



## بررسی اثربخشی برنامه همگانی ایمن سازی علیه هپاتیت ب بر بار بیماری در ایران

دکتر محمدحسین فروزان فر<sup>۱\*</sup>، دکتر کاظم محمد<sup>۱</sup>، دکتر سیدرضا مجدزاده<sup>۱</sup>، دکتر رضا ملک‌زاده<sup>۲</sup>، دکتر فرید ابوالحسینی<sup>۳</sup>، دکتر مهدی محمدنژاد<sup>۲</sup>، دکتر کورش هلاکوئی‌نائینی<sup>۱</sup>، دکتر مصطفی حسینی<sup>۱</sup>، دکتر محسن نقوی<sup>۴</sup>

۱- گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲- مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۴- معاونت سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

**Title:** Effectiveness of adolescents' immunization against hepatitis B on burden of the disease in Iran

**Author(s):** Forouzanfar MH, (MD, PhD); Mohammad K, (PhD); Majdzadeh R, (PhD); Malekzadeh R, (MD); Abolhasani F, (MD); Mohammadnejad M, (MD); Holakouie Naeini K, (PhD); Hosseini M, (PhD); Naghavi M, (PhD).

**Introduction:** Hepatitis B is a common problem in many countries. Due to high efficacy, safety and low cost of vaccine, mass immunization has become a favorite strategy to improve population health. In this study, we tried to estimate marginal effectiveness of adolescents' immunization program in Iran.

**Methods:** Epidemiologic data about of hepatitis B in Iran was gathered through literature review, expert opinion, existing resources of data and synthesis by modeling of other data. In a state transition model, different stages of disease were simulated in 15 to 100 year old individuals. Comparing the results of burden of hepatitis B with and without immunization revealed an estimate of avoidable burden of disease with intervention. Monte Carlo simulation and sensitivity analyses were done for uncertainty analysis of results.

**Results:** Immunization of around one million 15- year. old males and females prevents 2071 of male and 581 of female premature deaths due to acute hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma annually. Moreover, it prevents loss of about 52 and 36 percent of YLL (years of life lost) due to hepatitis B complications in males and females respectively. On average, it avoids loss of Disability Adjusted Life Years (DALY) of 0.012 and 0.006 years, according to present value of life. Monte Carlo simulation of populations showed that effectiveness of the intervention is quite significant and about half of males and one third of females with disability, equal to at least one year of full health, will be free. With sensitivity analyses, results were standing in acceptable limit of values in both bivariate and probabilistic calculations.

**Conclusion:** Our study showed that effectiveness of adolescents' immunization against hepatitis B is quite significant. Calculation using basic estimates of cost of intervention program implies that this intervention is possibly very cost effective. For final judgment, results should be combined with cost effectiveness analysis, and compared to other interventions.

**Keywords:** Hepatitis B, immunization, adolescents, effectiveness, burden.

Hakim 2006; 9(2): 1- 11.

\* نویسنده مسؤول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی. تلفن: ۸۸۹۸۹۱۲۳ نامبر: ۸۸۹۸۹۱۲۷  
پست الکترونیک: frouzan@tums.ac.ir

## چکیده

مقدمه: عوارض کبدی بیماری هپاتیت ب از مشکلات شایع بسیاری از جوامع است. به واسطه کارایی بالا و قیمت پایین واکسن، ایمن سازی رده های مختلف سنی و گروه های پرخطر در بسیاری کشورها صورت می گیرد. با این وجود انتخاب برنامه ایمن سازی پس از تولد و کودکی در کشورهای با شرایط شیوع متوسط بیماری بایستی بر اساس برآورد مقدار اثر بخشی برنامه صورت گیرد. مطالعه حاضر به منظور محاسبه اثر بخشی ایمن سازی علیه هپاتیت ب در نوجوانان با توجه به ویژگی های اپیدمیولوژیک بیماری در کشور انجام گرفته است.

روش کار: داده های اپیدمیولوژیک بیماری هپاتیت ب از متون علمی، مقالات، نظر متخصصین و مدل سازی داده های موجود گردآوری و برآورد شدند. داده های مختلف، سیر طبیعی بیماری در جامعه از زمان ابتلای حاد تا مرگ در مدل گذر جامعه ترکیب شد و پیامدهای مختلف بیماری در افراد ۱۵ تا ۱۰۰ ساله بازسازی شدند. در نهایت اثر بخشی برنامه ایمن سازی با محاسبه تفاضل مرگ و میر و بار بیماری هپاتیت ب بین دو حالت (با و بدون ایمن سازی) و بر اساس نرخ تنزیل، ۳٪ برآورد شد. بازسازی احتمالی مونت کارلو جامعه و نیز تحلیل حساسیت دو بعدی و احتمالی بر مقادیر مورد استفاده در محاسبات صورت گرفت.

یافته ها: محاسبات نشان داد ایمن سازی نوجوانان ۱۵ ساله در نزدیک به یک میلیون نفر مرد و زن به ترتیب از مرگ ۲۰۷۱ و ۵۸۱ نفر در اثر هپاتیت حاد، سیروز و سرطان کبد جلوگیری می کند و سال های از دست رفته به علت مرگ زودرس (YLL) را به میزان ۵۲٪ در مردان و ۳۶٪ در زنان کاهش می دهد و نیز از هدر رفتن سال های عمر به علت مرگ و ناتوانی (DALY) حاصل از عوارض هپاتیت ب، با ارزش فعلی، ۰/۰۱۲ و ۰/۰۰۶ سال جلوگیری می کند. بازسازی مونت کارلو جامعه نشان داد که این اقدام تأثیر مشخص و معناداری بر سلامت جامعه می گذارد و نیمی از مردان و یک سوم زنانی را که حداقل معادل یک سال زندگی با کیفیت را بایستی به واسطه بیماری از دست می دادند، از ناتوانی رها می کند. تحلیل های حساسیت نیز نشان داد در محدوده قابل قبول از مقادیر مورد استفاده چه به تنهایی و چه در حضور یکدیگر، مقدار برآورد کماکان قابل توجه می باشد.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد ایمن سازی جوانان علیه هپاتیت ب به میزان قابل توجهی از بار بیماری هپاتیت ب در جامعه می کاهد. محاسبات با برآوردهای مقدماتی هزینه چنین می نماید که احتمالاً این مداخله بسیار هزینه-اثر بخش نیز می باشد. توصیه می شود در مطالعات آتی، ملاحظات هزینه و درمان نیز لحاظ گردد و با سایر مداخلات سلامتی مقایسه شود.

کل واژگان: هپاتیت ب، ایمن سازی، جوانان، اثر بخشی، بار بیماری.

## مقدمه

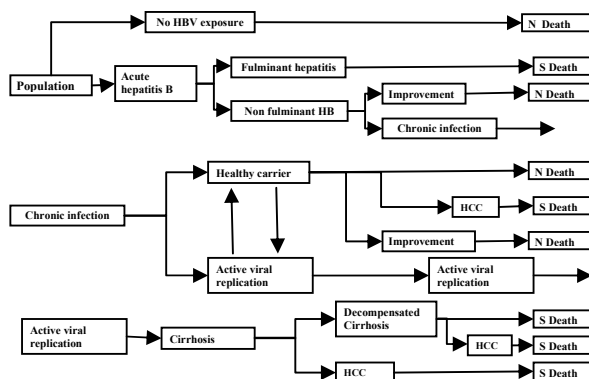
درصد گزارش شده است. از آنجایی که عمده موارد ابتلا در دوران نوزادی اتفاق می افتد، واکسیناسیون زمان تولد از سال ۱۳۷۱ تاکنون در کشور انجام می شود. گزارش طرح «سلامت و بیماری» اشاره به افزایش شیوع مبتلایان به هپاتیت مزمن با افزایش سن از ۱/۲ در ۹-۷ سالگی به ۲/۹ در ۵۰ تا ۵۹ سالگی دارد که ابتلای قابل توجه پس از کودکی را مطرح می سازد (۶). بنا بر توصیه سازمان جهانی بهداشت، پس از ایمن سازی نوزادان، سنین بالاتر نیز بهتر است تحت پوشش ایمن سازی قرار گیرند (۵). البته کارآمدی این تصمیم، منوط به سهم قابل توجه موارد

وجود ۳۵۰ میلیون بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن ب در دنیا این بیماری را از تهدیدهای قابل توجه سلامت در دنیا نموده است (۱). بیماران مزمن مبتلا به این بیماری در سال های آتی زندگی خود با عواقب وخیم از جمله سیروز کبدی و سرطان کبد و در نهایت مرگ زودرس مواجه هستند (۳ و ۲). ۷۵٪ از ۵۰ میلیون بیماری که در هر سال به آن مبتلا می گردند، متعلق به کشورهای آسیایی هستند (۴). ایران در زمره کشورهای با شیوع متوسط هپاتیت مزمن ب قرار دارد (۵ و ۶) که این میزان ۱/۷ تا ۵

مداخله فرضی و بدون مداخله فرضی محاسبه شد که تفاضل آن دو، برآوردی از مقدار اثربخشی برنامه می‌باشد. محاسبات در نرم‌افزار میکروسافت اکسل صورت گرفت. تحلیل‌های عدم قطعیت احتمالی<sup>۵</sup> و مونته کارلو<sup>۶</sup> با برنامه‌نویسی در فضای ویژوال بیسیک و اکسل با الگوریتم‌های تولید اعداد تصادفی بر اساس توزیع آماری متغیر انجام شد (۹).

