● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ششم، شمارهٔ ۲ (پی‌درپی ۲۲)، صفحه ٤٦ الی ٥١، بهار ۱۳۸۳
دریافت: ۸۱/٦/۳۱، پذیرش: ۸۲/٤/۲٦

میزان پاسخدهی مناسب به واکسن هپاتیت B در بیماران HIV مثبت مراجعه کننده به مرکز مشاوره و مراقبت HIV/AIDS استان کرمانشاه

دکتر کامیار اعلائی [1*]، دکتر سیدداوود منصوری [2] دکتر آرش اعلائی [3]

۱- پزشک عمومی مرکز مشاوره کرمانشاه ۲- دانشیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۳- پزشک عمومی دپارتمان ایدز مرکز مسیح دانشوری

سابقه و هدف: یکی ازعفونتهای توأم شایع با عفونت HIV، هپاتیت B می باشد که توسط واکسیناسیون قابل پیشگیری است. میزان اثربخشی دوز روتین واکسن هپاتیت B در جمعیت معمولی بیش از ۹٦٪ می باشد، اما این میزان در گروههای خاص از میزان اثربخشی کمتری برخورداراست.

مواد و روشها: در یک کارآزمایی بالینی خود شاهد ٤۸ بیمارHIV مثبت دارای سرولوژی منفی Hbs Ag, Anti Hbs-Ab، تحت واکسیناسیون هپاتیت B (۰، ۱و٦ ماه) قرارگرفتند و۲ ماه پس ازتجویز آخرین دوز واکسن، Anti-HbsAb مجدداً به روش Elisa بررسی شد. وضعیت ایمنی سلولی توسط فلوسیتومتری مورد ارزیابی قرارگرفت.

یافته‌ها: تنها ۱٤مورد(۲۹/۱٪) ازبیماران HIV مثبت، سرولوژی مثبت از نظر Anti-HbsAb پیداکردند(۱۱مرد و۳ زن). از این تعداد ٤ مورد (۲۸/٦٪) در گروه سنی بالای ٤۰ سال بودند و از ۳٤ بیمارHIV مثبت که به واکسن هپاتیت B پاسخ نداده بودند، ۱۰مورد (۲۹/٤٪) بالای ٤۰ سال بودند. میانگین تعداد لنفوسیتهای CD_4+T دار در گروه پاسخ داده به واکسن ۳٥۲/٥ و در گروه بدون پاسخ،۲۸۳/۹ بود. دو مورد(۱۷/٦٪) از ۱۷ بیمار HIV مثبت با CD_4+T<۲۰۰ و ٦ مورد (۳۱/٥٪) از ۱۹ بیمارHIV مثبت با ٥۰۰ >CD_4>200 و۳ مورد (٤۲/۸٪) از۷ بیمار HIV مثبت واکسینه شده با ٥۰۰ <CD_4 به واکسن هپاتیت B پاسخ دادند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه واکسیناسیون هپاتیت B بهتر است درمرحله مقدماتی آلودگی به ویروس HIV تجویز گردد و دوز روتین واکسن جهت ایجاد مصونیت زائی از کارآیی لازم برخوردار نمی باشد بنابراین مطالعات بیشتری جهت بررسی تجویز دوز دو برابر یا تکرار دوز روتین یا افزایش دفعات تجویز واکسن هپاتیت B در این گروه در معرض خطر مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: ***HIV/AIDS، واکسن هپاتیت B، لنفوسیتهای CD_4+T دار.***

