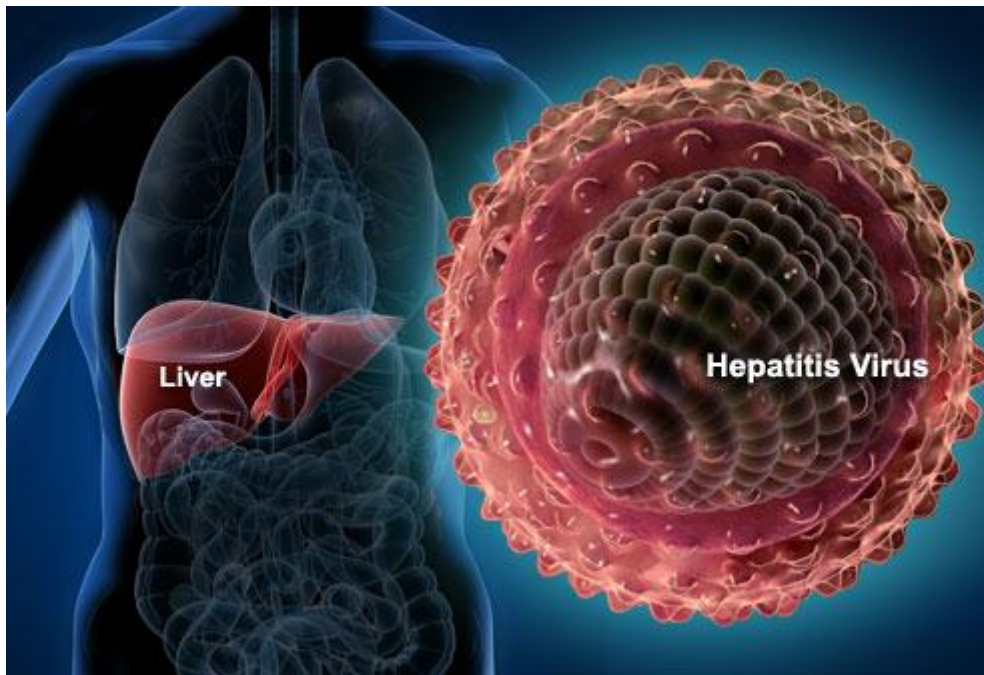




برخورد عملی با هیپاتیت ویروسی



"Practical Approach to Viral Hepa....."



نگارش : دکتر شهناز سالی

مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

با نظارت دکتر داوود یادگاری نیا

نگارش : دکتر شهناز سالی

مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

با نظارت دکتر داوود یادگاری نیا

و

با همکاری : رامین بزرگمهر ، پرهام نیک رفتار

دانشگاه علوم پزشکی ایران

نیلوفر ولی پور

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

هیپاتیت ویروسی یکی از معضلات بهداشتی مهم جهان است و هیپاتیت های منتقله از راه خون سهم قابل توجهی از مرگ و میر ، ناتوانی بار روانی اقتصادی و اجتماعی را به خود اختصاص می دهد.

هدف اصلی این مجموعه شناسایی ، پیگیری ، درمان به موقع و کاستن از تعداد عفونت های هیپاتیت ویروسی و عوارضی که می تواند امید به زندگی و کیفیت زندگی را تحت الشعاع قرار دهد، می باشد.

این راهنما توصیه هایی برای شیوه های تشخیصی، رژیم های درمانی و ترویج اصولی که برای مدیریت مؤثر هیپاتیت های ویروسی A,B,C نیاز می باشد ارائه داده و مدیریت علایم اولیه مانند چگونگی پیشگیری از انتقال بیماری ، عفونت های مجدد ، تشخیص و درمان را پوشش می دهد.در مورد درمان هیپاتیت B مزمن اطلاعات بر گرفته از آخرین دستورالعمل های در دسترس می باشد ولی به علت در حال تغییر بودن خط اول درمان هیپاتیت C ، به درمان های در دسترس کنونی اشاره شده است.

عفونت با ویروس هپاتیت A

علت شناسی

توسط ویروسی از خانواده پیکورنا ویروس ها (RNA ویروس) ایجاد می شود. در مناطقی که اصول بهداشتی ضعیفی دارند (کشورهای در حال توسعه) نسبتاً شایع است و به طور گسترده کودکان را درگیر می کند. در کشور های توسعه یافته شیوع کمتری دارد و در تمام گروه های سنی باعث بیماری می شود.



شکل ۱ نمای شماتیک هپاتیت A

راه های انتقال:

- مدفوعی-دهانی (از طریق غذا، آب، تماس نزدیک فرد به فرد).
- اولین گزارشات انتقال جنسی مربوط به مردهایی می شود که رابطه ی جنسی با مرد داشته اند.
- بیماران HIV مثبت در معرض خطر بیشتری نمی باشند ولی بیشتر دچار عفونت می شوند.
- ابتلا گاهی اوقات در معتادین تزریقی ، در مراکزی که افراد با مشکلات یادگیری نگهداری می شوند و در افراد دارای مشکلات فاکتور VIII گزارش شده است .
- بیماران از حدود دو هفته قبل و یک هفته بعد از زردی می توانند بیماری را انتقال دهند در طی این مدت ویروس در خون و مدفوع یافت میشود. در بیماران HIV مثبت وجود ویروس هپاتیت A در خون می تواند بیشتر از ۹۰ روز به طول بیانجامد.

علائم

- پس از دوره کمون ۴۵-۱۵ روز ، بیشتر کودکان و بیش از نیمی از بزرگسالان بدون علامت و یا دارای علائم خفیف غیر اختصاصی و همراه کمی زردی یا بدون زردی هستند.
- به طور نادر هپاتیت A باعث بروز هپاتیت برق آسا و مرگ بالاخص در بیماران با زمینه بیماری کبدی ، به خصوص در بیماران مبتلا به هپاتیت C می شود.

دراکثر موارد دو مرحله برای علایم وجود دارد:

- بیماری اولیه: به صورت علایم شبه آنفلوآنزا (ضعف، درد عضلانی، خستگی)، معمولاً به همراه درد قسمت فوقانی شکم تظاهر می کند، این دوره ۳ تا ۱۰ روز به طول میانجامد. و پس از آن گاهی زردی بروز می کند.
- بیماری همراه زردی: زردی (ترکیب کبدی و کلستاتیک) به همراه بی اشتها، تهوع و خستگی که معمولاً ۱ تا ۳ هفته طول می کشد. به ندرت در بیمارانی که علایم کلستاتیک (خارش و زردی عمقی) دارند این فاز می تواند تا ۱۲ هفته و یا بیشتر به طول بیانجامد، در این مرحله تب وجود ندارد.

نشانه ها

- در مرحله ی اولیه اختصاصی نمی باشد.
- مرحله ی زردی: زردی همراه با مدفوع کم رنگ و ادرار تیره. ، بزرگی کبد/درد و نشانه های کمبود آب بدن شایع است.

عوارض

- در حدود ۰.۴٪ بیماران نارسایی حاد کبدی (ALF) اتفاق می افتد. در یک چهارم بیماران احتمال هپاتیت شدید (زمان پروترومبین (PT) بیش از ۳ ثانیه یا بیلی روبین بیشتر از 30 mg/ml ($170\mu\text{moles/L}$) وجود دارد و ۱۵٪ افراد که شامل گروه هپاتیت

شدید می باشند نیاز به بستری در بیمارستان پیدا می کنند. نارسایی حاد کبد ناشی از هپاتیت A در افرادی که در حال حاضر مبتلا به هپاتیت B یا C مزمن هستند شایع تر است. اگرچه مقادیر در مطالعات مختلف متفاوت است. عفونت مزمن (بیشتر از ۶ ماه) فقط در تعداد خیلی اندکی از موارد case-report گزارش شده است.

- مرگ و میر کلی کمتر از ۰.۱٪ است. اگرچه می تواند تا ۴۰٪ در افرادی که دچار نارسایی حاد کبد می شوند برسد مگر اینکه برای بیمار پیوند کبد انجام شود.
- حاملگی: بیماری هیچ اثر تراژوژنی ندارد ولی احتمال سقط و تولد نارس را، بسته به شدت بیماری، افزایش می دهد. Case report های معدودی وجود دارد که نشان دهنده انتقال بیماری از مادر به جنین می باشد.

تشخیص

- سرولوژی
- با مثبت شدن آنتی بادی ویروس هپاتیت درون سرم تأیید می شود. IgM اختصاصی ویروس هپاتیت A برای حداقل ۶ ماه مثبت خواهد ماند. IgG علیه ویروس هپاتیت A مابین عفونت در حال حاضر و عفونت گذشته تفاوت قایل نمی شود و می تواند در تمام طول عمر مثبت باقی بماند.

- تست های دیگر

- آمینوترانسفراز سرم/پلاسما (AST/ALT) مابین ۵۰۰ و 10000 IU/L. بیلی روبین حداکثر 500 $\mu\text{moles/L}$. سطح آلکالین فسفاتاز کمتر از دو برابر حداکثر حد نرمال ولی اگر کلستاز وجود داشته باشد می تواند بالاتر رود.
- افزایش زمان پروترومبین (PT) بیش از ۵ ثانیه پیشرفت عدم جبران کبدی را مطرح می

کند. (Decompensation)

توصیه های عمومی

- باید به بیمار توصیه شود تا زمانی که بهبود نیافته است از کارهایی که با مواد غذایی سر و کار دارد و رابطه ی جنسی غیر حفاظت شده پرهیز کند. به طور مرتب بالاخص پس از توالد و قبل از میل غذا شستشوی مناسب دستها را داشته باشد.

- به بیماران باید اطلاعات کامل در مورد تأثیرات بلند مدت بیماری بر روی سلامت بیمار و شریک جنسی بیمار با تأکید داده شود. این موضوع مجدداً با دادن اطلاعات مربوط به بیماری به صورت نوشته یادآوری شود.
- هر گاه برای بیمار هپاتیت A تشخیص داده شد ، با توجه به اینکه این بیماری ویروسی جزو بیماریهای عفونی قابل گزارش می باشد ، باید به مراکز بهداشتی مسئول منطقه گزارش داده شود.
- زمانی که بیماری از طریق جنسی منتقل شده است و یا شواهدی برای این موضوع وجود دارد نیاز است بیمار از لحاظ دیگر بیماری های منتقله از راه جنسی مورد بررسی قرار بگیرد.

هپاتیت حاد ایکتریک

- خفیف/متوسط (۰.۸٪): مدیریت به صورت سرپایی است، کنترل استفراغ و به بیمار توصیه استراحت ، نوشیدن آب و مایعات فراوان داده می شود.
- حمله ی شدید همراه استفراغ مکرر، کمبود آب بدن یا علائمی از آسیب کبدی (اختلال هوشیاری ، PTمختل ، ترومبوسیتوپنی) نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارد.

حاملگی و شیر دهی

- هر چند اطلاعات در مورد آسیب بیماری در حاملگی کم است ، در مطالعه ای مشخص شده است که هپاتیت A در حاملگی بر جنین تاثیر دارد و بر خلاف هپاتیت E ، مرگ و میر خیلی زیادی برای مادر ندارد و تقریباً بهبود کامل می یابد . ولی بیشترین عارضه مربوط به جنین است و سقط ، وزن پایین موقع تولد و پارگی زودرس کیسه آمنیوتیک از عوارض آن می باشد.
 - به خانم های حامله باید در مورد احتمال سقوط تولد نوزاد نارس هشدار داده شود و توصیه به مراجعه به پزشک و دریافت رژیم دارویی در صورت بروز چنین مشکلی شوند.
 - مادران شیرده می توانند به شیر دادن ادامه دهند و تعدادی از کودکان آنها دچار عفونت خفیف یا بدون علامت می شوند.
- روابط جنسی و دیگر روابط نزدیک
- باید به شریک جنسی بیمار که از دو هفته قبل تا یک هفته بعد از زردی با بیمار تماس داشته است در مورد بیماری توضیح داده شود.

- واکسن هپاتیت A می تواند حداکثر تا ۱۴ روز پس از تماس تجویز شود، جلوگیری از تماس فقط در طی دوره عفونی بیماری (دوره بیماری اولیه یا هفته اول بروز زردی) نیاز می باشد .
- درمان با ایمونوگلوبولین طبیعی انسانی (HNIG) به میزان 250-500mg به صورت داخل عضلانی باید برای بیماران در معرض خطر بالا (هپاتیت B یا C مزمن ، بیماری مزمن کبدی) مورد توجه قرار گیرد.
- بهترین عملکرد HNIG با تأثیر ۹۰٪ مربوط به زمانی است که در روزهای اول تماس تجویز شود و متأسفانه در صورت تجویز بعد از دو هفته هیچ تأثیر حفاظتی ندارد ولی می تواند باعث کاهش شدت بیماری در صورتی که حداکثر تا ۲۸ روز تجویز شود ، گردد.
- دو هفته پیش از زردی بیشترین میزان عفونت بیماری می باشد.
- برنامه ی زمان بندی واکسیناسیون هپاتیت A: تزریق در سه نوبت در زمان های ۰ ، ۶ و ۱۲ ماه حفاظت حدود ۹۵٪ برای حداقل ۱۰ سال ایجاد می کند. اگرچه شواهد در حال افزایشی مبنی بر حفاظت بیش از ۲۰ سال و یا تمام عمر وجود دارد و به همین علت دوز یادآور برای واکسیناسیون نیاز نمی باشد.
- در ۴۶-۸۸٪ از بیماران HIV مثبت آنتی بادی ساخته می شود ولی تیتراژ آنتی بادی نسبت به افراد عادی در این افراد پایین تر است و با تعداد CD4 رابطه دارد. در بیمارانی که تعداد

CD4 پایینی دارند (کمتر از ۳۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب) اگر واکسینه شوند و تعداد CD4 آنها در اثر HAART افزایش یابد و به ۵۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب برسد و HAV IgG در تست مجدد منفی شود، نیاز به واکسیناسیون مجدد می باشد.

- واکسن ترکیبی علیه هپاتیت A و B وجود دارد که در یک زمان تجویز می شود و به عنوان واکسن هپاتیت B شناخته می شود و دارای تأثیر مشابه واکسن های جداگانه می باشد.

پیگیری

- این بیماران بایستی یک یا دو مرتبه در هفته ویزیت شوند تا زمانی که سطح آمینو ترانسفراز طبیعی گردد. (معمولاً ۴ تا ۱۲ هفته)
- مصونیت بیمار معمولاً تا آخر عمر می باشد.

پیشگیری

پیشگیری اولیه

- نشان داده شده است که غربالگری برای هپاتیت A پیش از واکسیناسیون در کشورهای پیشرفته به صرفه است ولی در کشورهای در حال توسعه به صرفه نمی باشد.

- در صورتی که واکسن در دسترس باشد ، معتادان تزریقی و بیماران دارای عفونت مزمن هپاتیت C نیز باید واکسینه شوند.
- واکسیناسیون برای افرادی که از کشورهای توسعه یافته قصد سفر به کشورهای در حال توسعه را دارند، افراد مبتلا به هموفیلی یا بیماری مزمن کبدی، افرادی که تماس شغلی دارند و افرادی که در زمان شیوع بیماری در معرض خطر می باشند توصیه می شود.
- بهبود بهداشت آب و غذا و رعایت مسائل بهداشتی ، خطر انتقال بیماری را کم می کند. شستشوی مرتب دستها ، مصرف غذاهای پخته شده و پرهیز از خوردن آب و غذای مشکوک در مناطق آندمیک ، در پیشگیری بسیار موثر است . آموزش بهداشتی و جنسی باید بیشتر بر اساس منابع انتقال و بیشترین شیوع در کشورهای در حال توسعه ، تأکید داشته باشد.
- در کل بهترین راه جلوگیری از انتقال ویروس به دیگران رعایت احتیاط های عمومی استاندارد است . مجددا تأکید می شود بهترین و ساده ترین راه پیشگیری از ابتلا به عفونت هپاتیت A شستشوی مرتب دستها است. بیماران مبتلا به هپاتیت حاد A که تهوع و استفراغ غیر قابل کنترل و نیاز به بستری دارند ، احتیاج به ایزوله خاصی ندارند ، مگر اینکه بیمار دارای اسهال غیر قابل کنترل باشد. در این صورت رعایت موارد احتیاطی

استاندارد ، که مهمترین آن شستشوی مرتب و منظم دستها و عدم تماس با ترشحات آلوده است ، کفایت می کند.

پیشگیری قبل از تماس

در صورتی که فرد قصد مسافرت به منطقه آندمیک داشته باشد ، باید واکس هیپاتیت A را دو هفته قبل از مسافرت تا حداکثر یک هفته پس از تماس دریافت کند. تزریق ایمونوگلوبولین سرم انسانی تا ۹۰٪ سبب پیشگیری می شود و تا ۶ ماه پس از تزریق موثر است و در صورتی که حداکثر تا ۲ هفته پس از تماس تزریق گردد ، موثر خواهد بود. به علت دردناک بودن تزریق و نیاز به تجویز مکرر ، در صورتی که فرد غیر ایمن به مدت طولانی در منطقه آندمیک ساکن باشد توصیه می گردد فقط در موارد آلرژی به واکسن تجویز گردد. دوز توصیه شده ۰.۲ml/kg . به صورت عضلانی است که مدت اثر آن حداکثر سه ماه می باشد و اگر هدف ۶ ماه باشد بهتر است ۰.۶ml/kg . تزریق گردد و در صورت ادامه خطر ابتلا هر ۵ ماه تکرار شود.

پیشگیری بعد از تماس

در افرادی که در معرض خطر بوده و احتمال تماس مجدد وجود دارد ، می توان از واکسن یا ایمونوگلوبولین استفاده نمود. به علت اثر در تاخیر درمان اندازه گیری آنتی بادی قبل از

تجویز ایمنوگلوبولین توصیه نمی شود. اگر ایمنوگلوبولین تا دو هفته بعد از تماس تزریق

شود می تواند از بروز بیماری جلوگیری کند.

موارد تجویز ایمنوگلوبولین

- افرادی که با بیمار تماس نزدیک دارند : خانواده بیمار ، معتمدان و کسانی که از وسایل بهداشتی شخصی مشترک استفاده می کنند.
- کودکانی که در مهد کودکشان فردی مبتلا به هیپاتیت A شده و یا دو نفر از افراد خانواده آنها دچار عفونت شده اند.
- مواردی که منشا عفونت مشترک وجود داشته باشد - مثل کادر رستوران - در صورتی که یکی از آنها دچار بیماری شده باشد ، باید ایمنوگلوبولین برای سایر افراد تزریق گردد.
- در صورتی که منشا عفونت خارج از محل یک مرکز درمانی یا مدرسه باشد ، احتیاج به تزریق ایمنوگلوبولین نیست . ولی در صورت تماس نزدیک و در بعضی موارد برای پیشگیری در مدرسه جهت جلوگیری از ابتلای همکلاسی ها توصیه می شود.

دیالیز و هپاتیت A:

با توجه به راه های ذکر شده در قسمت انتقال HAV ، آلودگی به این ویروس در کشور ما در سنین کودکی و نوجوانی رخ می دهد و ۱ بار ابتلا در موارد قابل توجهی از بیماران ایمنی در بزرگسالی را به همراه دارد. در نتیجه ، بروز هپاتیت در بیماران دیالیزی مشابه جمعیت عمومی می باشد. تزریق واکسن برای بیمارانی که فاقد ایمنی لازم هستند ، صورت می گیرد. مهمترین فاکتور خطر انتقال این عفونت از طریق خوردن و آشامیدن کارکنان در بخش های بیمارستانی می باشد.

عفونت با ویروس هپاتیت B

اپیدمیولوژی:

HBV در تمام دنیا، غیر از مناطق معدودی، به صورت اندمیک وجود دارد و درصد انتقال

بالایی را به خود اختصاص می دهد (حداکثر ۲۰٪). به خصوص در جنوب و شرق آسیا و

همچنین در جنوب اروپا، آمریکای مرکزی و جنوبی، آفریقا و اروپای شرقی. در سراسر دنیا

حدود ۳۵۰ میلیون نفر حامل این بیماری هستند. توزیع جهانی هپاتیت B به صورت مناطق

با شیوع بالا، متوسط و پایین است. علت این تفاوت در میزان شیوع HBV در مناطق مختلف

جهان عمدتاً مربوط به سن بیمار می باشد که با میزان مزمن شدن بیماری رابطه عکس

دارد. احتمال مزمن شدن بیماری در نوزادی ۹۰٪، در ۱ تا ۵ سالگی حدود ۵۰٪-۲۰ و در

بزرگسالان کمتر از ۵٪ می باشد.

توزیع جغرافیایی عفونت مزمن HBV به شرح زیر است:

۱. مناطقی با شیوع زیاد: در جنوب شرقی آسیا و آفریقا و اروپای شرقی میزان شیوع ناقلین

هپاتیت B از ۷ تا ۲۰٪ می باشد.

۲. مناطقی با شیوع متوسط: در کشورهای نواحی مدیترانه، ژاپن، آسیای مرکزی، خاورمیانه،

لاتین، آمریکای جنوبی میزان شیوع ناقلین HBV ۲ تا ۷٪ می باشد.

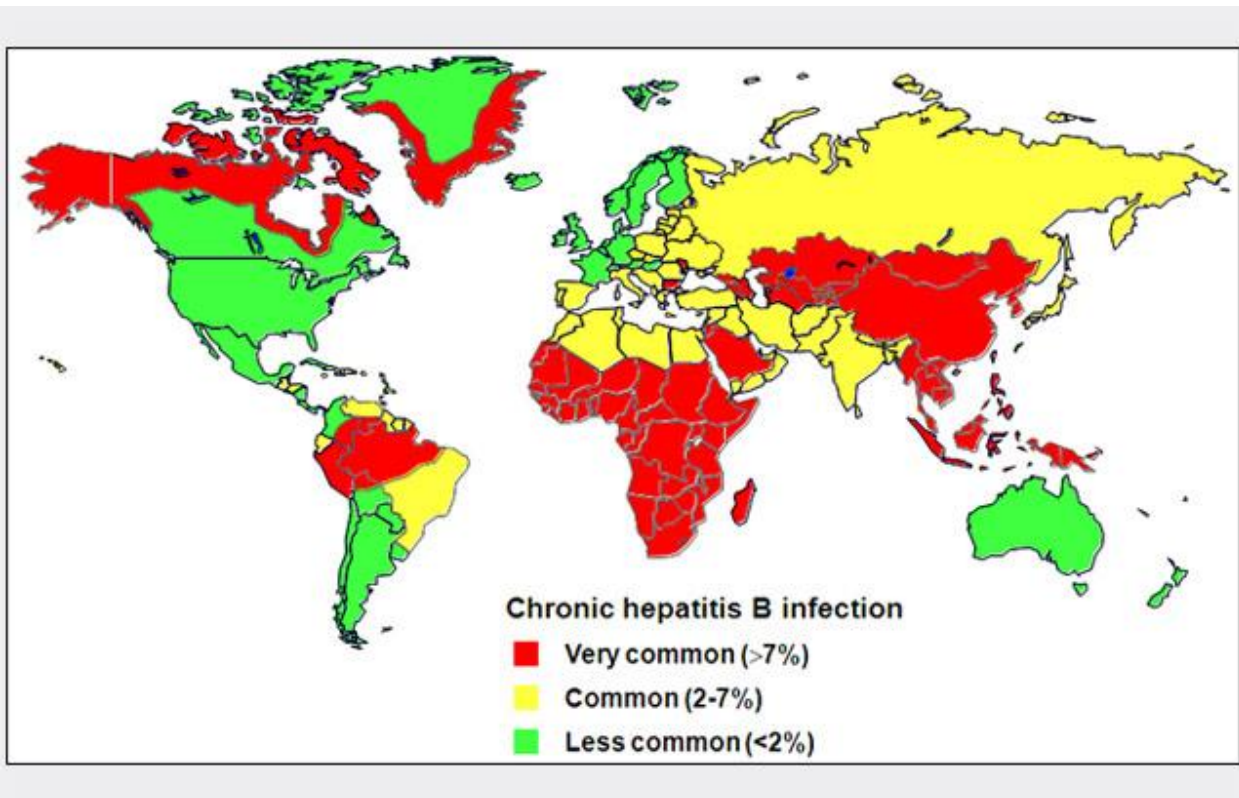
۳. مناطقی با شیوع کم: در آمریکای شمالی، اروپای غربی نیوزلند و استرالیا میزان شیوع ناقلین

HBV ۱ تا ۲٪ می باشد.

ایران جزء مناطق با شیوع متوسط می باشد. ناقلین مزمن هپاتیت B ۲ تا ۳٪ جمعیت کنونی

ایران را تشکیل می دهند. (گرچه در چندین مطالعه اخیر شیوع در ایران زیر ۲٪ گزارش شده

است.)

