

بررسی سرواپیدمیولوژی ویروس هپاتیت A در استان تهران: مطالعه‌ای بر اساس جمعیت

سید رضا محبی^۱، محمد رستمی نژاد^۲، محمد امین پور حسین قلی^۳، سید محمد ابراهیم طاهائی^۴، منیژه حبیبی^۵، پدرام عظیم زاده^۶، فرامرز درخشان^۷، محمد رضا زالی^۸

۱- دکترای ویروس شناسی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (مؤلف مسؤول)
تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۱۴ | srmohebbi@rigld.ir

۲- کارشناسی میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، محقق، تهران، ایران

۳- دکترای آمار زیستی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، محقق، تهران، ایران

۴- کارشناسی ارشد ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مرکز تحقیقات گوارش و کبد، محقق، تهران، ایران

۵- کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، محقق، تهران، ایران

۶- کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، محقق، تهران، ایران

۷- دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۸- استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: هپاتیت A یک بیماری ویروسی است که از طریق مدفوعی-دهانی منتقل می‌شود و میزان شیوع آن ارتباط مستقیمی با سطح بهداشت جامعه دارد. میزان شیوع این عفونت در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. هدف این مطالعه بررسی شیوع آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت A و سنجش نیاز به واکسیناسیون علیه این ویروس در استان تهران می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی-تحلیلی (مقطعی) در فاصله زمانی سالهای ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ در استان تهران انجام شد. ۴۴۸ نفر به صورت نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی انتخاب و نمونه خون و اطلاعات دموگرافیک (توسط پرسشنامه) از آنها اخذ شد. تعیین آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت A به روش الایزای رقابتی انجام گردید و آزمون مربع کای برای آنالیز معنادار بودن متغیرها و آزمون تی برای معنادار بودن اختلاف میانگین‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: ۲۸۷ نفر از جمعیت مورد مطالعه زن و ۱۶۱ نفر مرد بودند. آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت A در ۴۰۵ نفر (۹۰/۴٪) مثبت شد. بین گروه‌های سنی مختلف و جنسیت با مثبت بودن آنتی بادی رابطه معناداری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج بررسی ما نشان می‌دهد که میزان حضور آنتی بادی در این منطقه بسیار بالا می‌باشد که با آمارهای سازمان بهداشت جهانی مطابقت دارد. نتایج بدست آمده مشابه نتایج بررسی در شهرستان زابل و شرق استان گلستان و در تضاد با نتایج بدست آمده از شهرستان اصفهان و تبریز می‌باشد. هم‌اکنون نیازی به انجام واکسیناسیون در این منطقه نمی‌باشد.

کلید واژه‌ها: هپاتیت A، سرواپیدمیولوژی، استان تهران، آنتی بادی علیه هپاتیت A

وصول مقاله: ۸۹/۱۱/۱۷ اصلاحیه نهایی: ۸۹/۱۲/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۲/۲۸

مقدمه

ویروس به دلیل فقدان پوشینه به صفرا و شونده‌ها مقاوم است. این ویروس در محیط خارج از بدن و در فاضلاب به مدت طولانی عفونت‌زا باقی می‌ماند، اما کلر و فرمالین آن را غیرفعال می‌کنند. این بیماری از طریق مدفوعی-دهانی و اغلب از راه آب آشامیدنی آلوده منتقل می‌شود

هپاتیت A یک بیماری عفونی ناشی از عفونت با ویروس هپاتیت A می‌باشد. این ویروس از یک ساختمان نوکلئوپروتئینی فاقد پوشینه^۱ تشکیل شده است (۱). این

درصد (۱۳) اعلام کرده‌اند. در مناطق مختلف جهان نیز این میزان را متفاوت اعلام نموده‌اند. در امارات میزان شیوع آنتی بادی در گروه‌های سنی مختلف متفاوت بوده است (۱۴) که می‌تواند نشانگر تغییر الگوی اپیدمیولوژیک این عفونت در این کشور باشد. در کشور ما مطالعات اندکی بر روی شیوع این عفونت در جمعیت نرمال انجام شده است و اغلب مطالعات انجام شده در ایران بر روی جمعیت دانش آموزی و کودکان متمرکز بوده است. به این دلیل، ترسیم یک نمای کلی از وضعیت شیوع این بیماری در ایران بسیار مشکل می‌باشد.