**مدل سیر طبیعی بیماری هپاتیت ب در جامعه:** برای بررسی اثربخشی ایمن‌سازی هپاتیت ب در ابتدا، سیر طبیعی بیماری در جامعه تبیین گردید. به این منظور بررسی مراجع و مقالات مروری منتشر شده صورت گرفت و بر اساس نظر متخصصین گوارش، نمودار سیر طبیعی بیماری هپاتیت ب به صورت زیر در جامعه برای افرادی که پس از سن ۱۵ سالگی در معرض ویروس قرار گرفته و به عوارض آن دچار می‌شوند، در نظر گرفته شد (نمودار ۱).

**نمودار ۱- سیر طبیعی بیماری هپاتیت ب بدون مداخلات درمانی که در مدل‌سازی نهایی به کار رفت.**



هر فرد در طول زندگی خود علاوه بر گذر از مراحل مختلف بیماری، در معرض مرگ به سایر علل شبیه بقیه افراد جامعه خواهد بود. مرگ افراد جامعه و نیز مرگ مبتلایان به عفونت مزمن هپاتیت ب در دو گروه مرگ کلی N Death (غیراختصاصی و مرتبط با هپاتیت ب) نظیر مرگ به علل قلبی-عروقی، سرطان، بیماری‌های متابولیک و مرگ اختصاصی (به علل سیروز و نارسایی کبدی، سرطان کبد و نارسایی کبدی حاد در اثر ابتلای حاد) به صورت S Death در نمودار ۱ نمایش داده شده است.

ابتلا به هپاتیت مزمن در بزرگسالی است تا از این طریق بتوان بار بیماری را در جامعه به نحو قابل توجهی کاهش داد.

مطالعات هزینه- اثربخشی ایمن‌سازی علیه هپاتیت ب، نشان از کارآمدی این روش به‌ویژه در نوزادان دارد. مطالعه‌ای در دانشگاه بریتیش کلمبیا نشان داد اگر بتوان در نزدیک به ۴۶ هزار دانش‌آموز واجد شرایط، ایمن‌سازی را تا ۹۵٪ پوشش داد، می‌توان از ۳۷ مرگ زودرس به‌علت عوارض هپاتیت ب و هدر رفتن ۸۴۵ سال عمر جلوگیری کرد. همچنین با صرف هزینه‌ای معادل ۲۱۰۰ دلار می‌توان یک‌سال از عمر افراد را حفظ کرد که این میزان در مناطقی که بروز بیماری بیش از ۳ بیمار در ۱۰۰ هزار نفر است، چشمگیرتر است (۷). مطالعه دیگری که با داده‌های کشور هند (شیوع متوسط) انجام شده بیانگر آن است که واکسیناسیون بدو تولد، سال‌های زندگی افراد را ۰/۱۷۳ سال و بر مبنای سال‌های زندگی باکیفیت<sup>۱</sup> آن را ۰/۲۱۳ سال افزایش می‌دهد (۸).

برنامه ایمن‌سازی همگانی نوجوانان بر علیه هپاتیت ب مدتی است که مورد توجه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی قرار گرفته است. با توجه به هزینه‌های لازم برای اجرای این برنامه ملی، لازم است مقدار اثربخشی برنامه برآورد شده تا به‌همراه ملاحظات هزینه، ارزیابی روشی در مورد کارآمدی این مداخله برای ارتقای سلامت جامعه صورت گیرد. در این راستا مطالعه حاضر سعی نمود، اثربخشی ایمن‌سازی در جوانان را برآورد کند. نتایج این مطالعه، امکان برآورد مقدار بار تحمیل شده در هر سال و هر گروه سنی را برای تصمیم‌گیری فراهم می‌کند. انتخاب جوانان ۱۵ ساله به‌دلیل ویژگی دانش‌آموز بودن، سن ابتدای بزرگسالی و عدم ایمن‌سازی دوران نوزادی است. البته امکان تعمیم به گروه‌های سنی بالاتر، در تحلیل حساسیت بررسی خواهد شد.

## روش کار

محاسبه بار بیماری قابل پیشگیری<sup>۲</sup> با محاسبه تعداد وقایع و مراحل مختلف بیماری و نیز عوارض آن اعم از مرگ و ناتوانی است که با ایمن‌سازی از آنها جلوگیری می‌شود. برای نشان دادن اثربخشی ایمن‌سازی شاخص‌های سال‌های زندگی با کیفیت QALY و سال‌های از دست رفته در اثر مرگ<sup>۳</sup> و سال‌های ازدست رفته در اثر مرگ و ناتوانی<sup>۴</sup> در دو وضعیت با

<sup>1</sup> Quality Adjusted Life years (QALY)

<sup>2</sup> Avoidable burden

<sup>3</sup> Years of Life Lost (YLL)

<sup>4</sup> Disability Adjusted Life Years (DALY)

<sup>5</sup> Uncertainty Analysis

<sup>6</sup> Monte Carlo

**بازسازی جامعه:** بازسازی و شبیه سازی<sup>۱</sup> جامعه در مدل گذر جامعه<sup>۲</sup> و بر مبنای مدل مارکوف صورت گرفت (۸ و ۱۰). در مدل مارکوف، احتمال رخداد یا مشاهده پیامدهای جدید در هر گروه و مرحله بیماری بستگی به مسیری که فرد از آن گذشته و مدت زمانی که در آن بوده نداشته و همه افراد تحت تأثیر احتمال واحدی از گذر به مرحله دیگری از بیماری هستند. این مدل، متناسب با شرایط خاص جامعه انتخاب شده است. برای مثال براساس متون (۱۱-۱۲) و اظهار نظر متخصصین، در جوامعی که ابتلا عمدتاً در سنین پس از تولد رخ می دهد، تقریباً تمام موارد سرطان کبد سلولی در بیماران سیروزی رخ می دهد و در مواردی که سرطان در ابتدا تشخیص داده شده، زمینه سیروزی در آن مشاهده می شود. در بازسازی سیر بیماری، موارد سرطان به علت هپاتیت ب به تنهایی و بدون سیروز صرف نظر شده است.

تعداد بیماران در هر کدام از مراحل مختلف بیماری، در گذر جامعه در طول زمان و متأثر از احتمال های مختلف ماتریس گذر، برآورد گردید. برای مثال تعداد مبتلایان مزمن در هر سال، حاصل جمع مبتلایان سال قبل که زنده مانده و به پیامدهای بعدی دچار نشده اند و موارد جدید ناشی از ابتلا است. برآوردهای احتمال در این ماتریس در مردان و زنان و در سنین مختلف، متفاوت در نظر گرفته شد. علت این امر، تغییر برخی پارامترهای آن نظیر مرگ و میر کلی، ابتلا و ... با سن و زمان است. البته تعدادی از پارامترهای آن نیز ثابت فرض شد (نظیر احتمال مزمن شدن هپاتیت حاد که در بالغین حدود ۰/۰۵ است).

**جامعه هدف و افق مطالعه:** افق زمانی در نظر گرفته شده در این مطالعه به گونه ای بوده که دوره زندگی افرادی که هم اکنون ۱۵ ساله هستند را پوشش دهند. به همین منظور تأثیر برنامه ایمن سازی تا ۱۰۰ سالگی جوانان ۱۵ ساله بوده و از سال ۱۳۸۵ تا ۱۴۷۰ را در بر می گیرد. بر اساس سرشماری نفوس در سال ۱۳۷۵ و برآورد اداره آمار ایران از جمعیت سال ۱۳۸۴ کشور (مراجعه به سایت مرکز آمار ایران، در تاریخ ۱۳۸۴/۵/۲۰) جمعیت ۱۵ ساله های زنده پسر، بالغ بر ۹۶۹۸۶۳ و دختران حدود ۹۳۱۴۳۴ نفر در سال ۱۳۸۵ می باشد.

