

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Clinical Epidemiology
& Control of
Hepatitis B

Shahid Beheshti University of
medical sciences

By: Hatami H. MD. MPH

2018

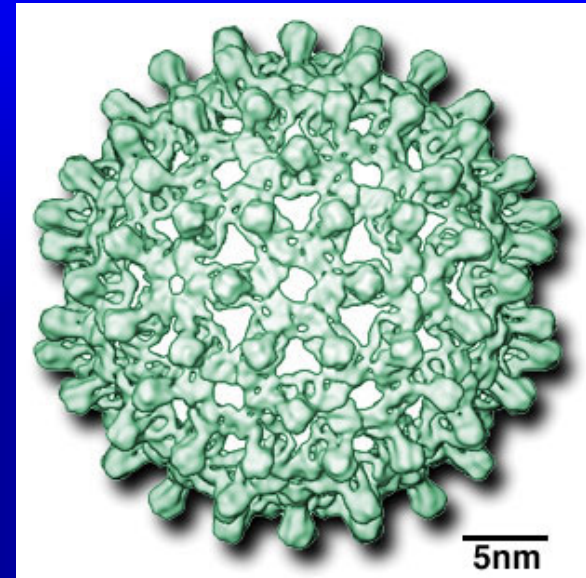
Definition

History

Etiology

Definition of Hepatitis B

- An inflammation of the liver cause by the Hepatitis B virus
- **Can cause both acute and chronic disease.**



The Hepatitis B Virus

۱- تعریف و اهمیت بهداشتی

• ۷۵٪ مردم جهان در مناطقی زندگی می کنند که سطوح بالایی از عفونت وجود دارد (High sero-prevalence)

• بیش از ۲ میلیارد نفر در سراسر جهان، شواهدی از عفونت ناشی از ویروس B در گذشته یا در حال حاضر را دارند

• بیش از ۲۵۷ میلیون نفر، ناقلین مزمن ویروس هستند

• در سال ۲۰۱۵ باعث حدود ۸۸۷۰۰۰۰ مورد مرگ شده است

۱- اهمیت بهداشتی

- ❖ قادر به ایجاد هیپاتیت حاد و مزمن می باشد
- ❖ قادر به ایجاد سرطان کبدی است
- ❖ سالانه حدود نهصد هزار مورد مرگ به بار می آورد
- ❖ یکی از مخاطرات شغلی کارکنان پزشکی و بهداشت است
- ❖ موارد حاد و شدید آن معمولاً درمان پذیر نمی باشد
- ❖ قابل پیشگیری و کاندید ریشه کنی است
- ❖ با آموزش راههای انتقال و نحوه پیشگیری بیماری و مخصوصاً استفاده از واکسن بسیار موثر این بیماری می توان بر کنترل آن نائل آمد
- ❖ به دلیل تک مخزنی بودن آن و قبول این فرض که مخزن مهمی غیر از انسان ندارد روزی شاهد ریشه کنی آن خواهیم بود.

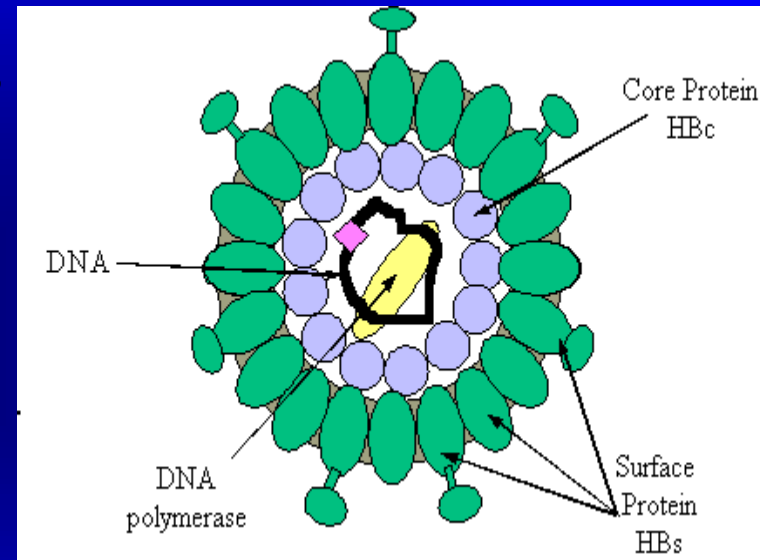
مروری بر هیپاتیت‌های کلاسیک

Type of hepatitis

	A	B	C	D	E
Source of virus	feces	blood/ blood-derived body fluids	blood/ blood-derived body fluids	blood/ blood-derived body fluids	feces
Route of transmission	fecal-oral	percutaneous permucosal	percutaneous permucosal	percutaneous permucosal	fecal-oral
Chronic infection	no	yes	yes	yes	Type 1&2 no Type 3&4 Yes
Prevention	pre/post- exposure immunization	pre/post- exposure immunization	blood donor screening; risk behavior modification	pre/post- exposure immunization; risk behavior modification	ensure safe drinking water immunization

Etiology

- **DS DNA**
- **Genus: Orthohepadnavirus**
Family: Hepadnavirus
- HBV is divided into 10 **genotypes (A-J)** and multiple **subgenotypes**.



Hepatitis B Structure



Dane Particle



Sphere



Tubule

Stability

- On environmental surfaces for at least 7 days (Fact 2016)

❖ جوشاندن در آب ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، اتوکلاو نمودن در دمای ۱۲۱ درجه به مدت ۱۵ دقیقه و حرارت خشک ۱۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت باعث غیرفعال شدن ویروس می‌گردد.

❖ مواد ضد عفونی کننده نظیر هیپوکلریت سدیم ۱-۵٪ درصد به مدت ۳۰ دقیقه یا فرمالین ۴۰٪ به مدت ۱۲ ساعت، موثر است

Pathogenesis

Liver damage and clinical syndrome
result of:

- Immune response **and not direct effect of virus**
- HBV is not directly **cytopathic** to the hepatocyte
- Persistent infection is associated with **necroinflammatory activity**, which leads to cirrhosis.

ویژگی‌های مهم عامل عفونت‌زا

- * **Infectivity**
- * **Pathogenicity**
- * **Virolence**
- * **Antigenicity**
- * **Immunogenicity**

*Descriptive
epidemiology
and
occurrence*

https://sites.google.com/site/emergingreemergingdisappearing/emerging_ebook/emerging_index-htm

Clinical epidemiology of Hepatitis B

- **Definition and public health importance**
- **Etiologic agents**

- 1) **Incubation period**
- 2) **Natural course**
- 3) **Geographical distribution**
- 4) **Timeline trend**
- 5) **Age, Gender, Occupation, Social situation**
- 6) **Predisposing factors**
- 7) **Susceptibility & Resistance**
- 8) **Secondary attack rate**
- 9) **Modes of transmission, period of communicability**

OCCURRENCE

- **Prevention : primary, secondary, tertiary**

1 -Incubation Period

• معمولاً ۶-۱/۵ ماه

• به طور متوسط حدود ۳-۲ ماه

دوره نهفتگی عفونت = ۲ هفته

دوره نهفتگی بیماری = ۳-۲ ماه

2 - Natural course

- **Incubation period:** Average 60-90 days
- **Clinical illness (jaundice):** < 5 yrs, < 10%
≥ 5 yrs, > 90%
- **Acute case-fatality rate:** 0.5%-1%
- **Chronic infection:** <5 yrs, 90%
≥5 yrs, 10%
- **Premature mortality from chronic liver disease:** 15%-25%

ورود ویروس هپاتیت B به بدن

در بزرگسالان، ۹۰٪

در شیرخواران، ۱۰٪

هپاتیت فولمینانت

هپاتیت حاد

بهبودی

در بزرگسالان، ۱۰٪

در شیرخواران، ۹۰٪

گلوبولونفریت

هپاتیت مزمن

حالت ناقلی
بدون علامت

پلی آرتریت ندوزا

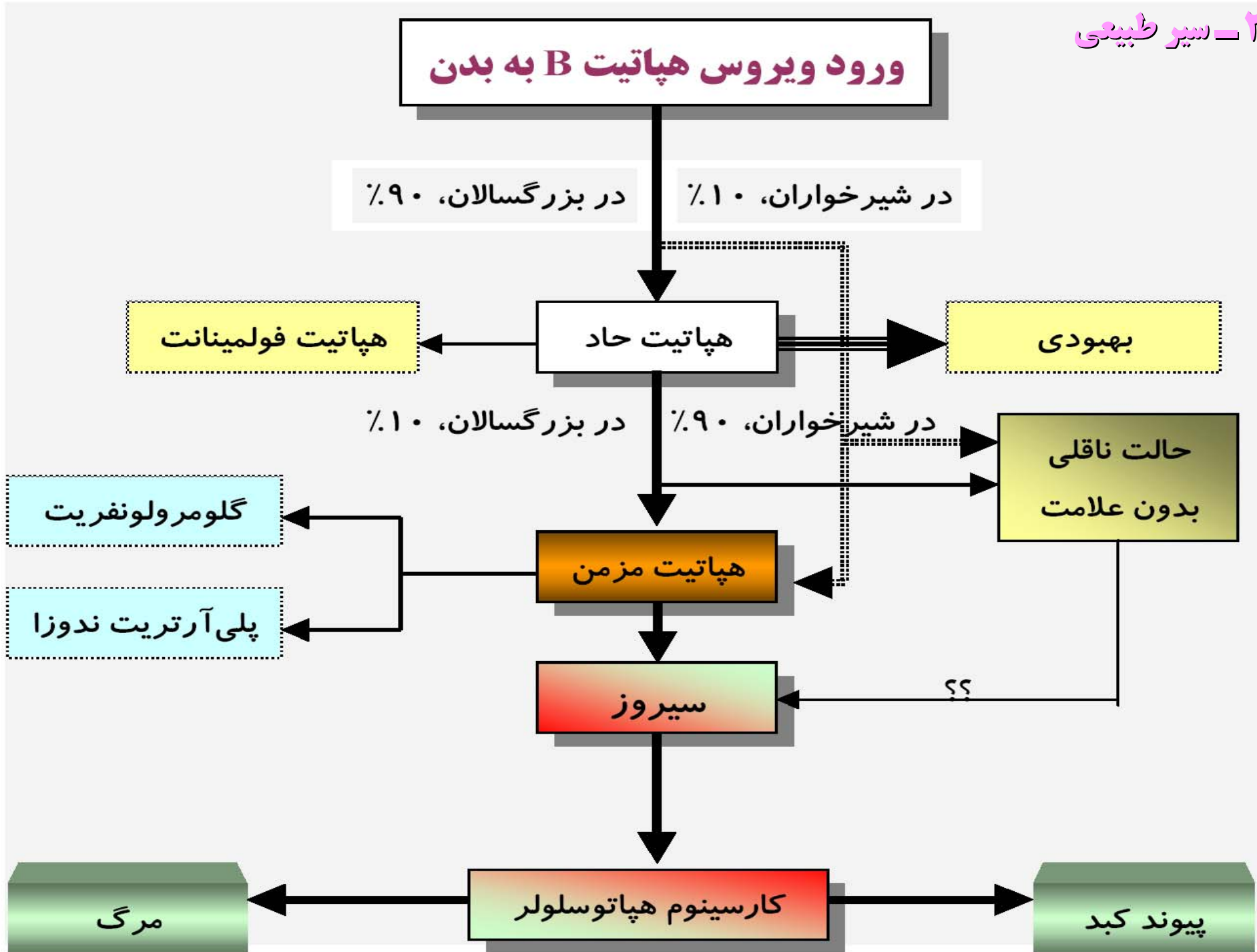
سیروز

??