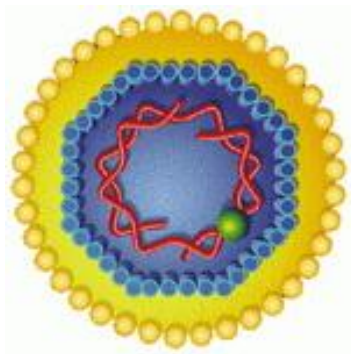
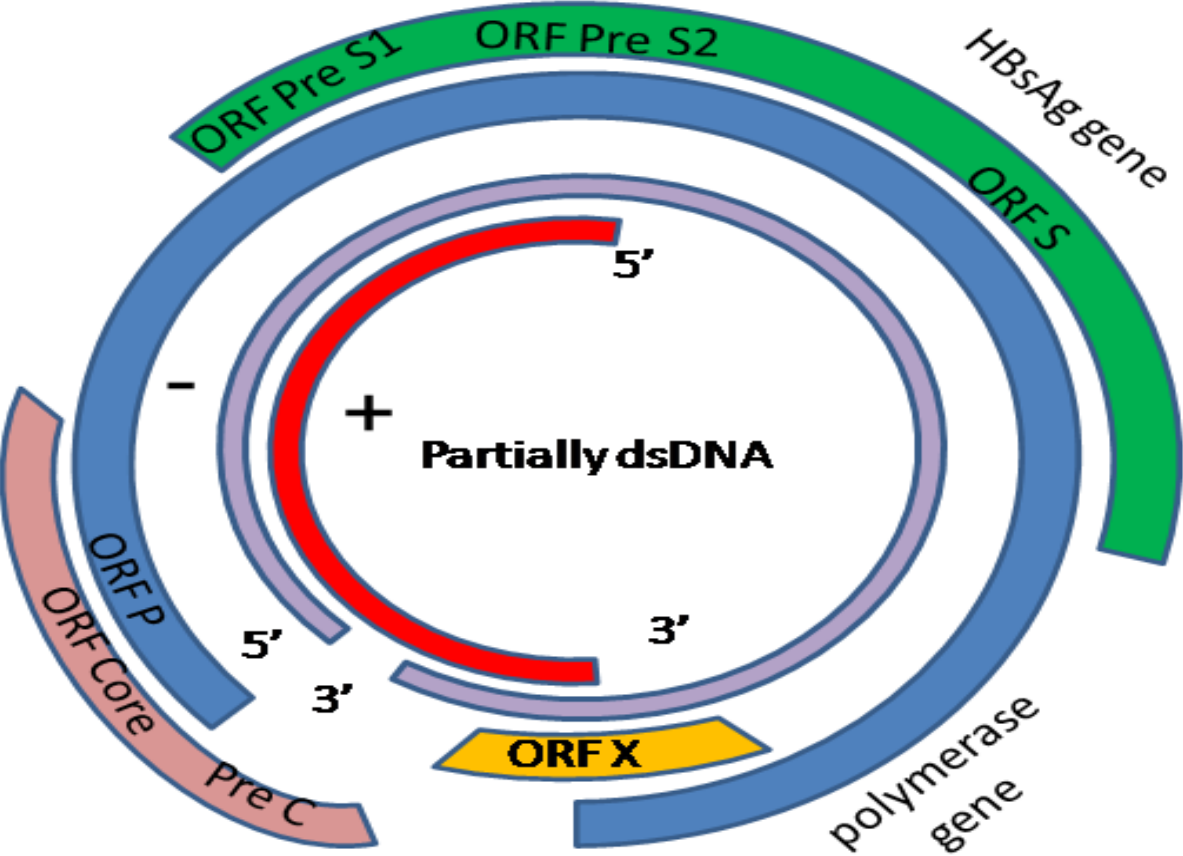


شکل ۲ توزیع جغرافیایی هپاتیت مزمن B

علت شناسی

هپاتیت B به وسیله ی یک هپادنوویروس ایجاد می شود و یک نوع DNA ویروس می باشد) کوچکترین ویروس DNA دار شناخته شده). ویروس هپاتیت B هشت نوع ژنوتیپ (از A تا H) دارد. HBV دارای پوشش (envelope) بوده و از DNA حلقوی تک رشته ای تشکیل شده است که در برخی مناطق به صورت دورشته در آمده است. در انسانها کبد ارگان اصلی است که در جریان هپاتیت B درگیر می شود ولی مواردی از درگیری بافت لنفاوی ، مغز استخوان و سلول های خونی نیز گزارش شده است. درشامپانزه، جوندگانی مثل موش خرما و پرندگانی مثل اردک موارد مشابه از آلودگی با این گروه از ویروس ها دیده شده است.

Hepatitis B virus genome organisation



شکل ۳ نمای شماتیک ویروس هپاتیت B

راه های انتقال

- تزریق (خون، محصولات خونی)
- از طریق روش های انتقال پوستی (معتادین تزریقی که از سرسوزن یا سرنگ مشترک استفاده می کنند و طب سوزنی، استفاده از لوازم شخصی و بهداشتی آلوده به خون فرد مبتلا مثل مسواک، تیغ، اسباب بازی و...)
- در کارکنان و پرسنل مراکز بهداشتی از طریق تماس ناخودآگاه با سرسوزن فرد آلوده امکان انتقال بیماری وجود دارد. همچنین انتقال از پرسنل بیمارستانی به بیماران نیز امکان پذیر است.
- انتقال عمودی (از مادر آلوده به جنین) با توجه به مطالعات انجام شده تاکنون هیچ شواهدی مبنی بر اینکه عمل سزارین از انتقال عفونت به نوزاد جلوگیری می کند یا شیردهی احتمال انتقال HBV به نوزاد را افزایش می دهد، وجود ندارد.
- از راه جنسی نامطمئن و ناسالم
- پیوند اعضا: فرد اهدا کننده HbsAg مثبت می تواند موجب انتقال HBV شود، بنابراین قبل از پیوند فرد دهنده عضو باید از نظر ابتلا به هیپاتیت B بررسی گردد.

- موارد تک گیری که علت آن مشخص نیست و معمولا در مراکزی که از افراد با مشکلات

یادگیری، نگهداری می شوند و همچنین در کشورهای که میزان بالای ابتلا دارند گزارش

شده است، ولی میزان انتقال در این افراد بسیار کم شناخته شده است.

راههای پیشگیری:

- پیشگیری از هپاتیت B به دو صورت فعال و غیر فعال صورت می گیرد:
- الف) ایمن سازی غیر فعال (پاسیو): این مورد ایمن سازی با تزریق HBIG میسر است. در هر میلی لیتر از HBIG، ۱۰۰,۰۰۰ واحد Anti-HBs وجود دارد، لذا اگر بلافاصله پس از تماس با هپاتیت B از ایمونوگلوبولین اختصاصی با تیترا بالا علیه HBV استفاده شود، می توان باعث طولانی تر شدن دوره نهفته شد، و یا از ابتلا به هپاتیت B جلوگیری کرد. از HBIG در موارد تماس پری ناتال (نوزادان مادران HBs Ag مثبت)، تماس جنسی با فرد HBs Ag مثبت، و موارد فرو رفتن اتفاقی سوزن آلوده در پوست کادر درمانی استفاده می شود. بهتر است HBIG در ۴۸ ساعت اول پس از تماس مورد استفاده قرار گیرد.

ب) ایمن سازی فعال (اکتیو): ایمن سازی فعال یا واکسیناسیون با استفاده از واکسن هپاتیت B، که بسیار موثر و بی خطر می باشد، از سال ۱۹۸۱ در دنیا معمول شده است. این واکسن حاوی مقادیری از HBs Ag خالص شده می باشد که یا از پلاسما (واکسن پلاسمایی) و یا به طریق بیوتکنولوژی و استفاده از پلاسمیدها (واکسن نو ترکیب) به دست می آید. ایمنی زایی این دو واکسن از نظر القای پاسخ ایمنی و عیار آنتی بادی تقریبا مشابه یکدیگر است. ایمنی زایی واکسن به طور مستقیم به میزان پیدایش Anti HBs

بستگی دارد. کسانی که بعد از واکسیناسیون تیترا Anti HBs آن ها بیش از ۱۰ IU/ml است، در مقابل بیماری ۱۰۰ درصد ایمن خواهند بود. میزان تاثیر واکسن در نوزادان مادران HBs Ag منفی و بالغین، بیش از ۹۰ درصد است، ولی در افراد مسن تر از ۶۰ سال تنها در ۶۵ درصد موارد موثر خواهد بود. استعمال دخانیات، چاقی، ابتلا به HIV، ابتلا به بیماری های مزمن مانند نارسایی کلیه و همودیالیز و یخ زدن واکسن، سبب کاهش پاسخ ایمنی نسبت به واکسن می شود. باید توجه داشت در افرادی که به واکسن پاسخ مناسب می دهند (تیترا آنتی بادی بالاتر از ۱۰ IU/ml)، گزارشی دال بر بروز حالت حاد عفونت هپاتیت B وجود ندارد و حتی با وجود کاهش تیترا آنتی بادی به مرور زمان، این افراد در مقابل بیماری ایمن باقی می مانند. همچنین باید توجه داشت که به دلیل باقی ماندن خاطره ایمنی پس از واکسیناسیون، به دنبال برخورد مجدد با عفونت هپاتیت B، مجدداً تیترا آنتی بادی افزایش خواهد یافت. در حال حاضر توصیه ای برای استفاده از واکسن یادآور در جمعیت عمومی وجود ندارد.

۱. روش تزریق واکسن در بزرگسالان و اطفال در ماه های ۰، ۱ و ۶ می باشد و میزان مصرفی واکسن

نوترکیب در بزرگسالان ۱۰ mcg و در اطفال ۵ mcg است (جدول شماره ۱)

جدول شماره ۱. پروفیلاکسی در موارد بعد از تماس پری ناتال و تماس جنسی با فرد مبتلا به هیپاتیت B

واکسن		HBIG (ایمونوگلوبولین هیپاتیت B)		نوع تماس
زمان	دوز	زمان	دوز	
کمتر از ۱۲ ساعت از زمان تولد	CC ۰/۵	کمتر از ۱۲ ساعت از زمان تولد	۰/۵ ml	پری ناتال
همزمان با اولین دوز HBIG	CC ۱	کمتر از ۱۴ روز از آخرین تماس	ml/kg ۰/۰۶	جنسی
همزمان با تجویز HBIG در صورت عدم سابقه واکسیناسیون	CC ۱	کمتر از ۷ روز از آخرین تماس	ml/kg ۰/۰۶	تماس با ابزار تیز و برنده

افرادی که پر خطر تلقی می شوند، باید تحت پوشش واکسیناسیون هیپاتیت B قرار گیرند. این افراد عبارتند از: گروه پزشکی (پزشکان، دندان پزشکان، پرستاران و ..)، بیماران همودیالیزی، هموفیلی و مبتلایان به تالاسمی ماژور، خانواده افراد HBs Ag مثبت و معتادین تزریقی.

بررسی تیتر Anti HBs یک تا دو ماه پس از انجام واکسیناسیون در این افراد توصیه می شود.

واکسن هیپاتیت B: عفونت مزمن با HBV عوارضی از قبیل سیروز و سرطان کبد به همراه دارد که با روش تزریق واکسن در ماه های ۰، ۱ و ۶ می باشد و چون سلول های خاظره ایمنی به دنبال واکسیناسیون در بدن به وجود می آیند در اثر مواجهه با HBV تیتر آنتی بادی افزایش خواهد یافت.

روش برخورد با حوادث منجر به تماس با خون

به دنبال حوادث منجر به تماس با خون، از جمله ورود سوزن های آلوده به دست، و یا پاشیدن خون و ترشحات آلوده به چشم و ... امکان انتقال بیماری وجود دارد و برخورد مناسب می تواند این خطر را کاهش دهد. اگر فرد واکسینه نشده باشد، باید از HBIG و واکسن هیپاتیت B استفاده کرد. ولی این عمل نمی تواند فرد را در مقابل بیماری به طور ۱۰۰ درصد محافظت نماید.

موارد استفاده HBIG به شرح زیر می باشد:

- در نوزادان متولد از مادران مبتلا (کمتر از ۱۲ ساعت بعد از تولد فرصت برای تزریق وجود دارد)

- فرو رفتن اتفاقی سوزن و ابزار تیز و برنده آلوده به HBV در دست (کمتر از ۷ روز فرصت

برای تزریق وجود دارد)

- تماس جنسی با افراد HBS-Ag مثبت (کمتر از ۱۴ روز بعد آخرین تماس فرصت برای

تزریق وجود دارد)

ویژگی های بالینی

دوره ی کمون: ۴۰ تا ۱۶۰ روز است. مدت زمان دوره کمون با میزان ویروس وارد شده به بدن ،

نسبت عکس دارد و هرچه میزان ویروس وارد شده به بدن بیشتر باشد ، دوره کمون کوتاهتر

است.

نشانه ها

- در واقع تمام نوزادان و کودکان دچار عفونت حاد بدون علامت می شوند. عفونت بی علامت در ۱۰ تا ۵۰٪ بزرگسالان در دوره حاد و همچنین در افرادی که دارای عفونت همزمان HIV هستند ، دیده می شود.
- ناقلین مزمن معمولاً بی علامت هستند (۷۰٪ موارد) ولی می توانند خستگی یا کاهش اشتها داشته باشند. ممکن است بعد از ۳ ماه با وجود طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای سرمی خستگی ادامه یابد.
- مراحل اولیه و زردی بسیار شبیه هپاتیت A هستند ولی ممکن است شدیدتر و طولانی تر باشند و معمولاً ظرف مدت ۱۰ روز پس از شروع نشانه های عمومی زردی بروز می کند که با بروز آن نشانه های عمومی مخصوصاً تب کاهش می یابد.

علایم

- در مرحله حاد هپاتیت B ، تب خفیف ، زردی بالینی ، کبد بزرگ و حساس و اسپلنومگالی (۵ تا ۱۵٪ بیماران) در معاینه یافت می شود.
- در مرحله مزمن کاملاً شبیه هپاتیت A است.
- اگر عفونت مزمن اتفاق بیفتد معمولاً علایم فیزیکی ندارد. سال های طولانی بعد از عفونت، بسته به شدت و مدت، می تواند علائمی از بیماری مزمن کبدی شامل خال عنکبوتی،

کلابینگ انگشتان، زردی و بزرگی کبد و طحال و در موارد شدید نازکی پوست، کبودی، فلپ کبدی و انسفالوپاتی دیده شود.

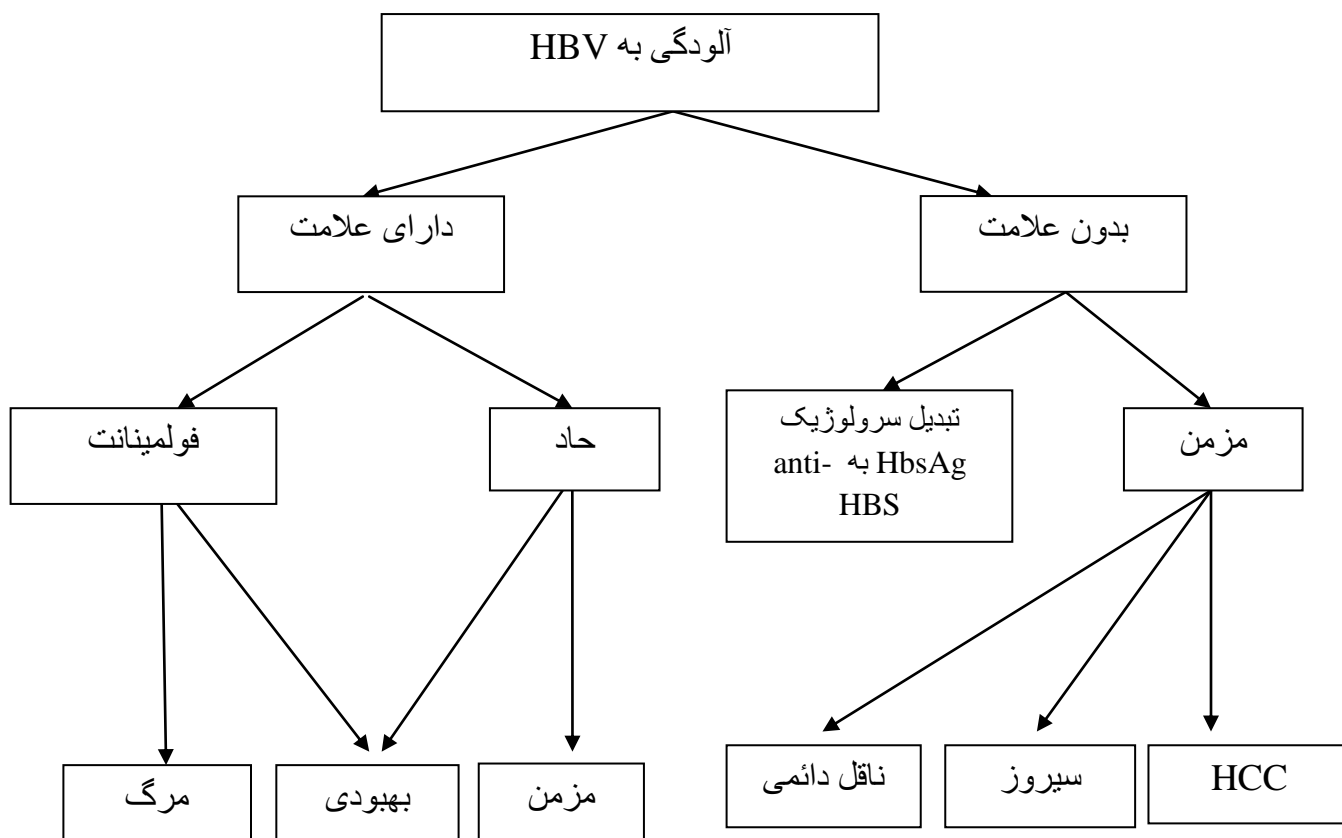
• تظاهرات خارج کبدی بیماری هم در عفونت حاد و هم مزمن می تواند دیده شود در اثر کمپلکس های ایمنی در گردش ایجاد می شود. این تظاهرات در ۱۰ تا ۲۰٪ از بیماران مشاهده می شود که به ترتیب اهمیت بیان شده است:

✓ Serum sickness like syndrome: مهم ترین تظاهر در هپاتیت B حاد می باشد.

✓ پلی آرتریت ندوزا: ۱٪ مبتلایان به هپاتیت B درگیر آن می شوند.

✓ گلومرولونفریت: این عارضه بیشتر در کودکان مشاهده شده و هنگام مرحله فعال تکثیر ویروسی رخ می دهد.

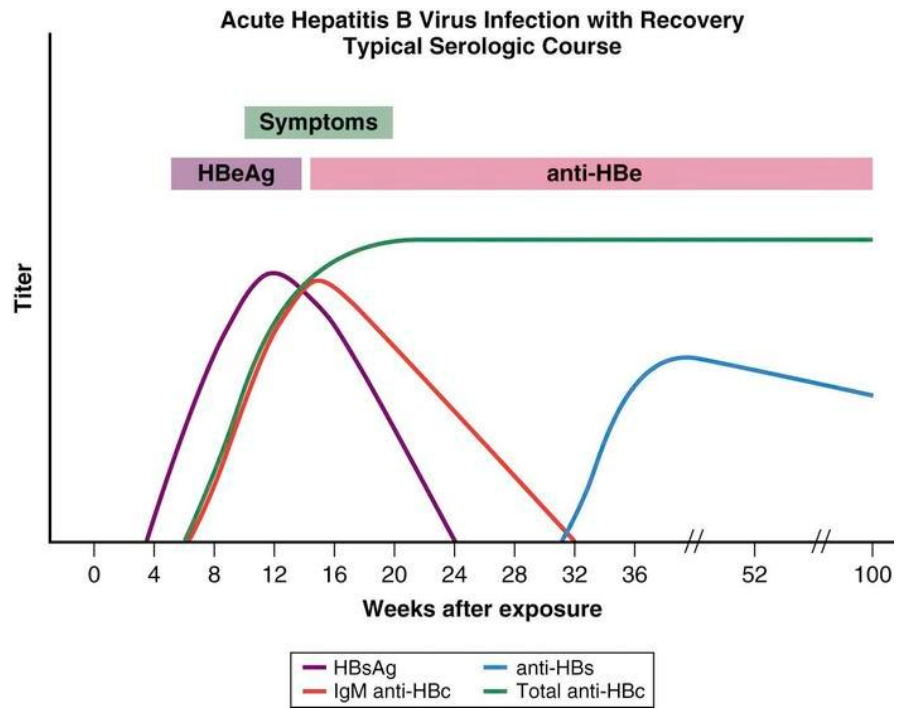
✓ آکرو درماتیت پاپولر: عارضه نادر HBV در کودکان است.



اگر HBsAg بیش از ۶ ماه در خون مثبت باقی بماند فرد مبتلا به فرم مزمن هیپاتیت

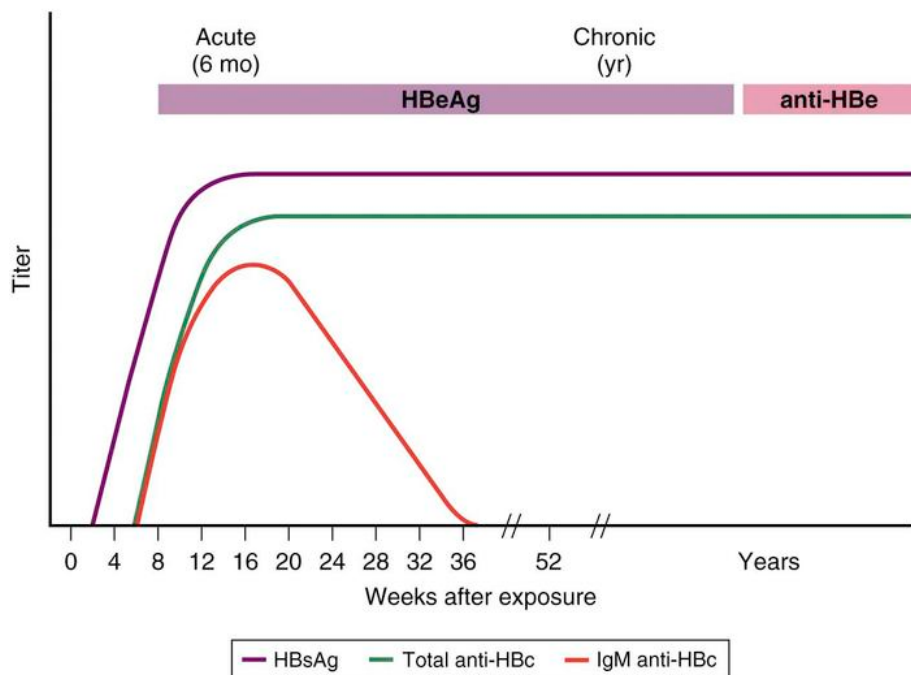
B خواهد بود و الگوی سرولوژیک عاقبت دو فرم بیماری حاد (بهبودی کامل - مزمن) به شکل

نمودارهای زیر نمایش داده شده است:



نمودار ۱ بهبودی کامل پس از ابتلا به فرم حاد

Progression to Chronic Hepatitis B Virus Infection Typical Serologic Course



نمودار شماره ۲ فرم مزمن بیماری پس از ابتلا به فرم حاد

عوارض

- هپاتیت فولمینانت (برق آسا) در کمتر از ۱٪ موارد نشانه دار دیده می شود که می تواند منجر به مرگ شود و پروگنوز بدتری نسبت به موارد ناشی از هپاتیت A دارند. این عارضه بیشتر در جنس مونث بوده و معمولا دو هفته پس از شروع یرقان یا طی ۸ هفته از شروع اولین علائم بیماری دیده می شود. معتادان به مواد مخدر تزریقی و شرکای جنسی آنها ریسک بیشتری برای پیشرفت به سمت این عارضه دارند.

- عفونت مزمن (بیشتر از ۶ ماه) در ۵ تا ۱۰٪ افراد علامت دار دیده می شود ولی این میزان در افرادی که کاهش ایمنی دارند (به علت عفونت با HIV، از کار افتادن مزمن کلیوی و یا افرادی که داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی مصرف می کنند) بیشتر است. درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی می تواند باعث فعال شدن مجدد هپاتیت B شود. میزان بالای عفونت مزمن در مراکز نگهداری بیماران دچار اختلال یادگیری دیده شده است. تقریباً تمام (بیشتر از ۹۰٪) نوزادان متولد شده از مادران مبتلا (HBeAg +) اگر جهت آنها پروفیلاکسی تجویز نشود ، ناقل مزمن می شوند .
- بیماری مزمن شامل ۴ مرحله است: (البته لازم به ذکر است این چهار مرحله کلاسیک به ترتیب در صورتی مشاهده می گردد که ویروس در دوره نوزادی یا طفولیت انتقال یابد.)

۱. تحمل ایمنی: (Immunotolerance)

✓ HBeAg مثبت

✓ سطح آمینوترانسفراز طبیعی

✓ میزان کم یا نبود التهاب نکروز دهنده در بیوپسی کبد

۲. مرحله ی ایمنی فعال: (Immunoreactive)

✓ HBeAg مثبت

✓ آمینوترانسفراز افزایش یافته

✓ التهاب نکروز دهنده پیشرونده و فیروز

۳. ناقل غیر فعال هیپاتیت B: (Inactive Carrier State)

✓ HBsAg مثبت

✓ HBeAg منفی

✓ سطح پایین DNA ویروس هیپاتیت B

✓ آمینوترانسفراز طبیعی

۴. هیپاتیت فعال مزمن HBeAg منفی: (HBeAg - Chronic Hepatitis)

✓ جهش در Pre-core و core-promotor

✓ HBeAg منفی

✓ DNA ویروس قابل تشخیص

✓ التهاب پیشرونده و فیروز

انواع ۲ و ۴ ممکن است به سمت سیروز و سرطان کبد پیش بروند و بیشترین سرعت پیشرفت مربوط به نوع ۴ می باشد.

