون به مقدار روزانه پنج میلیون واحد و به مدت ۱۶ هفته در ۴۰٪ بالغین مبتلا به هپاتیت مزمن، موثر واقع شده و تاثیر دو داروی دیگر از این رقم نیز بیشتر بوده است. به منظور بررسی تاثیر انترفرون بر پیشگیری از بروز کارسینوم هپاتوسلولر، در زمینه هپاتیت C مزمن، تعداد ۱۴۹ نفر از مبتلایان به این نوع هپاتیت را طی یک دوره ۷-۸ ساله مورد مطالعه قرار دادند و مشاهده نمودند که در گروه اول و دوم که انترفرون، دریافت نموده و پاسخ کامل یا نسبی داده‌اند میزان بروز سرطان کبد، به ترتیب، بالغ بر صفر درصد و ۰/۳ درصد در حالیکه در گروه سوم که این دارو را دریافت نکرده‌اند در حدود ۱/۶ درصد بوده که اختلاف معنی داری را نشان داده و حاکی از آنست که انترفرون، ممکن است بتواند از بروز این نوع سرطان، جلوگیری نماید. و پیشگیری سطح سوم، در مبتلایان به هپاتیت E شامل مراقبت صحیح از مبتلایان به هپاتیت فولمینانت و آنسفالوپاتی کبدی و بخصوص زنان باردار مبتلا به این بیماری و تصمیم گیری به موقع در مورد پیوند کبد، در صورت امکان می‌باشد.

### اقداماتی که طی همه‌گیری‌ها باید انجام شود:

هپاتیت‌های A، B، C، D و G معمولاً به صورت تک‌گیر، تظاهر می‌نمایند، در همه‌گیری‌های هپاتیت A و E اقدامات زیر را باید انجام دهیم:

- ۱) تعیین شیوه انتقال با استفاده از پیگیری‌های اپیدمیولوژیک
- ۲) اقدامات خاصی در جهت ارتقاء سطح بهداشت از طریق حذف آلودگی مواد خوراکی و آب با مدفوع، به مورد اجراء گذاشته شود
- ۳) اپیدمی ناحیه‌ای ناشی از هپاتیت A ممکن است پیشگیری وسیع با ایمونوگلوبولین را الزامی گرداند
- ۴) کنترل همه‌گیری رعب و وحشت حاصله با خودداری از پنهانکاری و اطلاع رسانی به مردم از طریق وسایل ارتباط جمعی و مخصوصاً شوراهای محلی و رابطین بهداشتی.

### اقداماتی که طی همه‌گیری‌های هیپاتیت E باید انجام شود

از آنجا که اپیدمی‌های بیماری، حالت ناگهانی داشته در واقع نوعی همه‌گیری نقطه‌ای (Point Epidemic) می‌باشد و همچون کلرا، ناگهان باعث ابتلاء عده کثیری می‌گردد لازم است تجهیزات بیمارستانی و آزمایشگاهی، اعم از کارکنان پزشکی و پرستاری و خدماتی و تخت بیمارستانی و سرم قندی، گلوکز هیپرتونیک، لاکتولوز، متوکلوپرامید . . . و تجهیزات و مواد آزمایشگاهی جهت انجام آزمون‌های فعالیت کبدی، به اندازه کافی در دسترس باشد. نکته دیگری که لازم است در طی همه‌گیری‌های بیماری مخصوصاً در بیمارستان‌های محل بستری این بیماران مراعات شود دفع بهداشتی مدفوع و سایر فضولات بیماران است تا از آلودگی ثانویه آب‌های زیر زمینی سطحی و آب لوله کشی شهر بوسیله فاضلاب آلوده بیمارستان‌ها جلوگیری به عمل آید.

تعیین نحوه انتقال ویروس، در خلال اپیدمی و از بین بردن منابع مشترک، شناسایی جمعیت در معرض خطر و جلوگیری از آلودگی آب و غذا با مدفوع و امثال این‌ها. مثلاً در اپیدمی هیپاتیت E در کرمانشاه، اقدامات زیر، انجام شد:

از آنجا که بیماری به صورت همه‌گیر، و عمدتاً در بین ساکنین بخش‌هایی از شهر، عارض شده بود که آب لوله کشی آنها از رودخانه قرسو تامین می‌شد و نظر به اینکه در اپیدمی‌های قبلی، همواره آلودگی آب‌های آشامیدنی، به فاضلاب اماکن انسانی، به اثبات رسیده بود مسیر عمده ترین فاضلاب شهر که متأسفانه به قبل از تصفیه خانه، تخلیه می‌شد به بعد از آن منحرف گردید و از آنجا که علیرغم آلودگی آب رودخانه به انواع و اقسام ویروس‌ها و باکتری‌ها فقط همه‌گیری هیپاتیت E حادث شده بود و تغییری در میزان بروز سایر بیماری‌های منتقله از طریق آب به چشم نمی‌خورد این تصور پیش آمد که میزان کلری که به آنها افزوده می‌شود هرچند می‌تواند باعث از بین بردن ارگانسیم‌هایی نظیر سالمونلا، شیگلا، اشریشیا کولی و نظایر آنها بشود ولی به احتمال زیاد، بر ویروس هیپاتیت E تاثیری نداشته است و لذا بر میزان کلر آنها نیز افزوده شد و مردم از طریق سیمای مرکز کرمانشاه و یکی از روزنامه‌های بسیار فعال و متعهد محلی (باختر) و تریبون نماز جمعه و معلمین مدارس و ایراد سخنرانی در مدارس، در جریان امر، قرار گرفتند و به مصرف آب‌های جوشیده، دعوت شدند ولی اگر همین اقدامات روبنایی سهل الوصول، قبل از شروع اپیدمی، انجام می‌شد بیش از بیست نفر انسان جوان که همه آنها را زنان حامله، تشکیل می‌دادند در اثر ابتلاء به این بیماری قابل پیشگیری، جان خود را از دست نمی‌دادند و نام مردم ایران، از این پس در کتب و مقالات پزشکی بعنوان قربانیان هیپاتیت E ثبت نمی‌گردید.