از طرفی دیگر همانگونه که پیش از این ذکر شد، افزایش سطح بهداشت موجب کاهش میزان برخورد افراد در سنین پائین با ویروس هپاتیت A و افزایش میزان عفونت علامت دار در سنین بالاتر می‌گردد (۱۰ و ۹ و ۲) که خطرناک است و واکسیناسیون الزام پیدا می‌کند (۱۵). از طرفی با توجه به افزایش سطح بهداشت در سالهای اخیر در نقاط مختلف ایران این انتظار وجود دارد که میزان افراد حساس در جامعه بالاتر رفته باشد (۱۶)؛ به همین دلیل آگاهی از میزان شیوع آنتی بادی در جمعیت عمومی آن مناطق مورد نیاز است. با توجه به این مسائل، در این طرح پژوهشی، شیوع آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت A در شهرستانهای استان تهران و مناطقی از شهر تهران که تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی هستند، مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی-تحلیلی (مقطعی)، در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ در شهرستانهای استان

(۲-۴). چندین مورد طغیان^۲ عفونت با این ویروس در اثر مصرف غذاهای آلوده و آب آلوده گزارش شده است (۵و۶). راه دیگر انتقال این ویروس از طریق ارتباط جنسی و یا تماس نزدیک با فرد آلوده می‌باشد (۸ و ۷). ویروس پس از ورود به بدن در سلولهای اپی تلیال دستگاه گوارش و هپاتوسیتها تکثیر و پس از تکثیر بدون لیز کردن سلولها از آنها خارج می‌شود. مرگ سلولها در اثر پاسخ ایمنی میزبان می‌باشد (۲). در کودکان اغلب بیماری به صورت بدون علامت است ولی هرچه سن فرد بالاتر برود احتمال پیدایش علائم بیشتر می‌شود؛ احتمال مرگ و میر نیز به همین نسبت با افزایش سن بالاتر می‌رود (۴). سیر بالینی عفونت بسیار متغیر است، فرد بیمار ممکن است هیچ علامتی نداشته باشد یا در موارد بسیار محدود دچار هپاتیت برق آسا گردد. این بیماری در کشورهای در حال توسعه شیوع بالاتری نسبت به کشورهای صنعتی و پیشرفته دارد (۴و۲و۱). در کشورهای توسعه نیافته این بیماری اندمیک است و افراد اغلب در سنین پائین درگیر می‌شوند، ولی علائم بیماری در افراد خفیف‌تر است. در مورد کشورهای صنعتی به دلیل سطح بهداشت بالا، بیماری اسپورادیک و افراد اغلب در سنین بالاتر مبتلا می‌شوند و علائم بیماری در آنها شدیدتر است و در برخی موارد حتی هپاتیت فولمینانت می‌گردد (۹). به همین منظور در بعضی کشورها برای افزایش سطح ایمنی از واکسیناسیون استفاده می‌کنند (۱۱، ۱۰). مطالعات سرواپیدمیولوژی انجام شده در ایران و جهان نرخ های شیوع مختلفی را نشان می‌دهند. قدیر و همکاران در مطالعه خود در استان گلستان این میزان را بالای ۹۰ درصد (۱۲) و عطائی و همکاران در استان اصفهان این میزان را پائین تر از ۱۰

