



ہیاتیت C

ویژہ پزشکان و متخصصان

مؤلفان

دکتر سید مؤید علویان

دکتر مہرداد نورانی پور

این کتاب به صورت PDF روی سایت اطلاع رسانی
www.hep.ir قرار گرفته است و استفاده و تکثیر آن
بلامانع می باشد.

ISBN: 978-600-91017-0-2

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۱۰۱۷-۰-۲

سرشناسه: علویان، مؤید، ۱۳۴۱ -

عنوان و نام پدیدآور: هیاتیت C، ویژه پزشکان و متخصصان / مولفان مؤید
علویان، مهرداد نورانی پور؛ ویرایش مینا میناپور.

مشخصات نشر: تهران: اردوان: آفرنگ، ۱۳۸۸.

مشخصات ظاهری: ۶۴ص:، مصور، جدول، نمودار.

شابک: 978-600-91017-0-2

وضعیت فهرست نویسی: فیا

یادداشت: کتابنامه.

یادداشت: واژه نامه.

موضوع: هیاتیت ث

شناسه افزوده: نورانی پور، مهرداد، ۱۳۵۴-

شناسه افزوده: میناپور، مینا، ۱۳۵۰-

رده بندی کنگره: ۱۳۸۸ع۸۳/۵۲۳RC ۸۴۸/

رده بندی دیویی: ۶۱۶/۳۶۲۳

شماره کتابشناسی ملی: ۱۶۹۴۰۲۷

هیاتیت C، ویژه پزشکان و متخصصان

نشر اردوان

نشر آفرنگ

دکتر سیدمؤید علویان و دکتر مهرداد نورانی پور

مینا میناپور

راحله عقیلی

آفرنگ

طرح و رنگ

هاشمی

دانشور

اول - بهار ۸۸

۱۰۰۰ نسخه

نام کتاب:

ناشر:

ناشر همکار:

تألیف:

ویرایش:

صفحه آرایشی:

طرح روی جلد:

لیتوگرافی:

چاپ:

صحافی:

نوبت چاپ:

تیراژ:

تهران، میدان انقلاب، ابتدای خیابان آزادی، خیابان جمالزاده جنوبی، کوچه وزیری، شماره ۱۹

تلفن: ۶۶ ۵۶ ۹۹ ۱۲-۶۶ ۵۶ ۹۹ ۳۷



مقدمه (۴-۱)

ویروس هپاتیت C (HCV)، یکی از ۶ ویروس شایع هپاتیت‌های ویروسی (A، B، C، D، E و G) است که تا سالهای اخیر به نام هپاتیت «Non A, Non B» خوانده می‌شد. خطرناک‌ترین عارضه تزریق خون، ابتلا به هپاتیت ویروسی است. بانکهای خون در سراسر دنیا، از شروع استفاده از خون و فرآورده‌های آن برای نجات جان بیماران، تلاشی مضاعف در جهت سالم‌سازی خون و فرآورده‌های آن به عمل آورده‌اند. پس از سال ۱۹۷۰، که خونهای اهدایی از نظر HBV* کنترل شدند، و همچنین از زمان تغییر اهداکنندگان حرفه‌ای خون به اهداکنندگان داوطلب، هپاتیت پس از انتقال خون از ۳۰٪ به ۱۰٪ کاهش یافت و از سال ۱۹۹۰ که خونهای اهدایی از نظر HCV* کنترل شدند نیز خطر ابتلا به هپاتیت وابسته به انتقال خون به حدود ۳ در ۱۰ هزار واحد خون تزریق شده تقلیل پیدا کرد. ولی هنوز هم شایعترین عامل هپاتیت «Non A, Non B» به دنبال تزریق خون آلوده به HCV است (۵). ۲۰۰-۱۷۰ میلیون نفر در جهان به ویروس هپاتیت C آلوده‌اند. شیوع HCV در افرادی نظیر معتادان تزریقی و بیماران هموفیلی حدود ۹۰٪، در افرادی که قبل از سال ۱۹۹۲ خون دریافت کرده‌اند، حدود ۱۰٪ و در سایر افراد، نظیر همسران افراد آلوده به HCV یا کارکنان بهداشتی که با سوزن آلوده تماس داشته‌اند، حدود ۲ تا ۵٪ است (۲). در کشورهای مختلف جهان، شیوع آلودگی به این ویروس در بیماران همودیالیز ۴ تا ۵۹٪ است (۲). با اخذ شرح حال و پرسش مناسب از بیمار، در ۹۰٪ موارد می‌توان عوامل خطر انتقال را تعیین کرد. هر بیماری که قبل از سال ۱۹۸۷ فرآورده‌های خونی دریافت کرده است و همچنین تمام بیماران معتاد تزریقی، باید از نظر ابتلا به این ویروس بررسی شوند (۴). در حال حاضر در آمریکا این بیماری به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی و یکی از مهمترین علل شناخته شده بیماری مزمن کبد و اولین علت نیاز به پیوند کبد مطرح است. در برآوردهای اخیر، سالیانه حدود ۳۰,۰۰۰ عفونت جدید به وقوع می‌پیوندد که فقط ۱۰ تا ۳۰٪ آنها تشخیص داده می‌شوند. در کل، آلودگی جمعیت آمریکا به این ویروس، ۱ تا ۲٪ است (حدود ۳/۹ میلیون نفر) و سالیانه ۱۰,۰۰۰-۸,۰۰۰ نفر در سال در اثر این بیماری جان می‌سپارند و در دنیای غرب، شایعترین علل بیماری کبدی مزمن، سیروز و سرطان سلول کبدی می‌باشند (۶).

* HBV: Hepatitis B Virus

* * HCV: Hepatitis C Virus



هیپاتیت C

بزرگترین مشکل و متخصصان

راه اصلی انتقال این ویروس تماس با خون و فرآورده‌های خونی آلوده است. تزریق خون آلوده، اعتیاد تزریقی، تماس جنسی خارج از چارچوب خانواده و استفاده از وسایل شخصی آلوده مثل تیغ، از علل مهم ابتلا به این بیماری می‌باشند. بسیاری از بیماران آلوده بدون علامتند و فقط هنگامی که پس از اهدای خون آزمایش‌های کبدی انجام می‌گیرد یا ارزیابی‌های متداول برای سایر مشکلات انجام می‌پذیرد، شناخته می‌شوند. ویروس هیپاتیت C به آسانی توسط دفاع ایمنی میزبان پاک نمی‌شود؛ بنابراین تداوم عفونت حداقل در ۷۰٪ و شاید در ۸۵٪ بیماران دچار عفونت حاد هیپاتیت C رخ می‌دهد و هیپاتیت C مزمن می‌تواند به صورت تدریجی و به‌آهستگی پیشرفت کند و منجر به سیروز و نارسایی کبد پس از سالیان متوالی شود.

ویروس هیپاتیت C به وسیله تکنیک‌های بیولوژی مولکولی در سال ۱۹۹۸ شناخته شد. این ویروس جزو خانواده فلاوی ویروس‌ها است * . ژنوم HCV، که یک مولکول RNA است، به علت جهش‌هایی که در طی تکثیر ویروس رخ می‌دهد، هتروژنوسیتی * * زیادی از خود نشان می‌دهد (ایجاد شبه‌گونه) * * * و احتمالاً وجود این تغییرات علت تداوم عفونت است.

در حال حاضر، برعکس هیپاتیت‌های A و B، واکنش مؤثری برای پیشگیری از هیپاتیت C وجود ندارد و در پیشگیری پس از تماس، ایمونوگلوبولین مؤثر نیست و تنها درمان مفید، قابل دسترسی و استاندارد یعنی اینترفرون آلفا (α -INF) گران است و تحمل آن به آسانی نیست و پاسخ درمانی نیز محدود می‌باشد.

در حال حاضر، درمان استاندارد هیپاتیت C مزمن، تزریق اینترفرون Pegylated یک بار در هفته به علاوه ریبویرین است. بیماران دچار هیپاتیت C باید از اهدای خون، عضو، بافت یا منی امتناع ورزند، در تماس‌های جنسی، بالاخص در تماس‌های جنسی متعدد، از کاندوم لاتکس استفاده کنند و معتادان تزریقی به طور مرتب سرنگ‌ها را تعویض نمایند. پیشگیری از ابتلای به این بیماری صرفاً از طریق غربالگری محصولات خونی، بالا بردن سطح آگاهی مردم و اجتناب از رفتارهای پرخطر ممکن است ^(۱). از آنجا که مطالعات بسیار زیادی در مورد این ویروس و عواقب آن در بدن انسان و درمان‌های جدید در حال انجام می‌باشند، مؤلفان جهت تعیین یک استراتژی تشخیصی-درمانی برای HCV اقدام به نگارش متن حاضر نمودند.

-
- * Flavivirus
 - * * Heterogeneity
 - * * * Quasispecies



اپیدمیولوژی

وضعیت بیماری در جهان

شیوع جهانی عفونت HCV، ۲/۲ تا ۳٪ تخمین زده می شود، یعنی حدود ۱۳۰ تا ۱۷۰ میلیون نفر در جهان، HCV-مثبت می باشند (شکل ۱) (۴ و ۷). با توجه به این که اطلاعات مربوط به شیوع این بیماری در بسیاری از کشورها موجود نیست، این تخمین بر اساس متوسط میزان شیوع در مناطق مختلف و نه در تک تک کشورها صورت گرفته است (۷ و ۸). محدوده تخمین های شیوع در نواحی مختلف، از کمتر از ۱٪ در شمال اروپا تا بیش از ۲۲/۹٪ در شمال آفریقا است. کمترین شیوع (۰/۱٪-۰/۰۱٪) از بریتانیا* و کشورهای اسکاندیناوی** و بیشترین شیوع از مصر گزارش شده است (۹، ۱۰). حدود ۲۷٪ از موارد سیروز و ۲۵٪ از موارد کارسینوم هیپاتوسلولر (HCC) در جهان در مبتلایان به عفونت HCV رخ می دهد (۱۱).



شکل ۱: شیوع تخمینی HCV در مناطق مختلف جهان (۷)

تفاوت های جغرافیایی و سنی در الگوهای عفونت HCV مشاهده می شود (۱۲). به عنوان مثال، کشورهای بسیار متفاوت آمریکا، استرالیا، ترکیه، اسپانیا، ایتالیا و ژاپن در یک منطقه جغرافیایی مشابه از نظر شیوع متوسط عفونت HCV (۱ تا ۱/۹٪) قرار می گیرند، ولی از نظر شیوع سنی الگوهای متفاوتی دارند (شکل ۲ الف).

در آمریکا بیشترین شیوع در افراد ۴۹-۳۰ ساله است که دوسوم تمام عفونت ها را شامل می شوند و در افراد زیر ۲۰ سال و بالای ۵۰ سال شیوع کمتر از میانگین است (۱۳ و ۱۴). این الگو نشان می دهد که بیشتر موارد انتقال HCV در ۴۰-۲۰ سال گذشته و بین بزرگسالان جوان اتفاق افتاده است. این الگو مشابه الگویی است که در استرالیا مشاهده می شود (۱۵). در آمریکا (۱۶ و ۱۷)، استرالیا (۱۸) و کشورهای غرب و شمال اروپا (۱۹ و ۲۰)، با اپیدمیولوژی HCV

* United Kingdom

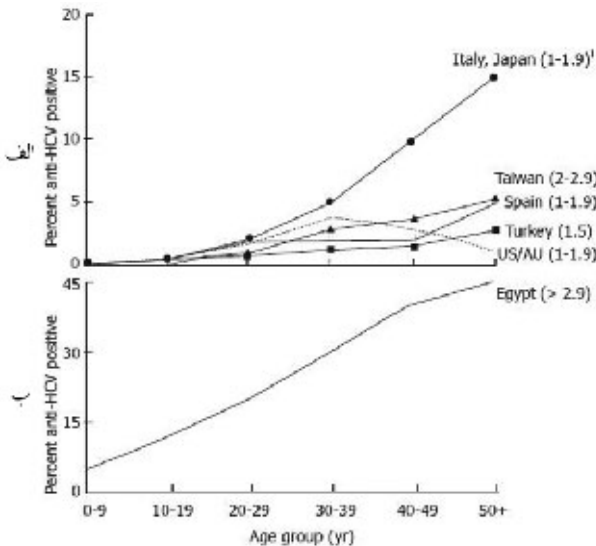
** Scandinavia



مشابه، بیشترین تفاوت در شیوع، میان افراد مواجه با عوامل خطر برای ابتلای به عفونت HCV به چشم می‌خورد. در مقابل، شیوع عفونت HCV در ترکیه، اسپانیا، ایتالیا، ژاپن و چین همگام با افزایش سن بیشتر می‌شود (شکل ۲ الف).

در کشورهای مذکور، افراد مسن‌تر از ۵۰ سال بیشترین موارد مبتلا به عفونت را دارند که نشان‌دهنده آن است که در گذشته دور حدود ۵۰-۴۰ سال پیش، خطر ابتلا به عفونت HCV بالاتر بوده است. در خیلی از کشورها با این الگو، بیشترین گوناگونی در شیوع جغرافیایی است. مثلاً در ایتالیا، ژاپن و چین مناطقی از کشور، هیپراندمیک می‌باشند که افراد مسن در این نواحی شیوعی ۲۰ برابر شیوع متوسط و ۲-۱/۵ برابر شیوع بیماری در افراد مسن نواحی دیگر کشور را نشان می‌دهند (۲۹-۳۱).

بالاترین شیوع HCV در جهان در کشور مصر است. در این کشور شیوع عفونت همگام با سن افزایش می‌یابد و در تمامی گروه‌های سنی شیوع عفونت بالا است (شکل ۲ ب) (۳۰، ۱۱).



شکل ۲: شیوع سنی ویروس هیأتیت C در تعدادی از کشورهای مختلف. * اعداد داخل پرانتز متوسط شیوع را در منطقه‌ای از جهان نشان می‌دهند که کشور مربوط در آنجا قرار دارد (به شکل ۱ نگاه کنید).



این الگو نشان می‌دهد که در گذشته دور، خطر ابتلا به عفونت بالا بوده و مدتها ادامه یافته است، گرچه متوسط شیوع کلی در نواحی مختلف کشور تفاوت دارد (۳۱،۱۱).

تعیین میزان بروز عفونت HCV (میزان موارد جدید ابتلا به عفونت) مشکل است؛ چرا که بیشتر عفونتهای حاد بی علامتند، آزمایشهای موجود موارد حاد را از مزمن یا بهبود یافته تشخیص نمی‌دهند و همچنین بیشتر کشورها به طور ساختاریافته اطلاعات درباره موارد حاد بیماری را جمع‌آوری نمی‌کنند. حتی در کشورهای دارای نظام مراقبت استوار و پرسابقه، سیستمهای گزارش بیماری حاد، میزان بروز عفونت HCV را کمتر از واقعیت تخمین می‌زنند (۳۲-۳۴). در چندین کشور از مدل‌های ریاضی برای استنتاج روند* بروز استفاده می‌شود و اساس کار بر این فرض استوار است که شیوع سنی در حال حاضر بیانگر خطر تجمعی** * ابتلا به عفونت است.

در ایالات متحده، روند بروز عفونت HCV با استفاده از موارد گزارش شده از بیماری حاد (۳۵) و شیوع سنی، در یک مطالعه مقطعی ملی (۷) مدل‌سازی شد. این مدل افزایش زیادی را در بروز موارد جدید ابتلا به عفونت HCV از اواخر دهه ۱۹۶۰ تا اوایل دهه ۱۹۸۰ نشان می‌دهد (۳۶). میزان بروز سالیانه قبل از سال ۱۹۶۵ کم (۱۸ در ۱۰۰ هزار) تخمین زده می‌شود، تا سال ۱۹۸۰ به طور ثابت افزایش می‌یابد و از آن به بعد تا سال ۱۹۸۹ بالا (۱۳۰ در ۱۰۰ هزار) می‌ماند، که معادل ۲۴۰ هزار مورد عفونت در سال در دهه ۱۹۸۰ است. از ۱۹۸۹ به بعد، میزان بروز موارد گزارش شده هپاتیت C بیش از ۸۰٪ کاهش یافته است (۶) که مطابق این یافته است که شیوع سرمی*** عفونت بین سالهای ۱۹۸۸ و ۲۰۰۲ بدون تغییر بوده است (۱۴). میزان موارد جدید عفونت HCV در ایتالیا هم بنابر موارد جدید گزارش شده از بیماری حاد، در دهه ۱۹۹۰ کاهش یافته است (۳۴).

در هر دو کشور آمریکا و ایتالیا، بیشتر موارد جدید ابتلا به عفونت در بزرگسالان جوان (۳۵-۳۰ ساله) مشاهده می‌شود (۶، ۳۷). یک مدل بار**** HCV در فرانسه که با به‌کارگیری میزان مرگ‌ومیر به علت کارسینوم هپاتوسلولر و همچنین مطالعات مقطعی شیوع سرمی برای تخمین میزان بروز در گذشته طرح شد، نشان می‌دهد که در این کشور روندی مشابه ایالات متحده وجود دارد؛ بدین ترتیب که میزان بروز در دهه ۱۹۸۰ افزایش

-
- * Trend
 - ** Cumulative Risk
 - *** Seroprevalence
 - **** Burden



داشته است (۳۸). در حالی که یک رویکرد دیگر به طراحی مدل بار بیماری در استرالیا، افزایش ثابتی را در تعداد موارد جدید عفونت HCV در آن کشور از سال ۱۹۶۱ تا ۲۰۰۱ نشان می‌دهد (۱۵).

چندین کشور دیگر، میزان بروز عفونت HCV را با تعیین میزان Seroconversion در افراد HCV-منفی به صورت کوهورت اندازه‌گیری کرده‌اند. مطالعات کوهورت در مناطق هیپراندیمیک در تایوان و ژاپن، میزان بروز عفونت HCV را به ترتیب ۱۱۰ در ۱۰ هزار و ۳۶-۲۳ در ۱۰ هزار نفر کردند (۲۲، ۲۹، ۳۹). سن متوسط موارد جدید مبتلا به عفونت HCV در مطالعه کوهورت تایوان ۵۰ سال و در دو مطالعه کوهورت ژاپن ۴۰ و ۶۰ سال بوده است. یافته‌های مطالعات کوهورت در شمال مصر، میزان بروز را در ناحیه‌ای که شیوع ۹٪ بوده، ۰/۸ در هزار نفر در سال و در دلتای نیل با شیوع ۲۴٪، بروز ۶/۸ در هزار را نشان می‌دهد (۴۰). ۶۷٪ موارد بروز عفونت در افراد زیر ۲۰ سال بوده است.

با توجه به اینکه بیماری مزمن کبدی ممکن است سالها پس از عفونت ایجاد شود، میزان بروز در گذشته، عامل تعیین‌کننده عمده بار عوارض مرتبط با HCV در آینده است (۴۱). در ایالات متحده و کشورهای دیگری که «بروز» عفونت HCV مربوط به سالهای اخیر بوده است، میزان واقعی بار بیماری مزمن کبدی مرتبط با HCV هنوز مشخص نیست؛ چراکه مدت زمان عفونت در بیشتر افراد مبتلا هنوز به نقطه‌ای که معمولاً عوارض بیماری مزمن کبدی ظاهر می‌شوند، نرسیده است (۲۹، ۳۸). در کشورهایی که بروز عفونت HCV در گذشته دور رخ داده است (مانند ژاپن و ایتالیا)، بار بیماری مزمن مرتبط با HCV احتمالاً به بالاترین حد خود رسیده است؛ گرچه تغییر در الگوی انتقال بیماری، که باعث ابتلای افراد جوان تر به عفونت می‌شود، می‌تواند باعث افزایش بیماری مزمن در آینده گردد (۴۲). در مصر که خطر بالای عفونت در دهه‌های متوالی وجود داشته است، پیش‌بینی می‌شود میزان بالای بار بیماری مزمن مرتبط با HCV، که در حال حاضر وجود دارد، در آینده هم مشاهده شود (۴۳).

وضعیت بیماری در ایران

ایران در خاورمیانه مانند پلی میان شبه‌قاره هند، شبه جزیره عربستان، آسیای میانه و اروپا قرار گرفته است. این موقعیت جغرافیایی، مهاجرت انبوه از افغانستان و عراق، سفرهای متعدد از مرزهای غربی به ترکیه و ورود مواد مخدر غیرقانونی از مرزهای پاکستان و افغانستان، همگی اپیدمیولوژی HCV را در کشورمان تحت تأثیر قرار داده‌اند (۴۴).