**مرگ و میر کلی جامعه:** قدرت بیماری زایی، نسبت میزان مرگ مبتلایان به عفونت مزمن بر اساس مرگ و میر اختصاصی سنی، جنسی و علتی (که از داده های نظام ثبت مرگ ۲۳ استان سال ۱۳۸۳ کشور استخراج شده) برآورد گردید. از آنجا که ثبت مرگ

و برآورد میزان مرگ جامعه هنوز کامل نبوده و سابقه چندان نیز ندارد، امکان برآورد میزان های مرگ در سالیان آینده به طور مستقیم و دقیق ممکن نبود و در محاسبات نیز به کار نرفت.

**قدرت بیماری زایی هپاتیت ب در جامعه:** احتمال بیمار شدن فردی که قبلاً با ویروس تماس نداشته و مستعد ابتلا است، از مهمترین مقادیر مورد نیاز برای بازسازی جامعه از بعد هپاتیت ب می باشد. این احتمال بستگی زیاد به شیوع مبتلایان به عفونت مزمن در جامعه و الگوی تماس و توزیع راه های انتقال بیماری در جامعه دارد. به عنوان یک اصل در کشورهای اندمیک که شیوع مبتلایان به عفونت مزمن بالا است (بیش از ۸٪)، انتقال عمدتاً از مادر به فرزند می باشد. در کشورهای با شیوع متوسط و پایین، اکثر موارد انتقال پس از تولد و در اثر تماس خونی و رفتارهای پرخطر جنسی است (۱۳). در ایران مطالعه ای برای برآورد میزان بروز موارد حاد یا قدرت بیماری زایی صورت نگرفته است؛ بنابراین جهت برآورد آن از مدل سازی بر داده های طرح «سلامت و بیماری» سال های ۱۳۷۲ و ۱۳۷۹ استفاده شد. در این روش با مدل سازی و ارتباط بین شاخص های شیوع سنی عفونت مزمن هپاتیت ب، نسبت مرگ مبتلایان به جامعه عادی و مرگ و میر جامعه، همچنین قدرت بیماری زایی هپاتیت ب در هر سال برآورد گردید. توضیح این که نسبت مرگ حاملین آنتی ژن سطحی به غیر حاملین با مدل سازی تعداد مرگ در اثر سیروز، هپاتیت حاد و سرطان کبد و شیوع آنتی ژن سطحی در آنها و در کل جامعه برآورد شده که نتایج و شیوه کار در مقاله دیگری منتشر شده است (۱۴).

**سایر مقادیر سیر طبیعی بیماری در جامعه:** سایر مقادیر و پارامترهای مورد استفاده در مدل سازی با بررسی متون و مقالات مروری و کتب مرجع به دست آمد. پس از این مرحله، همه داده ها با نظر متخصصین و به طور مستقل بررسی شد و تصحیح و تغییر لازم به ویژه برای تحلیل حساسیت بر روی آنان صورت گرفت. در مواردی نیز استفاده از مقادیر مرجع مستقیماً مورد تأیید قرار گرفت. اکثر مقادیر از مقالات مروری یا مقالات مبتنی بر کنفرانس های اجماعی هپاتیت ب به دست آمد (۱۳). در مواردی که مقاله ای از کشور وجود داشت، مستقیماً از برآوردها و فاصله اطمینان آن استفاده شد (۱۵). مقادیر مورد استفاده و شیوه گردآوری آنها در جدول ۱ آمده است. انحراف معیار اشاره شده در تعدادی از متغیرها برای تحلیل حساسیت احتمالی به کار رفته است.

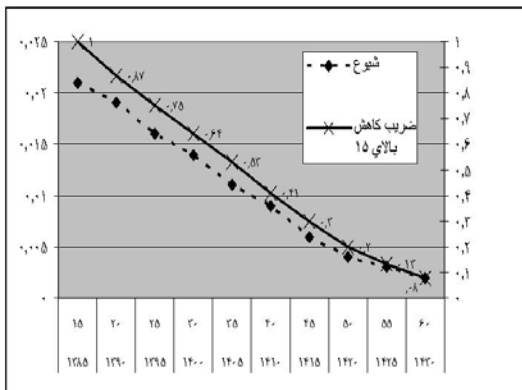
<sup>1</sup> Simulation

<sup>2</sup> State transition model

جدول ۱- مقادیر مورد استفاده و فاصله‌های مورد قبول آنان که در محاسبات و تحلیل حساسیت به کار رفته‌اند.

متغیر	مقدار	حداقل مقدار قابل قبول	حداکثر مقدار قابل قبول	انحراف معیار	مرجع
اثر بخشی واکسن	۰/۹۴	۰/۹۰	۰/۹۸	۰/۰۱۴	متون
شیوع موارد HbC Ab مثبت	۰/۰۵	۰/۰۲	۰/۱۰	۰/۰۱۵	استخراج
احتمال مرگ در هیپاتیت حاد	۰/۰۰۰۸	۰/۰۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۰۲	متون
درصد موارد علامتدار هانتیت حاد	۰/۴۰	۰/۲۵	۰/۵۰	۰/۰۵	متون
احتمال مزمن شدن	۰/۰۵	۰/۰۱	۰/۱۰	۰/۰۱۵	متون
احتمال مزمن شدن در بیماران قبلا واکسینه	۰/۰۰۵	۰	۰/۰۱۵	۰/۰۰۲	متون
احتمال سالانه از دست رفتن کارایی واکسن	۰/۰۴۳	۰/۰۱	۰/۰۶	۰/۰۱۵	متون
بهبودی خودبخود موارد مزمن	۰/۰۰۵	۰/۰۰۱	۰/۰۲	۰/۰۰۲	متون
درصد بیماران هیپاتیت مزمن در کل	۰/۴۵	۰/۲۵	۰/۶۵	۰/۰۵	متون
احتمال تبدیل عفونت مزمن به هیپاتیت مزمن	۰/۰۱	۰/۰۰۵	۰/۰۲	۰/۰۰۴	متون
احتمال تبدیل هیپاتیت مزمن به عفونت مزمن	۰/۱۰	۰/۰۵	۰/۱۵	۰/۰۲	متون
میزان بروز سیروز در هیپاتیت مزمن	۰/۰۳۳	۰/۰۲	۰/۰۴	۰/۰۰۵	متون
میزان بروز سرطان کبد در عفونت مزمن	۰/۰۰۱	۰	۰/۰۰۲	۰/۰۰۰۳	متون
میزان بروز سرطان کبد در سیروز	۰/۰۲۲	۰/۰۱	۰/۰۴	۰/۰۰۳	متون
میزان بروز حمله جبران نشدگی در سیروز	۰/۰۴۵	۰/۰۱	۰/۰۸	۰/۰۰۵	متون
میزان بقا سالانه سیروز جبران نشده	۰/۳۲	۰/۶۰	۰/۹۰	۰/۱۰	متون
میزان بقای سالانه سرطان کبد	۰/۲	۰/۰۲	۰/۳۷	۰/۰۷	متون
میزان بقای سرطان کبد در سیروز	۵	۰/۰	۰/۱۴	۱/۵	متون
قدرت بیماری‌زایی هیپاتیت ب در مردان:	۰/۰۱۳	۰/۰۰۶	۰/۰۲۱	۰/۰۰۳۵	استخراج
۳۰ > سال	۰/۰۳۲	۰/۰۱۶	۰/۰۴۷	۰/۰۰۸	
۳۰ تا ۵۰ سال	۰/۰۱۶	۰/۰۰۰	۰/۰۴۲	۰/۰۱	
۵۰ < سال	۰/۰۰۵	۰/۰۰۰۱	۰/۰۱۱	۰/۰۰۲۵	استخراج
۳۰ > سال	۰/۰۱۲	۰/۰۰۵	۰/۰۲۱	۰/۰۰۴	
۳۰ تا ۵۰ سال	۰/۰۰۸	۰/۰۰۰	۰/۰۱۶	۰/۰۰۸	
۵۰ < سال	۰/۰۸۵	۰/۷۰	۰/۹۵	-	متون
پوشش ایمن‌سازی	۰/۰۳	۰	۰/۰۵	-	متون

برآورد شده و در محاسبات به کار رفت (نمودار ۲). انتظار می‌رود ایمن‌سازی نوزادان در سال ۱۳۷۲ به بعد، احتمال بیمار شدن افراد سالم و غیرایمن جامعه را در گروه‌های سنی مختلف به میزان ۳۵٪ در سال ۱۴۰۰ کاهش دهد و در سال ۱۴۳۰ زمانی که واکسن‌زده‌ها به ۶۰ سال می‌رسند، به ۱/۰ تقبیل دهد (۱۶). با توجه به شیوع متفاوت عفونت مزمن در سنین مختلف و تأثیر هرم سنی در شیوع کلی و میزان انتقال بیماری در آینده، از هرم سنی برآورد شده توسط صندوق جمعیت سازمان ملل از ترکیب سنی و جنسی جمعیت ایران تا سال ۲۰۵۰ بهره برده شد.



