

هیاتیت

A و E

ویژه پزشکان

مؤلفان

دکتر غلامعلی قربانی

دکتر سید مؤید علویان

دکتر سید محمد میری

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد

دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...الاعظم (عج)

هر گونه استفاده از مطالب این کتاب
با ذکر منبع بلامانع است.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۳-۳

ISBN: 978-600-91017-3-3

سرشناسه: قربانی، غلامعلی، ۱۳۴۰ -
عنوان و نام پدیدآور: هیاتیت E و A ویژه پزشکان / مولفان غلامعلی
قربانی، موید علویان، سیدمحمد میری؛ ویراستاران کوروش عظیمی،
مینا میناپور؛ آبرای] مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد
دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج).
مشخصات نشر: تهران: اردوان، آفرنگ، ۱۳۸۹.
مشخصات ظاهری: ۵۶ ص: مصور (رنگی)، جدول.
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۳-۳
وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا
موضوع: هیاتیت و پروسی
موضوع: هیاتیت و پروسی -- پیشگیری
موضوع: هیاتیت
شناسه افزوده: علویان، موید، ۱۳۴۱ -
شناسه افزوده: میری، سیدمحمد، ۱۳۵۶ -
شناسه افزوده: عظیمی، کوروش، ۱۳۴۹ -، ویراستار
شناسه افزوده: میناپور، مینا، ۱۳۵۰ -، ویراستار
شناسه افزوده: دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، مرکز تحقیقات
گوارش و کبد
رده‌بندی کنگره: ۶۱۶/۳۶۲۳ ق ۱۳۸۹/۵۲۵/۸۴۸۴۸
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۳۶۲۳
شماره کتابشناسی ملی: ۲۲۴۸۹۲۰

نام کتاب: هیاتیت E و A ویژه پزشکان

ناشر: نشر اردوان

ناشر همکار: نشر آفرنگ

نویسندگان: دکتر غلامعلی قربانی، دکتر سید مؤید علویان، دکتر سیدمحمد میری

ویراستاران: دکتر کوروش عظیمی، مینا میناپور

صفحه‌آرا: سمیه نجاری

طراح جلد: محمدصادق رهبری

لیتوگرافی: رامین

چاپ: سپه

صحافی: سپه

نوبت چاپ: دوم- پاییز ۹۰

تیراژ: ۱۰۰۰ نسخه



تهران، جمالزاده شمالی، ابتدای باقرخان، شماره ۵، طبقه اول

www.ardavanpub.com

تلفن: ۶۶ ۹۲ ۸۸ ۳۸



Baqiyatallah Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارشی و کبد
دانشگاه علوم پزشکی بقیه - آ (مقطع جمع)

هیپاتیت E و A
ویژه پزشکان

فهرست

پیش‌گفتار	۵
هیپاتیت E	۶
مقدمه	۶
مورفولوژی هیپاتیت E	۷
پراکندگی جغرافیایی	۹
اپیدمیولوژی	۹
راه‌های انتقال هیپاتیت E	۱۱
هیپاتیت E در ایران	۱۲
هیپاتیت E در نظامیان	۱۳
پاتوژنز هیپاتیت E	۱۴
پاسخ ایمنی	۱۵
علائم بالینی	۱۵
هیپاتیت E در حاملگی	۱۷
تشخیص آزمایشگاهی	۱۷
تشخیص افتراقی	۱۸
پیشگیری	۱۹
درمان	۲۰
هیپاتیت A	۲۲
مقدمه	۲۲
ویروولوژی	۲۲
اپیدمیولوژی	۲۴
راه‌های انتقال هیپاتیت A	۲۵
هیپاتیت A در ایران	۲۶
هیپاتیت A در نظامیان	۲۶



- پاتوژنز هپاتیت A ۲۸
- علائم بالینی ۲۸
- عوارض هپاتیت A ۳۰
- هپاتیت A در حاملگی ۳۳
- عفونت همزمان هپاتیت E و A ۳۳
- هپاتیت E و A در بیماران مبتلا به HIV ۳۴
- یافته‌های آزمایشگاهی ۳۴
- تشخیص ۳۴
- پیشگیری ۳۵
- پروفیلاکسی قبل از تماس ۳۵
- پروفیلاکسی بعد از تماس ۳۶
- موارد تجویز ایمونوگلوبولین ۳۶
- واکسن ۳۷
- گروه‌های در معرض خطر عفونت هپاتیت A ۴۰
- موارد منع تزریق واکسن هپاتیت A ۴۱
- درمان ۴۳
- منابع ۴۵



پیش‌گفتار

هپاتیت ویروسی یکی از مسائل مهم بهداشتی در کشور است که توسط پنج گروه ویروس، شامل ویروس‌های هپاتیت A، E، B، C و D به وجود می‌آید. از آنجا که هپاتیت‌های ویروسی E و A راه انتقال و علائم بالینی مشابهی دارند، در کتاب حاضر این دو نوع هپاتیت مورد بحث قرار خواهند گرفت. هپاتیت‌های E و A از طریق خوراکی انتقال می‌یابند و باعث بروز اپیدمی‌هایی در کشورها، به خصوص مناطق اندمیک می‌شوند. هپاتیت E به عنوان یکی از شایعترین علل هپاتیت اسپورادیک در دنیا شناخته می‌شود؛ در ضمن هر دو بیماری در مسافران که از کشورهای توسعه‌یافته به مناطق با سطح بهداشت پایین مسافرت می‌کنند، شایع می‌باشند و مشکلات بهداشتی زیادی را به خود اختصاص می‌دهند. از زمان ساخت واکسن ضد هپاتیت A، شیوع این بیماری در آمریکا کم شده است، ولی در مورد هپاتیت E این موضوع صدق نمی‌کند و همچنان خطر شیوع این عفونت وجود دارد. واکسن ضد هپاتیت E نیز در حال ساخت است و در آینده نزدیک انسان قادر به مقابله با این بیماری خواهد بود. هپاتیت E موجب میزان بالایی از مرگ و میر در زنان حامله می‌شود که این موضوع، اقدام جهت جلوگیری از انتشار این بیماری را با اهمیت می‌سازد.



هپاتیت E

مقدمه

هپاتیت E یک بیماری ویروسی حاد و خودمحدودشونده است و راه انتقال روده‌ای دارد؛ گرچه راه‌های دیگر انتقال هم گزارش شده است. هپاتیت E در منطقه آسیا اندمیک می‌باشد، ولی در کشورهای صنعتی به طور نادر قابل شناسایی است. در سال ۱۹۷۰ برای اولین بار این بیماری در هندوستان باعث یک اپیدمی هپاتیت منتقل‌شونده از آب شد، در حالی که بیماران از نظر سرولوژی هپاتیت A منفی بودند و تمام بیماران مبتلاشده، آنتی‌بادی IgG برای هپاتیت A را داشتند و IgM هپاتیت A در آن‌ها منفی بود که این امر بیانگر وجود سابقه عفونت هپاتیت A در این افراد و ایجاد مقاوم در مقابل این نوع هپاتیت بوده است. چند سال بعد Balayan و همکاران به وجود ویروس جدید پی‌بردند که در ابتدا به عنوان هپاتیت اپیدمیک NonA-NonB یا هپاتیت روده‌ای NonA-NonB نامگذاری گردید و بعداً به عنوان هپاتیت E شناخته شد.

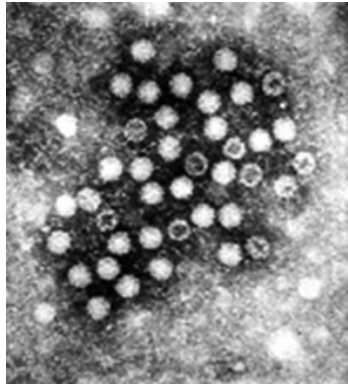
هپاتیت ویروسی، نوعی بیماری است که باعث نکروز و التهاب در کبد می‌شود و توسط ویروس‌های شناخته‌شده‌ای مثل ویروس هپاتیت A، G، E، D، C، B و T به وجود می‌آید. هپاتیت‌های نوع E و A، انتقال دهانی-مدفوعی دارند و انتقال بقیه موارد به صورت خونی است.

در کشورهای در حال توسعه، هپاتیت اپیدمیک و اسپورادیک دیده شد که مشخصات آن با هیچ یک از هپاتیت‌های E و A منطبق نبود و به عنوان هپاتیت انتقال روده‌ای و به نام هپاتیت Non A-Non B شناخته شد. این بیماری بعداً توسط میکروسکوپ الکترونی در آزمایش مدفوع تشخیص داده شد و به عنوان هپاتیت E نامگذاری گردید. هپاتیت E شبیه هپاتیت A است و بیشترین علت اپیدمی آن به خاطر آلودگی آب به مدفوع است. موارد ثانویه در اعضای خانواده کمتر دیده می‌شود و یک بیماری خودمحدودشونده است. هپاتیت E ممکن است حالت کلتاز ایجاد کند و آنزیم‌های کبد در این بیماری شبیه سایر هپاتیت‌های ویروسی، بالا است؛ ولی آلکالن فسفاتاز نسبت به بقیه بالاتر است و گاهی باعث طولانی شدن دوره بیماری هپاتیت می‌شود.



مورفولوژی ویروس هیپاتیت E

ویروس هیپاتیت E یکی از عوامل بروز هیپاتیت شدید است که به صورت انفرادی و گاهی به صورت دسته‌جمعی باعث ایجاد بیماری می‌شود. این ویروس، کروی شکل، بدون پوشش و با قطر ۳۲-۳۰ میکرون و دارای یک ساختمان سطحی نامشخص است و در حد واسط بین ویروس نورواک از خانواده کلسی‌ویریده و هیپاتیت A از خانواده پیکورناویروس‌ها قرار دارد. این ویروس، یک ساختمان بیست‌وجهی هندسی متقارن دارد و در مقابل عوامل شیمیایی و محیطی نسبتاً مقاوم است. ویروس هیپاتیت E شامل ژنوم تک‌رشته‌ای RNA بسته در یک کپسید می‌باشد که از یک یا دو پروتئین تشکیل شده؛ ولی تا به حال آنالیز مستقیم خالص ویریون ممکن نگردیده است (۱ و ۲) (شکل ۱).



شکل ۱: ساختمان الکترونی ویروس^۱

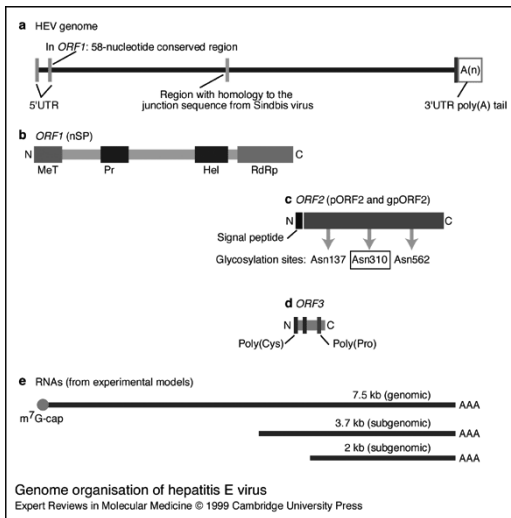
این ویروس به خاطر شباهت به خانواده کلسی‌ویریده، جزو این خانواده تقسیم‌بندی می‌گردد و از طرفی دیگر چون سکانس‌هایی شبیه ویروس سرخچه دارد، در تقسیم‌بندی توگاویریده آورده می‌شود. ویروس دارای Large ORFs (Opening Reading Frames) می‌باشد که بزرگترین ORF دارای ۱۶۹۳ کدون است و پروتئین‌های غیرساختمانی را کد می‌کند و مسئول تکثیر ویروس است. نوع دوم ORF، دارای ۶۶۰ کدون است و پروتئین‌های ساختمانی

1. <http://emedicine.medscape.com/article/185463-overview>



ویروس را کد می‌نماید و گروه سوم از ORFها دارای ۱۲۳ کدون می‌باشند که فعالیت آن‌ها به طور واضح مشخص نیست و احتمالاً در پروتئین‌های ساختمانی تأثیر دارند. (۳)

ویروس هیپاتیت E، چهار ژنوتیپ انسانی دارد که با شماره ۱، ۲، ۳، ۴ و تقسیم‌بندی می‌شوند. ژنوتیپ ۱ در کشورهای در حال توسعه مثل آسیا و آفریقا باعث اپیدمی می‌شود و ژنوتیپ ۲ در مکزیک و آفریقا. ژنوتیپ ۳ به صورت اسپورادیک در سراسر دنیا و در خاک‌های اروپا و ژاپن و ژنوتیپ ۴ به طور اخص در آسیا دیده می‌شود. یک نوع جدید با نام ژنوتیپ ۵ در پرندگان دیده شده است که باعث سندرم هیپاتیت و اسپلنومگالی می‌شود. هیپاتیت E دارای یک سروتیپ است، ولی ژنوتیپ‌های آن به زیرگروه‌های متعدد تقسیم می‌شوند: نوع ۱ دارای ۵ زیرگروه با نام‌های 1a-1e، ژنوتیپ ۲ دارای ۲ زیرگروه با نام‌های 2a-2b، ژنوتیپ ۳ دارای ۱۰ زیرگروه با نام‌های 3a-3z و ژنوتیپ ۴ دارای ۷ زیرگروه با نام‌های 4a-4g می‌باشند (۴) (شکل ۲).