در ایران مطالعات مربوط به اپیدمیولوژی عفونت HCV عمدتاً محدود به گروه‌های پرخطر و همچنین اهداکنندگان خون بوده است^(۴۵). بیشتر این مطالعات روی اهداکنندگان سالم خون صورت گرفته است^(۴۴). در اولین مطالعه گزارش شده از ایران در سال ۱۹۹۴ توسط رضوان و همکاران از سازمان انتقال خون ایران، ۳٪ اهداکنندگان خون ساکن تهران از نظر آنتی‌بادی Anti-HCV مثبت بوده‌اند^(۴۶). در یک مطالعه روی ۵۹۷۶ اهداکننده خون در رشت، ۵٪ موارد Anti-HCV مثبت بوده‌اند^(۴۷). محققین دیگر در شمال غربی کشور شیوع ۰/۹۷٪ موارد مثبت آنتی‌بادی ضد HCV را ذکر کرده‌اند^(۴۸). در مطالعه دیگری در شیراز بر روی ۷۸۹۷ نفر، آنتی‌بادی Anti-HCV در ۰/۵۹٪ موارد یافت شد^(۴۹). در کرمانشاه شیوع HCV، ۰/۸۷٪ گزارش شده است^(۴۵). مشکل اصلی در مورد بیشتر این مطالعات، احتمال وجود آریبی در انتخاب نمونه‌ها* و همچنین ارزش پیش‌بینی ضعیف موارد مثبت** آزمایش متداول جداسازی آنتی‌بادی ضد HCV توسط ELISA*** است. تمام مراکز اهدای خون، که از قوانین سازمان انتقال خون ایران تبعیت می‌کنند، از گروه‌های پرخطر، یعنی فرد با سابقه زردی، معتاد تزریقی و افراد با رفتارهای جنسی پرخطر خون نمی‌پذیرند. پس بیشتر موارد مثبت از نمونه‌گیری خارج می‌شوند. میزان موارد خارج شده از تحقیق در تهران به تمامی دلایل ذکر شده، جمعاً به ۱۹/۷٪ می‌رسد^(۵۰). اهمیت این مسئله هنگامی بارزتر می‌شود که طی گزارشی ۹/۲٪ موارد حذف شده از انتقال خون، افراد Anti-HCV مثبت اعلام می‌شوند^(۵۱). در مطالعه‌ای توسط علویان و همکاران، مشخص شد که اگر قوانین اهدای خون سخت‌گیرانه شوند، شیوع تا ۰/۱۲٪ کاهش می‌یابد^(۵۲). حسینی اصل و همکاران نشان دادند که ۳/۱٪ از جمعیت‌های خاصی از شهرکرد (جنوب غربی ایران) Anti-HCV مثبت می‌باشند. وضعیت اقتصادی-اجتماعی بسیار پایین این جمعیت، همراه با مشکلات بهداشتی جدی، آنها را در معرض ابتلای به عفونت HCV قرار می‌دهد^(۵۳).

در کل به نظر می‌رسد شیوع عفونت HCV در کل جامعه**** در ایران کمتر از ۱٪ باشد^(۴۴) که کمتر از شیوع آن در کشورهای منطقه است: ۱/۱٪ در یمن^(۵۴)، از ۰/۹٪ در کودکان تا ۱/۸٪ در بزرگسالان در عربستان سعودی^(۵۵)، و ۴٪ در اهداکنندگان خون و ۳٪

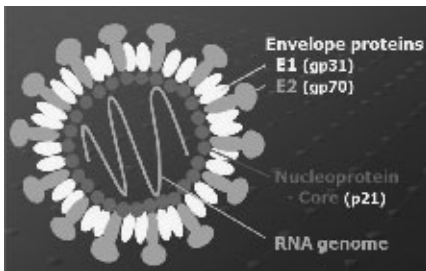
-
- * Selection bias
 - ** PPV
 - *** Enzyme-linked Immunosorbent Assay
 - **** General Population



دانشجویان دانشگاه در پاکستان (۵۶، ۵۷). دلیل آن می‌تواند میزان کمتر به اشتراک گذاشتن سرنگ برای تزریق در گذشته، اجرای زودتر انتقال خون ایمن و استفاده از آزمایش‌های دقیق در گروه‌های پرخطر باشد؛ گرچه هیچ‌یک از موارد مذکور کاملاً مبتنی بر شواهد* نیستند (۴۴).

ویروس‌شناسی

در حال حاضر، HCV به عنوان پروتایپ، جنس سوم، هیپاتی‌ویروس‌ها در خانواده فلاوی‌ویریده‌ها** تقسیم‌بندی می‌شود. سایر جنس‌ها شامل: فلاوی‌ویروس‌ها*** (پروتایپ ویروس تب زرد)، پستی‌ویروس‌ها**** و ویروس‌های GB (به صورت بالقوه) می‌باشند (۳). ویروس هیپاتیت C، یک ویروس RNA از خانواده فلاوی‌ویریده‌ها است که در سال ۱۹۸۹ در ایالات متحده آمریکا کشف شد. ویروس هیپاتیت C که از راه غیرروده‌ای انتقال می‌یابد، حدود ۶۰-۴۰ nm قطر دارد و دارای RNA تک‌ رشته‌ای است که شامل ۹۴۰۰ نوکلئوتید و یک پوشش لیپیدی می‌باشد. پلی‌پروتئین HCV، به دو گلیکوپروتئین E1 و E2، پروتئین نوکلئوکپسید (Core-C) و چند پروتئین غیرساختاری (E2/NS1) کد می‌شود (شکل ۳). پس از آن نیز ژنهای مربوط به پروتئین‌های غیرساختاری دیگر به نام‌های NS3، NS4 و NS5 کد می‌شوند. در واقع بین گونه‌های مختلف ویروس، قسمت‌های NS2 و NS4 همواره ثابت است و روش‌های سرولوژیک که محصولات این ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، از حساسیت بالایی برخوردارند. قسمت‌های E2/NS1، NS5 و E1 بسیار

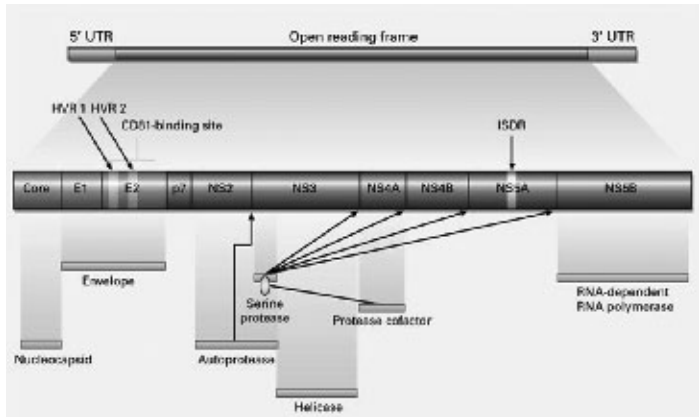


شکل ۳: ساختار مولکولی HCV (۶۰)

- * Evidence-based
- ** Flaviviridae
- *** Flavivirus
- **** Pestivirus



متغیرند و روشهای سرولوژیک که محصولات این ژنها را شناسایی می‌کنند (شکل ۴)، بیشتر برای شناسایی زیرگونه‌های HCV به کار می‌روند (۵۸، ۵۹).



شکل ۴: ژنوم HCV (۶۱)

کلون ژنوم HCV

قبل از ابداع روشهای جدید بررسی و شناسایی مولکولی، با وجود میکروسکوپ الکترونی و تکنیکهای ایمونولوژیک، تلاشهای انجام شده برای شناسایی عامل هیپاتیت «Non A, Non B» با شکست مواجه شد. HCV مانند ویروس هیپاتیت B، در کشت سلولی به سختی تکثیر می‌یابد. آزمایشهای تشخیصی بر اساس آنتی‌بادی‌های در حال گردش ضدپروتئین‌های نوترکیب و پپتیدهای صناعی و یا بر اساس محصولات ژنی در انواع نواحی ژنوم ویروس می‌باشند. در سال ۱۹۸۹ ژنوم HCV شناسایی شد و بر اساس آن آزمایش آنتی‌بادی ابداع گردید (نسل اول). بر اساس مطالعات انجام شده، مجموعه‌ای از بیماران مبتلا به هیپاتیت «Non A, Non B»، پس از انتقال خون که توسط CDC جمع‌آوری شده بود، تیرهای بالایی از عامل عفونت را داشتند. سانتر فیفوژ با سرعت بالا، اجزای ویروس فرضی را به شکل گلوله درآورده بود. اسید نوکلئیک ایزوله شد و DNA تکمیلی سنتز گردید. یک DNA آزاد در حال گردش، از سرم بیماران دچار عفونت مزمن، که حاوی آنتی‌بادی ضدویروس بودند، جمع‌آوری و بیان شد. یک کلون که تکمیل‌کننده



قسمت کوچک ژنوم ویروسی در سرم افراد مبتلا به هیپاتیت «Non A, Non B» بود، ایزوله شد. این کلون به عنوان یک پروب* برای تعیین کلونهای دیگر استفاده شد (ژنوم حرکت کننده) و منجر به تعیین مجموعه توالی دربرگیرنده ژنوم ویروسی گردید. این توالی به یک مولکول RNA مثبت با ۱۰,۰۰۰ نوکلئوتید در کبد شامپانزه آلوده هیبرید شد. ژنوم HCV شامل mRNA مثبت، مولکول RNA تک زنجیره ای حدود ۹/۴Kb مشابه پستی ویروس ها و فلاوی ویروس ها است که ویروسهای RNA پوشش دار از خانواده فلاوی ویروس می باشند. محل های ۵' و ۳' ترجمه نشده در دو انتهای چارچوب باز در حال خوانده شدن** قرار دارند (شکل ۴). انتهای ۵' شامل ۳۴۲ نوکلئوتید، شروع کننده ترجمه است و در طول توالی متنوع HCV به شدت حفاظت می شود. ژنوم ویروس بسته نشده است.

پیش بینی می شود انتهای ۵' ساختمان ثانویه وسیعی دارد و حاوی یک ریبوزوم داخلی وارد کننده برای شروع ترجمه است. در انتهای ۵' شبه سنجاق مو ممکن است تکثیر ژنوم ویروس تنظیم شود. مثل سایر ویروسهای RNA مثبت، انتهای ۳' برای تکثیر RNA مهم است و داخل اجزای ویروسی بسته بندی می شود. UTR ۳' حاوی یک قطعه Poly است که در ابتدا تصور بر آن بود که جانشین انتهای ۳' ژنوم می باشد. به هر حال، یک توالی جدید طولانی (۹۸ nt) در قسمت پایین ترین زیرگروه های مختلف برقرار است که بسیار حفاظت می شود و شامل انتهای کوچکی است و ممکن است در تکثیر ویروسی ژنوم درگیر شود.

متعاقب ترجمه، پلی پروتئین توسط یک سری پپتیدازهای ویروسی و میزبان به (۱۰ یا بیشتر) پلی پپتید شکسته می شود. پروتئینهای ساختمانی در قسمت آمینواسید انتهایی کد می شوند. پروتئینهای نوکلئوکسپید یا کور قبل از گلیکوپروتئین پوششی E₁ و E₂ قرار دارند و توسط سیگنال پپتیداز میزبان درون شبکه آندوپلاسمیک مرور می شوند. انواع گلیکوپروتئین ها در طول توالی HCV در انتهای آمینی E₂، که اساساً یک محل بسیار متغیر است، قابل بررسی می باشند. هیچ گونه گلیکوپروتئین غیر ساختمانی معادل NS₁ در فلاوی ویروس ها وجود ندارد. به هر حال، شکاف به وسیله سیگنال پپتیدازهای سلولی در انتهای کربوکسی E₂، ممکن است یک پروتئین باند به غشای کوچک را که P₇ نامیده

* Probe

** Open Reading Frame



می شود، نتیجه دهد. پروتئینهای E_2 و E_1 و ترکیب E_2 -P₇ گلیوکوزیله شدن متصل به N را نشان می دهند و در شبکه آندوپلاسمیک لوکالیزه می شوند. ترکیب E_1 و E_2 ممکن است مثل یک هتروداپیر شود. این محل بسیار متغیر ممکن است منعکس کننده ادامه انتخاب انواع واریانت های ویروس، که از آنتی بادی های خنثی کننده فرار می کنند، باشد. نواحی غیرساختمانی (NS) به NS_2 ، NS_3 ، NS_{4b} ، NS_{5a} و NS_{5b} تقسیم می شوند. تقسیم بندی NS_2 به NS_{2a} و NS_{2b} مشابه فلاوی ویروس ها گزارش نشده است. پروتئین NS_2 یک فعالیت پروتئیناز فلزی وابسته به روی دارد و دلیل شکاف (در Cis) محل NS_2/NS_3 است. مثل سایر فلاوی ویروس ها، عملکرد پروتئین NS_3 مشابه پروتئاز سرین در انتهای آمینی و helicacse RNA با فعالیت ATPase به طرف انتهای کربوکسیل است. هلیکاز RNA، سبب می شود که در طی تکثیر، عمل رپلیکاسیون * RNA خاتمه یابد. بیشتر شکافها در محل های غیرساختمانی NS_3/NS_{4a} در Cis و NS_{4a}/NS_{4b} ، NS_{4b}/NS_{5a} ، NS_{5a}/NS_{5b} در trans به فعالیت پروتئاز NS_3 قابل انتسابند. NS_{4a} به NS_3 باند می شود و به عنوان یک کوفاکتور برای شکاف trans عمل می کند. تحقیق درباره جزئیات باند پروتئاز NS_3/NS_{4a} در حال انجام است و ساختمان کریستال دومین موقعیت پروتئاز NS_3 ، با یک پپتید کوفاکتور NS_{4a} صناعی ترکیب شده، تعیین شده است. تحقیقاتی در مورد منع فعالیت آنزیمی NS_3 به عنوان عامل ضدویروسی بالقوه نیز در حال انجامند. به هر حال NS_3/NS_{4a} با مجموعه در حال باند شدن اساسی که در پروتئازهای سرین دیگر دیده می شود و منجر به طراحی مولکول های منع کننده می گردد، قابل افتراق نیست. قسمت اصلی Gly-Asp-Asp (GDD)، به RNA وابسته به RNA پلیمراز در $NS5b$ لوکالیزه می شود و فعالیت رپلیکاز دارد. عملکرد NS_{5a} مشخص نیست، ولی ممکن است فعالیت رپلیکاز (قطع تکثیر) داشته باشد.

جست و جوی باند - گیرنده های HCV به غشای سلولی

نشان داده شده است که گلیکوپروتئین E_2 به CD_{81} ، که یک مولکول بیان شده در سطح انواع سلولهای مختلف است، باند می شود. باند E_2/CD_{81} ممکن است برای ورود ویروس به سلولهای میزبان مورد نیاز باشد و CD_{81} ممکن است جایگزین گیرنده اولیه باشد یا شباهت بیشتری به یک کورسپتور داشته باشد. به وسیله سرم شامپانزه

* Replication



ایمیون شده می توان از باند شدن E_2 به CD_{81} جلوگیری کرد، اما ممکن است نتیجه اثرات Steric بیش از خنثی کردن مستقیم یک محل باند به گیرنده باشد. CD_{81} عضوی از خانواده Retraspannin است که مولکول‌هایی با ۴ محل غشایی و ۲ حلقه (Loop) خارجی می‌باشند. حلقه دوم خارج سلولی (EC_2) در بین سویه‌های بسیار حفاظت شده است و با نوع شامپانزه فقط در یک آمینواسید تفاوت دارد (تنها میزبانهای HCV). بین EC_2 موش صحرایی و انسان تفاوت‌های توالی متعددی وجود دارد و E_2 HCV به CD_{81} موش باند نمی‌شود. CD_{81} ، CD_{10} و CD_{21} یک کمپلکس سیگنالی روی صفحه سلول B تشکیل می‌دهند که برای فعالیت و تکثیر آنها مهم است. باند HCV به CD_{81} روی سلول B ممکن است نشان‌دهنده پاره‌ای از تظاهرات پاتولوژی، مثل ارتباط HCV با کرایوگلوبولینمی و اختلالات لنفوپرولیفراتیو سلول B باشد. اخیراً گزارش شده است که HCV و سایر فلاوی ویریده‌ها شامل GBV-C/HGV، از راه رسپتور لیوپروتئین با چگالی پایین وارد سلول می‌شوند (۳).

ژنوتیپ‌های مولکولی HCV

ترتیب نوکلئوتیدی HCV از یک نمونه جدا شده تا نمونه دیگر بسیار متغیر است. بر این اساس، حداقل ۶ ژنوتیپ HCV و بیش از ۱۵۰ ساب‌تایپ شناخته شده‌اند (۶۰، ۶۲). تشکیلات ژنتیکی HCV در تمام ایزوله‌ها حفاظت می‌شوند، اما ممکن است در توالی تعدادی از موارد، در ۴۵٪ وضعیت نوکلئوتیدی متفاوت باشند. چندین شمای پیشنهادی برای تقسیم‌بندی این انحراف ژنتیکی، در کتابهایی که قبلاً از این سری به چاپ رسیده‌اند، ذکر شده‌اند. اصطلاح ژنوتیپ، گروه‌های ژنتیکی وابسته به HCV را توصیف می‌کند. شماره ژنوتیپ‌ها بیشتر بر اساس اولویت کشف آنها، تا تفاوت تظاهرات کلینیکی یا پاتولوژیکی بنا شده است. تاکنون هیچ ژنوتیپ غیرپاتوژنیک گزارش نشده است. سیموندز و همکاران (۱۹۹۴)* کمپلکس بیشتری را پیشنهاد کرده‌اند؛ اما شمای نسبی آن ساب‌تایپ‌ها را در ژنوتیپ‌ها درگیر کرده‌اند که بیش از ۸۸٪ نوکلئوتیدهای شناخته شده در همان ساب‌تایپ مشترکند (۶۲). ویروس‌های ساب‌تایپ‌های متفاوت در یک ژنوتیپ، ۷۵ تا ۸۶٪ نوکلئوتید قابل شناسایی مشترک دارند، به طوری که فقط در ۵۵ تا ۷۲٪ با توالی شناخته شده ممکن است جانشین ژنوتیپ‌های جدید باشد. یازده ژنوتیپ و بیش از ۱۵۰

* Simmonds et al.



ساب تایپ تشخیص داده شده‌اند. شش ژنوتیپ اولیه علت بیش از ۹۰٪ ایزوله‌های یافت شده در تمام دنیا می‌باشند که با عدد عربی نشان داده می‌شوند. ساب تایپ‌ها نیز با حروف کوچک نمایش داده می‌شوند. پس از پیشرفت علمی در شیوه انجام PCR*، می‌توان ژنوتیپ HCV را با تطبیق توالی نوکلئوتید، همچنین به طور غیرمستقیم با محدود کردن پلی مورفیسم طولی قطعه (هضم آنزیم محدودکننده بسط PCR از 5'UTR)، روش پروب خطی (هیبرید کردن برای بی حرکت کردن الیگونوکلئوتیدهای غیراختصاصی) و با روش سروتایپینگ** (تعیین آنتی بادی‌های اختصاصی ژنوتیپ به روش EIA***) مشخص کرد. به عنوان استاندارد طلایی برای شناسایی ژنوتیپ و ساب تایپ، توالی بیش از یک محل ساب ژنومیک (معمولاً، NS5' و نواحی **** کورنوکلئوکسپید***** باقی می‌ماند. به هر حال، توالی محصولات ترجمه معکوس تشخیصی (RT-PCR)*****، که اغلب هدف آن منطقه بسیار حفاظت شده UTR' است، ممکن است بر ژنوتیپ، اما نه الزاماً ساب تایپ، دلالت داشته باشد.