2. Outbreak

یافته‌ها

در مجموع ۴۴۸ نفر از جمعیت ۵۱۷۶ نفری مصاحبه شونده وارد مطالعه شدند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه $41/26 \pm 17/52$ سال بود. محدوده سنی جمعیت بین ۱ تا ۸۳ سال قرار داشت. ۱۶۱ نفر (۳۵/۹٪) از جمعیت حاضر در این مطالعه را مردان و ۲۸۷ نفر (۶۴/۱٪) را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین سنی زنان $40/40 \pm 15/96$ و در بین سنین ۱ تا ۸۱ سال بودند. میانگین سنی مردان $42/81 \pm 19/99$ و در بین سنین ۳ تا ۸۳ قرار داشتند. بین دو گروه زنان و مردان از لحاظ میانگین هیچ اختلاف معناداری وجود نداشت ($P=0/163$). ۴۰۵ نفر (۹۰/۴٪) از مراجعه‌کنندگان آنتی‌بادی علیه ویروس هپاتیت A داشتند و ۴۳ نفر (۹/۶٪) از نظر آنتی‌بادی منفی بودند. از بین افراد آنتی‌بادی مثبت، ۱۴۸ نفر (۳۶/۵٪) مرد و ۲۲۱ نفر (۶۳/۵٪) زن بودند. درصد مثبت شدن تست آنتی‌بادی در زنان ۸۹/۵ درصد و در مردان ۹۱/۹٪ بود. در این مطالعه هیچ ارتباط معنی‌داری بین جنسیت و وجود آنتی‌بادی دیده نشد ($P=0/412$) (جدول ۱). بیشترین تعداد مراجعه‌کنندگان، ۲۶۹ نفر (۶۰٪) در گروه سنی ۳۰ تا ۶۰ سال حضور داشتند و کمترین تعداد مراجعه‌کننده ۶۵ نفر (۱۴/۵٪) بالای ۶۰ سال سن داشتند. میزان مثبت شدن تست آنتی‌بادی به هپاتیت A با افزایش سن افزایش می‌یافت، ولی هیچ ارتباط معنی‌داری بین داشتن آنتی‌بادی بر علیه ویروس هپاتیت A و گروه‌های سنی مختلف دیده نشد ($P=0/507$) (جدول ۱). پس از تفکیک اطلاعات بر اساس جنسیت مشاهده شد که اختلاف معناداری بین گروه‌های سنی در مردان ($P=0/994$) و در زنان ($P=0/362$) وجود ندارد (جدول ۲). میانگین سنی در جمعیت افراد آنتی‌بادی مثبت

تهران شامل: فیروزکوه، دماوند، پاکدشت، ورامین و مناطق شمالی و شرقی شهر تهران صورت گرفت. جمعیت مورد مطالعه به صورت نمونه‌گیری خوشه‌ای از خانواده‌های ساکن در این مناطق انتخاب شدند. همزمان برای این افراد پرسشنامه‌ای که شامل اطلاعات دموگرافیک بود، توسط بهورزان خانه‌های بهداشت شهرستانها، در درب منزل این افراد کامل گردید. از ۵۱۷۶ فرد مصاحبه شونده، تعداد ۴۴۸ نفر به صورت تصادفی انتخاب شدند. برای این اشخاص اهداف طرح شرح داده شد و پس از اخذ رضایت نامه کتبی از این افراد ۵ سی‌سی خون از آنها گرفته شد. در مورد افراد کم سن و سال با کسب رضایت از والدین اقدام به نمونه‌گیری شد. این طرح توسط کمیته اخلاق حرفه‌ای مرکز تحقیقات بیماریهای کبد و گوارش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تأیید قرار گرفت.