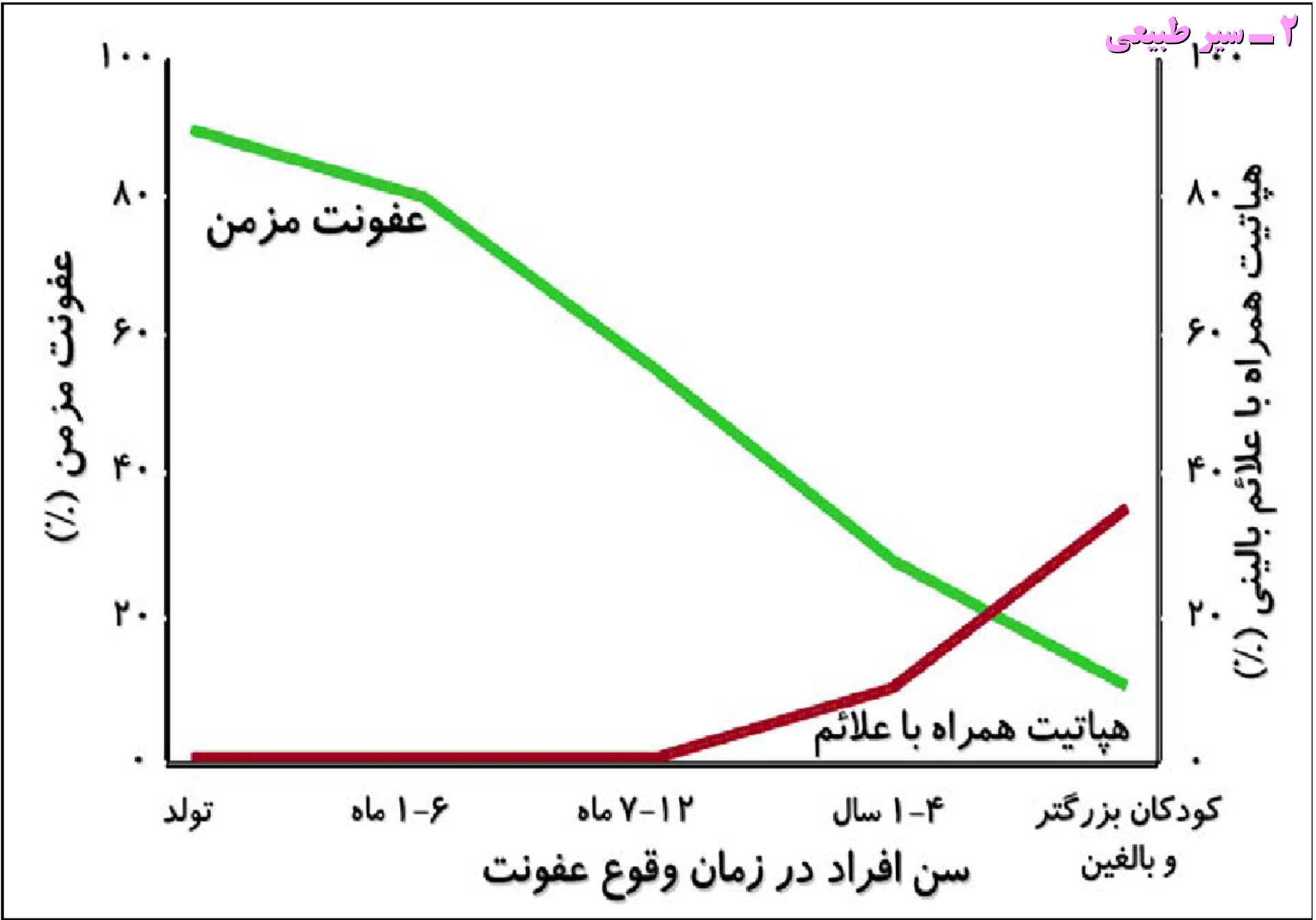
مرگ

کارسینوم هپاتوسلولر

پیوند کبد



۲ - سیر طبیعی



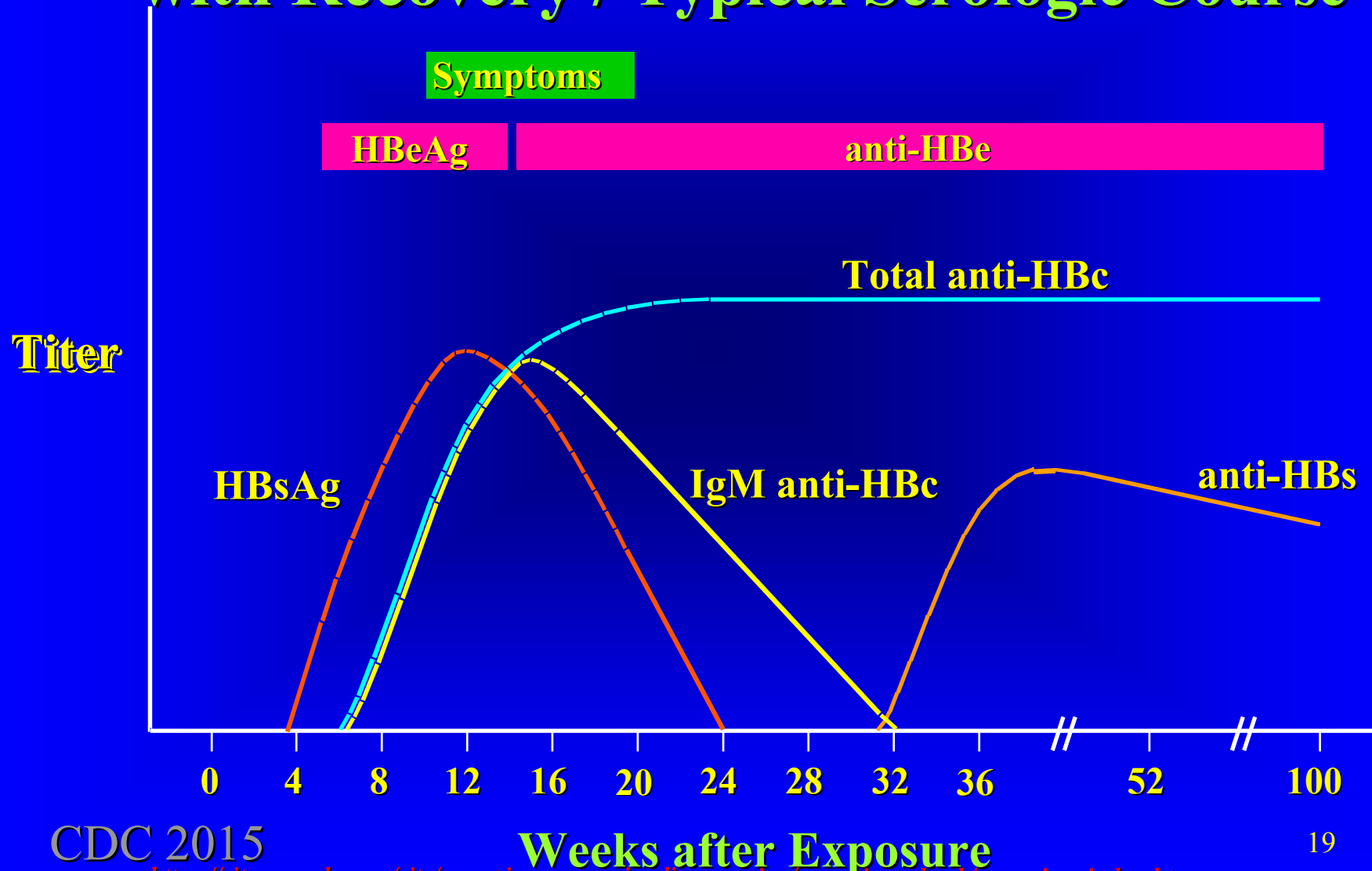
نمودار ۱ - سیر هیپاتیت B با توجه به سن ابتلاء

Chronic Hepatitis B

- **Specific patient groups such as:**
 - Injection drug users,
 - Men who have sex with men (MSM),
 - HIV-infected patients
- **Have been shown to have significantly higher rates of chronic HBV infection.**

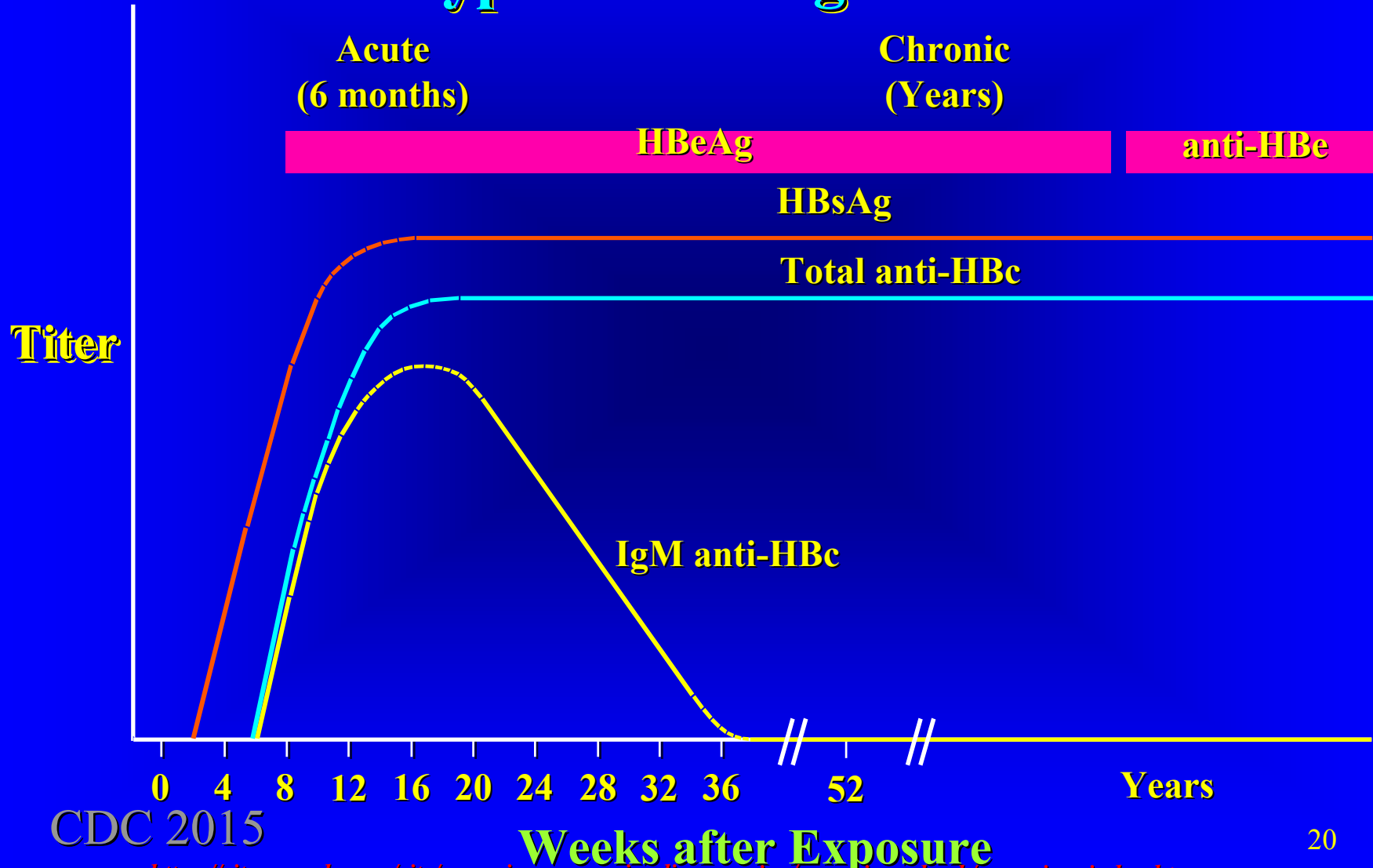
گروه‌های خاصی که احتمال مزمن شدن بیماری در آنها بیشتر است؟

Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery / Typical Serologic Course



Progression to Chronic Hepatitis B

Typical Serologic Course



Chronic states:

- **Chronic carrier?**

پیش آگهی هپاتیت مزمن
در شرایط اقتصادی
مختلف؟

- **Chronic hepatitis?**

- ✓ **In developing countries**, most people with liver cancer die within months of diagnosis.
- ✓ **In high-income countries**, surgery and chemotherapy can prolong life for up to a few years.
- ✓ **People with cirrhosis** are sometimes given liver transplants, with varying success

Natural course of Untreated Chronic Hepatitis B

- The likelihood of morbidity and mortality in chronic hepatitis B is directly related to the development of cirrhosis.
- Among chronic HBsAg-positive patients, the risk of developing cirrhosis ranges from 1 to 5.4 per 100 person-years,
- With a 5-year cumulative probability of progression ranging from 8% to 20%.

ارتباط سیروز و مریدیتی و مرتالیتی هیاتیت B؟ 22

Natural course of Untreated Chronic Hepatitis B

- For persons who clear HBsAg, the prognosis is good, although perhaps surprisingly, not entirely benign.
- In one study of 189 patients who were noncirrhotic at the time of HBsAg clearance, three (1.6%) developed cirrhosis, two (1.1%) developed HCC, and one died of HCC.
- These complications all developed in patients with concurrent HCV or hepatitis D virus infection, however.

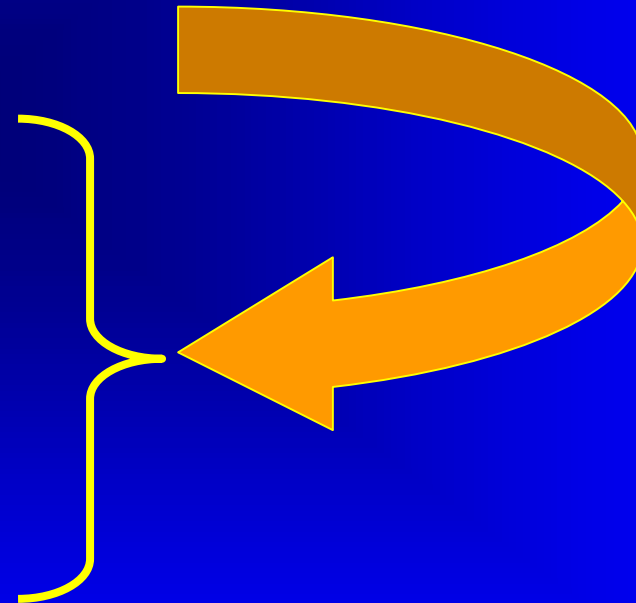
ارتباط HBsAg و پیش آگهی هیاتیت B؟

Variables account for the wide estimates of risk

- HBV DNA level
- HBeAg negative
- Cirrhosis (HCC)

- Sex, Male sex,
- Age, Older age,
- Alcohol,
- Aflatoxin exposure,
- HBeAg+ and higher levels of HBV DNA.

عوامل خطر سيروز و كارسينوم؟



۲- سیر طبیعی / متغیرهایی که برای تخمین گسترده خطر به کار می‌روند:

Variables account for the wide estimates of risk

۱. قوی‌ترین عامل پیش‌گویی کننده پیشرفت هپاتیت B به سمت سیروز، کدام است؟
۲. میزان وابستگی عامل فوق به وضعیت HBeAg چقدر است؟
۳. میزان وابستگی عامل فوق به وضعیت ALT چقدر است؟
۴. در کودکان؟ در بالغین؟





۲- سیر طبیعی / متغیرهایی که برای تخمین گسترده خطر به کار می‌روند:

Variables account for the wide estimates of risk

HBV DNA level (1)

- A recent study from **Taiwan** of **3582** people with chronic hepatitis B followed for **11 years** found that the strongest predictor of progression to cirrhosis was the **HBV DNA level**, which was independent of the **HBeAg** status and inflammation as represented by **ALT** values.





۲- سیر طبیعی / متغیرهایی که برای تخمین گسترده خطر به کار می‌روند:

Variables account for the wide estimates of risk

HBV DNA level (2)

- Individuals with greater than 10^6 copies/mL of HBV DNA had a 36.2% cumulative incidence of cirrhosis compared with 4.5% in those with less than 300 copies/mL.





۲- سیر طبیعی / متغیرهایی که برای تخمین گسترده خطر به کار می‌روند:

Variables account for the wide estimates of risk

HBV DNA level (3)



- **Most of the people in this study acquired HBV in infancy or early childhood; thus, this study may not be applicable to adult-acquired HBV.**

مزمّن با منشاء دوران کودکی؟ یا بزرگسالی؟

۲- سیر طبیعی / متغیرهایی که برای تخمین گسترده خطر به کار می‌روند:

Variables account for the wide estimates of risk

چرا در افراد HBeAg منفی، احتمال وقوع سیروز کمتر است؟

یا

بیشتر است؟



Variables account for the wide estimates of risk

HBeAg negativity

- The rate of progression to cirrhosis may be higher in patients who are HBeAg negative compared with those who are HBeAg positive
- These findings may be confounded by a longer duration of disease in HBeAg-negative patients.





۲- سیر طبیعی / متغیرهایی که برای تخمین گسترده خطر به کار می‌روند:

Variables account for the wide estimates of risk

بقای مبتلایان به سیروز جبران شده؟

بقای مبتلایان به سیروز جبران نشده؟



compensated cirrhosis

Decompensated cirrhosis



Variables account for the wide estimates of risk

Cirrhosis

- For patients with **compensated cirrhosis**, survival is 84% at 5 years and 68% at 10 years (~7%).
- Once cirrhosis develops, the risk of **decompensation** is 20% per year.