انتشار HCV قبل از سال ۱۹۶۰، مشابه سایر ویروس‌های منتقل شونده از راه غیردهانی*****، با افزایش استفاده از داروهای مخدر تزریقی، انتقال خون متعدد به علت جراحی‌های بزرگ، استفاده مجدد از وسایل نوک تیز بدون استریل کردن کافی و مسافرت‌های بین‌المللی، افزایش یافت. ژنوتیپ‌های اصلی در توزیع جغرافیایی متفاوتند، ولی ژنوتیپ 1 و 2 در تمام دنیا انتشار دارند. ژنوتیپ 1b شایعترین نوع (بالای ۵۰٪) در آمریکا، اروپای جنوبی و ژاپن است. هتروژنوسیتی بیشتر در اروپا، در مقایسه با آمریکا، می‌تواند بیانگر مهاجرت بیشتر باشد. در اروپای غربی، ژنوتیپ 1a از 1b شیوع بیشتری دارد. ژنوتیپ‌های 2a و 2b در افراد مسن تر که عوامل خطر غیردهانی را انکار می‌کنند، یافت می‌شوند. ژنوتیپ 3a در هند و خاور دور و غرب یافت می‌شود. شیوع بالای 1a و 3a در افراد معتاد تزریقی، نتیجه انحراف اخیر آنها از ایزوله‌های اولیه (اجدادی) و

-
- * Polymerase Chain Reaction
 - ** Serotyping
 - *** Enzyme Immunoassay
 - **** Regions
 - ***** Core Nucleocapsid
 - ***** RT-PCR: Reserve Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
 - ***** Parenteral



انتشار در اروپا است. ژنوتیپ 4 در خاورمیانه، مخصوصاً مصر، یمن و آفریقا شیوع بالاتری دارد. ژنوتیپ 3 و 4 انحراف زیادی با تعداد بسیار زیادی از ساب تایپها دارند. به نظر می‌رسد انتشار ژنوتیپ 11-5 از نظر جغرافیایی محدودتر است. در ابتدا ژنوتیپ 5 در آفریقای جنوبی و ژنوتیپ 6 در هنگ‌کنگ، تایلند، تایوان و ویتنام توصیف شده‌اند. ژنوتیپ‌های نادرتر در آسیای جنوب شرقی یافت می‌شوند. تاکنون، در مورد نسبت کلینیکی بین ژنوتیپ ویروسی، شدت بیماری و پیامد آن سوابق محدودی به دست آمده است. چندین تألیف، وابستگی بین ژنوتیپ 1b را با پیامد کلینیکی معکوس، مثل گسترش بیماری مزمن کبدی شدید، قبل و پس از پیوند کبد، کارسینوم هپاتوسلولر (HCC) و پاسخ ویرولوژیک مداوم ضعیف به اینترفرون آلفا نشان داده‌اند. مطالعه‌ای در ژاپن، فواید حضور موتاسیون‌های متعدد با NS_{5a} در واریانت‌های ژنوتیپ 1b وابسته به پاک شدن ویروس به دنبال درمان اینترفرون آلفا است. به نظر می‌رسد پاسخ به درمان با اینترفرون، به خصوص برای ژنوتیپ‌های 1a و 1b، در بیماران با آنزیمهای کبدی در حد طبیعی، ضعیف باشد؛ اما سوابق مقایسه‌ای مناسبی برای ژنوتیپ‌های نادرتر در دسترس نیست. تفاوت‌هایی در مورد ژنوتیپ غالب، سطح بالای ویرمی، نقش شبه‌گونه در ترکیب پاسخهای ایمنی متفاوت و مدت عفونت با افزایش سن و عوامل دیگر مشاهده شده است. همچنین، به علت آنکه چرخش شاخه زنجیره DNA در الیگونوکلوئوتیدهای تکمیلی در توالی ژنوتیپ 1، منجر به کاهش کمیت ژنوتیپ‌های دیگر می‌شود، به نظر می‌رسد سیروز با ژنوتیپ 1 و 4 در مقایسه با ژنوتیپ 2 و 3 شایعتر باشد. هیچ نوع روش پیشگیری از انتقال موارد جدید وجود ندارد. تأخیر بین ارائه و انتشار مقالات سبب می‌شود ادعاهای مشابه به دست آیند (۳). شکل ۵ پراکندگی ژنوتیپ‌های HCV را در جهان نشان می‌دهد.

ژنوتیپ‌های HCV در ایران

اولین بار در بیماران ایرانی شیوع ژنوتیپ‌های مختلف در ۱۵ نمونه توسط زالی و همکاران بررسی شد که نتایج آن عبارت بودند از: تیپ I/1a در ۷ مورد، تیپ II/1b در ۳ مورد، و تیپ V/3a در ۴ مورد؛ یک بیمار هم دارای تیپ ۴ بود (۶۴). در مطالعه‌ای توسط صمیمی راد و همکاران در تهران و پنج شهر در نواحی مختلف کشور، بیماران Anti-HCV Ab مثبت مورد بررسی قرار گرفتند که ژنوتیپ 1a غالب بود (۴۷٪) و شیوع 1b، 3a و 4 به ترتیب ۳۶٪، ۷٪ و ۷٪ گزارش شد (۶۵). الگوی شیوع ژنوتیپ‌ها در کشور ما مشابه انگلیس است (۶۶) و با



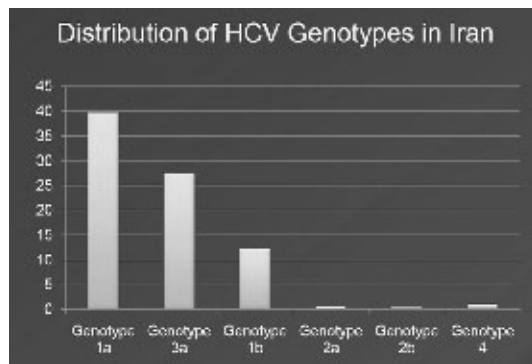
هبیت C

ویژه پزشکان و متخصصان

سایر کشورهای خاورمیانه، از جمله یمن، کویت، عراق و عربستان سعودی که شایعترین ژنوتیپ در آنها ژنوتیپ 4 است، متفاوت می باشد (۶۷). HCV ژنوتیپ 4 در ۵۰٪ و ژنوتیپ 1b در حدود ۴۰٪ بیماران عربستان سعودی گزارش شده است (۶۸، ۶۹).
به طور خلاصه، محققین در ایران ژنوتیپ های HCV را به ترتیب شیوع این گونه ذکر کرده اند (شکل ۶) (۷۰-۷۲):

1a > 3a > 1b > 2 > 4 ◀

3a > 1a > 1b > 4 ◀ در بیماران دیالیزی



شکل ۶: پراکندگی ژنوتیپ های HCV در ایران



در واقع ژنوتیپ 4 در ایران نادر است و فقط در تعدادی از بیماران دیالیزی یافت می‌شود.

شایان ذکر است که تعیین نوع ژنوتیپ، در انتخاب رژیم درمانی بسیار مؤثر است و در تمام موارد ویرمی مثبت باید انجام شود.

راههای انتقال، عوامل خطر و پیشگیری

ویروس هیپاتیت C از راه خون منتقل می‌شود، اما ویروس در مایعات دیگر بدن شامل: منی، ادرار، بزاق، اشک و ترشحات واژن نیز وجود دارد؛ با این حال انتقال ویروس از طریق این مایعات به ندرت گزارش شده است.

انتقال ویروس می‌تواند ثانویه به خراش، بریدگی، تماسهای خانگی و وسایل آلوده شخصی مثل تیغ و مسواک باشد. همچنین ممکن است به دنبال تزریق مواد مخدر با استفاده از سرنگ مشترک رخ دهد. انتقال از طریق وسایل پزشکی بیشتر در بیماران دیالیزی گزارش شده است. پس از سال ۱۹۹۰، غربالگری خونهای اهدایی از نظر HCV آغاز شده است و در حال حاضر خطر انتقال از راه تزریق خون کم است؛ با این حال افرادی که قبل از ۱۹۹۰ (در ایران قبل از سال ۱۳۷۵) سابقه تزریق خون داشته‌اند، باید از نظر آنتی‌بادی ضد HCV کنترل شوند.

انتقال از مادر به نوزاد: خطر انتقال از مادر آلوده به نوزاد بسیار کم است (متوسط ۵٪ و بین ۰ تا ۱۳٪)؛ ولی در مرحله حاد و علامتدار بیماری و در صورت مثبت بودن مادر از نظر HIV خطر انتقال افزایش می‌یابد. همچنین به نظر می‌رسد خطر انتقال از راه شیردهی بسیار پایین است. در حال حاضر، آزمایشی قابل دسترسی برای تعیین دقیق میزان عفونت‌زایی و احتمال انتقال ویروس از مادر به نوزاد وجود ندارد. در صورت مثبت بودن RNA ویروس و بالا بودن میزان عیار آن در خون مادر، خطر انتقال به نوزاد وجود دارد؛ ولی این احتمال کم انتقال نمی‌تواند دلیلی برای منع بچه‌دار شدن یا شیردهی مادران آلوده به HCV باشد. در یک مطالعه بر روی ۱۲۰ کودک متولدشده از مادران مبتلا به HCV، خطر انتقال از مادر به نوزاد مورد ارزیابی قرار گرفت. بررسی HCV در نوزادان به روش RT-PCR انجام پذیرفت. احتمال آلودگی نوزادان ۵٪ بود. هیچ کدام از نوزادان مبتلا علامت نداشتند و هیچ کدام از حاملگیها منجر به سقط، تولد نوزاد مرده، زایمان زودرس یا نقص مادرزادی نشد و هیچ یک از نوزادان تغذیه‌شده با شیر مادر (۳۴ نفر) به این بیماری مبتلا نشدند^(۱).



انتقال از مادر مبتلا به هیپاتیت C مزمن به نوزاد، به قدری نادر است که مرکز کنترل و پیشگیری بیماریها (CDC) و آکادمی طب اطفال در آمریکا هیچ گونه پیشنهاد خاصی برای روش زایمان یا تغذیه با شیر مادر ارائه نمی دهند (۳).

انتقال شغلی: کارکنان واحدهای بهداشتی، در معرض خطر شغلی این عفونت می باشند. در حال حاضر هیچ واکنشی برای پیشگیری از این بیماری وجود ندارد و تزریق ایمنوگلوبولین پس از تماس، برای پیشگیری توصیه نمی شود. گزارشهایی مبنی بر انتقال ویروس هیپاتیت C در اثر فرورفتن سوزن آلوده به خون فرد مبتلا به بدن کارکنان بیمارستان، که منجر به بیماری هیپاتیت C شده باشد، وجود دارند (۱). احتمال ابتلا به هیپاتیت C، ۵ تا ۱۰٪ است که این مقدار حد واسط احتمال انتقال ویروس هیپاتیت B و HIV می باشد (جدول ۱).

برای پیشگیری از انتقال بیماری از کارکنان به بیمار یا بالعکس، پیشنهاد می شود کارکنان آلوده در زمان انجام عمل جراحی از دودستکش روی هم استفاده کنند. گفتمنی است تا زمانی

جدول ۱: آزمایش متداول برای HCV (۴،۱)

بیمارانی که با عوامل خطر ابتلا به عفونت HCV مواجهه داشته اند و باید به طور معمول آزمایش شوند:
۱- افرادی که در یک مقطع زمانی مواد مخدر تزریقی مصرف کرده اند؛ هر چند که این عمل فقط یک بار، آن هم سالها پیش انجام گرفته باشد.
۲- آن دسته از افراد که شرایط خاص پزشکی دارند، شامل:
◀ افرادی که قبل از سال ۱۹۸۷ فاکتور انعقادی دریافت کرده اند.
◀ افرادی که به مدت طولانی و به طور غیر قابل توجیه سطح ALT غیر طبیعی داشته اند.
◀ افرادی که کاندیدای دریافت هر نوع عضو پیوندی می باشند.
◀ افرادی که به آنها اطلاع داده شده که خون از فردی دریافت کرده اند که بعداً مشخص گردیده آلوده به HCV بوده است.
◀ افرادی که قبل از ۱۹۹۲ خون یا محصولات خونی دریافت کرده اند (در ایران قبل از سال ۱۳۷۵).
◀ افرادی که قبل از ۱۹۹۲ عضو پیوندی دریافت کرده اند (در ایران قبل از ۱۳۷۵).
◀ بیماران کلیوی از نوع گلوومرولونفریت یا پروتئینوری بدون علت مشخص
۳- افرادی که با فرد آلوده تماس داشته اند، شامل:
◀ کارکنان بهداشتی پس از فرورفتن سوزن یا قطعات تیز آلوده و یا تماس با مخاط یا خون فرد آلوده
◀ کودکان متولد شده از مادران HCV-مثبت
◀ شرکای جنسی فعلی بیماران مبتلا به عفونت HCV
۴- افرادی که حتی یک بار دیالیز شده اند.

* Human Immunodeficiency Virus



که اپیدمیولوژیست بیمارستان تأیید نکند، نیاز به عدم فعالیت این افراد نیست (۶). در صورتی که با رعایت احتیاطهای عمومی، سوزن آلوده به دست کارکنان فرورود، به دلیل آنکه هیچ واکسن و ایمونوگلوبین مؤثر در دسترس نیست، توصیه می‌شود اینترفرون آلفا با دوز کم (سه میلیون سه بار در هفته به مدت ۶ ماه)، حتی زمانی که علائم بالینی بروز کرده است، شروع شود. این درمان تا حدودی می‌تواند مؤثر واقع شود (۷۳).

انتقال از طریق تماس جنسی: خطر انتقال ویروس هیپاتیت C از راه تماس جنسی بسیار پایین است. گرچه راه انتقال این ویروس از طریق جنسی نامشخص و نامحتمل است، در مواردی که فرد شرکای جنسی متعدد دارد، احتمال انتقال ویروس از این طریق افزایش می‌یابد. در تماسهای داخل خانه، امکان انتقال، بیشتر در مواردی مانند استفاده از ریش تراش و یا مسواک مشترک، که احتمال مواجهه با خون را افزایش می‌دهند، وجود دارد. در فردی که یک شریک جنسی دارد، حتی توصیه جدی به استفاده از کاندوم نیز به طور قطعی مطرح نشده است. ویروس از طریق وسایل آشپزخانه، ملحفه، حوله و یا در آغوش گرفتن انتقال نمی‌یابد. اقداماتی مثل سوراخ کردن گوش در دختران، در مراکز دارای پروانه بهداشتی با خطر انتقال HVC همراه نیست، ولی مواردی مانند خالکوبی، بر امکان انتقال ویروس می‌افزاید. همه بیماران همودیلایز، همه بیماران دارای نقص سیستم ایمنی (مثل عفونت HIV) و تمام افراد عادی جامعه، که به طور اتفاقی متوجه سطح غیرطبیعی AST* یا ALT** در آزمونهای کبدی خود می‌شوند، باید از نظر HCV بررسی گردند (۴).

خطر انتقال، در دوره حاد بیماری، در زمان قاعدگی زن آلوده، در صورت وجود عفونت همزمان HIV یا ابتلا به سایر بیماریهای منتقل شونده از راه جنسی (STD)*** افزایش می‌یابد. خطر انتقال جنسی HCV حدود ۵٪ برآورد می‌شود. به علت پایین بودن خطر انتقال، سازمان خدمات بهداشت عمومی آمریکا، استفاده از کاندوم را در یک زوج جنسی ثابت پیشنهاد نمی‌کند (۴)؛ ولی پیشنهاد می‌کند که زوجهای جنسی افراد HCV-مثبت از اهدای خون اجتناب ورزند. سابقه تماس جنسی با یک فرد در معرض خطر عفونت STD حدود ۱۰٪ است؛ ولی این سابقه در همجنس‌بازان و روسپی‌هایی که به درمانگاههای STD مراجعه می‌کنند، حدود ۲۰٪ است (۱) (جدول ۲).

- * Aspartate Amino Transferase
- ** Alanine Amino Transfrase
- *** Sexually Transmitted Disease



جدول ۲: شیوع آنتی بادی ضد HCV بر طبق عوامل خطر که با مقیاس سن تنظیم شده است.

تعداد	کل جمعیت	سفی‌دپوستان غیر اسپانیایی	سیاه‌پوستان غیر اسپانیایی	آمریکایی‌های مکزیک
۷۶۹	٪۱/۴	٪۱/۴	٪۲/۱	٪۰/۶
۱۵۶۲۵	٪۲	٪۱/۶	٪۳/۷	٪۲/۷
۵۱۹	٪۱۷/۸	٪۱۱/۶	٪۲۵/۳	٪۲۶
۱۰۲۵	٪۹/۵	٪۶/۶	٪۱۵/۳	٪۲۳/۴
۴۵۴	٪۹/۴	٪۱۱/۸	٪۹/۱	٪۶/۱
۳۴۵۳	٪۳/۴	٪۲/۸	٪۵	٪۳/۶

انتقال خانوادگی HCV از راه‌های غیرجنسی به‌ندرت رخ می‌دهد؛ اما بر اساس تئوری، امکان انتقال از راه خراش پوستی و مخاطی (مسواک، تیغ مشترک) وجود دارد. خطر انتقال از طریق سوراخ کردن پوست با وسایل آلوده (خالکوبی، سوراخ کردن گوش) وجود دارد. حدود ۴۰٪ افراد آلوده به HCV، جزء هیچ کدام از گروه‌های بالا نمی‌باشند و راه اکتساب ویروس هیپاتیت C در آنها ناشناخته باقی می‌ماند (۱).

عفونتها اکتساب از جامعه، تک‌گیر: در حدود ۳۰٪ از بیماران مبتلا به هیپاتیت C مزمن، راه انتقال ناشناخته است و این امر کنترل انتشار بیماری را مشکل می‌سازد (۳).

در یک مطالعه در آمریکا، حدود ۵۰٪ افراد آنتی HCV-مثبت، معتاد تزریقی بوده و ۱۳٪ مواجهه با عوامل خطر دیگر مانند تماس جنسی با شریک جنسی را داشته‌اند. فقط ۳٪ سابقه تزریق خون و ۱٪ سابقه تماس شغلی را عنوان نموده‌اند. اگرچه هیچ رفتار پرخطری در ۳۲٪ افراد باقیمانده اظهار نشده بود، در تکرار سؤالات تعدادی از ایشان استفاده از مواد مخدر تزریقی یا مصرف کوکائین کوتاه‌مدت را بیان کردند. در غرب، عفونت HCV در مردها از زنها، سیاه‌پوستان از سفیدپوستان و سنین متوسط (۵۰-۳۰ سالگی) از سایر گروه‌های سنی، شایعتر است. میزان بالای عفونت (۵ تا ۱۰٪) در مصر، کشورهای حاشیه مدیترانه، ژاپن و سایر نقاط، ممکن است بیانگر انتقال غیرعمدی، نظیر تجویز تزریقی داروهای پزشکی باشد.

مطالعه‌ای بین سالهای ۹۴-۱۹۸۸ توسط CDC به روش آماری NHANES III بر روی ۲۰,۰۰۰ نفر در خصوص بررسی عوامل خطر مثبت شدن HCV انجام شد. نکته جالب این مطالعه این بود که هیچ‌گونه نسبتی بین تماس شغلی کارکنان بهداشتی، شاغل بودن در ارتش، سابقه جراحی همراه با انتقال خون و سابقه دندانپزشکی را نشان نداد. برعکس، یک



ارتباط قوی با استفاده از کوکائین، ماری جوانا، زندگی بدون قید و بند و همچنین نژاد وجود داشت (جدول ۲). نقش سایر عوامل مثل جنس مرد، سطح تحصیلات پایین و درآمد زیر خط فقر در حال مطالعه است. بر اساس این مطالعه برآورد می‌شود در آمریکا ۲/۷ میلیون نفر مبتلا به عفونت هیپاتیت C مزمن می‌باشند (۳).

بر اساس مطالعه‌ای که در ۲۶۰ نفر اهداکننده خون سازمان انتقال خون ایران در سال ۱۳۷۷ صورت گرفته است، عوامل خطر ساز ابتلا به هیپاتیت C عبارتند از: سابقه تزریق خون، تماس جنسی با فردی غیر از همسر، اعتیاد به مواد مخدر تزریقی و مراجعه به دندانپزشک تجربی (۱).

در حال حاضر، راههایی مؤثر برای پیشگیری از بروز موارد جدید هیپاتیت C، غربالگری محصولات خونی، عدم استفاده از خون اهداکنندگان حرفه‌ای، بالا بردن سطح آگاهی مردم و اجتناب از رفتارهای پرخطر (اعتیاد تزریقی و روابط جنسی نامشروع) می‌باشند. بر این اساس توصیه می‌شود:

- ۱- در مراکز بهداشتی-درمانی، رعایت کامل احتیاط‌های عمومی استاندارد، برای حفاظت از کارکنان و بیماران ضروری است.
- ۲- از اهدای خون افراد با هر سابقه‌ای از اعتیاد تزریقی باید جلوگیری شود. افراد HCV-مثبت نیز باید از اهدای خون، منی یا بافت خودداری کنند.
- ۳- توصیه به رفتارهای جنسی سالم، آموزش همگانی برای حذف رابطه جنسی با فردی غیر از همسر و تشویق به استفاده از کاندوم لاتکس در افرادی که شریک‌های جنسی متعدد دارند و بررسی همسران افراد مبتلا، از نظر HCV صورت پذیرد.
- ۴- در تماس‌های خانوادگی افراد HCV-مثبت، از استفاده مشترک از تیغ و مسواک و پوشاندن زخم‌های باز خودداری شود. هیچ منعی برای بچه‌ها و بالغین HCV-مثبت برای انجام فعالیتهای اجتماعی، تحصیلی یا شغلی وجود ندارد.
- ۵- حاملگی و شیردهی افراد HCV-مثبت بلامانع است. این عفونت در زمان تولد رخ می‌دهد و هیچ درمانی نمی‌تواند از این اتفاق جلوگیری کند و نوزادان متولد شده از مادران مبتلا، پس از یک سالگی باید از نظر آنتی‌بادی ضد HCV کنترل شوند و اگر تشخیص سریعتر مورد نظر باشد، باید HCV-RNA انجام گیرد.
- ۶- تعویض سرنگ در تزریقات و برنامه تزریقات سالم، در کاهش انتقال نقش به‌سزایی



دارد و اکیداً توصیه می شود.