شکل ۲: ژنوم ویروس هیپاتیت E^۱

1. http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM1_18/S1462399499001271sup010.htm



پراکندگی جغرافیایی

هپاتیت E در کشورهای در حال توسعه جنوب شرقی و مرکزی آسیا، خاورمیانه و شمال آفریقا یک مشکل بهداشتی مهم است. بیماری به صورت اپیدمیک از مکزیک و به صورت اسپورادیک از کشورهای صنعتی در آمریکا گزارش شده است. ژئوتیپ هپاتیت E در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است، ولی تفاوت استرین‌ها خیلی زیاد نیست. از نظر ژئوتیپ، هپاتیت به سه گروه تقسیم می‌شود: استرین آفریقا - آسیا، استرین مکزیک، استرین آمریکایی. نوع آمریکایی و مکزیک با نوع آسیایی متفاوت است. اخیراً یک ژئوتیپ چهارمی اصلی هپاتیت E در آسیا و نوع جدید دیگری در اروپا شناخته شده‌اند. (۸-۵)

ویروس هپاتیت E در بعضی از جانوران مثل شمپانزه، میمون، گوسفند و جوندگان باعث بیماری می‌شود. ورود مقادیر مختلفی از ویروس به بدن انسان، باعث بروز علائم بالینی متفاوتی می‌شود و در صورتی که دوز ویروس کمتر از ۱۰۰۰ عدد باشد، علامتی ایجاد نمی‌کند؛ اما ورود مقدار زیاد ویروس باعث هپاتیت شدید می‌شود. هپاتیت E، آنتی‌ژن‌های مختلفی را بروز می‌دهد که می‌توان با آزمایش‌های ایمونوالکتروفورز، ایمونوفلورسنت، ELISA و وسترن بلات آن‌ها را تشخیص داد. (۹)

اپیدمیولوژی

ویروس HEV، یک عامل هپاتیت ویروسی شایع در کشورهای در حال توسعه و به خصوص در مناطقی با بهداشت محیط ناکافی است و همچنین در جمعیت‌هایی که به دنبال بلایای طبیعی بی‌خانمان شده‌اند، یک خطر جدی محسوب می‌شود؛ ولی در کشورهای توسعه‌یافته، در مسافرانی که از مناطق آلوده برگشته‌اند به صورت اسپورادیک دیده می‌شود. به هر حال هپاتیت E، پاتوژن اصلی در جنوب شرقی و مرکز آسیا، خاورمیانه و شمال و غرب آفریقا است. اپیدمی هپاتیت E از مکزیک و بعضی کشورهای صنعتی مثل آمریکا نیز گزارش شده است. (۱۰-۱۲)



در آسیا هیپاتیت E یکی از شایعترین علل هیپاتیت در بالغین است و در شرق و شمال آفریقا دومین علت بعد از هیپاتیت B است. بیشترین موارد گزارش شده در کشورهای صنعتی مربوط به مسافران است که از مناطق اندمیک برگشته‌اند. (۱۳ و ۱۴)

بررسی سرولوژی هیپاتیت E در مناطق با شیوع پایین حدود ۲۷ تا ۳۰ درصد است و در مناطق غیراندمیک در حدود ۱ تا ۲ درصد می‌باشد. این بیماری در کودکان درصد شیوع خیلی پایینی دارد که این برای یک عفونت ویروسی منتقل‌شونده از طریق دهانی-مدفوعی غیرمنتظره است. در بالغین جوان شیوع بیماری افزایش می‌یابد و در افراد میانسال این افزایش وجود ندارد و تفاوتی بین زن و مرد نیز دیده نمی‌شود. در اپیدمی‌ها، مردان بیشتر گرفتار می‌شوند. (۱۵ و ۱۶)

در مناطق اندمیک، اپیدمی به علت انتقال آب بیشتر در فصول بارانی، به خصوص در موقع پر آب شدن رودخانه‌ها دیده می‌شود. در این مناطق، حیوانات اهلی و وحشی سرولوژی هیپاتیت E مثبت دارند و در بعضی مناطق نوع ویروس هیپاتیت E در جانوران و انسان‌های مبتلا شبیه به هم بوده است (شکل ۳). (۱۷-۱۹)



شکل ۳: پراکندگی جغرافیایی هیپاتیت E^۱

1. <http://www.medscape.com/viewarticle/589933>



راه‌های انتقال هپاتیت E

شایعترین راه انتقال هپاتیت E در هنگام اپیدمی آن، انتقال توسط آب بوده است؛ ولی گاهی اپیدمی از طریق غذا نیز گزارش شده است. شیوع این بیماری در مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری، به ویژه به دلیل مصرف غذاهای دریایی خام، بالاست. راه اصلی انتقال بیماری از طریق دهانی-مدفوعی است و احتمال هپاتیت حاد در هزاران نفر در مواقع آلودگی آب آشامیدنی وجود دارد. میزان مرگ و میر هپاتیت E بسته به سن ابتلا متفاوت است؛ در سنین پایین کمتر از ۵٪ است و در سن بالاتر از ۱۵ سال به ۲۰٪ می‌رسد. این میزان در خانم‌های حامله به بیش از ۳۰-۲۰٪ می‌رسد و در کل میزان مرگ و میر این بیماری در زنان بیشتر است. همچنین بسته به وضعیت آب و هوای منطقه شیوع آن متفاوت است و در مواقع بارندگی شدید و جاری شدن سیل و مخلوط شدن آب‌های آشامیدنی و فاضلاب، خطر شیوع بیماری بیشتر می‌شود. اپیدمی هپاتیت E در کشورهای آفریقایی مثل چاد، اتیوپی، غنا، نامیبیا و سودان و در کشورهای آسیایی مثل چین، پاکستان، ایران، میانمار، نپال و ویتنام گزارش شده است. (۲۱ و ۲۲)

انتقال از طریق غیردهانی برای هپاتیت E به طور نادر گزارش شده است؛ همچنین انتقال انسان به انسان، یعنی به علت تماس با فرد بیمار نادر بوده است؛ گرچه انتقال بیمارستانی گزارش شده است. بیمارانی که به طور مکرر دریافت خون دریافت کرده‌اند، دارای سرولوژی مثبت بیشتری نسبت به افراد عادی بوده‌اند، همچنین بیماران دیالیزی، که باید به طور مداوم خون دریافت نمایند، سرولوژی بالاتری دارند و حتی دیده شده است که بیماری با انتقال خون از افرادی که عفونت ساب‌کلینیکال دارند، قابل انتقال است. احتمالاً یکی از علل بالا بودن آنزیم کبدی در افرادی که خون دریافت نموده‌اند، ابتلا به هپاتیت E است. احتمال انتقال بیماری هپاتیت E از طریق پری‌ناتال (در داخل رحم و یا حین زایمان) به نوزاد، کم است؛ با این حال گزارش‌هایی از هند در مورد این نوع انتقال ارائه شده است. (۲۳-۲۴)

مدت مسری بودن بیماری از ۱ تا ۵ هفته بعد از شروع آن است که در این



مدت می‌توان ویروس را از مدفوع جدا کرد. با انجام PCR ویروس را از ۴۵ تا ۱۱۲ روز بعد از عفونت نیز از مدفوع جدا کرده‌اند. به طور کلی به دلیل مدت طولانی ویرمی، احتمال انتشار ویروس از طریق مدفوع وجود دارد و حتماً قبل از بروز علائم بیماری نیز باعث انتشار بیماری می‌شود. مثل هپاتیت A، این بیماری از طریق خون و پلاسما در دوره نهفتگی قابل انتقال است؛ هر چند شواهد سرواپیدمیولوژی برای انتقال خونی هپاتیت E وجود ندارد. (۲۷)

هپاتیت E از طریق پیوند اعضا نیز منتقل می‌شود و گزارش‌هایی از ابتلا به هپاتیت E در گیرندگان پیوند کلیه، کبد و کبد-پانکراس دیده شده است. در این افراد یا بیمارانی که نقص ایمنی شدید دارند، مثل افراد مبتلا به ایدز یا کسانی که تحت شیمی‌درمانی با داروهایی مثل ریتوکسیمب (Retuximab) می‌باشند و یا افرادی که لنفوپنی شدید دارند یا دچار کمبود لنفوسیت‌های CD2، Tcell، مثبت، CD3 مثبت و CD4 مثبت می‌باشند، هپاتیت E به صورت طولانی مدت فعال باقی می‌ماند و هپاتیت مزمن E را ایجاد می‌کند که در افراد با ایمنی سالم نادر است. (۲۸-۳۰)

هپاتیت E ممکن است یک بیماری مشترک دام و انسان باشد و از حیوان به انسان منتقل شود که گاهی اپیدمی‌های غیرمعمول در اثر انتقال از حیوانات به انسان به وجود می‌آید. در آمریکا و ژاپن نوعی ویروس خوکی منتقل شده به انسان و دیگر حیوانات وحشی و اهلی دیده شده است و به همین علت آن را بیماری مشترک انسان و دام می‌دانند. ارتباط ژنتیکی بین ویروس‌های جدا شده از حیوانات وحشی و اهلی، مثل خوک و حتی گزارش‌هایی از عفونت آن در انسان در اثر مصرف گوشت خام خوک اهلی وجود دارد و این مشکل بهداشتی جدیدی در استفاده از گوشت آلوده خوک است که باید به آن به عنوان یک مخزن بیماری نگاه کرد. حیوانات آلوده، آب، علوفه و سبزیجات را آلوده می‌کنند و بدین وسیله می‌توانند دیگر حیوانات و حتی انسان را آلوده نمایند و موجب شوند تا منشأ عفونت در طبیعت باقی بماند. (۱۸ و ۱۹)

هپاتیت E در ایران

گزارش‌هایی از اپیدمی‌های کوچک هپاتیت E در بین کردهای عراقی مهاجر



به ایران در یک دهه گذشته در غرب کشور گزارش شده است. طی گزارشی از ساری، شیوع سرولوژی مثبت HEV به طور متوسط ۳/۲٪ بود که با افزایش سن مقدار آن افزایش می‌یافت. این میزان در کودکان ۲/۱٪ و در سن ۲۰ سالگی به بعد حدود ۳/۷٪ بود و در ساکنین روستا به طور معنی داری بیشتر بود. گزارشی دیگر از شیوع بیماری در اهداکنندگان خون حدود ۸/۷٪ بوده که ایران را جزو کشورهای اندمیک عفونت HEV محسوب کرده است. البته با توجه به وسعت زیاد کشور ایران، شیوع سرولوژی بیماری در هر منطقه ممکن است متفاوت باشد؛ برای مثال در استان اصفهان شیوع کلی ۸/۳٪ می‌باشد ولی در بعضی شهرستان‌ها حدود ۳/۱۳٪ گزارش شده که در سنین بالاتر بیشتر بوده است. همان طور که می‌دانیم شیوع عفونت HEV در معتادان تزریقی بیشتر است. در ایران نیز در مطالعه‌ای از اهواز این موضوع اثبات شده است و شیوع سرولوژی مثبت در معتادان تزریقی حدود ۸/۲۲٪ بوده، در حالی که در آن منطقه شیوع بیماری در کودکان سن پایین حدود ۵/۸٪ بوده است. مطالعه‌ای نیز در سربازان مستقر در پایتخت ایران انجام شد که شیوع عفونت HEV را حدود ۸/۱٪ گزارش کرد. در کل با مطالعات انجام‌شده مشخص شده است که عفونت HEV در ایران به صورت اندمیک می‌باشد و در بعضی مناطق از شیوع خیلی بالاتری برخوردار است و شیوع آن در سنین بالا و بعضی از گروه‌های با رفتارهای پرخطر بیشتر است. (۱۳-۱۵)

هیپاتیت E در نظامیان

هیپاتیت E یکی از مشکلات بهداشتی در نیروهای نظامی است. با توجه به مأموریت نیروهای نظامی، به خصوص در مناطق با سطح بهداشتی پایین و بدون دسترسی به آب آشامیدنی بهداشتی، این گروه در معرض خطر عفونت واگیر منتقل‌شونده از طریق خوراکی قرار دارند. (۳۱ و ۳۲)

با توجه به مناطق محل مأموریت، خطر عفونت HEV متفاوت است. شیوع عفونت در سربازان آمریکایی، که به منطقه پاکستان و افغانستان فرستاده شده بودند، به ترتیب حدود ۶۲٪ و ۳۱٪ بود که علت شیوع کمتر در افغانستان استفاده سربازان از غذا و آب بهداشتی ارسالی از سوی کشورشان بود، لذا در نظر داشتن



این نکته در هنگام مأموریت نیروهای نظامی بسیار با ارزش است. این موضوع برای کشورهای غیراندمیک HEV مهم است، زیرا باعث انتقال عفونت از مناطق آلوده به مناطق غیرآلوده می‌شود که ناقل آن نظامیانی می‌باشند که با ابتلا به بیماری، باعث شیوع آن در کشور خود می‌شوند. به کار بردن راه‌های پیشگیری از عفونت HEV در نیروهای نظامی مأمور در مناطق اندمیک، از اهمیت زیادی برخوردار است و تهیه واکسن برای پیشگیری بسیار مهم است. تا در اختیار گرفتن واکسن باید احتیاطات لازم در استفاده از آب بهداشتی و مصرف غذا و سبزیجات غیرآلوده رعایت شوند. (۳۶-۳۴)

پاتوژنز هیپاتیت E

دوره نهفتگی بیماری، یعنی فاصله زمانی قرارگیری در معرض ویروس تا بروز علائم بالینی بیماری تقریباً ۲۸-۴۰ روز طول می‌کشد. در مطالعات تجربی به طور متوسط تا افزایش آنزیم‌های کبدی ۴۲-۴۶ روز طول کشیده است. البته با انجام RT-PCR حدود سه هفته بعد از تماس می‌توان ویروس را در انسان تشخیص داد. (۲۷ و ۳۷)

هر چند تکثیر ویروس در محیط کشت سلولی به خوبی انجام نمی‌شود، ورود ویروس از طریق سلول‌های روده‌ای و بعد تکثیر در سلول‌های کبدی انجام می‌گیرد. تغییراتی که در اثر هیپاتیت E در کبد انجام می‌شود، شامل نکروز فوکال همراه انفیلتراسیون اندک سلول‌های لنفوسیتی و التهابی از جمله تجمع سلول‌های کوپفر و پلی‌مورفونوکلئور در محل ضایعه است که شبیه هیپاتیت دارویی است. هیپاتیت کلستاتیک یک یافته شایع می‌باشد که با تورم سلول‌های کبدی و کلستاز سیتوپلاسم و نکروز و سیتولیزیس فوکال همراه است. پسود وگلاندولار هیپاتوسیت‌ها به طور غالب در بیشتر اپیدمی‌ها دیده می‌شود. عدم ارتباط موقت بین تکثیر ویروس در کبد و هیستوپاتولوژی و بیوشیمی هیپاتیت نشان‌دهنده این است که هیپاتیت E سیتوپاتیک نیست و پاتوژنز آن بیشتر به خاطر واسطه‌های ایمنونژنیک است. (۳۸ و ۳۹)

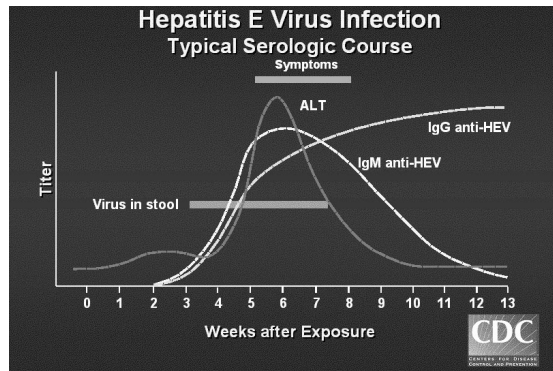
میانگین شدت بیماری هیپاتیت E بیشتر از هیپاتیت A است، به همین دلیل



میزان مرگ و میر آن بیشتر از ۱٪ است^(۴۰)؛ در صورتی که این میزان در افراد مبتلا به هپاتیت A کمتر از ۰/۲٪ است. میزان مرگ و میر ناشی از هپاتیت E در خانم‌های حامله بیشتر از ۲۰٪ است؛ این میزان در سه ماهه اول بارداری ۱/۵٪، در سه ماهه دوم ۸/۵٪ و سه ماهه سوم به ۲۱٪ می‌رسد. هپاتیت E حاد افزوده به هپاتیت مزمن B باعث برق‌آسا شدن هپاتیت می‌شود. (۴۱-۴۴)

پاسخ ایمنی

IgG و IgM ضد هپاتیت E، در اوایل عفونت و در موقع ظاهر شدن بیماری قابل تشخیص می‌باشند. IgM بعد از چند ماه از بین می‌رود، ولی IgG ممکن است به طور مداوم و تقریباً ۱۴-۱۰ سال باقی بماند. IgA نیز بر ضد هپاتیت E وجود دارد، ولی ارزش آن نامشخص است. آنتی‌بادی ضد هپاتیت E در برابر تمام استرین‌های آن محافظت‌کننده است. پاسخ ایمنی سلولی نسبت به هپاتیت E در انسان شناخته شده نیست (شکل ۴). (۳۸)



شکل ۴: زمان ظاهر شدن آنتی‌بادی ضد هپاتیت E^۱

علائم بالینی

تنها با علائم بالینی نمی‌توان هپاتیت E را از دیگر عوامل ویروسی هپاتیت افتراق داد و طیف علائم از هپاتیت بدون علامت تا هپاتیت برق‌آسا وجود دارد.