۲- سیر طبیعی / متغیرهایی که برای تخمین گسترده خطر به کار می‌روند:

Hepatocellular carcinoma

۱. پیش آگهی هپاتوسلوئر کارسینوما؟
۲. ارتباط با زمان تشخیص؟
۳. در زمینه سیروز؟
۴. عوامل خطر بروز؟
۵. ارتباط با ژنوتایپ‌های مختلف؟
۶. ارتباط با موتانت‌های ژنی مختلف؟
۷. ارتباط با مثبت بودن یا نبودن آنتی‌ژن‌های ویروس؟ HBsAg ...



Variables account for the wide estimates of risk

Hepatocellular carcinoma

- Sex, Male sex,
- Age, Older age,
- Alcohol,
- Aflatoxin exposure,
- HBeAg⁺ and higher levels of HBV DNA.



Variables account for the wide estimates of risk

Hepatocellular carcinoma (1)

- More recently, patients with **genotype C or B**, have been shown to have a higher risk of HCC.
- In contrast, having the pre-core gene mutation G1896A has been shown to be protective against the development of HCC.



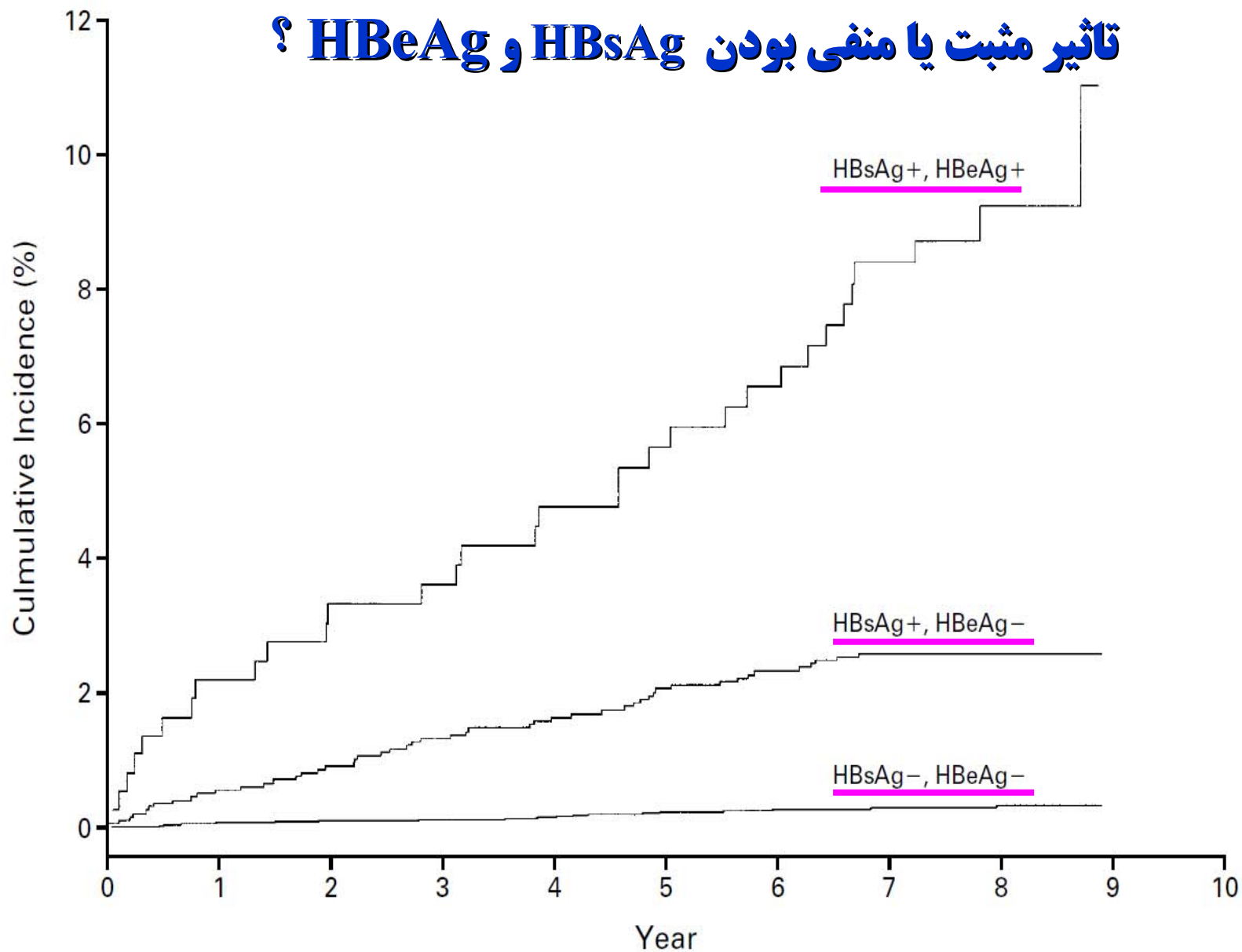
Variables account for the wide estimates of risk

Hepatocellular carcinoma (2)

- In one study of more than 11,000 men, the incidence rate of HCC was:
 - **1169 cases per 100,000 person-years** among men who were positive for both **HBsAg** and **HBeAg**,
 - **324 per 100,000 person-years** for those who were positive for **HBsAg only**,
 - **39 per 100,000 person-years** for those who were negative for both.

تأثير مثبت يا منفى بودن HBsAg و HBeAg ؟

تأثير مثبت یا منفی بودن HBsAg و HBeAg ؟



Mandell 2015, (N Engl J Med, Vol. 347, No. 3 • July 18, 2002)

Figure 1. Cumulative Incidence of Hepatocellular Carcinoma during Follow-up among 11,893 Men in Taiwan, According to the Presence or Absence of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) and Hepatitis B e Antigen (HBeAg) at Enrollment.

The cumulative incidence was estimated with the use of the Nelson-Aalen method.

Variables account for the wide estimates of risk

Hepatocellular carcinoma (3)

The **relative risk** of HCC was:

- 9.6 (95%CI, 6.0 to 8.2) among men who were positive for HBsAg alone
- 60.2 (95% CI, 35.5 to 50.1) among those who were positive for both HBsAg and HBeAg, as compared with men who were negative for both.

دو اشتباه مهم در این اسلاید پیدا کنید؟؟

ارتباط کارسینوم و مثبت بودن آنتی ژن‌ها³⁸

https://sites.google.com/site/emergingreemergingdisappearing/emerging_ebook/emerging_index-htm



Variables account for the wide estimates of risk

Hepatocellular carcinoma (4)

- The **relative risk** of HCC was:
 - 9.6 (95%CI, 6.0 to 15.2) among men who were positive for HBsAg alone
 - 60.2 (95% CI, 35.5 to 102.1) among those who were positive for both HBsAg and HBeAg, as compared with men who were negative for both.



Variables account for the wide estimates of risk

Hepatocellular carcinoma (5)

- **Levels of HBV DNA** are also a risk factor, with levels above 10^5 copies/mL being strongly linked to the development of HCC.

Variables account for the wide estimates of risk

Hepatocellular carcinoma (6)

- Risk factors for the development of HCC are:
 - Sex, Male sex,
 - Age, Older age,
 - Alcohol,
 - Aflatoxin exposure,
 - HBeAg⁺ and higher levels of HBV DNA.

Variables account for the wide estimates of risk

Hepatocellular carcinoma (7)

- Clearance of HBsAg by the age of 50 appears to decrease the risk of HCC.
- Men are between 2 and 4 times more likely than women to develop HCC which may be due to the presence of other cofactors, such as alcohol, or a direct effect of testosterone

چرا در مردان شایعتر از زنان است؟

سپر مزمن ہیپاتیت B

حالت ناقلی مزمن غیر فعال ہیپاتیت B ؟
اشکال بالینی مختلف ہیپاتیت B مزمن؟

Chronic Hepatitis

Diagnostic Criteria:

Inactive HBsAg carrier state

- **HBsAg positive > 6 months**
- **HBeAg negative; anti-HBe positive**
- **Serum HBV DNA <10⁵ copies/mL**
- **Persistently normal ALT/AST levels**
- **Liver biopsy showing absence of significant hepatitis (necroinflammatory score <4)**



Chronic Hepatitis B: ^{سیر طبیعی / سیر مزمن}

Three Clinical Forms:

- **HBeAg Positive Chronic Hepatitis B**
 - *HBeAg, raised ALT, HBV DNA in serum and chronic hepatitis on biopsy*
- **HBeAg Negative Chronic Hepatitis B**
 - *Anti-HBe, raised ALT and HBV DNA in serum, chronic hepatitis on biopsy*
- **Inactive HBsAg Carrier State**
 - *Anti-HBe, normal ALT & no HBV DNA, minimal nonspecific changes on biopsy*



Chronic Hepatitis B:

Clinical Forms: HBV DNA levels

HBV DNA levels:

- **HBeAg Positive Chronic Hepatitis B**
 10^7 to 10^{11} copies per ml
- **HBeAg Negative Chronic Hepatitis B**
 10^4 to 10^8 copies per ml
- **Inactive HBsAg Carrier State**
 $< 10^1$ to 10^4 copies per ml

Chronic Hepatitis B

Long-Term Complications

- **Cirrhosis**
- **Hepatocellular carcinoma**
- **Glomerulonephritis**
- **Polyarteritis Nodosa**

سیر مزمن هیپاتیت B

تفسیر وضعیت‌های مختلف
آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها

جدول ۲ - تفسیر وضعیت آنتی ژن ها و آنتی کرهای مرتبط با HBV

حالت ناقلی	عفونت مزمن	هپاتیت	ایمنی ناشی	ایمنی ناشی	هپاتیت	آزمون سرمی
سالم	ناشی از موتانت	مزمن B	از واکسن	از عفونت	حاد B	
+	+	+	-	-	+	HBsAg
-	-	-	+	+	-	HBsAb
-	-	+	-	-	+	HBeAg
+	+	-	-	+/-	-	HBeAb
+	+	+	-	+	+	HBcAb
-	-	-	-	-	+	IgM anti-HBc
-	-	+/-	-	-	+	HBV DNA
طبیعی	افزایش	افزایش	طبیعی	طبیعی	افزایش	ALT

Host immune response

- Immunity after infection lasts for life
- Immunity after vaccination?

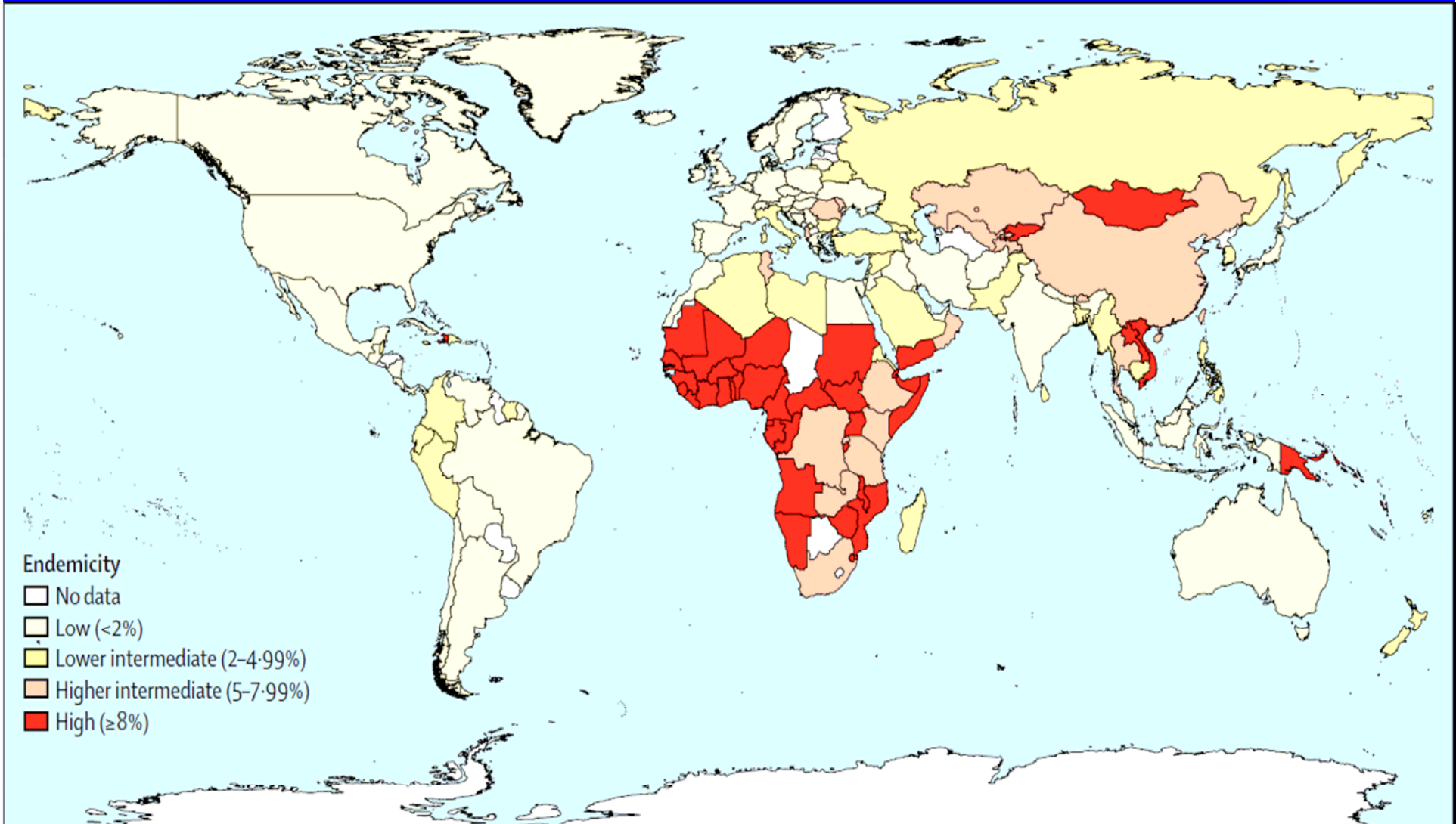
بررسی دانشجویان ورودی مهرماه ۱۳۹۱
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از نظر
شاخص‌های هپاتیت B

سیر طبیعی

- میزان موارد بدون علامت (ساب کلینیکال)
- میزان موارد حاد
- میزان موارد مزمن
- میزان موارد بهبودی خودبخودی
- سیر بعدی بیماری با درمان و بدون درمان
- میزان مرتالیتی و مریدیتی
- میزان مصونیت بعد از بهبودی