۷- Ab هیپاتیت A و B بررسی گردد و در صورت منفی بودن، واکسن تزریق شود.
۸- هر ۶-۱۲ ماه بیمار باید از نظر علائم بالینی، آمینوترانسفرازها، بیلی روبین و آلبومین بررسی شود.

مجدداً یادآوری می شود که هیچ آزمونی که عفونت زایی HCV را ۱۰۰٪ تعیین کند، در دسترس نیست؛ بنابراین هر فردی که آنتی بادی ضد HCV دارد، بالقوه می تواند سبب انتقال عفونت به دیگران شود.

عفونت از طریق عطسه، سرفه، غذا یا آب، در آغوش گرفتن، لیوان و ظرف مشترک یا تماس غیرممتد منتقل نمی شود و افراد مبتلا نباید از کار، مدرسه، بازی، مهدکودکها یا حضور در مکانهای جمعی دیگر منع شود.

پیشگیری پس از تماس

تجویز ایمونوگلوبولین و داروی ضدویروسی، پس از تماس فرد با خون آلوده به HCV توصیه نمی شود و اطلاعات محدودی درباره مؤثر بودن شروع زودرس درمان ضدویروسی در پیشگیری پس از تماس وجود دارد. مطابق مطالعات انجام شده در مورد کارکنان بیمارستانی، که در معرض فرورفتن سوزن آلوده قرار می گیرند، اثر مذکور به طور مؤثری ارزیابی شده است.

برای پیشگیری کارکنان بهداشتی پس از تماس با عوامل خطر عفونت HCV، موارد زیر توصیه می شوند:

- ۱- یک آزمون پایه برای بررسی آنتی بادی ضد HCV و ALT انجام شود.
- ۲- در صورتی که مبتلا بودن فرد مشکوک تأیید شد (از قبل مشخص شده باشد یا پس از تماس، کنترل و نتیجه مثبت شود).
- ۳- آزمایش پیگیری شامل بررسی آنتی بادی ضد HCV (۶-۴ ماه بعد) همراه ALT.
- ۴- اگر تشخیص زودتر مورد نظر باشد، HCV-RNA باید ۶-۴ هفته بعد انجام گیرد.
- ۵- همه موارد مثبت آنتی بادی ضد HCV باید با آزمایش مکمل (RIBA) تأیید شوند. انجام آزمون آنتی بادی ضد HCV به طور معمولی توصیه نمی شود و فقط برای اشخاصی که بیشترین احتمال عفونت را دارند (جدول ۲)، پیشنهاد می گردد^(۱).



سیر بیماری

عفونت حاد (۱، ۷۵)

دوره کمون از ۲ هفته تا ۶ ماه متغیر (۱۵۰-۱۵ روز) و به طور متوسط ۵۰ روز است. به هر حال تکثیر ویروسی می‌تواند در طی ۳-۱ هفته پس از تماس اثبات شود. بسیاری از بیماران (۶۰ تا ۷۰٪) در مرحله عفونت حاد هیچ علامتی ندارند و فقط ۲۰ تا ۳۰٪ آنها ممکن است دچار زردی شوند و ۱۰ تا ۲۰٪ آنها از علائم غیراختصاصی مثل کاهش اشتها، خستگی و درد شکم رنج ببرند. نارسایی برق‌آسای کبد پس از عفونت HCV به ندرت گزارش شده است. در ۸۰٪ بیماران که به درمانگاه مراجعه می‌کنند، سطح بیلی‌روبین حداقل ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و به طور متوسط ۴/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و سطح ALT سرم بالاتر از ۶۰۰ و به طور متوسط ۱۴۱۰ u/L است. Anti-HCV تقریباً همیشه در طی مرحله حاد بیماری قابل اندازه‌گیری نیست؛ ولی در شروع علائم در ۵۰ تا ۷۰٪ بیماران ۳ ماه پس از عفونت در ۹۰٪ بیماران مشاهده می‌شود. عفونت HCV فقط در ۱۵٪ موارد به خودی خود محدود می‌شود و با ناپدید شدن HCV-RNA از خون و طبیعی شدن آنزیمهای کبدی مشخص می‌گردد (۷۶).

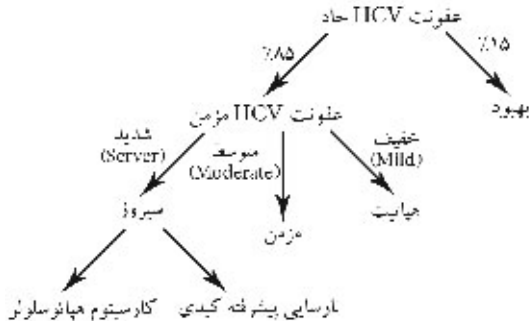
عفونت مزمن (۱، ۷۷)

در ۸۵٪ موارد، بیماران مبتلا به عفونت HCV قادر به پاک کردن ویروس نمی‌باشند و پس از ۶ ماه، دچار ادامه ویروسی و تداوم عفونت می‌شوند و با بالا بودن سطح ALT و HCV-RNA مثبت مشخص می‌گردند. عواملی که سبب مزمن شدن عفونت می‌شوند، به خوبی شناخته نشده‌اند؛ ولی عوامل کلیدی ممکن است شامل: شبه‌گونه‌های ویروسی، استعداد ژن پوششی (E) در جهش سریع و متعاقب آن فرار از سیستم ایمنی فرد باشند. از مشخصات مهم هیپاتیت مزمن C، پیشرفت تدریجی بیماری و فقدان علائم بالینی در دو دهه ابتدایی پس از عفونت است. در آمریکا، حدود ۴۰ تا ۶۰٪ عفونتهای مزمن کبدی ثانویه، ناشی از هیپاتیت C می‌باشند. در بیشتر بیماران، سطوح آمینوترانسفرازها بالا می‌باشند؛ اما بین ۱۰-۱/۵ برابر حد طبیعی متغیرند. در بیماران، ALT دائماً در محدوده طبیعی است و در سایر افراد به صورت متناوب در محدوده طبیعی قرار می‌گیرد. بنابراین باید در این موارد از به کار بردن اصطلاح حامل سالم اجتناب کرد و بهتر است به جای آن، هیپاتیت C مزمن تحت بالینی یا خفیف را به کار برد. اگرچه در بسیاری از بیماران، سابقه



تماس درازمدت فراموش شده در گذشته دور را می‌توان شناسایی کرد، در اکثر مواردی که هیپاتیت C در بیماران بدون علامت تشخیص داده می‌شود، هیچ سابقه‌ای از هیپاتیت C حاد نمی‌توان یافت و منبع آلودگی ناشناخته باقی می‌ماند (۷۸).

علائم در هیپاتیت C مزمن، غیراختصاصی، خفیف و متناوبند. شایعترین علامت خستگی است، ولی باید مشخص شود که آیا خستگی وابسته به هیپاتیت C است یا بیماریهای دیگر از قبیل افسردگی، اضطراب ناشی از بیماری، بالابودن سن، اختلالات خواب سبب خستگی بیمار شده است. سایر علائم با شیوع کمتر شامل: لتارژی، ضعف، از دست دادن انرژی و خستگی زودرس است؛ ولی تهوع، کاهش اشتها، درد عضلانی و مفصلی، احساس تب و ضعف و کاهش وزن نیز ممکن است مشاهده شوند. علائم به ندرت شدید و غیرقابل تحملند و می‌توانند سبب اختلال در کار و زندگی شوند. عموماً اعتقاد بر این است که بیماری افراد علامتدار، از بیماران بدون علامت شدیدتر است. به علت غیراختصاصی بودن علائم، برآورد بیماران علامتدار مزمن مشکل است؛ ولی احتمالاً کمتر از ۲۵٪ مبتلایان را شامل می‌شوند (شکل ۷).



شکل ۷: طیف بالینی و آینده HCV

در مرکز کلینیک انستیتو ملی سلامتی در آمریکا، دو تحقیق بالینی به روش کوهورت در زمینه علائم بالینی بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن انجام پذیرفت (۷۹، ۸۰). کلیه بیماران دچار بیماری کبد جبران شده بدون علائم سیروز، آنتی بادی ضد HCV و HCV-RNA مثبت بودند. گروه کنترل شامل ۱۰۰ نفر اهداکننده خون، بدون مدرکی مبنی بر وجود عفونت HCV بودند.



هیپاتیت C

ویژه پزشکان و متخصصان

در ۱۰۸ بیمار مورد مطالعه، ۷۰٪ یکی یا بیشتر از علائم هیپاتیت را داشتند. علائم شامل: خستگی، تهوع، درد شکم، بی‌اشتهایی، خارش و ادرار تیره بود.

در بررسی انجام شده، شایعترین علامت که خستگی بود، در ۶۸٪ بیماران و ۷۰٪ گروه شاهد مشاهده شد. تنها ۳ علامت درد شکم، خارش و ادرار تیره، مشخصاً در بیماران مبتلا به HCV مزمن شایعتر از گروه شاهد بود؛ ولی این علائم در تعداد محدودی از بیماران HCV مزمن مشاهده شدند.

اگرچه بسیاری از موارد عفونت HCV در نهایت دچار عفونت مزمن می‌شوند، شدت بیماری کبد می‌تواند کاملاً متغیر و متفاوت باشد. عارضه جدی هیپاتیت C مزمن، سیروز است و می‌تواند سریعاً در طی ۲-۱ سال اول پس از عفونت یا به‌آهستگی در طی دهه‌های دوم و سوم گسترش یابد. در مطالعات پیگیری نشان داده شده است که در نهایت ۲۰ تا ۳۰٪ بیماران به سمت سیروز خواهند رفت (۸۱).

شاخصهای شدت بیماری هیپاتیت C مزمن نامشخصند؛ ولی، سن بالا، ضعف دستگاه ایمنی، مصرف همزمان الکل، عفونت همزمان هیپاتیت B و در پاره‌ای از مطالعات سوش HCV، درجات بالای هتروژنوسیتی و بار ویروسی می‌توانند به عنوان شاخصهای پیش‌بینی‌کننده در نظر گرفته شوند. عوامل مؤثر بر شدت بیماری کبدی عبارتند از: سن بالای ۴۰ سال، جنس مذکر و نوشیدن الکل به میزان ۵۰ گرم یا بیشتر در روز (جدول ۳) (۱).

جدول ۲: عواملی که ممکن است سبب پیشرفت سریعتر بیماری مزمن کبدی ثانویه به HCV شوند.

عامل	گروه
دوز ویروس	وابسته به ویروس
ژنوتیپ ویروس	
شبه‌گونه	
سن	وابسته به میزبان
جنس	
نژاد	
مصرف الکل	متفرقه
عفونت ویروسی همراه	
محیط	
سیگار	
منطقه جغرافیایی	



عوارض

ارتباط واضحی بین HCV و کارسینوم هپاتوسلولر (HCC) مشخص شده است. برخلاف ویروس هپاتیت B، ژنوم HCV و DNA سلول میزبان ادغام* نمی‌شود. در اغلب موارد هپاتیت مزمن (و فعال) و سیروز، مقدمه ایجاد HCC می‌باشند و ندرتاً HCC در غیاب سیروز بروز می‌کند.

تفاوت تعریف بیماری بالینی در مطالعات مختلف و عدم دسترسی پاتولوژی، ارزیابی خطر عارضه کبدی شدید را مشکل می‌سازد. مطالعات پیگیری در مبتلایان به هپاتیت فعال مزمن نشان داده‌اند که در ۲۶ تا ۵۰٪ بیماران دچار HCV، سیروز در ۸ تا ۴۲٪ موارد، به طور متوسط ۳-۱۰ سال پس از شروع عفونت حاد و در ۱۰ تا ۲۰٪ موارد، ۲۰ سال پس از عفونت گسترش می‌یابد. در صورت مصرف همزمان الکل، پیشرفت بیماری تشدید می‌شود.

عفونت مزمن HCV با افزایش خطر سرطان کبد همراه است و معمولاً پس از گذشت سه دهه یا بیشتر از عفونت حاد رخ می‌دهد و احتمالاً HCC، ثانویه به التهاب و ترمیم ناشی از هپاتیت مزمن است. بیشتر موارد HCC در زمینه سیروز به وقوع می‌پیوندند و خطر بروز HCC، ۲۰ سال پس از عفونت ۱ تا ۵٪ است. زمانی که سیروز تثبیت شود، میزان بروز HCC به ۱ تا ۴٪ در سال افزایش می‌یابد و در مردان و افراد مسن شایعتر است.

مطالعات آینده‌نگر، در طی ۱۸ سال تفاوتی در مرگ‌ومیر کلی بین بیماران مبتلا به HCV ثانویه به انتقال خون را با گروه شاهد نشان نداد. مرگ‌ومیر وابسته به کبد، ۲ برابر شایعتر می‌باشد (۳/۲٪ در مقابل ۱/۵٪). در مطالعه دیگری در اروپا نشان داده شد که بقای ۵ ساله سیروز جبران شده ۹۱٪ و ۷۹٪ پس از ۱۰ سال است؛ در حالی که بقای ۵ ساله پس از سیروز جبران نشده فقط ۵۰٪ نشان داده شد^(۱).

روشهای تشخیصی

آزمایشهای سرولوژی و ویرولوژی

آزمونهای تشخیصی برای شناسایی آنتی‌بادی ضد HCV

دو آزمایش ELISA (Enzyme-linked Immuno Sorbant Assay) و RIBA (Recombinant Immuno Blot Assay) برای شناسایی آنتی‌بادی ضد HCV به کار

* Integrate



هپاتیت C

بزرگوار و متخصصان

می‌روند. در روش اول از یک Plate و در روش دوم از یک نوار (strip) برای شناسایی آنتی‌بادی استفاده می‌شود. هر دو آزمون تشخیصی، وجود آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده (non-neutralizing) ضد ویروس HCV را نشان می‌دهند. در شرایط بالینی معمولاً برای غربالگری بیماران همودیالیز از آزمون Anti-HCV ELISA استفاده می‌شود^(۸۲). سپس به منظور تأیید تشخیص، آزمون HCV-RNA انجام می‌گردد. منفی بودن آزمایش Anti-HCV در بیماران مبتلا به بیماری‌های کلیوی، هیچ‌گاه عفونت HCV را رد نمی‌کند. این امر به خصوص در بیماران با سرکوب ایمنی نظیر بیماران همودیالیزی و بیماران پیوند اعضا اصولاً در شرایط عفونت حاد HCV صادق است. در طول یک هفته اول عفونت، که آزمون Anti-HCV هنوز مثبت نشده است (به طور میانگین آزمون Anti-HCV معمولاً در عرض ۸ هفته بعد از آلودگی به ویروس مثبت می‌شود)، انجام آزمایش HCV-RNA جهت اثبات عفونت کمک‌کننده خواهد بود. بیماران با شک به عفونت HCV، که قادر به تولید آنتی‌بادی کافی نیستند (نظیر بیماران پیوند)، یا بیمارانی که آنتی‌بادی از دست می‌دهند (مانند بیماران همودیالیزی)، برای تشخیص عفونت HCV و نیز اثبات آن، به آزمایش PCR برای HCV-RNA نیازمندند. امروزه از آزمون ELISA نسل سوم، به عنوان کارآمدترین آزمون در غربالگری بیماران همودیالیزی استفاده می‌شود^(۸۳).

از آزمون RIBA در شرایطی که بیمار در گروه کم‌خطر (مانند اهداکنندگان خون) قرار دارد و آزمایش ELISA نیز مثبت است، استفاده می‌شود. امروزه استفاده از این آزمون محدود شده است و کارایی آن در بیماران همودیالیزی و پیوند کلیه اندک می‌باشد. منفی بودن آزمایش RIBA همراه با مثبت بودن Anti-HCV، معمولاً نشان‌دهنده آن است که Anti-HCV مثبت کاذب بوده است و نیاز به بررسی‌های بیشتری ندارد. مثبت بودن آزمایش RIBA و منفی بودن آزمایش HCV-RNA در دو نوبت یا بیشتر، نشان‌دهنده بهبود عفونت HCV قبلی است و انجام آزمایش‌های بعدی ضرورتی ندارد^(۲).

HCVcAg: امروزه از آنتی‌بادی منوکلونال برای شناسایی آنتی‌ژن مرکزی (Core Antigen) و ویروس هپاتیت C استفاده می‌شود. در برخی از کشورها از آزمایش‌های سرولوژیک برای شناسایی HCVcAg آزاد (Free) در سرم استفاده می‌گردد و در پاره‌ای مناطق دنیا از آزمون HCVcAg کلی (Total)، یعنی مجموع HCVcAg متصل شده به آنتی‌بادی و نیز HCVcAg آزاد استفاده می‌شود^(۸۴). این آزمون‌ها سه مزیت دارند^(۸۵): اولاً تا حدودی سطح سرمی این آنتی‌ژن، نشان‌دهنده سطح ویرومی است و از سوی دیگر



در فاصله زمانی که فرد به ویروس آلوده شده، ولی هنوز آنتی بادی ایجاد نشده است، قابل استفاده‌اند و بالاخره آزمایش‌های آنتی ژنیک نیاز به احتیاطات زیادی که در نگهداری و حمل نمونه‌ها برای آزمایش HCV-RNA گفته شد، ندارند. اگرچه به نظر می‌رسد در آینده استفاده از آزمایش‌های تشخیصی HCVcAg جایگاه مناسبی در فرآیند تشخیص هیپاتیت C داشته باشند، از این آزمایش‌ها هنوز در ایران استفاده نمی‌شود^(۲).

آزمونهای شناسایی HCV-RNA

نظر به اینکه ظرف هفته اول پس از مواجهه، سطوح بالای ویرمی در بدن بیمار ایجاد می‌شود و هنوز آنتی بادی ضد HCV تولید نشده است، شناسایی HCV-RNA بسیار کم‌کننده است. معمولاً از روش Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) به روش Reverse Transcriptase به عنوان استاندارد طلایی (Gold Standard) در شناسایی HCV-RNA استفاده می‌شود.

دوروش کیفی و کمی PCR برای شناسایی HCV-RNA وجود دارند. در روش کیفی PCR به این سؤال پاسخ داده می‌شود که آیا HCV-RNA وجود دارد یا خیر؟ هر چند تاکنون این آزمایش (PCR کیفی) به عنوان حساسترین آزمون در تشخیص هیپاتیت C معرفی شده است، به دلیل وجود موارد مثبت کاذب و نیز هزینه زیاد، از آن برای غربالگری (Screening) استفاده نمی‌شود.

آزمونهای کمی PCR معمولاً به دو روش RT-PCR و Branched-Chain (bdNA) DNA Assay به کار می‌روند. آزمون RT-PCR قادر به شناسایی حداقل یکصد RNA genome equivalents در هر ml از سرم است. در صورتی که در روش bdNA باید حداقل دویست هزار RNA genome equivalents در هر ml وجود داشته باشد. بنابراین در میان انواع آزمایش‌های کمی PCR، آزمایش RT-PCR حساستر از bdNA است. البته آزمون bdNA به صورت خودکار و ساده‌تر از RT-PCR انجام می‌شود. آزمایش‌های کمی PCR باید تنها در دو مورد استفاده شوند:

۱- ارزیابی قبل از درمان (Pretreatment Evaluation)

۲- ارزیابی پاسخ به درمان

متأسفانه برای آزمایش‌های کمی PCR، استاندارد واحد جهانی وجود ندارد و حساسیت روش‌های آن در آزمایشگاه‌های مختلف متغیر است^(۸۶).



آزمایشهای کیفی PCR

آزمایش کمی PCR برای بخش HCV-RNA، به اندازه آزمایش کیفی آن حساس نیست و بسیاری از صاحب نظران ترجیح می دهند که برای تأیید تشخیص، از آزمون کیفی PCR استفاده کنند (۸۷).