• هیپاتیت C همزمان می تواند باعث هیپاتیت فولمینانت، هیپاتیت مزمن خطرناک تر و افزایش

احتمال سرطان کبد شود. ابتلا به HIV به طور همزمان احتمال پیشرفت به سمت سیروز

و مرگ را افزایش می دهد. ابتلای همزمان با ویروس هپاتیت A می تواند به طور حاد

شدید باشد ولی می تواند تقسیم طولانی مدت ویروس هپاتیت B را کاهش دهد.

• عفونت همزمان و یا عفونت اضافه شده ویروس دلتا می تواند باعث فیبروز پیشرونده، سیروز

و بیماری کبدی مرحله انتهایی شود. بنابراین در بیماران مبتلا به هپاتیت B با شرایط زیر

، HDV باید بررسی شود:

- زندگی در مناطق اندمیک

- افرادی که برای ابتلا به هپاتیت D ریسک بالایی دارند مثل معتادان تزریقی

و....

- افرادی که هپاتیت B حاد شدید یا طول کشیده دارند.

• برای موارد حاد ، میزان مرگ و میر کمتر از ۱٪ است. ۱۰ تا ۵۰٪ ناقلین مزمن به سمت

سیروز پیش می روند که حدود ۵۰٪ مرگ و میر دارد. ۱۰٪ و یا بیشتر موارد سیروز نیز به

سمت سرطان کبد پیش می روند.

• حاملگی: مواردی از سقط یا زایمان زودرس در عفونت حاد گزارش شده است. احتمال

انتقال عمودی از مادر به جنین طی بارداری ، هنگام زایمان و بعد از آن وجود دارد. (۸۵ تا

۹۰ درصد)

- احتمال مزمن شدن هیپاتیت حاد B ، بر اساس سن ابتلا متفاوت است. هر چه سن ابتلا پایین تر باشد ، احتمال مزمن شدن بیشتر است و این بدان معنی است : اگر نوزاد از مادر مبتلا ویروس را دریافت کند ، به احتمال بیش از ۹۰٪ ، در سن ۵-۴ سالگی ۵۰-۴۰٪ و در سن بزرگسالی حدود ۱۰-۵٪ مزمن خواهد شد. البته احتمال علامت دار بودن هیپاتیت حاد B ، نسبت عکس دارد یعنی هر چه سن ابتلا پایین تر باشد احتمال علامت دار بودن کمتر است بطوریکه نوزادان مبتلا بدون علامت ، کودکان ۵-۴ ساله ۵۰٪ و بزرگسالان تا ۹۰٪ علامت دار می شوند.

تشخیص

ALT	Anti-HBs	Anti-HBe	DNA ویروس هیپاتیت B	آنتی بادی ضد هسته IgG	آنتی بادی ضد هسته IgM	آنتی ژن "e" (HBeAg)	آنتی ژن سطحی (HBsAg)	مرحله ی بیماری
↑↑↑	-	-	+	+	+*	+	+	حاد (اولیه)
↑↑	-	+/-	-	+	+	-	+	حاد (برطرف شده)
N**	-	-	++	+	-	+	+	مزمن (ایمنی غیر فعال)
↑	-	-	+	+	-	+	+	مزمن (ایمنی فعال)
↑	-	+/-	+	+	-	-	+	مزمن (Hbe-) Ag منفی)
N	-	+	-	+	-	-	+	مزمن (ناقل غیر فعال)
N	+/-	+/-	-	+	-	-	-	برطرف شده (ایمنی)
N	+	-	-	-	-	-	-	واکسیناسیون موفق

*در مراحل اولیه IgM ضد هسته می تواند منفی باشد .

**N=طبیعی

جدول ۲ سرولوژی هیپاتیت B

تست های تشخیصی دیگر:

- عفونت حاد: در هپاتیت حاد سطح آمینوترانسفرازهای سرمی افزایش یافته (حدود ۲۰۰۰-۱۰۰۰ IU/ml) که معمولاً این افزایش در ALT بیشتر از AST دیده می شود. زمان پروتربین (PT) مختل شده پیش آگهی هپاتیت حاد B را نشان میدهد. موارد دیگر لکوپنی خفیف همراه لنفوسیتوز نسبی می باشد. در هپاتیت حاد ویروسی مارکرهای اصلی تشخیص HBsAg و HBeAg و IgM anti HBc هستند که در مراحل اولیه عفونت HBeAg نیز مثبت می شود. در بهبود کامل عفونت HBeAg دیگر قابل اندازه گیری نبوده و anti-HBe ظاهر می گردد و پس از آن anti-HBs در سرم بالا می رود. (البته این در صورتی پیش می آید که عفونت کاملاً بر طرف شود و فرد به سمت مزمن شدن پیش نرود.)
- عفونت مزمن: عفونت مزمن به معنای مثبت بودن HBsAg بیش از ۶ ماه می باشد. در بیشتر موارد تنها یافته غیر طبیعی ، اندکی غیر طبیعی بودن سطح آمینوترانسفراز می باشد (معمولاً کمتر از 100IU/L) و در خیلی از موارد آنزیم های کبدی طبیعی است. فقط در موارد بسیار شدید طول کشیده سطح آنزیم های کبدی و تست های اعمال کبدی (LFT) به طور واضح غیر طبیعی می شوند. میزان فعالیت بیماری با سطح DNA ویروس هپاتیت B ارتباط دارد و سطح 10^5 کپی در میلی لیتر معنی دار تلقی می شود (در معرض خطر پیشرفت به سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار) و در این صورت درمان را شروع

می کنیم. در این موارد بهتر است بررسی بیمار از نظر ابتلا به هیپاتیت C و D نیز صورت

گیرد و بررسی مارکرهای تکثیر ویروس مثل HBV DNA و HBeAg توصیه می شود.

توصیه های عمومی:

- به بیماران باید توصیه کرد تا زمانی که غیر عفونی نشوند ، از مقاربت جنسی محافظت نشده اجتناب کنند یا همسر آنها با موفقیت واکسینه شود. در روابط جنسی حتما نکات بهداشتی را رعایت کنند.

- به بیماران باید توضیح دقیقی در مورد راه های انتقال عفونت و وضعیت بیمار با تاکید خاص بر پیامدهای دراز مدت برای سلامت خود و افراد خانواده شان دهیم و توصیه کنیم اهدا خون انجام ندهند و کاندید اهدای عضو نشوند.

- اگر بیمار خانم باردار است و یا تمایل و قصد بارداری دارد، باید درباره موارد زیر به وی آگاهی داد:

✓ نحوه انتقال عفونت به نوزاد

✓ چگونگی پیشگیری از آن و چگونگی ایمن سازی فعال و غیرفعال نوزاد

- وسایل شخصی تیز و برنده بیمار از سایر اعضای خانواده جدا شود (مثل تیغ ، مسواک ، ناخن گیر و...)

- افراد خانواده و افرادی که به طور دائم در تماس با بیمارند باید واکسینه شوند. اطرافیان در

صورت هرگونه تماس با خون فرد آلوده یا شک به آلوده شدن مثلا استفاده مشترک از

لوازم تیز و برنده باید برای بررسی وضعیت ایمنی و واکسیناسیون و یا دریافت

ایمونوگلوبولین (در صورت نیاز) به پزشک مراجعه نمایند.

- توصیه به عدم استفاده از الکل و مشروبات الکلی به دلیل بالا بردن احتمال ابتلا به سرطان

کبد (HCC) در این بیماران

- اگر بیمار از کارکنان مراکز بهداشتی درمانی است نباید در کار های *invasive* مشارکت

کند.

- کنترل وزن ، پرهیز از چاقی و عدم استفاده از داروهایی مثل کورتیکواستروئید جهت

جلوگیری از تشدید بیماری

- هپاتیت B یک بیماری قابل گزارش به مراکز بهداشتی منطقه است.

برخورد با حاملین مزمن غیر فعال هپاتیت B

- اخذ شرح حال دقیق مبنی بر سابقه ابتلا به هپاتیت حاد، عوامل خطر ساز از جمله سابقه

تزریق خون، حجامت، خالکوبی و تزریقات غیر بهداشتی، اعتیاد تزریقی، تماس جنسی

مشکوک و سابقه بیماری کبد و ابتلا به هپاتیت B در افراد خانواده.

- بررسی آزمایشگاهی افراد درجه یک فامیل، شامل مادر، پدر، همسر، خواهر، برادر و فرزندان و اطمینان از ایمن شدن آنها بعد از واکسیناسیون منظم.
- توصیه به حذف مشروبات الکلی.
- اطمینان بخشی به بیماران، رفع استرس و اضطراب غیر ضروری.
- معاینه فیزیکی دقیق و توجه به علائم مهم، شامل اندازه کبد، لمس طحال و ...
- انجام سونوگرافی شکم با تاکید بر اندازه، اکوژنیسیته کبد، طحال و اندازه ورید پورت، بررسی وجود احتمالی توده کبدی هر ۶ تا ۱۲ ماه.
- انجام آزمون غربالگری سرطان سلول کبدی، یعنی آلفافیتوپروتئین هر ۶ ماه یک بار.
- آزمون های بررسی عملکرد کبد، شامل آمینوترانسفرازهای سرمی، زمان پروترومبین، آلبومین و بیلی روبین سرم و تکرار آن هر ۶ ماه یک بار.
- بررسی وضعیت ویرولوژیک، HBS Ag، HBeAg، HBe Ab و تکرار آنها هر سال یک بار.
- بررسی سایر عوامل تشدید کننده بیماری، از جمله مصرف داروهای کورتیکواستروئید و پرهیز از چاقی.

نکات قابل توجه

- در ارزیابی اولیه فرد مبتلا به هپاتیت مزمن B، لازم است HBeAg و HBeAb و در صورت امکان، سطح سرمی ویروس هپاتیت B اندازه گیری شود. شایان ذکر است که بررسی HBV DNA به روش کیفی (Qualitative) در ارزیابی بیمار مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B ارزشی ندارد، زیرا این آزمون نمی تواند ناقلین غیر فعال را از بیماران دچار هپاتیت مزمن B افتراق دهد و در هر دو مورد مثبت است. لازم است میزان کمی DNA ویروسی (Quantitative) ترجیحا به روش Real Time PCR یا Tagman اندازه گیری شود. این روش ها مقادیر بسیار کمی ویروس، بین ۵۰-۲۵ IU/ml را اندازه گیری می کند. در صورتی که میزان ویروس کمتر از این میزان باشد، نتیجه آزمون غیر قابل تعیین (non-detectable) گزارش می شود.
- اگر به عنوان آزمون غربالگری، آزمایش HBC Ab نیز درخواست شود، ممکن است با افرادی مواجه شویم که تنها تست مثبت آنها، HBC Ab است .
(Isolated Anti HBC+). در عده ای از این افراد، نتیجه آزمایش، مثبت کاذب است، عده دیگری سابقه قبلی تماس با ویروس هپاتیت B را دارند و یا ممکن است سطوح بسیار پایین ویروس در بدن آنها وجود داشته باشد. علاوه بر این ممکن است در موارد نادری در مراحل اولیه ورود ویروس هپاتیت B به بدن، آنتی HBC از نوع IgM، تنها نشانه

سرولوژیک ابتلا به هپاتیت حاد باشد که به این مرحله Window Peroid می گویند.

نشان داده شده است که تزریق واکسن هپاتیت B، موجب مثبت شدن HBS Ab به

تنهایی در ۵۰ تا ۸۰ درصد افرادی که تنها تست مثبت آنها Anti HBC است می شود.

بنابر این بهتر است به این افراد یک دوز واکسن هپاتیت B تزریق شده و یک ماه بعد،

سطح HBS Ab چک گردد و در صورت بالا رفتن سطح آنتی بادی به بیش از ۱۰

IU/ml آنها ایمن می باشند و در غیر این صورت بایستی HBV DNA به روش PCR

چک گردد تا افراد مبتلا به هپاتیت مزمن که تنها تست مثبت آنها Anti HBC است

تشخیص داده شوند و در بعضی افراد پر خطر، ممکن است حتی با منفی شدن PCR

بیوپس کبد انجام شده که در نمونه ارسالی HBV DNA و HBC Ag چک گردد و در

ضمن می توان دو تست فوق را در سلول های تک هسته ای خون محیطی

(Peripheral Blood Monocyte Cell-PBMC) نیز انجام داد.

• پیش آگهی افراد مبتلا به فرم حامل مزمن هپاتیت B بسیار عالی است و امکان فعال شدن

و پیشرفت به سمت سیروز کبدی بسیار اندک است، ولی پیگیری مرتب و منظم سالیانه ۲

بار بایستی در مورد این افراد انجام شود.

بررسی های بیشتر

- غربالگری برای سایر بیماری های منتقله از راه جنسی در مواردی که بیماران از راه جنسی مبتلا شده اند و یا علت مناسب دیگری برای ابتلا به HBV یافت نشود.
- آزمون های دیگر مانند بیوپسی از کبد (برای درجه بندی و مرحله بندی بیماری کبدی) باید توسط متخصصان در این زمینه انجام شود.
- روش های غیر تهاجمی ارزیابی فیروز کبدی نظیر elastography کبدی (مثلاً fibroscan) ممکن است اطلاعات مفید برای تکمیل بیوپسی کبد در اختیار ما بگذارد.

هپاتیت حاد ایکتریک

- در موارد خفیف تا متوسط (۸۰٪) مدیریت بیمار به صورت سرپایی است، استفراغ را کنترل کرده و به بیمار توصیه به استراحت، نوشیدن آب و مایعات فراوان داده می شود.
- در حمله شدید همراه با استفراغ، کمبود آب بدن یا علائمی از آسیب کبدی (اختلال هوشیاری، PT مختل و ترومبوسیتوپنی) نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارد.

درمان عفونت مزمن هپاتیت B

- تمام بیماران HBsAg مثبت را به یک متخصص عفونی، یک هپاتولوژیست و یا یک پزشک دیگری با تجربه کافی در زمینه بیماری های کبدی و هپاتیت ارجاع دهید.
- قبل از شروع بحث درمان و بیان انواع روش های درمانی، توضیح موارد زیر ضروری است:
- تشدید هپاتیت مزمن B (Exacerbation): اگر سطح آمینوترانسفرازهای سرمی بیش از ۱۰ برابر طبیعی باشد و علائم هپاتیت حاد بروز نماید، ممکن است حتی آلفافیتوپروتئین تا ۱۰۰۰ واحد در لیتر افزایش یابد. اگر بیمار تا این مرحله HBe Ag+ باشد، ممکن است ۳

تا ۶ ماه بعد از این مرحله HBe Ag منفی شود و بیمار وارد فاز مزمن غیر فعال شود، اما اگر این اتفاق رخ ندهد، به سمت سیروز پیشرفت خواهد کرد، لذا تشخیص به موقع این مرحله و نیاز به درمان ضد ویروس بسیار ارزشمند است.

- تداوم حضور HBe Ag در سرم، دال بر تداوم تکثیر ویروس می باشد و معمولاً با بیماری رو به پیشرفت کبدی همراه است، به این نوع ویروس نوع وحشی (Wild) گویند. اما در صورتی که آنزیم های کبدی بالا باشد، اگر HBV DNA نیز مثبت باشد، عفونت با فرم موتاسیون پره کور مطرح است.

- موتاسیون های پره کور هپاتیت B (Precore Mutant). در طی تکثیر ویروس حضور موتاسیون یک اتفاق بیولوژیک طبیعی است و در ویروس های دارای DNA به ازا هر ۱۰۰,۰۰۰ تکثیر نوکلئوتید که در هر سیکل تکثیر ویروس رخ می دهد، یک جهش (Mutation) ایجاد می شود و این موتاسیون در ویروس هپاتیت B نسبت به سایر ویروس های دارای DNA حدود ۱۰۰ برابر است و با توجه به اینکه ۴ قاب خواندن (Reading Frames) آن به صورت دایره ای و بعضی نقاط هم پوشانی دارد، محل موتاسیون محدود است. یکی از شکل های شایع موتاسیون در ناحیه پره کور می باشد که از تولید و ترشح HBe Ag ممانعت به عمل می آید و منفی شدن HBe Ag در سرم به معنای کاهش تکثیر ویروس نمی باشد. به علت اینکه ناحیه پره کور برای تکثیر ویروس ضروری نیست و ادامه تکثیر ویروس و بروز بیماری کبدی در نبود HBe Ag و حضور Anti HBe وجود دارد. در اصل، بروز این نوع موتاسیون برای فرار از فعالیت سلول های TC (Cytotoxic) بدن در تخریب سلول های کبدی آلوده می باشد که نوعی تلاش برای بقای ویروس است. این نوع موتاسیون در خاور میانه، ژاپن و کشورهای خاور دور با شیوع زیاد مشاهده می گردد، ولی در آمریکای شمالی و اروپا بسیار کم است و بیشترین

میزان آن در ژنوتیپ D ویروس رخ می دهد. هیچگاه به طور معمول بیمار را قبل از درمان برای شناسایی موتاسیون پره کور تحت بررسی قرار نمی دهیم، زیرا در تصمیم به نوع درمان نقشی ندارد. فقط در موارد وجود شرایط زیر باید به فکر موتاسیون پره کور باشیم:

۱. HBs Ag مثبت

۲. HBe Ag منفی

۳. HBV DNA > 20,000 IU/ml

۴. غیر طبیعی بودن ALT و AST

لازم به ذکر است که سطح HBV DNA به تنهایی نمی تواند حاملین مزمن را از بیماری مزمن افتراق دهد و گاهی ممکن است جهت افتراق این دو فرم بیماری، بیوپسی کبد انجام شود.

• بیوپسی کبد:

تعیین میزان التهاب و نکروز به معنای grade و میزان فیبروز Stage کبد می باشد. بر اساس نمره بندی فعالیت پاتولوژی کبد، می توان شدت آسیب کبدی را در هر مرحله مشخص نمود. شایع ترین نوع تقسیم بندی، نوع نودل (Knodell Scoring) است که درجه بر اساس شدت نکروز اطراف پورت (Periportal)، نکروز پل زنده (Bridging)، دژنراسیون داخل لوبولی، نکروز فوکال و التهاب پورت مشخص می شود و مرحله پاتولوژیک (Stage) بر حسب شدت فیبروز تعیین می گردد. طبق این تقسیم بندی از شماره ۰ تا ۱۸ و Stage از ۰ تا ۶ نمره دهی می شود. یک نمونه خوب بیوپسی کبد بایستی حداقل شامل ۶ تا ۸ فضای پورت، یعنی حداقل یک و نیم سانتیمتر طول داشته باشد. علیرغم پیشرفت شاخص های سرمی و رادیولوژیک متعدد، بیوپسی کبد هنوز به عنوان استاندارد طلایی بررسی ضایعه پاتولوژیک کبد می باشد. صاحب نظران در مورد بیوپسی کبد

معتقدند اگر احتمال بیماری شدید کبدی بالا است (آنزیم های کبدی بالا، تیترا HBV DNA بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml و سابقه HCC و سیروز در افراد درجه یک خانواده) بهتر است قبل از درمان، بیوپسی کبد انجام شود. البته در صورتی که بیماران رضایت به بیوپسی کبد ندهند، بایستی درمان بدون انجام بیوپسی آغاز گردد. در اصل، بیشترین سودمندی بیوپسی کبد مربوط به بیمارانی است که یافته های آزمایشگاهی بینابینی دارند. به طور مثال، ALT بالاتر از طبیعی ولی کمتر از دو برابر و تیترا ویروس بیش از ۲۰,۰۰۰ IU/ml دارد. اگر در این افراد بیوپسی درجه بالای ۶ و یا مرحله ۲ (Stage) داشته باشد، بایستی درمان شروع گردد. امادر مورد بیمارانی که در چندین نوبت آنزیم های کبد طبیعی بوده و تیترا ویروس IU/ml ۲,۰۰۰ است، بعضی صاحب نظران اعتقادی به انجام بیوپسی کبد ندارند و پیگیری دوره ای با اندازه گیری آنزیم های کبد پیشنهاد می شود. اما عده ای دیگر معتقدند اگر سن بیمار بالای ۴۰ سال و بالاخص اگر مرد باشد، بیوپسی کبد برای شروع درمان بسیار کمک کننده است. چنانچه بیمار رضایت به بیوپسی کبد ندهد و یافته های آزمایشگاهی بینا بینی (Border line) باشد، شاخص های غیر تهاجمی فیروز کبد از قبیل الاستوگرافی (Fibroscan) برای تصمیم گیری در مورد شروع درمان سودمند است.

چه بیمارانی کاندید درمان می باشند؟

- بیمارانی مبتلا به هپاتیت مزمن B که HBe Ag مثبت است و بیماری کبدی جبران شده دارند، همیشه درمان را ۳۱ تا ۶ ماه به تاخیر می اندازیم، زیرا ممکن است افزایش سطح آمینوترانسفرازها به واسطه Seroconversion خود به خودی HBe Ag باشد.

- بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B که HBeAg منفی هستند را می توان بلافاصله درمان نمود، زیرا HBe Ag در سرم وجود ندارد که Seroconversion صورت گیرد.
- در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B که HBeAg منفی و سطح آمینوترانسفراز بالاتر از نرمال، ولی کمتر از دو برابر دارند، جهت تصمیم گیری برای شروع درمان می توان از بیوپسی کبد استفاده کرد.
- در موارد وجود سیروز جبران شده یا نشده کبدی با HBV DNA قابل تشخیص به روش PCR، صرف نظر از میزان ALT سرم، باید درمان ضد ویروس شروع شود.
- بیماران مبتلا به هپاتیت B را که سطح آمینوترانسفراز نرمال دارند، درمان نشوند، مگر در موارد ذیل:

○ بیمار ایکتریک باشد.

○ به طور عود کننده دچار Flare شود، ولی قادر به HBe Ag

Seroconversion نباشد.

○ در بیوپسی کبد، یافته های هیستولوژیک پیشرفته داشته باشد، مثل سیروز یا

فیروز پل زنده.

○ مبتلا به پلی آرتريت ندوزا و HBs Ag مثبت باشد.

- در موارد زیر نیز درمان ضد ویروس لازم است:

○ نارسایی حاد کبدی

○ فعال شدن هپاتیت مزمن B بعد از شیمی درمانی

○ مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی

- در موارد زیر به طور معمول درمان ضد ویروس لازم نمی باشد:

- بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B در فاز تحمل ایمنی (Immunotolerance) یعنی مقادیر بالای HBV DNA در سرم، میزان طبیعی ALT و آسیب خفیف در بیوپسی کبدی .
- بیمارانی که در فاز تکثیر کم می باشند و یا ناقل غیر فعالند. یعنی سطوح پایین و یا فقدان HBV DNA در سرم و میزان طبیعی ALT سرمی
- بیمارانی که عفونت هپاتیت B نهفته دارند. یعنی وجود HBV DNA بدون حضور HBs Ag در سرم

- تصمیم گیری در مورد درمان بستگی به الگوی بیماری، سطح HBV-DNA، وجود و یا عدم وجود التهاب نکروز دهنده واضح و فیبروز کبدی دارد. سطح HBV-DNA معنادار برای هپاتیت مزمن HBeAg مثبت 10^5 نسخه در میلی لیتر، برای هپاتیت مزمن HBeAg منفی 10^4 نسخه در میلی لیتر و برای سیروز 10^3 نسخه در میلی لیتر تعریف می شود.

اهداف درمانی اصلی در هپاتیت مزمن B

هپاتیت مزمن B عامل مهم سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار در دنیا است. اهداف درمانی اصلی عفونت مزمن هپاتیت B عبارتند از:

- ۱- سرکوب تکثیر ویروس در درازمدت با هدف جلوگیری از پیشرفت آسیب کبدی
- ۲- محو ماندگار شاخص های تکثیر فعال ویروسی (HBV DNA, HBe Ag)
- ۳- بهبود بالینی، بیوشیمیایی و هیستولوژی کبد

به طور کلی تبدیل وضعیت HBe Ag مثبت به Anti-HBe مثبت، با محو هیپاتیت B از سرم و بهبود بیماری کبدی همراه است. البته جهش در ناحیه پره کور ژنوم هیپاتیت B نیز با جلوگیری از تولید HBe Ag، باعث می شود برخی بیماران علی رغم دارا بودن Anti-HBe هنوز به بیماری فعال کبدی مبتلا باشند. در این بیماران هدف از درمان، جلوگیری از تکثیر ویروس است، زیرا در بیماران دارای تکثیر فعال، آسیب کبدی به سیروز منتهی می شود.