نمودار ۲- شیوع حاملین آنتی‌ژن سطحی هیپاتیت ب و نسبت کاهش در قدرت بیماری‌زایی بیماری در سالیان آینده نسبت به ۱۳۸۵

محاسبه شاخص اثربخشی ایمن‌سازی: اثربخشی ایمن‌سازی با تحلیل سال‌های از دست رفته در اثر مرگ زودرس (YLL) و ناتوانی (YLD) و مجموع آنها (DALY) و نیز سال‌های زندگی با کیفیت (QALY) محاسبه شد. میزان تأثیر ناتوانی و بار بیماری ناشی از آن با تحلیل سال‌های زندگی توأم با ناتوانی در اثر عوارض حاد و مزمن ابتلا به هیپاتیت ب و وزن‌های ناتوانی محاسبه شد (۱۷). وزن‌های ناتوانی مورد استفاده از کتابچه محاسبه بار جهانی بیماری‌های سال ۱۹۹۰ و نیز وزن‌های ناتوانی Dutch اقتباس شد (۱۸). برآورد امید زندگی استاندارد از جدول طول عمر استاندارد Coale Demeny (که برای محاسبه بار بیماری‌های ۱۹۹۰ به کار رفته‌است) استخراج گردید (۱۷).

**تأثیر ایمن‌سازی نوزادان بر ایمنی جامعه:** برنامه ایمن‌سازی به دو صورت مستقیم و غیرمستقیم بر ابتلای افراد جامعه تأثیر می‌گذارد. به‌طور مستقیم به‌واسطه مقاومتی است که افراد واکسن‌زده در برابر بیماری پیدا می‌کنند (ایمنی فردی). از سوی دیگر، از آنجا که به‌واسطه وجود تعدادی فرد مقاوم در اثر ایمن‌سازی، زنجیره انتقال بیماری در جامعه قطع یا محدود می‌شود، به‌طور غیرمستقیم احتمال بیمار شدن افرادی که ایمن نشده‌اند نیز کاهش می‌یابد (ایمنی جامعه<sup>۱</sup>). ایمن‌سازی نوزادان بر انتقال بیماری در جامعه و گروه‌های سنی بالاتر که ایمن نشده‌اند در سال‌های پیش‌رو به‌میزان متفاوتی تأثیر می‌کند که

<sup>2</sup> World Population Prospects: The 2004 Revision and World Urbanization Prospects: The 2003 Revision, <http://esa.un.org/unpp>, 02 September 2005

<sup>1</sup> Herd Immunity

برنامه نویسی در فضای وژوال بیسیک و اکسل با الگوریتم های تولید اعداد تصادفی بر اساس توزیع آماری متغیر صورت گرفت (۹).

### نتایج

محاسبات نشان داد، انتظار می رود در گروه سنی نوجوانان ۱۵ ساله از حالا تا ۸۵ سال آینده، در مجموع ۴۰۲۵ مرگ در مردان و ۲۰۶۲ مرگ در زنان تنها به واسطه عوارض مستقیم هپاتیت ب رخ دهد که از این میان نزدیک به نیمی از آنها در اثر سرطان کبد خواهد بود. واکسیناسیون با پوشش قابل قبول ۸۵٪، شیوع سیروز را در مردان در سنین مختلف از ۳۰ تا بیش از ۵۰ درصد و در زنان ۱۰ تا ۳۵ درصد کاهش می دهد. همین طور از ۲۲۱ مرگ ناشی از نارسایی کبدی حاد در مردان و ۹۵ مرگ در زنان جلوگیری می کند (جدول ۲). این مداخله ۰/۰۴۷ و ۰/۰۲۴ سال به امید زندگی مردان و زنان گروه هدف اضافه می کند.

جدول ۲- بار بیماری قابل پیشگیری با ایمن سازی در نوجوانان ۱۵ ساله در سنین مختلف

گروه سنی	DALY		YLL		Discounted DALY		Discounted QALY	
	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن
۱۵-۲۴	۵۴۱۸	۲۰۸۹	۵۴۶۳	۲۱۴۴	۲۵۳۹	۹۷۹	۷۴۱	۲۸۳
۲۵-۳۴	۶۶۵۰	۲۷۶۱	۶۹۴۷	۲۸۸۰	۲۵۷۹	۱۰۵۳	۱۰۷۶	۴۳۳
۳۵-۴۴	۶۷۶۲	۳۹۸۵	۷۱۵۰	۳۱۵۰	۲۱۷۸	۹۴۱	۱۵۳۹	۶۴۴
۴۵-۵۴	۸۲۶۶	۳۹۹۳	۸۶۸۸	۴۱۴۴	۲۰۹۶	۹۷۲	۱۹۰۷	۸۳۱
۵۵-۶۴	۸۱۷۴	۴۲۶۸	۸۴۲۷	۴۳۹۰	۱۶۸۳	۸۴۹	۲۵۲۰	۱۱۵۷
۶۵-۷۴	۳۵۹۴	۲۰۴۲	۳۷۳۹	۲۱۱۵	۶۱۳	۳۳۶	۲۴۱۲	۱۱۵۴
۷۵-۸۴	۹۴۹	۵۷۷	۱۰۰۷	۶۰۷	۱۳۴	۷۹	۱۳۵۱	۶۸۰
۸۵-۱۰۰	۱۱۸	۷۳	۱۳۳	۸۱	۱۴	۸	۴۲۷	۲۲۴
کل	۳۹۹۳۱	۱۸۷۸۷	۴۱۵۶۲	۱۶۵۱۱	۱۱۸۳۵	۵۲۱۸	۱۱۹۸۲	۵۴۰۷

در مجموع، نزدیک به ۱۲ هزار سال زندگی با کیفیت کامل، با ارزش فعلی، به سال های زندگی مردان و بیش از ۵ هزار سال به سال های زندگی زنان اضافه کرده، بیش از نیمی از DALY در اثر هپاتیت ب را در مردان کاهش می دهد. در مجموع، برنامه مذکور ۵۲٪ و ۳۶٪ از بار بیماری هپاتیت ب را در مردان و زنان کاهش می دهد.

**تحلیل عدم قطعیت:** متوسط بار بیماری کاهش یافته جامعه، به ازای هر فرد جامعه هدف در اثر ایمن سازی در جدول ۳ نمایش داده شده است. انتظار می رود ایمن سازی، اثر بخشی قابل توجهی داشته باشد که با توجه به بزرگ بودن جامعه، تا حد زیادی نیز پایدار بوده، فاصله اطمینان کوچکی را دارا است. تحلیل بازسازی فردی رخداد بیماری در هر فرد جامعه هدف

**نرخ تنزیل<sup>۱</sup>:** از آنجا که فاصله زمانی قابل توجهی بین زمان مداخله و نتایج منتظره از مداخله وجود داشته و از نظر جامعه نیز تمایل برای نتایج زودرس بیشتر می باشد، همچنین نیاز به افق زمانی محدود برای برآورد نتایج، لازم است تمام مقادیر به یک زمان واحد ارجاع گردد. به این منظور نرخ تنزیل سالانه معادل ۳٪ برای وقایعی که در آینده رخ دهند، لحاظ شد. این نرخ تنزیل در غالب مطالعات هزینه-اثر بخشی به کار رفته و توصیه می گردد (۱۹). نتایج به صورت تنزیل یافته و غیرتنزیل یافته برای DALY و QALY ارائه شده ولی در تحلیل های حساسیت، اندازه ها تنها به صورت تنزیل یافته ارائه شده است.

**تحلیل عدم قطعیت نتایج:** تحلیل حساسیت برای تمام مقادیر مورد استفاده در مدل (به جز مقادیری چون تعداد جامعه هدف، وزن های ناتوانی، نرخ تنزیل و پوشش واکسن) صورت گرفت. تحلیل حساسیت به صورت دو بعدی برای هر کدام از مقادیر در مقابل بار بیماری محاسبه شده و به صورت احتمالی در حالتی که تمام مقادیر با هم در مدل قرار گرفته و با توزیع آماری مربوط به خود تغییر کنند، صورت گرفت.