مراجعه

3 – Geographical distribution



Global Patterns of Chronic HBV Infection

- An estimated **257 million people** are living with hepatitis B virus infection (defined as HBsAg+)
- **887,000 deaths** occur annually.
- **The prevalence of chronic HBV varies widely**, ranging from:
 - 0.1- 2% in the **low-prevalence** areas to
 - 2% to 7% in areas with **intermediate prevalence** to
 - > 8% in areas of **high prevalence**

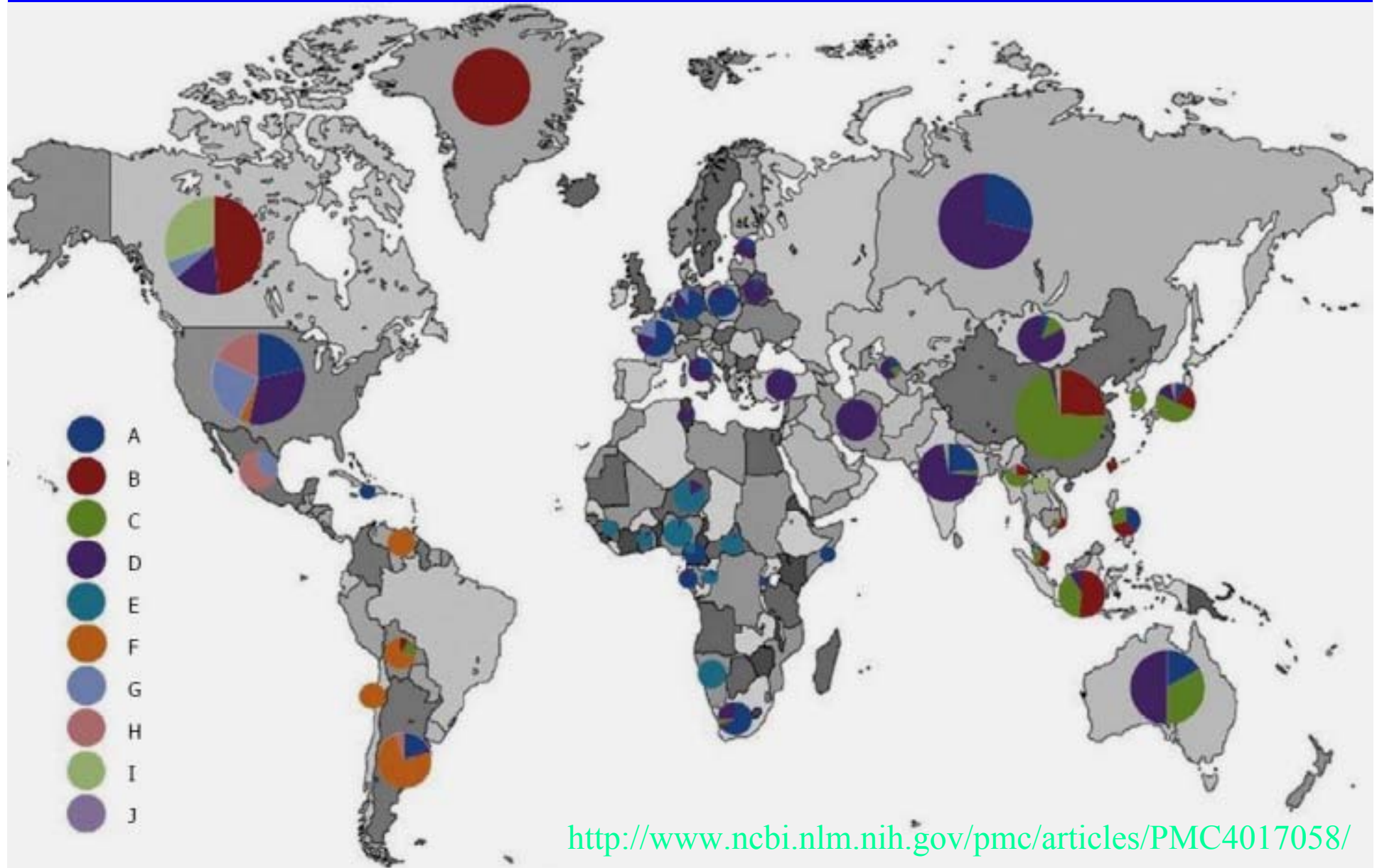
Global Patterns of Chronic HBV Infection

- Prevalence is highest in the WHO **Western Pacific Region** and the WHO **African Region**, where 6.2% and 6.1% respectively of the adult population is infected.
- In the WHO **EMRO**, the WHO **South-East Asia Region** and the WHO **European Region**, an estimated 3.3%, 2.0% and 1.6% of the general population is infected, respectively.
- 0.7% of the population of the WHO Region of the **Americas** is infected.

Global Patterns of Chronic HBV Infection

- The low incidence of chronic HBV infection in children under 5 years of age at present can be attributed to the widespread use of hepatitis B vaccine.
- Worldwide, in 2015, the estimated prevalence of HBV infection in this age group was about 1.3%, compared with about 4.7% in the pre-vaccination era.

3 – Geographical distribution of genotypes





PMC full text: [World J Gastroenterol. 2014 May 14; 20\(18\): 5427-5434.](#)
 Published online 2014 May 14. doi: [10.3748/wjg.v20.i18.5427](#)
[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

Table 2

Comparison of clinical and virological features among hepatitis B virus genotypes

Genotype	B	C	A	D	E-J
Clinical characteristics					
Modes of transmission	Perinatal/vertical	Perinatal/vertical	Horizontal	Horizontal	Horizontal
Tendency of chronicity	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
Positivity of HBeAg	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
HBeAg Seroconversion	Earlier	Later	Earlier	Later	ND
HBsAg seroclearance	More	Less	More	Less	ND
Histological activity	Lower	Higher	Lower	Higher	ND
Clinical outcomes (LC, HCC)	Better	Worse	Better	Worse	Worse in genotype F
Response to INF- α	Higher	Lower	Higher	Lower	Lower in genotype G
Response to nucleos(t)ide analogs	No significant differences among genotypes A to D			A to D	ND
Virological characteristics					
Serum HBV DNA level	Lower	Higher	ND	ND	ND
Frequency of PC A1896 mutation	Higher	Lower	Lower	Higher	ND
Frequency of basal core promoter T1762/A1764 mutation	Lower	Higher	Higher	Lower	ND
Frequency of preS deletion mutation	Lower	Higher	ND	ND	ND

ND: No data available; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBeAg: Hepatitis B e antigen; LC: Liver cirrhosis; HCC: Hepatocellular carcinoma; HBV: Hepatitis B virus.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017058/>

3 – Geographical distribution of genotypes

- In Iran several studies were shown that the only genotype of HBV(100%) was found genotype D as the prominent type in some provinces
- Some studies reported genotype B (5%) as well as genotype D (95%).
- The distribution of HBV genotypes may guide us in determining disease burden, prognosis and antiviral responses.

خطر ابتلا در مناطق مختلف

میزان خطر ابتلاء افراد سالم بر
حسب شیوع سرمی مثبت بودن
HBsAg در محل زندگی؟

Global Patterns of Chronic HBV Infection

- **Low (<2%):**
 - lifetime risk of infection <20%
 - most infections occur in adult risk groups
- **Intermediate (2%-7%):**
 - lifetime risk of infection 20%-60%
 - infections occur in all age groups
- **High ($\geq 8\%$):**
 - lifetime risk of infection >60%
 - early childhood infections common

Geographical distribution In Iran

جدول ۱ - شیوع HBsAg+ در بعضی از مناطق ایران

تهران	۲/۶-۲/۸	کرمان	۲/۸-۴	شیراز	۱/۵-۲	زاهدان	۵/۵-۷
مشهد	۳/۲-۱/۶	همدان	۲/۵-۳/۸	اهواز	۲/۶-۲/۷	اردبیل	۳/۷-۴/۹
ساری	۳/۵-۵	تبریز	۴/۲-۴/۶				

شیوع سرمی HBsAg در طرح کشوری سلامت و بیماری، کمتر
از ۲٪ بوده است

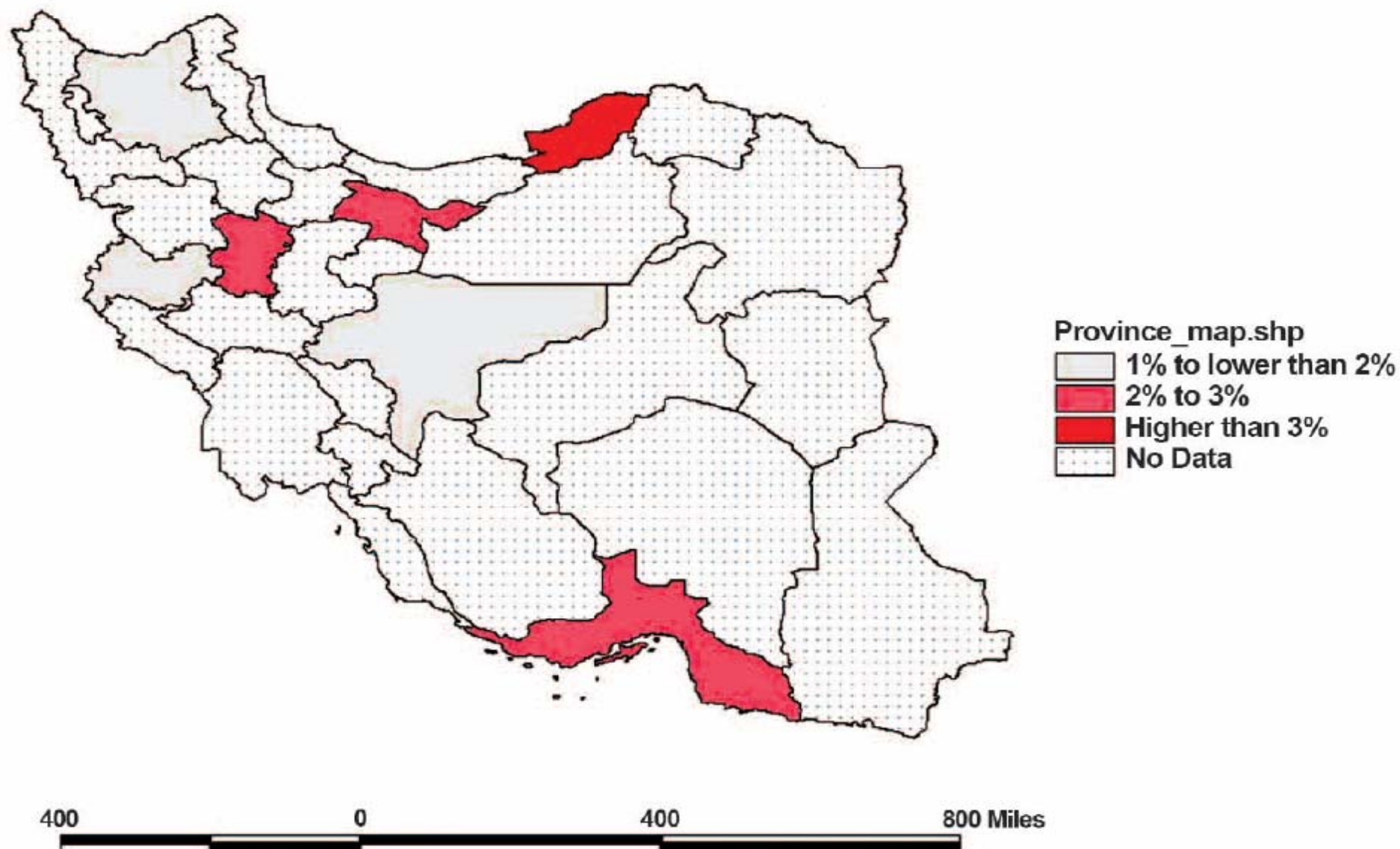


Figure 3. Geographic distribution of HBV infection in I.R. Iran.

4 - Timeline trend

- **Pandemics**
- **Epidemics**
- **Outbreaks**
- **Seasonality**

Seasonality

??

5 – Age, Gender, Occupation, Social conditions

این بیماری در جنس مذکر، بیش از جنس مونث عارض می‌گردد

میزان بروز هیپاتوسلولر کارسینوما در کدام جنس بیشتر است؟

6 – Predisposing factors

Risk Groups

- **Persons with multiple sex partners and don't use condoms.**
- **Men that have sex with men.**
- **Any sexual contact with an infected person**
- **Other risks . . .**
- **Using sterile needles and condoms will help prevent from getting this disease.**

Risk Groups

- Parenteral drug users,
- Heterosexual men and women
- Homosexual men with multiple partners,
- Household contacts
- Infants born to HBV-infected mothers,
- Patients and staff in custodial institutions for the developmentally disabled.