اهداف درمانی ضد ویروسی در عفونت مزمن هیپاتیت B

این اهداف عبارتند از:

- ۱- از دست دادن ماندگار HBV DNA
- ۲- از دست دادن ماندگار HBe Ag و ایجاد Anti-HBe
- ۳- از دست دادن ماندگار HBs Ag و ایجاد Anti-HBs
- ۴- طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای سرمی
- ۵- کاهش شدت نکروز و التهاب کبدی
- ۶- بر طرف کردن نشانه ها
- ۷- کاهش خطر بروز سیروز، نارسایی کبد و کارسینوم هیپاتوسلولار
- ۸- افزایش میزان بقا

در حال حاضر داروهای پگ اینترفرون α -2a، اینترفرون α -2b، لامیوودین، آدفوویر، انتکاویر، تلبیوودین و تنوفوویر در درمان هیپاتیت مزمن B مورد تایید موسسه نظارت بر غذا و داروی آمریکا (FDA) قرار گرفته اند. به منظور ارزیابی وضعیت بیماری در کبد و رد سایر علل بیماری کبدی، انجام بیوپسی کبد قبل از شروع درمان توصیه می شود. نمونه برداری کبد در

تعیین پیش آگهی بیماری نیز حائز اهمیت می باشد. در بیماران مبتلا به هپاتیت B یا HBe مثبت، هنگامی که سطح ALT سرم طبیعی باشد و یا علائمی دال بر سیروز وجود داشته باشد، باید از انجام نمونه برداری کبد خودداری شود. بیماران دارای HBe Ag مثبت و ALT و AST بالا، کاندید مناسبی جهت درمان می باشند. باید توجه داشت در مواردی که ALT و AST کمتر از ۲ برابر افزایش نشان دهند، میزان پاسخ به درمان خیلی کم است (کمتر از ۱۰ درصد) و به همین دلیل در این موارد نتیجه بیوپسی کبد برای تصمیم گیری درباره شروع درمان کمک کننده خواهد بود. در این گروه، شروع درمان منوط به وجود Stage >2 و Grade >6 می باشد.

بعضی از صاحب نظران، بیوپسی کبد را در مردان با سن بیش از ۳۵ سال و زنان با سن بیشتر از ۴۰ سال، در صورت وجود HBe Ag مثبت و علی رغم آنزیم های کبدی طبیعی توصیه می کنند.

تعاریف پاسخ به درمان در هپاتیت مزمن B

تعاریف پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B در جدول شماره ۲ و ارزیابی پاسخ آنها در جدول شماره ۳ ارائه شده است.

شرح	انواع پاسخ
طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای کبدی	پاسخ بیوشیمیایی
از دست دادن HBe Ag و تشکیل HBe Ab، ترجیحا تشخیص کاهش HBV DNA به روش PCR به سطح غیر قابل تشخیص (Undetectable) و یا کمتر از ۲۰,۰۰۰ IU/ml	پاسخ ویرولوژیک
منفی شدن HBe Ag و مثبت شدن HBe Ab	پاسخ در هیپاتیت مزمن HBe Ag مثبت
کاهش سطح HBV DNA با PCR به سطح غیر قابل تشخیص (ترجیحا") و یا کمتر از ۲,۰۰۰ IU/ml	پاسخ در هیپاتیت مزمن HBe Ag منفی
پاسخ ویرولوژیک و بیوشیمیایی و از دست دادن HBs Ag	پاسخ کامل
کاهش Grade (نکروز و التهاب کبد) حداقل بیش از ۲ نمره بدون بدتر شدن فیبروز، در مقایسه با یافته های پاتولوژی قبل از درمان	پاسخ هیستولوژیک

جدول شماره ۳ انواع پاسخ به درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B

شرح	اصطلاحات رایج ضمن درمان
-----	-------------------------

پاسخ ضمن درمان	On-Therapy
پاسخی که در طی ۶-۱۲ ماه اول درمان روی می دهد	Early Response
پاسخی که ضمن درمان پایدار بماند	Maintained on Therapy
پاسخ درمان در یک دوره درمانی تعریف شده	End of Therapy
شکست درمان ضد ویروس	Virologic Failure
کاهش سطح HBV DNA بین ۱ تا ۲ لگاریتم در مبنای ۱۰ بعد از ۴-۶ ماه از شروع درمان	Early Virologic Response
نبود معیارهای پاسخ ویرولوژیک اولیه	Primary Failure
افزایش HBV DNA بیش از ۱ لگاریتم در مبنای ۱۰ بالای حد آستانه، بعد از یک پاسخ ویرولوژیک اولیه ضمن درمان	Virologic Breakthrough
پایداری پاسخ به درمان بعد از ۶-۱۲ ماه از پایان درمان	Sustained Response

جدول شماره ۴ ارزیابی پاسخ به درمان ممبتلا به هپاتیت مزمن B

داروهای مورد استفاده در درمان هپاتیت مزمن B

آلفاینترفرون

اینترفرون ها پروتئین هایی می باشند که دارای اثرات ضد ویروسی و ضد پرولیفراسیون و

تعدیل کننده دستگاه ایمنی اند. سه نوع اینترفرون شناسایی شده اند:

آلفاینترفرون: توسط لنفوسیت های B و منوسیت تولید می شود.

بتاینترفرون: توسط فیبروبلاست ها تولید می شود.

گاما اینترفرون: توسط سلول های T-helper و Natural Killer Cell تولید می گردد.

از میان این موارد تنها آلفا اینترفرون دارای اثرات مناسب ضد ویروسی است. دو نوع آلفا اینترفرون شامل 2a و 2b می باشد و تا به امروز فقط اینترفرون آلفا 2a در درمان هیپاتیت مزمن B به کار می رود.

آلفا اینترفرون از سال ۱۹۹۲ میلادی برای استفاده در مبتلایان به عفونت مزمن هیپاتیت B توسط موسسه نظارت بر غذا و داروی آمریکا مورد تایید قرار گرفته و در گذشته به صورت تزریق زیر جلدی با دوز ۵ میلیون واحد روزانه یا ۱۰ میلیون واحد ۳ بار در هفته، به مدت ۱۶ تا ۲۴ هفته در موارد HBe Ag مثبت استفاده می شد. مطالعات متعددی اثرات مفید آلفا اینترفرون در مهار تکثیر ویروس (منفی شدن HBe Ag و HBV DNA) را نشان داده اند. در موارد هیپاتیت مزمن همراه با HBe Ag منفی مدت لازم برای درمان با آلفا اینترفرون، حداقل ۱۲ ماه و دوز مناسب ۵ میلیون واحد روزانه یا ده میلیون واحد یک روز در میان بوده است ولی در حال حاضر پگ اینترفرون ۱۸۰ میکروگرم هفته ای یکبار توصیه می شود. در پیگیری بیماران، منفی شدن HBV DNA در طول درمان عارض می شود، ولی تبدیل HBe Ag به Anti-HBe به صورت تاخیری صورت می گیرد. از دست دادن HBs Ag تنها در ۵ تا ۱۰ درصد موارد رخ می دهد.

کدام یک از بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B، مناسب دریافت آلفا اینترفرون می باشند؟ بیماران دارای HBs Ag مثبت بیش از ۶ ماه، HBe Ag مثبت و HBV DNA مثبت و بیماری فعال کبدی (بالا بودن ALT سرمی و هیپاتیت مزمن در نمونه برداری کبد)، مناسب دریافت آلفا اینترفرون می باشند. اینترفرون در همه بیماران موثر نیست و تنها ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران به پاسخ ماندگار دست می یابند. عوامل متعددی در پیش بینی احتمال پاسخ به درمان با اینترفرون موثرند، ولی مهم ترین آنها عبارتند از:

۱- سطوح بالای ALT

۲- سطوح پایین HBV DNA (کمتر از $10^8 \times 2$)

البته موارد دیگری مثل جنس مونث، فقدان ایمنی، وجود سابقه هپاتیت حاد یرقان دار، وجود گونه وحشی ویروس (HBe Ag مثبت) و اکتساب بیماری از اطرافیان (Horizontal یا افقی) و عدم اکتساب آن در زمان تولد (پری ناتال) نیز با پاسخ بهتر همراهند. بیمارانی که معیارهای فوق را ندارند، تنها در ۵ درصد موارد به اینترفرون پاسخ می دهند. مصرف پردنیزولون و فعال کردن بیماری و قطع آن و سپس استفاده از آلفا اینترفرون، در گذشته مطرح بوده ولی امروزه به کلی منسوخ شده است.

پاسخ پایدار و کامل به درمان، با از دست دادن HBV DNA و منفی شدن HBe Ag، طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای سرمی و کاهش Grade حداقل ۲ نمره در پاتولوژی کبد مشخص می شود. پاسخ پایدار به معنای باقی ماندن پاسخ ویرولوژیک و بیوشیمیایی حداقل تا ۶ ماه پس از قطع درمان است. در اکثر کسانی که به درمان با آلفا اینترفرون پاسخ مناسب می دهند، در زمان منفی شدن HBV DNA، افزایش گذرای در میزان آمینوترانسفرازهای سرمی (۲ تا ۳ ماه پس از شروع درمان) عارض می شود. در این موارد نیازی به قطع اینترفرون نیست، مگر در مواردی که Flare شدید (افزایش آنزیم های کبدی بیش از ۱۰ برابر طبیعی) یا همراه علائم باشد و یا سطح بیلی روبین افزایش یابد.

مطالعات متعددی نشان داده اند که در صورت انتخاب مناسب اطفال مبتلا به هپاتیت مزمن B (ALT بالا) میزان پاسخ به آلفا اینترفرون مشابه بزرگسالان است. مناسب ترین دوز در اطفال، ۵ میلیون واحد به ازای هر متر مربع مساحت در بدن در روز می باشد.

درمان با اینترفرون در هپاتیت مزمن B ، HBeAg معمولاً موجب کاهش HBV DNA

و ALT می شود، ولی میزان عود در این بیماران بالا است. لذا درمان طولانی مدت تر (۲۴

ماه) ممکن است موثرتر باشد.

فواید مصرف آلفااینترفرون

اکثر کسانی که به درمان پاسخ مناسب می دهند، در دراز مدت دارای بیماری غیر فعال خواهند بود. اغلب موارد عود در سال اول پس از قطع درمان صورت می گیرد و پس از آن نادر

است (مگر اینکه بیماران دچار نقص ایمنی شوند). کسانی که به آلفا-اینترفرون پاسخ کامل

داده اند، در پیگیری، ۱۹ تا ۶۵ درصد موارد HBs Ag منفی می شوند و این از محاسن

مصرف آلفااینترفرون است. این موضوع خطر بروز سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار را کاهش می

دهد و میزان بقای عمر را بهبود می بخشد.

باید به یاد داشته باشیم که منظور از پاسخ به درمان یعنی:

- منفی شدن HBe Ag که به دنبال آن ممکن است HBs Ag نیز منفی شود.
- منفی شدن HBV DNA که عمدتاً پس از کاهش HBe Ag رخ می دهد و به تناسب اینکه HBs Ag منفی شود یا نه، متفاوت است. مثلاً:
- اگر HBs Ag منفی شود، احتمال اینکه HBV DNA نیز منفی شود ۵۰-۱۰۰ درصد است.
- اگر HBe Ag منفی شود، ولی HBs Ag مثبت باقی بماند، این احتمال بسیار کمتر است.

دوز اینترفرون استاندارد

این دارو در گذشته به صورت زیر جلدی به میزان ۵,۰۰۰,۰۰۰ واحد روزانه یا ۱۰,۰۰۰,۰۰۰ واحد سه بار در هفته تجویز می شد. ولی در حال حاضر اینترفرون طولانی اثر به نام پگ اینترفرون ۱۸۰ میکروگرم هفتگی به صورت زیر جلدی ۱۲ ماه توصیه می گردد.

عوامل پیش بینی کننده در پاسخ به اینترفرون

این عوامل در هپاتیت مزمن HBe Ag مثبت و HBe Ag منفی فرق می کند. در مبتلایان به HBeAg+CHB عوامل پیش بینی کننده عبارتند از:

- سطوح بالای ALT قبل از درمان
- سطوح پایین HBV DNA قبل از درمان
- اکتساب بیماری در سنین بلوغ
- هیستولوژی فعال
- عدم ابتلا به HIV
- عدم ابتلا به HBV
- ژنوتیپ های A و B ویروس

در بین این عوامل دقیق ترین پیش بینی کننده ها برای پاسخ به اینترفرون، سطوح بالای ALT و سطوح پایین HBV DNA می باشند.

در مبتلایان به HBeAg-CHB مهم ترین فاکتورهای پیش بینی کننده عبارتند از:

- درمان طولانی مدت با اینترفرون
- پاسخ زودرس بیوشیمیایی (زودتر از ۴ ماه)

در موارد زیر مصرف اینترفرون ممنوع است:

- سابقه خودکشی
- بیماری فعال روانی
- ابتلا به بیماری های اتوایمیون
- لکوپنی یا ترومبوسیتوپنی شدید
- ابتلا همزمان به بیماری های سیستماتیک شدید
- سیروز جبران نشده

عوارض اینترفرون

مصرف آلفااینترفرون با عوارضی همراه است. خوشبختانه اغلب این عوارض در اوایل مصرف دارو بروز می کنند و با ادامه مصرف آن بر طرف می شوند. علائم شبه آنفلوانزا همراه تب، لرز، سردرد، خستگی و میالژی شایعند. کاهش وزن و ریزش مو نیز مشاهده شده است. اینترفرون اثرات مهارکننده ا روی مغز استخوان دارد و در صورت بروز لکوپنی (لکوسیت کمتر از ۳,۰۰۰) یا ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۶۰,۰۰۰) کاهش دارو و یا قطع آن ضروری است. تحریک پذیری، افسردگی، تمایلات خودکشی، تشکیل اتوانتی بادی های ضد تیروئید و بروز کم کاری و پر کاری تیروئید، کم خونی، عوارض چشمی، تشنج و نارسایی حاد کلیه جزء عوارض دیگر مصرف آلفااینترفرون می باشند.

اثر درمانی اینترفرون Pegylated

با اتصال پلی اتیلن گلیکول به اینترفرون، محصولی ایجاد می شود که به آن اینترفرون Pegylated می گویند. این محصول نسبت به اینترفرون استاندارد چند مزیت دارد: با تزریق زیر جلدی این محصول، جذب در محل تزریق آهسته صورت می گیرد، میزان پاکسازی سلولی

و کلیوی کاهش می یابد و از همه مهم تر، تحریک سیستم ایمنی نسبت به این دارو کمتر از اینترفرون استاندارد است. همه این اثرات باعث می شوند نیمه عمر آن در بدن افزایش یابد.

در حال حاضر مصرف پگ اینترفرون α -2a برای درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B مورد تایید قرار گرفته است. دوز دارو ۱۸۰ mcg در هفته و مدت درمان در بیماران HBe Ag منفی ۱ سال و در بیماران HBe Ag مثبت ۴۸ هفته می باشد، گرچه مدت زمان کوتاه تر هم در بعضی مطالعات موثر بوده است.

لازم به ذکر است، علی رغم اینکه در مورد این موضع اتفاق نظری وجود ندارد، لیکن مطالعات انجام شده نشان می دهند که اگر فرد مبتلا به هیپاتیت مزمن B با پگ اینترفرون α -2a درمان شود و در هفته هشتم درمان، سطح HBV DNA به کمتر از ۱۰,۰۰۰ copy/ml برسد، احتمال رسیدن به پاسخ پایدار بیشتر است. در بیماران HBe Ag مثبت تحت درمان با این دارو، اگر HBV DNA در هفته ۱۲ درمان به کمتر از ۲۰,۰۰۰ IU/ml برسد، احتمال HBe Ag Seroconversion حدود ۵۰ درصد است. میزان HBe Ag بیش از IU/ml ۱۰۰ در هفته ۱۲ و ۲۴ درمان، معمولاً "نشانه عدم دستیابی به HBe Ag Seroconversion است (روش تعیین میزان HBe Ag در حال حاضر در ایران در دسترس نمی باشد). منفی شدن HBs Ag در ۱۱ تا ۱۲ درصد بیماران HBe Ag مثبت و منفی، ۴-۳ سال پس از درمان ۴۸ هفته ای با پگ اینترفرون α -2a روی داده است. در بیماران هیپاتیت مزمن HBe Ag منفی، کاهش HBV DNA به سطح کمتر از ۲۰,۰۰۰ IU/ml در هفته ۱۲ درمان با اینترفرون، نشانه دست یابی به پاسخ بعد از درمان در ۵۰ درصد بیماران است. کاهش سطح HBs Ag تنها در بیمارانی که به مهار پایدار HBV DNA دست می یابند، نشان داده شده است. کاهش سطح سرمی HBs Ag به \log_{10} IU/ml ۰/۵ و \log_{10} IU/ml

۱ در هفته ۱۲ و ۴۲ درمان، نشانه دست یابی به پاسخ ویرولوژیک (منفی شدن HBV DNA) بعد از کامل شدن دوره درمان در اغلب بیماران می باشد.

لامیوودین

لامیوودین به صورت رقابتی، ترانس کریپتاز معکوس ویروسی را مهار می کند و گسترش زنجیره DNA پیش ویروسی را پایان می بخشد. برخلاف اینترفرون، این دارو پاسخ ایمنی میزبان را تحت تاثیر قرار نمی دهد. در دسامبر ۱۹۹۸ میلادی، موسسه نظارت بر دارو و غذای آمریکا داروی لامیوودین را برای استفاده در عفونت مزمن هپاتیت B مورد تایید قرارداد و به صورت قرص ۱۰۰ میلی گرم وارد بازار شد.

اثرات درمانی لامیوودین روی میزان ALT، بهبود هیستولوژیک، کاهش HBe Ag و HBeAg Seroconversion، شبیه اینترفرون استاندارد است. نکته که باید در نظر داشت اینکه هر چقدر طول درمان با لامیوودین بیشتر و سطح سرمی آمینوترانسفراز قبل از درمان بالاتر باشد، احتمال HBe Ag Seroconversion بیشتر می شود، لذا مشاهده می شود که میزان HBV DNA در پاسخ دهی به لامیوودین اثر مشخصی ندارد. در بیماران HBe Ag منفی نیز می توان از لامیوودین استفاده کرد (اکثر این افراد مبتلا به موتاسیون پره کور یا Core Promotor می باشند). مصرف این دارو با عارضه جدی همراه نیست و با توجه به مصرف خوراکی، به خوبی تحمل می شود. جدی ترین عارضه لامیوودین عبارت است از پانکراتیت و اسیدوز لاکتیک که بسیار نادر بوده و مهم ترین مشکل مصرف این دارو، احتمال بروز مقاومت به آن پس از یک سال مصرف آن می باشد که با ادامه مصرف تا ۵ سال به بیش از ۹۰٪ خواهد رسید. به علت افزایش مقاومت به این دارو در حال حاضر لامیوودین خط اول درمان هپاتیت B نمی باشد.

در موارد قطع لامیوودین به دلیل مصرف بیش از یک سال و منفی شدن HBe Ag، بیماران بایستی به صورت ماهیانه از نظر ALT آزمایش شده و پس از ۴ ماه HBe Ag و HBV DNA مورد ارزیابی قرار گیرند. در صورت افزایش آمینوترانسفرازها و مثبت شدن مجدد HBe Ag یا HBV DNA، شروع مجدد لامیوودین توصیه می شود. درمان ترکیبی لامیوودین و آلفاینترفرون در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و نتایج امید بخش نبوده است. مصرف لامیوودین به مدت بیش از یک سال، میزان منفی شدن HBe Ag را از حدود ۲۰ درصد به حدود ۴۷ درصد (در مصرف ۴ ساله دارو) افزایش داده است. از طرفی دیگر، با ادامه مصرف دارو، خطر بروز موتاسیون YMDD و دکمپانسه شدن بیماری در موارد وجود سیروز بیشتر می شود.

در بیماران دچار هپاتیت مزمن HBe Ag منفی، نتایج مصرف لامیوودین در کوتاه مدت عالی است، ولی نتایج دراز مدت مصرف و نتایج بعد از قطع دارو امید بخش نیست و متاسفانه اکثر آن ها پس از قطع دارو دچار بیوشیمیایی و ویرولوژیک می شوند. ادامه مصرف لامیوودین در این بیماران با خطر بروز موتاسیون و برگشت (Breakthrough) ویرولوژیک و تشدید بیوشیمیایی و هیستولوژیک بیماری همراه است.

با توجه به ورود آنالوگ های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی جدیدتر که همراه با میزان کمتر مقاومت می باشند، در حال حاضر جایگاه اصلی مصرف لامیوودین محدود به بیماران است که گمان می رود نیازمند دوره کوتاهی از درمان می باشند، مثل بیماران که نیاز به پروفیلاکسی حین شیمی درمانی دارند.

نتیجه گیری

درمان عفونت مزمن هپاتیت B، گستره ای است که به سرعت رشد می کند. اینترفرون ها تا حدودی با آنالوگ های نوکلئوزیدی جایگزین شده اند. زیرا استفاده از آن ها راحت تر و توان آن ها بیشتر است. ولی تا چه مدتی باید به مصرف ادامه داد و در صورت بروز مقاومت چه باید کرد؟ در حال حاضر، در گروه منتخبی از بیماران که سیستم ایمنی فعالی دارند، دچار شکل غیر سیروزی بیماری می باشند و ALT بالا و HBeAg مثبت دارند، استفاده از آلفاینترفرون توصیه می شود و تنها در صورت عدم پاسخ به اینترفرون، می توان سراغ آنالوگ های نوکلئوزیدی رفت.

با توجه به نتایج درازمدت پس از قطع درمان با لامیوودین، به نظر می رسد که در تمام موارد، هپاتیت مزمن (چه HBe Ag مثبت و چه منفی) و در صورت وجود سیروز کبدی، استفاده از آلفاینترفرون به عنوان درمان اول روش مناسب و خوبی باشد. در صورت وجود معیارهای منع مصرف اینترفرون یا عدم تحمل آن و در شرایط کنونی کشور، بهتر است از آدفوویر استفاده شود، زیرا احتمال مقاومت به آن نسبت به لامیوودین کمتر است. در بیماران مصرف کننده لامیوودین، کنترل دوره ای تیتراژ HBV DNA (ترجیحا هر ۶ ماه یک بار) برای تشخیص موارد برگشت ویرولوژیک لازم است.

در بیمارانی که از ابتدا بیماری خفیف کبدی داشته اند و اندیکاسیون قوی برای شروع درمان آن ها وجود نداشته است، می توان لامیوودین را بعد از بروز عود ویرولوژیک قطع کرد. این بیماران باید با کنترل دوره ای ALT و سطح سرمی HBV DNA پیگیری شوند. بدیهی است در صورت تشدید بیماری کبدی، باید آدفوویر دریافت کنند. البته در بیمارانی که در بدو درمان با لامیوودین فیروز قابل توجه کبدی یا سیروز داشته اند، بهتر است بعد از رخ دادن

عود ویرولوژیک منتظر نماند و آدفوویر را شروع کرد. در بیماران مقاوم به لامیوودین، احتمالاً" مصرف همزمان لامیوودین و آدفوویر بهتر از مصرف تنهایی آدفوویر است.

آدفوویر

این دارو جزء دسته داروهای آنالوگ نوکلئوتیدی آدنین به شمار می رود. مصرف آن در درمان عفونت مزمن هپاتیت B، خصوصاً" در موارد مقاوم به لامیوودین مورد تایید موسسه نظارت بر غذا و داروی آمریکا قرار گرفته است، زیرا این دارو موجب بهبود کلینیکی و کاهش میزان HBV DNA در بیماران مقاوم به لامیوودین می شود. مصرف روزانه ۱۰ میلی گرم به مدت یک سال می تواند در منفی کردن HBe Ag در ۲۴ درصد موارد موثر باشد. ضمن اینکه مطالعات اخیر مصرف دراز مدت این دارو را به مدت ۲ سال مفید گزارش نموده اند. از مزایای مصرف این دارو، شانس کم بروز مقاومت دارویی است و به همین دلیل در موارد بیماری شدید و پیشرفت کبدی می توان از آن به صورت نگهدارنده و طولانی مدت استفاده کرد. به علت احتمال کم مقاومت دارویی نسبت به لامیوودین، این دارو به طور روز افزون به عنوان اولین خط درمان در بیماران مبتلا به هپاتیت B، که تحت پیوند کبد قرار گرفته اند، مورد استفاده قرار می گیرد. اما باید توجه داشت که اثر ضد ویروسی آدفوویر آهسته بروز می کند و عدم پاسخ به این دارو در ۲۵-۵٪ بیماران مشاهده شده است. لذا در این بیماران پاسخ ویروسی باید به طور دقیق پایش شود و اگر پس از ۶ ماه درمان با آدفوویر مهار تکثیر ویروس در حداقل میزان مشاهده نشد، دارو باید عوض شود.

مسمومیت کلیوی با دوز ۱۰ میلی گرم روزانه شایع نیست و بیشتر در بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده و افراد تحت پیوند کبد مشاهده شده است. لذا توصیه می شود در بیماران با نارسایی کلیوی دوز را تصحیح نموده و پایش دوره ای انجام شود به گونه ای که:

- اگر $CL_{cr} > 50 \text{ cc/min}$ بود، نیاز به تصحیح ندارد.
- اگر $CL_{cr} < 49 \text{ cc/min}$ < 30 بود، هر ۴۸ ساعت ۱۰ mg.
- اگر $CL_{cr} < 29 \text{ cc/min}$ < 10 بود، هر ۷۲ ساعت ۱۰ mg.
- اگر بیمار تحت همودیالیز بود، هر هفته ۱۰ mg.

در موارد عفونت همزمان هپاتیت B و HIV، آدفوویر را با دوز ۱۰ mg روزانه به تنهایی می توان تجویز کرد.

نتیجه گیری

علی رغم معرفی آلفاینترفرون، لامیوودین و آدفوویر در بیماری هپاتیت مزمن B و تاثیر آنها در درصدی از بیماران، بایستی اذعان نمود که در حال حاضر تا درمان قطعی بیماری هپاتیت مزمن B فاصله ای طولانی وجود دارد.