در تکرار یا بازسازی تصادفی، محدوده مقادیر با فاصله اطمینان مورد نظر محاسبه می گردد. متغیرهایی که در مدل تأثیر هم زمان تغییر آنها بر بار بیماری قابل پیشگیری قرار گرفتند آنهایی هستند که در جدول ۱ برای آنان انحراف معیار گزارش شده است.

برای تحلیل عدم قطعیت نتایج به دست آمده از محاسبات، براساس احتمالات مورد استفاده، تحلیل مونته کارلو صورت گرفت. در این روش، کل جامعه هدف از نظر پیامدها بازسازی شد. در تکرار بازسازی احتمالی، تعداد پیامدها در هر سال به صورت احتمالی برآورد می شود و بار بیماری محاسبه می گردد. با تکرار بازسازی احتمالی، توزیع نتایج و بار بیماری جامعه هدف به ازای هر فرد محاسبه می گردد. در وضعیت دیگر، بازسازی مونته کارلو به صورت فردی صورت گرفت. به این ترتیب که فرد سال های عمر را طی کرده و در هر سال به طور تصادفی از مراحل مختلف بیماری تا مرگ عبور می کند. برای وی بار بیماری که در طول عمر خود بر دوش کشیده یا تعداد سال های زندگی با کیفیت وی محاسبه می شود. در تکرار این بازسازی، توزیع و متوسط بار بیماری برای افراد (در سطح فردی) جامعه هدف برآورد می گردد. محاسبات در نرم افزار مایکروسافت اکسل صورت گرفت. تحلیل های عدم قطعیت احتمالی و مونته کارلو با

<sup>1</sup> Discount Rate

شرایط برای ایمن‌سازی (قبلا با ویروس برخورد نداشته‌اند) در جداول ۵ و ۶ دیده می‌شود.

از آنجا که شیوع هیپاتیت ب در مناطق مختلف کشور متفاوت است، تحلیل اثربخشی ایمن‌سازی در سناریوهای مختلف شیوع آنتی ژن سطحی ویروس صورت گرفت. همچنین از آنجا که با بالا رفتن شیوع ناقلین نسبت افرادی که قبلا برخورد داشته و بهبود یافته‌اند نیز افزایش می‌یابد، با نسبت برابر شیوع HBC Ab نیز بیشتر در نظر گرفته شد.

جدول ۴- تحلیل حساسیت مقادیر مهم مورد استفاده در بازسازی سیر طبیعی بیماری در جامعه

مقدار	مرد		زن		
	QALY*	DALY*	QALY*	DALY*	
۰/۷۵	۰/۰۱۰۹	۰/۰۰۴۹	۰/۰۰۵۱	۰/۰۰۴۹	پوشش
۰/۸۵	۰/۰۱۲۲	۰/۰۰۵۶	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۹۵	۰/۰۱۳۶	۰/۰۰۶۳	۰/۰۰۶۵	۰/۰۰۶۳	
۰/۰۱	۰/۰۰۵۷	۰/۰۰۲۵	۰/۰۰۲۴	۰/۰۰۲۵	احتمال مزمن شدن
۰/۰۵	۰/۰۱۲۲	۰/۰۰۵۶	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۱۰	۰/۰۲۰۴	۰/۰۰۹۵	۰/۰۱۰۰	۰/۰۰۹۵	
۰/۳۵	۰/۰۱۱۱	۰/۰۱۱۲	۰/۰۰۵۳	۰/۰۰۵۱	نسبت هیپاتیت مزمن در تازه مزمن شده‌ها
۰/۴۵	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۵۵	۰/۰۱۳۳	۰/۰۱۳۵	۰/۰۰۶۳	۰/۰۰۶۱	
۰/۰۵	۰/۰۱۵۴	۰/۰۱۶۰	۰/۰۰۷۵	۰/۰۰۷۱	تبدیل هیپاتیت مزمن به عفونت مزمن
۰/۱۰	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۱۵	۰/۰۱۰۴	۰/۰۱۰۴	۰/۰۰۴۹	۰/۰۰۴۷	
۰/۰۰۵	۰/۰۱۱۴	۰/۰۱۱۴	۰/۰۰۵۳	۰/۰۰۵۲	تبدیل عفونت مزمن به هیپاتیت مزمن
۰/۰۱	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۰۲	۰/۰۱۳۷	۰/۰۱۴۱	۰/۰۰۶۶	۰/۰۰۶۳	
۰/۰۲	۰/۰۰۹۹	۰/۰۰۹۹	۰/۰۰۴۶	۰/۰۰۴۵	سیروز در هیپاتیت مزمن
۰/۰۳۳	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۰۴	۰/۰۱۳۴	۰/۰۱۳۵	۰/۰۰۶۴	۰/۰۰۶۱	
۰/۰۱۰	۰/۰۱۱۴	۰/۰۱۱۴	۰/۰۰۵۴	۰/۰۰۵۲	سرطان در سیروز
۰/۰۲۲	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۰۴۰	۰/۰۱۳۱	۰/۰۱۳۳	۰/۰۰۶۳	۰/۰۰۶۰	
۰/۰۱	۰/۰۰۹۹	۰/۰۱۰۳	۰/۰۰۴۸	۰/۰۰۴۶	میزان اولین آیزود جبران‌نشده‌گی در سیروز
۰/۰۴۵	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۰۰۶	۰/۰۱۲۹	۰/۰۱۲۹	۰/۰۰۶۱	۰/۰۰۵۹	
۰/۰۰۰۵	۰/۰۰۱۰۶	۰/۰۱۱۱	۰/۰۰۵۲	۰/۰۰۴۹	احتمال مرگ در هیپاتیت حاد
۰/۰۰۰۰۸	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۰۰۱	۰/۰۱۳۳	۰/۰۱۳۲	۰/۰۰۶۲	۰/۰۰۶۱	
۱۵	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	سن ایمن‌سازی
۲۰	۰/۰۱۱۹	۰/۰۱۲۷	۰/۰۰۶۳	۰/۰۰۵۹	
۳۰	۰/۰۱۳۶	۰/۰۱۵۶	۰/۰۰۸۱	۰/۰۰۷۰	
۰	۰/۰۴۲۹	۰/۰۴۹۷	۰/۰۲۴۳	۰/۰۲۰۹	نرخ تنزیل
۰/۰۳	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۶	
۰/۰۵	۰/۰۰۶۱	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۲۷	۰/۰۰۲۷	

تعداد تکرار: ۲۵۰۰

نشان می‌دهد گرچه در هر دو سناریو (با و بدون ایمن‌سازی) اکثر افراد، سالی را به علت بیماری از دست نمی‌دهند ولی در مجموع نسبت افراد متحمل عوارض بیماری پس از ایمن‌سازی به‌طور معناداری کاهش یافته و متوسط سال‌های زندگی افزایش یافته است.

جدول ۳- بازسازی مونته کارلو جامعه هدف برای برآورد اثر ایمن‌سازی در آنان

جنس	شاخص بار بیماری	میانگین	فاصله اطمینان ۹۵٪
مرد:	DALY	۰/۰۴۲۵۰	۰/۰۴۲۴۲ - ۰/۰۴۲۵۸
	Discounted DALY	۰/۰۲۷۲۵	۰/۰۲۷۱۹ - ۰/۰۲۷۳۰
	Discounted QALY	۰/۰۳۰۱۷	۰/۰۲۹۵۸ - ۰/۰۳۰۷۵
زن:	DALY	۰/۰۲۰۹۳	۰/۰۲۰۸۶ - ۰/۰۲۱۰۰
	Discounted DALY	۰/۰۱۳۱۲	۰/۰۱۳۰۸ - ۰/۰۱۳۱۷
	Discounted QALY	۰/۰۲۴۴۴	۰/۰۲۳۶۹ - ۰/۰۲۵۱۹

ایمن‌سازی سبب می‌شود تا تعداد و نسبت افرادی که حداقل معادل یک سال عمر با کیفیت خود را در اثر ناتوانی و عارضه هیپاتیت ب از دست داده‌اند، در مردان به نصف (از ۴۰ در ۱۰ هزار به ۲۰ در ۱۰ هزار) و زنان به دوسوم (از ۲۷ در ۱۰ هزار به ۱۸ در ۱۰ هزار) کاهش یابد.