پس از جدا سازی سرم، نمونه‌های اخذ شده در فریزر ۲۰- تا زمان انجام تستهای سرولوژیکی نگهداری شدند. برای سنجش حضور آنتی‌بادی بر علیه ویروس هپاتیت A از کیت الایزای شرکت دیپرو ایتالیا (REF AVAB.CE) استفاده گردید. اجرای تمامی مراحل و تعیین میزان cut-off بر اساس دستورالعمل کیت انجام پذیرفت. نتایج حاصل از این آزمایشها به همراه اطلاعات حاصله از پرسشنامه‌ها وارد نرم افزار SPSS V.13 گردید و توصیف جمعیت با استفاده از این برنامه صورت گرفت. برای بررسی ارتباط معنادار بین متغیرها از آزمون مربع کای و برای مقایسه تفاوت بین میانگین‌ها از آزمون تی استفاده شد.

معنادار نبود ($P=0/201$). میانگین سنی در مردان آنتی‌بادی مثبت $42/77 \pm 20/65$ و در مردان فاقد آنتی‌بادی $43/23 \pm 17/31$ بود که معنادار نبود ($P=0/937$).

$41/53 \pm 17/60$ و در افراد آنتی‌بادی منفی $38/79 \pm 16/92$ بود. این اختلاف معنادار نبود ($P=0/331$). پس از تفکیک بر اساس جنسیت، میانگین سنی در زنان آنتی‌بادی مثبت برابر $40/81 \pm 15/87$ و زنان فاقد آنتی‌بادی $36/87 \pm 16/66$ بود که از لحاظ آماری

جدول ۱: شیوع آنتی‌بادی ضد هپاتیت A در استان تهران به تفکیک گروه‌های سنی و جنسیت

گروه سنی	OR (95%CI)		p-value		کل افراد		آنتی‌بادی مثبت	
	OR	95%CI	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
زیر ۳۰			۰/۵۰۷	۲۵/۴	۱۱۴	۸۷/۷	۱۰۰	
بین ۳۰-۶۰ سال	۱/۴۲۹	(۰/۷۱۰-۲/۸۷۵)	۰/۳۱۷	۶۰	۲۶۹	۹۱/۱	۲۴۵	
بالای ۶۰ سال	۱/۶۸۰	(۰/۵۷۶-۴/۸۹۸)	۰/۳۴۲	۱۴/۵	۶۵	۹۲/۳	۶۰	
جنسیت								
زن			۰/۴۱۲	۵۱/۹	۲۴۹	۸۸/۸	۲۲۱	
مرد	۰/۷۵۲	(۰/۳۸۱-۱/۴۸۸)		۴۸/۱	۲۳۱	۹۲/۲	۲۱۳	

جدول ۲: بررسی ارتباط بین گروه‌های سنی مختلف به تفکیک جنس

جنسیت	گروه سنی	OR (95%CI)		p-value		کل افراد		آنتی‌بادی مثبت	
		OR	95%CI	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
مردان	زیر ۳۰			۰/۹۹۴	۲۴/۲	۳۹	۹۲/۳	۳۶	
	بین ۳۰-۶۰ سال	۰/۹۴۰	(۰/۲۳۰-۳/۸۴۷)	۰/۹۳۲	۵۳/۴	۸۶	۹۱/۹	۷۹	
	بالای ۶۰ سال	۰/۹۱۷	(۰/۱۷۳-۴/۸۶۲)	۰/۹۱۹	۲۲/۴	۳۶	۹۱/۷	۳۳	
زنان	زیر ۳۰			۰/۳۶۲	۲۶/۱	۷۵	۸۵/۳	۶۴	
	بین ۳۰-۶۰ سال	۱/۶۷۸	(۰/۷۴۶-۳/۷۷۸)	۰/۲۱۱	۶۳/۸	۱۸۳	۹۰/۷	۱۶۶	
	بالای ۶۰ سال	۲/۳۲۰	(۰/۴۸۲-۱۱/۱۷۹)	۰/۲۹۹	۱۰/۱	۲۹	۹۳/۱	۲۷	

بحث

تقسیم می‌گردند. اغلب کشورهای در حال توسعه جزو دسته کشورهای با شیوع بالا قرار دارند. کشور ایران نیز در تقسیم‌بندی سال ۲۰۰۰ سازمان بهداشت جهانی جزو کشورهای با شیوع بالای این عفونت قرار گرفته بود. اغلب افراد در این مناطق در سنین زیر ۵ سال با این عفونت برخورد داشته و آنتی‌بادی بر علیه این ویروس تولید می‌کنند (۱۸).