Risk Groups

- Recipients of certain plasma-derived products,
- Hemodialysis patients,
- Health and public safety workers who have contact with blood,
- Travelers to regions with intermediate or high rates of HBV ($\geq 2\%$),
- Persons born in areas of high HBV endemicity and their children



Prevalence of Hepatitis B in Selected Populations

POPULATION	HBV MARKER (%)	
	Prevalence HBsAg ⁺	Any Marker
Residents in endemic areas	10-20	70-85
Alaskan natives	5-15	40-70
Residents of institutions for mentally disabled	10-20	35-38
Parenteral drug users	5-10	60-80
HIV coinfectd	5-10	39
Men who have sex with men	4-8	35-80
Household contacts of HBsAg ⁺	3-6	30-60
Hemodialysis patients	3-10	20-80
Prison inmates	1-8	10-80
Heterosexuals with multiple sex partners	0.5	5-20
Health care workers	0.5	3-10
General U.S. population	0.2	4.8
Blacks	0.85	13
Whites	0.19	3

سایر عوامل زمینه ساز اِزمان عفونت (حالت ناقلی)

- سندروم Down،
- بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو،
- عفونت ناشی از HIV،

7 – Susceptibility and Resistance

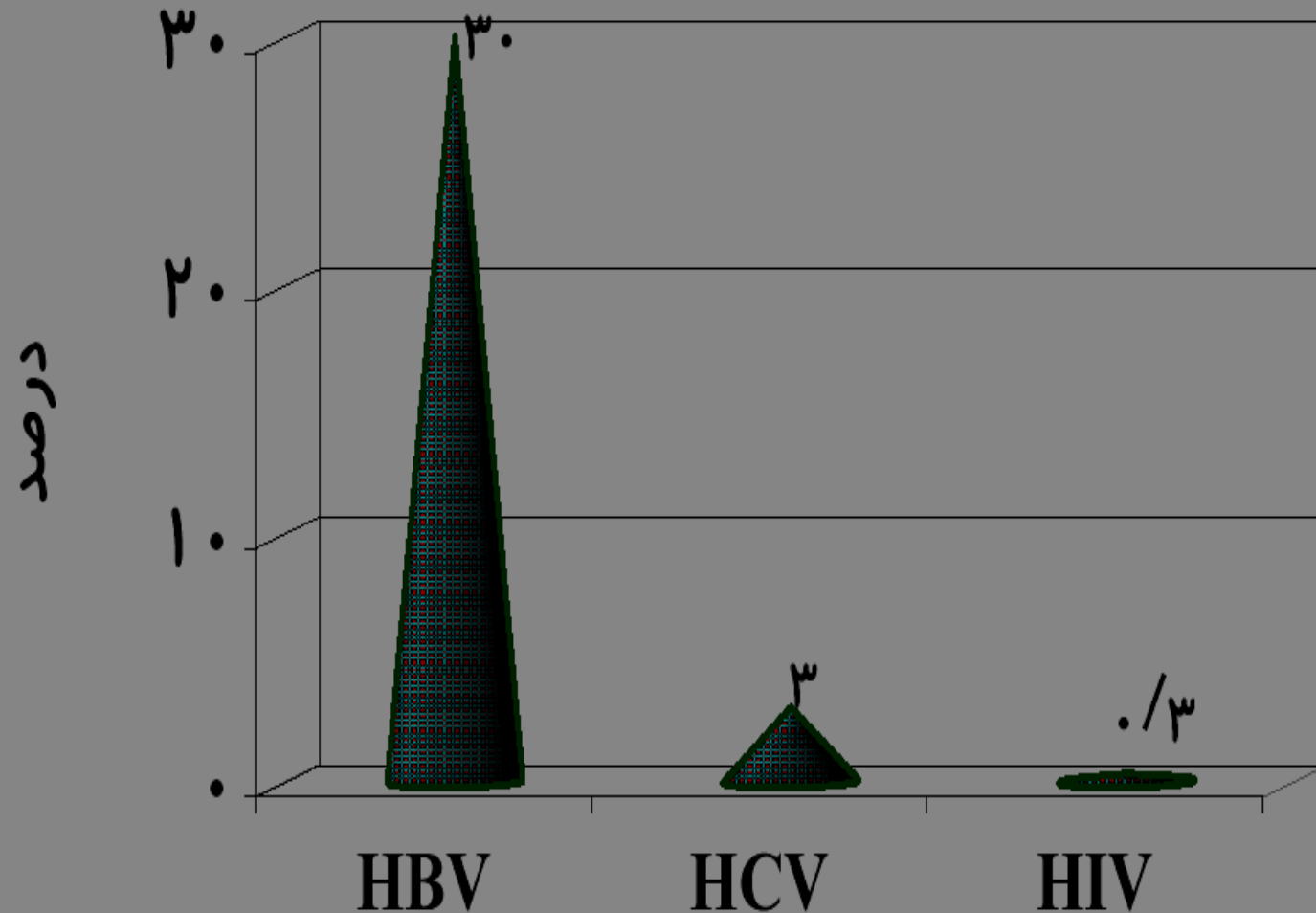
- **General**
- **Immunity lifelong**

عفونت مجدد با ویروس هپاتیت B
در تعقیب مصونیت ناشی از
عفونت اولیه، غیر معمول می‌باشند

ارتباط میزان احتمال ابتلاء و شیوع سرمی HBsAg

- **Low (<2%):**
 - lifetime risk of infection <20%
 - most infections occur in adult risk groups (IVDU & Sexually)
- **Intermediate (2%-7%):**
 - lifetime risk of infection 20%-60%
 - infections occur in all age groups (Especially in early childhood)
- **High ($\geq 8\%$):**
 - lifetime risk of infection >60%
 - early childhood infections common (Perinatal)

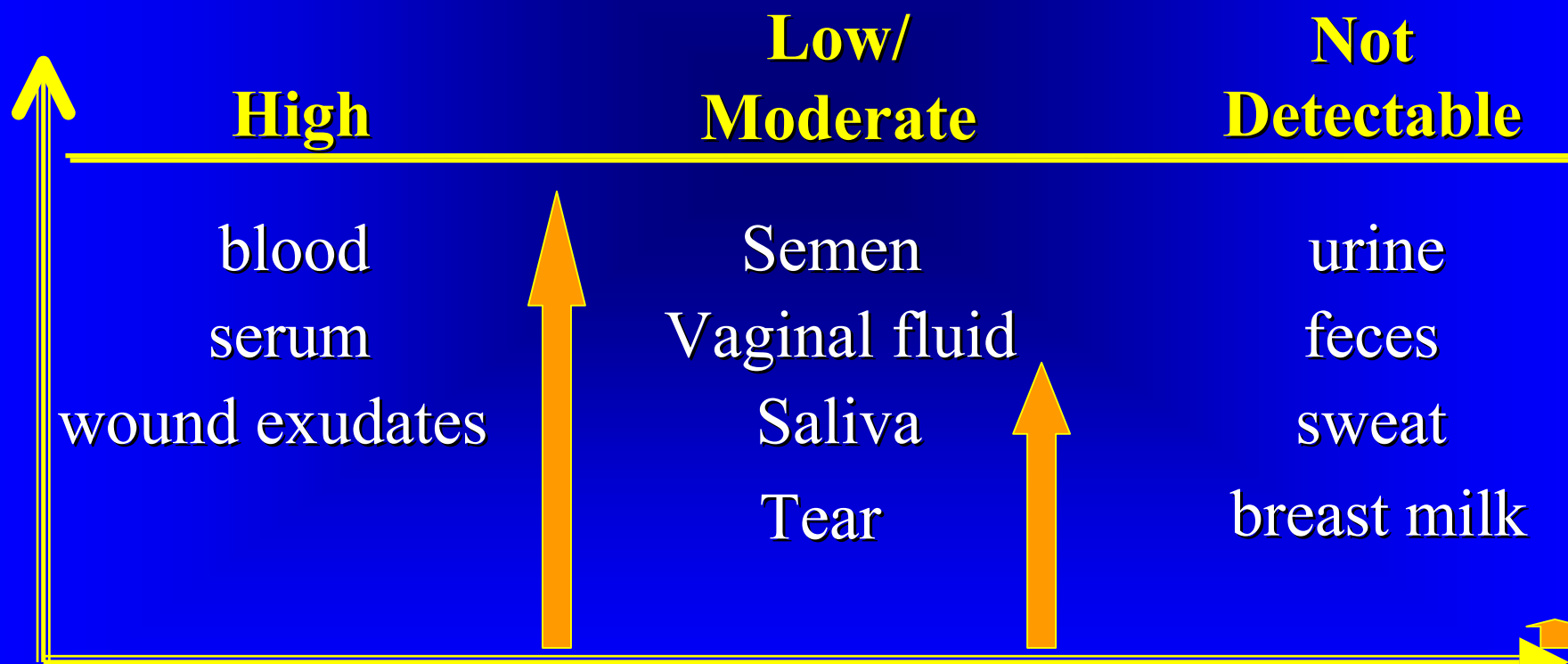
8 - Secondary attack rate



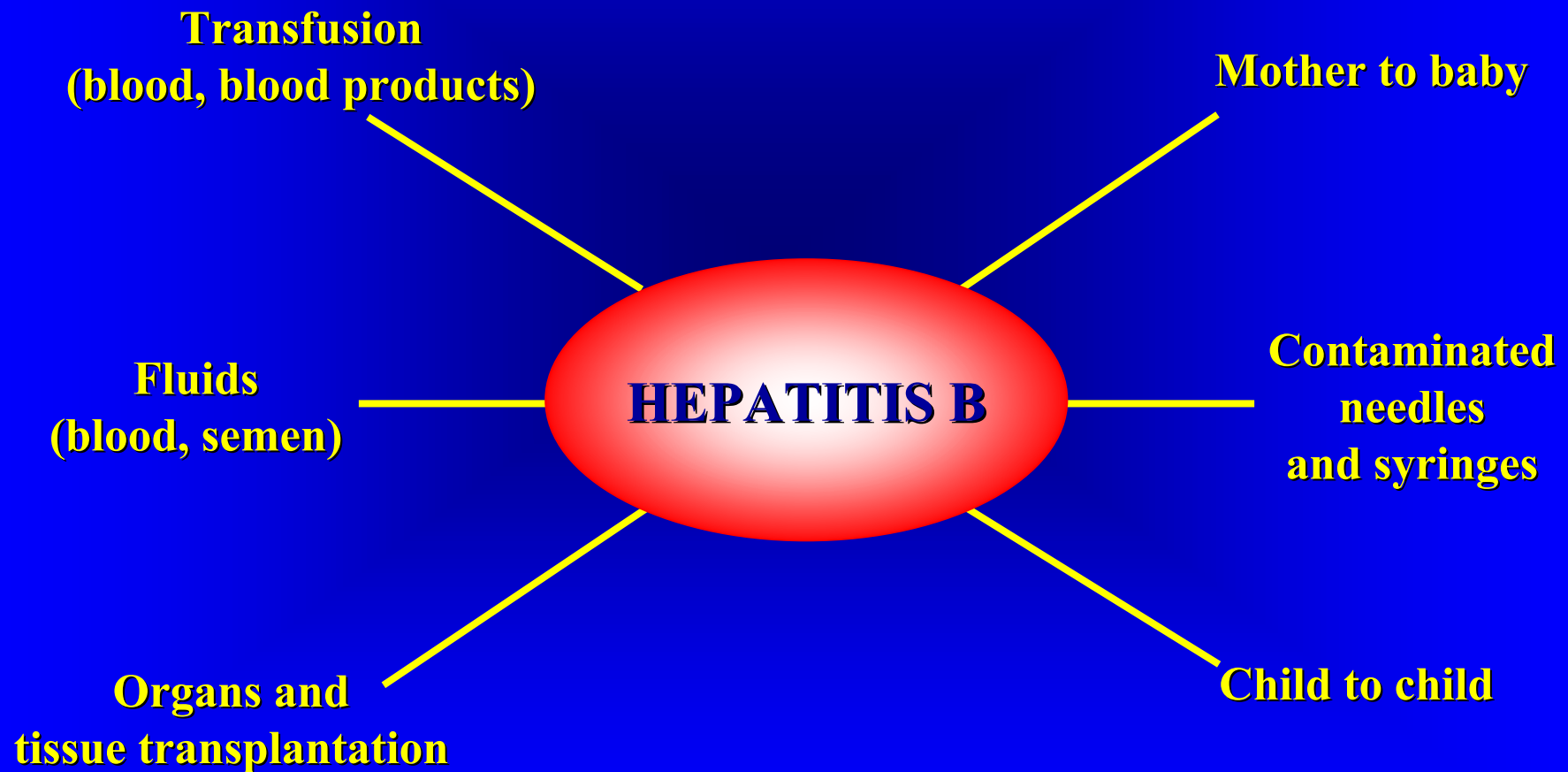
نمودار ۲ - مقایسه میزان حمله ثانویه ویروس عامل هیپاتیت B، C و ایدز پس از اصابت سرسوزن

9 - Transmission

Concentration of Hepatitis B Virus in Various Body Fluids



9 - Transmission



Relative Transmission Efficiency of Blood-borne Viral Infections

	HBV	HCV	HIV
Injection-drug use	+++	++++	++
Sexual	+++	+	++
Perinatal	++++	+	++
Occupational	+++	+/-	+/-

Hepatitis B Virus

Modes of Transmission

- ***Perinatal transmission is the main means of transmission in high prevalence populations.***

- ✓ There is no evidence that **cesarean section** prevents maternal-infant transmission
- ✓ Routine cesarean section is not recommended.
- ✓ Neither **breastfeeding** nor **amniocentesis** appears to increase the risk of transmission.

Period of communicability

- All HBsAg+ Persons are infective weeks before the onset of the disease
- Infectivity is based on HBeAg positivity

دوره کمون عفونت؟ دوره کمون بیماری؟

Period of communicability

- Can survive up to 7 days on environmental surfaces.
- Exposure to even minute amounts of blood or contaminated secretions may transmit virus.

بقای ویروس در محیط خارج؟

میزان عفونت زایی؟



Period of communicability

Infection can occur in settings of prolonged, close personal contact, such as:

- Between children,
- Among residents of institutions for the developmentally disabled,
- Probably due to inapparent contact of infected secretions with nonintact skin.

شرایط انتقال ناشی از تماس؟

Reservoir

**Humans are the only
important reservoir**

*Prevention
and
Control*

Prevention and Control

- **Primary Prevention:**
 - Prevention of disease in “well” individuals
- **Secondary Prevention:**
 - Identification and intervention in early stages of disease
- **Tertiary Prevention:**
 - Prevention of further deterioration, reduction in complications

1 - Primary Prevention:

- ارتقاء آگاهی‌های بهداشتی مردم
- آشنا کردن مردم با حقوق بهداشتی آنان
- یادآوری حقوق بهداشتی مردم به افراد در معرض خطر
- رفع موانع اقتصادی و مشکلات مرتبط با ازدواج به موقع
- شناسایی افراد HBsAg⁺ و اقدامات بعدی

1 - Primary Prevention:

لازم است کلیه کارکنان حرفه‌های پزشکی و بهداشت را جزو افراد در معرض خطر تلقی نموده آن‌ها را علیه این بیماری واکسینه نماییم

آیا باید صرفاً به واکسیناسیون، اقدام نماییم؟

1 - Primary Prevention:

The vaccine is 95% effective in preventing infection and the development of chronic disease and liver cancer due to hepatitis B

میزان تاثیر واکسن هپاتیت B ؟

1 - Primary Prevention:

به منظور اعمال اقدامات پیشگیری کننده، پیشنهاد می شود
آزمایش HBsAg نیز نظیر بسیاری از آزمایش های دیگر:

• به هنگام ازدواج،

• در بدو استخدام،

• در شروع خدمت سربازی

• موارد مشابه آن

اجباری اعلام شود و موازین ضد عفونی و استریل کردن

رعایت گردد

6

WAYS TO PROTECT YOURSELF

آموزش بهداشت در جمعیت در معرض خطر



Talk to your healthcare provider about the hepatitis B vaccine



NEVER share needles, razors or toothbrushes



If you are pregnant, talk to your doctor about how to prevent transmission to your baby



Use only sterilized tattoo and piercing instruments



Use condoms correctly and consistently



Where possible, choose oral medications instead of injections

تعدیل رفتار

WHO, World Hepatitis Day 2014

GET TESTED!