این آزمون با تکنیکهای Amplification، نظیر PCR یا TMA (Amplification Transcription Mediated) انجام می شود (۸۸). FDA، دو آزمون کیفی PCR را برای HCV-RNA تأیید کرده است:

Amplificor hepatitis C virus test, version 2.0 (1

Cobas Amplificor hepatitis C virus test, version 2.0 (Roche molecular 2 systems, Branchburg, NJ)

چنانچه سطح ویروس در خون در حد 50 IU/ml یا بیشتر باشد، نتیجه این دو آزمون مثبت می شود.

روش سوم که یک روش TMA است، آزمون (Bayer Diagnostic, Tarrytown, Ny) Versant HCV Qualitative Assay نام دارد که در صورت وجود ویروس به میزان 96 IU/ml ، پاسخ آن مثبت می شود (۸۹).

آزمایشهای کمی PCR

آزمایشهای کمی PCR به منظور پیشگویی احتمال پاسخ به درمان و پایش آن مناسبند و باید به صورت IU/lit بیان شوند تا داده‌ها استاندارد شوند (۹۰). این نکته حائز اهمیت است که اگر در ابتدای درمان از روش کمی PCR استفاده شده است، برای پایش پاسخ به درمان نیز از همان روش استفاده شود. در جدول ۴ آزمونهای کمی PCR را مشاهده می کنید (۹۱). از این جدول، تنها آزمایش Verant version 3.0، توسط FDA تأیید شده است.

منفی بودن آزمایش PCR همراه با مثبت بودن آزمایش Anti-HCV، معمولاً نشان دهنده موارد زیر است (۲):

- ۱- بهبود عفونت قبلی
- ۲- موارد مثبت کاذب
- ۳- موارد منفی کاذب HCV-RNA
- ۴- سطح پایین ویرمی



جدول ۴: راهنمای ارزیابی کمی HCV-RNA در سرم

Assay	1 IU/L Conversion	Technique	Dynamic Range (IU/L)
Amplicor HCV Monitor version# 2.0	0.9 copies/ml	Manual competitive rtPCR	600-500,000
Cobas Amplicor Monitor HCV version# 2.0	2.7 copies/ml	Semi-automated competitive rtPCR	600-500,000
VERSANT HCV RNA version# 3.0 Quantitative Assay	5.2 copies/ml	Semi-automated "branched DNA" assay	615-700,000
LCx HCV RNA Quantitative Assay	3.8 copies/ml	Semi-automated competitive rtPCR	25-2,630,000
Super Quant	3.4 copies/ml	Semi-automated competitive rtPCR	30-1,470,000

موارد منفی کاذب آزمون PCR

با استفاده از روش PCR، ممکن است در آزمون HCV-RNA تا ۴۰٪ موارد منفی کاذب، به دلیل حمل و نگهداری نادرست نمونه‌های سرمی ایجاد شده باشند (۹۲). خون کامل (Whole Blood) که با ضدانعقادهایی نظیر EDTA یا مخلوط CPDA-1 و EDTA نگهداری می‌شود، ممکن است در دمای اتاق (حداکثر ۲۵ درجه سانتی‌گراد) نگه داشته شود. در این شرایط حتی تا ۵ روز، سطح سرمی HCV-RNA افت نخواهد کرد (۹۳).

موارد دارای Anti-HCV مثبت و گزارش منفی HCV-RNA (۹۴-۹۶)

نتیجه مثبت آزمایش Anti-HCV به هیچ روی نشان‌دهنده آلودگی با ویروس HCV نیست. به عنوان مثال آزمایش HCV-RNA تنها در ۵۲ تا ۹۲٪ بیماران همودیالیزی که گزارش مثبت Anti-HCV دارند، مثبت گزارش می‌شود. البته گزارش‌هایی نیز وجود دارند که در آنها مثبت بودن Anti-HCV IgM نشان‌دهنده رپلیکاسیون ویروس است. ویروس HCV ممکن است در سایر نقاط بدن، مانند کبد یا سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی وجود داشته باشد، ولی در سرم موجود نباشد؛ این امر سبب می‌شود آزمایش سرمی HCV-RNA مثبت گزارش نشود. از سوی دیگر ممکن است ویروسی و HCV، مقطعی و گذرا (Intermittent) باشد؛ لذا در زمان انجام آزمایش، HCV-RNA منفی گزارش می‌شود. در یک مطالعه در بیماران همودیالیزی آلوده به ویروس HCV، ۳۵٪ موارد الگوی موج (Fluctuating Pattern) را در ویروسی نشان دادند. همچنین این امکان



وجود دارد که میزان ویرومی محدود (Low Level Viremia) یا کمتر از آستانه تشخیصی آزمایش HCV-RNA باشد. در مواردی نیز ممکن است نتیجه آزمایش Anti-HCV فرد پس از بهبودی و از بین رفتن ویروس، گمakan مثبت باشد. در بعضی موارد احتمال دارد بیمار به دلیل دریافت خون و انتقال آنتی‌بادی، گزارش مثبت Anti-HCV را تجربه کند؛ ولی چنانچه آلودگی ویروس رخ نداده باشد، این نتیجه ظرف چند هفته منفی خواهد شد. به طور کلی آزمایش تشخیصی ELISA غیراختصاصی است و ممکن است در موارد ابتلا به سایر ویروسها نظیر آنفلوانزا نیز مثبت گزارش شود. در نهایت توصیه می‌شود گزارش مثبت Anti-HCV، به عنوان آلوده بودن بیمار همودیالیزی تلقی شود؛ مگر در موارد مثبت کاذب. برای به خاطر سپردن این موارد کلمه LIPTON را به خاطر بسپارید^(۱۷):

L: Low level viremia

I: Intermittent viremia

P: Past infection

T: Transfusion

O: Other sites (Not blood stream) like mononuclear peripheral blood cells

N: Non specific reaction

موارد دارای Anti-HCV منفی و گزارش مثبت HCV-RNA^(۱۷)

هرچند در ۹۰٪ موارد، آلودگی افراد با ایمنی طبیعی منجر به گزارش مثبت Anti-HCV می‌شود. احتمال موارد زیر وجود دارد:

۱- عدم کفایت آزمایش Anti-HCV به دلیل سطح کم ویرومی و ویروس HCV یا استفاده از آنتی‌ژن خاصی در آزمون ELISA که قادر به شناسایی آنتی‌بادی ضد ویروس HCV در همه ژنوتیپها نباشد.

۲- برخلاف HCV-RNA، آنتی‌بادی‌های ضد ویروس HCV ممکن است پس از باقی ماندن در سرم در یک دوره معین، از سرم پاک شوند.

۳- بیمار ممکن است در دوره پنجره (Window Period) قرار داشته باشد که هنوز Anti-HCV مثبت گزارش نشده است.

۴- ممکن است نقص ایمنی ناشی از بیماریهای مانند نارسایی کلیه و همودیالیز و پاره‌ای از داروها یا شرایط خاص، منجر به گزارش منفی Anti-HCV شوند. مثلاً در دو مطالعه نشان داده شد که ۸۳٪ بیماران همودیالیزی که HCV-RNA مثبت دارند، از نظر Anti-HCV نیز مثبت خواهند بود و از سوی دیگر ۵/۲ تا ۱۲/۸٪ بیماران همودیالیزی که نتیجه آزمایش Anti-HCV آنها با روشهای ELISA نسل اول و دوم



منفی است، گزارش مثبت HCV-RNA خواهند داشت. در گزارش جالبی از عربستان سعودی، در ۲۸٪ بیماران همودیالیزی که گزارش منفی Anti-HCV را با استفاده از نسل سوم ELISA داشتند، HCV-RNA مثبت گزارش شده بود. در گزارش دیگری در بیماران پیوند عضو که HCV-RNA مثبت داشتند، نتیجه آزمایش Anti-HCV با استفاده از آزمایشهای ELISA نسل اول و دوم و RIBA به ترتیب ۳۵٪، ۷۰٪ و ۵۲٪ مثبت گزارش شده بود.

در فرآیند همودیالیز، فیلترهای استفاده شده برای تصفیه خون، قادر به حذف یا کاهش سطح سرمی آنتی بادی ضد HCV می باشند و از سوی دیگر تولید آنتی بادی نیز در این بیماران کاهش می یابد که خود منجر به منفی شدن گزارش آزمون آنتی بادی ضد HCV می شود.

به علاوه ذکر این نکته حائز اهمیت است که ویروس HCV ممکن است در سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی ذخیره شود (و این سلولها به عنوان مخزن ویروس عمل نمایند؛ ولی هر دو آزمون Anti-HCV و HCV-RNA منفی گزارش شوند. برای به خاطر سپردن این موارد کلمه WIND را به خاطر بسپارید (۲):

W: Window period

I: Immuno suppression (disease or pharmacologic)

N: Not sensitive test

D: Disappearance of Ab vs. HCV-RNA

تعیین ژنوتیپ (۹۸-۱۰۳)

امروزه ۶ نوع ژنوتیپ ماژور و بیش از ۱۵۰ ساب تایپ از ویروس شناسایی شده‌اند. هرچند تعیین ژنوتیپ، احتمال پیشگویی نتایج عفونت را تقویت نمی کند، می توان با استفاده از این آزمایش، احتمال پاسخ به درمان را تا حدودی تعیین کرد. تاکنون FDA دو آزمون را برای تعیین ژنوتیپ ویروس تأیید کرده است:

- 1- Trugene HCV SNC Genotyping که سازنده آن کشور کانادا است، بر اساس شناسایی مستقیم توالی ژنی و مقایسه با سکانس مرجع، ژنوتیپ را تعیین می کند.
- 2- Line-Probe Assay ساخت کشور بلژیک است و بر مبنای هیبریدیژاسیون معکوس Amplicon PCR روی یک نوار نیتروسلولز، که توسط پروب های الیگونوکلوئیدی پوشیده شده است، ژنوتیپ را تعیین می کند.



زمانی که ژنوتیپ تعیین شد، دیگر نیازی به تکرار آزمایش در فرآیند درمان و پیگیری نیست. در شرایط کنونی، آزمونهای فعلی در ۳٪ موارد قادر به تعیین ژنوتیپ نیستند و در ۴ تا ۷٪ موارد ژنوتیپهای مختلط گزارش می‌کنند.

در ایران، ژنوتیپ‌های 1a و 3a شایعترین ژنوتیپ‌ها در بیماران همودیالیزی شهر تهران می‌باشند. برخلاف سایر بیماران مبتلا به هیپاتیت C در سطح کشور، ژنوتیپ 4 دارای فراوانی قابل‌ملاحظه‌ای در بیماران همودیالیزی است (۱۰۴). انجام آزمون Anti-HCV در کلیه بیمارانی که مشکوک به عفونت HCV می‌باشند، ضروری است. توصیه می‌شود آزمون HCV-RNA برای این موارد انجام شود:

الف - بیماران با آزمون Anti-HCV مثبت

ب - بیمارانی که قصد داریم برای آنها درمان ضدویروسی HCV را شروع کنیم (درخواست آزمون کمی PCR برای این افراد الزامی است).

ج - بیماران مبتلا به درگیری کبدی توجیه‌نشده که Anti-HCV منفی دارند، مبتلا به نقص سیستم ایمنی یا مشکوک به عفونت حاد HCV می‌باشند.

هرچند تعیین ژنوتیپ HCV قبل از شروع درمان هر بیمار، برای تعیین طول مدت درمان و پیشگویی احتمال پاسخ به آن الزامی است، در بیماران همودیالیزی این کار ضرورتی ندارد (۲).

آزمایشهای غیراختصاصی

میزان افزایش آنزیمهای کبدی، ارتباطی با فعالیت هیستولوژیک و بالینی بیماری ندارد (۱۵). انجام سونوگرافی داپلکس شکم به تشخیص هیپرتانسیون پورت، کارسینوم هیپاتوسلولر یا آسیت کمک می‌کند. در تعیین مایع آسیت و نیز توده کبدی، CT اسکن شکم از حساسیت بیشتری برخوردار است.

در بیمار مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال، که پیوند کلیه انجام داده است، شاخصهای عملکرد کبد مثل PT، آلبومین سرم و نیز شمارش پلاکت در تخمین پیشرفت بیماری کبدی، از آنزیمهای کبدی دقیقترند.

بیوپسی کبد (۱۰۶-۱۱۳)

بسیاری از صاحب‌نظران معتقدند بهتر است نمونه‌برداری از کبد قبل از شروع درمان



ضد ویروسی انجام شود. بیوپسی کبد قبل از پیوند کلیه، موجب تخمین دقیقتر شدت بیماری کبدی و تعیین پیش آگهی آن می شود.

مطابق جدول ۵، نمره دهی بافت شناسی کبد به دو روش Ishak و Metavir انجام می شود. امروزه ارزش انجام بیوپسی کبد در بیماران دچار هیپاتیت C، به علت احتمال خطاها و خطرات نمونه گیری تا حدودی زیر سؤال رفته است.

جدول ۵: نمره دهی بافت شناسی کبد به دو روش Ishak و Metavir

Stage	Metavir System	Ishak System
۰	بدون فیبروز	بدون فیبروز
۱	فیبروز اطراف پورت	فیبروز در بعضی نواحی پورت با و بدون دیواره فیبروز
۲	R-P Septae(1>spetum)	فیبروزی که بیشترین نواحی پورت را گرفته با و بدون دیواره فیبروز
۳	P-C Septae	فیبروزی که بیشترین نواحی پورت را گرفته و گاه همراه با P-P Bridging است
۴	Cirrhosis	فیبروز ناحیه پورت با P-C Bridging یا P-P واضح
۵	-----	P-C Bridging یا P-P واضح و گاه همراه با Nodule (سیروز کامل)
۶	-----	سیروز

سیستم نمره دهی بافت شناسی کبد (۱۰۶)

چون درمانهای اخیر، حداکثر در نیمی از موارد قادر به ریشه کنی ویروس می باشند و نیز به دلیل آنکه با هزینه و عوارض جانبی همراهند، در پاره ای موارد می توان آنها را به تعویق انداخت. معمولاً اگر در روش Metavir، نمره بیشتر از ۲ یا مساوی با آن و در روش Ishak نمره بیشتر از ۳ یا مساوی با آن در بیوپسی کبدی وجود داشته باشد، شروع درمان توصیه می شود. اکثر صاحب نظران معتقدند که در بیماران با ژنوتیپ ۱، بیوپسی کبد انجام شود؛ اما به دلیل افزایش احتمال پاسخ به درمان در بیماران ژنوتیپ ۲ و ۳ در این دسته از بیماران، بیوپسی کبد توصیه نمی شود؛ معمولاً بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳، بدون در نظر گرفتن شدت بیماری کبدی تحت درمان قرار می گیرند. در بیمارانی که در اولین بیوپسی کبد آنها، فیبروز کمی گزارش شده (نمره کمتر از ۲ در روش Metavir یا نمره کمتر از ۳ در روش Ishak) و نیز در کسانی که درمان آنها به تعویق افتاده است، بیوپسی کبد برای تعیین پیشرفت بیماری



کبدی انجام می‌شود. در این دسته از بیماران، به فواصل هر ۴ تا ۵ سال، می‌توان انجام بیوپسی را تکرار کرد.

اگرچه فیروز کبدی معمولاً در بیماران دچار افزایش آنزیمهای کبدی بیشتر رخ می‌دهد، تنها در ۱۴ تا ۲۴٪ کسانی که به طور مداوم افزایش آنزیمهای کبدی دارند، در بیوپسی کبد، فیروز گسترده‌تر از ناحیه پورت دیده می‌شود.

در بیماران دچار عفونت HCV با آنزیمهای کبدی طبیعی، که فیروز وسیع در نمونه بیوپسی دارند (Bridging Fibrosis یا سیروز)، شروع درمان توصیه می‌شود و در این موارد بیوپسی کبد تنها وسیله‌ای است که اطلاعات لازم را به دست می‌دهد. در بیماران دچار عفونت مزمن با علائم نشان‌دهنده سیروز پیشرفته، معمولاً انجام بیوپسی کبد پرخطرتر است و اطلاعات اندکی نیز به دانسته‌های بالینی ما می‌افزاید؛ لذا:

۱- بدون در نظر گرفتن سطح ALT، بیوپسی کبد باید در بیمارانی که یافته‌های بیوپسی در تصمیم‌گیری درباره شروع درمان آنها تأثیر دارد، انجام شود؛ اما انجام بیوپسی قبل از شروع درمان در همه بیماران الزامی نیست.

۲- بیوپسی کبد ممکن است جهت تعیین پیش‌آگهی بیماری، اطلاعات مهمی را حاصل کند. این روش تنها وسیله‌ای است که شدت آسیب ناشی از عفونت HCV را در کبد تعیین می‌کند.

مدیریت کنترل بیماری

افراد مبتلا به عفونت HCV باید تحت مشاوره‌های عملی زیر قرار گیرند^(۱۱۴):

- ۱- به آنها آگاهی داده شود که از استفاده مشترک از مسواک و لوازم اصلاح صورت اجتناب کنند و از زخمهای خونریزی دهنده مراقبت نمایند.
- ۲- به آنها آگاهی داده شود که از تزریق داروهای غیرقانونی پرهیز نمایند و برای تزریق دارو از استفاده مجدد از یک سرنگ یا استفاده مشترک از سرنگ، سوزن و پنبه و الکل اجتناب کنند. محل تزریق را با پنبه الکل جدید تمیز کنند و سوزن و سرنگ را بعد از استفاده با احتیاط دور بیندازند.
- ۳- به آنها آگاهی داده شود که خطر انتقال این عفونت از طریق تماس جنسی کم است.



درمان (۲، ۱۱۵، ۱۱۶)

نکاتی که باید قبل از شروع درمان مدنظر قرار گیرند، عبارتند از:

در صورتی درمان آغاز می‌شود که بیمار به این کار تمایل نداشته باشد، مشکل طبی یا روانی نداشته باشد و هیچ منعی برای مصرف دارو وجود نداشته باشد (۱۱۷). اهداف درمان در عفونت HCV، شامل جلوگیری از بروز عوارض و ریشه‌کنی ویروس است. پاسخ SVR (Sustained Virologic Response) به معنی منفی شدن آزمایش HCV-RNA در پایان درمان و شش ماه بعد از آن است. کسانی که ۱۲ هفته پس از شروع درمان سطح بار ویروسی * HCV-RNA در خون آنها بیش از 2 Log افت می‌کند (Virologic Responses) Early یا EVR) و یا نتیجه PCR کیفی آنها منفی باشد، بیشتر احتمال پاسخ SVR دارند. آزمون HCV-RNA منفی در انتهای درمان به نام (End of Treatment Response) ETR نامیده می‌شود. بیمارانی که آزمایش HCV-RNA آنها منفی و سپس مثبت می‌شود، به عنوان عود و بیمارانی که نتیجه آزمایش کمی HCV-RNA آنها، علی‌رغم درمان بدون تغییر باقی می‌ماند، به عنوان Non Responder در نظر گرفته می‌شوند. بیمارانی که پاسخ EVR دارند، ولی هرگز HCV-RNA آنها به سطح غیرقابل شناسایی نمی‌رسد، پاسخ‌دهنده نسبی (Partial Responder) نامیده می‌شود (۹۱).

در سیر طبیعی بیماری ۵۵ تا ۸۵٪ بیماران دچار هیپاتیت C حاد، دچار عفونت مزمن می‌شوند، ۵ تا ۲۰٪ این افراد ظرف ۲۰ سال آینده دچار سیروز خواهند شد و حدود ۳۰٪ این بیماران ظرف ۱۰ سال آینده به بیماری نهایی کبدی (End-Stage Liver Disease) مبتلا خواهند شد. به طور کلی اکثر بیماران مبتلا به هیپاتیت C که توسط پزشکان شناسایی می‌شوند، به عفونت مزمن مبتلا می‌باشند و معمولاً عفونت حاد هیپاتیت C شناسایی نمی‌شود (۱۱۴، ۱۱۸). مواردی که در بیوپسی کبدی نمره بیشتر از ۲ یا مساوی با آن در سیستم Metavir یا نمره بیشتر از ۳ یا مساوی با آن در سیستم Ishak دارند، با احتمال بیشتری مراحل وخیم‌تر بیماری را تجربه خواهند کرد؛ لذا به درمان نیازمندند (۱۱۹، ۱۲۰). در خصوص بیماران همودیالیزی، بسیاری از محققین بر این باورند که بهتر است بیماران یک دوره درمان هیپاتیت C را به لحاظ کنترل بیماری در بخشهای همودیالیز تجربه کنند. تمامی بیماران مبتلا به Essential Mixed Cryoglobulinemia، بدون توجه به درجه آسیب کبدی باید درمان شوند.