### اقداماتی که طی بروز حوادث باید انجام شود :

به هنگام تجمع عده‌ای از افراد، بدون تمهیدات بهداشتی لازم، احتمال بروز این بیماری، بالقوه وجود خواهد داشت و لذا در صورت بروز مواردی از هیپاتیت A در چنین جمعیتی باید در جهت افزایش امکانات بهداشتی و آب سالم مورد نیاز آنها کوشش نمود. لازم به ذکر است که تجویز گاماگلوبولین به چنین جمعیتی هرگز نمی‌تواند جایگزین بهداشت محیط شود.

## ایمنسازی علیه هپاتیت‌های ویروسی

### مصون سازی فعال (واکسیناسیون)، علیه هپاتیت A

نوعی واکسن ساخته شده از ویروس کشته شده (Killed) علیه هپاتیت A فراهم گردیده که فرآورده‌ای سالم و موثر می‌باشد. واکسن مزبور، در سه نوبت به فاصله صفر، یکماه و شش ماه بعد، به مصرف میرسد و هرچند پس از تزریق نوبت‌های اول و دوم در بیش از ۹۰٪ دریافت کنندگان، عیار آنتی بادی به حد بالایی افزایش می‌یابد ولی به منظور تشکیل آنتی بادی بیشتر و افزایش تداوم ایمنی حاصله، تزریق نوبت سوم نیز توصیه شده است. این واکسن در مسافرتین به مناطق شدیداً آندمیک هپاتیت A می‌تواند مفید واقع شود ولی دوره ایمنی حاصله، مشخص نبوده و مادام‌العمر، نمی‌باشد.

در کشورهای پیشرفته، ممکن است کودکان در سنین پایین در معرض تماس با ویروس هپاتیت A و ابتلاء به عفونت ناشی از آن قرار نگیرند و همواره در مقابل این ویروس، حساس باشند به طوری که در سنین جوانی بخصوص در مناطق آندمیک به نحو شایعی دچار هپاتیت A گردند و متحمل زیان‌های اقتصادی ناشی از آن شوند و لذا در چنین مناطقی شاید واکسیناسیون کودکان و نوجوانان علیه هپاتیت A مقرون به صلاح و صرفه باشد. ولی در کشورهای در حال توسعه که بیماری، شدیداً آندمیک بوده ابتلاء به آشکال بدون علامت و خفیف آن در دوران کودکی باعث ایمنی مادام‌العمر، می‌گردد تجویز این واکسن، در حال حاضر اقدام صحیحی به نظر نمی‌رسد.

### مصونسازی انفعالی (با ایمونوگلوبولین) علیه هپاتیت A

تاثیر ایمونوگلوبولین، در جهت ملایم نمودن شدت هپاتیت A و یا پیشگیری از بروز این بیماری، به خوبی شناخته شده است.

مقدار متوسط ایمونوگلوبولین، باعث کاهش شدت بیماری می‌شود بدون اینکه میزان بروز عفونت را کاهش دهد. مثلاً تا ۸۰٪ باعث کاهش شدت بیماری و تخفیف ایکنتر می‌گردد و این ابتلاء خفیف، موجب مصونیت درازمدت نیز می‌شود. از طرفی مقدار زیاد ایمونوگلوبولین هم باعث پیشگیری از بیماری و هم موجب جلوگیری از بروز عفونت خفیف، می‌شود و در نتیجه، ایمنی درازمدت، به وجود نمی‌آید. به طور کلی مصرف ایمونوگلوبولین، در ۹۰-۸۰٪ موارد باعث جلوگیری از بروز حمله بیماری در سایر اعضای خانواده، می‌گردد. مقدار مصرف آن در حدود ۰/۰۶-۰/۰۲ میلی لیتر/کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

### زمان مصرف

هرچه زودتر مصرف شود تاثیر بیشتری خواهد داشت با این حال تا دو هفته پس از تماس (به شرط عدم ظهور علائم بالینی) می‌توان آن را مصرف کرد. البته هرچه دیرتر مصرف شود اثرات کمتری خواهد داشت، به طوری که پس از شروع علائم بالینی، دلایل قانع کننده‌ای برای مصرف آن وجود ندارد.

## سن مصرف

در تمام سنین باید مصرف شود گرچه احتمال سرایت بیماری به اطفال، بیشتر است ولی از طرفی اگر بزرگسالان، فاقد آنتی کر ضد هیپاتیت A باشند و قبل از تماس با بیماران، ایمونوگلوبولین، دریافت نمایند نسبت به اطفال به شکل شدیدتر بیماری مبتلا خواهند شد. لذا بایستی این فرآورده را در جایی که اندیکاسیون دارد به تمام گروه‌های سنی، تجویز نمود.