انته کاویر

این دارو یک آنالوگ گوانوزین می باشد که برای درمان عفونت هپاتیت B در بالغین مورد تایید قرار گرفته است. انتکاویر هم در هپاتیت مزمن HBe Ag مثبت و هم در هپاتیت مزمن HBe Ag منفی موثرتر از لامیوودین و آدفوویر است و قادر است HBV DNA را ۱۰-۷ لگاریتم در مبنای ۱۰ کاهش دهد.

شایان ذکر است که انته کاویر در بیماران که نسبت به لامیوودین مقاومند، اثرات کمتری دارد. لذا توصیه می شود در این افراد از دوز بالاتر استفاده شود.

انته کاویر به خوبی تحمل می شود و شایع ترین عوارض آن عبارتند از: سردرد، عفونت مجاری تنفسی فوقانی، سرفه و دل درد.

دوز انته کاویر در افرادی که نسبت به لامیوودین مقاوم نیستند، 0.5 mg روزانه می باشد و این در حالی است که در افراد مقاوم به لامیوودین این دوز به 1 میلی گرم روزانه می رسد.

دوز انته کاویر در نارسایی کبدی نیاز به تصحیح ندارد، ولی در نارسایی کلیه باید تصحیح دوز صورت گیرد، به گونه ای که:

- اگر $CL_{cr} > 50 \text{ cc/min}$ بود، نیاز به تصحیح دوز ندارد.
- اگر $30 < CL_{cr} < 49 \text{ cc/min}$ بود، یا دوز را $1/2$ کنید یا فاصله مصرف دارو را 2 برابر کنید.
- اگر $10 < CL_{cr} < 29 \text{ cc/min}$ بود، یا دوز را $1/3$ کنید یا مصرف دارو را 3 برابر کنید.
- اگر $CL_{cr} < 10 \text{ cc/min}$ (شامل دیالیز) بود، یا دوز را به $1/10$ برسانید یا دارو را هر هفته یک بار بدهید.

تلیوودین

این دارو برای درمان هیپاتیت مزمن ناشی از هیپاتیت B مورد تایید قرار گرفته است، اما ذکر موارد زیر در مورد این دارو حائز اهمیت می باشد:

- اگرچه اثر تلبیوودین در کاهش سطح HBV DNA بیشتر از لامیوودین است، باید توجه نمود که این اثر از نظر آماری معنی دار نمی باشد. لذا نمی توان این دارو را جایگزین لامیوودین کرد.

- در بیمارانی که نسبت به لامیوودین مقاومند، از تلبیوودین استفاده نشود، زیرا احتمال مقاومت به این دارو نیز بالا می باشد.

به واسطه میزان بالای ایجاد مقاومت نسبت به تلبیوودین و مقاومت مشترک نسبت به این دارو و لامیوودین، نقش درمان تک دارویی با این دارو هنوز مورد سوال می باشد.

تنوفوویر

همانند لامیوودین، یک آنالوگ نوکلئوزیدی مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس است که علیه هپاتیت B و HIV موثر می باشد.

در بیماران HBe Ag مثبت، که قبلاً تحت درمان دارویی نبوده اند، تنوفوویر با دوز ۳۰۰ میلی گرم روزانه، در کاهش میزان سرمی HBV DNA و طبیعی شدن ALT، بسیار موثرتر از آدفوویر به میزان ۱۰ میلی گرم روزانه عمل کرده است. به هر حال در مورد اثر بخشی دارو بر وضعیت بافت شناسی کبدی و میزان HBe Ag Seroconversion، نتایج هر دو دارو مشابه بوده است.

در بیماران دچار هپاتیت مزمن HBe Ag منفی که قبلاً تحت درمان دارویی نبوده اند، تنوفوویر در کاهش HBV DNA سرم بسیار موثرتر از آدفوویر عمل کرده است. در حالی که اثر بخشی دارو در مورد طبیعی شدن ALT سرم و بهبود وضعیت بافت شناسی کبد مشابه

آدفوویر بوده است. همچنین موتانت مقاوم به تنوفوویر متعاقب ۲ سال درمان متوالی با دارو گزارش نشده است.

شایع ترین عوارض جانبی دارو عبارتند از: سردرد، نازوفارنژیت، درد پشت، تهوع و خستگی. مصرف تنوفوویر با مسمومیت توبولار کلیوی قابل برگشت همراه بوده است. در بیماران با کارکرد کلیوی طبیعی، دارو به خوبی تحمل می شود و اثری روی عملکرد کلیه ندارد، ولی بیماران دارای مشکلات کلیوی زمینه ای، در معرض افزایش خطر مسمومیت کلیوی می باشند.

در بیماران تحت درمان، باید آزمایش های کارکرد کلیه هر ۴ هفته یک بار تا یک سال و بعد از آن هر سه ماه یک بار انجام شوند. در بیماران دچار نارسایی کلیه، دوز دارو باید بر اساس میزان کلیرانس کراتینین تنظیم شود.

مطالعات نشان داده اند که تنوفوویر در توقف هپاتیت B مقاوم به لامیوودین، که نسبت به آدفوویر پاسخ ناکامل داده است، موثر می باشد، اما در مهار هپاتیت B مقاوم به آدفوویر تاثیر نسبی دارد، بنابر این می توان گفت که این دارو با آدفوویر مقاومت متقاطع دارد.

در سیروز ناشی از هپاتیت B، استفاده از درمان ضد ویروسی خوراکی ارجح است. بهتر است در این بیماران آدفوویر و لامیوودین از ابتدا به طور توأم استفاده شوند. با این روش هم سطح ویروس سریع تر پایین می آید و هم مقاومت دارویی کمتر روی می دهد.

در موارد درمان هپاتیت مزمن B با آنالوگ های نوکلئوزیدی، ۱۲ هفته بعد از شروع درمان باید آزمایش HBV DNA به روش کمی انجام شود. در صورتی که تعداد ویروس به کمتر از ۱

لگاریتم در مبنای ۱۰ کاهش یافته باشد، به معنای عدم پاسخ یا مقاومت اولیه به دارو در نظر گرفته می شود، در غیر این صورت باید تا ۲۴ هفته ادامه یابد و سپس ارزیابی مجدد با آزمایش کمی HBV DNA انجام شود.

در مواردی که HBV DNA با روش PCR منفی باشد، به معنی پاسخ کامل در نظر گرفته می شود و درمان باید ادامه یابد و هر ۶ ماه یک بار این آزمایش تکرار شود.

در صورتی که HBV DNA به $2,000 - 60 IU/ml$ برسد، مقاومت نسبی در نظر گرفته می شود و داروی دیگری که مقاومت متقاطع با داروی اولیه نداشته باشد، اضافه می گردد و یا باید درمان را ادامه داد و هر ۳ ماه یک بار بیمار را پیگیری کرد.

در صورتی که پاسخ ناکامل باشد. یعنی $HBV DNA > 2,000 IU/ml$ باید داروی موثرتر اضافه شود و هر ۳ ماه یک بار آزمایش تکرار گردد.

عفونت همزمان هپاتیت B و HIV

- پیش از شروع درمان برای هپاتیت B با روش های مختلف درمانی، جهت تمام بیماران باید آزمایش تشخیصی برای HIV انجام شود. به علت بروز و گسترش antiretroviral resistant HIV در صورتی که درمان تک دارویی با lamivudine, tenofovir یا

entecavir باشد، توصیه می شود در صورت عفونت همزمان هپاتیت B و HIV این

داروها به تنهایی جهت درمان هپاتیت B استفاده نشوند.

• Lamivudine, emtricitabine و tenofovir در هنگام درمان HIV می توانند باعث

کاهش تقسیم ویروس هپاتیت B شوند و در صورتی که به عنوان قسمتی از درمان سه

دارویی ضد رترو ویروسی به کار رود می تواند باعث به تأخیر افتادن آسیب کبدی شود.

• در بیماران HIV مثبت Lamivudine و emtricitabine به علت مقاوتی که در

صورت تجویز تنهای این داروها در بیمارانی که ویروس هپاتیت B در بدن آنها فعال است

به وجود می آید، باید به صورت ترکیب با tenofovir به عنوان قسمتی از درمان

HAART داده شوند. Entecavir در بیماران HIV مثبتی که HIV آنها مهار نشده

است، به علت جهش مقاومی که بر روی M184V (lamivudine/emtricitabine)

ایجاد می کند نباید تجویز شود.

• Adefovir یا telbivudine می توانند به تنهایی در بیماران HIV مثبت ، جهت درمان

هپاتیت B استفاده شوند.

• نظارت فعال بر بیماران سیروزی برای کارسینوم سلول کبدی (HCC) منجر به تشخیص

زودتر و نتایج بهتر درمانی می شود.

- در چهار چوب HBV، خطر بالای توسعه HCC در برخی از گروه بیماران غیر سیروزی وجود دارد. این شامل بیماران آفریقایی زیر سن ۲۰ سالگی، مردان آسیایی بیش از ۴۰ سال، زنان آسیایی بیش از ۵۰ سال و بیماران با سابقه خانوادگی از HCC می شود. بیماران مبتلا به HBV که این معیارها را دارند باید برای HCC غربالگری شوند.
- درمان اختصاصی در صورتی که بیماری جبرانی کبدی وجود نداشته باشد اندیکاسیون ندارد.

بارداری و شیردهی

- انتقال عمودی (از مادر به نوزاد) بستگی به وضعیت تکثیر ویروس در مادر دارد. عفونت در ۹۰ درصد از بارداری هایی که در آن مادر HBeAg مثبت است و در حدود ۱۰ درصد از مادران آنتی ژن سطحی مثبت، HBeAg منفی، رخ می دهد. بالای ۹۰ درصد از نوزادان آلوده، به ناقل مزمن تبدیل می شوند.
- انجام تست HBsAg در مراحل اولیه حاملگی الزامی است زیرا احتمال انتقال عمودی عفونت با نحوه تقسیم و فعالیت ویروس ارتباط مستقیم دارد. در زنانی که خطر بیشتری برای ابتلا به هپاتیت B دارند مثلا همسران افراد مبتلا یا معتادان تزریقی در ماه های آخر حاملگی نیز باید HBsAg چک شود.

- نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هپاتیت B ، در بدو تولد باید ایمونوگلوبولین خاص هپاتیت B را به صورت عضلانی دریافت کنند. ایمونوگلوبولین هپاتیت B با دوز ۰.۵ میلی لیتر در کمتر از ۱۲ ساعت از بدو تولد باید تزریق شود.
- همزمان باید در کمتر از ۱۲ ساعت از بدو تولد ۰.۵ سی سی واکسن هپاتیت B به صورت عضلانی به نوزاد تزریق شود. اگرچه مصرف همزمان واکسن و ایمونوگلوبولین هپاتیت B ، تاثیری بر میزان ایمنی زایی واکسن ندارد، ولی ۷۹ تا ۹۸ درصد موارد در کنترل عفونت هپاتیت B موثر است. تزریق واکسن هپاتیت B در ناحیه خارج ران نوزادان از تزریق درون سرین ها موثرتر است.
- برخی از شواهد وجود دارد که با درمان مادر بسیار عفونی ($HBVDNA > 1.2 * 10^9 \text{ geq/ml}$) در ماه آخر بارداری با لامیوودین بیشتر باعث کاهش سرعت انتقال می شود اما این موضوع نیاز به اثبات بیشتر دارد.
- انتقال ویروس از مادر آلوده به جنین ممکن است در طی حاملگی (نادر) ، هنگام زایمان و بعد از آن اتفاق بیفتد که در اثر زایمان سزارین احتمال انتقال از مادر به نوزاد کاهش نمی یابد.
- مادران آلوده باید همچنان به شیر دادن ادامه دهند زیرا هیچ خطری برای انتقال وجود ندارد.

- هپاتیت B ممکن است پس از پایان بارداری تشدید شود.

تماس جنسی و دیگر تماس ها

- شریک جنسی را باید آگاه کرد. تا هر زمانی که تصور می شود فرد آلوده باشد باید از هر نوع رابطه جنسی (واژینال یا سایر روشها) و استفاده از سرنگ مشترک پرهیز کند. دوره عفونی از دو هفته قبل از شروع زردی تا زمانی که آنتی ژن سطحی منفی می شود ادامه دارد.
- غربالگری برای هپاتیت B در کودکانی که از زنان عفونی متولد شده اند در صورتی که کودک در بدو تولد واکسن دریافت نکرده اند باید انجام شود. برای غربالگری از دیگر شرکای غیر جنسی که ممکن است در معرض خطر باشد، توصیه به بررسی اعضای درجه یک فامیل بیمار مبتلا به هپاتیت B می شود و در صورت ایمن نبودن برنامه واکسیناسیون برای آنها صورت گیرد و در مراجعات بعدی از ایمن شدن آنها اطمینان حاصل شود.
- ۵۰۰ واحد ایمونوگلوبولین ویژه هپاتیت B عضلانی (HBIG) ممکن است بعد از قرار گرفتن در معرض تماس غیر ایمن به صورت تک تماس جنسی حفاظت نشده و یا قرار گرفتن در معرض تزریق یا آسیب با سرسوزن، در صورتی که متعلق به فرد آلوده شناخته

شده باشد توصیه می شود. انجام این کار در مدت ۴۸ ساعت توصیه می شود و پس از

گذشت بیش از هفت روز بی تأثیر است.

- البته یک واکسن نو ترکیب باید برای تمام افرادی که تماس های جنسی و یا خانگی داشته اند و HBIG دریافت کرده اند تجویز شود. واکسیناسیون از لحاظ تئوری باعث مقداری حفاظت در مقابل بیماری حداکثر تا ۶ هفته پس از قرار گرفتن در معرض عفونت می شود.
- اجتناب از تماس جنسی، به ویژه محافظت نشده، تا زمانی که واکسیناسیون موفق باشد.
(واکسیناسیون موفق وقتی است که تیتراژ antiHBs بیشتر از ۱۰ IU/L شود.)
- تنها ۸۰ درصد از دریافت کنندگان برنامه واکسیناسیون بسیار سریع (۰،۷،۲۱ روز)، طی ۴ الی ۱۲ هفته بعد از دوز سوم پاسخ مناسب آنتی بادی antiHBs در بدنشان ایجاد می شود. این میزان با اضافه کردن دوز بوستر قبل از ۱۲ ماه به ۹۵ درصد افزایش می یابد. این امر می تواند تجویز محتاطانه واکسن تقویت کننده تا سه دوز دیگر، به ۲۰ درصد از تماس های جنسی و یا خانگی بدون آنتی بادی قابل تشخیص، ۴ تا ۱۲ هفته پس از دوره اولیه را توصیه کند و حتی می تواند در نهایت یک واکنش آنتی بادی را باعث شود.

پیگیری

- عفونت حاد: مانند هپاتیت A. به علت احتمال ابتلا به عفونت مزمن، سرولوژی باید پس از شش ماه حتی اگر LFT طبیعی باشد تکرار شود. البته هپاتیت B حاد نیاز به درمان ندارد و بیمار فقط باید پیگیری شود و تحت نظر دوره ای پزشک باشد مگر در موارد زیر:

✓ در افراد دارای ضعف و نقص سیستم ایمنی به هر دلیل

✓ افراد مسن

✓ اختلال انعقادی به گونه ای که $INR > 1.5$ شود

✓ بیماری کبدی زمینه ای

✓ بیلی روبین بیشتر از ۱۰ به مدت بیشتر از ۴ هفته بعد از شروع علائم

✓ همراهی با هپاتیت C یا D

✓ بروز هپاتیت B برق آسا

- عفونت مزمن (HBeAg مثبت یا HBVDNA بیشتر از $10^5 IU/ml$): در صورت عدم

درمان، بیماران باید به طور منظم در فواصل زمانی یک سال یا کمتر، به صورت ایده آل

توسط یک پزشک با تخصص در این بیماری مورد بررسی قرار بگیرند. در این بیماران چه

HBeAg مثبت و چه منفی باشد، هر ۶ ماه یک بار باید با چک کردن آلفا فیتو پروتئین و

سونوگرافی ربع فوقانی راست شکم بیمار از نظر HCC بررسی شود.

- کسانی که عفونت پایدار با ویروس هپاتیت B دارند ولی منجر به التهاب کبد نشده است

ناقلین مزمن غیرفعال هپاتیت B محسوب می شوند (HBsAg مثبت، HBeAg

منفی، سطح ALT نرمال و سطح DNA زیر 10^5 IU/ml) و در آنها باید معاینات دوره

ای سائز کبد و طحال صورت گیرد. هر ۶ ماه آلفا فیتو پروتئین جهت غربالگری کارسینوم

هپاتوسلولار (HCC) چک شود. اندازه گیری LFT (آزمونهای عملکردی کبد مثل PT،

آلبومین و بیلی روبین سرم) و آمینوترانسفراز های سرمی هر ۶ ماه یک بار انجام شود. هر ۶

تا ۱۲ ماه سونوگرافی شکم با تاکید بر کبد، طحال، ورید پورت و توده های کبدی باید

صورت گیرد. از همه مهم تر Load ویروس در بدن بیمار باید به طور منظم و سالیانه چک

شود (HBsAg، HBeAg، HBeAb)

- ایمنی پس از بهبودی از عفونت (آنتی ژن سطحی منفی) در بیش از ۹۰٪ مادام

العمر است.

- تست هپاتیت B باید در افراد به ظاهر سالم و بدون علامت با شرایط زیر انجام شود:
- ✓ نوزادان متولد از مادر مبتلا به هپاتیت B ۹الی ۱۵ ماه پس از تولد
- ✓ مادر باردار در ۳ ماهه سوم بارداری
- ✓ معتادان تزریقی
- ✓ زندانیان در اولین مراقبت
- ✓ بیماران HIV مثبت
- ✓ بیماران تحت دیالیز طولانی مدت طبق دستور العمل مراقبت دیالیز
- ✓ قربانیان تجاوز جنسی
- ✓ اهدا کنندگان خون و فرآورده های خونی یا عضو پیوندی
- ✓ افرادی که خون یا عضو پیوندی قبل از سال ۱۳۶۴ دریافت نموده اند.
- ✓ مردم عادی کشورهایی که هپاتیت B در آنها شایع است (در خارج از غرب اروپا،
شمال آمریکا و استرالیا)
- ✓ مهاجران از کشور هایی با شیوع بالا
- ✓ بستگان درجه اول مبتلایان به هپاتیت B
- ✓ آسیب دیدگان با سرسوزن و شرکای جنسی بیماران مبتلا به هپاتیت B (در این مورد اگر فرد غیرایمن است واکسیناسیون در نظر گرفته شود)

هریک از موارد بالا در صورت مثبت شدن HBsAg باید ثبت و به مرکز بهداشت شهرستان

جهت پیگیری ارجاع شود و به یک پزشک متخصص در این زمینه برای درمان و کنترل بیماری

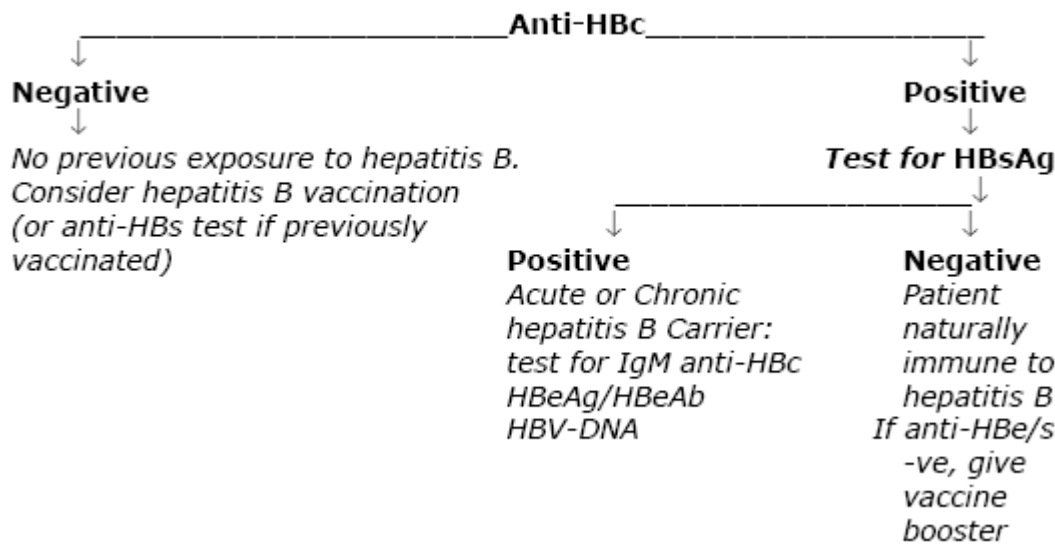
معرفی گردد.

وضعیت واکسیناسیون فرد	تماس با منبع HBsAg مثبت	تماس با منبع HBsAg منفی	تماس با منبع نامشخص
واکسینه نشده	HBIG و شروع دوره واکسیناسیون	شروع دوره واکسیناسیون	شروع دوره واکسیناسیون
واکسینه شده با تیتراژ آنتی بادی مناسب	اقدام خاصی لازم نیست	اقدام خاصی لازم نیست	اقدام خاصی لازم نیست
واکسینه شده با تیتراژ آنتی بادی نامناسب	HBIG و شروع مجدد دوره واکسیناسیون	اقدام خاصی لازم نیست	اگر احتمال آلودگی زیاد باشد مثل منبع HBsAg مثبت اقدام شود
واکسینه شده با تیتراژ آنتی بادی نامعلوم	بررسی تیتراژ آنتی بادی و تصمیم گیری بر اساس آن	اقدام خاصی لازم نیست	بررسی تیتراژ آنتی بادی و تصمیم گیری بر اساس آن
افرادی که به ۲ دوره کامل واکسیناسیون جواب نداده اند	HBIG و تکرار آن به فاصله ۱ ماه	اقدام خاصی لازم نیست	اگر احتمال آلودگی زیاد باشد مثل منبع HBsAg مثبت اقدام شود

جدول شماره ۵ پیشگیری از هیپاتیت B بعد از تماس با ویروس:

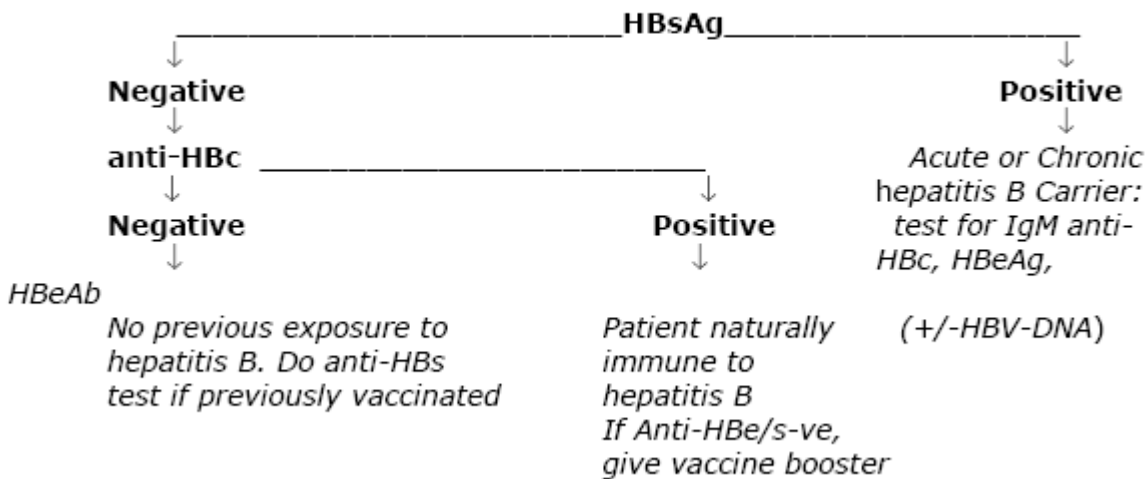
- ساده ترین تست غربالگری اولیه در کسی که واکسینه نیست و یا از نظر وضعیت عفونت ناشناخته است ، HBSAg و antiHBc می باشد. اندازه گیری تیترا antiHBs در افرادی که واکسینه شده اند و یا سابقه ابتلاء در افراد درجه یک خانواده را دارند توصیه میشود.
- تنها antiHBc مثبت است. اندازه گیری antiHBs و antiHBe در افرادی که antiHBc مثبت، HBSAg لازم است. اگر antiHBs منفی و antiHBe منفی، antiHBc ممکن است مثبت کاذب باشد. تک دوز واکسن هیپاتیت B اگر در گذشته به طور طبیعی در معرض HBV قرار گرفته باشد می تواند باعث تولید antiHBs شود (یک پاسخ amnestic که ۴ هفته بعد از دوز منفرد واکسن HBV اندازه گیری می شود). اگر antiHBs بعد از یک تقویت کننده هنوز منفی است، به عنوان غیر عفونی در نظر گرفته می شود و یک دوره کامل از واکسن برای بیمار تجویز می شود.
- نمودارهای زیر توصیف غربالگری تستهای تشخیصی هیپاتیت B را نشان می دهد:

Flow chart for hepatitis B screening using serum anti-HBc



نمودار شماره ۳

Flow chart for hepatitis B screening using serum HBsAg



نمودار شماره ۴

- واکسیناسیون باید به بیماران غیر ایمنی در بسیاری از گروه های فوق ارائه شود. استثنا اصلی افرادی هستند که در کشور های با اندمی بالا به دنیا آمده اند، اما در معرض خطر مداوم نیستند و به طور اولیه برای ناقل مزمن بودن ، مورد غربالگری قرار گرفته اند.
- بیماران مبتلا به HIV مثبت میزان پاسخ کمتری به واکسن نشان می دهند و سریع تر به antiHBs منفی تبدیل می شوند، هر چند واکسن با دوز دو برابر پاسخ را تا ۱۳ درصد افزایش می دهد. پاسخ با شمارش CD4 در ارتباط است اگر چه با ART در ارتباط نیست بلکه با بار ویروسی و استفاده از ART در ارتباط است. ارائه یک دوره تکرار از سه دوز واکسن، (ممکن است با دوز دو برابر)، برای بیماران HIV مثبتی که به واکسیناسیون پاسخ نمی دهند، اگر تعداد CD4 افزایش یابد و اگر بیماران یک بار ویروسی غیر قابل کشف در ART داشته باشند پاسخ به واکسیناسیون به وجود خواهد آورد. اگر بیماران تا ۶ دوز پاسخ ابتدایی به واکسیناسیون نداشته باشند، تکرار واکسیناسیون یک بار زمانی که مقدار CD4 به بالاتر از 500 سلول در هر میلی متر مکعب برسد و بار ویروسی غیر قابل کشف باشد لازم است.
- لازم به ذکر است علاوه بر ابتلا به HIV علل دیگری هم برای کاهش اثر ایمنی زایی واکسن وجود دارد:

✓ عوامل فردی از قبیل سن بالای ۴۰ سال و جنس مذکر و اضافه وزن و ژنتیک بیمار

✓ تزریق نادرست واکسن (در ناحیه باسن یا به صورت زیر جلدی و...)