در ادامه به تحلیل حساسیت مقادیر مورد استفاده در محاسبات اشاره می‌شود. در جدول ۴، تغییر نتایج نهایی در صورت تغییر در پارامترهای مورد استفاده در محاسبات به‌صورت دو بعدی نشان داده شده است. در مورد تعدادی از مقادیر، مقدار تغییر در محدوده ناچیزی (کمتر از ۱۰٪ تغییر) از برآورد قرار داشتند. این مقادیر در جدول شماره ۴ نمایش داده نشده است شامل: اثربخشی واکسن (۹۸-۹۰ درصد)، از دست رفتن مقاومت پس از ایمن‌سازی (۰/۰۲ تا ۰/۰۶)، احتمال مزمن شدن در بیماران ایمن شده‌ای که در اثر از دست دادن ایمنی به هیپاتیت حاد مبتلا شده‌اند (۰ تا ۰/۰۱۵)، احتمال بهبودی در هیپاتیت مزمن (۰/۰۰۱ تا ۰/۰۰۲)، بقا در سیروز جبران نشده (۰/۶۷ تا ۰/۹) و نیز وزن‌های ناتوانی با معیار Dutch و GBD90.

دیده می‌شود، صرف‌نظر از ملاحظات اجرایی و هزینه آنها، بهترین سن برای مداخله ۱۵ تا ۳۰ سالگی است. نتایج نشان می‌دهد در محدوده قابل قبول مقادیر مورد استفاده، نتایج پایدار بوده و کماکان اثربخشی مداخله قابل توجه است. تحلیل حساسیت دو مقدار مهم قدرت بیماری‌زایی و نسبت جامعه واجد

جدول ۵- تحلیل حساسیت بر اساس فاصله اطمینان برآورد شده برای قدرت بیماری‌زایی بیماری در جامعه

جنس	قدرت بیماری‌زایی		
	Discounted QALY	Discounted DALY	۰۰ < ۳۰ - ۵۰ ۱۵ - ۲۹

افزایش می‌دهد. با ایمن‌سازی، ۰/۰۴۱ سال برای مردان و ۰/۰۱۱ سال برای زنان حفظ می‌شود که با احتساب نرخ تنزیل ۰/۰۲ و ۰/۰۰۵ خواهد شد. برای هر ۲۰ نفر مرد و ۵۰ نفر زن ۱۵ ساله یک سال از دست رفته در اثر مرگ زودرس با ایمن‌سازی حفظ می‌شود. با در نظر گرفتن نرخ تنزیل برای هر ۱۰۰ نفر مرد و ۲۰۰ نفر زن، حداقل یک‌سال عمر بالارزش در حال حاضر حفظ می‌گردد. ارزش این مقدار اثر، زمانی آشکار می‌شود که مقدار منابع لازم برای سرمایه‌گذاری نیز در نظر گرفته شود. اثرات محاسبه شده جدا از اثرات ایمن‌سازی موجب صرفه‌جویی هزینه درمان عوارض هپاتیت ب خواهد شد.

مطالعات اثربخشی ایمن‌سازی علیه هپاتیت ب در دنیا با گروه‌های هدف متفاوت و با در نظر گرفتن اثرات متفاوت صورت گرفته‌اند. مطالعه‌ای در هند بر کودکان نشان داد ایمن‌سازی به ازای هر فرد، ۰/۲۱۳ سال QALY را افزایش داده و ۰/۱۷۳ سال از دست رفته را حفظ می‌کند (۸). مطالعه‌ای که در کانادا و در سال ۱۹۹۸ بر نوجوانان انجام گرفت نشان داد به ازای هر فرد ۰/۰۱۸ سال با محاسبه نرخ تنزیل ۰/۰۳ حفظ می‌شود (۷). شیوع آنتی‌ژن سطحی در هند ۰/۰۴ و در نوجوانان کانادا ۰/۰۰۴ می‌باشد. در بررسی که دکتر ادیبی و همکاران انجام دادند هزینه هر دوز تزریق واکسن را بر اساس تعرفه‌های موجود و انسیتیتو پاستور ۴/۸ دلار برای هر دوز برآورد کرده و در محاسبات وارد کردند (۲۰).

بر این اساس، صرف‌نظر از هزینه‌هایی که در درمان عوارض بیماری صرفه‌جویی می‌شود، مقدار سرمایه لازم به ازای هر DALY حفظ شده ۱۱۸۰ دلار برای مردان و ۲۵۷۰ دلار برای زنان می‌باشد. بر طبق معیارهای سیاست‌گذاران آمریکا، مداخلات با هزینه کمتر از ۵۰ تا ۶۰ هزار دلار به ازای هر QALY کاملاً کارآمد هستند (۲۱). نمونه آن اثربخشی بیماریابی پرفشاری خون است که هزینه- اثربخشی ۱۷۵۰۰ بر QALY دارد (۲۱). انسیتیتو ملی تعالی بالینی<sup>۱</sup> که در انگلستان مرجع ارزیابی مداخلات بالینی است، مداخلات با هزینه کمتر از ۲۰ تا ۳۰ هزار پوند به ازای هر QALY را قابل قبول می‌داند (۲۲). دیده می‌شود که مداخله ایمن‌سازی مورد نظر، بسیار هزینه- اثربخش است. البته در مطالعه حاضر مقدار هزینه‌هایی که در اثر پیشگیری از بیماری و عوارض صرفه‌جویی خواهد شد در محاسبات وارد نشده است و در نتیجه کارآمدی واقعی، بیشتر خواهد بود.

<sup>۱</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE)

مرد:	حداقل	۰/۰۰۶	۰/۰۱۶	۰	۰/۰۰۳	۰/۰۰۶۴
برآورد	۰/۰۱۳	۰/۰۳۲	۰/۰۱۶	۰/۰۱۲۲	۰/۰۱۲۴	۰/۰۱۲۴
حداکثر	۰/۰۲۱	۰/۰۴۷	۰/۰۴۲	۰/۰۱۷۵	۰/۰۱۷۵	۰/۰۱۷۵
زن:	حداقل	۰/۰۰۱	۰/۰۰۵	۰	۰/۰۰۱۲	۰/۰۰۱۳
برآورد	۰/۰۰۵	۰/۰۱۲	۰/۰۰۸	۰/۰۰۵۶	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۸
حداکثر	۰/۰۱۱	۰/۰۲۱	۰/۰۲۶	۰/۰۱۰۶	۰/۰۱۰۹	۰/۰۱۰۹

جدول ۶- تحلیل اثربخشی ایمن‌سازی در شیوع متفاوت آنتی‌ژن سطحی و آنتی‌بادی مرکزی ویروس

جنس	HBcAb	HBsAg	DALY	Discounted DALY	QALY	Discounted QALY
مرد:	۰/۰۲	۰/۰۰۵	۰/۰۴۴۵	۰/۰۱۲۷	۰/۰۵۱۶	۰/۰۱۲۸
۰/۰۵	۰/۰۱۲	۰/۰۴۲۹	۰/۰۱۲۲	۰/۰۴۹۷	۰/۰۱۲۴	۰/۰۱۲۴
۰/۱۰	۰/۰۲۵	۰/۰۴۰۰	۰/۰۱۱۴	۰/۰۴۶۳	۰/۰۱۱۵	۰/۰۱۱۵
زن:	۰/۰۲	۰/۰۰۵	۰/۰۲۱۸	۰/۰۰۵۸	۰/۰۲۵۲	۰/۰۰۶۰
۰/۰۵	۰/۰۱۲	۰/۰۲۰۹	۰/۰۰۵۶	۰/۰۲۴۳	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۵۸
۰/۱۰	۰/۰۲۵	۰/۰۱۹۵	۰/۰۰۵۲	۰/۰۲۲۶	۰/۰۰۵۴	۰/۰۰۵۴

در جدول ۷ تحلیل حساسیت احتمالی بر تعدادی از پارامترهای مورد استفاده در محاسبه صورت گرفت. در این محاسبه همه مقادیر هم‌زمان و مستقل از هم در مدل محاسبه تغییر می‌کنند تا تحلیل حساسیت به صورت توأم صورت گیرد.

جدول ۷- تحلیل حساسیت احتمالی بار قابل پیشگیری بیماری بر مقادیر مورد استفاده در مدل‌سازی بیماری

جنس	معیار بار بیماری	میانگین	صدک ۲/۵	صدک ۹۷/۵
مرد:	DALY	۰/۰۴۳۲	۰/۰۲۰۴	۰/۰۷۳۹
Discounted DALY	۰/۰۱۲۸	۰/۰۰۶۵	۰/۰۲۱۰	۰/۰۳۰۸
Discounted QALY	۰/۰۲۰۲	۰/۰۰۷۸	۰/۰۰۴۰۹	۰/۰۰۴۰۹
زن:	DALY	۰/۰۲۱۳	۰/۰۰۲۲	۰/۰۱۱۱
Discounted DALY	۰/۰۰۵۹	۰/۰۰۳۶	۰/۰۱۶۳	۰/۰۱۶۳
Discounted QALY	۰/۰۰۹۳			

دیده می‌شود در صورتی که محاسبات با مقادیر مورد قبول خطا در مقادیر مورد استفاده صورت گیرد و این خطاها مستقلاً در محاسبات وارد شوند، کماکان نتایج با صفر یا عدم اثربخشی برنامه، فاصله قابل توجه دارند.