## مصونسازی فعال علیه هیپاتیت B

تا چند سال قبل، واکسن هیپاتیت B را صرفاً از سرم افراد HBsAg مثبت تهیه می‌کردند. به این ترتیب که سرم را در سه مرحله بوسیله اوره، فرمالین و پپسین، غیرفعال و آماده مصرف می‌نمودند. این مواد، تمامی ویروس‌های شناخته شده و از جمله، رتروویروس‌ها را غیرفعال می‌نمایند. ولی امروزه واکسن مورد اشاره را علاوه بر سرم انسان، ترجیحاً با بهره‌گیری از بیوتکنولوژی، از طریق فوتوکیمی نیز تولید می‌نمایند که از تاثیر یکسانی برخوردارند. خواص این واکسن، شامل کاهش میزان ابتلاء و کاهش شدت بیماری می‌باشد.

### جدول ۱ - میزان تاثیر واکسن هیپاتیت B در سنین مختلف

سن	میزان مثبت شدن Anti-HBs
سنین نوزادی	> ۹۵
۱۹-۲۰ (سال)	۹۹
۲۰-۲۹	۹۵
۳۰-۳۹	۹۰
۴۰-۴۹	۸۵
۵۰-۵۹	۷۰
> ۵۹	> ۵۰
نارسایی کلیه، عفونت HIV، سایر نقایص ایمنی	۵۰-۷۰
بیماری کبدی	۶۰-۷۰

### مقدار و نحوه تجویز واکسن مشتق شده از پلاسمای انسانی (Hepatavax-B)

بزرگسالان، یک میلی لیتر، اطفال کمتر از ۱۰ ساله نیم میلی لیتر، افراد مبتلا به نقایص ایمنی و تحت دیالیز، ۲ میلی لیتر. دوز اول، در ابتدا، دوز دوم، یک ماه بعد، دوز سوم، شش ماه بعد از دوز اول به صورت عضلانی، تزریق می‌گردد.

میزان مصونیت پس از سه بار تزریق در حدود ۹۰-۱۰۰ درصد، اعلام شده است. البته سن، عامل مهمی

در پاسخ بدن نسبت به واکسن، به حساب می‌آید، به طوری که هرچه دریافت کنندگان واکسن، جوانتر باشند میزان تغییرات سرمی در آنها بیشتر و هرچه سن، بالاتر باشد میزان آن کمتر است، تا جاییکه در سنین بیش از ۶۰ سالگی، تنها ۷۰-۵۰ درصد افراد نسبت به واکسن، پاسخ می‌دهند. تاثیر سن، بر میزان تاثیر واکسن، در جدول ۱ نشان داده شده است.

علاوه بر سن، سایر عوامل مداخله گر در کاهش پاسخ واکسن هیپاتیت B عبارتند از: چاقی، مصرف شدید دخانیات و نقایص ایمنی. همچنین مشخص شده است که هرگاه این واکسن غیر از عضله دلتوئید در جای دیگری از بدن تزریق شود از تاثیر کمتری برخوردار خواهد بود.

### مدت مصونیت

پس از سه بار تزریق، مدت مصونیت تا حدود ۱۵ سال، تخمین زده شده است و حتی پس از منفی شدن HBsAb درجاتی از مصونیت در مقابل این بیماری، ادامه خواهد یافت و در حال حاضر تزریق یادآور این واکسن، قابل توصیه نمی‌باشد مگر در افراد مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی که این آنتی بادی در خونشان یافت نشود یا افراد فاقد نقایص ایمنی که در تماس ممتد با تزریقات احتمالاً آلوده به HBsAg هستند. ضمناً در بیماران دیالیزی، باید سالی یکبار آنتی بادی anti-HBS را بررسی نموده هرگاه مقدار آن به کمتر از ۱۰ mIU/ml کاهش یافت دوز یادآور واکسن، تکرار گردد.

### مواردی که مصرف واکسن توصیه نشده است

#### ۱) در افراد HBsAg مثبت

بر طبق مطالعات انجام شده، تجویز واکسن به این گروه، نه مضر است و نه مفید؛ به این ترتیب که باعث تغییرات سرمی و مصونیت در مقابل هیپاتیت B نمی‌شود و نه در زمینه مثبت بودن HBsAg، عارضه‌ای به بار می‌آورد.

#### ۲) در افراد HBsAb مثبت.

این افراد در مقابل هیپاتیت B مصون بوده نیازی به واکسیناسیون مجدد ندارند. با این حال تزریق واکسن، به این گروه نیز هیچگونه اثرات مفید یا مضرى نداشته و لذا قابل توصیه، نمی‌باشد. گرچه ممنوعیت خاصی برای مصرف این واکسن، ذکر نشده است ولی ایمنی زایی آن در مبتلایان به AIDS کمتر از افراد غیر مبتلا است.

### موارد لزوم واکسیناسیون بعد از تماس

- ۱) تلقیح اتفاقی و ویروس به بدن
  - ۲) تماس جنسی با مبتلایان به هیپاتیت حاد
  - ۳) نوزادانی که از مادران HBsAg مثبت متولد گردیده‌اند
- در تمامی موارد فوق، باید از ایمونوگلوبولین هیپاتیت B نیز به طور همزمان استفاده کرد.