✓ نگهداری نامناسب واکسن (یخ زدگی و یا فاسد شدن در اثر گرمای زیاد)

✓ همودیالیز

✓ افراد دارای ضعف سیستم ایمنی مثل HIV و یا مصرف کننده داروهای ایمنو

سپرسور

✓ مصرف سیگار

• برنامه واکسیناسیون برای هر دو واکسن monovalent و ترکیب هپاتیت A و B واکسن

در جدول ۲ خلاصه شده است. رژیم فوق سریع در روزهای 0، 7 و 21 توسعه سریع ایمنی

اولیه را نسبت به دوره های کامل ، ارائه می دهد.

آزمون برای پاسخ به واکسیناسیون ($antiHBs > 10 i.u./L$ ، ایده آل $< 100 i.u./L$)

۴ تا ۱۲ هفته پس از آخرین دوز باید انجام شود. فقط ۸۰ درصد از واکسیناسیون های فوق

سریع، آنتی بادی antiHBs قابل تشخیص در این مرحله خواهند داشت. اگر کسی در

معرض خطر کسب عفونت و در گروه ۲۰ درصدی بدون پاسخ آنتی بادی اولیه باشد، دوز

بوستر باید در نظر گرفته شود. آنها معمولاً به دوز بیشتر (تا سه تزریق)، به عنوان دوره

تکرار به صورت ایده آل پاسخ می دهند (میزان پاسخ تا صد درصد) روش دیگر برای

کسانی که در معرض خطر کمتر هستند، ارائه یک تقویت کننده که در ۱۲ ماه ۹۵ درصد موارد antiHBs مثبت خواهند بود.

- واکسن PreScontaining که در حال حاضر بدون مجوز است موثر هستند و نیز ممکن

است برای افرادی که به واکسن معمولی پاسخ نداده اند، زمانی که در دسترس باشد،

استفاده شود. واکسن با ادجوانت های جدید (به عنوان مثال ® fendrix) برای بیماران

همودیالیزی و دیگران که به واکسن متعارف پاسخ نداده اند مؤثر هستند.

- این احتمال وجود دارد که دوزهای یادآور واکسن برای حداقل پانزده سال در کودکان با

پاسخ ایمنی و بزرگسالانی که پاسخ اولیه به واکسیناسیون داشته اند نیاز نباشد. اگر چه

۱۰٪ از افرادی که در دوره پیش از بلوغ واکسن را دریافت کرده اند غیرایمن خواهند بود و

هیچ حافظه ایمنولوژیک پس از ۱۸ سال نشان نمی دهند. بیماران HIV مثبت و دیگر

بیماران دارای نقص ایمنی باید بررسی شوند و دوز یادآور با توجه به نیاز، زمانی که سطح

antiHBs به زیر ۱۰۰ i.u./L برسد تجویز شود.

- شواهد نشان می دهد که اگر دوره های واکسن در بیماران با ایمنی طبیعی کامل نشده

باشد، دوز بوستر را می توان چهار سال و یا بیشتر، بدون نیاز به انجام مجدد یک دوره سه

دوزه تجویز کرد. یک یا دو دوز از واکسن ممکن است به ترتیب در ۴۰ درصد و بیش از ۹۰

درصد از بیماران با ایمنی فعال ایمنی ایجاد کند.

- حاملگی و شیر دهی هیچ منع و کنتررا اندیکاسیونی برای واکسیناسیون در خانم ها نمی باشد.

عوارض واکسن:

واکسن HBV نیز مانند هر واکسنی عوارض جانبی دارد و ممکن است بیمار علائمی مثل تب

خفیف، درد در محل تزریق، سر درد و ضعف را تجربه کند که به صورت خفیف و کوتاه مدت

است. در این بین شایعترین عارضه درد است که در ۲۵٪ موارد دیده می شود.

نوعی واکنش شدید تر در کسانی که به آنتی ژن های مخمر آلرژی دارند ممکن است دیده

شود. لذا باید از واکسن های تهیه شده از پلاسما، به جای واکسن های تولید شده از مخمر

، استفاده کنند که هر ۲ واکسن در پیشگیری از HBV موثرند.

ایجاد جهش در واکسن باعث عدم ایجاد پاسخ ایمنی مناسب در بدن فرد می شود.

در موارد حساسیت به انواع واکسن ها بهتر است از ایمونوگلوبولین اختصاصی هپاتیت B

استفاده شود.

دیالیز و هپاتیت B

- توصیه های بهداشتی جهت جلوگیری از انتقال HBV طی دیالیز:

✓ جدا کردن دستگاه همو دیالیز بیماران مبتلا به HBV

✓ بهینه سازی دستگاه ها و وسایل همو دیالیز

✓ پس از هر بار استفاده لوازم و تجهیزات آلوده باید پروسه استریل

کردن صورت گیرد.

✓ شست و شوی دست ها پس از حمل و یا دست کاری خون و مایعات

✓ بررسی ویرولوژیک نمونه خون بیماران و پرسنل واحد دیالیز در

فواصل زمانی معین (طبق دستور العمل)

✓ دارو های تزریقی را نباید در محلی که نمونه های خونی نگهداری می

شوند تهیه کرد

✓ استفاده از دستکش در صورت تماس با خون و مایعات بدن

✓ ویال های دارویی و محلول های تزریقی برای هر فرد به طور جداگانه

استفاده شود

✓ استفاده از گان و دستکش در مواردی که احتمال پاشیدن خون و یا

ترشحات وجود دارد

هپاتیت D (عفونت با ویروس دلتا، HDV)

این ویروس یک ویروس ناقص RNA دار است که نیاز به پوشش خارجی ویروس هپاتیت B

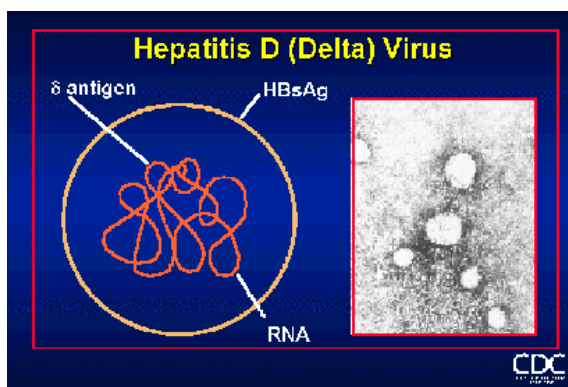
دارد و تنها در بیماران مبتلا به هپاتیت B وجود دارد. زیرا این ویروس ناقص بوده و چرخه

تکثیر آن جهت کامل شدن به عفونت فعال ویروس هپاتیت B نیاز دارد. تا حد زیادی در

کاربران تزریقی مواد مخدر (IVDUs) و شرکای جنسی آنها دیده می شود خود و به صورت

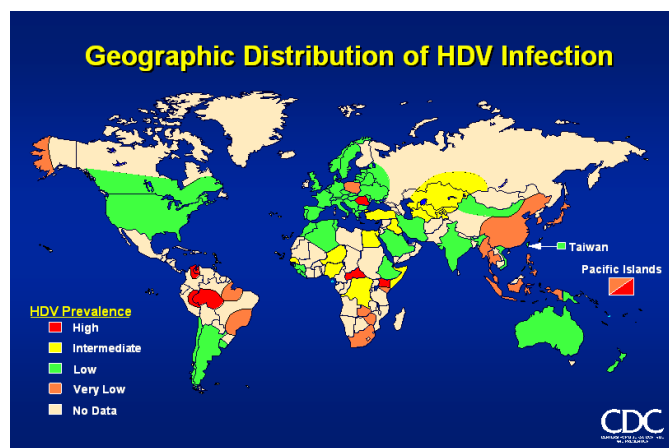
پراکنده در سایر گروه ها از قبیل دریافت کنندگان خون (بیماران هموفیلی) نیز مشاهده شده

است.



این عفونت در تمام دنیا وجود دارد ولی در مناطقی از قبیل جنوب اروپا، خاورمیانه، قسمت

هایی از آفریقا و هندوستان بیشتر دیده می شود.



در بیماران هپاتیت B به خصوص اگر هپاتیت حاد شدید است، اگر بیمار ناقل مزمن هپاتیت B

دچار حمله حاد هپاتیت شد یا در صورتی که بیماری کبدی HBV مزمن به سرعت پیشرونده

است به HDV مشکوک شوید. در این نوع عفونت میزان بالایی از هپاتیت برق آسا و پیشرفت

هپاتیت مزمن به سیروز وجود دارد. عفونت با HIV باعث فعالیت مجدد این ویروس می

شود. پاسخ به درمان ضد ویروسی ضعیف است. مراجعه به پزشک با تجربه در مدیریت عفونت

مشترک HBV و HDV برای ارزیابی و درمان نیاز است.

روش های پیشگیری از HBV و واکسیناسیون علیه آن از ابتلا به عفونت با HDV نیز

جلوگیری می کند. نحوه انتقال این ۲ ویروس مشابه هم است.

آنتی بادی مثبت antiHDV و آزمون HDVRNA و HDV Ag تشخیص را تأیید می

کند. در مراحل اولیه عفونت HDVRNA در خون ظاهر می شود و اندازه گیری مقدار آن

حساس ترین اقدام تشخیصی است. امروزه به طور روتین از antiHDV برای تشخیص استفاده

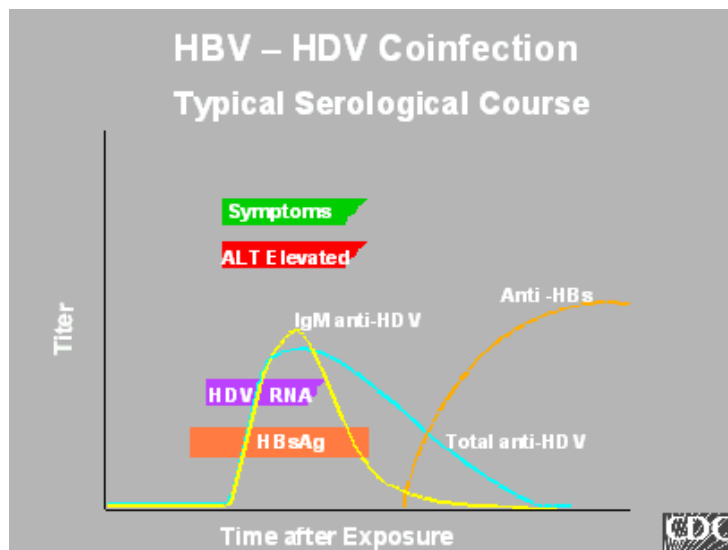
می کنند. antiHDV IgM در عفونت حاد ظاهر می شود و antiHDV IgG نشان دهنده

عفونت مزمن یا قبلی با HDV است و پس از ظهور تقریباً برای همیشه در خون باقی می

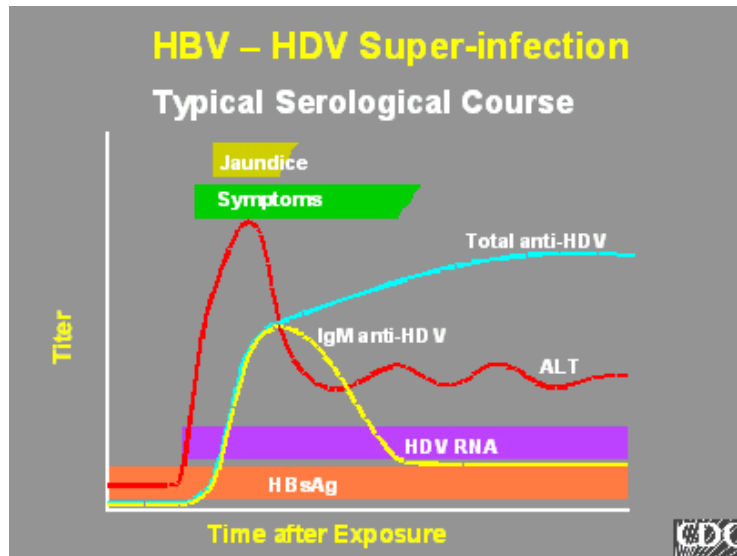
ماند.

ابتلا به هیپاتیت D به صورت امکان پذیر است:

(۱) Co infection: ابتلا همزمان هیپاتیت حاد B و هیپاتیت حاد D



۲) Super infection: هپاتیت حاد D روی عفونت قبلی و مزمن هپاتیت B اضافه شود.



در مورد ۱ که هر دو هپاتیت همزمان در بدن به صورت حاد رخ می دهد، خطر هپاتیت

فولمینانت افزایش می یابد. در Co infection در صورت پاک شدن هپاتیت B از بدن

، هپاتیت D نیز پاک می گردد ولی خطر مزمن شدن در عفونت همزمان هپاتیت B و D به

میزان کم وجود دارد (حدود ۰.۵٪)

در مورد ۲ که هپاتیت D روی عفونت مزمن هپاتیت B سوار میشود ریسک مزمن شدن آن

۷۰٪ است. در Super infection علائم هپاتیت شدید در ناقلین هپاتیت B و مبتلایان مزمن

به صورت ناگهانی بروز می کند.

به طور کلی همزمانی و تکثیر توام HDV و HBV پیشرفت بیماری را سریعتر کرده و منجر

به ایجاد سیروز در عرض چند سال می شود. گفتنی است که دستگاه همو دیالیز بیماران مبتلا

به هر دو نوع ویروس، باید از بیماران مبتلا به HBsAg مثبت تنها، جدا شود.

دیالیز و هپاتیت D

امکان انتقال این ویروس در بخش دیالیز وجود دارد در نتیجه دستگاه همودیالیز بیماران

HBsAg مثبت آلوده به HDV، باید از مبتلایان به هپاتیت B که آلوده به ویروس هپاتیت

D نیستند جدا شود. علاوه بر این ترجیح بر آن است که در اتاق های جداگانه نگهداری شوند.

هپاتیت C (HCV)

اپیدمیولوژی:

با توجه به نقشه جهانی ویروس هپاتیت C به صورت بومی در سراسر جهان با میزان شیوع

متفاوت از یک درصد در اروپا تا ۴۵ درصد در آفریقا و شرق مدیترانه وجود دارد. در ایران شیوع

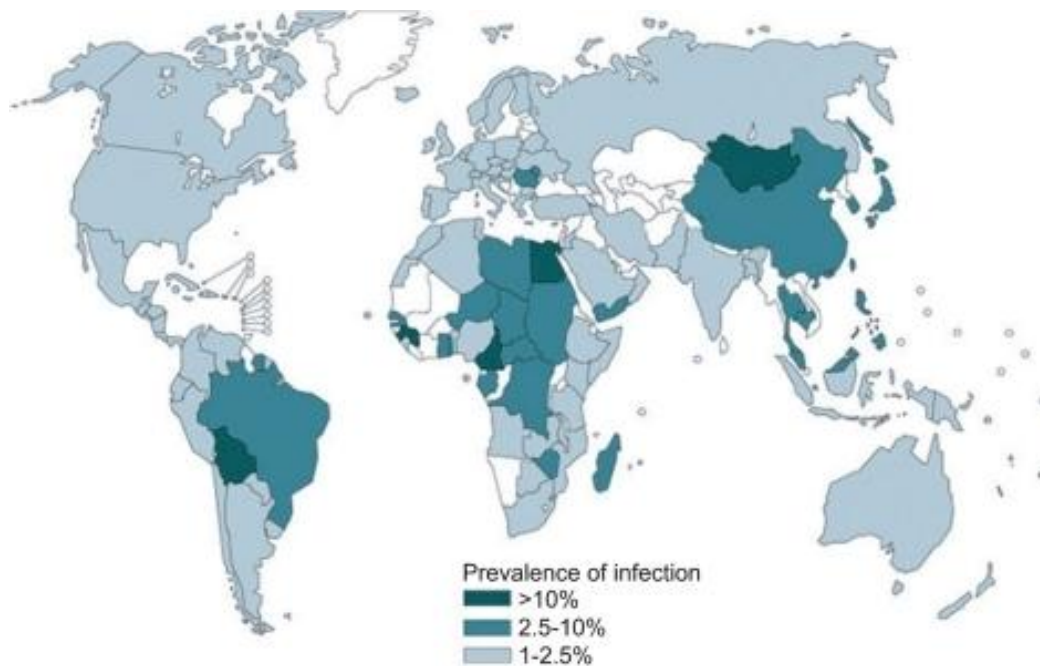
هپاتیت C بسیار کم بوده ، حدود کمتر از ۱ درصد می باشد که کمتر از شیوع آن در کشور

های منطقه است. اگرچه اپیدمیولوژی در ایران با توجه به موقعیت جغرافیایی و مهاجرین از

مناطق اطراف ، تحت تاثیر قرار گرفته است ولی میزان کمتر به اشتراک گذاشتن سرنگ ،

اجرای زودتر انتقال خون ایمن و استفاده از آزمایشهای دقیق در گروه های پرخطر می تواند

دلیلی برای این درصد کم ابتلا در ایران باشد.



شکل ۴ توزیع جغرافیای هپاتیت C

علت شناسی

یک ویروس RNA دار از خانواده flaviviridae ها هستند. با قطری حدود ۴۰ تا ۶۰ نانومتر،

حاوی RNA تک رشته ای و یک پوشش لیپیدی می باشند. پروتئین های HCV شامل:

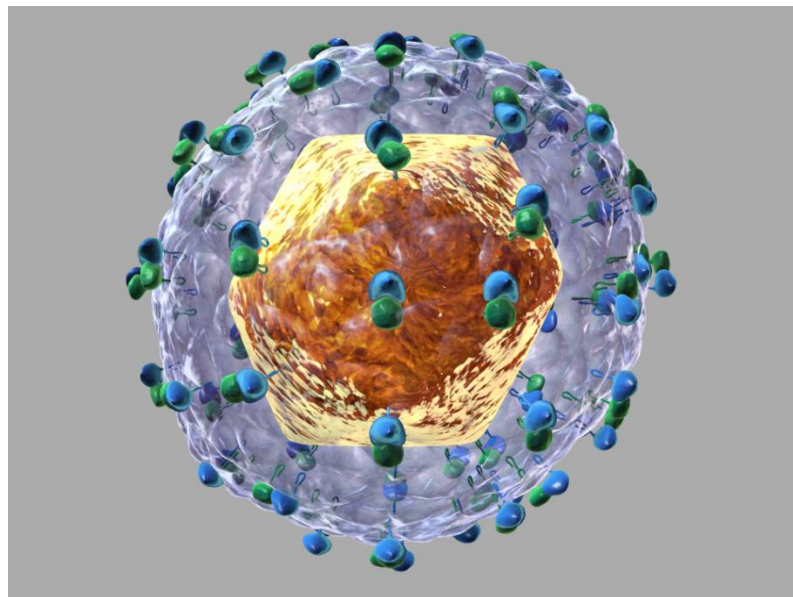
✓ دو گلیکوپروتئین E1 و E2

✓ پروتئین نوکلئوکپسید

✓ پروتئین های غیر ساختاری (NS1، NS2 و...)

بین گونه های مختلف ویروس ، قسمت های NS2 و NS4 ثابت است و روش های

سرولوژیک با حساسیت بالایی محصولات این ژن ها را شناسایی می کنند.



شکل ۵ نمای شماتیک هیپاتیت C

انتقال

انتقال این ویروس از راه های غیر روده ای است :

- گسترش تزریقی برای اکثر موارد از طریق استفاده از سرنگ مشترک یا سرسوزن در

معتادین تزریقی، انتقال خون یا محصولات خون (قبل از سال 1990 و در ایران قبل از

۱۳۷۲)، دیالیز کلیوی، آسیب سرسوزن یا به اشتراک گذاشتن یک تیغ صورت تراشی با

یک فرد آلوده به وجود می آید.

- کارکنان واحد های بهداشتی از قبیل بیمارستانها، مراکز بهداشت و... در ریسک خطر انتقال

شغلی این بیماری هستند. احتمال انتقال از این راه که شامل needle stick و.. می باشد

حدود ۵ تا ۱۰ درصد است. این مقدار حدوداً " حد واسط احتمال انتقال هپاتیت B و

HIV می باشد.

- انتقال جنسی با نرخ بسیار پایینی رخ می دهد (معمولاً کمتر از یک درصد در هر سال

رابطه، و یا در حدود ۲ درصد از همسران در روابط دراز مدت) اما این نرخ در صورتی که

بیمار آلوده به HIV باشد، افزایش می یابد. شیوع HCV حاد به طور پیوسته در مردانی

که رابطه جنسی با مردان دارند (MSM) رو به افزایش است که تا حد زیادی به عفونت

HIV مرتبط بوده است. عوامل مرتبط شامل حضور دیگر بیماری های منتقل شونده از

طریق جنسی (STIs) از جمله سیفلیس و LGV، رابطه مقعدی آسیب زا و استفاده از

مواد مخدر می باشند. همچنین شواهدی مبنی بر نرخ افزایش یافته عفونت در کارگران

جنسی زن، زندانیان سابق، دریافت کنندگان تاتو و الکل وجود دارد.

- گسترش عمودی (از مادر به نوزاد) در میزان کم (در حدود ۵ درصد یا کمتر) رخ می دهد،

اما نرخ بالاتر (تا ۴۰ درصد) در زنان HIV و HCV مثبت دیده می شود. نرخ انتقال

افزایش یافته در بیماران ژاپنی دیده می شود و در تمام گروه ها خطر انتقال با حضور

HCV-RNA قابل تشخیص در خون مادر در ارتباط است. به عبارتی در صورت بالا بودن

میزان ویروس در خون مادر مبتلا به HCV خطر انتقال به نوزاد وجود دارد. خطر انتقال

در شیردهی بسیار پایین می باشد. به دلیل همین احتمالات کم ، ابتلا به هپاتیت C مانعی

جهت حاملگی و شیردهی نمی باشد.

- در میان اهداکنندگان خون ، ۵۰ درصد از افراد مبتلا به عفونت HCV به داشتن عوامل

خطر اعتراف نمی کنند.

- انتقال خانوادگی هپاتیت C از راه های غیر جنسی به ندرت رخ می دهد ولی امکان انتقال

از راه پوست آسیب دیده که در معرض خون فرد آلوده قرار گیرد ، وجود دارد.

- در حدود ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن ، راه انتقال ناشناخته است.

- عفونت از طریق بوسیدن ، عطسه ، سرفه ، آب ، غذا و ظرف مشترک منتقل نمی شود.

ویژگی های بالینی

دوره کمون

چهار تا ۲۰ هفته برای موارد نادر هپاتیت حاد است. Anti HCV همیشه طی مرحله حاد

بیماری قابل اندازه گیری نیست. سرولوژی HCV (معمولاً ۹۰ درصد) سه ماه پس از در

معرض عفونت قرار گرفتن مثبت می شود اما می تواند تا نه ماه به طول بینجامد. اما به طور

معمول دوره کمون این بیماری ۱۵ تا ۱۵۰ (میانگین ۵۰) روز است.

در موارد مزمن ، سیستم ایمنی فرد نتوانسته است ویروس هپاتیت C را پاک کند و پس از

۶ ماه همچنان عفونت تداوم دارد. پس از عفونت حاد ۸۵٪ موارد سیر بیماری به سمت مزمن

پیش می رود. در ۱۵٪ بیماران با طبیعی شدن آنزیم های کبدی و ناپدید شدن HCV RNA

هپاتیت C به صورت خود به خودی در بدن محدود شده و بیمار بهبود می یابد.

تشخیص موارد معدودی از عفونت توسط RT-PCR تأیید می شود و این در حالی است که

ممکن است در آزمایش آنتی بادی هیچ یافته ای وجود نداشته باشد.

نشانه ها

• اکثریت بیماران (حدود ۶۰ درصد) دچار عفونت حاد بدون علامت می شوند.