مقدمه

هپاتیت B ویروسی با وجود آنکه به عنوان یک عفونت فرصت طلب شایع در بیماران HIV مثبت به حساب نمی آید اما از همان راهی منتقل می شود که ویروسHIV انتقال می یابد(۱). بنابراین عفونت هپاتیت B و HIV در بیماران غالبا بطور توأم یافت می شوند(۲). اغلب موارد جدید مبتلا به هپاتیت B منتقله از راه خون درکشورهای توسعه یافته غربی مربوط به اعتیاد تزریقی است که یکی از راههای عمده انتقال ایدز می باشد(۳). شایعترین عامل ویروسی قابل پیشگیری درگیری کبد، هپاتیت B می باشد(۴). خطر بروز هپاتیت B مزمن از میزان ۵٪ در بیماران دارای سیستم ایمنی سالم به بیش از ۲۰٪ در بیماران HIV مثبت افزایش می یابد این وضعیت در صورتی است که ابتلا به HIV بر هپاتیت B مقدم باشد (۵)، در واقع فرد HIV مثبت اگر به ویروس هپاتیت B مبتلا شود

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.2.10.2]

خطر مزمن شدن آن حدود ۴ برابر افزایش می یابد. ولی این میزان در صورتیکه فرد پیش از ابتلا به HIV به عفونتHBV مبتلا شده باشد تغییری پیدا نمی کند(۶و۵). این مسئله اهمیت پیشگیری از هپاتیت B در بیماران HIV مثبت را گوشزد می کند. از سوی دیگر بروز هپاتیت D در معتادین تزریقی بیش از ۷۰٪ می باشد که اغلب این افراد مبتلا به عفونت HIV توأم بودند(۸و۷). با پیشگیری از هپاتیت B می توان از بروز هپاتیت D نیز جلوگیری نمود. بیماران مبتلا به عفونت توأم HBV وHIV شانس بیشتری جهت ابتلا به HGV دارند در صورتیکه این خطر در بیماران مبتلا به عفونت توأم HIV وHCV افزایش پیدا نمی کند(۹). عفونتHBV در بیماران HIV مثبت با خطر بیشتری از ابتلا به سیروز و پیشرفت هپاتوما همراه است(۱۰).

با توجه به خطر انتقال هپاتیت B از راههای مختلف، تعجب آور به نظر نمی آید که حدود ۹۵٪ از بیماران مبتلا به AIDS مارکرهای سرولوژیک دال بر عفونت قبلی هپاتیت B (Anti-Hbs یا Anti-Hbc مثبت) دارند و بیش از۱۰-۱۵٪ ناقل مزمن (HbsAg مثبت) می باشند(۱۲و۱۱). از سوی دیگر پاسخ به درمان بیماران مبتلا به عفونت توأم هپاتیت B و HIV یک پنجم موارد تحت درمان می باشد(۱۳).

خوشبختانه بیش از یک دهه است که واکسن مؤثر بر علیه هپاتیت B شناخته شده است(۱۴و۱۳). برای بالغین سالم دوز مؤثر 10µg (ریکامبیواکس)یا۲۰µg (Energerix) به صورت داخل عضلانی در سه دوز جداگانه (۰، ۱و ۶ ماه) میباشد. معیار محافظت سرمی تیتر Anti-Hbs بیشتر از۱۰ mlu/ml میباشد که در قریب به ۹۶٪ افراد واکسینه ایجاد می گردد. اما این میزان اثربخشی در بیماران بیشتر از ۴۰سال، مبتلا به مرحله انتهائی بیماری کلیه، سیروز غیرقابل برگشت (decompensated) و پس از پیوند کبد کمتر می باشد بنابراین توصیه می شود که برای این گروه خاص واکسن با دوز بالاتر (40 µg) یا بصورت تزریق داخل جلدی و بوستر اضافی تلقیح گردد(۱۵).