هرگاه نیاز به اقدامات محافظتی فوری باشد مثلاً در نوزادانی که از مادران HBsAg مثبت، متولد می‌شوند یا در موارد تلقیح اتفاقی مواد آلوده به بدن، باید ایمن سازی فعال را به طور همزمان با ایمن سازی انفعالی، توأم نمود و علاوه بر واکسن، از ایمونوگلوبولین هپاتیت B نیز استفاده کرد.

شایان ذکر است که این اقدام، یعنی مصرف همزمان ایمونوگلوبولین هپاتیت B و واکسن هپاتیت B از میزان تاثیر واکسن نخواهد کاست. ضمناً هرگاه به هنگام اقدام به اولین مرحله ایمن سازی، ویروس هپاتیت B در بدن، شروع به تکثیر کرده باشد مصون سازی نمی‌تواند به نحو کاملی از تکثیر آن جلوگیری بعمل آورد ولی با این وجود حتی در بسیاری از اینگونه افراد نیز از بروز بیماری وخیم و از آن مهمتر از وقوع حالت ناقلی، پیشگیری خواهد کرد.

واقعیت دیگری که باید به آن توجه نماییم اینست که پاسخ ایمنی افراد سالخورده و بیماران سازشکار از نظر ایمنی، نسبت به واکسن مورد بحث، ضعیف است به طوری که تنها ۶۰٪ افرادی که تحت همودیالیز هستند پس از واکسیناسیون موثر، واجد HBsAb می‌گردند و لذا توصیه شده است در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی که ممکن است در آینده به همودیالیز، یا پیوند کلیه احتیاج پیدا کنند قبل از اینکه به آن مرحله برسند و پاسخ ایمنی آنها دستخوش سازشکاری، واقع شود بر ضد هپاتیت B واکسینه گردند تا آنتی بادی کافی در بدن آنها تولید گردد و بر احتمال بروز مصونیت فعال، افزوده شود.

## عوارض واکسن

- ۱) درد مختصر، در محل تزریق واکسن در ۱۲٪ موارد
- ۲) تب خفیف در کمتر از ۲٪ موارد
- ۳) علائم عمومی خفیف، در موارد نادر.

بزرگترین عیب این واکسن، قیمت گران آن می‌باشد و لذا اقدام به ساختن واکسن‌های ارزان قیمت زیر نیز نموده‌اند:

- ۱) واکسن سنتتیک شیمیایی
- ۲) واکسن ساخته شده از ویروس زنده
- ۳) واکسن ساخته شده از سلول مخمر تغییر یافته بوسیله پلاسمید که Recombivax-HB نامیده می‌شود و میزان تاثیر آن نظیر واکسن ساخته شده از پلاسمای افراد HBsAg+ است ولی دوز آن نصف دوز واکسن مزبور، می‌باشد. البته در صورت حساسیت به مخمرها نباید مصرف شود. این واکسن حاوی ۱۰ نانوگرم HBsAg است ولی واکسن مخمري دیگری به نام Engerix-B وجود دارد که حاوی ۲۰ نانوگرم HBsAg می‌باشد. البته مقدار تجویز این دو نوع واکسن، یکسان نیست و به شرح زیر می‌باشد:

## واکسن Recombivax-HB

- ۱) به مقدار ۰/۲۵ میلی لیتر در کودکان کمتر از ۱۰ ساله

- ۲) به مقدار ۰/۵ میلی لیتر در شیرخوارانی که با مادران HBSAg مثبت زندگی میکنند و نیز در سنین ۱۰-۱۹ سالگی
- ۳) به مقدار ۱ میلی لیتر در افراد بالاتر از ۱۹ ساله‌ای که از سیستم ایمنی سالمی برخوردارند
- ۴) به مقدار ۱ میلی لیتر، برای بیماران دیالیزی و سایر نقایص ایمنی.

## واکسن Engerix-B

- ۱) در کودکان ۱۰ ساله و کمتر، به مقدار ۰/۵ میلی لیتر
- ۲) در کودکان و بزرگسالانی که از سیستم ایمنی سالمی برخوردارند به مقدار ۱ میلی لیتر
- ۳) در بیماران دیالیزی و سایر زمینه‌های نقایص ایمنی به مقدار ۲ میلی لیتر در چهار نوبت (صفر، ۱، ۲، ۶ ماه).

## بررسی تاثیر واکسن

پس از واکسیناسیون افراد آنتی بادی منفی، بایستی با تست Anti-HBs مشخص شود که آیا تغییرات سرمی، بوجود آمده یا نه. ممکن است یکماه پس از تزریق دومین نوبت واکسن هپاتیت، آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت B در سرم، ظاهر شود و در صورت عدم ظهور آن احتمال تولید آنتی بادی پس از سومین دوز واکسن نیز خیلی کمتر خواهد بود. البته ادعا شده است که دوزهای تکراری ماهانه واکسن، ممکن است در این افراد باعث تغییرات سرمی بشود. همچنین تزریق واکسن در چهار نوبت (، ۱، ۲، ۶ یا ۱۲) یا پنج و حتی شش نوبت به جای سه نوبت نیز ممکن است تا حدودی راهگشا باشد. به هر حال حتی در افرادی که یکماه پس از دومین دوز واکسن، دچار تغییرات سرمی گردیده‌اند نیز باید دوز سوم را تزریق نمود.

بر طبق توصیه دیگری در شیرخواران، نباید تا ۹ ماهگی یعنی تا سه ماه بعد از تزریق سومین دوز واکسن، منتظر تغییرات سرمی باشیم ولی بعد از این مدت اگر آنتی کر ضد هپاتیت B در خون، ظاهر نشود بایستی مجدداً واکسینه گردند.