1. <http://pathmicro.med.sc.edu/virol/hepatitis-disease.htm>

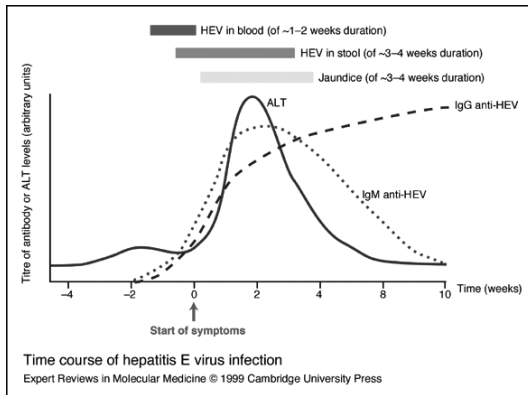


بیماران دارای شکم‌درد، تندرینس شکم، تهوع، استفراغ و تب می‌باشند. بیماری در همه سنین از جمله کودکان و افراد مسن دیده می‌شود.

هیپاتیت E، بر عکس هیپاتیت A به صورت عودکننده دیده نمی‌شود. شدت علائم بستگی به مقدار دوز ویروس واردشده به بدن دارد.

تنها عارضه هیپاتیت E ایجاد هیپاتیت شدید در حاملگی است، که در این گروه هیپاتیت E برق‌آسا همراه مرگ و میر زیاد دیده می‌شود. هیپاتیت E می‌تواند به صورت داخل رحمی به نوزاد منتقل شود و باعث مرگ نوزاد گردد. این موارد با آزمایش RT-PCR بر روی نوزاد قابل اثبات است. هیپاتیت E می‌تواند به صورت هیپاتیت کلستاتیک باشد و یکی از عوارض آن طولانی شدن دوره بیماری است. در بیماران مبتلا به نقص ایمنی و بیماری زمینه‌ای کبدی، احتمال ابتلا به هیپاتیت مزمن وجود دارد. (۲۷ و ۴۵)

نوع ژنوتیپ ویروس HEV در علائم بالینی مؤثر است و گاهی عفونت بدون علائم بالینی و ساب‌کلینیکال می‌باشد که این نوع بیشتر در ژنوتیپ ۳ دیده می‌شود. در ژنوتیپ ۱ بیماری به صورت حاد و شدید شروع می‌شود و همراه مرگ و میر بالاتری است که این نوع در کشورهای در حال توسعه بیشتر مشاهده می‌گردد (شکل ۵). (۴۶-۴۹)



شکل ۵: زمان عفونت و شروع علائم بالینی در هیپاتیت E^۱

1. http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM1_18/S1462399499001271sup004.htm



هپاتیت E در حاملگی

بیشترین میزان مرگ و میر هپاتیت E در دوران حاملگی رخ می‌دهد، به خصوص در سه‌ماهه آخر حاملگی این خطر بیشتر می‌شود و به ۲۰٪ می‌رسد؛ ولی برق‌آسا شدن این ویروس در افراد معمولی کمتر از ۱٪ است. علت برق‌آسا شدن بیشتر HEV در دوران حاملگی به خاطر تکثیر ویروس در جفت و باقی ماندن طولانی‌تر در آن و سرعت زیاد تکثیر آن است. در مناطق اندمیک، خطر عفونت هپاتیت E در حاملگی بیشتر از مناطق غیراندمیک است و در ساکنین روستا نیز بیشتر از شهر می‌باشد. در بعضی از کشورها، غربالگری زنان حامله از نظر هپاتیت E توصیه می‌شود؛ چون خطر هپاتیت برق‌آسا در این گروه زیاد است. در بعضی کشورها مثل مصر، هپاتیت E در زنان حامله خفیف‌تر از کشورهای دیگر است که احتمالاً برخورد با ویروس در زمان کودکی در مصر علت این موضوع می‌باشد. دلیل مهمی که برای مستعد شدن فرد در دوران حاملگی برای ابتلا به هپاتیت E می‌توان بیان کرد، این است که ایمنی سلولی و تولید اینترلوکین‌های التهابی مثل Tcell، CD4 مثبت، IL12، IL10، IL6، IL2، TNFα به ویژه در سه‌ماه سوم بارداری کاهش می‌یابد و فرد مستعد عفونت‌های ویروسی کشنده می‌شود. همین کاهش مواد التهابی باعث می‌شود فرد مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی در حین حاملگی بهتر شود. موضوع دیگری که احتمال عفونت‌های خطرناک ویروسی را در حاملگی زیاد می‌کند، افزایش هورمون‌های حاملگی مثل استروژن، پروژسترون و HCG است. این هورمون‌ها باعث کاهش Tcell و کاهش تکامل آن می‌شوند، T-helper1 کاهش پیدا می‌کند و T-helper2 افزایش می‌یابد و این موضوع باعث افزایش تکثیر ویروس می‌گردد و فرد مستعد عفونت‌های کشنده می‌شود. (۴۴-۴۲)

تشخیص آزمایشگاهی

هپاتیت E یک بیماری ویروسی منتقل‌شونده از راه آب است و در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود؛ در مناطقی که هپاتیت A نیز شایع است. در



کشورهایی که سطح بهداشتی آن‌ها بالاتر رفته است، بیماری در سنین بلوغ اپیدمی پیدا می‌کند. در این موارد در صورت بروز هپاتیت شدید و کشنده در زنان حامله باید بیشتر به فکر تشخیص هپاتیت E بود.

برای تشخیص هپاتیت E، بررسی سرولوژی IgM و افزایش تیترا آنتی‌بادی IgG یا مشخص کردن RNA ویروس ضروری است. در موارد اسپورادیک ممکن است به طور کاذب سرولوژی آن منفی باشد، به همین دلیل گاهی انجام هر سه آزمایش ضروری است. آنتی‌بادی IgG باید هم در فاز حاد و هم در فاز بهبودی آزمایش شود. هپاتیت E حاد را می‌توان با شناسایی IgM در فاز حاد تشخیص داد؛ با این کار توسط آزمایش ELISA یا وسترن بلات انجام‌پذیر است. در این بیماری، در حدود ۹۶٪ در فاصله ۴-۱ هفته بعد از شروع عفونت، IgM قابل مشاهده است و بعد از سه ماه تیترا آن کاهش می‌یابد؛ ولی در فاز حاد با تیترا هپاتیت E سرولوژی مثبت نمی‌شود که علت نامشخص است و تشخیص را مشکل می‌کند. (۳۸)

بررسی مولکولار، یک روش تشخیصی امیدوارکننده است. از PCR و RT-PCR می‌توان منشأ اپیدمی را بررسی کرد؛ ولی این آزمایش‌ها فقط در عفونت حاد قابل انجام می‌باشند و چون بیماری به صورت مزمن نادر است، برای شناسایی راه انتقال هپاتیت E و مدت عفونت‌زایی فرد بیمار به کار برده می‌شود. در فاز حاد بیماری، RNA ویروس در مدفوع و خون قابل شناسایی است. (۲۹-۲۷)

تشخیص افتراقی

از آنجایی که هپاتیت E یک عفونت منتقل‌شونده توسط آب و غذای آلوده است و به خصوص در مناطق با سطح بهداشتی پایین شایع‌تر است، شبیه دیگر عفونت‌هایی است که راه انتقال آن‌ها دهانی-مدفوعی می‌باشد و علائم اولیه مشابه ایجاد می‌کند و گاهی گرفتاری کبد نیز دارد که تشخیص افتراقی آن‌ها مشکل است. یکی از موارد، عفونت لپتوسپیروز است که توسط آب آلوده



به ادرار حیوانات وحشی، منتقل می‌شود و بیماری در دو مرحله بروز می‌کند: مرحله اولیه بیماری خفیفی است که علائم آن مشابه سرماخوردگی و علائم پرودرمال هپاتیت E است و مرحله دوم که خطرناک و شدید است، یک بیماری ایکتروهموراژیک ایجاد می‌کند و بیمار دچار زردی می‌شود که این موضوع باید مد نظر قرار گیرد، چون درمان این بیماری، استفاده از آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین است و تشخیص نیز با آزمایش سرولوژی انجام می‌شود. در ضمن مناطق جغرافیایی شیوع بیماری، مشابه هپاتیت خوراکی است و گاهی این دو بیماری به طور همزمان در بیمار دیده می‌شوند که افتراق آن‌ها از هم بسیار سخت و درمان نیز مشکل است. (۲۱)

بیماری دیگری که شباهت زیادی به هپاتیت E دارد، عفونت دنگوویروس است. این عفونت دارای طیف گسترده‌ای از نشانه‌ها، از علائم غیراختصاصی تا یک بیماری شدید هموراژیک و کشنده است. گاهی عفونت هم‌زمان دنگوویروس و هپاتیت E و A دیده می‌شود که خطر مرگ و میر بیماری را افزایش می‌دهد. در عفونت دنگوویروس، علاوه بر تب بالاتر و اختلالات خونریزی‌دهنده، بیمار لکوپنی و ترومبوسیتوپنی واضح هم دارد که در هپاتیت ویروسی شایع نیست. مورد دیگری که باید آن را از هپاتیت E افتراق داد، بیماری هپاتیت A است که باید هم‌زمانی این دو را مد نظر داشت که در بخش دیگر در مورد آن صحبت خواهد شد.

عفونت‌های دیگر ویروسی نیز که گاهی گرفتاری کبدی ایجاد می‌کنند، مثل منونوکلئوز عفونی، باعث بروز هپاتیت می‌شوند و باید در تشخیص افتراقی مد نظر قرار گیرند. (۵۰)

پیشگیری

در کشورهای توسعه‌یافته، به علت بهبود بهداشت آب آشامیدنی، اپیدمی هپاتیت E دیده نمی‌شود. پیشگیری غیرفعال، حتی در صورت تهیه ایمونوگلوبولین انسانی از مناطق اندمیک، مفید نیست که علت آن پایین بودن تیتراژ آنتی‌بادی ضد هپاتیت E در انسان است. (۵۱)



◀ **پروفیلاکسی فعال:** با توجه به اینکه ویروس HEV قابل تکثیر و رشد در محیط کشت سلولی نیست، به دست آوردن یک واکسن کشته‌شده یا واکسن زنده ضعیف‌شده بسیار سخت است و به همین دلیل واکسن‌های بازسازی‌شده می‌توانند جایگزین خوبی باشند که امید ساخت آن‌ها و پیشگیری از اپیدمی بیماری و جلوگیری از مرگ و میر بالای آن در زنان حامله وجود دارد. از سال ۱۹۹۶ مطالعاتی در این مورد در آمریکا شروع شده و واکسن مصنوعی مورد امتحان قرار گرفته است که در مراحل اولیه، کاربرد واکسن، که مشابه ژن بروزدهنده ORF2 است، بدون خطر بوده و تولید آنتی‌بادی در فاز اولیه ساخت واکسن دیده شده است. به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی به‌دست‌آمده ضد ORF2 برای همه ژنوتیپ‌های مختلف ویروس ایمنی ایجاد می‌کند. ساخت DNA واکسن نیز در مورد هیپاتیت E در حال انجام است که این نوع واکسن علاوه بر ایمنی همورال قادر به ایجاد ایمنی سلولی نیز است. هر چند مکانیسم ایجاد ایمنی در این نوع واکسن کاملاً مشخص نیست، برحسب نوع و نحوه تزریق، ایمنی ایجادشده فرق دارد. در مطالعه‌ای در چین که بر روی افراد در سنین ۶۰-۱۶ سال انجام شد، بعد از تزریق سه دوز واکسن، ۱۰۰٪ ایمنی ایجاد گردید. ساخت واکسن ضد هیپاتیت E در حال انجام است و تحقیق در مورد نوع، نحوه تزریق و تعداد دوز مورد نیاز و طول مدت ایمنی و عوارض آن ادامه دارد. ساخت واکسن وارد فاز انسانی شده است و به زودی در سراسر دنیا مورد استفاده قرار خواهد گرفت. (۵۸-۵۲)

درمان

درمان اختصاصی برای هیپاتیت E وجود ندارد و درمان علامتی شبیه دیگر هیپاتیت‌های حاد ویروسی است و چون هیپاتیت E به صورت مزمن در نمی‌آید احتیاج به درمان ضدویروس ندارد.