شیوع آنتی‌بادی علیه ویروس هپاتیت A در نقاط مختلف جهان بسیار متغیر است. میزان شیوع آنتی‌بادی نسبت مستقیم با بهداشت فردی و سیستم دفع فاضلاب مناطق مورد بررسی دارد (۱۷). بر اساس تقسیم‌بندی سازمان بهداشت جهانی کشورها بر اساس میزان شیوع به سه دسته با شیوع بالا، با شیوع متوسط و با شیوع کم

کاملاً متفاوت است. این تفاوت را می‌توان به بافت متراکم شهری شهرستانهای اطراف تهران نسبت داد که غالب اهالی این مناطق را مهاجرین جویای کار سایر مناطق کشور تشکیل داده‌اند و به دلیل شرایط بد اقتصادی اغلب در وضعیت بهداشتی پایینی به سر می‌برند.

۹۱٪ از افراد زیر ۱۵ سال در این مطالعه دارای آنتی‌بادی بودند که این یافته‌ها مشابه نتایج حاصله از مطالعه بر روی کودکان اهوازی (۲۸) (۸/۸۱٪) و ساروی (۲۹) (۸/۸۶٪) می‌باشد. این نتایج با هیچ یک از مطالعات پیشین در تهران ۲۲/۳٪ و ۵۰٪ (۳۱ و ۳۰) و در زنجان (۳۲) ۴۴/۳٪ مطابقت ندارد. درصدی از افراد که به دلایل مختلف از جمله شرایط بهداشتی و معیشتی خوب در دوران کودکی با این ویروس مواجه نمی‌شوند، به مرور زمان با افزایش سن احتمال آنتی‌بادی دار شدن در آنها بالاتر می‌رود. نتایج حاصله در امارات، ترکیه و دیگر کشورها نیز نشان داده است که با افزایش سن میزان شیوع آنتی‌بادی در افراد افزایش می‌یابد. در مطالعه ما نیز مشاهده گردید که به تدریج با افزایش سن میزان شیوع آنتی‌بادی بالا می‌رود تا در سنین بالای ۶۰ سالگی به بیشترین میزان خود (۹۲/۷٪) می‌رسد. در مطالعات مشابه در کشورهای همسایه نیز نتایج مشابهی به دست آمده است (۲۲ و ۱۴).

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه به نظر می‌رسد که انجام واکسیناسیون در این استان هم اکنون هیچ توجیه اقتصادی و بهداشتی ندارد. هر چند با بهبود شرایط بهداشتی ممکن است این ضرورت در آینده نزدیک بوجود بیاید؛ از این رو لازم است تا با مطالعات

در ایالات متحده ۲۵ هزار مورد جدید عفونت با ویروس هپاتیت A در سال ۲۰۰۷ گزارش شده است (۱۹). در کشورهای با شیوع متوسط این نرخ آلودگی بین ۳۰ تا ۵۰ درصد است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای در شهر کیف در کشور اوکراین ۳۱/۹٪ افراد شرکت‌کننده در مطالعه دارای سابقه عفونت با این ویروس بودند (۲۰). در مطالعه دیگری در لوگزامبورگ میزان حضور آنتی‌بادی بر علیه ویروس هپاتیت A، ۴۲ درصد در افراد بالای ۴ سال آنتی‌بادی مثبت بودند (۲۱). در بین کشورهای جهان، چین دارای یکی از بالاترین نرخهای شیوع عفونت ویروس هپاتیت A می‌باشد و تقریباً ۷۲/۷۸٪ درصد جمعیت آن از لحاظ آنتی‌بادی مثبت هستند (۲۲).