پس از سه بار تزریق واکسن هپاتیت B، قریب ۹۲٪ بالغین و پس از دو بار تزریق، حدود ۱۰۰٪ شیرخواران ۱۲-۳ ماهه، حائز آنتی بادی می‌گردند.

ضمناً طی مطالعه پنج ساله‌ای در تبریز، میزان تاثیر واکسن مشتق شده از پلاسما در پرسنل پزشکی و پرستاری و سایر کارکنان بهداشتی - درمانی ۹۸٪ ذکر شده و هیچ عارضه قابل تشخیصی را برای آن ذکر ننموده‌اند و طی مطالعه تقریباً مشابهی که در پرسنل پزشکی و بهداشتی تبریز به عمل آمده، میزان تاثیر واکسن Engerix-HB، بالغ بر ۷۸/۵ درصد، بیان شده است به طوری که در جنس مونث، قدری بیشتر از جنس مذکر (به ترتیب ۸۵٪ و ۷۲٪) بوده است و بالاخره طی مطالعه دیگری که در کاشان بر روی واکسن نوترکیب، انجام شده است میزان تاثیر آن بیش از ۹۵٪ گزارش شده است. لازم به تاکید است که طی دو فقره مطالعه جداگانه‌ای که در کارکنان حرفه‌های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و بیماران دیالیزی مرکز پیوند کلیه آن دانشگاه، انجام

شده است میزان تاثیر واکسن به ترتیب ۶۹/۶ و ۶۶/۱ درصد به دست آمده و در بیماران دیالیزی، تفاوت معنی داری بین کسانی که ۳ یا ۴ نوبت واکسینه شده‌اند وجود نداشته است.

## مصونسازی انفعالی، علیه هپاتیت B

### (۱) مصرف ایمون سرم گلوبولین (ISG)

تاثیر ایمونوگلوبولین استاندارد در پیشگیری از هپاتیت B مورد بررسی دقیقی قرار نگرفته و در مورد تجویز آن اتفاق نظر وجود ندارد و عقیده اکثریت بر این است که از HBIG استفاده شود.

### (۲) مصرف ایمونوگلوبولین هپاتیت B (HBIG)

بررسی‌های متعدد بالینی حاکی از آن است که هرچند HBIG باعث کاهش موارد بالینی بیماری می‌شود ولی موجب پیشگیری از بروز عفونت، نمی‌گردد. از این فرآورده فقط زمانی به تنهایی استفاده می‌شود که پس از ۶ نوبت واکسیناسیون هپاتیت B نتیجه مطلوبی حاصل نشده و بیمار در معرض تماس با این ویروس باشد. از طرفی HBIG را به عنوان پروفیلاکسی بعد از تماس‌های پرخطر، نظیر نوزادان مادران HBsAg<sup>+</sup>، اصابت سرسوزن آلوده، تماس جنسی و امثال آن همراه با واکسن هپاتیت B تجویز می‌نمایند. شایان ذکر است که این فرآورده در پروفیلاکسی بعد از تماس با سرسوزن بایستی در عرض ۲۴ ساعت و در پروفیلاکسی پس از تماس جنسی، حداکثر تا ۱۴ روز بعد از تماس، تزریق گردد. لازم به یادآوری است که ISG را از سرم اهداء کنندگان خون، تهیه نموده در پیشگیری هپاتیت A، سرخک و بسیاری از بیماری‌های عفونی دیگر به کار می‌رود ولی HBIG را از سرم افراد HBsAb مثبت، تهیه می‌نمایند و فقط به منظور پیشگیری از هپاتیت B تجویز می‌شود.

### اندیکاسیون‌های اصلی HBIG

(۱) تماس نزدیک با مواد آلوده به ویروس هپاتیت B نظیر:

- تماس سر سوزن آلوده به ترشحات بیمار HBsAg مثبت با بدن.

- تماس مخاطی با خون یا سایر ترشحات فرد HBsAg مثبت.

(۲) تماس نزدیک با افراد HBsAg<sup>+</sup>، مخصوصاً افرادی که HBeAg<sup>+</sup> نیز می‌باشند مثلاً:

- افرادی که تماس جنسی دارند.

(۳) نوزادان مادرانی که طی سه ماهه دوم یا سوم حاملگی و یا دو ماهه اول بعد از زایمان مبتلا به هپاتیت B حاد گردیده‌اند و یا ناقلین HBsAg مثبت و مخصوصاً آن‌هایی که HBeAg<sup>+</sup> مثبت نیز می‌باشند.

### مقدار مصرف

- در بزرگسالان مخصوصاً در ۲۴ ساعت اول و حداکثر تا دو هفته بعد از تماس ۰/۰۶ میلی لیتر /

کیلوگرم وزن بدن.

- در نوزادان، طی یک ساعت اول بعد از تولد یا حداکثر تا ۲۴ ساعت بعد، ۰/۵ میلی لیتر.

### مواردی که تجویز HBIG توصیه نمی‌شود

(۱) در افراد HBsAg و HBsAb مثبت

(۲) به منظور پیشگیری از هپاتیت‌هایی غیر از هپاتیت B

(۳) در مواردی که بیش از دو هفته از تماس با بیمار یا ناقلین، گذشته باشد.