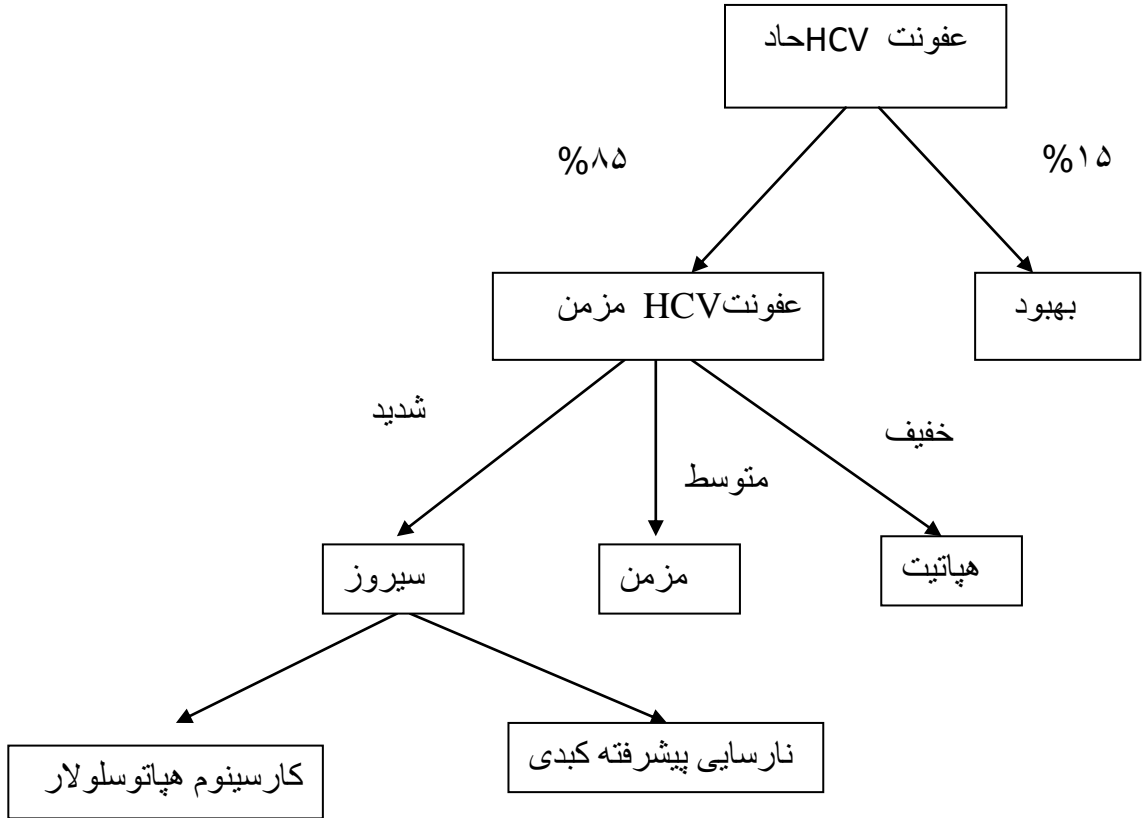
• موارد نادر هپاتیت حاد ایکتریک شبیه به هپاتیت A هستند. (۲۰ تا ۳۰٪)

- در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد هپاتیت حاد علائم غیر اختصاصی مثل کاهش اشتها، درد شکم و خستگی دیده می شود.

علائم

- هپاتیت حاد زردی: مشابه هپاتیت A است. سطح بیلی روبین در ۸۰٪ از بیماران به طور متوسط ۴ میلی گرم در دسی لیتر است. سطح آنزیم های کبدی هم بالاست (مثلا ALT بالاتر از ۶۰۰)
 - هپاتیت مزمن: مشابه هپاتیت B است. بیماری پیشرفت تدریجی داشته و تقریباً طی ۲ هفته اول پس از شروع عفونت، علائم بالینی دیده نمی شود. در این بیماران آمینوترانسفرازهای کبدی بالاست (۱.۵ تا ۱۰ برابر محدوده نرمال). شایع ترین علامت دوره مزمن خستگی است. کلاً "علائم هپاتیت C مزمن غیر اختصاصی است شامل: ضعف، کاهش اشتها، درد عضلانی، تهوع و....
- افراد علامت دار غالباً "بیماری شدیدتری از افراد بدون علامت تجربه می کنند.

نمودار سیر بیماری:



عوارض

- هپاتیت حاد برق آسا نادر است (کمتر از ۱ درصد از تمام عفونت های هپاتیت C)، اما پس از عفونت اضافه شده هپاتیت A بر روی حاملین مزمن هپاتیت C شایع تر است. با این حال، هپاتیت A حاد می تواند تقسیم HCV را کاهش دهد و ممکن است باعث بهبود پیش آگهی دراز مدت شود.
- حدود ۵۰ تا ۸۵ درصد از افراد آلوده به ناقل مزمن تبدیل می شوند، حالتی که به طور معمول بدون علامت است اما ممکن است باعث بیماری غیراختصاصی شود. ژنوتیپ نوع ۱ به احتمال زیاد خود به خود بهبود می یابد ولی احتمال عفونت مزمن شدید زیاد است. پس از ایجاد، حالت حامل مزمن به ندرت خود به خود برطرف می شود (۰.۰۲ درصد در سال). نشانه ها ، علائم در صورت مصرف الکل یا سایر بیماری های کبدی بدتر است. بیماری کبدی قابل توجه می تواند در ۳۵٪ از حاملین دارای سطوح آمینوترانسفراز سرم نرمال دیده شود.
- مرگ و میر در هپاتیت حاد بسیار پایین است (کمتر از یک درصد) اما می تواند تا ۳۰٪ ناقلین مزمن پس از گذشت ۱۴ تا ۳۰ سال می توانند به بیماری شدید کبدی مبتلا شوند. هپاتیت C خطر ابتلا به سرطان کبد را افزایش می دهد. (حدود ۱۴٪ از تمام بیماران و تا ۳۳ درصد از افراد مبتلا به سیروز). طبق این آمار ، اغلب وجود هپاتیت مزمن و سیروز

مقدمه ایجاد هپاتوسلولار کارسینوما (HCC) است و در غیاب سیروز، HCC کمتر رخ

می دهد.

عفونت همراه با HIV پیش آگهی را بدتر می کند، هر چند ممکن است توسط ART تا

حدی بهبود یابد.

• حاملگی و شیر دهی: عوارض ناشی از هپاتیت حاد ایکتریک: مشابه هپاتیت A. اگرچه

حاملگی در مادران HCV مثبت مانعی ندارد ولی این عفونت در نوزادان می تواند در زمان

تولد رخ می دهد و تا امروز هیچ روشی جهت جلوگیری از انتقال عفونت وجود ندارد.

تشخیص هپاتیت C

سرولوژی

• در ابتدای بیماری ، انجام تست غربالگری برای آنتی بادی از جمله روش آنزیم ایمنونواسی

(EIA) و یا به روش ایمنونواسی دیگر انجام می شود و RT-PCR برای RNA برای

تأیید عفونت فعال استفاده می شود. در بیماران HIV مثبت با شمارش CD4 کم (کمتر

از 200 سلول در میلی متر مکعب) EIA ممکن است منفی باشد و RT-PCR ممکن

است برای تشخیص مورد نیاز باشد. آزمایش پادتن ممکن است سه ماه یا بیشتر پس از

عفونت حاد مثبت شود، اما تنها پس از دو هفته تست HCV-RNA مثبت خواهد بود.

اگر روش HCV-RNA شش ماه پس از اولین آزمایش مثبت باشد، عفونت مزمن وجود

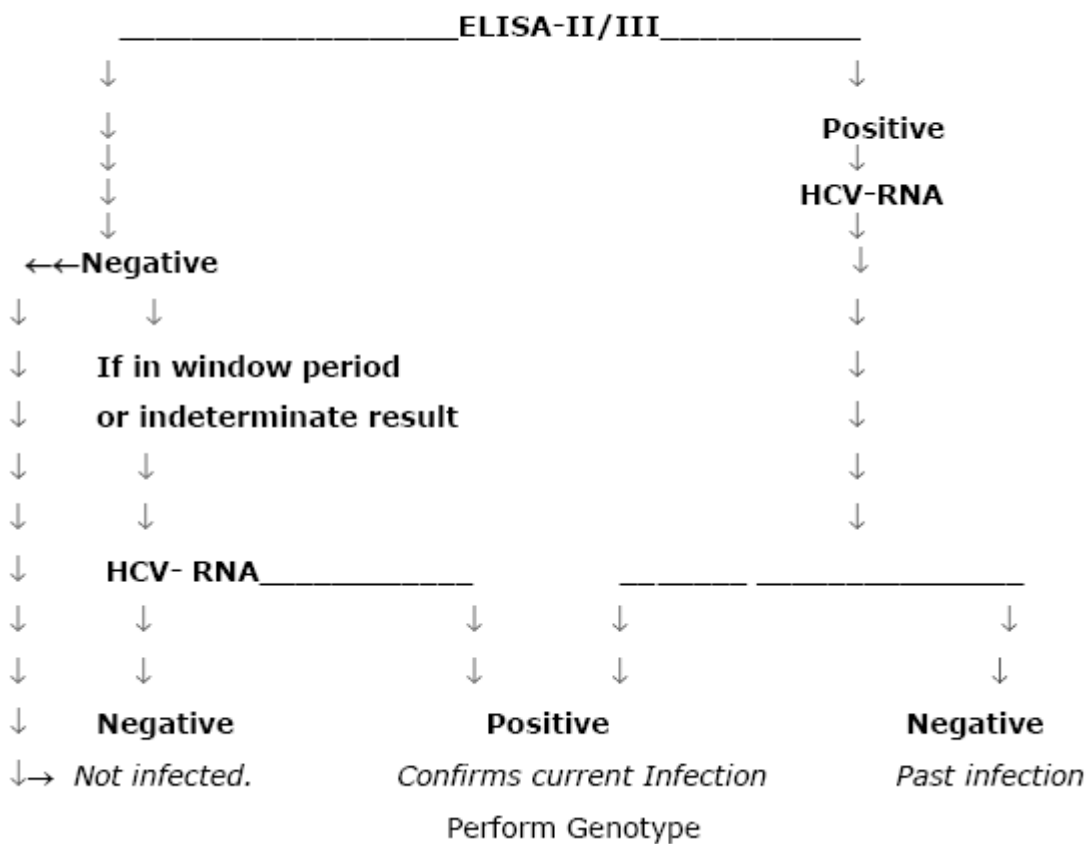
دارد. بیماران با سطح پایین ویروس ممکن است برای تأیید عفونت دو مرتبه یا بیشتر

آزمایش سطح HCV-RNA داشته باشند. همه بیماران در نظر گرفته شده برای درمان،

باید تست RNA ویروس برای تأیید وجود ویروس در خون و تعیین ژنوتیپ انجام شود

(نمودار زیر را ببینید).

Flow chart for hepatitis C testing using an ELISA Assay



بررسی های بیشتر

- مشابه هپاتیت B. روش های غیر تهاجمی ارزیابی فیبروز کبدی نظیر elastography کبدی (مثلاً fibroscan) ممکن است اطلاعات مفیدی برای تکمیل بیوپسی کبد را فراهم کند.

- بیوپسی کبد
- میزان افزایش آنزیم های کبدی ارتباطی با فعالیت هیستولوژیک و بالینی بیماری ندارد.
- سونوگرافی داپلکس شکم به تشخیص آسیت، کارسینوم هپاتوسلولار و توده های کبدی و هایپرتنشن پورت کمک میکند.
- CT اسکن شکم که برای تعیین مایع آسیت و توده های کبدی دقت بیشتری دارد.
- استفاده از میزان آلبومین سرم، تعداد پلاکت ها و PT در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن که پیوند کلیه انجام داده اند در تعیین پیشرفت بیماری.

مدیریت هپاتیت C مزمن

توصیه های اصلی

- بیماران باید توصیه به عدم اهدای خون، منی یا اندام ها شوند. توصیه در مورد سایر مسیرهای انتقال به طور کامل باید به بیمار داده شود.

- در صورت داشتن زخم باز باید سطح آن را بپوشانند و از لوازم بهداشتی سایر اعضای خانواده مثل تیغ و مسواک استفاده نکنند.
- توضیح دقیقی در مورد وضعیت بیمار با تأکید خاص بر پیامدهای دراز مدت برای سلامت بیمار و شریک (های) زندگی بیمار داده شود. این کار باید بطور روشن و دقیق برای بیماران توضیح داده شود و توصیه شود که رفتارهای جنسی سالم داشته باشد و فقط با یک شریک جنسی ارتباط برقرار کند. (شریک جنسی وی هم باید از نظر ابتلا به هپاتیت C بررسی شود چون هیچ واکسن یا ایمونوگلوبولینی جهت پیشگیری از ابتلا وجود ندارد)
- حاملگی و شیر دهی و داشتن فعالیت اجتماعی عادی در بیماران مبتلا به هپاتیت C بلامانع است.
- فرد مبتلا به HCV باید از نظر آلودگی به سایر ویروس های ایجاد کننده هپاتیت بررسی شود و در صورت عدم ابتلا و ایمن نبودن، واکسیناسیون هپاتیت B و A صورت گیرد.
- عفونت حاد هپاتیت C یک بیماری قابل گزارش است.
- تمام بیماران HCV مثبت را به یک متخصص با تجربه در زمینه هپاتیت برای در نظر گرفتن درمان ارجاع دهید.
- هر ۶ تا ۱۲ ماه بیمار باید از نظر علائم بالینی و تست های عملکرد کبد شامل آنزیم هایی ALT و AST، بیلی روبین و آلبومین بررسی گردد و وضعیت کبد بیمار پیگیری شود.

در مراکز بهداشتی درمانی رعایت همه اصول حفاظت از کارکنان و بیماران باید صورت گیرد.

درمان هپاتیت C

- هپاتیت حاد Icteric: شواهدی وجود دارد که نشان می دهد دوز بالای آلفا اینترفرون یا

اینترفرون pegylated داده شده در طول فاز حاد میزان تبدیل شدن به عفونت مزمن را

فقط ۱۰ درصد یا کمتر کاهش می دهد. بهبود خود به خودی هپاتیت C حاد، با از بین

رفتن HCV-RNA ظرف ۲ ماه اول تأیید می شود. فقط کسانی که HCV RNA

مثبت بیش از دو یا سه ماه دارند از نظر نیاز به درمان با یستی در نظر گرفته شوند.

ژنوتیپ ۱ عفونت نیاز به ۲۴ هفته ، در حالی که ژنوتیپ های دیگر تنها نیاز به ۱۲ هفته

درمان دارند.

- عفونت مزمن هپاتیت C: Peginterferon آلفا با ریبویرین عفونت مزمن را در حدود

۵۰ درصد از بیماران بر طرف می کند. البته ژنوتیپهای ۳ و ۲ به نسبت ژنوتیپهای ۱ و ۴ پاسخ

بهتری به درمان میدهند درمان ژنوتیپ ۲ یا ۲۴ هفته و ژنوتیپ های دیگر ۴۸ هفته می

باشد. البته بر اساس غیر قابل شمارش بودن ویروس در هفته ۴ و ۱۲ ممکنست طول دوره

درمانی از ۲۴ تا ۷۲ هفته قابل تغییر باشد. در صورتی که بیماری کبدی از شدت کمتری

برخوردار باشد، (شاخص فیروز پایین در بیوپسی کبد)، سطح HCV RNA سرم پایین

(کمتر از دو میلیون کپی RNA در هر میلی لیتر)، ژنوتیپ ۲ یا ۳ در صورت HCV

RNA منفی در ۱۲ هفته احتمال بیشتری برای بهبودی دارد. البته قابل ذکر است

مواردی مانند عدم وجود سندرم متابولیک، جنس موهنت و اینترلوکین B ۲۸ پلی

مورفیسیم (CC) پیش بینی کننده پاسخ بهتر به درمان نیز می باشند.

- بیماران HIV مثبت اگر چه احتمال پاسخ پایین تر است ولی به درمان پاسخ می دهند و

باید برای درمان در نظر گرفته شوند. پاسخ پایدار ویروسی در افرادی که درمان را تکمیل

کرده اند ۱۱ تا ۲۹٪ برای ژنوتیپ ۱ و ۴ و ۴۳ تا ۷۳٪ برای ژنوتیپ ۲ و ۳ دیده می شود.

- انتخاب بیمار برای درمان بستگی به ژنوتیپ HCV و بار ویروسی دارد، هر چند بیوپسی

کبد همیشه برای تصمیم گیری درمانی الزم نیست.

- با توجه به پتانسیل برای ایجاد هپاتیت برق آسا در عفونت همزمان هپاتیت A و C و پیش

آگهی بدتر در عفونت همزمان هپاتیت B و C، بیماران مبتلا به هپاتیت C باید در برابر

هپاتیت A و B واکسینه شوند.

- داروهای اخیر قابل استفاده در هپاتیت C مزمن از خانواده منع کننده پروتئاز نسل اول و دوم

شامل: بوسپروویر و تلپروویر همراه اینترفرون و ریباوویرین به طور وسیع در بیماران حداقل برای

سه تا چهار سال اخیر به عنوان خط اول درمان مورد استفاده قرار گرفتند و در مطالعات اخیر

نسل جدید منع کننده پروتئاز (سیمپرویر) همراه منع کننده پلیمرز (سوفوسبوویر) تک دارویی یا ترکیبی به عنوان درمان های جدید ، خوراکی کوتاه مدت (دوازده هفته) و بدون اینترفرون مورد توجه قرار گرفته اند.

حاملگی و شیردهی

- در حال حاضر هیچ راه شناخته شده ای برای کاهش خطر انتقال عمودی وجود ندارد. زنان باید از خطر بالقوه انتقال در دوران بارداری مطلع شوند.
- خطر انتقال از مادر آلوده به نوزاد بین صفر تا ۱۳ درصد و به طور متوسط ۰.۵٪ می باشد.
- تغذیه با شیر مادر: هیچ مدرک محکمی دال بر خطر اضافی انتقال وجود ندارد به جز در زنان علامت دار با بار ویروسی بالا که شاید این احتمال وجود داشته باشد. ولی این احتمالات مانعی برای بارداری و شیر دهی مادر نمی باشد.
- طبق مطالعات انجام شده ، انتقال ویروس از مادر مبتلا به هپاتیت C مزمن به نوزاد به اندازه ای نادر است که CDC (مرکز کنترل و پیش گیری از بیماری ها) هیچ گونه پیشنهاد خاصی برای روش زایمان و شیردهی ارائه نمی دهند.

روابط جنسی و دیگر روابط

- شریک جنسی بیمار باید از احتمال انتقال و روشهای پیشگیری آگاه شود.

- تماس های دارای نیاز به پیگیری شامل موارد زیر می باشند:

- ✓ هر نوع رابطه جنسی (واژینال یا مقعدی)

- ✓ افرادی که سوزن و لوازم تیز مشترک استفاده می کنند در صورتی که فرد اول احتمال

آلودگی داشته باشد.

- ✓ افرادی که با زخم باز بیمار مبتلا در تماس بوده اند. (در صورت سالم نبودن پوست

خود فرد)

دوره عفونی از دو هفته قبل از شروع زردی در عفونت حاد شروع می شود. اگر عفونت حاد

بالینی را به یاد ندارند ، به زمان احتمالی عفونت (مانند انتقال خون، اولین بار استفاده از سرنگ

مشترک) باز می گردیم ، هر چند این کار ممکن است برای مدت بیش از دو یا سه سال غیر

عملی باشد. تست از کودکان متولد شده از زنان عفونی باید انجام شود. برای تماس های غیر

جنسی که تصور می شود در معرض خطر باشد را نیز در نظر بگیرید.

- در حال حاضر هیچ واکسن یا ایمونوگلوبولینی که مانع از انتقال عفونت شود وجود ندارد.

- انتقال جنسی باید مورد بحث قرار گیرد. به نظر می رسد احتمالاً در صورت استفاده از ابزار

های محافظتی مثل کاندوم به طور مداوم می توان از انتقال جنسی جلوگیری کرد، اما به

علت احتمال بسیار پایین انتقال در صورتی که عفونت HIV وجود نداشته

باشد افراد دارای یک همسر ممکن است نیازی به استفاده از کاندوم نداشته باشند.

- در مواردی که افراد شرکای جنسی متعدد داشته باشند ، احتمال انتقال از این راه افزایش می یابد.

پیگیری

- هر ۶ الی ۱۲ ماه باید بیمار جهت ارزیابی سطح آمینوترانسفرازها ،آلبومین و بیلی روبین به یک متخصص در این زمینه مراجعه کند.

غربالگری و پیشگیری اولیه

در برخی از گروه های پرخطر می بایستی آزمایشهای تشخیصی انجام داد:

- ✓ افراد خانواده فرد مبتلا
- ✓ شریک جنسی فرد مبتلا به هیپاتیت C
- ✓ افرادی که از فرآورده های خونی استفاده میکنند(مثل تالاسمی و هموفیلی) و یافته ای از بیماری کبدی دارند.
- ✓ کارکنان مراکز بهداشتی و پزشکان و پرستارانی که اتفاقی با خون و لوازم تیز و برنده فرد آلوده در تماس بوده اند

- ✓ نوزادان متولد شده از مادر مبتلا به هیپاتیت C پس از ۱ سالگی
- ✓ همه بیماران همودیالیز
- ✓ همه کسانی که قصد اهدای عضو و یا اهدای خون دارند.
- ✓ افراد عادی جامعه که به طور اتفاقی متوجه سطح غیر طبیعی آمینوترانسفرازها و سایر آنزیم های کبدی شده اند.
- ✓ در تمام موارد IDUs (معتادان تزریقی) به خصوص اگر از سوزن و وسایل مشترک استفاده کنند.
- ✓ در بیماران مبتلا به هموفیلی و سایر بیماران که دریافت خون یا محصولات خون پیش از سال ۱۳۷۴ داشته اند.
- ✓ MSM
- ✓ تمام بیماران HIV مثبت
- ✓ خال کوبی
- ✓ الکی ها
- ✓ سابقه زندان
- ممکن است پس از تماس حداقل سه ماه طول بکشد تا آزمون antiHCV مثبت شود.

- طرح در اختیار گذاشتن سوزن و سرنگ منجر به کاهش انتقال عفونت های ویروسی

منتقله از راه خون از جمله HCV، HBV و HIV می شود.

پیشگیری

- در حال حاضر هیچ گونه واکسیناسیونی جهت پیشگیری از ابتلا به هپاتیت C وجود ندارد.
- در صورتی که فردی در معرض یکی از روش های انتقال قرار گرفت و یا مشکوک به انتقال عفونت در کسی شدیم ، تجویز ایمونوگلوبولین و دارو های ضد ویروسی در فرد توصیه نمی شود زیرا اطلاعات محدودی در مورد موثر بودن شروع زود رس درمان ضد ویروسی در پیشگیری بعد از تماس وجود دارد. طبق مطالعات انجام شده در کارکنان بیمارستانی که در معرض سوزن آلوده افراد بیمار قرار گرفته اند اثر مذکور به طور موثری ارزیابی شده است. البته بایستی جهت فرد هر ۴ تا ۸ هفته تست آنزیمهای کبد و PCR انجام شود و اگر افزایش آنزیمهای کبد و مثبت شدن PCR مشاهده گردد در حالتی که بیمار بدون علامت لاشد بعضی از مراجع درمان پگ اینترفرون با یا بدون ریباویرین را به مدت ۱۲ تا ۲۴ هفته پیشنهاد می کنند.

پیش آگهی:

عواملی که ممکن است سبب پیشرفت سریع تر بیماری مزمن کبدی ثانویه به HCV شوند:

• فاکتور های وابسته به میزبان مثل:

✓ سن

✓ جنس

✓ نژاد

• فاکتور های وابسته به ویروس:

✓ ژنوتیپ ویروس

✓ دوز ویروس

• متفرقه:

✓ سیگار

✓ منطقه جغرافیایی

✓ عفونت ویروسی همراه

✓ محیط

✓ مصرف الکل

که در بین این عوامل سن بالای ۴۰ سال ، مصرف الکل و جنس مذکر از همه مهم تر می باشد.

دیالیز و HCV:

- احتمال آلودگی به HCV در بیماران همو دیالیز قویا" به تعداد دفعات تزریق خون و فرآورده های خونی بستگی دارد. با استفاده از اریتروپویتین نو ترکیب احتمال انتقال ویروس در این بیماران کاهش یافته است. امکان انتقال از بیمار به بیمار و یا از پرسنل به بیمار وجود دارد. در مورد امکان انتقال هپاتیت C در بخش همو دیالیز توصیه های زیر وجود دارد:

✓ کلیه بیمارانی که مشکوک به عفونت هپاتیت C هستند باید با آزمون anti-

HCV بررسی گردند.