## بحث

ارزیابی اثربخشی یک مداخله سلامتی نیازمند برآورد و پیش‌بینی مقدار اثری است که از آن انتظار می‌رود. این مطالعه نشان داد ایمن‌سازی جوانان ۱۵ سال و با پوشش قابل قبول ۸۵٪، از بیش از ۱۸۰۰ مرگ مردان و ۸۰۰ مرگ زنان در اثر سیروز و سرطان کبد جلوگیری خواهد کرد و امید زندگی جامعه هدف را به میزان ۰/۰۴۷ سال در مردان و ۰/۰۲۴ در زنان

نظر گرفته نمی‌شد، اثربخشی ایمن‌سازی بسیار بیشتر از واقع برآورد می‌گردید.

تحلیل مونته کارلو جامعه بازسازی شده نشان داد که در جامعه بزرگ نزدیک به یک میلیونی جامعه هدف در ایران، برآورد تا حد زیادی پایدار بوده و بر اساس پارامترهای موجود در جامعه هدف این مقدار اثر ایمن‌سازی با دقت زیاد قابل انتظار است. تحلیل حساسیت در محدوده قابل قبول پارامترهای مورد استفاده نشان داد که در مجموع می‌توان انتظار داشت که اثربخشی برنامه در محدوده برآورد نهایی باشد. تحلیل حساسیت احتمالی نیز نشان داد که مقدار واقعی با اطمینان ۹۵٪ در محدوده نصف تا دو برابر برآورد قرار دارد. توجه به اثر مشاهده شده در تحلیل حساسیت‌ها و نیز تحلیل حساسیت احتمالی نشان می‌دهد که در حداقل تأثیر نیز کماکان مداخله اثری قابل توجه در بهبود سلامت جامعه و کاهش بار بیماری هپاتیت ب در جامعه دارد. تحلیل حساسیت بر شیوع مختلف آنتی‌ژن سطحی نشان داد که در نقاط مختلف کشور که گسترش بیماری متفاوت است، کماکان برای همه مناطق می‌توان انتظار نتیجه قابل توجه را داشت. با بررسی اهمیت سن ایمن‌سازی می‌توان دریافت که انتخاب جامعه هدف در محدوده ۱۵ تا ۳۰ سال برای ایمن‌سازی، دارای حداکثر اثربخشی است.

از آنجا که در مطالعات هزینه- اثربخشی، اثرات مطالعه در زمان طراحی و تحلیل وجود ندارند و قابل اندازه‌گیری نیستند، بررسی اعتبار این مطالعات بسیار مشکل است. یکی از راه‌های بررسی اعتبار مدل، مقایسه نتایج مدل با مطالعات اپیدمیولوژیک بررسی ویژگی‌های بیماران است (۲۵). مدل محاسبه نشان داد که شیوع آنتی‌ژن سطحی در خون مردان ۲/۶٪ و زنان ۱/۸٪ بین سنین ۱۵ تا ۶۵ سال می‌باشد. مقایسه این مقادیر با طرح «سلامت و بیماری» سال‌های ۱۳۷۰ و ۱۳۷۹ تفاوت معناداری را نشان نمی‌دهد. بر اساس مقایسه توزیع سنی و جنسی شیوع ناقلین در مدل و این طرح، ارزش  $p$  برابر با ۰/۳۱ در مردان و ۰/۱۸ در زنان حاصل شد. این محاسبات در حالت بدون ایمن‌سازی و بدون فرض تغییر قدرت بیماری‌زایی بیماری و به عبارتی بازسازی جامعه حاضر با مدل استفاده شده است.

از آنجا که اثر کوهورتی شدیدی در مرگ‌ومیر وجود دارد، مقایسه مستقیم میزان مرگ گزارش شده ناشی از سرطان کبد و سیروز در بررسی سیمای مرگ ۲۳ استان نیز با مدل فعلی که بر فرض عدم وجود اثر کوهورتی است منطبق نمی‌باشد. از سوی دیگر از آنجا که اثر کوهورتی در مرگ به علل هپاتیت و مرگ به سایر علل تقریباً برابر است می‌توان نسبت مرگ مدل را با

تابستان ۸۵، دوره نهم، شماره دوم

برآورد هر دوز تزریق واکسن در مطالعه دکتر ادیبی بر اساس تعرفه‌های موجود بوده است. دولتی بودن بسیاری از خدمات سلامت در ایران و یارانه‌هایی که به‌طور مستقیم و غیرمستقیم به آنها پرداخت می‌شود، هزینه واقعی را بسیار بیشتر برآورد می‌کند. از سوی دیگر، هزینه مداخله باید بر اساس روش مداخله برآورد گردد که در این صورت مقادیر متفاوت خواهند بود. برای مثال ایمن‌سازی در مدارس که یکی از شیوه‌های مداخله در این گروه سنی است با توجه به تمرکز جامعه هدف و اجرایی بودن آن احتمالاً هزینه‌های پرسنلی، اتلاف دوز واکسن و ... کمتر بوده ولی به واسطه گستردگی مداخله که در شهرستان‌های بعضاً دوردست نیز باید صورت گیرد، ممکن است برآوردها بیشتر از موارد فوق باشد.

در برآوردهای سازمان جهانی بهداشت، هزینه برنامه برای سه دوز واکسن در ایمن‌سازی دانش‌آموزان مدارس، ۱۷ دلار برآورد شده است. بر این اساس هزینه- اثربخشی ایمن‌سازی فوق به ازای هر DALY (با تنزیل) ۱۳۹۳ دلار برای مردان و ۳۰۳۶ دلار برای زنان می‌شود. در مطالعه‌ای در نیوزیلند (۲۰۰۱) برای بررسی اثربخشی ایمن‌سازی نوزادان، هزینه هر دوز واکسن به تنهایی ۱۷/۸ بر دوز برآورد شده است (۲۳). در مطالعه مشابه‌ای در هند هزینه هر دوز واکسن تنها ۳ دلار برآورد شده است (۸). در مطالعه‌ای در کانادا (۱۹۹۸) که ایمن‌سازی در مدارس را شیوه مداخله برگزیده بود هزینه برنامه ایمن‌سازی را برای هر فرد ۲۳/۵۵ دلار و واکسن را ۲۰/۰۷ دلار تخمین زده است (۷).

در مطالعات هزینه- اثربخشی که در کشورهای با شیوع متوسط انجام شده به ندرت تعداد سال‌های عمر مد نظر بوده است. و اکثراً تعداد بیماران مزمن که با واکسن پیشگیری می‌شوند در نظر گرفته شده‌اند. مطالعات بار بیماری قابل پیشگیری اکثراً در کشورهای با شیوع کم و بسیار کم آنتی‌ژن سطحی ویروس انجام گرفته و در زمانی بوده که قیمت واکسن بسیار بیشتر بوده است (۲۴). از آنجا که در مطالعه حاضر هزینه‌های مداخله، مراحل و احتمالات درمان و هزینه‌های آن محاسبه نشده است، امکان مقایسه مستقیم وجود ندارد ولی در مواردی مانند مطالعه کانادا (۷) که میزان اثر مورد انتظار گزارش شده، نتایج مشابه ایران است. اثر مشاهده شده در مطالعه حاضر با وجود برنامه ایمن‌سازی نوزادان است که در مطالعات گذشته دیده نمی‌شود. اثر ایمنی جامعه ناشی از ایمن‌سازی نوزادان بر قدرت بیماری‌زایی در سالیان آینده و در نتیجه اثربخشی برنامه محاسبه شده و در نظر گرفته شد. در صورتی که این شرایط در

استخراج شد یا با مدل سازی و به طور غیرمستقیم از داده‌های دیگر به دست آمد. داده‌های بروز هپاتیت حاد در کشور و سیر طبیعی آن تا عوارض نهایی یافت نشد. لذا اجباراً مقادیر از مراجع و مطالعات مشابه خارجی و مشاوره با متخصصین استخراج و انتخاب شدند. از سوی دیگر، بسیاری از داده‌ها مربوط به یک زمان و مکان نبودند. برای مثال نتایج تحلیل طرح «سلامت و بیماری» در سال‌های ۱۳۷۰ و ۱۳۷۹ با داده‌های مرگ ۲۳ استان کشور با هم وارد محاسبه شدند.