کورتیکواستروئید نباید در درمان استفاده شود، چون باعث طولانی شدن، عود و مزمن شدن بیماری می‌شود. البته فقط در هیپاتیت‌هایی که مزمن نمی‌شوند، در موقع کلسناز شدید و هیپاتیت برق‌آسا استفاده از استروئید توصیه می‌شود. بیمارانی که به علت ابتلا به هیپاتیت E بستری می‌شوند، باید روزانه از نظر مقدار زردی، اندازه کبد، وجود آستراکسیا و علائم آنسفالوپاتی کبدی معاینه شوند. آنزیم‌های کبدی، بیلی‌روبین، آلکالین فسفاتاز و زمان پروتربین باید هفته‌ای دو بار کنترل شود و در صورت بروز علائم هیپاتیت برق‌آسا باید درمان شدید آغاز گردد. این درمان شامل استراحت در بستر، غذای کم‌پروتئین (۲۰-۳۰ گرم در روز)، انجام تنقیه جهت تخلیه روده، استفاده از نئوماکسین خوراکی ۰/۵-۱ گرم هر ۶ ساعت یا لاکتولوز به اضافه سوربیتول ۳۰-۶۰ cc هر ۲-۶ ساعت تا ایجاد اسهال خفیف توصیه می‌شود. (۵۹)

باید توجه داشت که داروهای آرام‌بخش منع مصرف دارند و نباید برای برطرف کردن آژیتاسیون بیمار به کار روند. در صورتی که فرد دچار اختلال هوشیاری شد، باید در ICU بستری و اقدامات محافظتی شدید انجام شود. اختلال انعقادی باید با استفاده از FFP درمان شود و بیمار از نظر خونریزی گوارشی تحت نظر قرار گیرد و سایمیتیدین ۳۰۰-۵۰۰ mg هر ۶ ساعت یا آنتی‌اسید دیگری تجویز گردد. هنگام بروز هیپاتیت برق‌آسا باید بیمار به بخش پیوند کبد ارجاع داده شود. این کار ممکن است تنها راه نجات بیمار باشد؛ هر چند گاهی بهبود خودبه‌خود، پیوند کبد را به تأخیر می‌اندازد.

گزارش‌هایی از درمان هیپاتیت E مزمن در بیماران پیوندی یا نقص ایمنی وجود دارند که شاید دریچه امید برای درمان آن در آینده نزدیک باشد. در دو مورد از بیماران که با ریباویرین برای ۱۲ هفته درمان شده بودند، علائم کبدی برطرف و RNA ویروس نیز ناپدید شد. در فردی که بعد از پیوند کبد دچار هیپاتیت E مزمن شده بود، به مدت سه ماه درمان با Peg-Interferon 2a انجام شد که بیمار بهبود یافت و همچنین در مورد دیگری نیز درمان با Peg-Interferon 2b به مدت چهار ماه در بیماری که ۹ سال مبتلا به هیپاتیت E مزمن بود، باعث بهبودی شد. (۴۱-۳۰)



هیپاتیت A

مقدمه

هیپاتیت A یک ویروس به وجود آورنده التهاب کبد است که در سال ۱۹۴۷ شناسایی شد. سالانه یک میلیون و چهارصد هزار مورد ابتلای جدید به هیپاتیت A در جهان گزارش می‌شود که تقریباً نیمی از آن در کشورهای آسیایی است. ارتقای بهداشت در کشورها از یک طرف به خروج کشورها از منطقه اندمیک هیپاتیت A منجر خواهد شد، اما در عین حال از آن رو که ویروس هیپاتیت A ریشه‌کن نمی‌شود، احتمال بروز اپیدمی‌های شدید در بالغین افزایش می‌یابد. خصوصیت منحصربه‌فرد هیپاتیت A، انتشار سریع آن و احتمال اپیدمی‌های وسیع است. ویروس هیپاتیت A اگرچه بیماری مزمن ایجاد نمی‌کند، در ۴/۰ تا ۲ درصد موارد به هیپاتیت برق‌آسا تبدیل می‌شود که از مرگ‌ومیر بالایی برخوردار است. عوارض شدید ناشی از هیپاتیت A در بالغین، لزوم مد نظر داشتن احتمال بروز هیپاتیت A را در جوامع متذکر می‌شود؛ ابتلای بالغین به هیپاتیت A پیامدهای نامناسب‌تر و پیش‌آگهی بدتری را به همراه خواهد داشت. این افزایش به حدی است که مرگ‌ومیر حدود ۲٪ در افراد بیش از ۴۰ سال گزارش شده است. شیوع هیپاتیت A در بالغین در کشورهای مختلف متفاوت است؛ در اتیوپی ۹۰٪ بالغین عفونت داشته‌اند ولی میزان شیوع عفونت در سوئیس برابر ۳۰٪ بوده است. (۶۰)

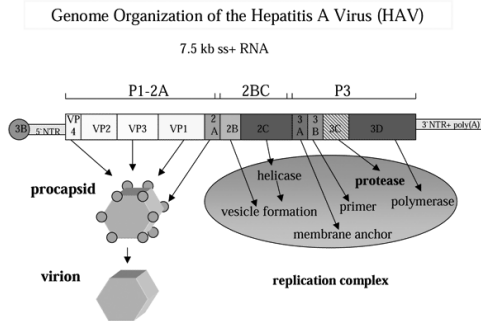
راه‌های انتقال هیپاتیت A مختلف و متعدد است. از جمله آن‌ها، راه مدفوعی-دهانی است که منجر شده است تا سطح بهداشت جمعیت‌ها، یکی از عوامل بسیار مؤثر در کاهش ابتلای به هیپاتیت A باشد. بهداشت محیط و تراکم جمعیت ساکن در یک منطقه از عوامل تأثیرگذار در شیوع این بیماری به حساب می‌آیند. همچنین یکی از مهمترین عوامل مؤثر بر احتمال بروز اپیدمی‌ها، تعداد افراد در معرض خطر این بیماری است. (۶۱ و ۶۲)

ویرولوژی

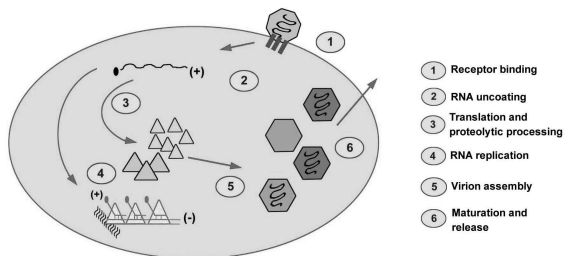
ویروس هیپاتیت A، یک RNA ویروس بدون پوشش و مقاوم در مقابل گرما،



اسید و اتر است، ولی با یک دقیقه جوشاندن از بین می‌رود. این ویروس از خانواده پیکورناویروس است که در کبد تکثیر می‌یابد، ولی قبل از فاز حاد بیماری، در خون، صفرا و مدفوع نیز وجود دارد. ویروس هیپاتیت A دارای ۲۷ نانومتر قطر، بدون پوشش، ایکوز هیدرال و دارای RNA می‌باشد که ژنوتیپ هیپادناویروس و از خانواده پیکورناویروس است. ویروس هیپاتیت A دارای ۷۴۷۴ نوکلئوتید می‌باشد و از سه ناحیه تشکیل شده است. دارای ۴ پروتئین ساختمانی و ۷ نوع پروتئین غیر ساختمانی است. چهار نوع ژنوتیپ هیپاتیت A در انسان شناخته شده است که از نظر بیولوژی تفاوت چندانی با هم ندارند و هر چهار نوع وابسته به یک سروتیپ می‌باشند^(۶۳) (شکل‌های ۶ و ۷).



شکل ۶: ساختمان ژنومی ویروس هیپاتیت A^۱



شکل ۷: نحوه تکثیر ویروس هیپاتیت A در سلول‌های کبدی^۲

1. <http://www.vuz.uni-luebeck.de/gaussmueller.htm>
2. <http://emedicine.medscape.com/article/177484-overview>

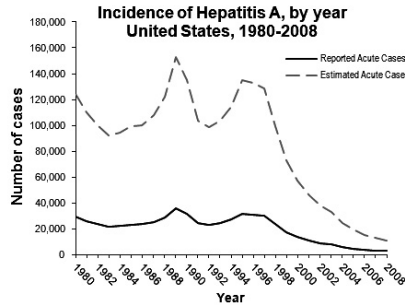


اپیدمیولوژی

انتقال شخص به شخص در مناطق با سطح بهداشتی پایین و در شلوغی جمعیت اتفاق می‌افتد و بیشتر در اواخر پاییز و اوایل زمستان دیده می‌شود. اپیدمی آن در منطقه گرمسیری هر ۲۰-۵ سال یک بار دیده می‌شود. مسافرت از یک منطقه غیراندیمیک به منطقه اندیمیک، یک منشأ برای عفونت هپاتیت A است و انتقال از طریق خون بسیار نادر می‌باشد؛ ولی تا به حال چند مورد از ابتلای به هپاتیت A در گیرندگان فاکتورهای انعقادی گزارش شده است. (۶۴)

هپاتیت A یک بیماری حاد خودمحدودشونده کبد است که توسط ویروس هپاتیت A به وجود می‌آید. ویروس هپاتیت A از فرد به فرد منتقل می‌شود و راه انتقال اصلی آن دهانی-مدفوعی است. میزان بروز هپاتیت A، رابطه نزدیکی با وضعیت اقتصادی و اجتماعی دارد و مطالعات سرواپیدمیولوژی نشان داده است که شیوع آنتی‌بادی ضد هپاتیت A در جمعیت عمومی از ۱۵٪ تا ۱۰۰٪ متفاوت است. در سال حدود ۱/۵ میلیون انسان به هپاتیت A مبتلا می‌شوند. در منطقه با شیوع پایین، بیماری به صورت تک‌گیر دیده می‌شود و گاهی به صورت شیوع منطقه‌ای در گروه‌های خاص ایجاد می‌گردد. در منطقه با اندمیک بالا، بیشتر افراد بدون علائم بالینی، عفونت را در زمان کودکی می‌گیرند و عفونت علامت‌دار نادر است؛ ولی در مناطقی که بیماری اندمیک نیست و وضعیت بهداشت خوب است، بیماری در سنین بالاتر بروز می‌کند و این گروه بیشتر علائم بالینی را از خود نشان می‌دهند و بیماری نیز در این گروه شدیدتر و خطر مرگ‌ومیر زیادتر است که به طور نادر باعث بروز هپاتیت برق‌آسا می‌شود. (۶۵-۶۷)

هپاتیت A از همه کشورهای دنیا گزارش شده است. در آمریکا به خاطر استفاده از واکسن از سال ۱۹۹۶ شیوع آن کاهش یافته است. در سال ۲۰۰۳ میزان بروز حدود ۲/۶ نفر در صد هزار نفر بوده است و در کودکانی که واکسینه شده‌اند شیوع آن خیلی پایین آمده است، ولی در سنین ۲۵-۳۹ سال همچنان بیماری گزارش می‌شود (شکل ۸). (۶۸ و ۶۹)



شکل ۸: کاهش میزان بروز هپاتیت A در آمریکا^۱

راه‌های انتقال هپاتیت A

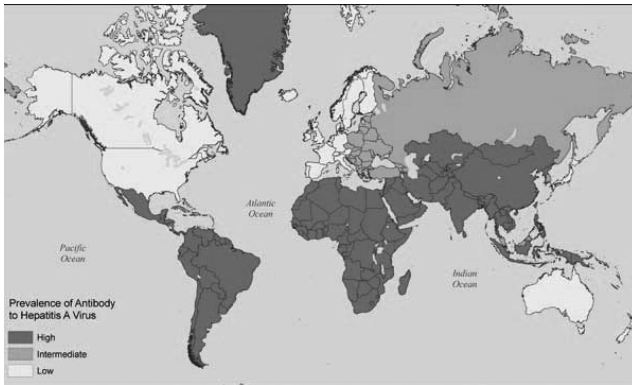
ویروس از طریق دهانی-مدفوعی منتقل می‌شود و بیشتر افرادی که به بیماری مبتلا شوند، سابقه تماس با بیمار دیگری را دارند. اپیدمی آن از طریق آلوده شدن مواد غذایی و آب گزارش شده است و حتی در گزارش‌هایی اپیدمی ناشی از آلودگی آب بعد از ۶ ماه آلوده شدن به مدفوع دیده شده است. غذاهای دریایی مثل ماهی و سبزیجات مثل پیاز سبز به عنوان عامل انتقال گزارش شده‌اند.^(۶۲)

انتقال از مادر به جنین گزارش شده است، ولی انتقال از زخم پوستی یا خون، راه اصلی برای انتقال بیماری نیست.

همان‌طور که در شکل ۹ مشاهده می‌کنید، هپاتیت A در کشورهای مثل آمریکا، اروپا، استرالیا، ژاپن، نیوزلند و کانادا دارای شیوع پایین است و در کشورهای آمریکای لاتین، آسیا و آفریقا از شیوع بالایی برخوردار می‌باشد.^(۷۰-۷۱)

تخمین شیوع آنتی‌بادی ویروس هپاتیت A، که شاخصی از وجود عفونت قبلی است، نمی‌تواند شیوع جاری را مشخص کند. همچنین میزان شیوع در کشورها برحسب جمعیت و منطقه متفاوت است. در این نقشه بالا، متوسط و پایین بیانگر چگونگی گسترش هپاتیت A در هر کشوری است.

1. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV/HAVfaq.htm>



شکل ۹: شیوع هیپاتیت A در سال ۱۴۰۰۶

هیپاتیت A در ایران

مطالعات سرواپیدمیولوژیک مختلف، نتایج کاملاً متفاوتی از فراوانی هیپاتیت A را نشان داده‌اند. برای مثال فراوانی نسبی عفونت هیپاتیت A در زابل در ۱۰۰٪، افراد ۱۹-۱۵ ساله، در ساری در ۸۵٪، افراد ۱۵-۱ ساله، در تهران در ۲۳٪ افراد ۶ ماهه تا ۱۵ ساله و در یزد در ۹۲٪ افراد ۱۴ ساله بوده است. (۲۴-۲۲)

هیپاتیت A در نظامیان

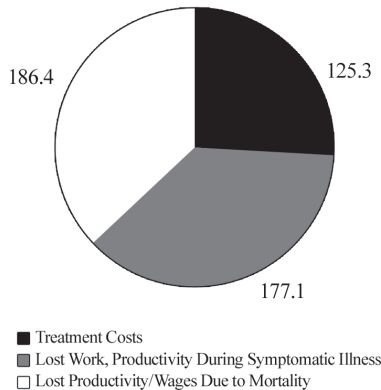
سربازان و نظامیان یکی از گروه‌های پرخطر برای عفونت هیپاتیت A می‌باشند که این خطر بسته به منطقه محل مأموریت متفاوت است. از آنجا که بیشتر این مناطق محل مأموریت فاقد بهداشت محیط کافی می‌باشند و در آن‌ها آب و غذا بهداشتی نیست، این خطر چند برابر می‌گردد. همچنین به دلیل اینکه انتقال HAV از شخص به شخص است، نظامیان به علت زندگی دسته‌جمعی در معرض خطر جدی می‌باشند. با توجه به اینکه عفونت HAV در بالغین شدید و با میزان مرگ‌ومیر بیشتری همراه است، این مسئله به عنوان یک مشکل بهداشتی برای نیروهای نظامی مطرح است. در نیروهای نظامی ایران، که یک منطقه اندمیک برای عفونت HAV است، بیش از ۹۷٪

1. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2008/ch4/hepa.aspx>



سربازان در مقابل این بیماری ایمن می‌باشند و مشکل خاصی برای مأموریت در مناطق آلوده ندارند؛ ولی این مشکل برای نیروهای غیرایمن و مأمور در مناطق اندمیک وجود دارد. بعضی از کشورها واکسیناسیون سراسری را برای نیروهای خود تجویز می‌نمایند و در مواردی هم از ایمونوگلوبولین سرم انسانی استفاده می‌کنند. (۷۵)

پرسنل نظامی کشور یونان به علت قرار داشتن در معرض خطر ابتلا به هیپاتیت A، واکسینه شده‌اند. هزینه تحمیل شده در اثر ابتلا به هیپاتیت A در نیروی نظامی آمریکا برآورد شده است؛ نتیجه حاصل نشان می‌دهد که انجام واکسیناسیون در تمامی افراد در مقایسه با واکسیناسیون پس از غربالگری با هزینه کمتری همراه بوده است (شکل ۱۰؛ اعداد برحسب میلیون دلار می‌باشند). (۷۶)



شکل ۱۰: بار مالی در اثر ابتلا به هیپاتیت A

در ارتش روسیه در دههٔ آخر قرن ۲۰ مشخص گردید که هیپاتیت A از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است و باید به فکر پیشگیری از شیوع هیپاتیت A بود.

درباره نیاز به پیشگیری از هیپاتیت A در نیروهای نظامی، برحسب تعداد افراد ایمن تصمیم‌گیری می‌شود و بر این مبنای استفاده از واکسن یا ایمونوگلوبولین و یا عدم احتیاج به پیشگیری توصیه می‌گردد. نحوه تقسیم‌بندی پروفیلاکسی در جدول ۱ مشخص شده است. (۷۷ و ۷۸)



جدول ۱: نوع پروفیلاکسی با توجه به شیوع سرولوژی هپاتیت A در نیروهای نظامی

نوع پروفیلاکسی	تعداد	درصد	شیوع آنتی بادی هپاتیت A
واکسیناسیون سراسری	۲۳	۴۴/۲٪	کمتر از ۴۵٪
غربالگری آنتی بادی قبل از واکسن	۴	۷/۱۶٪	۴۵-۵۰٪
پروفیلاکسی با ایمونوگلوبولین	۹	۱۷/۳٪	۸۰-۵۰٪
عدم نیاز به واکسن	۳	۵/۷٪	بیشتر از ۸۰٪

پاتوژن هپاتیت A

این ویروس سیتوپاتیک نیست و بیشتر عوارضی که در کبد به وجود می آورد، به واسطه واکنش ایمنی است. ویروس در سیتوپلاسم تکثیر می یابد و به علت آسیب به سلول های کبدی به وسیله NK cell، CD8 و HLA، پاسخ شدید ایمنی و کاهش تعداد RNA، باعث از بین رفتن سلول های کبدی آلوده می شود که هر چه سرعت تخریب بیشتر باشد، بیماری شدیدتر است و واسطه این واکنش اینترفرون گاما است. (۷۹)

علائم بالینی

عفونت هپاتیت A معمولاً به صورت حاد و خودمحدودشونده است و به طور نادر باعث بروز هپاتیت برق آسا و مرگ می شود. نوع هپاتیت برق آسا بیشتر در بیماران با زمینه بیماری کبدی، به خصوص در مبتلایان به هپاتیت C اتفاق می افتد. هپاتیت A می تواند به صورت عفونت اضافه شونده در هپاتیت B یا C یا همزمان با آن ها ایجاد شود. علائم بالینی بسته به سن متفاوت است. عفونت در کودکان معمولاً به صورت ساب کلینیکال و بدون علائم بالینی و شبیه به سرماخوردگی است ولی در بالغین باعث بیماری شدید می گردد و گاهی هم به صورت برق آسا دیده می شود. علائم هپاتیت A عبارتند از: (۸۰ و ۸۱)

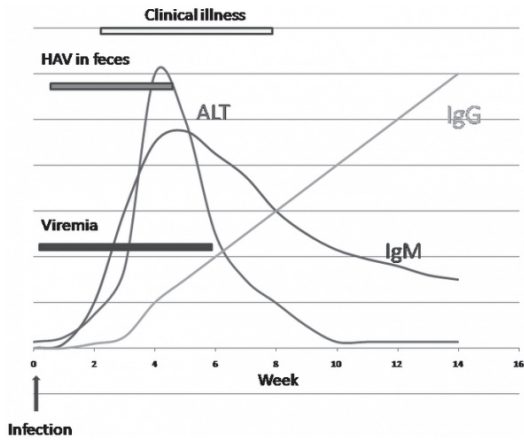
◀ تب

◀ خستگی



- ◀ بی‌اشتهایی
- ◀ تهوع
- ◀ استفراغ
- ◀ درد شکم
- ◀ تیره شدن ادرار
- ◀ درد مفاصل
- ◀ زردی

دوره نهفتگی بیماری به طور متوسط ۳۰ (۶۰-۱۵) روز است. بیماری به طور ناگهانی با علائم پرودرمال شروع می‌شود که شامل خستگی، ضعف، تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی، تب و درد قسمت فوقانی راست شکم است (شکل ۱۱).



شکل ۱۱: زمان بروز علائم هپاتیت A^۱

در هفته اول، ادرار تیره و مدفوع سفید، زردی و خارش در بیمار دیده می‌شود و موقعی که زردی ظاهر می‌گردد کم‌کم علائم پرودرمال کاهش می‌یابد. در معاینه فیزیکی در هپاتیت، زردی و هیپاتومگالی قابل تشخیص است؛ طحال بزرگ، آدنوپاتی گردنی، راش و آرتریت کمتر و واسکولیت لکوسیتوکللاستیک به صورت نادر دیده می‌شوند. (۸۲ و ۸۳)

1. <http://www.geekymedics.com/body-systems/hepatology/hepatitis-a/>



عوارض هیپاتیت A

این عوارض عبارتند از:

- ◀ **عود هیپاتیت A (Recurrent Hepatitis):** در کمتر از ۲۰٪ موارد بیماری عود می‌کند و بعد از بهبودی کوتاه‌مدت مجدداً دیده می‌شود. در این موارد علائم خفیف‌تر از بیماری اولیه است و آنزیم‌های کبدی نیز گاهی به طور واضح بالا می‌روند و IgM نیز دوباره قابل تشخیص می‌گردد. هنگام عود، ویروس از طریق مدفوع نیز دفع می‌شود و قادر به انتقال بیماری به دیگران است. در بعضی موارد عودهای مکرر نیز گزارش شده است. در این عارضه برای افتراق بیماری‌های دیگر فقط انجام سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی کفایت می‌کند و احتیاج به اقداماتی مثل ERCP و MRCP نیست. اقدامات درمانی نگهدارنده کافی است و احتیاج به آزمایش‌های اختصاصی اضافی نیست. (۸۳)
- ◀ **کلستاز:** زردی طولانی‌مدت به دنبال هیپاتیت A دیده شده است و در مواردی تا ۱۲ ماه طول می‌کشد. بیلی‌زوبین به بیش از ۱۰mg/dL می‌رسد که علت خاصی برای آن مشخص نشده است و با علائمی مثل خارش، خستگی، تب، کاهش وزن و اسهال همراه می‌باشد. این حالت تقریباً بدون هیچ عوارضی بهبودی کامل خواهد یافت. در پاتولوژی کبد این بیماران، نکروز مرکز لوبول و التهاب پورتال وجود دارد. سونوگرافی مجاری صفراوی برای رد علل دیگر کلستاز کافی است و احتیاج به بیوپسی کبد نیست. درمان نگهدارنده کفایت می‌کند، ولی بعضی مطالعات، تجویز ۳۰mg پردنیزولون و قطع سریع آن را پیشنهاد می‌کنند. در مواردی که خارش باعث ناراحتی زیادی شود، از کلیسترامین می‌توان به عنوان داروی موثر استفاده کرد. (۶۹)
- ◀ **فعال شدن بیماری اتوایمیون:** هیپاتیت اتوایمیون یک بیماری مزمن است که با افزایش سطح گاماگلوبولین و اتوآنتی‌بادی در خون و التهاب مزمن سلول‌های کبدی مشخص می‌شود. عفونت‌های ویروسی و بعضی از داروها می‌توانند به عنوان یک عامل تحریک‌کننده عمل کنند و هیپاتیت اتوایمیون نهفته را فعال نمایند. بعد از هیپاتیت A حاد، هیپاتیت اتوایمیون،



که تا اکنون علامت نداشته، فعال می‌شود که این امر باید در تشخیص افتراقی عوارض هیپاتیت A مد نظر قرار گیرد. دلیل این مشکل را نقص در سلول‌های لنفوسیت Tcell مهارکننده در پاسخ به عفونت ویروس هیپاتیت A می‌دانند. (۶۵)

◀ **عوارض خارج کبدی:** وازکولیت، آرتریت، نوریت اوپتیک، میلیت ترانسورس، ترومبوسیتوپنی، آنمی آپلاستیک و آپلازی گلبول قرمز از جمله این عوارضند. عوارض خارج کبدی در بیماران که دچار عود و یا کلسناز طولانی‌مدت شده‌اند، بیشتر دیده می‌شوند که شامل موارد ذیل می‌باشند:

- ۱- واسکولیت لکوسیتوپلاستیک (بیشتر در ناحیه پاها و اندام تهنانی دیده می‌شود)
- ۲- گلوومر و نفریت
- ۳- آرتریت
- ۴- کرایوگلوبولینمیا
- ۵- نکروز اپی‌درمال سمی
- ۶- میوکارдит
- ۷- نوریت اپتیک
- ۸- میلیت ترانسورس
- ۹- ترومبوسیتوپنی
- ۱۰- آنمی آپلاستیک
- ۱۱- آپلازی گلبول قرمز

گاهی مواقع هیپاتیت A به صورت غیرمعمول بروز می‌کند که افتراق آن از دیگر بیماری‌ها مشکل است. یکی از موارد بسیار نادر، بیماری منگوانسفالیت است که با آنسفالیت‌های ویروسی و یا مننژیت اشتباه می‌شود. در جدول‌های ۲ و ۳ علائم یک بیماری، که با علائم منگوانسفالیت لنفوسیتیک، تب، اختلال هوشیاری و اختلال آنزیم کبدی تأیید شده است، نمایش داده می‌شوند؛ لذا ضروری است در مناطق اندمیک احتمال بروز علائم غیرمعمول هیپاتیت A را مد نظر داشت. (۸۲ و ۸۳)



جدول ۲: یافته‌های آزمایشگاهی غیرطبیعی در مننگوانسفالیت هیپاتیت A

مقدار	یافته‌ها
2282U/L	Aspartate amino transferase (AST)
1188U/L	Alanine amino transferase (ALT)
4032U/L	Lactate dehydrogenase (LDH)
502U/L	Alkaline phosphatase (ALP)
3.5mg/dl	Total Bilirubin
Positive	HAV IgM Antibody

جدول ۳: آنالیز مایع مغزی-نخاعی در مننگوانسفالیت هیپاتیت A

مقدار	یافته‌ها
860/ml	WBC
70%	Mononuclear
806/ml	RBC
85mg/dl	Protein
75mg/dl	Glucose
Negative	Bacterial smear
Negative	Bacterial culture
Negative	HSV PCR

موارد دیگر نادر هیپاتیت A عبارتند از:

- ۱- دیابت برق‌آسای نوع ۱
- ۲- سندرم هموفاگوسیتوز مغز استخوان و گرفتاری سیستم رتیکلواندوتلیال که به صورت ترومبوسیتوپنی، تب و خونریزی شدید نمایان می‌شود و بیمار به علت خونریزی فوت خواهد کرد.
- ۳- در بعضی موارد پلورال افیوژن و آسیت که بدون نیاز به درمان خاصی بهبود می‌یابند.