این امر در بیماران آلوده به عفونت HIV نیز صادق است. به طوری که میزان اثر بخشی واکسن هپاتیت B در بیماران آلوده به عفونت HIV حدود ۴۱٪ می باشد. زیرا ارتباط مشخصی بین افزایش سطح سلولهای لنفوسیت دارای HLA DR,CD38, CD4 و عدم پاسخدهی به واکسن هپاتیت B وجود دارد(۱۶). بطوریکه میزان اثر بخشی دوز روتین واکسن هپاتیت B حتی در بیماران آلوده به عفونت HIV که تحت درمان HAART هستند به طور متوسط ۵۵٪ بوده که این میزان در بیماران با 500>CD4>200، ۳۳٪ و در بیماران با CD4<500، ۸۷/۵٪ است. هرچند میزان پاسخدهی بعد از واکسیناسیون مجدد (۳ دوز به فواصل یکماه) در بیمارانی که به واکسن پاسخ نداده اند حدود۹۰٪ است اما تنها ۵۸٪ از این افراد یکسال پس از واکسیناسیون دارای تیترHBs Ab مناسب خواهند بود(۱۸و۱۷).

با توجه به اهمیت استفاده از واکسن هپاتیت B در گروههای در معرض خطر (ازجمله بیماران HIV مثبت) برآن شدیم که میزان تأثیر تلقیح واکسن هپاتیت B با دوز روتین (Recombivax HB,10µgimx3) توصیه شده در بیماران HIV مثبت را (۱۹) در ایجاد پاسخ ایمنی مناسب جهت پیشگیری از هپاتیت B بررسی نمائیم و ارتباط آن با متغیرهائی چون سن، جنس، سابقه اعتیاد تزریقی و شدت سرکوب ایمنی وابسته به سلولهای لنفوسیت Thelper را مورد تجزیه وتحلیل قراردهیم.

مواد و روشها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی خود شاهد۴۸ بیمارHIV مثبت که سرولوژی آنها از نظر وجود HIVAb توسط Western Blot,Elisal,II تائید شده بود قبل و پس از تجویز واکسن هپاتیت B مورد ارزیابی قرار گرفتند. بعلت محدودیت کل موارد HIV مثبت شناسایی شده که فاقد هرگونه آلودگی به عفونت HBV باشند و تا پایان مطالعه نیز همکاری نمایند، حجم نمونه، کل موارد موجود بود. سرولوژی همه بیماران قبل از تجویز واکسن هپاتیت B از نظر وجود Anti-HbsAb و HbsAg منفی بوده و هیچ یک سابقه دریافت واکسن هپاتیت B نداشتند زیرا فرد HIV مثبت در صورت واکسینه شدن، سرولوژی مثبت، برای HBs-Ag پیدا نخواهد کرد(۲۰). به کلیه بیماران ۳ دوز جداگانه واکسن هپاتیت B (به میزان 10µgimx3, ازواکسن Recombivax HB,) در فواصل ۰، ۱ و۶ ماه تلقیح شد و ۲ماه پس از تجویز آخرین دوز واکسن سرولوژی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.2.10.2]

تمامی ۴۸ بیمار جهت بررسی میزان پاسخدهی به واکسن، مورد ارزیابی مجدد از نظر وجود Anti-Hbs Ab با معیار مثبت بالاتر از 10mlu/ml که ملاک اصلی مطالعه میباشد قرار گرفتند.۴۳ مورد از این بیماران تحت فلوسیتومتری جهت بررسی لنفوسیتهای CD_4 T دار به عنوان شاخص وضعیت ایمنی قرار گرفتند. ملاک توصیف داده ها شاخصهای عددی بود و از جداول دو بعدی جهت ارائه همبستگی یا توزیع داده ها برحسب متغیرهای مربوطه استفاده گردید. داده ها با استفاده آزمون t-test و paired مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

براساس نتایج بدست آمده تنها ۱۴مورد (۲۹/۱٪) از ۴۸ بیمار HIV مثبت پس از تجویز واکسن هپاتیت B دارای سرولوژی مثبت از نظر Anti-Hbs شدند. از این تعداد ۱۱ مورد مرد (۷۸/۶٪) و ۳ مورد زن (۲۱/۴٪) بودند که تنها مردان دارای اعتیاد تزریقی بودند. ۳۴ مورد دیگر HIV مثبت واکسینه شده (۷۰/۹٪) مشابه قبل از تجویز واکسن دارای سرولوژی منفی از نظر Anti-Hbs بودند که از این تعداد ۳۰ نفر مرد(۸۵/۳٪) و ۴ نفر زن (۱۴/۷٪) بودند. تمامی مردان و ۲ مورد از زنان سابقه اعتیاد تزریقی داشتند.