از سویی مطالعه سعی در برآورد بار بیماری در آینده را داشت و در این راستا نیاز به برآورد مرگ‌ومیر در ۵۰ سال آینده بود. مطالعه ثبت مرگ در کشور چند سالی است که به‌طور محدود آغاز شده و هنوز نیز کامل نمی‌باشد. استفاده از آنها در پیش‌بینی مرگ‌ومیر آینده و استفاده از روش‌های دموگرافی ممکن نبود. این مسأله باعث شد که تحلیل با داده‌های مرگ‌ومیر فعلی انجام شود. البته با کاهش مرگ‌ومیر در سال‌های آینده و افزایش طول عمر اثر مداخله بیشتر خواهد بود. به عبارتی برآورد فعلی، کم برآوردی از اثر واقعی است. در نهایت مطالعات مقطعی و طولی آینده می‌تواند صحت برآوردهای تأثیر ایمن‌سازی در وقوع پیامدهای بیماری و نیز شاخص‌های اپیدمیولوژیک بیماری در آینده را نشان دهد.

نتایج مطالعه نشان داد با وجود محدودیت‌های اطلاعاتی مذکور با اطمینان زیاد می‌توان گفت که اثربخشی ایمن‌سازی قابل توجه می‌باشد ولی برای محاسبه هزینه اثربخشی این مداخله توصیه می‌شود، هزینه‌های مداخله و درمان عوارض و نیز نتایج درمان در یک مدل هزینه- اثربخشی و توأمان مورد محاسبه قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

نگارندگان از همکاری سرکارخانم دکتر پورشمس و جناب آقای دکتر مرآت، در اجرای پروژه تقدیر می‌نمایند. قابل ذکر است بخشی از بودجه این مطالعه در قالب طرح پژوهشی از طرف معاونت پژوهشی و مابقی از اعتبارات پایان‌نامه‌های دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران تأمین شده است.

### References

- 1- Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 22 ed. W.B.Saunders. 2004.
- 2- Xu B, Hu DC, Rosenberg DM, et al. Chronic hepatitis B: a long-term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18(12): 1345-52.

داده‌های اولیه مقایسه کرد. در مجموع نسبت مرگ ۱۵ تا ۸۰ سال در داده‌های سیمای مرگ ۱/۳۱ مشابه و اندکی کمتر از برآورد مدل یا ۱/۴۴ می‌باشد که هم‌خوانی مناسبی را نشان می‌دهد. مدل در سنین پایین نسبت مرگ را بیشتر و در سنین خیلی بالا کمتر برآورد می‌کند که به علت اثر کوهورتی ذکر شده در ابتلا به عوارض می‌باشد که در فوق نیز به آن اشاره شد.

مقایسه شیوع برآورد شده آنتی‌ژن سطحی و آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن مرکزی ویروس HBC Ab با مطالعه نهاوند (اجرا شده توسط مرکز تحقیقات گوارش بیمارستان طالقانی) که یک مطالعه با نمونه‌گیری بر مبنای جامعه بوده تفاوت معناداری را نشان نمی‌دهد. تحلیل با آزمون مجذور کای و مقایسه توزیع آنتی‌ژن سطحی مدل با جامعه که از نظر جنسی و سنی سازگار شده باشد  $p = 0/10$  برای HBC Ab ارزش P برابر با  $0/55$  به دست می‌آید. علاوه بر این، مدل محاسبه برآورد می‌کند که ۱۴٪ از مبتلایان حامل آنتی‌ژن سطحی در خون خود مبتلا به فرم فعال یا هپاتیت مزمن هستند. این یافته با مطالعه مشابه در ایران که آن را ۱۲ تا ۱۴ درصد برآورد می‌کند مطابقت دارد (۲۶).

محاسبه تأثیر واکسن تا جایی که مربوط به کوهورت مطالعه بود پیش رفت. تأثیر واکسن از طریق افزایش ایمنی جامعه در سایر کوهورت‌ها و گروه‌های سنی جامعه و همچنین فرزندان و نسل بعد جامعه هدف، مورد توجه قرار نگرفت. این فرض باعث کم برآوردی بیشتر در محاسبات شده است. جلوگیری از بیماری نوزادان جامعه هدف گرچه اهمیت زیاد دارد ولی به دلیل دور بودن اثر، مشمول تنزیل زیاد شده و تأثیر آن ناچیز است. تأثیر افزایش ایمنی جامعه در بیماری‌زایی هپاتیت B در کوهورت هدف به دلیل ناچیز بودن در محاسبه وارد نشد. این مقدار از آن جهت ناچیز برآورد شد این گروه از لحاظ جمعیتی سهم زیادی از جامعه بالای ۱۵ سال را ندارد لذا سهم ایمنی آنان در کل جامعه نیز قابل صرف‌نظر کردن خواهد بود. گرچه این مطالعه اثربخشی واکسن را در حضور برنامه فعلی ایمن‌سازی نوزادان و علاوه بر آن برآورد نموده است.

یکی از محدودیت‌های مطالعه، نقص اطلاعات مورد نیاز برای محاسبات بود. تقریباً همه اطلاعات مورد نیاز یا از متون خارجی

- 3- Crook PD, Jones ME, Hall AJ. Mortality of hepatitis B surface antigen-positive blood donors in England and Wales. Int J Epidemiol 2003; 32(1): 118-24.
- 4- Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B

- virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(12): 1356-61.
- 5- Hepatitis B Immunization, Introducing hepatitis B vaccine into national immunization services. Is available at [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www598pdf2001](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www598pdf2001) [cited 2005]
- 6 - Zali MR, Mohammad K, Farhadi S, et al. Epidemiology of hepatitis B in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 1996; 2(2): 290-8.
- 7- Krahn M, Guasparini R, Sherman M, et al. Costs and cost-effectiveness of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *Am J Public Health* 1998; 88(11): 1638-44.
- 8 - Aggarwal R, Ghoshal UC, Naik SR. Assessment of cost-effectiveness of universal hepatitis B immunization in a low-income country with intermediate endemicity using a Markov model. *J Hepatol* 2003; 38(2): 215-22.
- 9- Ross MS. Simulation. 3rd ed. Academic Press. 2002.
- 10- Alfonso M, Martínez-Bravo MT, Torrea JL. Mathematical Models for the Analysis of Hepatitis B and AIDS Epidemics. *Simulation* 2000; 74(4): 219-26.
- 11- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterol* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35-S50.
- 12- Ahn J, Flamm SL. Hepatocellular carcinoma. *Dis Mon* 2004; 50(10): 556-73.
- 13- EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003; 38(4): 533-40.
- ۱۴- فروزان فر مح، محمد ک، مجدزاده سر و همکاران. مدل سازی مبتلایان به عفونت مزمن هپاتیت ب و پیامدهای آن بر امید به زندگی، پایش ۱۳۸۵؛ (۳): ۱۶۳-۱۷۴.
- 15- Amini S, Andalibi S, Mahmoodi M. Anti-HBs response and its protective effect in children and adults receiving Hepatitis B recombinant vaccine in Tehran. *Iran J Med Sci* 2002; 27(3): 101-5.
- ۱۶- فروزان فر مح. بررسی اثربخشی ایمن سازی نوجوانان در مدارس بر بار بیماری هپاتیت ب در ایران. پایان نامه دکترای تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت. ۱۳۸۵.
- ۱۷- ابوالحسنی ف. مدیریت برنامه های تندرستی: رویکرد نظام دار برای ارتقای کارایی برنامه های تندرستی. تهران: انتشارات برای فردا. ۱۳۸۳.
- 18- Mathers CD, Vos T, Lopez AD, et al. National Burden of Disease Studies: A Practical Guide. 2<sup>nd</sup> ed. Global Program on Evidence for Health Policy Geneva: World Health Organization. 2001.
- 19- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, et al. Cost effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford. 1996.
- 20- Adibi P, Rezailashkajani M, Roshandel D, et al. An economic analysis of premarriage prevention of hepatitis B transmission in Iran. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 31.
- 21- Owens D.K. Interpretation of Cost-Effectiveness Analyses. *J Gen Intern Med* 1998; 13(10): 716-7.
- 22- Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A discrete choice analysis. Department of Economics, City University of London. 2003.
- 23- Harris A, Yong K, Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Aust N Z J Public Health* 2001; 25(3): 222-9.
- 24- Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10(8): 751-74.
- 25- Russell LB. Modelling for cost-effectiveness analysis. *Stat Med* 1999; 18(23): 3235-44.
- 26- Meraat Sh, Malekzadeh R, Rezvan H, et al. Hepatitis B in Iran. *Arch Iranian Med* 2000; 3(4) page: 192- 201