* Viral Load

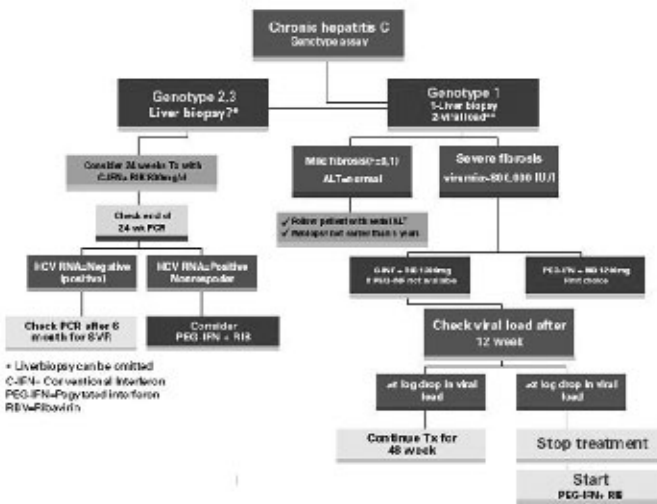


درمان ترکیبی

در حال حاضر استاندارد درمان عبارت است از اینترفرون Pegylated تزریقی یک بار در هفته به علاوه ریباویرین. پاسخ درمانی به رژیم ترکیبی اینترفرون و ریباویرین عموماً بیشتر است؛ گرچه این رژیم گرانتر و دارای عوارض بیشتر است (۱۲۱).

پاسخ به درمان ترکیبی پگ-اینترفرون و ریباویرین بر اساس ژنوتیپ به ترتیب زیر است (۱۲۲):
 $2 > 3 > 5 > 6 > 4 > 1$

شکل ۸ راهنمای منطقه‌ای درمان هپاتیت C مزمن را نشان می‌دهد.



شکل ۸: الگوریتم درمانی هپاتیت C مزمن - راهنمای منطقه‌ای درمان هپاتیت C (۱۲۲)

درمان مناسب برای هپاتیت C مزمن از نوع ژنوتیپ ۱، در شرایطی که بیمار پذیرای درمان باشد، ویرمی داشته باشد، سطح سرمی ALT به صورت متناوب بالا و بیوپسی کبد نشانگر هپاتیت مزمن باشد، پگ-اینترفرون + ریباویرین است، که به این صورت تجویز می‌شود:
پگ-اینترفرون 2a و 2b به میزان ۱۸۰ mcg/wk و ۱/۵ mcg/wk به علاوه ریباویرین به میزان ۱۰۰۰ mg برای افراد کمتر از ۷۵ kg و ۱۲۰۰ mg برای افراد بیشتر از ۷۵ kg به مدت ۴۸ هفته.



درمان هیاتیت C مزمن از نوع ژنوتیپ 2 و 3 عبارت است از: پگ-اینترفرون + ریباویرین برای ۲۴ هفته همراه با دوز روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم ریباویرین. اگر در هفته ۴ درمان، HCV-RNA در این بیماران غیرقابل تشخیص باشد، می‌توانند فقط با ۱۲ تا ۱۶ هفته درمان SVR داشته باشند که به تحقیق بیشتری در این زمینه نیاز است.

میزان SVR با درمان ترکیبی اینترفرون Pegylated و ریباویرین در کل ۵۴ تا ۵۶٪، در ژنوتیپ 1، ۴۲ تا ۴۶٪ و در ژنوتیپ 2 و 3، ۷۶ تا ۸۲٪ است. شایان ذکر است که میزان SVR در بیماران با وزن کمتر از ۷۵ کیلوگرم، بیشتر است (۱۱۷).

در شرایط عدم دسترسی به پگ-اینترفرون، اینترفرون معمولی به صورت سه میلیون واحد یک روز در میان به علاوه ریباویرین برای مبتلایان به هیاتیت مزمن C تجویز می‌شود. ریباویرین در بیماران دیالیزی و تالاسمی قابل استفاده نیست.

توجه داشته باشید که:

- ۱- در کسانی که بیوپسی کبد انجام داده‌اند، چنانچه فیروز محدود به پورت نیست، شروع درمان کاربرد دارد.
- ۲- در مورد درمان، باید به طور فردی تصمیم‌گیری کرد؛ یعنی شدت بیماری کبد، احتمال عوارض دارویی، احتمال پاسخ به درمان و شرایط وجود بیماریهای همزمان دیگر (Co-morbid) را در نظر گرفت.
- ۳- شمارش کمی HCV-RNA باید قبل از شروع درمان و ۱۲ هفته پس از شروع آن انجام شود.
- ۴- در مورد قطع درمان در بیمارانی که پاسخ EVR ندارند، به طور فردی باید تصمیم گرفت.
- ۵- در بیمارانی که در انتهای درمان، آزمایش HCV-RNA منفی دارند، باید ۲۴ هفته بعد، مجدداً این آزمایش تکرار شود.
- ۶- بیمارانی که آزمایش کیفی HCV-RNA آنها، در پایان درمان ۲۴ هفته‌ای منفی شده است، باید ۲۴ هفته بعد مجدداً این آزمایش را تکرار کنند.
- ۷- درمان مجدد با پگ-اینترفرون باید در بیماران Non Responder یا Relapser که فیروز وسیع یا سیروز دارند و نیز در بیمارانی که قبلاً اینترفرون Non Pegylated دریافت کرده‌اند، انجام شود.



هیپاتیت C

ویژه پزشکان و متخصصان

- ۸- در بیماران مقاوم به درمان با پگ-اینترفرون، درمان مجدد با این دو دارو، حتی با تغییر نوع پگ-اینترفرون، جهت ریشه‌کنی این ویروس توصیه نمی‌شود.
- ۹- روشهای تشخیص شامل روشهای سرولوژیک، ویرولوژیک و بیوپسی کبد در اطفال نیز همانند بزرگسالان است.
- ۱۰- آزمون معمول HCV-RNA در نوزادان متولدشده از مادران آلوده به HCV توصیه نمی‌شود.
- ۱۱- درمان هیپاتیت C در کودکان با سن کمتر از سه سال ممنوع است.
- ۱۲- در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده، مصرف فاکتورهای رشد نظیر اریتروپوئین (Erythropoietin) نو ترکیب جهت آنمی یا G-CSF جهت لکوپنی، نیاز به کاهش دوز اینترفرون را به دلیل عوارض آن، کم می‌کند.
- ۱۳- در مورد درمان عفونت حاد هیپاتیت C، هر چند هنوز مطالعه کنترل شده‌ای طول مدت آن را مشخص نکرده است، ۶ ماه درمان منطقی به نظر می‌رسد.
- ۱۴- در مورد درمان عفونت حاد هیپاتیت C، هر چند مطالعات مختلفی کارایی اینترفرون را نشان داده‌اند، می‌توان از اینترفرون Pegylated نیز استفاده کرد.
- ۱۵- انجام مشاوره روانپزشکی، غدد و نیز سایر خدمات پزشکی معمولاً در ابتدا و طول درمان بر حسب شرایط بیمار ضروری است (۲).

بیمارانی که باید در مورد درمان آنها به طور انفرادی تصمیم‌گیری کرد:

- ۱- وجود ALT طبیعی به طور پایدار (بیماران همودیالیزی معمولاً آنزیمهای کبدی طبیعی دارند و نباید به دلیل عدم افزایش سطح سرمی آنزیمهای کبدی، درمان را به تعویق انداخت).
- ۲- درمان قبلی ناموفق، وجود Non Responder یا Relapser، پس از درمان با اینترفرون، ریباویرین و پگ-اینترفرون
- ۳- بیمارانی که اکنون دارو یا مواد مخدر یا الکل مصرف می‌کنند، ولی قصد دارند که به یک برنامه کنترل مصرف، نظیر متادون تریابی وارد شوند.
- ۴- بیمارانی که در بیوپسی فیبروز ندارند یا فیبروز خفیف (نمره Metavir کمتر از ۲ و نمره Ishak کمتر از ۳) دارند.
- ۵- عفونت همزمان HIV



۶- سنین ۳ الی ۱۸ سال

۷- بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه (با یا بدون همودیالیز)

۸- افراد دچار سیروز جبران نشده

تجویز اینترفرون آلفا با دوز سه میلیون واحد سه بار در هفته دارای اثر ضد ویروسی است و منجر به تنظیم سیستم ایمنی، Up-Regulation بیان ژن HLA Class I و نیز افزایش فعالیت ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و Natural Killer Cell می‌شود^(۲).

بیمارانی که درمان هیپاتیت C در آنها امروزه به طور همه‌جانبه مورد پذیرش قرار گرفته است:

۱- حداقل سن ۱۸ سال

۲- آزمون ALT غیر طبیعی (بیماران همودیالیزی معمولاً آنزیمهای کبدی طبیعی دارند و نباید به دلیل عدم افزایش سطح سرمی آنزیمهای کبدی، درمان آنها را به تعویق انداخت).

۳- بیوپسی کبدی نشان دهنده هیپاتیت مزمن با فیبروز قابل ملاحظه (وسعت فیبروز پیش از فضای پورت باشد، یعنی نمره Metavir بیشتر از ۲ یا مساوی با آن و نمره Ishak بیشتر از ۳ یا مساوی با آن)

۴- بیماری کبدی جبران شده (یعنی بیلی‌روبین توتال سرم کمتر از $1/5 \text{ g/dl}$ و INR کمتر از $1/5$ ، آلبومین سرم بیشتر از $3/4 \text{ g/dl}$ ، شمارش پلاکت بیشتر از $75,000 \text{ k/mm}^3$ و بدون شواهدی از آنسفالوپاتی یا آسیت)

۵- طبیعی بودن شاخصهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی (هموگلوبین بیشتر از 13 g/dl برای مردان و 12 g/dl برای زنان، شمارش نوتروفیل بیش از $1/5 \text{ k/mm}^3$ کراتینین کمتر از $1/5 \text{ mg/dl}$)

۶- بیمارانی که قبلاً تحت درمان داروهای ضد HCV قرار گرفته‌اند.

۷- بیمارانی که سابقه افسردگی دارند، ولی در شرایطی هستند که بیماریشان کاملاً کنترل شده است.

۸- بیمار قصد شروع و ادامه درمان طولانی مدت را داشته باشد.

۹- HCV-RNA در سرم قابل جداسازی و شناسایی باشد.

درمان طولانی در مورد واسکولیت‌های پوستی و نیز گلوومرولونفریت ناشی از هیپاتیت C توصیه می‌شود^(۲).



مواردی از هیپاتیت C که با کاهش پاسخ به درمان همراهند:

- ۱- چاقی
- ۲- دوزهای ناکافی یا مدت ناکافی درمان
- ۳- وضعیت نقص سیستم ایمنی
- ۴- ابتلا به ژنوتیپ 1
- ۵- سابقه بیماری مزمن
- ۶- فیبروز وسیع کبدی
- ۷- سطح بالای HCV-RNA سرمی (بیشتر از ۲ میلیون کپی در هر میلی لیتر)
- ۸- تنوع ژنتیکی یا HCV Quasi Species Diversity B قابل ملاحظه (۲)

مواردی که درمان هیپاتیت C در آنها ممنوع است:

- ۱- بیماران مبتلا به افسردگی ماژور غیر قابل کنترل یا کنترل نشده
- ۲- بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه، کبد و قلب؛ مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مصرف اینترفرون آلفا در بیماران پیوند کلیه، با ۶۰٪ خطر رد پیوند، ۲۰٪ خطر Graft Loss و احتمال Rebound سطح سرمی به سطح قبل از درمان همراه است. در حال حاضر بهترین درمان در بیماران پیوند کلیه مبتلا به سیروز، پیوند کبد است. مطالعات متعددی بی‌خطر بودن دریافت اینترفرون را در بیماران پیوند کبد نشان داده‌اند.
- ۳- بیماران مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون یا سایر شرایطی که بیماری با دریافت اینترفرون تشدید می‌شوند
- ۴- پرکاری تیروئید درمان نشده
- ۵- حاملگی یا زنان بیماری که از روشهای جلوگیری از بارداری استفاده نمی‌کنند
- ۶- بیماریهای همراه شدید، مانند: فشارخون بسیار بالا، نارسایی قلبی، بیماری شدید عروق کرونر، دیابت کنترل نشده، بیماری انسدادی ریه
- ۷- سن زیر ۳ سال
- ۸- افزایش حساسیت به داروهایی که در درمان هیپاتیت C از آنها استفاده می‌شود (۲).



اینترفرون آلفا از نوع Pegylated

این دارو در هپاتیت مزمن C کاربرد دارد و با دوز ۱۸۰ mcg یک بار در هفته، به مدت ۴۸ هفته تجویز می شود.

عوارض و موارد تعدیل دوز دارو

- ۱- در عوارض متوسط تا شدید، می توان دوز دارو را به ۹۰ تا ۱۳۵ mcg/wk کاهش داد.
- ۲- نوتروپنی (شمارش نوتروفیل مطلق ANC)
 - ◀ $ANC < 750/mm^3$: دوز دارو نصف می شود یعنی ۹۰ mcg/wk
 - ◀ $ANC < 500/mm^3$: قطع دارو، سپس شروع دارو با دوز ۹۰ mcg/wk پس از رسیدن ANC به کمتر از $1000/mm^3$در موارد فوق می توان از داروهای مکمل، مثل G-CSF، به صورت هفته ای سه بار و هر بار ۳۰۰ واحد زیرجلدی جهت افزایش نوتروفیل ها استفاده کرد.
- ۳- ترومبوسیتوپنی:
 - ◀ پلاکت کمتر از $50,000/mm^3$: دوز دارو نصف می شود؛ یعنی ۹۰ mcg/wk
 - ◀ پلاکت کمتر از $25,000/mm^3$: قطع دارو
 - ◀ در شرایطی که خونریزی رخ دهد، با هر مقدار پلاکت دارو باید قطع شود.
- ۴- افسردگی:
 - ◀ در افسردگی خفیف نیازی به تغییر دوز نیست، فقط باید بیمار تا بهبود نسبی افسردگی هر هفته معاینه شود یا با پزشک تماس تلفنی داشته باشد.
 - ◀ در افسردگی متوسط باید دوز دارو را به ۱۵ تا ۹۰ mcg/wk کاهش داد و بیمار را هر هفته معاینه کرد. در صورت بهبودی نسبی، دوز دارو را به صورت تدریجی در طی ۴ هفته افزایش داد و در صورت عدم بهبودی یا پایدار بودن افسردگی، بدون افزایش دوز دارو برای بیمار مشاوره روانپزشکی درخواست کرد. در موارد شدید، قطع همزمان این دارو و مشاوره اورژانس روانپزشکی توصیه می شود.
- ۵- در بیماران دچار هپاتیت مزمن C، در صورت افزایش سطح سرمی آنزیم ALT، دوز دارو را باید به ۱۵۰ mcg/wk کاهش داد. در صورت افزایش پیشرونده ALT یا افزایش همزمان بیلی روبین یا نارسایی کبدی، باید دارو را بلافاصله قطع کرد.



موارد منع مصرف

- ۱- سابقه افزایش حساسیت به پلی اتیلن گلیکول یا اینترفرون آلفا
- ۲- هیپاتیت اتوایمیون
- ۳- شیرخواران و نوزادان
- ۴- افراد مبتلا به سیروز (۲)

ریباویرین

هنگام تجویز ریباویرین موارد زیر را مد نظر داشته باشید:

- ◀ در صورت کاهش هموگلوبین به کمتر از 10 g/dL ، دوز ریباویرین نصف می شود.
- ◀ در صورت کاهش هموگلوبین به کمتر از 8 g/dL ، دارو قطع می شود.
- ◀ هر مقدار افت هموگلوبین که سبب علامتدار شدن بیمار شود، موجب قطع دارو می شود.

اینترفرون آلفا

عوارض

- الف- عارضه وابسته به دوز این دارو، سندرم شبه آنفلوآنزایی (شامل تب، سردرد، درد عضلانی، تهوع، بی اشتها، دردهای مفصلی) است.
- ب- عوارض با دوزهای بالاتر، شامل سرکوب مغز استخوان (۳ تا ۶٪)، تغییرات عصبی-روانی (که گاه تا ۲۰٪ می رسند) و افزایش آنزیمهای کبدی (۱۰-۸۰٪) می باشند.

موارد منع مصرف

- ۱- سابقه افزایش حساسیت قبلی
- ۲- بیماریهای اتوایمیون (به خصوص هیپاتیت اتوایمیون)
- ۳- نارسایی کبد
- ۴- بیماران پیوند کلیه با سرکوب ایمنی
- ۵- بیماران با سابقه افسردگی یا اقدام به خودکشی یا بیماری عصبی-روانی شدید



موارد قطع مصرف دارو

- ۱- تغییرات Chest X-Ray همراه با بروز علائم ریوی
- ۲- بروز واکنش‌های اتوایمیون
- ۳- اختلال عملکردی کبد
- ۴- بروز علائم روانی به خصوص افسردگی و افکار یا اقدام به خودکشی
- ۵- بروز بیماری‌های ایسکمیک یا عفونت همزمان
- ۶- بروز همپرتری گلیسریدی شدید
- ۷- بروز اختلالات چشمی نظیر خونریزی رتین، Cotton Wool Spot و انسداد ورید یا شریان رتینال

احتیاطات مصرف دارو

- ۱- سابقه بیماری‌های تیروئید
- ۲- سابقه بیماری‌های انعقادی
- ۳- سابقه بیماری‌های ریوی
- ۴- سابقه فشار خون بالا
- ۵- سابقه دیابت (به خصوص زمانی که احتمال DKA وجود دارد)

تحت نظر گرفتن بیماران هنگام مصرف اینترفرون (شکل ۹)

قبل از شروع درمان، توصیه می‌شود این آزمایش‌ها درخواست گردند:

- ◀ انجام آزمایش بررسی HCV-RNA به روش PCR
- ◀ Chest X-Ray
- ◀ ECG
- ◀ CBC-Diff
- ◀ آزمون‌های بررسی عملکرد کبد
- ◀ الکتروولیت‌های سرم
- ◀ آزمایش‌های بررسی عملکرد تیروئید
- ◀ توزین دقیق بیمار
- ◀ بررسی سوابق بیماری‌های قلبی (در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته باید ECG قبل و حین درمان انجام شود)



GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF HEPATITIS C INFECTION

Patient's Laboratory Monitoring sheet

Name: _____

Sex: Male Female

Age: _____

File Number: _____

Hospital or Center Name: _____

Treatment Weeks	Treatment										Follow up			
	0	2	4	8	12	18	24	30	36	42	48	56	64	72
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Medical History	●													
Physical Examination	●										●			
Vital Signs	●	●									●			
Virology														
HCV RNA (Qualitative)	●		Each one is available		●						●			●
HCV RNA (Quantitative)	●				●						●			
HCV Genotyping	●													
HBsAg, HIV Ab	●													
Histology	●													
Biochemistry														
ALT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
AST	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Bilirubin (Total)	●													●
Bilirubin (Direct)	●													●
ALP, Phosphatase	●													●
Uric Acid	●													●
LDH	●													●
Kidney test														
Urea	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Creatinine	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Urianalysis	●		●				●		●		●			●
Thyroid test														
TSH	●				●		●				●			●
T3	●													●
T4	●													●
T3RU	●													●
Hematology														
WBC (Diff.)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Hb	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Platelet	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
reticulocyte	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
PT	●										●			
A-fetoprotein	●													●
Pregnancy test (for woman)														

ALT - Alanine Aminotransferase, AST - Aspartate Aminotransferase, ALP - Alkaline Phosphatase, TSH - Thyroid Stimulating Hormone, T3 - Triiodothyronine, T4 - Thyroxine, WBC - White Blood Cell, Hb - Hemoglobin, PT - Prothrombin Time.

- Notes:
1. If the patient is on 6 month treatment (genotype 2, 3), check the HCV RNA at six month as end of treatment and six month after discontinuation.
 2. Check the TSH every twelve weeks if suspected to have thyroid problems. Check the entire thyroid function test.
 3. Check PT and bilirubin in cirrhotic patients in every session.
 4. If HCV RNA remain positive on 12th weeks of therapy in genotype 1. Please refer patient to specialized centers.