YOU ARE AT RISK IF:



Get tested if:

آموزش بهداشت در جمعیت در معرض خطر



You've ever had medical or dental treatment with unsterile instruments



You've received a blood transfusion in a country that does not test for hepatitis



Your mother was infected with hepatitis when you were born



You have ever injected drugs



You are living with HIV

آبزرواسیون اپیدمیولوژیک

مصونسازی پاسیو، علیه هیپاتیت B

(۱) مصرف ایمون سرم گلوبولین (ISG)؟؟

(۲) مصرف ایمونوگلوبولین هیپاتیت B یا HBIG

نحوه تهیه این فراورده‌ها؟

مصونسازی پاسیو، علیه هیپاتیت B

(۱) مصرف ایمون سرم گلوبولین (ISG)

(۲) مصرف ایمونوگلوبولین هیپاتیت HBIG (B)

• موجب پیشگیری از بروز عفونت، نمی گردد !!!؟؟

• از این فراورده فقط زمانی به تنهایی استفاده می شود که ..

• به عنوان پروفیلاکسی بعد از تماس های پرخطر ...

• بعد از تماس با سرسوزن بایستی در عرض ۲۴-۱۲ ساعت

• پس از تماس جنسی، حداکثر تا ۱۴ روز بعد از تماس

مصونسازی پاسیو، علیه هیپاتیت B

(۱) مصرف ایمون سرم گلوبولین (ISG)

(۲) مصرف ایمونوگلوبولین هیپاتیت B (HBIG)

مقدار مصرف

- در بزرگسالان مخصوصاً در ۱۲-۲۴ ساعت اول و حداکثر تا دو هفته بعد از تماس، ۰/۰۶ میلی لیتر / کیلوگرم وزن بدن.

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

مصونسازی پاسیو، علیه هپاتیت B

(۱) مصرف ایمون سرم گلوبولین (ISG)

(۲) مصرف ایمونوگلوبولین هپاتیت HBIG (B)

مواردی که تجویز HBIG توصیه نمی‌شود

(۱) در افراد HBsAg و HBsAb مثبت

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

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

اندیکاسیون‌های مصرف همزمان واکسن و HBIG

- Non-immune individuals who have **percutaneous, sexual, ocular, or mucous** membrane exposure to HBV-infected fluids should receive **post-exposure.**



Vaccines

انواع واکسن هپاتیت B

HEPATITIS B VACCINES	AGE	VOLUME	SCHEDULE
Engerix-B →	<20 yr	10 µg/0.5 mL	Infants [†] : birth, 1-4, 6-18 mo Older children: 0, 1-2, 4 mo
	>20 yr	20 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
	Diabetes 19-59 yr [†]	20 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
	Dialysis and other immunocompromised	2-20 µg/1 mL doses	0, 1, 2, 6 mo
Recombivax HB →	<20 yr	5 µg/0.5 mL	Infants [†] : birth, 1-4, 6-18 mo Older children: 0, 1-2, 4 mo
	11-15 yr	10 µg/1 mL	0, 4-6 mo
	>20 yr	10 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
	Diabetes 19-59 yr [†]	10 µg/1 mL	0, 1, 6 mo
	Dialysis and other immunocompromised	40 µg/1 mL	0, 1, 6 mo

واکسیناسیون علیه هپاتیت B در برنامه کشوری:

جدول ۲ - برنامه ایمنسازی همگانی کودکان با توجه به شرایط اپیدمیولوژیک کشور ایران

سن	نوع واکسن (سال ۱۳۸۸)	تغییرات جدید (سال ۱۳۹۳)
بدو تولد	BCG، قطره فلج اطفال و هپاتیت B	بدون تغییر
۲ ماهگی	سه گانه، فلج اطفال و هپاتیت B	جدید: (فلج اطفال خوراکی و پنجگانه)
۴ ماهگی	سه گانه و فلج اطفال	جدید: (فلج اطفال خوراکی، پنجگانه، فلج اطفال تزریقی)
۶ ماهگی	سه گانه، فلج اطفال، هپاتیت B	جدید: فلج اطفال خوراکی، پنجگانه
۱۲ ماهگی	MMR	بدون تغییر
۱۸ ماهگی	سه گانه، فلج اطفال، MMR	بدون تغییر
۶ سالگی	سه گانه، فلج اطفال	بدون تغییر

خطر ابتلا در تماس‌های مختلف

ارتباط قابلیت انتقال از مادر به
فرزند و مثبت یا منفی بودن
آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها؟

برای نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هیپاتیت مزمن چه
باید کرد؟ ایمونوپروفیلاکسی؟ یا کموپروفیلاکسی؟

Prenatal Prevention

- The risk of transmission of HBV infection to their child is high and varies according to HBeAg status of mothers:
- 12% for HBeAg-negative/anti-HBe-positive Mothers.
- 25% for HBeAg-negative/anti-HBe-negative mothers.
- 70% to 90% for HBeAg-positive mothers.
- Maternal serum HBV DNA levels also correlate with the risk of transmission.

Prenatal Prevention

It is recommended that all neonates born to mothers with chronic hepatitis B receive HBIG 30 IU at birth and hepatitis B vaccine within 12 hours of birth followed by vaccine dose at 1 and 6 months, which together are 85% to 95% effective in preventing perinatal HBV infection.

برای نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هپاتیت مزمن چه باید کرد؟ ایمونوپروفیلاکسی؟ یا کموپروفیلاکسی؟

Prenatal Prevention

- Recent studies have focused on the use of antivirals in late pregnancy to prevent transmission.
- In a recent randomized controlled trial, babies born to mothers with a lower serum HBV DNA level had a lower risk of HBsAg seropositivity and higher chance of anti-HBs positivity if the mother received **lamivudine** in the third trimester of pregnancy.

کمپروفیلاکسی

کمپروفیلاکسی

کمپروفیلاکسی

Prenatal Prevention

- In a study, HBV-infected pregnant women with high HBV DNA greater than 10^7 copies/mL who were treated with **telbivudine** in their third trimester had **no cases** of perinatal transmission compared with **8% transmission** in mothers who received no treatment at all.

Vaccines

مدّت مصونیت

پس از سه بار تزریق، به مدت بیش از ۲۰ سال تخمین زده شده است
در حال حاضر تزریق یادآور این واکسن، اجباری نیست ولی قابل توصیه است

افراد مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی که این آنتی‌بادی در خونشان یافت
نشود یا افراد فاقد نقایص ایمنی که در تماس ممتد با تزریقات احتمالاً آلوده به
HBsAg هستند، مستثنی می‌باشند.

در بیماران دیالیزی باید سالی یک بار HBsAb را بررسی نموده هرگاه
مقدار آن به کمتر از ۱۰ mIU/mL کاهش یافت نوبت یادآور واکسن تکرار
گردد .

بدیهی است که افراد واکسینه سالمی که در معرض تماس‌های مکرر هستند . .

Vaccines

مدّت مصونیت

- ۴۴۱ نفر دانشجوی ورودی سال ۱۳۹۱ از نظر HBsAB بررسی شدند
- ۵۰٪ دانشجویان یا فاقد آنتی بادی بودند و یا سطح آنتی بادی آنان کمتر از ۱۰ واحد بین المللی / میلی لیتر بود
- توصیه شد این دانشجویان یک نوبت واکسن دریافت کنند

پایان نامه دکتر نوشیروانپور و دکتر گشانی. استاد راهنما؛ دکتر حاتمی

مجله پژوهش در پزشکی (دوره ۳۸، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۳، صفحات ۱۷۶ تا ۱۸۰)

Vaccines

مدت مصونیت

چکیده

سابقه و هدف: واکسیناسیون علیه آنتی ژن سطحی هپاتیت B به عنوان مؤثرترین راه پیشگیری، قابلیت القای سطوح محافظت کننده آنتی بادی (بیشتر از ۱۰ واحد بین المللی بر لیتر) در بیشتر افراد واکسینه شده را داراست. اما نشان داده شده که تیتراژ آنتی بادی به مرور زمان کاهش می یابد. با توجه به نگرانی در مورد سطح ایمنی علیه ویروس هپاتیت B و عوارض شناخته شده آن برای همه به ویژه دانشجویان گروه پزشکی و خلاء اطلاعاتی در مورد وضعیت آن در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی این تحقیق در سال تحصیلی ۹۲-۹۱ انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی، ۴۴۱ دانشجوی ورودی سال ۱۳۹۱ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از نظر تیتراژ HBsAb بررسی شدند. چون همه افراد طبق پروتکل کشوری تحت پوشش واکسیناسیون قرار گرفته بودند، کارت واکسیناسیون از آنها درخواست نگردید. تیتراژ HBsAb برابر 10 mIU/mL و بالاتر به عنوان سطح محافظت کننده (protective) تعیین گردید. یافته ها به تفکیک جنس نیز بررسی شد.

یافته ها: از ۴۴۱ فرد مورد مطالعه، ۲۲۱ نفر (۵۰٪) به عنوان افراد ایمن (Immune) شناسایی شدند. میانگین تیتراژ HBsAb در افراد ایمن 139 mIU/mL و در افراد غیرایمن $2/9 \text{ mIU/mL}$ بود ($p < 0/01$). میانگین تیتراژ HBsAb در زنان ($80/4 \text{ mIU/mL}$) به طور معنی داری بالاتر از مردان (50 mIU/mL) بود ($p < 0/05$). بررسی سطح HBeAb در ۱۳۵ نفر از افراد مورد مطالعه نشان داد که ۱/۱٪ آنان در اثر تماس با ویروس عامل بیماری و بقیه آنان تحت تاثیر واکسیناسیون هپاتیت B واجد آنتی بادی گردیده اند.

نتیجه گیری: به نظر می رسد سطح ایمنی علیه ویروس هپاتیت B پایین است و به ویژه در گروه پزشکی جای نگرانی دارد. لذا بررسی علل آن و انجام اقدامات لازم جهت افزایش سطح ایمنی این گروه از دانشجویان پیشنهاد می گردد.

Vaccines

مواردی که مصرف واکسن توصیه نشده است ؟

موارد لزوم واکسیناسیون بعد از تماس ؟

Vaccines

عوارض واکسن

(۱) درد مختصر، در محل تزریق واکسن در ۱۲٪ موارد

(۲) تب خفیف در کمتر از ۲٪ موارد

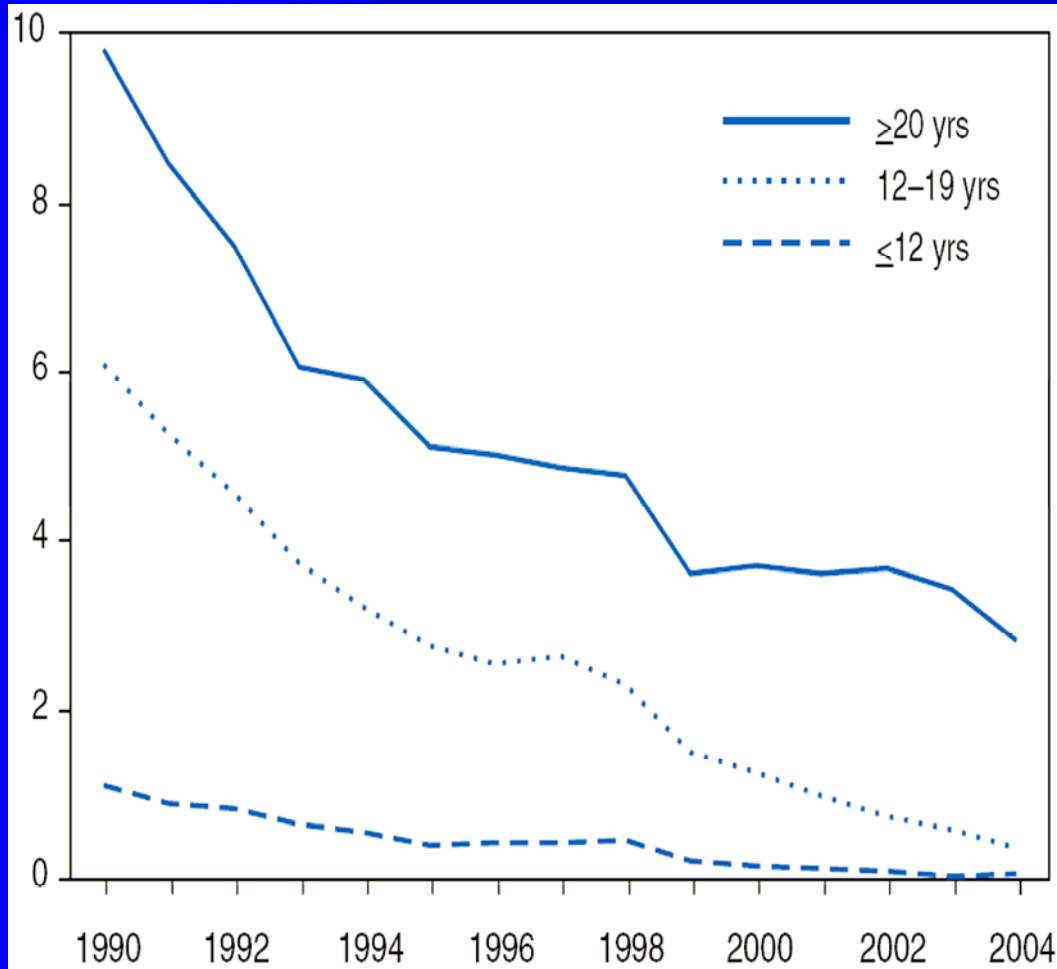
(۳) علایم عمومی خفیف، در موارد نادر.

Vaccines

محل تزریق

- در بالغین، عضله دلتوئید، مناسب‌تر از سایر عضلات است
- در شیرخواران، عضله رانی طرفی (Vastus lateralis) توصیه می‌شود
- در افراد چاق باید از سرسوزن بلندتری استفاده شود.

کاهش میزان بروز هپاتیت B تحت تاثیر واکسیناسیون در ایالات متحده (MMWR)



Vaccines

عوامل کاهشده اثر واکسن

- سن بیش از ۴۰ سال
- وزن بالا
- ویژگی‌های ژنتیک
- استعمال دخانیات
- ابتلاء به عفونت ناشی از HIV و سایر نقایص ایمنی
- ابتلاء به دیابت
- تجویز مقادیر ناکافی واکسن و تزریق در محل نامناسب
- یخ زدن واکسن

Vaccines

عدم پاسخ به سه نوبت واکسیناسیون:

• در کلیه افراد سالم دریافت کننده واکسن هپاتیت B که پس از دریافت سه نوبت واکسن، پاسخ مناسبی نداده‌اند به تجویز ۱-۳ نوبت اضافی اقدام می‌شود.