### مصونسازی نوزادان

با مصون سازی مرکب بوسیله سه دوز واکسن هپاتیت B و استفاده از ایمونوگلوبولین معمولی یا هپاتیت B می‌توان به بهترین نحو ممکن از بروز بیماری در نوزادان متولد شده از مادران HBsAg مثبت، جلوگیری نمود. ناگفته نماند که نحوه زایمان، مثلاً زایمان واژینال یا از طریق سزارین، تاثیری در میزان ابتلاء این نوزادان ندارد و به هر حال بایستی ایمنسازی، صورت گیرد.

به طور معمول، در بدو تولد، همراه با اقدامات دیگری نظیر پیشگیری کونژونکتیویت و غیره باید ۰/۵ سی سی ایمونوگلوبولین هپاتیت B به نوزادانی که از مادران HBsAg مثبت، متولد شده‌اند به صورت عضلانی تزریق گردد. در مواردی که ایمونوگلوبولین هپاتیت B در بدو تولد مصرف شده است تاثیر آن به اثبات رسیده و گرچه این روش، قابل توصیه نیست ولی در صورتی که تا ۴۸ ساعت بعد از تولد هم به تعویق افتد همچنان موثر واقع می‌شود. مصرف ایمونوگلوبولین هپاتیت B در بدو تولد، مداخله‌ای در تاثیر واکسن سه گانه و پولیو که در دو ماهگی مصرف می‌گردند نخواهد کرد.

اولین دوز واکسن هپاتیت B را می‌توان به طور همزمان با تجویز ایمونوگلوبولین هپاتیت B ولی با سرنگ جداگانه و در محلی دیگر تزریق نمود. در مجموع، توصیه فعلی اینست که نوزادان متولد شده از مادران HBsAg مثبت، مقدار ۰/۵ میلی لیتر HBIG در اطاق زایمان، دریافت نمایند و به طور همزمان و یا به فاصله یک هفته بعد، اولین نوبت واکسن هپاتیت B نیز به آنان تزریق و نوبت‌های دوم و سوم، طبق معمول به فاصله ۱ ماه و ۶ ماه بعد تکرار گردد.

مثبت شدن HBsAb پس از نه ماه دلیل بر موفقیت ایمنسازی می‌باشد. طی مطالعه‌ای در ۹۴/۳ درصد شیرخوارانی که با ایمونوگلوبولین و واکسن هپاتیت B ایمونیزه شده بودند HBsAb مثبت گردیده است. البته شیرخواران متولد شده از مادران HBsAg<sup>+</sup> را باید در سن ۹-۱۵ ماهگی از نظر وجود HBsAb و HBsAg مورد بررسی قرار داد و آنهایی را که HBsAb و نیز HBsAg منفی هستند مجدداً واکسینه نموده بعداً مورد بررسی، قرار دهیم. ضمناً آنهایی که HBsAg مثبت هستند عفونی بوده و باید هرچند وقت یکبار مورد بررسی، قرار گیرند، چون امکان ناقل مزمن شدن آنان و فعالیت مجدد ویروس وجود دارد.

جدول ۲ - جایگاه واکسن هپاتیت B در برنامه واکسیناسیون عمومی کشور

سن	نوع واکسن	توضیحات
از بدو تولد	BCG، قطره فلج اطفال و هپاتیت B	در کودکان زیر یک‌سال، مقدار واکسن BCG نصف دوز بالغین است
۲ ماهگی	سه گانه، فلج اطفال و هپاتیت B	
۴ ماهگی	سه گانه و فلج اطفال	
۶ ماهگی	سه گانه، فلج اطفال، هپاتیت B	
۱۲ ماهگی	MMR	شامل واکسن اوریون، سرخک و سرخجه
۱۸ ماهگی	سه گانه، فلج اطفال	
۴-۶ سالگی	سه گانه، فلج اطفال، MMR	

اقدامات پیشگیرنده قبل از تولد

زنان HBsAg مثبت را بایستی قبل از زایمان، شناسائی نمود زیرا آگاهی نسبت به این موضوع، باعث محدود کردن تماس‌های غیرضروری به هنگام زایمان و نیز در بسیاری از موارد، موجب مصون سازی به موقع نوزادان، می‌گردد. البته ناگفته نماند که به صرف مثبت بودن HBsAg مادر، بایستی مصون سازی در مورد نوزاد او اجراء شود و منفی بودن HBeAg نباید مانع ایمنسازی نوزاد گردد. لذا در صورت امکان باید طی حاملگی و مخصوصاً در ماه‌های آخر بارداری، خون زنان باردار را از نظر وجود HBsAg بررسی نمود.

شایان ذکر است که هم اکنون در کشور ایران، پا به پای کشورهای متمول جهان، اقدامات پروفیلاکتیک هپاتیت B انجام می‌شود و در این راستا طی حاملگی آزمایش HBsAg نیز به طور رایج در خواست می‌گردد و در صورت مثبت بودن HBsAg اقدامات پروفیلاکتیک لازم برای همسر و سایر اعضاء خانواده، صورت می‌گیرد و حتی در برخی از استان‌ها در بدو ازدواج نیز به بررسی HBsAg و در صورت لزوم به ایمنسازی اقدام می‌گردد. به امید روزی که این ویروس تک مخزنی واجد واکسن نیز همچون آبله به طور کامل مغلوب تدابیر خردمندان انسان گردد و از دنیای انسان‌ها رخت بربندد.