شکل ۹: فرم نمونه برای تحت نظر گرفتن بیماران هنگام مصرف اینترفرون (۱۱۲)



توجهات

- ◀ جهت کاهش عوارض توصیه می‌شود:
 - ۱- از روش سه بار در هفته استفاده شود.
 - ۲- به بیمار اطمینان داده شود که چند هفته پس از مصرف دارو عوارض کاهش می‌یابند.
 - ۳- مصرف استامینوفن قبل از تزریق، از احتمال بروز عوارض می‌کاهد.
- ◀ قبل از مصرف دارو، باید آن را به آرامی و نه با شدت تکان داد. تمامی عوارض داروی اینترفرون در بیماران همودیالیزی بیش از افراد عادی است.
- ◀ همراه با مصرف این دارو احتمال افسردگی و حتی ایده خودکشی وجود دارد که این عارضه در اطفال بیشتر است. توصیه می‌شود بیماران قبل از درمان و نیز هر ۳ ماه تحت مشاوره اعصاب و روان قرار گیرند و از نظر بروز عوارض عصبی-روانی توسط پزشک معالج معاینه شوند.
- ◀ بیماران نباید در طول درمان شکل تجاری داروی خود را تغییر دهند.
- ◀ افزایش بیش از ۲ برابر آنزیمهای کبدی محتمل است؛ ولی توصیه می‌شود به طور مکرر و ترجیحاً هر ۲ هفته یک بار، سطوح آلبومین، PT و بیلیروبین سرم بیماران بررسی شود.
- ◀ ۲۱ هفته پس از شروع درمان امکان بروز یا تشدید آنمی وجود دارد. آنمی ممکن است به دو دلیل سرکوب مغز استخوان یا آنمی همولیتیک (۱۰٪) رخ دهد. مصرف همزمان اریتروپوئتین نو ترکیب ممکن است اثر خون سازی این دارو کاهش دهد.
- ◀ بیماریهای اتوایمیون نظیر پسروریا یس با مصرف دارو تشدید می‌شوند.
- ◀ در خصوص درمان بیماران با سنین ۳ تا ۱۸ سال باید به صورت انفرادی تصمیم‌گیری شود. چون Bioavailability دارو در تزریق زیرجلدی ۹۰٪ و در تزریق عضلانی ۸۳٪ است، روش تزریق زیرجلدی ارجح است.
- ◀ مصرف همزمان داروهای ACE Inhibitor، وارفارین، تئوفیلین، زیدوودین همراه با اینترفرون منجر به افزایش اثر و عواض این داروها می‌شود.
- ◀ از آنجا که اینترفرون در زنان سبب کاهش سطح سرمی استرادیول و پروژسترون می‌شود، استفاده از روشهای دیگر پیشگیری از بارداری به همراه OCP، در زمان مصرف این دارو توصیه می‌گردد.
- ◀ مصرف این دارو در شیردهی توصیه نمی‌شود (۲).



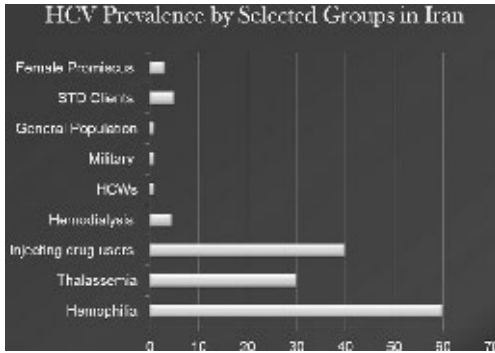
هیپاتیت C و بیماریهای خاص

شیوع عوامل خطر و عفونت HCV در بیماران مبتلا به بیماریهای خاص، شامل هموفیلی، تالاسمی و نارسایی کلیوی به صورت معنی داری بالاتر است (جدول ۶).

جدول ۶: عوامل خطر در بیماران خاص (۱۳۳)

	Blood transfusion	Hospitalizations	Procedures	Big ward units	Transplantation	Virus-related primary disease
Hemophilia	+++	++	++	+	+/-	-
Thalassemia	++	+	+	++	+	-
ESRD	+	++	+++	+++	++	+

در مطالعه‌ای در ایران، میزان شیوع HCV در بیماران خاص بررسی شده است (شکل ۱۰ و جدول ۷).



شکل ۱۰: شیوع HCV در بیماران خاص در ایران

جدول ۷: عفونت HCV در بیماران خاص در ایران (۱۳۳)

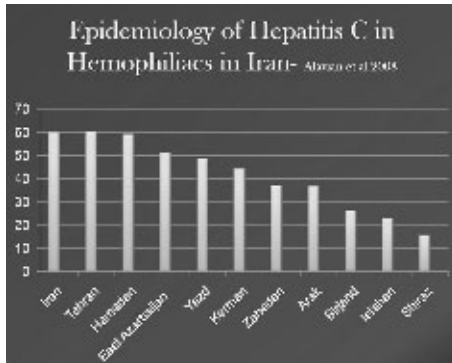
	Nation wide population	Anti HCV positive seroprevalence %	+ve seroprevalence in born after 1997	liver enzyme abnormality	Nationwide HCV-RNA +ve
Hemophilia	6,000	60-80%	42%	43%	~ 4,000
Thalassemia	13-20,000	30-60%	15.7%	82%	~ 4,000
ESRD	17,000	8.5-55%		10%	~ 1,600

جدول ۸ شیوع ژنوتیپ‌های HCV را در بیماران خاص در ایران نشان می‌دهد (۱۳۳).



جدول ۹: رابطه سن و شاخصهای ویروسی در بیماران هموفیلی ایرانی

	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60	All ages
% HCV Ab +ve (p-value = 0.00)	0.0%	77.8%	93.2%	81.5%	78.6%	100%	75.0%	83.30%
	5	45	73	27	14	6	4	174
% HIV Ab +ve (p-value = 0.12)	0.0%	1.8%	3.4%	15.2%	5.6%	0.0%	0.0%	4.7%
	4	55	87	33	18	10	4	211
% HBsAg +ve (p-value = 0.5)	0.0%	7.3%	2.3%	0.0%	5.6%	0.0%	0.0%	3.20%
	5	55	89	36	18	10	4	216
% HBsAb +ve (p-value = 0.22)	80%	70.0%	84.9%	80.0%	93.8%	80.0%	75.0%	80.50%
	5	51	87	35	16	10	4	205
% HBeAb +ve (p-value = 0.02)	0%	29.4%	54.1%	38.5%	64.3%	55.6%	33.3%	44%
	5	51	74	26	14	9	3	182



شکل ۱۱: شیوع هیپاتیت C در بیماران هموفیلی در ایران

جدول ۱۰: اثر درمان ترکیبی اینترفرون و ریبواویرین در بیماران هموفیلی در ایران

	genotype 1	genotype non-1	Total
Patients no.	37	58	95
Withdraw Patients	7	2	9
ETR	32.24%	78.18%	
Sustained Virological Response	29.7%	70%	53.3%
Biochemical Response	66.7%	91.7%	81%



اینترفرون به جای اینترفرون در درمان ترکیبی اثر درمانی بهتری دارد، نیازمند مطالعات بیشتر است (۱۲۳).

پیشنهاد می شود ۷۲ ساعت قبل از انجام بیوپسی کبد، فاکتور انعقادی تزریق شود؛ ولی در کل به علت افزایش مرگ و میر ناشی از بیوپسی کبد در این بیماران انجام آن توصیه نمی شود و بر اساس آنالیز ژنوتیپی و آزمایش کمی PCR درباره درمان تصمیم گرفته شود (شکل ۱۲).



شکل ۱۲: فواید و خطرات بیوپسی کبد در بیماران هموفیلی (۱۲۳)

عواملی که باعث کاهش پاسخ به درمان در بیماران هموفیلی می شوند، عبارتند از:

◀ ژنوتیپ ۱ ویروس HCV

◀ جنسیت مذکر

◀ عفونت طولانی مدت

◀ سطوح بالای ویرمی

◀ عفونت همراه HBV و HIV

عاملی که برخلاف انتظار می تواند سبب پاسخ بهتر به درمان باشد:

◀ پذیرش بیشتر درمان (۱۲۳)

برای پیشگیری از عفونت HCV در بیماران هموفیلی، توصیه می شود که اهداکنندگان خون از افراد با خطر کمتر هیپاتیت باشند و خونهای اهدایی از نظر ویروسهای منتقل شونده از راه خون غربال گردند.

سه روش ویروس کشی وجود دارد:

۱- حرارت دادن نهایی محصولات خون در 80°C (گرمای خشک)

۲- حرارت دادن در محلول 60°C (پاستوریزاسیون) در حضور تثبیت کننده ها یا حرارت مرطوب در فشار بالا.

۳- اضافه کردن مخلوط دترژانت و محلول کننده طی تهیه محصولات



این روشها کاملاً بر ویروسهای هیپاتیت A، B و C مؤثرند؛ ولی احتمال کم انتقال ویروس هیپاتیت A، به علت مقاومت به روش سوم، وجود دارد (۱).

HCV و تالاسمی

قبل از اجباری شدن آزمایش نمونه‌های خون از نظر HCV، بیماران نوجوان و بزرگسالان مبتلا به تالاسمی چندین نمونه خون با خطر بالای انتقال HCV دریافت می‌کردند و در مطالعات قدیمی ۶۰ تا ۸۰٪ بیماران مبتلا به تالاسمی، Anti-HCV Ab مثبت بوده‌اند (۱۲۴، ۱۲۵). هیپاتیت C مزمن بعد از تزریق خون، یک بیماری پیشرونده است و میزان ابتلا و مرگ‌ومیر را در میان بیماران تالاسمیک، به دلیل نارسایی کبدی یا کارسینوم هیپاتوسلولر به شدت افزایش می‌دهد (۱۲۶). در کشورهایی که شیوع HCV در میان افراد مبتلا به تالاسمی را ۷۵٪ نشان داده‌اند، همزمان شیوع در جمعیت اهداکنندگان خون ۱۴/۵٪ بوده است (۱۲۵)؛ در حالی که در هند که شیوع HCV در اهداکنندگان خون کم است (۱/۷۸٪)، شیوع آن در بیماران تالاسمیک نسبتاً کم می‌باشد (۲۵/۵٪) (۱۲۷).

در ایران، گزارشی از ناحیه شمالی کشور، موارد Anti-HCV Ab مثبت در بیماران مبتلا به تالاسمی را ۶۳/۸٪ و در اهداکنندگان خون ۰/۵٪ ذکر کرده است. یک آزمایش تأییدی Immunoblotting هم روی موارد HCV-مثبت انجام شد که ۹۲٪ موارد مثبت بودند (۴۷). کریمی و قوانینی از شیراز ۷۳ مورد از ۴۶۶ کودک تالاسمیک با سابقه چندین بار دریافت خون (۲/۱۹٪ - ۶/۱۲٪: فاصله اطمینان ۷/۹۵٪؛ ۷/۱۵٪) را از جهت Anti-HCV Ab مثبت یافتند (۱۲۸) (جدول ۱۱). پنج سال قبل از این تحقیق، صابری فیروزی و همکاران گزارش کردند که ۲۷/۱٪ بیماران Anti-HCV Ab مثبت می‌باشند. سن متوسط، طول مدت دریافت خون و دفعات متوسط دریافت خون در افراد مبتلا به عفونت HCV بسیار بالاتر بود. خطر نسبی عفونت HCV با هر واحد انتقال خون ۰/۲٪ بوده است (۱۲۹). در مطالعه‌ای روی بیماران مبتلا به تالاسمی در تهران، ۲۴/۲٪ موارد Anti-HCV Ab مثبت بودند. طول زمانی که بیماران خون دریافت کرده‌اند، در بیماران با آزمایش مثبت، به طور معنی‌داری (به طور متوسط ۳۸ ماه) بیشتر از بیماران با آزمایش منفی بوده است (۴۴).

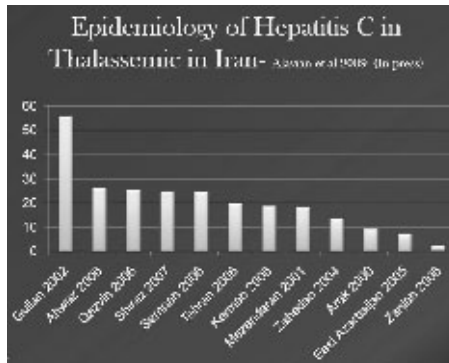
شکل ۱۳ شیوع هیپاتیت C در بیماران تالاسمی را در مطالعات اخیر در ایران نشان می‌دهد.

قابل ذکر است که بعد از آغاز غربالگری اهداکنندگان خون برای HCV و حذف



جدول ۱۱: شیوع عفونت HCV در بیماران تالاسمی در ایران (۱۳۳)

استان/شهر	سال	تعداد	سن (میانگین±انحراف معیار)	Anti-HCV
قائم شهر	۱۳۷۷	۱۰۰	۶/۳۱±۶/۴	٪۱۸
مرکزی	۱۳۷۸	۷۰	۱۳	٪۴/۳۰
شهرکرد	۱۳۷۸	۱۱۳		٪۲۳
شیراز	۱۳۸۰	۴۶۶	۱۱/۷±۵/۵	٪۱۶
قزوین	۱۳۸۱	۹۵	۱۲/۸±۷/۰۸	٪۲۳
زاهدان	۱۳۸۱	۳۶۴	۹/۷±۵/۱۷	٪۱۳/۵۰
آذربایجان شرقی	۱۳۸۲	۸۴	۱۱/۵±۶/۵	٪۷/۱۰
مازندران	۱۳۸۴	۲۴۰	۱۹/۱±۵/۵	٪۱۷/۵۰
جمع موارد بالا	۱۳۸۴-۱۳۷۷	۱۵۳۲		٪۱۵/۲۶
تهران (بالغین مبتلا به تالاسمی)	۱۳۸۵	۳۹۵	۲۷/۵±۷/۹	٪۲۷/۳۰



شکل ۱۳: اپیدمیولوژی هپاتیت C در بیماران تالاسمی در ایران

گروههای پرخطر از بانک خون در سال ۱۹۹۵، شیوع HCV در بیماران مبتلا به تالاسمی به شدت کاهش یافته و هیچ کس پس از آن زمان مبتلا به عفونت نشده است (۱۳۰).

درمان با اینترفرون به تنهایی، فقط در ۱۵ تا ۲۵٪ بیماران باعث SVR می شود (۱۳۱)؛ در حالی که درمان ترکیبی اینترفرون و ریبویرین مؤثرتر است (۱۰۹) (جدول ۱۲). اما باید این را در نظر داشت که همولیز وابسته به دوز ریبویرین می تواند سبب آنمی شدید در بیمارانی



که مشکلات همولیتیک زمینه‌ای دارند، شود (۱۳۳)؛ بنابراین تجویز ریبویرین در بیماران تالاسمی محدود به مراکز تحقیقاتی است.

جدول ۱۲: پاسخ به درمان ترکیبی اینترفرون و ریبویرین در بیماران تالاسمی

Name of study	No of patients	Ribavirin	Pre-transfusion hemoglobin	Mean increase in transfusion requirements	SVR
Sherker <i>et al.</i> , 2003 (133)	3	1,000 mg/d	9.0 gr/dl	48%	100%
Telfer <i>et al.</i> , 1997 (131)	11	1,000 mg/d	9-10 gr/dl	41%	45.5%
Kong Li <i>et al.</i> , 2001 (134)	18	16 mg/kg/d	9.5 gr/dl	30%	72.2%
Nasiri <i>et al.</i> , 2006 (123)	16	15 mg/kg/d	8.0 gr/dl	22%	50.0%

هیپاتیت C در بیماران دیالیزی

HCV یک عفونت شایع در بیماران دیالیزی است. اثبات راه انتقال مشکل است؛ ولی بر طبق مطالعات اخیر، انتقال احتمالی HCV در بیماران دیالیزی از طریق انتقال خون نمی‌باشد و به نظر می‌رسد انتقال بیمارستانی شایع‌ترین راه انتقال است. شیوع HCV در بیماران دیالیزی مزمن به طور متوسط ۲۰٪ است؛ ولی در مناطق جغرافیایی مختلف از کمتر از ۵٪ در اروپای شمالی تا ۵۰٪ در ژاپن، عربستان، تایوان، آمریکای جنوبی و مصر متغیر می‌باشد. شیوع با افزایش دوره دیالیز، افزایش می‌یابد و این مسئله مطرح‌کننده ضعف کنترل عفونت در انتقال بیماری است. در صورت رعایت احتیاط‌های عمومی، شیوع HCV در واحدهای دیالیز کاهش چشمگیری خواهد داشت.

عفونت HCV، علت عمده بیماری کبدی پس از پیوند کلیه است. با توجه به استفاده روزافزون از پیوند در مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه، میزان مبتلایان به هیپاتیت C در بیماران پیوند کلیه افزایش یافته است و از طرفی دیگر با مراقبت بیشتر در مراکز همودیالیز و سالم‌سازی خونهای مصرفی و انجام پیوند در ابتدای شروع همودیالیز، از میزان ابتلا به هیپاتیت C در بیماران پیوند کلیه کاسته است. اکثر بیماران پیوند کلیه، قبل از پیوند، عفونت هیپاتیت C کسب کرده‌اند. در صورت استفاده از کلیه اهداکننده HCV-مثبت، امکان انتقال عفونت به گیرنده وجود دارد که امروزه این کار صورت نمی‌گیرد.



نکات مربوط به درمان

- ۱- درمان با پگ-اینترفرون در بیماران همودیالیزی با دوز ۱۳۵ mcg/wk امکان پذیر است و به میزان اینترفرون معمولی مؤثر می‌باشد. این دارو که به دو صورت پگاسیس (Peg Interferon-2a) و پگ-اینترفرون (Peg Interferon-2b) موجود است.
- ۲- داروی ریباویرین برای بیماران همودیالیز منع مصرف دارد؛ لذا نباید از این دارو در درمان بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه استفاده شود.
- ۳- چنانچه آزمون ژنوتیپ انجام شده باشد، نباید در بیماران با ژنوتیپ 2 و 3 درمان را به مدت ۲۴ هفته کاهش داد؛ زیرا در درمان بیماران دچار نارسایی کلیه از داروی ریباویرین استفاده نمی‌شود و در این دسته از بیماران نیز طول درمان همان یک سال است.
- ۴- بیماران همودیالیزی نباید تحت درمان با ریباویرین قرار گیرند؛ ولی می‌تواند داروی اینترفرون را دریافت کنند. در این موارد بدون توجه به ژنوتیپ ویروس، همواره طول مدت درمان یک‌ساله خواهد بود.
- ۵- در مورد عفونت حاد هیپاتیت C، هر چند مطالعات مختلفی کارایی اینترفرون را نشان داده‌اند، می‌توان از اینترفرون Pegylated نیز استفاده کرد؛ ولی مطالعه کافی در خصوص استفاده از این دارو در بیماران همودیالیزی مبتلا به هیپاتیت C حاد انجام نشده است.
- ۶- درمان در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه ممنوع است (خطر پس زدن پیوند بالاست). با توجه به اینکه نمی‌توان از داروی اینترفرون آلفا در افراد با کلیه پیوندی مبتلا به HCV استفاده کرد (به دلیل افزایش خطر پس زدن کلیه) برای بررسی بیشتر و تعیین دستورالعمل تشخیصی-درمانی باید آنها را به مراکز دانشگاهی ارجاع داد.
- ۷- بیماران همودیالیزی معمولاً آنزیمهای کبدی طبیعی دارند و نباید به دلیل عدم افزایش سطح سرمی آنزیمهای کبدی، درمان را به تعویق انداخت.
- ۸- معمولاً به دلیل همولیز وابسته به دوز در مصرف ریباویرین، از این دارو در بیماران همودیالیزی استفاده نمی‌شود؛ چون با کاهش دفع کلیوی، دارو در بدن تجمع می‌یابد.
- ۹- مصرف داروی اینترفرون Pegylated در بیماران همودیالیزی بی‌خطر است و به



صورت هفته‌ای یک بار با دوز ۱۳۵ mcg به صورت زیرجلدی استفاده می‌شود. در این روش نوسان سطح سرمی HCV-RNA و اینترفرون کمتر است؛ بنابراین عوارض کمتر و پاسخدهی به دارو بیشتر می‌باشد. با استفاده از این دارو، کلیترانس ویروس سریعتر رخ می‌دهد؛ به طوری که بیماران پس از ۴ هفته، آزمون PCR منفی خواهند داشت.

۱۰- در بیمارانی که ESRD نیستند، پاسخ به اینترفرون Pegylated به ۳۹٪ می‌رسد و برخلاف اینترفرون معمولی از این دارو می‌توان در بیماران مبتلا به سیروز استفاده کرد. با وجود این، مصرف هر دو دارو با افزایش احتمال خونریزی از واریس مری و بروز آنسفالوپاتی همراه است. در مورد بیماران سیروزی، پیوند همزمان کبد و کلیه راهگشا خواهد بود.