- ۴- میلیت حاد که خوش‌خیم است و در عرض چند ماه بهبود می‌یابد.
- ۵- نارسایی حاد چند ارگان مثل نارسایی حاد کلیه به علت نفريت انترستیشیال و نکروز توبولار همراه نارسایی مغز استخوان و نارسایی قلبی و اختلال خونی. (۸۳ و ۸۴)

هپاتیت A در حاملگی

با توجه به بهبود بهداشت محیط و افزایش سن ابتلا به HAV، زنان نیز در سن زایمان در معرض خطر ابتلا قرار دارند. هر چند اطلاعات در مورد آسیب بیماری در حین حاملگی کم است. در مطالعه‌ای مشخص شد که هپاتیت A در حاملگی بر جنین تأثیر دارد و بر خلاف هپاتیت E، که مرگ‌ومیر خیلی زیادی برای مادر دارد، در هپاتیت A مادر تقریباً بهبودی کامل می‌یابد، ولی بیش‌ترین عارضه مربوط به جنین است و سقط، وزن پایین موقع تولد و پارگی زودرس کیسه مایع آمیوتیک قبل زایمان از عوارض هپاتیت A است. به این دلیل بعضی مطالعات، کسب اطمینان از ایمنی زنان در سن حاملگی را توصیه کرده‌اند. (۸۴)

عفونت همزمان هپاتیت E و A

هپاتیت ویروسی E و A با منشأ دهانی-مدفوعی، مسئول ابتلا و مرگ‌ومیر بالای هپاتیت در دنیا می‌باشند. این دو ویروس از طریق آب انتقال می‌یابند. ویروس هپاتیت A در محیط به حالت بیماری‌زا باقی می‌ماند، ولی هپاتیت E برای مدت طولانی در محیط باقی نمی‌ماند. اپیدمی با این دو ویروس در کشورهای با سطح پایین بهداشت دیده شده است. این دو ویروس در سنین پایین خوش‌خیم می‌باشند ولی در بالغین، عفونت شدید ایجاد می‌کنند. هپاتیت E در زنان حامله کشنده است و عفونت این دو ویروس در بالغین باعث کاهش توان کار و غیبت فرد از محیط کار می‌شود. گاهی هم‌زمانی این دو عفونت دیده می‌شود که باعث افزایش شدت بیماری، نارسایی کبد و در نهایت مرگ می‌شود. برای تشخیص هم‌زمان این دو، باید از آزمایش سرولوژی HEV، HAV و IgM استفاده کرد. هر چند درمان اختصاصی برای این دو بیماری وجود ندارد، هم‌زمانی آن‌ها بر شدت بیماری می‌افزاید و بیمار به درمان نگهدارنده بیشتری نیاز دارد. به نظر می‌آید که



هیپاتیت A در سنین پایین‌تر باعث عفونت می‌شود، ولی زمان گرفتاری هیپاتیت E در سنین بالاتر است. گرفتاری همزمان این دو در مناطق اندمیک کمتر دیده می‌شود. (۸۵ و ۸۶)

هیپاتیت E و A در بیماران مبتلا به HIV

این گروه از بیماران در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به هیپاتیت E و A می‌باشند، چون بیشتر این بیماران معتاد تزریقی، هموسکسوال و هتروسکسوال می‌باشند؛ به خصوص آن‌هایی که در کشورهای اندمیک زندگی می‌کنند. از طرف دیگر برحسب شدت نقص ایمنی ایجادشده در اثر HIV، خطر ابتلا به هیپاتیت زیادتر خواهد شد؛ لذا پیشگیری از این بیماری‌ها مهم است. در مطالعاتی مشخص شده است که افراد در صورتی که تعداد سلول‌های CD4 کمتر از ۵۰ داشته باشند، به واکسن پاسخ ایمنی نمی‌دهند؛ لذا در این گروه واکسیناسیون هیپاتیت A باید در دو یا سه دوز و در موقعی که مقدار سلول‌های CD4 بیش‌تر از ۲۰۰ باشد، انجام شود تا ایمنی خوبی ایجاد کند. با توجه به اهمیت این مسئله، مجدداً متذکر می‌گردد که بیماران مبتلا به عفونت HIV باید از نظر ایمنی ضد هیپاتیت E و A مورد توجه قرار گیرند. (۹۰-۸۷)

یافته‌های آزمایشگاهی

در هیپاتیت حاد A، آمینوترانس آمینازهای سرم افزایش می‌یابند و معمولاً به 1000 IU/dl می‌رسند. بیلی‌روبین و آلکالن فسفاتاز افزایش می‌یابند. ALT نسبت به AST بالاتر است. اختلال آزمایشگاهی دیگر شامل افزایش اندک ESR، CRP، و ایمونوگلوبولین است. (۴۵)

تشخیص

تشخیص از روی آنتی‌بادی ضد هیپاتیت A صورت می‌گیرد. IgM یک آزمایش استاندارد طلایی است. آنتی‌بادی IgM برای ۴-۶ ماه مثبت باقی می‌ماند و ارزانترین و ساده‌ترین روش تشخیص است، ولی مشخص کردن ویروس در مدفوع و مایعات بدن با میکروسکوپ الکترونی یا مشخص کردن RNA ویروس در



مدفوع، ادرار و مایعات بدن و کبد گرانتر و مشکل تر خواهد بود و به عنوان اقدام تشخیصی متداول به کار نمی‌رود.
IgG ضد هپاتیت A بعد از هفته اول بیماری شروع به افزایش می‌کند و برای چندین دهه مثبت باقی می‌ماند. (۶۹ و ۷۹)

پیشگیری

بهبود بهداشت آب و غذا و رعایت مسائل بهداشتی، خطر انتقال بیماری را کم می‌کند. شستن دست، مصرف غذاهای پخته‌شده و پرهیز از خوردن آب و غذای مشکوک در مناطق اندمیک، از راه‌های پیشگیری است. شستن دست یک راه پیشگیری بسیار مؤثر است، چون ویروس تا ۴ ساعت در زیر ناخن باقی می‌ماند و با کلرینه کردن یا شستن دست با وایتکس با غلظت ۱/۱۰۰۰ ویروس از بین می‌رود. بیماران تا مدت‌ها ویروس را از طریق مدفوع دفع می‌کنند و از طرفی چون بیماری از شخصی به شخص دیگر منتقل می‌شود، افراد بیمار حداقل تا یک هفته بعد از شروع بالینی بیماری باید از برگشت به محل کار خودداری نمایند. (۷۷)

بهترین راه جلوگیری از انتقال ویروس به دیگران رعایت موارد احتیاطی استاندارد است. افرادی که از بیمار مبتلا به هپاتیت A نگهداری می‌کنند، برای پیشگیری از ابتلا به عفونت، باید دست‌های خود را بشویند؛ بهترین و ساده‌ترین روش برای پیشگیری از ابتلا به بیماری است. بیماران مبتلا به هپاتیت که مجبور به بستری شده‌اند، احتیاج به ایزوله خاصی ندارند؛ مگر اینکه بیمار دارای اسهال غیرقابل کنترل باشد. برای این افراد رعایت موارد احتیاطی استاندارد، که مهمترین آن شستن دست و عدم تماس با ترشحات آلوده است، کفایت می‌کند. (۹۱)

پروفیلاکسی قبل از تماس

در صورتی که فرد قصد مسافرت به منطقه اندمیک داشته باشد، باید واکسیناسیون ضد هپاتیت A را دو هفته قبل از مسافرت انجام دهد؛ حتی اگر تا حدود یک هفته بعد از تماس واکسن تزریق شود، مؤثر خواهد بود. از آنجا که برای



پیشگیری در گروه‌های بزرگ و تعداد زیاد افراد، واکسیناسیون مقرون به صرفه‌تر است، باید از واکسن استفاده کرد. از سال ۱۹۴۰ ایمونوگلوبولین سرم انسانی در دسترس قرار گرفته است و تا ۹۰٪ باعث جلوگیری از هیپاتیت A می‌شود. این نوع پیشگیری تا ۶ ماه بعد از تجویز مؤثر است و در صورتی که تا دو هفته بعد از تماس تجویز شود، از ابتلا به هیپاتیت A جلوگیری می‌کند. ولی این روش، روشی گران با تزریق دردناک و تجویز مکرر هر ۳-۶ است و به همین خاطر در موارد خاص که فرد غیرایمن و در معرض خطر باشد و یا به واکسن آلرژیک داشته باشد، از ایمونوگلوبولین استفاده می‌شود. ایمونوگلوبولین سرم انسانی به مقدار ۰/۰۲ ml/kg به صورت عضلانی تزریق می‌شود که این مقدار به مدت سه ماه ایمنی ایجاد می‌کند و برای ایمنی ۶ ماه و طولانی‌تر تزریق مقدار ۰/۰۶ ml/kg ضروری است. در صورتی که احتمال تماس با عفونت و خطر ابتلا به آن وجود داشته باشد، باید تزریق ایمونوگلوبولین هر ۵ ماه تکرار شود. (۹۲ و ۹۳)

پروфіلاکسی بعد از تماس

در افرادی که در معرض خطرند و احتمال تماس مجدد دارند، می‌توان از واکسن یا ایمونوگلوبولین استفاده کرد. در حال حاضر کنترل آنتی‌بادی، قبل از تجویز ایمونوگلوبولین بعد از تماس توصیه نمی‌شود، چون باعث تأخیر اثر درمانی می‌گردد. ایمونوگلوبولین یکی از راه جلوگیری از انتشار عفونت است و اگر طی دو هفته بعد از تماس تجویز شود، باعث ایمنی می‌گردد و از بروز بیماری جلوگیری می‌کند. (۹۴ و ۹۵)

موارد تجویز ایمونوگلوبولین

- ۱- افرادی که با بیمار تماس نزدیک دارند، مثل افراد خانواده بیمار، افراد با خطر تماس جنسی مشکوک، معتادان و کسانی که از وسایل بهداشتی مشترک استفاده می‌کنند.
- ۲- کودکانی که در مهد کودکشان فردی دچار هیپاتیت A شده است و یا دو نفر از افراد خانواده آن‌ها دچار عفونت شده‌اند.
- ۳- مواردی که منشأ عفونت مشترک وجود داشته باشد، مثل سروکنندگان



غذا. در صورتی که بیماری در یکی از آن‌ها دیده شود، باید ایمونوگلوبولین برای مابقی تجویز شود. در مواردی که مصرف‌کنندگان غذا مشخص باشند و فرد سروکننده غذا، رعایت بهداشت غذا را نکند یا مبتلا به اسهال باشد، باید مصرف‌کننده غذا نیز ایمونوگلوبولین دریافت کند؛ مگر در مواردی که بیماری از منشأ غذایی باشد و مدت بیش از دو هفته طول کشیده باشد که دیگر نیازی به تزریق ایمونوگلوبولین نیست.

۴- در صورتی که منشأ عفونت خارج از محل یک مدرسه و یک مرکز یا یک بیمارستان باشد، احتیاجی به تزریق ایمونوگلوبولین به افراد نیست؛ ولی در صورت تماس نزدیک و در بعضی موارد برای پیشگیری در مدرسه و جلوگیری از ابتلای همکلاسی فرد بیمار توصیه می‌شود. (۹۶ و ۹۷)

واکسن

در حال حاضر ۴ نوع واکسن غیرفعال ضد هیپاتیت A در دسترس است. هر چهار واکسن کاملاً مؤثر و بدون عارضه می‌باشند و ایمنی طولانی بیش از ۹۶٪ ایجاد می‌کنند؛ ولی هیچ کدام از این واکسن‌ها برای کودکان کوچکتر از یک سال کاربرد ندارند. به هر جهت قبل از اجرای برنامه واکسیناسیون، باید این کار از نظر مقرون‌به‌صرفه بودن مورد بررسی و آنالیز دقیق قرار گیرد و با راه‌های دیگر پیشگیری مقایسه شود. دو روش شناخته‌شده برای واکسیناسیون، واکسیناسیون در افراد در معرض خطر پس از غربالگری و واکسیناسیون در تمامی افراد بدون غربالگری است. هنگامی که شیوع هیپاتیت A در یک منطقه بالا است، توصیه می‌شود که با استفاده از مطالعات سرواپیدمیولوژی، تنها افراد فاقد ابتلای قبلی هیپاتیت A، واکسن را دریافت نمایند. همچنین با توجه به اینکه انجام واکسیناسیون برای تمامی افراد هزینه بالایی را در پی خواهد داشت، یکی از مراحل ضروری برای تصمیم‌گیری با هدف ارائه خدمات بهداشتی به جمعیت‌ها، بررسی صرفه اقتصادی آن‌ها است که می‌تواند مورد استفاده برنامه‌ریزان بهداشتی کشور و همچنین نیروهای مسلح قرار گیرد. (۹۸)

واکسن HAV از سال ۱۹۹۶ به بعد در آمریکا به صورت معمول در برنامه واکسیناسیون اطفال قرار داده شد و برای کودکان بزرگتر از ۲۴ ماه به صورت دو دوز واکسن ارائه گردید. از سال ۲۰۰۵، کمیته واکسن آمریکا سن تزریق واکسن



را به ۱۲ ماه کاهش داد و برنامه واکسن HAV از سن ۱۲ ماهگی متداول شد و تزریق واکسن برای کودکان از سن ۲۳-۱۲ ماهگی برای همه توصیه گردید. در بررسی‌ها مشخص شد که یک دوز واکسن، ایمنی بالایی ایجاد می‌کند و دو دوز واکسن برای ایجاد ایمنی طولانی‌مدت به کار می‌رود. دوز دوم باید با فاصله ۱۲-۶ ماه بعد از دوز اول تزریق شود؛ در ضمن بعد از تزریق دوز اول حدود دو هفته لازم است تا فرد در مقابل بیماری ایمن گردد و بعد از تزریق دوز دوم، ایمنی کامل را به دست می‌آورد. (۷۰)

HAVRIX اولین واکسن غیرفعال شده است که توسط FDA در آمریکا توصیه می‌شود. VAQTA یک نوع واکسن غیرفعال دیگر است که عوارض موضعی و ایمنی آن ضد هپاتیت A کمتر از واکسن اولی است. صرفه‌جویی در هزینه واکسن نسبت به واکسن‌های دیگر در کودکان و بالغین مشابه است. کنترل آنتی‌بادی برای واکسیناسیون در کشورهایی که شیوع پایین عفونت HAV دارند، مقرون به صرفه نیست.

AVAXIM واکسن ساخت پاستور Sanofi است که دارای ۱۶۰ واحد آنتی‌ژن غیرفعال در پایه آلومینیوم است.

واکسن EPAXAL ساخت شرکت Crucell است که با نام تجاری HAVpur و Virohep-A تولید می‌شود. این واکسن از پروتئین مصنوعی ساخت چربی و پروتئین‌های آنفلوانزا که بر آنتی‌ژن HAV اضافه و بدون آلومینیوم است. نوع دیگر واکسن، HAVRIX ساخت شرکت GlaxoSmithKline می‌باشد که از HAV غیرفعال تشکیل شده است. هر دوز برای بالغین از ۱۴۴۰ واحد آنتی‌ژن و ویروس بر ۰/۵ میلی‌گرم آلومینیوم تولید شده است.

واکسن VAQTA، ساخت شرکت واکسن‌سازی Merck است و از HAV غیرفعال بر روی سلول تولید می‌شود. دوز بالغین از ۵۰ آنتی‌ژن بر ۰/۴۵ میلی‌گرم آلومینیوم ساخته شده است و دوز مربوط به اطفال نصف مقدار بالغین است.

واکسنی با نام TWINRIX نیز تهیه شده است که حاوی واکسن هپاتیت A و B به صورت ترکیبی است و در سه دوز ۰، ۱ و ۶ ماه تزریق می‌شود. در جدول ۴ انواع واکسن هپاتیت A در دسترس، نشان داده شده است. (۶۸ و ۹۸ و ۹۹)



جدول ۴: انواع واکسن‌های موجود هیپاتیت A

Vaccine	Antigen	Volume	Schedule (Booster)	Age
AVAXIMTM	160 antigen units HAV	0.5	0, (6 to 12 months)	≥ 12 years
EPAXAL BERNA®	Minimum 500 radioimmunoassay units HAV	0.5	0, (12 months)	≥ 1 year
HAVRIXTM 1440	1,440 ELISA units HAV	1.0	0, (6 to 12 months)	≥ 19 years
HAVRIXTM 720 Junior	720 ELISA units HAV	0.5	0, (6 to 12 months)	1 to 18 years
TWINRIXTM	720 ELISA units HAV 20 µg HBsAg	1.0	0, 1, 6 months	≥ 19 years
TWINRIXTM Junior	360 ELISA units HAV 10 µg HBsAg	0.5	0, 1, 6 months	1 to 18 years
VAQTA®	50 U HAV	1.0	0, (6 months)	≥ 18 years
VAQTA® Paediatric/ Adolescent	25 U HAV	0.5	0, (6 to 18 months)	2 to 17 years

مقدار مورد نیاز واکسن در دو نوع قابل دسترس و ایمونوگلوبولین در سنین مختلف در جداول ۵ تا ۸ آورده شده است.