منابع

- 1) Don Ganem, and Alfred M. Prince, Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences, N Engl. J Med 2004;350:1118-29.
- 2) Mandell, Douglas, Bennett; Principles and Practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> edition, 2005.
- 3) Jay H. Hoofnagle, Karen L. Lindsay; Acute Viral Hepatitis in: Goldman, Ausiello, Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 22<sup>nd</sup> edition, 2004, pp. 911-23.

- 4) Favorov MO; Kosoy MY; Tsarev SA; Childs JE: Prevalence of Antibody to Hepatitis E Virus among Rodents in the United States, *J Infect Dis* 2000 , Feb;181(2), pp. 449-455 .
- 5) Behrman, Kliegman, Jenson: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17<sup>th</sup> edition, 2004.
- 6) Jules L., Dienstag, Kurt J. Isselbacher, Acute Viral Hepatitis, in : Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, *Harrison's Principles of Internal Medicine*; 16<sup>th</sup> Edition, 2005 pp. 1822-38.
- 7) Arie J. Zucherman, Howard C. Thomas; *Viral Hepatitis*, second edition, Churchill Livingstone, 1998.
- 8) Paul D. Hoeprich, M. Golin Jordan, *Infectious Diseases*, 5<sup>th</sup> edition, Lippencott Company, 1994 .
- 9) Annemarie Broderick, Maureen M. Jonas, Hepatitis B and D Viruses, in : Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan, *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5<sup>th</sup> edition, 2004, pp. 1863-83.
- 10) Horiike-N; Fujisawa-T; Michitaka-K; Tada-K; Masumoto-T; Iuchi-H; Kojima-N; Onji-M : The effectiveness of interferon therapy on occurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Oncol-Rep.* 1998 Sep-Oct; 5(5): 1171-4 .
- 11) Marsano-LS; Pena-LR: The interaction of alcoholic liver disease and hepatitis C , *Hepatogastroenterology.* 1998 Mar-Apr; 45(20): 331-9 .
- 12) Sheila Sherlock; *Diseases of the Liver and Biliary System*; tenth edition, Blackmell Science, 1997
- 13) Hepatitis C; *Weekly Epidemiological Record*, WHO, 7 March 1997.
- 14) Expanded Program on Immunization; Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis, *Weekly Epidemiological record*, No. 21, 23 May 1997, pp 149-156 .
- 15) The 50th anniversary of WHO; *Weekly Epidemiological Record* WHO, 15 May 1998, No, 20 pp 145-152 .
- 16) David L. Heymann (edit.) *Control of Communicable Diseases Manual*, An Official report of the American Public Health Association; 18<sup>th</sup> edition, 2004.
- 17) Kenneth C. Hyams, Risks of Chronicity Following Acute Hepatitis B Virus Infection; *Clinical Infectious Diseases* 1995;20:992-1000 .
- 18) J. E. Park; *Park's Textbook of Preventive and Social Medicine*, 18<sup>th</sup> edition, 2005 .
- 19) Prevention of Food borne Hepatitis A ; WHO, *Weekly Epidemiological Record*, No.5, 1993 .
- 20) Purdy-MA; Mc. Causthand-KA; Preliminary evidence that a trp-E-HEV fusion protein protects .../ *J - Med - Virol.* 41, Sep. 1993 .
- 21) David Zakim, Tomas D. Beyer; *Hepatology*, second edition, 1990 .
- 22) Committee on Infectious Diseases; *Prevention of Hepatitis B Virus Infection*; *Pediatrics*, Fol. 75, No.2, 1985 .
- 23) Arlene A. Mc Lean; *Development of Vaccines Against Hepatitis A & B* *Reviews of Infectious Diseases*, Vol. 8, August 1986 .

۲۴ - ملک زاده، رضا؛ خطیبیان، مرتضی؛ رضوان، حوری؛ هپاتیت ویروسی در جهان و ایران، مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره پانزدهم، سال ۱۳۷۶ صفحات ۲۰۰ - ۱۸۳.

۲۵ - کدیور، محمدرحیم و همکاران: بررسی شیوع Anti-HCV در سرم افراد معتاد به مواد مخدر تزریقی اردوگاه بازپروری پیرینو شیراز در سال ۱۳۷۶، هفتمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، بابل، مهر ماه ۱۳۷۷.

۲۶ - رضوان، حوری؛ فروزنده، بهرام؛ تارویان، ساتیک؛ اپیدمیولوژی هپاتیت دلتا وعوارض بالینی آن، مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران سال دهم شماره ۳ سال ۱۳۷۰.

۲۷ - مسعود سالمی، اسماعیل صانعی، عبدالوهاب مرادی، سهیلا خسروی؛ بررسی فراوانی عفونت HCV در مبتلایان به تالاسمی ماژور در زاهدان، هشتمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، تهران دیماه ۱۳۷۸، بانک اطلاعاتی رایانه‌ای کنگره‌ها، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، ویرایش چهارم، سال ۱۳۷۸.

۲۸ - فروزنده، بهرام و رضوان، حوری و همکاران: سرواپیدمیولوژی هپاتیت B مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره یازدهم، شماره ۴ (۲۴۹-۲۴۱). سال ۱۳۷۱.

۲۹ - ثمر، گیتی؛ یلدا، علیرضا؛ امینی، صفیه: بررسی شیوع HCV در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، در دو مرکز آموزشی، پنجمین کنگره بیماری‌های عفونی و گرمسیری، تهران ۱۳۷۵ (نرم افزار کنگره‌ها صفحه ۵۵۷).