در کشورهای همسایه ایران نیز میزان شیوع متفاوت است. در مطالعه‌ای که بر روی افراد جمعیت عمومی در ترکیه انجام داده شد، شیوع کلی معادل ۷۱/۳٪ گزارش شد (۲۳). در کویت ۲۸/۸٪ از افراد آنتی‌بادی مثبت بودند (۲۴). این میزان در امارات متحده عربی در سن ۱۶ سالگی ۶۰ درصد و در ۴۰ سالگی به ۹۰ درصد می‌رسد (۱۴). در لبنان ۷۸٪ از افراد بالای ۲۱ سال آنتی‌بادی مثبت هستند (۲۵).

بر طبق نتایج حاصله ۹۰/۴٪ از افراد شرکت‌کننده در این مطالعه دارای آنتی‌بادی از نوع IgG بر علیه ویروس هپاتیت A بودند. نتایج این نمونه‌گیری و مقایسه آن با مطالعات پیشین نشان می‌دهد که این یافته‌ها می‌توانند تابلوی واضحی از شرایط کلی استان در اختیار ما بگذارند. این نتایج با یافته‌های پیشین در مطالعات قبلی در شرق استان گلستان ۹۸/۷٪ (۱۲) و شهرستان زابل ۸۸/۶٪ (۲۶) تقریباً مطابقت دارد و با نتایج بدست آمده از اصفهان (۱۳) و تبریز (۲۷) به ترتیب ۸/۰۹٪ و ۲۳/۹٪

تشکر و قدردانی

این طرح با حمایت مالی و معنوی مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام پذیرفت. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از بهورزان سختکوش خانه‌های بهداشت شهرستانهای استان تهران که در مراحل نمونه‌گیری و کامل کردن پرسشنامه‌ها همکاری صمیمانه‌ای داشتند، تشکر نمایند.

همه‌گیرشناسی گسترده، شیوع آنتی بادی در این منطقه و به خصوص در گروه سنی کودکان مجدداً در سالهای آینده بررسی گردد.

References

- Hollinger F Blaine, Emerson SU. Hepatitis A virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 912-916.
- Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and new. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 38-58.
- Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 605-15.
- Atkinson W. Hepatitis A. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 8th ed. Atlanta, Ga.: Centers for Disease Control and Prevention. 2005. p. 177-89, A11, A33-4.
- Amon JJ, Devasia R, Xia G, Nainan OV, Hall S, Lawson B, and et al. Molecular epidemiology of foodborne hepatitis A outbreaks in the United States 2003. J Infect Dis 2005; 192: 1323-30.
- Barrimah E, Salem KA, Gabal MS. An outbreak of hepatitis A associated with treated waste water used for irrigation. J Egypt Public Health Assoc 1999; 74: 227-39.
- Mazick A, Howitz M, Rex S, Jensen IP, Weis N, Katzenstein TL, and et al. Hepatitis A outbreak among MSM linked to casual sex and gay saunas in Copenhagen, Denmark. Euro Surveill 2005; 10: 111-4.
- Cotter SM, Sansom S, Long T, Koch E, Kelleman S, Smith F, and et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. J Infect Dis 2003; 187: 1235-40.
- Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. Vaccine 2010; 28: 6653-7.
- Pham B, Duval B, De Serres G. Seroprevalence of hepatitis A infection in a low endemicity country: a systematic review. BMC Infect Dis 2005; 5: 56.
- Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Jansá JM, Borrás E, Salleras L, Plasència A. Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain. J Viral Hepat 2008; 15 : S51-6.
- Ghadir MR, Jafari E, Rezvan H, Amini Kafiabad S, Vahezjavadi M, Pourshams A. Hepatitis A and E in eastern Golestan province. Scientific Journal of medical council of IRI. 2007; 25: 34-38.
- Ataei B, Nokhodian Z, Javadi A, Kasaeian N, Farajzadegan Z, Shoaie P, and et al. Seroepidemiology of Hepatitis A virus in over 6 years population in Isfahan-Iran. Journal of Isfahan medical school. 2007; 25: 46-53.
- Dajani A, Boloushi S, Kashkosh A. HAV: The risk in UAE. A shift of epidemicity may improve future concern, 3rd Emirates gastroenterology conference. 1995; Dubai, United Arab Emirates.
- Arankalle VA. Hepatitis A vaccine strategies and relevance in the present scenario. Indian J Med Res 2004; 119: iii-vi.
- Pourshams A, Saadatian-Elahi M, Nouraie M, Malekshah AF, Rakhshani N, Salahi R and et al. Golestan cohort study of oesophageal cancer: feasibility and first results. Br J Cancer 2005; 92: 176-81.
- Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. Clinical Chemistry 1997; 43: 1494-1499.