از ۱۴ بیمارHIV مثبت پاسخ داده به واکسن هپاتیت B، ۴ مورد (۲۸/۶٪) درگروه سنی بالاتر از ۴۰ سال بودند. از ۳۴ بیمار HIV مثبت که به واکسن هپاتیت B پاسخ نداده بودند، ۱۰مورد (۲۹/۴٪) در گروه سنی بالاتر از ۴۰ سال قرار داشتند($p<۰/۰۵$). بررسی وضعیت ایمنی سلولی توسط فلوسیتومتری لنفوسیتهای CD_4+ T دار بر روی ۴۳ مورد از ۴۸ بیمار HIV مثبت واکسینه شده انجام پذیرفت (۱۲مورد از ۱۴ بیمار دارای Anti-Hbs Ab و ۳۱ مورد از ۳۴ بیمار دارای Anti-Hbs Ab منفی بودند). میانگین تعداد لنفوسیتهای CD4+ T دار در گروه پاسخ داده به واکسن هپاتیت B، ۳۵۲/۵، و در گروه پاسخ نداده به واکسن هپاتیت B، ۲۸۳/۹ بود. ۳مورد (۱۷/۶٪) از ۱۷ بیمارHIV مثبت CD4<200 و ۶ مورد (۳۱/۵٪) از ۱۹ بیمار HIV مثبت با 500> CD4>200 و ۳ مورد(۴۲/۸٪) از ۷ بیمار HIV مثبت واکسینه شده با CD4 >500 به واکسن هپاتیت B پاسخ دادند($p<۰/۰۵$).

بحث

براساس این مطالعه میزان پاسخ دهی بیماران HIV مثبت به واکسن هپاتیت B ۲۹/۱٪ می باشد. این میزان حدود یک سوم میزان پاسخ دهی افراد جامعه به واکسن هپاتیت B (۹۶٪) می باشد (۱۵). میزان پاسخ دهی بیماران HIV مثبت به واکسن هپاتیت B ضعیف است(۲۱). میزان عدم پاسخ دهی دربیماران دارای سیستم ایمنی سالم ۲/۵٪–۵٪ می باشد. این درحالی است که این میزان در بیماران HIV مثبت در مطالعات مشابه بیش از ۴۰٪ می باشد(۲۲) و در مورد واکسنهای مشتق از پلاسما (Plasma-drived) این میزان ۵۰٪ است(۲۳).

بنابراین میزان عدم پاسخ دهی در بیماران مورد مطالعه ما (۷۰/۹٪) بیشتر از مطالعات دیگر می باشد(۲۵و۲۴). با توجه به اینکه تمامی مردان دارای سابقه اعتیاد تزریقی بودند، شاید یکی از علل کمتر بودن میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در بیماران HIV مثبت مورد مطالعه ما (۲۹/۱٪) در مقایسه با مطالعات مشابه شیوع بالای اعتیاد تزریقی باشد که منجر به تشدید عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B می گردد.

با توجه به نتایج بین جنسیت و میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B رابطه آماری معنی داری وجود ندارد.(۷۸/۶٪ از بیماران پاسخ دهنده به واکسن هپاتیت B و ۸۵/۳٪ از بیماران فاقد پاسخ به واکسن مرد بودند).