۱۱- با اینکه معمولاً سطح ALT سرم در بیماران همودیالیزی طبیعی است، پاسخ این بیماران به اینترفرون معمولاً بسیار خوب است. تحمل‌پذیری و کارایی داروی اینترفرون آلفا در بیماران کلیوی، کمتر از سایر بیماران است و احتمال بروز عوارض در آنها بیشتر است. سطح پایه پایین HCV-RNA و پاتولوژی خفیف بیماری کبدی، از عوامل پیشگویی‌کننده در موفقیت درمان با این دارو می‌باشند. عوارض مصرف این دارو در بیماران همودیالیزی احتمالاً به علت کاهش کلیترانس کلیه، بیش از سایر افراد است؛ به طوری که در ۲۰ تا ۶۰٪ از این بیماران ناچار به کاهش دوز و در ۱۰ تا ۴۵٪ آنان ناچار به قطع دارو هستیم (۱۳۵، ۲).

رژیم سرکوبگر ایمنی

در چند مطالعه نشان داده شده است که سیکلوسپورین سبب افزایش ویرمی می‌شود؛ ولی به دلیل نقش حیاتی این دارو پس از پیوند نمی‌توان مصرف آن را محدود کرد. به نظر می‌رسد مصرف همزمان آزاتیوپرین و پردنیزولون سبب افزایش تکثیر ویروس هیپاتیت C می‌شود که در این موارد توصیه می‌گردد در صورت امکان، آزاتیوپرین قطع شود. مطالعات مقایسه‌ای خاصی در خصوص جایگزین کردن MMF (Mycophenolate Mofetile) به جای آزاتیوپرین، برای کاهش خطر افزایش تکثیر ویروس وجود ندارد. در خصوص داروهای سرکوبگر ایمنی، یافته‌های ضد و نقیضی وجود دارند؛ مثلاً امروزه در مطالعات مختلف ثابت شده است که سیکلوسپورین (CsA) از طریق مهار



Research Center for
Gastroenterology and Liver Diseases
مركز تحقیقات دستگاه گوارش و کبد
پژوهشگاه تخصصی بیماری‌های گوارشی و کبدی

هپاتیت C

ویژه پزشکان و متخصصان

می‌کند. داروی دیگری که در پیوند از آن استفاده می‌شود، داروی MMF است که این دارو نیز به طور سینرژستیک با سیکلوسپورین و اینترفرون آلفا موجب مهار HCV می‌شود^(۲).

با توجه به اینکه بیماران پیوند کلیه از داروهای مهارکننده سیستم ایمنی استفاده می‌کنند، امکان افزایش تکثیر ویروس و تشدید بیماری کبدی وجود دارد و به همین دلیل سیر عفونت HCV در این گروه سریعتر است و امکان بروز نارسایی کبد و نیاز به پیوند کبد وجود دارد^(۱).



منابع

- 1- علویان س. م.، سالی ش. مروری بر هیپاتیت سی و نحوه برخورد با آن. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران. دوره هجدهم، ۱: ۱۳۷۹. ص ۴۹-۶۵.
- 2- معاونت سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. راهنمای عملی تشخیص، درمان و کنترل هیپاتیت سی ویروسی در بیماران کلیوی بخشهای همودیالیز و پیوند. چاپ سوم ۱۳۸۷. نشر آفرنگ، تهران.
- 3- سالی ش، علویان س. م. هیپاتیت ویروسی نوع سی، چاپ اول ۱۳۸۲. نشر ارمان، تهران.
- 4- شبکه هیپاتیت ایران. راهنمای عملی پزشکان در تشخیص، درمان و کنترل هیپاتیت‌های ویروسی در بیماران همودیالیز و پیوند کلیه. چاپ دوم ۱۳۸۷. نشر آفرنگ، تهران.
5. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med.* 1991;**325**(19):1325-9.
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;**26**(3 Suppl 1):62S-55S.
7. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol.* 2004;**44**(1):20-9.
8. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;**13**(17):2436-41.
9. Shepard CW, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;**24**(9):755-60.
10. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet.* 2000;**355**(9207):887-91.
11. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;**45**(4):529-38.
12. Alter M, Hutin Y, Armstrong G. Epidemiology of hepatitis C. In: Liang T, Hoofnagle J, editors. *Hepatitis C*. San Diego: Academic Press; 2000. p. 169-83.
13. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999;**341**(8):556-62.
14. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhner WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;**144**(10):705-14.
15. Law MG, Dore GJ, Bath N, et al. Modelling hepatitis C virus incidence, prevalence and long-term sequelae in Australia, 2001. *Int J Epidemiol.* 2003;**32**(5):717-24.
16. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;**36**(5 Suppl 1):S93-8.
17. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998;**47**(RR-19):1-39.
18. Dore GJ, MacDonald M, Law MG, Kaldor JM. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. *Aust Fam Physician.* 2003;**32**(10):796-8.
19. Gerard C, Delwaide J, Vaira D, et al. Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1,726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. *J Med Virol.* 2005;**76**(4):503-10.
20. Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, et al. Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millenium: The GEMHEP GenoCII Study. *J Viral Hepat.* 2005;**12**(4):405-13.
21. Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol.* 2001;**65**(4):688-93.
22. Sun CA, Chen HC, Lu SN, et al. Persistent hyperendemicity of hepatitis C virus infection in Taiwan: the important role of iatrogenic risk factors. *J Med Virol.* 2001;**65**(1):30-4.
23. Sun CA, Chen HC, Lu CF, et al. Transmission of hepatitis C virus in Taiwan: prevalence and risk factors based on a nationwide survey. *J Med Virol.* 1999;**59**(3):290-6.
24. Campello C, Poli A, Dal MG, Besozzi-Valentini F. Seroprevalence, viremia and genotype distribution



- of hepatitis C virus: a community-based population study in northern Italy. *Infection*. 2002;**30**(1):7-12.
25. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, *et al*. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol*. 2005;**75**(4):522-7.
 26. Zhang M, Sun XD, Mark SD, *et al*. Hepatitis C virus infection, Linxian, China. *Emerg Infect Dis*. 2005;**11**(1):17-21.
 27. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, *et al*. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol*. 2002;**67**(3):339-44.
 28. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, *et al*. Hepatitis C virus infection and alanine aminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol*. 2000;**33**(1):116-20.
 29. Okayama A, Stuver SO, Tabor E, *et al*. Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *J Viral Hepat*. 2002;**9**(1):43-51.
 30. Abdel-Aziz F, Habib M, Mohamed MK, *et al*. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence. *Hepatology*. 2000;**32**(1):111-5.
 31. Medhat A, Shehata M, Magder LS, *et al*. Hepatitis c in a community in Upper Egypt: risk factors for infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;**66**(5):633-8.
 32. Hagan H, Snyder N, Hough E, *et al*. Case-reporting of acute hepatitis B and C among injection drug users. *J Urban Health*. 2002;**79**(4):579-85.
 33. Robotin MC, Copland J, Tallis G, *et al*. Surveillance for newly acquired hepatitis C in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;**19**(3):283-8.
 34. Spada E, Mele A, Ciccozzi M, *et al*. Changing epidemiology of parenterally transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Dig Liver Dis*. 2001;**33**(9):778-84.
 35. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, *et al*. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA*. 1990;**264**(17):2231-5.
 36. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000;**31**(3):777-82.
 37. Prati D, Capelli C, Silvani C, *et al*. The incidence and risk factors of community-acquired hepatitis C in a cohort of Italian blood donors. *Hepatology*. 1997;**25**(3):702-4.
 38. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology*. 1999;**29**(5):1596-601.
 39. Fukuzumi K, Sata M, Suzuki H, Nakano H, Tanikawa K. Hepatitis C virus seroconversion rate in a hyperendemic area of HCV in Japan: a prospective study. *Scand J Infect Dis*. 1997;**29**(4):345-7.
 40. Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Mikhail NN, *et al*. Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. *Hepatology*. 2005;**42**(3):683-7.
 41. Perz JF, Alter MJ. The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges. *J Hepatol*. 2006;**44**(3):441-3.
 42. Deuffic S, Poynard T, Valleron AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat*. 1999;**6**(5):411-3.
 43. Deuffic-Burban S, Mohamed MK, Larouze B, Carrat F, Valleron AJ. Expected increase in hepatitis C-related mortality in Egypt due to pre-2000 infections. *J Hepatol*. 2006;**44**(3):455-61.
 44. Alavian SM, Adibi P, Zali MR. Hepatitis C virus in Iran: Epidemiology of an emerging infection. *Arch Iranian Med*. 2005;**8**(2):84-90.
 45. Sayad B, Shamsedin Saed F, Keyvani H, *et al*. Seroepidemiology of Hepatitis C in Kermanshah (West of Iran, 2006). *Hepatitis Monthly*. 2008;**8**(2):141-6.
 46. Rezvan H, Ahmadi J, Farhadi M, Taroyan S. A preliminary study on the prevalence of anti-HCV amongst healthy blood donors in Iran. *Vox Sang*. 1994;**67**:100.
 47. Ansar MM, Kooloobandi A. Prevalence of hepatitis C virus infection in thalassemia and haemodialysis patients in north Iran-Rasht. *J Viral Hepat*. 2002;**9**(5):390-2.



48. Ebrahim-Poor S, Yaghoobi M, Gharamaleki V, Khoshavar H, Sakhinia E, Madadi A. Seroepidemiological studies of hepatitis B and C in hemophiliacs in north-western Iran. *Iran J Med Sci.* 1997;**22**:126.
49. Ghavanini AA, Sabri MR. Hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis C antibodies among blood donors in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2000;**6**(5-6):1114-6.
50. Abolghasemi H, Kheirkhah M, Hoseini SM. Survey of the reasons for the deferral of blood donors in Tehran Blood Transfusion Center. *Indian Med J.* 2000;**49**(3):226-8.
51. al-Faleh FZ, Ramia S, Arif M, *et al.* Profile of hepatitis C virus and the possible modes of transmission of the virus in the Gizan area of Saudi Arabia: a community-based study. *Ann Trop Med Parasitol.* 1995;**89**(4):431-7.
52. Alavian SM, Gholami B, Masarrat S. Hepatitis C risk factors in Iranian volunteer blood donors: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;**17**(10):1092-7.
53. Hosseini Asl S, Avijgan M, Mohamadnejad M. High prevalence of HBV, HCV, and HIV infections in gypsy population residing in Shahr-e-Kord. *Arch Iranian Med.* 2004;**7**:20-2.
54. Haidar NA. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C in blood donors and high risk groups in Hajjah, Yemen Republic. *Saudi Med J.* 2002;**23**(9):1090-4.
55. al-Faleh FZ, Ayoola EA, al-Jeffry M, *et al.* Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study. *Hepatology.* 1991;**14**(2):215-8.
56. Khattak MF, Salamat N, Bhatti FA, Qureshi TZ. Seroprevalence of hepatitis B, C and HIV in blood donors in northern Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2002;**52**(9):398-402.
57. Abdul Mujeeb S, Aamir K, Mehmood K. Seroprevalence of HBV, HCV and HIV infections among college going first time voluntary blood donors. *J Pak Med Assoc.* 2000;**50**(8):269-70.
58. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;**244**(4902):359-62.
59. Robertson B, Myers G, Howard C, *et al.* Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol.* 1998;**143**(12):2493-503.
60. Keyvani H. Virology of Hepatitis C. Hepatitis B and C Seminar Oct 30 2008; Naft Hospital, Tehran
61. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;**345**(1):41-52.
62. Davidson F, Simmonds P, Ferguson JC, *et al.* Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol.* 1995;**76**(Pt 5):1197-204.
63. Fang JW, Chow V, Lau JY. Virology of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis.* 1997;**1**(3):493-514, v.
64. Zali MR, Mayumi M, Raoufi M, Nowroozi A. Hepatitis C virus genotypes in the Islamic Republic of Iran: a preliminary study. *East Mediterr Health J.* 2000;**6**(2-3):372-7.
65. Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R, Norder H, Magnus L. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS5B region. *J Med Virol.* 2004;**74**(2):246-52.
66. Harris KA, Gilham C, Mortimer PP, Teo CG. The most prevalent hepatitis C virus genotypes in England and Wales are 3a and 1a. *J Med Virol.* 1999;**58**(2):127-31.
67. Ohno T, Mizokami M, Saleh MG, *et al.* Usefulness and limitation of phylogenetic analysis for hepatitis C virus core region: application to isolates from Egyptian and Yemeni patients. *Arch Virol.* 1996;**141**(6):1101-13.
68. Al-Knawy B, Okamoto H, Ahmed El-Mekki A, *et al.* Distribution of hepatitis C genotype and co-infection rate with hepatitis G in Saudi Arabia. *Hepatol Res.* 2002;**24**(2):95.
69. Osoba AO. Hepatitis C virus genotypes in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2002;**23**(1):7-12.
70. Kabir A, Alavian SM, Keyvani H. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients infected by different sources and its correlation with clinical and virological parameters: a preliminary study. *Comp Hepatol.* 2006;**5**(4).



71. Keyvani H, Alizadeh AHM, Alavian SM, Ranjbar M, Hatami S. Distribution frequency of hepatitis C virus genotypes in 2231 patients in Iran. *Hepatology Research*. 2007;**37**(2):101-3.
72. Ahmadi Pour MH, Keivani H, Sabahi F, Alavian SM. Determination of HCV Genotypes in Iranian Isolates by PCR-RFLP. *Iranian Journal of Public Health*. 2006;**35**(4):54-61.
73. Noguchi S, Sata M, Suzuki H, Ohba K, Mizokami M, Tanikawa K. Early therapy with interferon for acute hepatitis C acquired through a needlestick. *Clin Infect Dis*. 1997;**24**(5):992-4.
74. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recomm Rep*. 1991;**40**(RR-4):1-17.
75. Bagheri Lankarani K. Acute Hepatitis C Infection. *Hep Mon*. 2004;**4**:43-8.
76. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1993;**88**(2):240-3.
77. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C—natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;**22** Suppl 2:74-8.
78. Lee SD, Hwang SJ, Lu RH, Lai KH, Tsai YT, Lo KJ. Antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed patients with posttransfusion hepatitis. *J Infect Dis*. 1991;**163**(6):1354-7.
79. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med*. 1995;**123**(5):330-7.
80. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;**123**(12):897-903.
81. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology*. 1997;**26**(3 Suppl 1):15S-20S.
82. Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF, Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;**38**(1):91-7.
83. Fabrizi F, Lunghi G, Raffaele L, et al. Serologic survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients: third-generation assays and analysis of costs. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;**12**(2):298-303.
84. Kurtz JB, Boxall E, Qusir N, Shirley J, Coleman D, Chandler C. The diagnostic significance of an assay for 'total' hepatitis C core antigen. *J Virol Methods*. 2001;**96**(2):127-32.
85. Tanaka T, Lau JY, Mizokami M, et al. Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia. *J Hepatol*. 1995;**23**(6):742-5.
86. Hofgartner WT, Kant JA, Weck KE. Hepatitis C virus quantitation: optimization of strategies for detecting low-level viremia. *J Clin Microbiol*. 2000;**38**(2):888-91.
87. Podzorski RP. Molecular testing in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;**126**(3):285-90.
88. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology*. 2002;**122**(6):1554-68.
89. Giraldi C, Noto A, Tenuta R, et al. A comparative evaluation between real time Roche COBAS TAQ-MAN 48 HCV and bDNA Bayer Versant HCV 3.0. *New Microbiol*. 2006;**29**(4):243-50.
90. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang*. 1999;**76**(3):149-58.
91. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;**39**(4):1147-71.
92. Busch MP, Wilber JC, Johnson P, Tobler L, Evans CS. Impact of specimen handling and storage on detection of hepatitis C virus RNA. *Transfusion*. 1992;**32**(5):420-5.
93. Grant PR, Kitchen A, Barbara JA, et al. Effects of handling and storage of blood on the stability of hepatitis C virus RNA: implications for NAT testing in transfusion practice. *Vox Sang*. 2000;**78**(3):137-42.
94. Dentico P, Sacco R, Buongiorno R, et al. Hepatitis C virus-RNA, immunoglobulin M anti-HCV and risk factors in haemodialysis patients. *Microbios*. 1999;**99**(392):55-62.
95. Natov SN, Pereira BJ. Hepatitis C in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther*. 1996;**3**(4):275-83.



96. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int.* 1997;**51**(4):981-99.
97. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;**46**(2):290-300.
98. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol.* 1999;**31** Suppl 1:54-60.
99. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;**358**(9286):958-65.
100. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;**347**(13):975-82.
101. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;**140**(5):346-55.
102. Ansaldi F, Torre F, Bruzzone BM, Picciotto A, Crovari P, Icardi G. Evaluation of a new hepatitis C virus sequencing assay as a routine method for genotyping. *J Med Virol.* 2001;**63**(1):17-21.
103. Ross RS, Viazov SO, Holtzer CD, et al. Genotyping of hepatitis C virus isolates using CLIP sequencing. *J Clin Microbiol.* 2000;**38**(10):3581-4.
104. Hosseini-Moghaddam SM, Keyvani H, Kasiri H, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among hemodialysis patients in Tehran-a multicenter study. *JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY.* 2006;**78**(5):569.
105. Saab S, Martin P, Brezina M, Gitnick G, Yee HF, Jr. Serum alanine aminotransferase in hepatitis c screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001;**37**(2):308-15.
106. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;**24**(2):289-93.
107. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;**97**(10):2614-8.
108. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;**26**(3 Suppl 1):122S-7S.
109. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet.* 1998;**352**(9138):1426-32.
110. Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA.* 2003;**290**(2):228-37.
111. Garcia G, Keeffe EB. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am J Gastroenterol.* 2001;**96**(11):3053-5.
112. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;**36**(5 Suppl 1):S57-64.
113. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2000;**133**(9):665-75.
114. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;**8**(4):324-8.
115. Booth JC, O'Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut.* 2001;**49** Suppl 1:I1-21.
116. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol.* 2008;**49**(2):274-87.
117. Alavian SM. Management of Chronic Hepatitis C. Hepatitis B and C Seminar Oct 30 2008; Naft Hospital, Tehran.



118. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C. 2002. *Hepatology*. 2002;**36**(5 Suppl 1):S1-2.
119. Yano M, Kumada H, Kage M, *et al*. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;**23**(6):1334-40.
120. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, *et al*. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol*. 2001;**32**(9):904-9.
121. Blackwell J. Management of chronic hepatitis C. *J Am Acad Nurse Pract*. 2001;**13**(10):440-4.
122. Alavian SM, Mirmomen SH, Lankarani KB, Adibi P, Merat SH. Management of Hepatitis C Infection, Regional Guideline. *Hepatitis Monthly*. 2004;**4**(1):1-20.
123. Nassiri Toosi M. HCV infection in special patients. Hepatitis B and C Seminar Oct 30 2008; Naft Hospital, Tehran.
124. Angelucci E. Antibodies to hepatitis C virus in thalassemia. *Haematologica*. 1994;**79**(4):353-5.
125. el Gohary A, Hassan A, Nooman Z, *et al*. High prevalence of hepatitis C virus among urban and rural population groups in Egypt. *Acta Trop*. 1995;**59**(2):155-61.
126. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;**332**(22):1463-6.
127. Jaiswal SP, Chitnis DS, Naik G, *et al*. Prevalence of anti-HCV antibodies in central India. *Indian J Med Res*. 1996;**104**:177-81.
128. Karimi M, Ghavanini AA. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus antibodies among multitransfused thalassaemic children in Shiraz, Iran. *J Paediatr Child Health*. 2001;**37**(6):564-6.
129. Saberi Firoozi M, Yazdankhah S, Karbasi HT. Anti-HCV seropositivity among multiply transfused patients with B-thalassemia major in southern Iran. *Iran J Med Sci*. 1996;**21**(1-2):56-9.
130. Alavian SM, Kafaee J, Yektapras B, Hajarizadeh B, Doroudi T. The efficacy of blood donor screening in reducing the incidence of hepatitis C virus infection among thalassaemic patients in Iran. *Transfusion Today*. 2002;**53**:3-4.
131. Telfer PT, Garson JA, Whitby K, *et al*. Combination therapy with interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in thalassaemic patients. *Br J Haematol*. 1997;**98**(4):850-5.
132. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology*. 2002;**36**(5 Suppl 1):S226-36.
133. Sherker AH, Senosier M, Kermack D. Treatment of transfusion-dependent thalassaemic patients infected with hepatitis C virus with interferon alpha-2b and ribavirin. *Hepatology*. 2003;**37**(1):223.
134. Li CK, Chan PK, Ling SC, Ha SY. Interferon and ribavirin as frontline treatment for chronic hepatitis C infection in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2002;**117**(3):755-8.
135. Campistol JM, Esforzado N, Martinez J, *et al*. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;**14**(11):2704-9.