18. World Health Organization. Hepatitis A booklet [on line] 2002 [cited 2011 November 02]. Available from: URL:<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index.html>.
19. Center for disease control and prevention. The ABCs of hepatitis. [on line] 2007 [Cited 2010 November 03]. Available from URL: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV>.
20. Moisseeva AV, Marichev IL, Biloschitchkay NA, Pavlenkko KI, Novik LV, Kovinko LV. Hepatitis A seroprevalence in children and adults in Kiev City. *Ukraine Journal of Viral Hepatitis* 2008; 15: S43-46.
21. Mossong J, Putz L, Patiny S, Schneider F. Seroepidemiology of hepatitis A and hepatitis B virus in Luxembourg. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 808-13.
22. Lu J, Zhou Y, Lin X, Jiang Y, Tian R, Zhang Y. General epidemiological parameters of viral hepatitis A, B, C, and E in six regions of China: a cross-sectional study in 2007. *PLoS One* 2009; 4: e8467.
23. Kanra G, Tezcan S, Badur S, Turkish National Study Team. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J Pediatr* 2002; 44: 204-10.
24. Alkhalidi J, Alenezi B, Al-mufti S, Hussain E, Askar H, Kemmer N, Neff GW. Seroepidemiology of hepatitis A virus in Kuwait. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 102-105.
25. Sacy RG, Haddad M, Baasiri G, Khoriaty A, Gerbaka BJ, Abu-Elyazeed R. Hepatitis A In Lebanon: A Changing Epidemiological Pattern. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 453-456.
26. Salehi M, SanehiMoghadam A. Seroepdemiology of Hepatitis A virus in below 30 years of rural residents in Zabol-Iran. *Journal of Hamedan Medical University* 2001; 10: 26-29.
27. Montazem SH, Kafshnoochi M, Tanoomand A. Seroepidemiology study of Hepatitis A in rural urban population of Malekan according to age and its relation to demographic characteristics. *Journal of Islamic Azad University* 2007; 17: 41-45.
28. Shamsizadeh A, Macvandi M. Study of immunity against Hepatiits A in children between 10-15 years old in Ahvaz. *Ahvaz Journal of University of Medical Sciences* 2005; 44: 21-25.
29. Shamsizadeh A. Seroprevalence of Hepatitis A in five years old children in Sari. *Ahvaz Journal of University of Medical Sciences* 2002; 32: 38-40.
30. Ehsanipor F, Shayanfar N. Seroprevalence of immune antibody against Hepatitis A in children referred to Rasouleakram hospital. *Journal of Iran Medical University* 2006; 13 : 25-31.
31. Ehsaniardekani MJ, Jafari M, Heddaiaati M, Zali MR. Seroepidemiolgy of Hepatitis A in referred children to Tehran hospitals in 2001. *Journal of Zanzan University of Medical Sciences* 2001; 41:35-38.
32. Kazemi Seyed Alinaghi, Mahram Manoochehr, Koosha Ali, Amirmoghaddami Hamid Reza. Seroprevalence of Hepatitis A in 7-10 Year-old children. *Iran J Ped* 2007; 17: 47-51.