بین گروه سنی وعدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B ارتباط معنی داری وجود ندارد و شانس عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در گروه سنی بالاتر از ۴۰سال (۷۱/۵٪) با کمتر از ۴۰ سال (۷۰/۶٪) تقریباً یکسان است. این نتیجه مخالف نتایج بدست آمده دیگر می باشد که شانس عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B درگروه سنی بالاتر از۴۰ سال را کمتر می دانند(۱۵). بنابراین ابتلاء به عفونت HIV فاکتور مهمتری جهت عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در مقایسه با بالابودن سن (بالاتراز ۴۰ سال) می باشد که جهت اثبات این مطلب باید مطالعه مشابهی دربیماران HIV مثبت فاقد اعتیاد تزریقی صورت گیرد. براساس فلوسیتومتری بعمل آمده بر روی لنفوسیتهایCD4+T دار بیماران HIV مثبت واکسینه شده، میانگین تعداد لنفوسیتهایCD4+ T دار درگروه پاسخ

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.2.10.2]

داده (۳۵۲/۵) بالاتر از گروه بدون پاسخ(۲۸۳/۹) به واکسن هپاتیت بود. بنابراین شانس عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B به طور متوسط در بیماران HIV مثبت با لنفوسیتهای Tو +CD4 دار کمتر از ۳۰۰/ml بیشتر است. این نتیجه مشابه نتایج بدست آمده از مطالعات مشابه می باشدکه میزان پاسخ دهی آنتی بادی به HbsAg را وابسته به میزان سلولهای لنفوسیت Tو+CD4 دار می داند(۲۱). از سوی دیگر شانس عدم پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در مراحل مختلف عفونت HIV متفاوت است بطوریکه این میزان در مرحله ایدز(CD4 <200) ۱۷/۶٪ و در مرحله بینابینی (200<CD4 <500)۳۱/۵٪ و در مرحله آلودگی به ویروس HIV (CD4>500)، ۴۲/۸٪ می باشد.

بنابراین بین مرحله عفونت با HIV و میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B رابطه معنی دار آماری وجود دارد و احتمال پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در مراحل اولیه آلودگی بیشتر است، بدین سبب بهتر است افراد HIV مثبت را هرچه سریعتر و در مراحل ابتدائی آلودگی واکسینه نمود و بیماران مرحله ایدز شانس کمتری برای پاسخ دهی به واکسن های مختلف دارند(۲۶و۱۶) و متاسفانه هنوز مشخص نشده است که آیا این میزان پاسخ دهی با تکرار واکسیناسیون و افزایش دوز یا افزایش تعداد دفعات تزریق واکسن تغییر می یابد(۴).

با توجه به نتایج بدست آمده پیشنهاد می شود:

۱) بررسی تأثیر واکسن هپاتیت B با دوز دو برابر در ایجاد پاسخ ایمنی مناسب در بیماران HIV مثبت

۲) مقایسه میزان تأثیر واکسن هپاتیت B با دوز روتین در دوگروه معتاد تزریقی با و بدون عفونت HIV

۳) مقایسه میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در سه گروه HIV مثبت فاقد پاسخ به واکسیناسیون روتین قبلی، یکی با دوز دو برابر، گروه دوم با تکرار دوز روتین و گروه آخر با اضافه کردن یک دوز به سه دوز روتین قبلی

۴) مقایسه میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در گروههای مختلف آلوده به عفونت HIV

۵) بررسی تأثیر واکسیناسیون هپاتیت B در تشدید سرکوب سیستم ایمنی و افزایش تکثیر عفونت HIV

۶) بررسی میزان پاسخ دهی به واکسن هپاتیت B در بیماران HIV مثبت تحت درمان با HAART که وضعیت ایمنی آنها به سطح قابل قبولی (CD4+>500) رسیده است

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات بیدریغ ریاست محترم دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه جناب آقای دکتر سعیدی، معاونت محترم بهداشتی جناب آقای دکتر وزیری و مدیر گروه محترم بیماریهای عفونی سرکار خانم دکتر نامداری کمال تشکر را دارم.

****

References

1. Centers for disease control and prevention: Public health service interagency guidelines for screening donors of blood, plasma ,organs, tissues ,and semen for evidence of hepatitis B, Morb Mortal Wkly Rep 1991; 40: 1-11.