۳۰ - طرح سلامت و بیماری در ایران، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، سال ۱۳۷۴، بانک اطلاعاتی رایانه‌ای سلامت و بیماری، حوزه معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، ویرایش اول، سال ۱۳۷۵، تشکیل بانک اطلاعاتی رایانه‌ای، به کوشش حسین حاتمی.

۳۱ - پورمقدس، صادق ابراهیم؛ محمدنیا دیزجی، حسین: بررسی میزان HBsAg در بیماران مبتلا به عفونت‌های مقاربتی در تبریز، دومین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران/ بانک اطلاعاتی رایانه‌ای کنگره‌ها، معاونت پژوهشی وزارت متبوع، ویرایش سوم، سال ۱۳۶۷ صفحات ۲۶-۲۵.

۳۲ - طبرستانی، مجتبی: تحقیقی پیرامون پنج سال واکسیناسیون هپاتیت B در مشهد، دومین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران / بانک اطلاعاتی رایانه‌ای کنگره‌ها / معاونت پژوهشی وزارت متبوع، ویرایش سوم، سال ۱۳۷۶ صفحات ۱۱۰-۱۰۸.

۳۳ - منتظری، عباس؛ یعقوبی، جلیل؛ پهلوانزاده، حسین: بررسی میزان تاثیر واکسن هپاتیت B و میزان شیوع آلودگی با ویروس هپاتیت B در کادر پزشکی تبریز، چهارمین کنگره بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تهران / بانک اطلاعاتی رایانه‌ای کنگره‌ها، معاونت پژوهشی وزارت متبوع ویرایش سوم، سال ۱۳۷۶ صفحات ۳۹۷-۳۹۵ +

۳۴ - افضل، غلامرضا والی و همکاران: مقایسه تاثیر واکسن هپاتیت B به روشهای داخل عضلانی و داخل جلدی، هفتمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران بابل، مهرماه ۱۳۷۷، بانک اطلاعاتی رایانه‌ای کنگره‌ها، معاونت پژوهشی وزارت متبوع، ویرایش چهارم، سال ۱۳۷۸، صفحات ۱۳۰۵-۱۳۰۳.

۳۵ - امینی، صفیه؛ محمودی فراهانی، محمود: سرواپیدمیولوژی هپاتیت ویرال در استان فارس، ششمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، سال ۱۳۷۶.

۳۶ - خدای، اسماعیل: بررسی حضور آنتی بادی علیه هپاتیت A در کودکان ۱۴-۰ ساله در تهران، هفتمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران، دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ۱۳۷۷، بانک اطلاعاتی رایانه‌ای کنگره‌ها، معاونت پژوهشی وزارت متبوع، ویرایش چهارم، سال ۱۳۷۸، صفحات ۱۴۰۵-۱۴۰۳ +

- ۳۷ - حاتمی، حسین: گزارش اپیدمی هپاتیت E در کرمانشاه (اولین همه‌گیری ایران) ماهنامه علمی نبض، شماره ۹ خرداد ماه ۱۳۷۱ صفحات ۲۳-۳۱.
- ۳۸ - حاتمی، حسین؛ نامداری، هنگامه؛ منصوری، فیض الله؛ جانبخش، علیرضا؛ چشم براه، آذر: بررسی زنان حامله مبتلا به هپاتیت بستری در بخش عفونی سینای کرمانشاه طی سال‌های ۱۳۷۳-۱۳۶۷، مجله نبض، شماره ۱۲، سال پنجم، ۱۳۷۵ صفحات ۴-۱۲.
- ۳۹ - حاتمی، حسین: اپیدمیولوژی هپاتیت E و گزارش اولین همه‌گیری آن در ایران سومین کنگره بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سال ۱۳۷۰، بانک رایانه ای کنگره‌ها، حوزه معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، ویرایش ۴، سال ۱۳۷۸ +
- ۴۰ - ملک زاده، رضا: اپیدمیولوژی هپاتیت‌های ویروسی، کتاب اپیدمیولوژی و کنترل بیماری‌های شایع در ایران (تالیف: عزیزی، فریدون؛ حاتمی، حسین؛ جانقربانی، محسن)، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال ۱۳۷۹.
- ۴۱ - جانبخش، علیرضا؛ حاتمی، حسین؛ عینی، پیمان؛ صیاد، بابک: بررسی میزان تاثیر واکسن هپاتیت B در کارکنان بهداشتی درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مجله علمی پژوهشی بهبود، شماره ۱، سال ۱۳۸۲ صفحات ۵۳-۴۸
- ۴۲ - عباسی، محمدرضا؛ حاتمی، حسین؛ عسگری، نادر: بررسی میزان تاثیر واکسیناسیون هپاتیت B در بیماران دیالیزی بیمارستان چهارمین شهید محراب کرمانشاه، سال ۱۳۸۲.
- ۴۳ - حاتمی، حسین؛ ملک زاده، رضا: نوپدیدی هپاتیت‌های ویروسی، در کتاب نوپدیدی و بازپدیدی بیماری‌ها و سلامت حرفه‌های پزشکی، چاپ اول، وزارت بهداشت، حوزه معاونت سلامت، مرکز مدیریت بیماری‌ها، سال ۱۳۸۲، صفحات ۶۱۷-۵۸۰.