✓ آزمون HCV-RNA برای موارد زیر انجام شود:

➤ بیماران با anti-HCV مثبت

➤ بیماران مبتلا به درگیری کبدی توجیه نشده که anti-HCV منفی

دارند یا مبتلا به نقص سیستم ایمنی می باشند یا مشکوک به عفونت

حاد HCV اند

➤ بیمارانی که قصد داریم درمان ضد ویروسی HCV را برای آنها

شروع کنیم

✓ رعایت احتیاطات استاندارد جهت پیشگیری از انتقال در بخش همودیالیز به دلیل

عدم وجود واکسن جلوگیری از HCV

✓ استریل کردن وسایل و تجهیزات پزشکی پس از هر نوبت دیالیز برای هر بیمار به

طور جداگانه

✓ عدم استفاده مشترک از لوازم و تجهیزات تا حد امکان

✓ استفاده از گان و دستکش جهت جلوگیری از انتقال دو طرفه ویروس (از بیمار به

کارکنان یا بالعکس)

✓ بهتر است هر ۳ ماه یک بار وضعیت anti-HCV بیمار و هر یک سال HCV-

RNA بیماران همودیالیزی چک شود

✓ بررسی HCVAb در هر بیمار جدید همودیالیزی باید صورت گیرد.

References

- ۱- علویان.س.م، قمرچهره.م.ا، کشوری.م، هپاتیت بی، ویژه پزشکان و متخصصان، چاپ دوم ۱۳۹۰، نشر
- ۲- اردوان، تهران علویان.س.م، سالی.ش، هپاتیت ویروسی نوع سی، چاپ اول ۱۳۸۲، نشر ارمغان، تهران
- [3] Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993;18(suppl 2):S114
- [4] Minuk GY, Ding LX, Hannon C et al. The risks of transmission of acute hepatitis A and B virus infection in an urban centre. *J Hepatol* 1994;21:11821
- [5] EASL Clinical Practice Guidelines:Management of choronic HC.V infection,2013.
- [6] EASL Clinical Practice Guidelines:Management of choronic HBV infection,2012.
- [7] Tricco AC, Pham B, Duval B, et al. A review of interventions triggered by hepatitis A infected food-handlers in Canada. *BMC Health Serv Res* 2006;6:157
- [8] Stewart T, Crofts N. An outbreak of hepatitis A among homosexual men in Melbourne. *Med J Aust* 1993;158:51921
- [9] SteneJohansen K, Tjon G, Schreier E. Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active homosexual men in Europe. *J Med Virol* 2007;79:35665
- [10] Cotter SM, Sansom S, Long T et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis* 2003;187:123540

- [11] Bell A, Ncube F, Hansell A et al. An outbreak of hepatitis A among young men associated with having sex in public venues. *Commun Dis Public Health* 2001;4:16370
- [12] Villano SA, Nelson KE, Vlahov D et al. Hepatitis A among homosexual men and injecting drug users: more evidence for vaccination. *Clin Infect Dis* 1997;25:7268
- [13] Reintjes R, Bosman A, de Zwart O et al. Outbreak of hepatitis A in Rotterdam associated with visits to 'darkrooms' in gay bars. *Comm Dis Pub Health* 1999;2:436
- [14] Tjon G, Xiridou M, Coutinho R, et al. Different transmission patterns of hepatitis A virus for two main risk groups as evidenced by molecular cluster analysis. *J Med Virol* 2007;79:48894
- [15] Ross JDC, Ghanem M, Tariq A et al. Seroprevalence of hepatitis A immunity in male genitourinary medicine clinic attenders: a case control study of heterosexual and homosexual men. *Sex Transm Infect.* 2002;78:1749
- [16] Corona R, Stroffolini T, Giglio A et al. Lack of evidence for increased risk of hepatitis A infection in homosexual men. *Epidemiol Infect* 1999;123:8993
- [17] Jin F, Prestage GP, Zablotska I et al. High rates of sexually transmitted infections in HIV positive homosexual men: data from two community based cohorts. *Sex Transm Infect* 2007;83:3979
- [18] Ida S, Tachikawa N, Nakajima A et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection *Clin Infect Dis* 2002;34:37985

- [19] Baral S, Sherman SG, Millson P, Beyrer C . Vaccine immunogenicity in injecting drug users: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2007;7:66774.
- [20] Woodruff A, Vazquez E Prevalence of hepatitis virus infections in an institution for persons with developmental disabilities. *Am J Ment Retard* 2002;107:27892
- [21] Chudy M, Budek I, KellerStanislowski B et al. A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol* 1999;57:919
- [22] Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998;38:5739
- [23] Polish LB, Robertson BH, Khanna B et al. Excretion of hepatitis A virus (HAV) in adults: comparison of immunologic and molecular detection methods and relationship between HAV positivity and infectivity in tamarins. *J Clin Microbiol* 1999;37:361517
- [24] McIntyre N. Clinical presentation of acute viral hepatitis. *Brit Med Bull* 1990;46:53347
- [25] Chau TN, Lai ST, Tse Cet al. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2926
- [26] Bianco E, Stroffolini T, Spada E et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 19952000. An update. *Dig Liver Dis.* 2003;35:4048
- [27] Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:140115

- [28] Pramoolsinsap C. Acute hepatitis A and immunity to hepatitis A virus in hepatitis B virus carriers and in HBV or hepatitis C virus-related chronic liver diseases in Thailand. *J Viral Hepat* 2000;7:1112
- [29] Inoue K, Yoshida M, Yotsuyanagi H et al. Chronic hepatitis A with persistent viral replication. *J Med Virol* 1996;50:3224
- [30] Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *AnnHepatol* 2006;5:2316
- [31] Elina E, BenDov IZ, Shapira Y et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 2006;130:112934.
- [32] RengeRamesh L, Dani VS, Chitambar SD et al. Vertical transmission of hepatitis A. *IndianJPediatr* 2002;69:5356
- [33] Erkan T, Kutlu T, Cullu F, Tumay GT. A case of vertical transmission of hepatitis A infection. *Acta Paediatrica* 1998;87:10089
- [34] Kotwal GJ. Approaches to the diagnosis of hepatitis viruses. *Molec Biotechnol* 2000;16:27189
- [35] Liaw YF, Yang CY, Chu CM et al. Appearance and persistence of hepatitis A IgM antibody in acute clinical hepatitis A observed in an outbreak. *Infection* 1986;14:1568
- [36] Stapleton JT. Host immune response to hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995;171(suppl 1):S914

*[37] Oxman AD, Scott EA, Sellors JW et al. Partner notification for sexually transmitted diseases: an overview of the evidence. *Canadian J Pub Health* 1994;85(suppl 1):S417

[38] Department of Health. Hepatitis A. In: *Immunisation against infectious disease* (2006).

http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Healthprotection/Immunisation/Greenbook/DH_4097254 Accessed April 2008

[39] Crowcroft N, Walsh B, Davison KL et al. Guidelines for the prevention of hepatitis A virus infection. *Commun Dis Pub Health* 2001;4:21327

[40] Victor JC, Monto AS, Surdina TY et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007;357:168594

[41] Kohl I, Nemecek V, Summerová M, Chlábek R, Nadová K, Mináriková O. Longterm protective effect of postexposure Havrix administration during viral hepatitis Type A outbreaks. *Eur J Epidemiol* 2006;21:8939

[42] Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55 RR7: 123

[43] Van Damme P, Van HK. A review of the longterm protection after hepatitis A and B vaccination. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:7984

[44] RendiWagner , Korinek M, Winkler B, Kundi M, Kollaritsch H, Wiedermann U. Persistence of seroprotection 10 years after primary hepatitis A vaccination in an unselected study population. *Vaccine* 2007;25:92731

- [45] Overton ET, Nurutdinova D, Sungkanuparph S, Seyfried W, Groger RK, Powderly WG. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIVinfected persons. *J Viral Hepat* 2007;14:18993
- [46] Weissman S, Feucht C, Moore BA. Response to hepatitis A vaccine in HIVpositive patients. *J Viral Hepat* 2006;13:816
- [47] Nelson MR, Matthews G, Brook MG et al. BHIVA guidelines: coinfection with HIV and chronic hepatitis C infection. *HIV Med* 2003;4 (suppl 1):5262
- [48] Diaz MF, Law B, Subramanya A, Hoet B et al. Longterm antibody persistence induced by a combined hepatitis A and B vaccine in children and adolescents. *Vaccine* 2008;26:175963
- [49] Van HK, Leroux RG, VanDamme P, Srinivasa K, Hoet B. Tenyear antibody persistence induced by hepatitis A and B vaccine (Twinrix) in adults. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:1715
- [50] Corona R, Stroffolini T, Giglio A et al. Lack of evidence for increased risk of hepatitis A infection in homosexual men. *Epidemiol Infect* 1999;123:8993
- [51] ORiordan M, Goh L, Lamba H. Increasing hepatitis A IgG prevalence rate in men who have sex with men attending a sexual health clinic in London: implications for immunization policy. *Int J STD AIDS* 2007;18:70710
- [52] Health Protection Agency. Hepatitis B notifications England and Wales 19902003.
http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hepatitis_b/data_not_sex.htm
Accessed Feb 2008.

- [53] Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007;82:96775.
- [54] Hoofnagle JH. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990;323:3379
- [55] Osella AR, Massa MA, Joekes S et al. Hepatitis B and C virus sexual transmission among homosexual men. *Am J Gastroenterol* 1998;93:4952
- [56] Gilson RJ, de Ruiter A, Waite J et al. Hepatitis B virus infection in patients attending a genitourinary medicine clinic: risk factors and vaccination coverage. *Sex Trans Inf* 1998;74:1105
- [57] Struve J, Giesecke J, Lindh G et al. Heterosexual contact as a major route for transmission of acute hepatitis B amongst adults. *J Infect.* 1990;20:11121
- [58]. Balogun MA, Ramsay ME, Fairley CK, Collins M, Heptonstall J. Acute hepatitis B infection in England and Wales: 1985-96. *Epidemiol Infect* 1999;122:12531
- [59] Huo TI, Wu JC, Huang YH et al. Evidence of transmission of hepatitis B to spouses from sequence analysis of the viral genome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:113842
- [60] Hyams KC, Phillips IA, Tejada A, Hepatitis B in a highly active prostitute population: evidence for a low risk of antigenaemia. *J Infect Dis* 1990;162:2958
- [61] Ward H, Day S, Weber J. Risky business: health and safety in the sex industry over a 9 year period. *Sex Trans Infect* 1999;75:3403
- [62] Salisbury D, Ramsay M, Noakes K eds. Hepatitis B. In: *Immunisation against infectious disease.*

2007.hwww.dh.gov.uk/en/Publichealth/Healthprotection/Immunisation/Greenbook/DH_4097254 accessed April 2008

[63] Palmovic D, CrnjakovicPalmovic J et al. Prevention of hepatitis B virus (HBV) infection in healthcare workers after accidental exposure: a comparison of two prophylactic schedules. *Infection* 1993;21:425

[64] VogtTM, Perz JF, VanHouten CK Jr et al. An outbreak of hepatitis B virus infection among methamphetamine injectors: the role of sharing injection drug equipment. *Addiction* 2006;101:72630

[65] Walsh B, Maguire H, Carrington D. Outbreak of hepatitis B in a acupuncture clinic. *Comm Dis Pub Health* 1999;2:13740

[66] Cramp ME, Grundy HC, Perinpanayagam RM et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus in two institutions caring for mentally handicapped adults. *J Roy Soc Med* 1996;89:4012

[67] Wallace RA. Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic. *J Intellect Dev Disabil* 2007;32:4550

[68] Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20:9921000

[69] Hann HW, Han SH, Block TM et al. Symptomatology and health attitudes of chronic hepatitis B patients in the USA. *J Viral Hepat* 2008;15:4251,

[70] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:93662

- [71] Thomas HC. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *J Hepatol* 2007;47:58897
- [72] Benhamou Y. Hepatitis B in the HIVcoinfected patient. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45 Suppl 2:S5765
- [73] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8:16778,
- [74] Katz LH, Fraser A, Gafter GA, Leibovici L, Tur K. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and metaanalysis. *J Viral Hepat* 2008;15:89102
- [75] Giovanna F, Bortolotti F, Francesco D. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:33552
- [76] Lin L, Verslype C, vanPelt JF, vanRanst M, Fevery J. Viral interaction and clinical implications of coinfection of hepatitis C virus with other hepatitis viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:13119
- [77] Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999;85:21327
- [78] Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr et al. HIV1, hepatitis B virus, and risk of liverrelated mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:19216

- [79] Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M et al. Clinical and virological improvement of hepatitis B virus-related or hepatitis C virus-related chronic hepatitis with concomitant hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 2006;42:153643,
- [80] Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:3609
- [81] National Institute for Health and clinical Excellence. Adefovir dipivoxil and peginterferon alfa2a for the treatment of chronic hepatitis B (2006) www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA096guidance.pdf Accessed April 2008.
- [82] Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:257688
- [83] Chan HLY, Heathcote EJ, Marcellin P et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:74554
- [84] McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP The HBV drug entecavir effects on HIV1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;356 261421
- [85] Tan J, Degertekin B, Wong SN et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008;48:3918,
- [87] Hui CK, Zhang HY, Bowden S et al. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2007 (epub: 31 Dec 2007)

- [88] Yoo BC, Kim JH, Chung YH et al. Twenty four week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:11728
- [89] Keeffe EB, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:28594
- [90] Brook MG, Gilson R, Wilkins EL. BHIVA guidelines: coinfection with HIV and chronic hepatitis B virus. *HIV Med* 2003;4:4251
- [91] Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIVinfected patients. *J Hepatol* 2006;44Suppl:S904
- [92] Schmutz G, Nelson M, Lutz T, Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV coinfection. *AIDS* 2006;20:19514
- [93] Peters MG, Andersen J, Lynch P et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127 *Hepatology* 2006;44:11106
- [94] Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005;25:14354
- [95] Gambarin GM. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007;11:94563,
- [96] vanZonneveld M, vanNunen AB, Niesters HGM et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:2947
- [97] Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006;5:2316

- [98] terBorg MJ, Leemans WF, deMan RA, Janssen HLA. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:3741
- [99] Zuckerman JN. Review: hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. *J Med Virol* 2007;79:91921
- [100] Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55,RR16:133
- [101] Connor BA, Blatter MM, Beran J, Zou B, Trofa AF. Rapid and sustained immune response against hepatitis A and B achieved with combined vaccine using an accelerated administration schedule. *J Travel Med* 2007;14:915
- [102] Ahmed SM, Volpellier I, Forster G. The use of the super accelerated hepatitis B vaccination regimen in a north London sexual assault referral centre (SARC). *J Forensic Leg Med* 2007;14:724
- [103] Connor BA, Blatter MM, Beran J, Zou B, Trofa AF. Rapid and sustained immune response against hepatitis A and B achieved with combined vaccine using an accelerated administration schedule. *J Travel Med* 2007;14:915
- [104] Kallinowski B, Jilg W, Buchholz L, Stremmel W, Engler S. Immunogenicity of an accelerated vaccination regime with a combined hepatitis a/b vaccine in patients with chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2003;41:98390
- [105] Baral S, Sherman SG, Millson P, Beyrer C. Vaccine immunogenicity in injecting drug users: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2007;7:66774

- [106] Obrien SF, Fearon MA, Yi QL et al. Hepatitis B virus DNA positive, hepatitis B surface antigen negative blood donations intercepted by antihepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion* 2007;47:180915
- [107] Thio CL. Diagnosis, diagnostic tests and monitoring of hepatitis B virus in monoinfected and HIV coinfecting patients. *Antivir Ther Lond* 2007;12 Suppl 3:H2531
- [108] Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG *et al.* Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIVinfected persons. *Clin Infect Dis* 2005; 41:10458
- [109] Paitoonpong L, Suankratay C. Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2008;40:548
- [110] deVriesSluijs TEMS, Hansen BE, vanDoornum GJJ, *et al.* A prospective open study of the efficacy of highdose recombinant hepatitis B rechallenge vaccination in HIVinfected patients. *J Infect Dis* 2008;197:2924
- [111] Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N et al Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIVinfected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005;23:29028
- [112] Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J et al. Booster immunisation of lowand nonresponders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule results of post marketing surveillance. *Vaccine* 1997;15:34952

- [113]. Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs 40 micrograms Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine nonresponders. *Vaccine* 1997;15:3536
- [114] Puro V, DeCarl G, Cicalini S et al. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Euro Surveill* 2005;10:2604
- [115] Lo CM, Lau GK, Chan SC, Fan ST, Wong J Efficacy of a preS containing vaccine in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Am J Transplant* 2007;7:4349.
- [116] Pichichero ME. Improving Vaccine Delivery Using Novel Adjuvant Systems. *Hum Vaccin* 2008;4:15548619
- [117] Rendi WP, Shouval D, Genton B et al. Comparative immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine in nonand low responders to conventional vaccine. *Vaccine* 2006;24:27819
- [118] Kundi M. New hepatitis B vaccine formulated with an improved adjuvant system. *Expert Rev Vaccines* 2007;6:13340
- [119] VanDamme P, Van HK A review of the longterm protection after hepatitis A and B vaccination. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:7984
- [120] Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999;179:48992
- [121] McMahon BJ, Bruden DL, Petersen K et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15year followup. *Ann Intern Med* 2005;142:33341

- [122] Lu CY, Ni YH, Chiang BL Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 1518 years after neonatal immunization. *J Infect Dis* 2008;197:141926
- [123] Wistrom J, Ahlm C, Lundberg S, Settergren B, Tarnvik A. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine* 1999;17:21625
- [124] vanderSande MAB, Mendy M, Waight P et al. Similar longterm vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine* 2007;25:150912
- [125] Cross TJS, Rizzi P, Horner M et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008;80:27782
- [126] Koytak ES, Yurdaydin C, Glenn JS. Hepatitis d. Current treatment options in gastroenterology, *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:45663
- [127] Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat* 2007;14 Suppl 1:5863
- [128] World Health Organisation. Hepatitis C. Fact Sheet 164 2000.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Accessed April. 2008.
- [129] Health Protection Agency. Hepatitis C in England. The Health Protection Agency Annual Report 2007.
http://www.hpa.org.uk/publications/2007/hepC_2007/HepC_2007.pdf
Accessed April. 2008.

- [130] De P, Roy E, Boivin JF, Cox J, Morissette C. Risk of hepatitis C virus transmission through drug preparation equipment: a systematic and methodological review. *J Viral Hepat* 2008;15:27992
- [131] Persico M, Perrotta S, Persico E et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006;13:2906
- [132] Massard J, Ratziu V, Thabut D et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44Suppl:S1924
- [133] Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:14862
- [134] Elder A, Paterson C. Sharps injuries in UK health care: a review of injury rates, viral transmission and potential efficacy of safety devices. *Occup Med Lond* 2006;56:56674
- [135] Sawayama Y, Hayashi J, Kakuda K et al. Hepatitis C virus infection in institutionalized psychiatric patients: possible role of transmission by razor sharing. *Digest Dis Sci* 2000;45:3516
- [136] McMahon JM, Pouget ER, Tortu S. Individual and couplelevel risk factors for hepatitis C infection among heterosexual drug users: a multilevel dyadic analysis. *J Infect Dis* 2007;195:157281
- [137] Jebbari H, Alexander S, Ward H et al. Update on lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. *Sex Transm Infect* 2007;83:3246

- [138] Danta M, Brown D, Bhagani S et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIVpositive men who have sex with men linked to highrisk sexual behaviours. *AIDS* 2007;21:98391
- [139] Akahane Y, Kojima M, Sugai Y et al. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994;120:74852
- [140] Giraudon I, Ruf M, Maguire H et al. Increase in newly acquired hepatitis C in HIVpositive men who have sex with men across London and Brighton 2002-2006: is this an outbreak? *Sex Trans Infect* 2008;84:111115
- [141] Kao JH, Liu CJ, Chen PJ et al. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:3915
- [142] Marincovich B, Castilla J, delRomero J et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 2003;79:1602
- [143] McMahon JM, Pouget ER, Tortu S et al. Individual and couplelevel risk factors for hepatitis C infection among heterosexual drug users: a multilevel dyadic analysis. *J Infect Dis* 2007;195:157281
- [144] Taylor A, Hutchinson SJ, Gilchrist G, Cameron S, Carr S, Goldberg DJ. Prevalence and determinants of hepatitis C virus infection among female drug injecting sex workers in Glasgow. *Harm Reduct J* 2008;5:11
- [145] Vescio MF, Longo B, Babudieri S et al. Correlates of hepatitis C virus seropositivity in prison inmates: a metaanalysis. *J Epidemiol Community Health* 2008;62:30513

- [146] Macías J, Palacios RB, Claro E et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* epub: 26 2 2008
- [147] Zhang T, Li Y, Ho WZ. Drug abuse, innate immunity and hepatitis C virus. *Rev Med Virol* 2006;16:31127
- [148] Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, *et al.* Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904–7.
- [149] Conte D, Fraquelli M, Prati D et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:7515
- [150] Mast EE, Hwang LY, Seto DSY, *et al.* Risk factors for prenatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880–9.
- [151] Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML for the European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child* 2005;90:F156F160
- [152] Azzari C, Moriond M, Indolfi G et al. Higher risk of hepatitis C virus perinatal transmission from drug user mothers is mediated by peripheral blood mononuclear cell infection. *J Med Virol* 2008;80:6571
- [153] Wang CC, Krantz E, Klarquist J et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis* 2007;196:147482

- [154] Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007;297:72432
- [155] AbdelHamid M, ElDaly M, ElKafrawy S et al. Comparison of second and third generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 2002;40:16569
- [156] Schutzbank TE, Sefers SE, Kahmann N, Li H, Tang YW. Comparative evaluation of three commercially available methodologies for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Microbiol* 2006;44:37978.
- [157] Lefilliatre P, Villeneuve JP. Fulminant hepatitis A in patients with chronic liver disease. *Can J Public Health* 2000;91:16870
- [158] Liaw YF. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Gastroenterology*. 2002;37Suppl 13:658
- [159] Harris HE, Eldridge KP, Harbour S, Alexander G, Teo CG, Ramsay ME., Does the clinical outcome of hepatitis C infection vary with the infecting hepatitis C virus type? *J Viral Hepat* 2007;14:21320
- [160] Kallman J, O'Neil MM, Larive B et al. Fatigue and health related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2007;52:25319
- [161] Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:76172
- [162] Stroffolini T, Sagnelli E, Mariano A, Craxí A, Almasio P. Characteristics of HCV positive subjects referring to hospitals in Italy: a multicentre prevalence study on 6,999 cases. *J Viral Hepat* 2006;13:3514

- [163] Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeenyear prospective cohort study. *Hepatology* 2007;46:13506
- [164] Ke WM, Li XJ, Yu LN et al. Etiological investigation of fatal liver failure during the course of chronic hepatitis B in southeast China. *J Gastroenterol* 2006;41:34751
- [165] Hui CK, Zhang HY, Shek T et al. Disease progression in Chinese chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransaminase levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:128392
- [166] Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W et al. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and normal alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:113349
- [167] Rodríguez DJL, Rosas CV, Vega VO et al. Clinical and pathological factors associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virusrelated cirrhosis: a longterm followup study. *Clin Oncol R Coll Radiol* 2007;19:197203
- [168] Harris HE, Ramsay ME, Andrews NJ. Survival of a national cohort of hepatitis C virus infected patients, 16 years after exposure. *Epidemiol Infect* 2006;134:4727
- [169] Levine RA, Sanderson SO, Ploutz SR et al. Assessment of fibrosis progression in untreated irish women with chronic hepatitis C contracted from immunoglobulin antiD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:12717

- [170] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:130310.
- [171] Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M et al. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 Tcell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Curr HIV Res* 2008;6:1007
- [172] Pineda JA, García JA, Aguilar GM et al. Clinical progression of hepatitis C virusrelated chronic liver disease in human immunodeficiency virusinfected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007;46:62230
- [173] GirónGonzález JA, Brun F, Terrón A, Vergara A, Arizcorreta A. Natural history of compensated and decompensated HCVrelated cirrhosis in HIVinfected patients: a prospective multicentre study. *Antivir Ther Lond* 2007;12:899907
- [174] Contreras AM, Tinoco E, Celis A et al. Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47:168690
- [175] Calleri G , Cariti G, Gaiottino F et al. A short course of pegylated interferonalpha in acute HCV hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:11621
- [176] Hadlich E, AlvaresDaSilva MR, DalMolin RK, Zenker R, Goldani LZ. Hepatitis C virus (HCV) viremia in HIV infected patients without HCV antibodies detectable by thirdgeneration enzyme immunoassay. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:15069
- [177] Kamal SM, Moustafa KN, Chen J et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006;43:92331

- [178] NICE. Interferon alfa (pegylated and nonpegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance 75. January 2004. www.nice.org.uk/TA075guidance
- [179] Deutsch M, Hadziyannis SJ. Old and emerging therapies in chronic hepatitis C: an update. *J Viral Hepat* 2008;15:211
- [180] Shepherd J, Jones J, Hartwell D, Davidson P, Price A, Waugh N. Interferon alpha (pegylated and nonpegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1205
- [181] Dalgard O, Bjøro K, Ring LH et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:3542
- [182] Mangia A, Minerva N, Bacca D et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:4350
- [183] Kim AI, Dorn A, Bouajram R, Saab S. The treatment of chronic hepatitis C in HIVinfected patients: a metaanalysis. *HIV Med* 2007;8:31221
- [184] Soriano V, Barreiro P, Martin CL. Update on the treatment of chronic hepatitis C in HIVinfected patients. *AIDS Rev* 2007;9:99113
- [185] Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Response rates to pegylated interferon and ribavirin in HCV/HIV coinfection: a research synthesis. *J Viral Hepat* 2007;14:23948

[187] Yazdanpanah Y, DeCarli G, Miguere B et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to Health Care Workers after occupational exposure: a European casecontrol study. Rev Epidemiol Sante Publique 2006;54 Spec No 1:1S231S31

* These references are reviewed in the Cochrane Library