جدول ۵: برنامه مدون برای تزریق HAVRIX1

Age Group (YRS)	Dose (EL.U.)	Volume	No. of Doses	Schedule (Months)
1-18	720	0.5 mL	2	0, 6-12
≥ 19	1,440	1.0 mL	2	0, 6-12



جدول ۶: برنامه مدون برای تزریق VAQTA1

Age Group (YRS)	Dose (U.)	Volume	No. of Doses	Schedule (Months)
1-18	25	0.5 mL	2	0, 6-18
≥19	50	1.0 mL	2	0, 6-18

جدول ۷: برنامه مدون برای تزریق TWINRIX1

Age Group (YRS)	Dose (EL.U./20 µg)2	Volume	No. of Doses	Schedule
<18	720	1.0 mL	3	0, 1, 6 months
≥18	720	1.0 mL	4	0, 7, 21 days + 1 year

جدول ۸: دوز پیشنهادی ایمونوگلوبولین برای ایمنی ضد هیپاتیت A

Setting	Duration of Coverage	Dose (mL/kg)
Pre-exposure	Short-term (1-2 months)	0.02
	Long-term (3-5 months)	0.06
Postexposure	NA	0.02

گروه‌های در معرض خطر عفونت هیپاتیت A

یک مطالعهٔ اصولی گروه‌های زیر را در معرض خطر عفونت هیپاتیت A محسوب می‌کند؛ لذا مرکز کنترل بیماری‌های آمریکا (CDC) توصیه می‌کند که این افراد تحت واکسیناسیون ضد هیپاتیت A قرار گیرند: (۱۰۰)

- ۱- افراد دریافت‌کننده خون مثل بیماران هموفیلی که مجبور به استفاده محصولات خونی به صورت مداوم می‌باشند.
- ۲- مسافران؛ عفونت هیپاتیت A در میان جوانانی که به کشورهای در حال توسعه سفر می‌کنند، از عوامل خطر محسوب می‌شود؛ به خصوص در کشورهایی که از سیستم تخلیه فاضلاب خوبی برخوردار نیستند، این



خطر چند برابر می‌شود.

۳- نیروهای نظامی؛ اهمیت هیپاتیت A برای موقعیت‌های حساس و بحرانی در بین اعضای ارتش، دلالت بر اهمیت انجام واکسیناسیون، نه تنها با اهداف پیشگیرانه، بلکه برای متمرکز کردن و سپس نابود کردن اپیدمی و کنترل کانون هیپاتیت A دارد. در طول سال‌های گذشته، سربازان درگیر جنگ و مأموریت خارجی، به طور مشخص در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های عفونی به خصوص هیپاتیت A بودند؛ لذا اهمیت پیشگیری مشخص و بر آن تأکید شده است. به عنوان مثال سربازانی که در مناطق با خطر عفونت زیاد، مثل افغانستان و عراق خدمت می‌کنند، پیش از برگشت به محل زندگی خود، باید مورد بررسی قرار گیرند تا از انتقال عفونت به خانواده آن‌ها و جامعه جلوگیری شود.

۴- کارکنان بهداشت و سلامت

۵- کارکنان شرکت آب و فاضلاب

۶- پرستاران کلینیک‌های نگهداری از سالمندان

۷- بیماران مزمن و ناتوان بستری در بیمارستان

۸- افراد معتاد

۹- افراد هموسکسوال

۱۰- زندانی‌ها

۱۱- دریافت‌کنندگان پیوند کلیه، کبد و کبد-پانکراس

۱۲- افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی و سیروز جبران‌شده (۹۹ و ۱۰۰)

موارد منع تزریق واکسن هیپاتیت A

افرادی که قبلاً به هیپاتیت A مبتلا شده‌اند، نیاز به تجویز واکسن ندارند و واکسن برای افراد ذیل نیز نباید تجویز شود و منع مصرف دارد:

۱- افرادی که به واکسن یا ترکیبات آن آلرژی دارند

۲- کودکان کمتر از سن یک‌سالگی

۳- زنان حامله و یا شیرده

۴- افراد مبتلا به بیماری‌های تبار شدید (تا زمان بهبودی)



◀ **عوارض واکسن:** واکسن عارضه شدید ندارد و بیشتر عوارض آن خفیف

می‌باشند که ۲-۳ روز بعد از تزریق واکسن ایجاد می‌شوند و برای ۱-۲ روز باقی می‌مانند. این عوارض عبارتند از:

۱- درد، تورم و سوزش در محل تزریق

۲- سردرد

۳- درد عضلانی

۴- تب خفیف

۵- خستگی

۶- تهوع و کاهش اشتها

تمام موارد فوق زودگذرند و درمان نگهدارنده برای آن‌ها کفایت می‌کند. (۹۵)
توصیه‌های عملی برای جلوگیری از عفونت HAV در نقاط مختلف جهان در جدول ۹ ارائه شده‌اند.

جدول ۹: توصیه‌های عملی برای جلوگیری از عفونت HAV در نقاط مختلف جهان

Epidemic status	Countries	The modes of transmission	The average age of HAV infection	Recommendations for outbreak control
High or very high	Africa, parts of South America, the Middle East, South-East Asia	Person to person, Through contaminated food and water, Outbreaks	Under 5 in very high endemicity areas Between 5-14 years in high endemicity areas	1-Routine vaccination. 2-Intensified and accelerated vaccination if <70% vaccination coverage of preschool and school-age children. 3- The upper age for vaccination of unvaccinated children 10 -15 years of age. 4- Ongoing vaccination of young children as soon as the outbreak has subsided.



ادامه جدول ۹: توصیه‌های عملی برای جلوگیری از عفونت HAV در نقاط مختلف جهان

Epidemic status	Countries	The modes of transmission	The average age of HAV infection	Recommendations for outbreak control
Intermediate	Southern Europe, Eastern Europe, some regions of the Middle East	Through person-to-person, Outbreaks and through contaminated food or water.	Between 5-24 years.	1-Routine vaccination 2-Accelerated vaccinations in outbreaks 3- Ongoing vaccination of children 4- Outbreak-control vaccination programs, depends on the feasibility of rapidly vaccinating the target population, and the cost.
Low or very low	Australia, USA, Western Europe, Northern Europe, Japan	Common source outbreaks. Travel to high endemicity areas. Uncommon sources are the most common routes of disease transmission.	Average age of infection is 5-40 in low endemicity areas. More than 40 years in very low endemicity areas.	1-Communitywide outbreaks are uncommon. 2- Epidemiologic characteristics of the outbreak 3- Initiating and sustaining routine vaccination in adults. 4- In outbreaks among children, ongoing routine vaccination recommended.



درمان

چون بیماری خودمحدودشونده است، درمان به صورت نگهدارنده می‌باشد و تنها بیماران دچار هیپاتیت برق‌آسا احتیاج به درمان شدید دارند و باید به بیمارستان دارای بخش پیوند کبد منتقل شوند. حدود ۸۵٪ بیماران در عرض سه ماه کاملاً خوب می‌شوند؛ البته هیپاتیت A در دو طرف طیف سنی گشوده است. هر دو هیپاتیت E و A از نظر درمانی مشابه می‌باشند و درمان به صورت نگهدارنده است و رژیم غذایی خاصی وجود ندارد؛ مگر در مواردی که احتمال هیپاتیت برق‌آسا وجود داشته باشد. بیماران احتیاج به بستری ندارد؛ مگر در موارد ذیل:

- ۱- علائم آنسفالوپاتی مثل اختلال رفتاری، کاهش هوشیاری، ترمور و آستراکسیا
- ۲- $PT > 15s$ به همراه علائم آنسفالوپاتی
- ۳- $INR > 2IU$ و $PT > 20s$
- ۴- اختلال خونریزی که به تجویز ویتامین K پاسخ ندهد
- ۵- تب بالا
- ۶- کاهش آلبومین سرم
- ۷- ادم عمومی
- ۸- آسیت
- ۹- بیلی‌روبین بیش از $17/5 \text{ mg/dl}$
- ۱۰- حاملگی

در مواردی که علائم فوق وجود داشته باشند، باید بیمار در ICU بستری شود و در صورت احتمال بروز هیپاتیت برق‌آسا بیمار به مرکز پیوند کبد منتقل گردد. (۸۴)



منابع

1. Worm HC, van der Poel WH, Brandstätter G. Hepatitis E: an overview . *Microbes and Infection*. 2002: 657–666
2. Krawczynski K, Aggarwal R, Kamili S, Epidemiology, clinical and pathologic features, diagnosis, and Experimental models, In: Thomas PH, Lemon S, Zuckerman A, *Viral Hepatitis*. Blackwell Publishing Ltd. 2005: 624-34
3. Zhang W, He Y, Wang H, Shen Q, Cui L, Wang X, Shao S, Hua X. Hepatitis E virus genotype diversity in eastern China. *Emerg Infect Dis*. 2010 Oct;16(10):1630-2.
4. Joshi J, Tandon M, Babu S, , et al. Follow-up of an epidemic of non-A non-B hepatitis. *Liver* 1984: 4: 338–339.
5. Iqbal M, Ahmed A, Qamar A, et al., An outbreak of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 1989: 40: 438–443.
6. Sanyal M, Epidemic of infectious hepatitis amongst personnel of the Armed Forces, Delhi (1955-56): epidemiology. *Indian J Med Res (Suppl)*: 1957: 91-99.
7. Tsega E, Krqwczynski T, Hansson B-G, et al., Outbreak of acute hepatitis E virus infection among military personnel in northern Ethiopia. *J Med Virol* 1991: 34: 232–236.
8. Uchida T, Aye TT, Ma X, Iida F, Shikata T, Ichikawa M, Rikihisa T, Win KM. An epidemic outbreak of hepatitis E in Yangon of Myanmar: antibody assay and animal transmission of the virus. *Acta Pathol Jpn*. 1993 Mar;43(3):94-8.
9. Hurtado H C, Munoz G G, Brahm B J. [Detection of IgM antibodies against hepatitis E virus] *Rev Med Chil*. 2005 Jun;133(6):645-7. Epub 2005 Jul 22.
10. Alecci A, Bonciani M, Tola T. Prevalence of anti-HEV among Italian soldiers sent in East Africa for Restore Hope' mission. *Eur J Epidemiol* 1997: 13: 735



11. Gambel JM, Drabick JJ, Seriwatana J, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among United Nations Mission in Haiti (UNMIH) peacekeepers, 1995. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 ;58(6): 731-6.
12. Mast EE, Favorov MO, Shapiro CN, 1997. Hepatitis E virus infection in the Americas. Buisson Y, Coursaget P, Kane M, eds. *Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses.* Tours, France: La Simarre, 1996: 282–293.
13. Alavian SM. Hepatitis E Virus Infection: A Neglected Problem in Our Region. *hepmon j.* 2007 ; 7(3):119-121.
14. Ghorbani GH, Alavian SM, Esfahani AA, Asari S. Seroepidemiology of Hepatitis E Virus in Iranian Soldiers. *hepmon j.* 2007;7(3): 123-129.
15. Ariyegan M, Amini S, Hepatitis E epidemic in Iran. *J Med Council I.R. Irn.* 1998: 15: 139-43
16. Bryan J, Tsarev S, Iqbal M, et al. Epidemic hepatitis E in Pakistan: patterns of serologic response and evidence that antibody to hepatitis E virus protects against disease. *J Infect Dis* 1994: 170: 517–521.
17. Zheng L, Liu LJ, Hu YY, Wang YL, Wen ZM, Chen HC, Zhang QY, Jiang JJ [IgM to recombinant antigen E2 of HEV envelope protein is a sensitive and specific serological marker in diagnosis of acute hepatitis E.]
18. Goens SD, Perdue ML. Hepatitis E viruses in humans and animals. *Anim Health Res Rev.* 2004 Dec;5(2):145-56.
19. Vitral CL, Pinto MA, Lewis-Ximenez LL, Khudyakov YE, dos Santos DR, Gaspar AM. Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005 Apr;100(2):117-22.
20. Arankalle V, Tsarev S, Chadha M, et al. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992. *J Infect Dis* 1995. 171: 447–450.
21. Rab M, Bile M, Mubarik M, et al. Water-borne hepatitis E virus epidemic in Islamabad, Pakistan: a common source outbreak traced to the malfunction of a modern water treatment plant. *Am J Trop Med Hyg* 1997: 57: 151–157.



Baghyatallah Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارشی و کبد
دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

هپاتیت E و
ویژه پزشکان

22. Ticehurst J, Popkin T, Bryan J, et al. Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis in Pakistan: serologic responses and pattern of virus excretion. *J Med Virol* 1992; 36: 84–92.
23. Buisson Y, Coursaget P, Bercion R, et al. Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions. *Lancet* . 1994; 344: 1165–1166.
24. Alavian SM, Ahmadi F, Ghasemirad MR . Seroepidemiological Study of Hepatitis E Virus in Drug Addicts in Ahvaz, Southern Iran: 2005-2006. *Hepmon j* ; 8(4):263-266.
25. Taremi M, Khoshbaten M, Gachkar L, et al, Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients: A seroepidemiological survey in Iran. *BMC Infectious Disease*. 2005; 5: 36
26. AminiAfshar S, Alimagham M, Gachkar L, et al. Anti Hepatitis E Virus Seropositivity in a group of blood donors. *Iranian J Publ Health*. 2004; 33(4): 53-56
27. Narayanan J, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VRA broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus
28. Waar K, Herremans MM, Vennema H, Koopmans MP, Benne CA. Hepatitis E is a cause of unexplained hepatitis in The Netherlands. *J Clin Virol*. 2005 Jun;33(2):145-9. Epub 2004 Dec 8.
29. Mitsui T, Tsukamoto Y, Suzuki S, Yamazaki C, Masuko K, Tsuda F, Takahashi M, Tsatsalt-Od B, Nishizawa T, Okamoto. Serological and molecular studies on subclinical hepatitis E virus infection using periodic serum samples obtained from healthy individuals. *J Med Virol*. 2005 Aug;76(4):526-33.
30. Jaroszewicz J, Flisiak R, Kalinowska A, Wierzbicka I, Prokopowicz D. Acute hepatitis E complicated by acute pancreatitis: a case report and literature review. *Pancreas*. 2005 May;30(4):382-4.
31. Drabick J, Gambel J, Gouveia V, et al. A cluster of acute hepatitis E infection in the United Nations Bangladeshi peacekeepers in Haiti. *Am J Trop Med Hyg* 57: 1997: 449–454.