• افرادی که به ۶ نوبت واکسن هپاتیت B پاسخ مناسبی نمی‌دهند لازم است به هنگام تماس با این ویروس، تحت پوشش HBIG قرار گیرند .

پاسخ قطعی افراد سالم به ۶ دوز واکسن

Almost all healthy adults who do not respond to a primary three-dose series with anti-HBs concentrations of greater than 10 mIU/mL will respond to a three-dose revaccination series.

Vaccines

واکسیناسیون نوزادان نارس

• در صورت مثبت بودن HBsAg مادر، درنگ را جایز ندانسته، ایمنسازی فعال و انفعالی را طبق معمول، انجام داده در سنین ۹-۱۵ ماهگی، سطح آنتی‌بادی تولیدی را اندازه گیری می‌کنیم.

Vaccination in Chronic Kidney Disease

- A recent vaccine formulation (**HBV-AS04**) consisting of standard **Engerix-B** with adjuvant 3-0-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A has been associated with **better vaccine response** than the standard vaccine.
- This type of vaccine is now **licensed** for use in chronic kidney disease patients in **Europe**.
- Most individuals now receive **an increased dose** (40 µg), which should be administered before the onset of dialysis if possible.

واکسناسیون در بیماریهای مزمن کلیوی؟

رعایت اخلاق و حقوق عمومی و تخصصی

✓ توسط مسئولین بهداشتی

(واکسیناسیون، سالم سازی، ارتقاء آگاهی های بهداشتی)

✓ توسط کارکنان حرفه های پزشکی و بهداشت

✓ توسط افراد آلوده

✓ توسط اعضاء خانواده

✓ توسط اطرافیان در محیط کار و ...

اقدامات پیشگیرنده در تماس‌های خانوادگی با افراد HBsAg⁺

- رعایت موازین احتیاط‌های استاندارد
- آگاهی از این واقعیت که بسیاری از مایعات بدن و از جمله خون، بالقوه آلوده به ویروس هستند و نباید بدون استفاده از دستکش، لمس شوند
- پوشاندن کلیه زخم‌ها و آسیب‌های پوستی با پانسمان‌های ضد آب
- پاکسازی اشیاء آغشته به خون و ترشحات فرد HBsAg⁺ با مواد سفیدکننده
- واکسیناسیون سایر اعضای خانواده
- برخورد منطقی با عضو HBsAg⁺ خانواده به منظور جلوگیری از انزوای اجتماعی.

2 - Secondary Prevention:

Identification

And

intervention

**in early stages of
disease**

Secondary prevention

Diagnosis

Acute Viral Hepatitis

- **The most characteristic markers of infection are the serum aminotransferases**
 - ALT and AST
- **Increase proportionally during the prodromal phase and can reach > 20 x normal.**
- **Peak when the patients are jaundiced.**
- **Alk Phos and LDH are usually normal.**
- **Bilirubin can reach 20 mg/dL (D = I)**

Diagnosis

Acute Viral Hepatitis

- **PT is usually normal**
- **If elevated, for example, INR>1.5, serves as a prognostic marker of fulminant hepatic failure**
- **Normal CBC**
- **Viral markers**

Diagnosis

- **A battery of serological tests are used for the diagnosis of acute and chronic hepatitis B infection.**
- **HBsAg - used as a general marker of infection.**
- **HBsAb - used to document recovery and/or immunity to HBV infection.**
- **anti-HBc IgM - marker of acute infection.**
- **anti-HBcIgG - past or chronic infection.**
- **HBeAg - indicates active replication of virus and therefore infectiveness.**
- **Anti-Hbe - virus no longer replicating. However, the patient can still be positive for HBsAg which is made by integrated HBV.**
- **HBV-DNA - indicates active replication of virus, more accurate than HBeAg especially in cases of escape mutants. Used mainly for monitoring response to therapy.**

Interpretation of Diagnostic Tests for Hepatitis B

Test	Acute Hepatitis B	Past Exposures (Immunity)	Previous Immunization
HBsAg	+	-	-
anti-HBs	-	+	+
HBeAg	+	-	-
anti-HBe	-	+/-	-
anti-HBc	+	+	-
IgM anti-HBc	+	-	-
HBV DNA*	+	-	-
ALT	Elevated	Normal	Normal

Interpretation of Diagnostic Tests for Hepatitis B (cont.)

Test	Chronic Hepatitis B	Chronic Precore	Healthy Carrier
HBsAg	+	+	+
anti-HBs	-	-	-
HBeAg	+	-	-
anti-HBe	-	+	+
anti-HBc	+	+	+
IgM anti-HBc	-	-	-
HBV DNA*	+/-	+/-	-
ALT	Elevated	Elevated	Normal

Secondary prevention Treatment

- In acute hepatitis B, the prognosis is excellent and specific antiviral therapy is not necessary.
- In rare cases of **severe acute hepatitis B**, treatment with a **nucleoside analogue** at oral doses used for chronic hepatitis B is recommended by many consultants even though its efficacy in acute hepatitis B has not been established by clinical trials.

Treatment

- **Interferon** - for **HBeAg+** carriers with **chronic active hepatitis**. Response rate is **30 to 40%**.
- **Lamivudine** - a nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor. Well tolerated, most patients will respond favorably. However,:
 - Tendency to **relapse** on cessation of treatment.
 - Another problem is the rapid emergence of drug resistance.
- **Successful response** to treatment will result in the **disappearance** of **HBsAg**, **HBV-DNA**, and **seroconversion** to **HBeAb**.

3 - Tertiary Prevention:

- **Liver transplantation**

***Clinical* Epidemiology
& Control of
Hepatitis D**

**Shahid Beheshti University of
medical sciences**

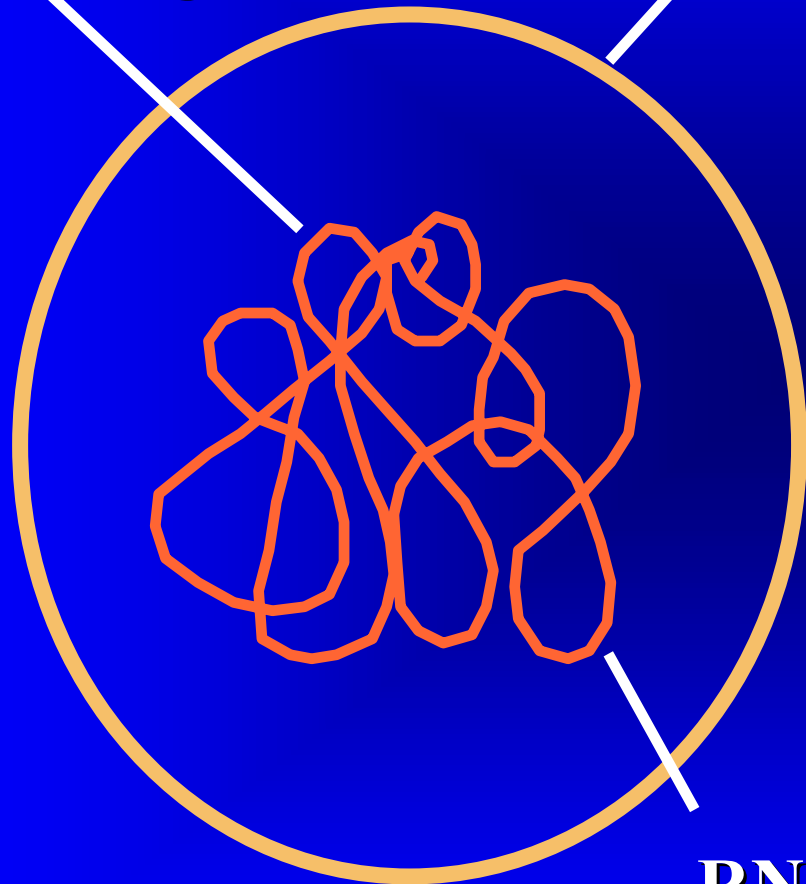
By: Hatami H. MD. MPH

2017

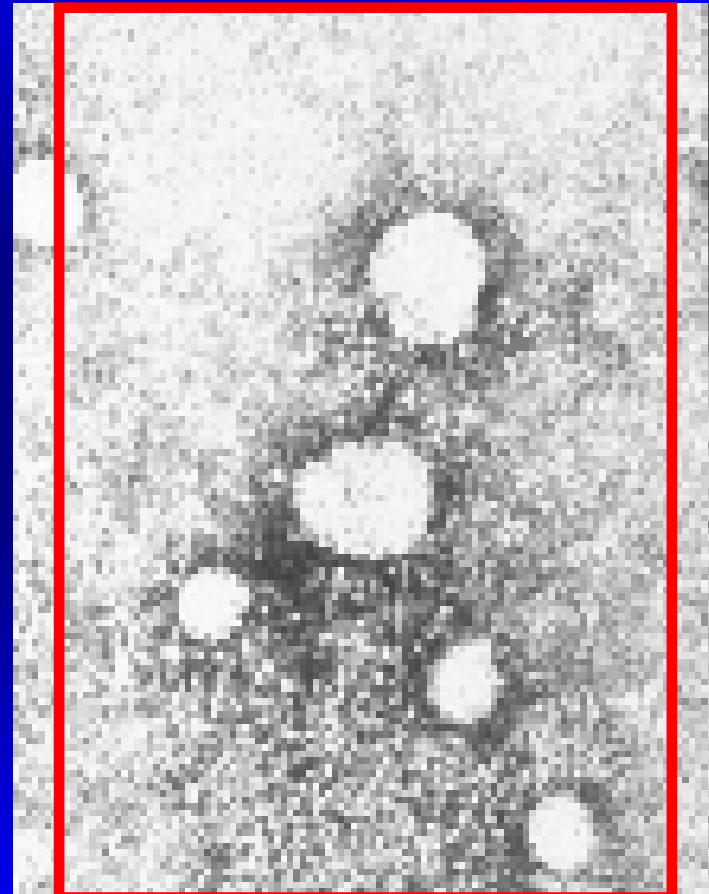
Hepatitis D (Delta) Virus

D antigen

HBsAg



RNA



Hepatitis D

- **HDV is found only in patients who are also infected with HBV.**
- **The region of highest prevalence include the Mediterranean basin, North Africa, and South America.**
- **About 15% of HBV-infected persons**

Hepatitis D

- HDV is a percutaneously transmitted, circular RNA virus (genus: Deltavirus) that requires HBV (or other hepadnaviruses) to replicate and persist. (M2015)
- The replication of hepadnaviruses and supply *in trans* the HBsAg envelope.
- For instance, HDV can infect woodchucks and can be packaged with HBsAg derived from woodchuck hepatitis virus.

Hepatitis D

- Chimpanzees are susceptible to HDV infection, and the infection is similar to that in humans.
- Chimpanzees, therefore, have served as an experimental model and contributed to the current understanding of viral infection.
- In chimpanzees, the HDV infection is confined to the liver (M2015)

وضعیت جهانی هیپاتیت D

❖ حدود ۱۵ میلیون نفر از افراد +HBsAg را در سطح جهان گرفتار نموده است.

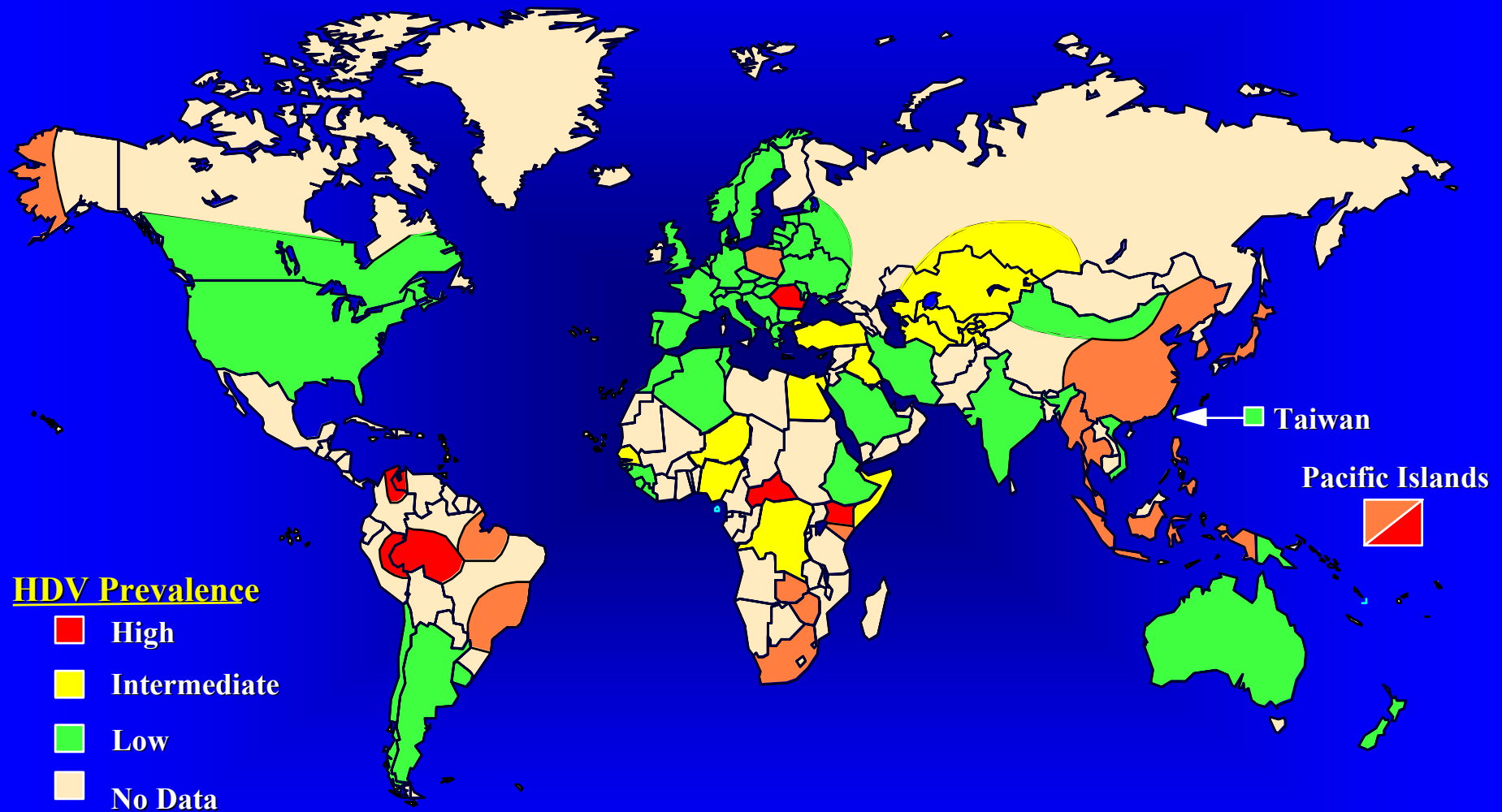
❖ شیوع سرمی آن ارتباط مستقیمی با شیوع سرمی HBsAg ندارد

❖ در حوزه مدیترانه، شمال آفریقا و آمریکای جنوبی، به حداکثر می‌رسد.