2. Kelen GD, Green GB,Purcell RH, Chan DW, Qaqish BF, Sivertson KT, Quinn TC. Hepatitis B and hepatitis C in emergency department patient. N Eng J Med 1992; 326: 1399.

3. Bisceglie AMD. Viral Hepatitis, AIDS therapy. Church Livin 1999; 42: 517,23.

4. Dieterich DT, Poles MA. Hepatic and hepatobiliary disease. AIDS therapy Church Livin OM 1999; 59: 766-76.

5. Hadler SC, Judson FN, Omaclley PM, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus. J Infect Dis 1991; 63: 454.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.2.10.2]

6. Bodsworth N, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on development of the hepatitis B virus carrier state. J Infect Dis 1991; 163:1138-40.

7. Buti M, Esteban R, Espanol MT, Malagelada A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on cell-mediated immunity in chronic hepatitis D. J Infect Dis 1991; 163: 1351-3.

8. Lettau LA, Mccarthy JG, Smith MH, et al. Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B virus in parenteral drug abusers and their contacts. N Engl J Med 1987; 3(7): 1256.

9. Hadler SC, Morse LJ, Ukena T, et al. Discrepancy between biochemical and virological responses to interferon in chronic hepatitis C. Lancet 1993; 342:1208.

10. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lorilot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology 1999; 29: 1306-10.

11. Gordon SC, Reddy KR, Gould EE, et al. The spectrum of liver disease in the acquired immunodeficiency syndrome. J Hepatol 1986, 2:475.

12. Lebovics ED, Workin BM, Heier SK, Rosenthal WS. The hepatobiliary manifestations of human immunodeficiency virus infection. Am J Gastroentrol 1988; 83:1.

13. Wong DKH, Yim C, Naylor CD, et al. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B, randomized trial in a predominantly homosexual male population. Gastroenterology 1995; 108:165.

14. Anonymous: Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. MMWR 1991; 40 :RR-13.

15. Keeffe E. Hepatitis A virus and hepatitis B virus vaccination in patients with chronic liver disease. Clin Prespect Gastroenterol 1999; 2: 342-7.

16. Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high risk uninfected adolescents in the reaching for Excellence in adolescent care and health (REACH) cohort. J Adolesc Health 200; 29(3 Suppl): 123-9.

17. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmith M P, Meyer P, Libbrecht E, Wendeling MJ, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti HBs response rate in HIV infected patients. Effects on HIV-1 viral load.Vaccine 2000; 18 (13):1161-5.

18. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. [Journal Article] Gastroenterology 2002; 123(6):1812-22.

19. Centers for disease control and prevention: Public health service interagency guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus 1997; 46: 28.

20. Mitchell DH, Sorrell TC, McDonald PJ. HIV infection control in medical practice. Managing HIV, Aus M Pub Com Limit 1997; 7:153.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.2.10.2]

21. Milich DR, Louie RE, Chisari FV. Genetic regulation of the immune response to HBs Ag T cell proliferation response and cellular interaction. J Immunol 1993; 134:1292.

22. TayaI SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. AIDS 1994; 8: 558.

23. Odaka N, Elder L, Cohn S, et al. Comparative immunogenicity of plasma and recombinant hepatitis B virus vaccines in homosexual men. JAMA 1988; 260: 3635.

24. Mcdonald JA, Harris S, Waters JA, Thomas HC. Diminished responsiveness of male homosexual chronic hepatitis B virus carriers with HIV antibodies to recombinant alpha interferon. Hepatology 1987; 7: 719-23.

25. Hoegsberg B, Abulatia O, Sedlis A, Feldman J, DesJalais D, Landesman S, Minkoff H. STDs & HIV among women with PID. Am J Obest Gynecol 1990; 63: 1135-9.

26. Recommendation of the immunization practices advisory committee pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989; 34:64-76.

* آدرس نویسنده مسئول: کرمانشاه، میدان رفعتیه، مرکز مشاوره بیماریهای رفتاری،تلفن:۰۸۳۱-۷۲۴۵۸۳۸.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.2.10.2]