32. Coursaget P, Bercion R, Anne D, et al. Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions. *Lancet* 1994; 344: 1165–1166.
33. Vandeveldel C, Heyvaert F, Maes F, et al. Hepatitis E virus infection in Belgian soldiers. *Lancet* 1994; 344: 748.
34. Clayson E, Vaughn D, Innis B, et al, Association of hepatitis E virus with an outbreak of hepatitis at a military training camp in Nepal. *J Med Virol* 1998; 54: 178–182.
35. Tanaka E, Matsumoto A, Takeda N, Li TC, Umemura T, Yoshizawa K, Miyakawa Y, Miyamura T, Kiyosawa K. Age-specific antibody to hepatitis E virus has remained constant during the past 20 years in Japan. *J Viral Hepat.* 2005 Jul;12(4):439-42.
36. Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, Suzuki K, Fujimura K, Masuko K, Sugai Y, Aikawa T, Nishizawa T, Okamoto H. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol.* 2005 Jan;43(1):49-56.
37. Bryan JP, Iqbal M, Tsarev S, Malik IA et al. Epidemic of hepatitis E in a military unit in Abbotabad, Pakistan. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 67(6):662-8.
38. Ogarkov PI, Malyshev VV, Tokmakov VS, Smirnov AV. Epidemiological features of virus hepatitis in the Russian Army. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004 Jun;50(2):165-9
39. Clayson E, Shrestha M, Vaughn D, et al. Rates of hepatitis E virus infection and disease among adolescents and adults in Kathmandu. *Nepal J Infect Dis* 1997. 176: 763–766.
40. Lindemann ML, Gabilondo G, Romero B, de la Maza OM, Pí©rez-Gracia MT. Low prevalence of hepatitis E infection among pregnant women in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2010 Oct;82(10):1666-8.
41. Shrestha P, Bhandari D, Sharma D, Bhandari BP. A study of viral hepatitis during pregnancy in Nepal Medical College Teaching Hospital. *Nepal Med Coll J.* 2009 Sep;11(3):192-4.



Baghyatallah Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارشی و کبد
دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

هپاتیت E و ویژه پزشکان

42. Mackillop L, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med J.* 2010 Mar;86(1013):160-4.
43. Zhang W, Yang S, Shen Q, Liu J, Shan T, Huang F, Ning H, Kang Y, Yang Z, Cui L, Zhu J, Hua X. Isolation and characterization of a genotype 4 Hepatitis E virus strain from an infant in China. *Virology.* 2009 Feb 16;6:24.
44. Eick A, Ticehurst J, Tobler S, Nevin R, Lindler L, Hu Z, MacIntosh V, Jarman R, Gibbons R, Myint K, Gaydos J. Hepatitis E seroprevalence and seroconversion among US military service members deployed to Afghanistan. *J Infect Dis.* 2010 Nov 1;202(9):1302-8.
45. Labrique A, Nelson K. Hepatitis E virus infections among US military personnel deployed to Afghanistan. *J Infect Dis.* 2010 Nov 1;202(9):1297-9.
46. Myint KS, Duripunt P, Mammen MP Jr, Sirisopana N, Rodkvamtook W, Gibbons RV. Hepatitis E virus infection in Thai troops deployed with U.N. peacekeeping forces. *Mil Med.* 2007 Nov;172(11):1217-9.
47. Bryan JP, Iqbal M, Tsarev S, Malik IA, Duncan JF, Ahmed A, Khan A, Khan A, Rafiqi AR, Purcell RH, Legters LJ. Epidemic of hepatitis E in a military unit in Abbotabad, Pakistan. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 Dec;67(6):662-8.
48. Coursaget P, Buisson Y, Enogat N, et al. Outbreak of enterically transmitted hepatitis due to hepatitis A and hepatitis E viruses. *J Hepatol.* 1998; 28: 745-750.
49. Purcell RH, Emerson SU. Prevention of Hepatitis E virus. In: Thomas PH, Lemon S, Zuckerman A, *Viral Hepatitis.* Blackwell Publishing Ltd. 2005: 635-45
50. Safary A. Perspectives of vaccination against hepatitis E. *Intervirol.* 2001;44(2-3):162-6.
51. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-



Baqiyatallah Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد
دانشگاه علوم پزشکی بقیة الله (عج)

هپاتیت A و
ویژه پزشکان

- controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):895-902. Epub 2010 Aug 20.
52. Yang S, Wang C, Fang X, Zhai L, Dong C, Ding L, Meng J, Wang L. Fusion of C3d molecule with neutralization epitope(s) of hepatitis E virus enhances antibody avidity maturation and neutralizing activity following DNA immunization. *Virus Res*. 2010 Aug;151(2):162-9. Epub 2010 May 6.
53. Deshmukh TM, Lole KS, Tripathy AS, Arankalle VA. Immunogenicity of candidate hepatitis E virus DNA vaccine expressing complete and truncated ORF2 in mice. *Vaccine*. 2007 May 30;25(22):4350-60. Epub 2007 Apr 9.
54. Zhou YH, Purcell RH, Emerson SU. A truncated ORF2 protein contains the most immunogenic site on ORF2: antibody responses to non-vaccine sequences following challenge of vaccinated and non-vaccinated macaques with hepatitis E virus. *Vaccine*. 2005 May 2;23(24):3157-65.
55. Worm HC, Wirnsberger G. Hepatitis E vaccines: progress and prospects. *Drugs*. 2004;64(14):1517-31.
56. Challenges in creating a vaccine to prevent hepatitis E. *Vaccine*. 2005 Mar 7;23(15):1870-4. Maloney BJ, Takeda N, Suzaki Y, Ami Y, Li TC, Miyamura T, Arntzen CJ, Mason HS
57. Gambel JM, Drabick JJ, Seriwatana J, Innis BL. Seroprevalence of hepatitis E virus among United Nations Mission in Haiti (UNMIH) peacekeepers, 1995. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Jun;58(6):731-6.
58. Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease: Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: Contemporary Issues and Future Prospects*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991, p. 14—20.
59. David AM. Hepatitis A outbreaks—methods of intervention in South-East Asian countries. *International Journal of Infectious Diseases* 2004; 8: 201—209



Baqiyatallah Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارشی و کبد
دانشگاه علوم پزشکی بقیة الله (ع.ا.ع)

هپاتیت E و A ویژه پزشکان

60. Victor JC, Surdina TY, Suleimenova SZ, Favorov MO, Bell BP, Monto AS. Person-to-person transmission of hepatitis A virus in an urban area of intermediate endemicity: implications for vaccination strategies. *Am J Epidemiol.* 2006 Feb 1;163(3):204-10. Epub 2005 Dec.
61. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR07):1-23.
62. Steffen Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. *Am J Med.* 2005 Oct;118 Suppl 10A:46S-49S
63. Gillis D, Grotto I, Mimouni D, Huerta M, Gdalevich M, Shpilberg O. Adult infection with hepatitis A despite declining endemicity; in favor of adult vaccination. *Vaccine.* 2002 May 22;20(17-18):2243-8.
64. Lee SD. Asian perspectives on viral hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:G94-9.
65. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Red.eld RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985;122:226-33.
66. Bryan JP, Nelson M: Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994;154:663,
67. Hussain Z, Das BC, Husain SA, Murthy NS, Kar P. Increasing trend of acute hepatitis A in north India: Need for identification of high-risk population for vaccination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Apr;21(4):689-9
68. Sudjaritruk T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody Responses to Hepatitis A Virus Vaccination in Thai HIV-infected Children With Immune Recovery After Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Sep 17.
69. Zarnke KB, Levine MAH, O'Brien. Cost-benefit analysis in the health care literature: Don't judge a study by its label. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50;7: 813-22



70. Mehr AJ, Ardakani MJ, Hedayati M, Shahraz S, Mehr EJ, Zali MR. Age-specific seroprevalence of hepatitis A infection among children visited in pediatric hospitals of Tehran, Iran. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):275-8.
71. Ghorbani GH, Alavian SM, Asari S. Seroepidemiology of Hepatitis A Virus in Iranian Soldiers in 2006: Do They Need Vaccination? *HepMon.* 2007;7(1):7-9.
72. Taghavi S, Eshraghian A, Hosseini-Asl M, Talebzadeh M. Cross-sectional seroprevalence study of hepatitis A virus in Fars province, southern Iran. *HEPMON J.* 2011. [ID: 1056, in press, available at 11(1)]
73. Mazokopakis EE, Ganotakis ES, Lionis CD. The Greek armed forces are vulnerable to HAV infection. *Mil Med.* 2003 May;168(5):v.
74. Ogarkov PI, Demidovihc VU, Shappo VV, Mel'nichenko PI. Vaccinal prophylaxis of hepatitis A in servicemen of the Far East military district. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2003 Jan-Feb;(1):47-50.
75. Saberifiroozi M, Saberifiroozi M. Prevention of Hepatitis A Infection. *HepMonth.* 2005;5(1):19-27.
76. Jacobs RJ, Saab S, Meyerhoff AS, Koff RS. An economic assessment of pre-vaccination screening for hepatitis A and B. *Public Health Rep.* 2003 Nov-Dec;118(6):550-8.
77. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90
78. Franco E, Giambi C, Ialacci R, Coppola RC, Zanetti AR. Risk groups for hepatitis A virus infection. *Vaccine.* 2003 Jun;21:2224-33.
79. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3:419-58.
80. Dinelli MI, Fisberg M, Moraes-Pinto MI. Anti-hepatitis A virus frequency in adolescents at an outpatient clinic in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006 Jan-Feb;48(1):43-4. Epub 2006 Mar 9.



Baghyatallah Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارشی و کبد
دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

هپاتیت E و
ویژه پزشکان

81. Ghorbani GH, Ameli J, Ghadimi HR. Meningoencephalitis of Hepatitis A in Adult Man: A Case Report. *hepmon j.* 2008;894):313-316.
82. Behnava B, Alavian SM. A Woman with Recent Jaundice and Pruritus. *Hepmon j.* 2010 ; 10(1):48-52.
83. Zhang X, Ke W, Xie J, Zhao Z, Xie D, Gao Z. Comparison of effects of hepatitis E or A viral superinfection in patients with chronic hepatitis B. *Hepato Int.* 2010 Aug 1;4(3):615-20.
84. Atabek ME, Fýndýk D, Gulyuz A, Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. *Health Policy* 2004;67: 265–269
85. Launay O, Grabar S, Gordien E, Desaint C, Jegou D, Abad S, Girard PM. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Nov 1;49(3):272-5.
86. Jabe, onowska E, Kuydowicz J, Ma, olepsza E. [Efficacy of vaccination against hepatitis A in HIV infected adults from Lodz region--preliminary report] *Przegl Epidemiol.* 2008;62(3):605-12.
87. Fern, ndez-Ibieta M, Ramos JT, Gonz, lez-Tom, MI, Guill, n S, Navarro M, Cilleruelo MJ. [Prevalence of antibodies against hepatitis A and B in HIV-1-infected children and adolescents] *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 Oct;27(8):449-52. Epub 2009 Apr 29.
88. Sun HY, Kung HC, Ho YC, Chien YF, Chen MY, Sheng WH, Hsieh SM, Wu CH, Liu WC, Hung CC, Chang SC. Seroprevalence of hepatitis A virus infection in persons with HIV infection in Taiwan: implications for hepatitis A vaccination. *Int J Infect Dis.* 2009 Sep;13(5):e199-205.
89. Smetana J, Smetana R, Vackova M, Pek M, Chlibek R [Prevention of the development and importation of infections in members of the Army of the Czech Republic participating in foreign missions] *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2005 Aug;54(3):116-22.



90. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR . December 9, 2005 / 54(48);1235-1236
91. Franco E, Giambi C, Ialacci R, Maurici MP. Prevention of hepatitis A by vaccination. Expert Opin Biol Ther. 2003 Sep;3(6):965-74.
92. Mel'nichenko PI, Muzychenko FV, Esaulenko NB, Demenev VI, Podlesnyi IV [Prophylaxis of viral hepatitis A in troops of the North-Caucasian Military District] Voen Med Zh. 2001 Jun;322(6):49-53, 96.
93. CDC. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2007;56(41):1080-4.
94. Kitson MM, Connor MP. The requirement for hepatitis A vaccine in Gurkha soldiers. J R Army Med Corps. 1999 Jun;145(2):84-5.
95. DeFraités RF, Feighner BH, Binn LN, Kanjarpane DD, Delem AD, MacArthy PO, Krauss MR, Krause DS, Moonsammy GI, Hoke CH Jr. Immunization of US soldiers with a two-dose primary series of inactivated hepatitis A vaccine: early immune response, persistence of antibody, and response to a third dose at 1 year. J Infect Dis. 1995 Mar;171 Suppl 1:S61-9.
96. Ogarkov PI, Demidovihc VU, Shappo VV, Mel'nichenko PI [Vaccinal prophylaxis of hepatitis A in servicemen of the Far East military district] Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2003 Jan-Feb;(1):47-50.
97. Hirota WK, Duncan MB, Hirota WK, Tsuchida A. The utility of prescreening for hepatitis A in military recruits prior to vaccination. Mil Med. 2002 Nov;167(11):907-10.
98. Alavi Moghaddam M. Hepatitis A Virus: a Major Global Public Health Problem, Especially in Developing Countries. 2005;5(4):145-149.



Baghyatallah Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease
مرکز تحقیقات بیماریهای گوارشی و کبد
دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

هپاتیت E و A
ویژه پزشکان

99. Keefe EB. Occupational risk for hepatitis A: a literature-based analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2004 May-Jun;38(5):440-8.
100. Schuster CJ, Ellis AG, Robertson WJ, Charron DF, Aramini JJ, Marshall BJ, Medeiros DT. Infectious disease outbreaks related to drinking water in Canada, 1974-2001. *Can J Public Health.* 2005 Jul-Aug;96(4):254-8.