وضعیت هپاتیت D در ایران

- ❖ وجود هپاتیت دلتا در ایران به اثبات رسیده است
- ❖ آنتی‌بادی دلتا را در خون ۱۳/۹٪ ناقلین HBsAg شیرازی، یافته‌اند
- ❖ در سازمان انتقال خون تهران، میزان آنتی‌کر دلتا در ناقلین سالم ویروس هپاتیت B ۵/۲٪ در هموفیل‌ها ۳۳٪، در بیماران همودیالیزی ۴۴/۵٪ در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن فعال و سیروتیک ۴۹/۲٪ و در مبتلایان به سرطان کبد ۶۲/۵٪ اعلام گردیده است

Geographic Distribution of HDV Infection



Hepatitis D - Clinical Features

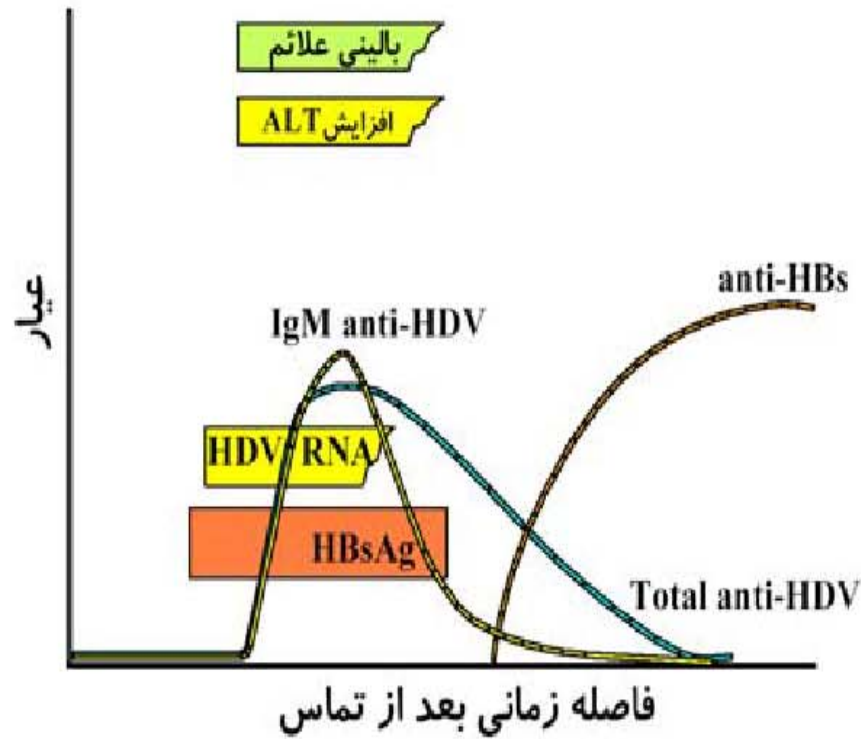
- **Coinfection**

- severe acute disease
- **low risk** of chronic infection

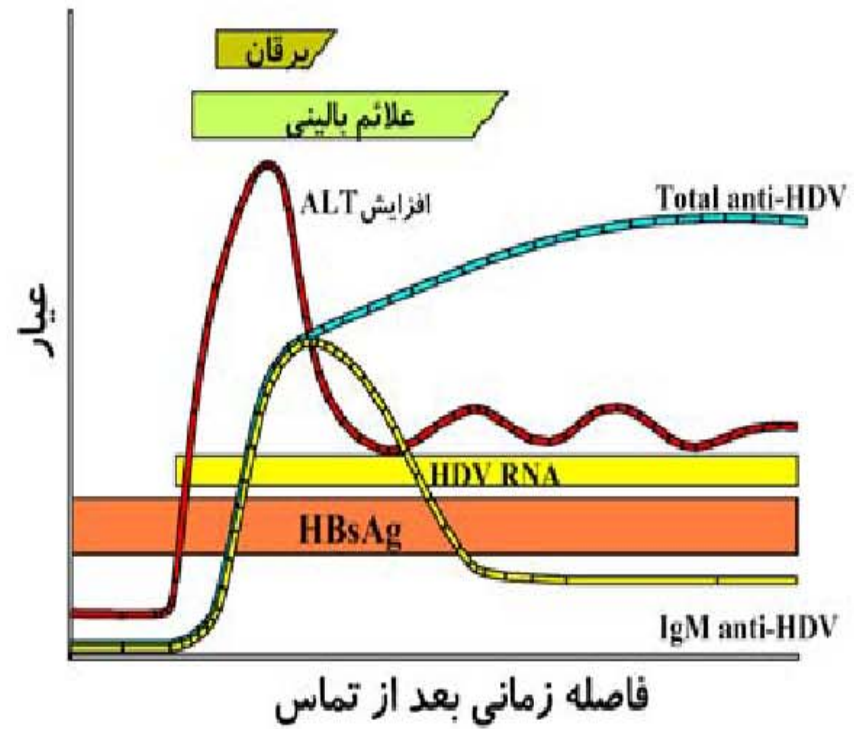
- **Superinfection**

- usually develop chronic HDV infection
- high risk of severe chronic liver disease

HBV - HDV Co-infection



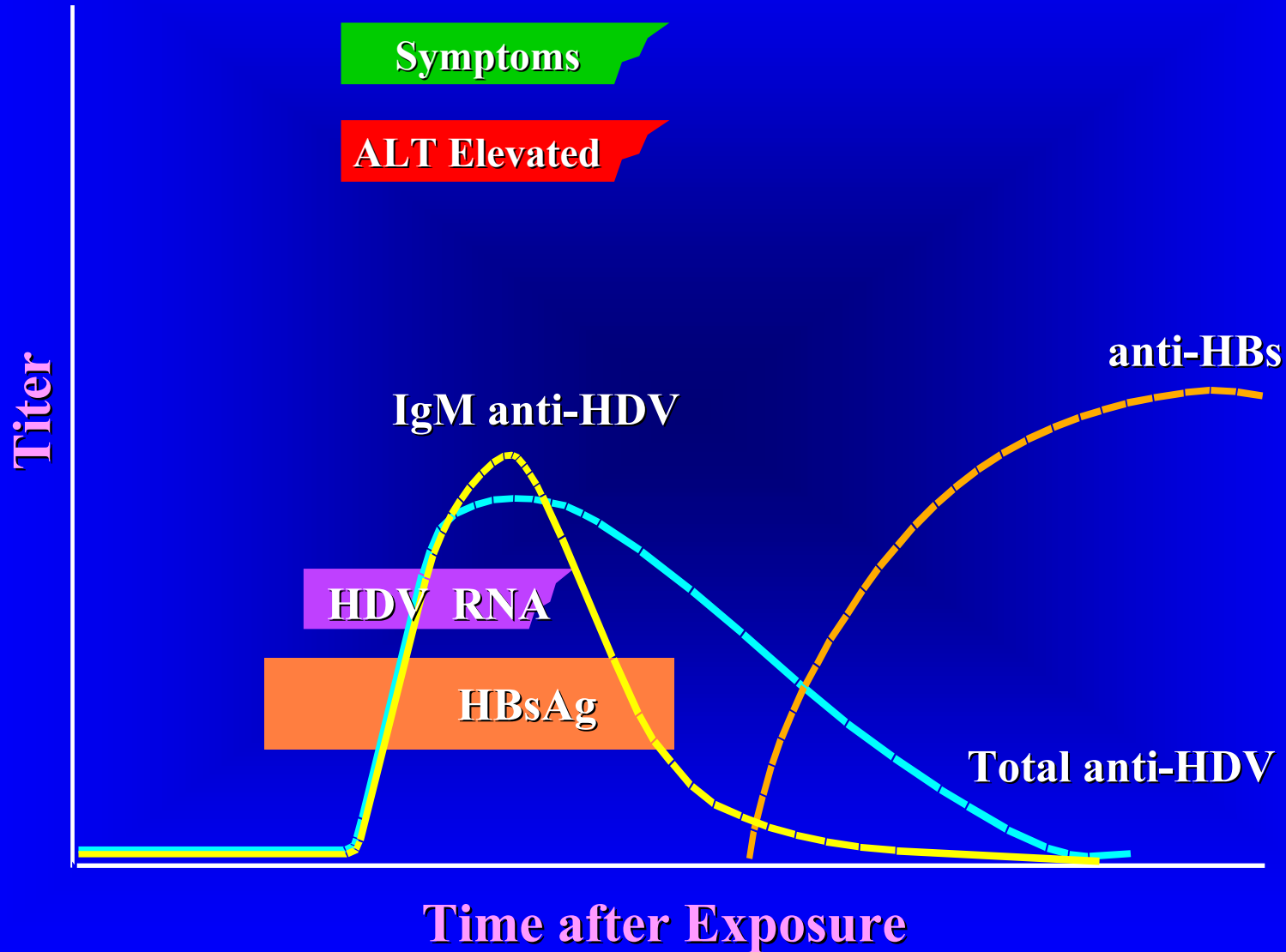
HBV - HDV Super-infection



نمودار ۱ - سیر طبیعی هیپاتیت دلتا به دنبال عفونت همزمان و اضافی

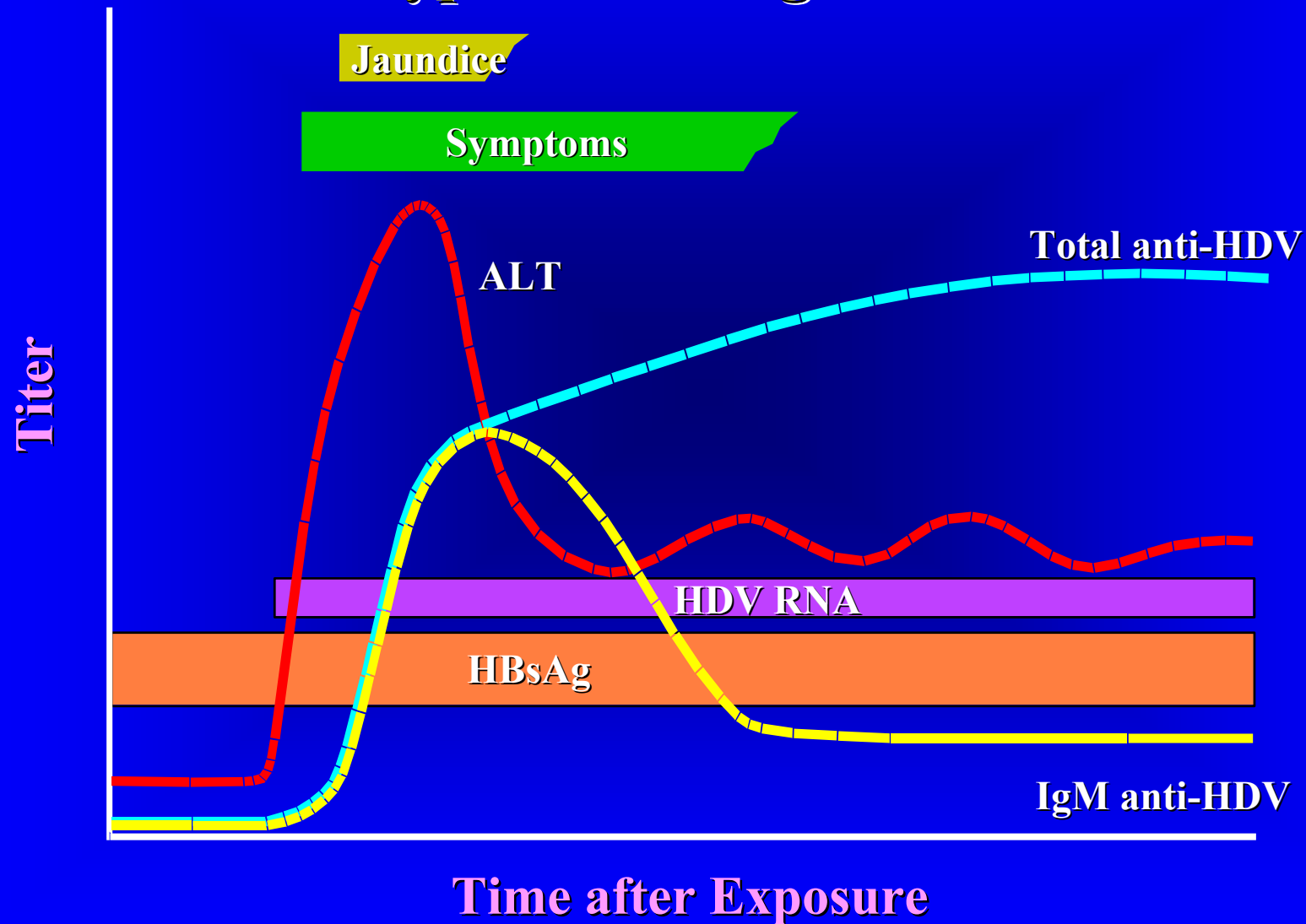
HBV - HDV Coinfection

Typical Serologic Course



HBV - HDV Superinfection

Typical Serologic Course



Hepatitis D - Prevention

- **HBV-HDV Coinfection**

Pre or postexposure prophylaxis to prevent HBV infection

- **HBV-HDV Superinfection**

Education to reduce risk behaviors among persons with chronic HBV infection.

Sources :

- CDC, Internet site, 2016
- World Health Organization, Fact sheet Updated July 2016&2017
- Control of communicable diseases, 2012
- Harrison 2015
- Mandell 2015
- Hatami H. Clinical Epidemiology and Control of Infectious disease, 2016.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017058/>

Hepatitis G & GB

- Putative viral agents for such cases, primarily in transfusion-associated hepatitis, have been described (hepatitis G, hepatitis GB, transfusion-transmitted virus, SEN virus)
- But these do not appear to be human pathogens.

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری‌های عفونی

آدرس اسلایدها و کتب الکترونیک
در سایت‌های اینترنتی :

<https://sites.google.com/site/drhatamilibrary> گوگل سایت

<https://t.me/drhatamibooks>

<https://t.me/emergingReemerging> تلگرام

<http://eitaa.com/joinchat/1700331527Cc8d03e9182> ایتا

<https://sapp.ir/emerging> سروش