

راهنمای کشوری تشخیص، درمان و کنترل

عفونت هیپاتیت C

در بیماران تالاسمی ایران

نویسندگان:

دکتر سید مؤید علویان

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیة... الاعظم (عج)

دکتر پگاه کریمی الیزئی

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیة... الاعظم (عج)

دکتر سید محمد میری

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیة... الاعظم (عج)

دکتر مریم کشوری

مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

دکتر بیتا بهنوا

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی بقیة... الاعظم (عج)

عنوان و نام پدیدآور: راهنمای کشوری تشخیص، درمان و کنترل عفونت هیپاتیت C در بیماران تالاسمی ایران / نویسندگان مؤید علویان... [و دیگران]. مشخصات نشر: تهران: آفرنگ، ۱۳۸۷.
مشخصات ظاهری: ۳۲ ص.: مصور، رنگی.
شابک: 978-600-5060-13-3
وضعیت فهرست نویسی: فیبا
یادداشت: نویسندگان مؤید علویان، یگانه کریمی الیزئی، محمد میری، مریم کشوری، بیتا بهنوا
یادداشت: واژه نامه.
یادداشت: کتابنامه: ص. ۲۷-۳۱.
موضوع: هیپاتیت ث
موضوع: هیپاتیت ویروسی
شناسه افزوده: علویان، مؤید، ۱۳۴۱-
رده بندی کنگره: ۱۳۸۷ ر ۲۳ / ۵۳۳ / RC۴۸۸
رده بندی دیویی: ۶۱۶ / ۳۶۲۳
شماره کتابشناسی ملی: ۱۵۱۹۳۹۴

هرگونه استفاده از مطالب این کتاب
با ذکر منبع پلامانع است.

ISBN: 978-600-5060-13-3

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۵۰۶۰-۱۳-۳

نام کتاب: راهنمای کشوری تشخیص، درمان و کنترل عفونت هیپاتیت C در بیماران تالاسمی ایران

ناشر: نشر آفرنگ

تألیف: دکتر سیدمؤید علویان، دکتر یگانه کریمی الیزئی، دکتر سیدمحمد میری، دکتر مریم کشوری، دکتر بیتا بهنوا

ویرایش: مینا میناپور

صفحه آرای: راحله عقیلی

طرح روی جلد: طرح آفرنگ

لیتوگرافی: طرح و رنگ

چاپ: سپه

صحافی: دانشور

نوبت چاپ: سوم - تابستان ۸۸
(اول، پاییز ۸۷ - ۱۰۰۰ نسخه؛ دوم، تابستان ۸۸ - ۱۰۰۰ نسخه)

تیراژ: ۱۰۰۰ نسخه



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

www.afrangpub.com

تلفن: ۶۶ ۵۶ ۹۹ ۱۲ - ۶۶ ۵۶ ۹۹ ۳۷



فهرست

۴	مقدمه
۵	اپیدمیولوژی
۶	ویروس هپاتیت C
۷	عوامل خطر ابتلا به هپاتیت C
۸	تشخیص هپاتیت C
۸	آزمایشهای سرولوژی و ویرولوژی
۸	آزمونهای تشخیصی برای شناسایی آنتی بادی ضد HCV
۹	آزمونهای شناسایی HCV-RNA
۱۰	تعیین ژنوتیپ
۱۱	بیوپسی کبد
۱۲	سیستم نمره‌دهی بافت شناسی کبد
۱۳	شرایط ورود به مطالعه درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C
۱۳	شرایط خروج از مطالعه درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C
۱۴	غربالگری اولیه
	آزمونهای غیر اختصاصی قبل از شروع درمان در بیماران تالاسمی
۱۵	مبتلا به هپاتیت C
	جدول زمانی پیگیری بیماران (Follow up Chart) در بیماران تالاسمی
۱۵	مبتلا به هپاتیت C
	جدول بررسی عوارض ضمن درمان و معاینات پزشکی مورد نیاز
۱۵	برای بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C
۱۸	پیگیری بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C طی درمان
۲۰	مقایسه پگ-اینترفرون و اینترفرون استاندارد
۲۰	درمان در بیماران تالاسمی
۲۱	انواع رژیمهای درمانی در بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C
	نحوه مصرف داروهای مورد استفاده در درمان بیماران تالاسمی
۲۲	مبتلا به هپاتیت C
	عوارض جانبی داروهای مورد استفاده در درمان بیماران تالاسمی
۲۴	مبتلا به هپاتیت C



مقدمه

بیماران تالاسمی، به دلیل استفاده مکرر از خون، در معرض ابتلا به انواع هیپاتیت‌های منتقل‌شونده از این راه قرار دارند. هیپاتیت C از شایعترین علل بیماری کبدی در میان بیماران تالاسمی است. با توجه به استفاده روزافزون از واکسن هیپاتیت B و تأثیر بسزای آن در پیشگیری از ابتلای به این بیماری، میزان ابتلای بیماران تالاسمی به ویروس هیپاتیت B کاهش یافته است؛ اما به دلیل فقدان واکسن ضد هیپاتیت C، ابتلا به این بیماری به دنبال تزریق خون، همچنان یک معضل جدی برای بیماران تالاسمی است (۱، ۲).

درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C نیازمند همراهی یک مجموعه بسیار منظم و کامل از پزشکان و کادر درمانی است. متخصصین عفونی و گوارش و کبد با همراهی سایر دست‌اندرکاران و با مطالعه این راهنما قادر به حل بسیاری از ابهامات درمانی بیماران می‌باشند. این مجموعه با کمک و بهره‌گیری از نظرات بسیاری از متخصصین و مشاورین درمانی به دست آمده است و حاصل تجربیات بیش از ده سال درمان در درمانگاههای مختلف کشور می‌باشد. بدون شک پیمودن این راه‌نیازمند همراهی همه دست‌اندرکاران و انتقال نظریات آنهاست. امیدواریم این راهنما بتواند با ایجاد هماهنگی در ارائه خدمات بهتر به بیماران کشور، در کاهش بار بیماری مؤثر باشد. از تمام همکاران محترم در سرتاسر کشور تقاضا داریم با ارائه نظرات خود در این باره ما را در پر بار کردن ویرایشهای بعدی مجموعه یاری کنند.

دکتر سید مؤید علویان

استاد و رئیس مرکز تحقیقات بیماریهی گوارش و کبد

دانشگاه علوم پزشکی بقیة الله الاعظم (عج)

تلفن و نمابر: ۸۸۰۶۷۱۱۴

پست الکترونیک: alavian@thc.ir

ایدمیولوژی

در سرتاسر جهان ۱۳۰ تا ۱۷۰ میلیون نفر آلوده به ویروس هپاتیت C (HCV) می‌باشند. هپاتیت مزمن C از شایعترین علل بیماری مزمن کبدی و مسئول ۱۲۰۰۰-۸۰۰۰ مرگ در هر سال است. شمار زیادی از افرادی که کاندید پیوند کبد می‌باشند، هپاتیت مزمن C داشته‌اند. براساس آمار سازمان بهداشت جهانی شیوع آنتی‌بادی‌های ضد هپاتیت C در ایالات متحده نزدیک به ۱/۶٪ است (در حدود ۱/۴ میلیون نفر)^(۳). در ایران کمتر از ۲۰۰,۰۰۰ نفر آلوده به این ویروس می‌باشند که خوشبختانه این تعداد کمتر از ۱٪ جمعیت عمومی است. بیشتر موارد هپاتیت C حاد بدون علامتند و در کمتر از ۲۵٪ موارد علائم بالینی وجود دارند. هپاتیت C در ۸۰٪ موارد مزمن می‌شود و از این تعداد ۱۰ تا ۱۲٪ افراد به سمت سیروز کبد پیش می‌روند. در حدود ۱ تا ۵٪ بیماران دچار سیروز کبد در طول ۳۰-۲۰ سال آینده ممکن است دچار سرطان کبد شوند^(۳).

شمار زیادی از بیماران آلوده به هپاتیت C، افرادی می‌باشند که از طریق تزریق خون و فرآورده‌های آن یا تزریق مواد مخدر داخل وریدی به این بیماری مبتلا شده‌اند. انتقال از راه خون در کشور ما از سال ۱۳۷۵ که انجام آزمایش‌های متداول تشخیصی آغاز شد، کاهش یافته است. خطر ابتلا به هپاتیت C برای بیمارانی که قبل از این زمان سابقه تزریق خون دارند، ۱۲/۵ مرتبه بیشتر است^(۴). شیوع هپاتیت C در بیماران تالاسمی قابل ملاحظه است. ایران روی کمر بند تالاسمی جهان واقع شده است و بیش از ۲۵,۰۰۰ مورد تالاسمی شناخته شده دارد^(۵). طبق مطالعات اپیدمیولوژیک، ۲۰ تا ۴۰٪ از این بیماران به ویروس هپاتیت C آلوده‌اند^(۶, ۷). هپاتیت C از شایعترین علل بیماری کبدی در بین بیماران تالاسمی است و مطالعات انجام شده در ایران حاکی از شیوع بالای این بیماری در افراد مبتلا به تالاسمی است. یک مطالعه در سال ۱۳۸۳ در شهر رشت، شیوع آنتی‌بادی ضد HCV را در حدود ۲۵٪ گزارش کرد^(۸). میزان آنتی‌بادی ضد HCV در بیماران تالاسمی در یک مطالعه چندمرکزی ۱۹/۳٪ تعیین شد^(۷). در مطالعه دیگری در سال ۱۳۸۱، ۲۴/۲٪ بیماران تالاسمی استان قزوین HCV-Ab مثبت داشتند^(۹). در استان سمنان نیز ۳۹/۷٪ آنتی‌بادی علیه هپاتیت C داشتند^(۱۰). در اغلب این مطالعات شیوع هپاتیت C با میانگین سن، تعداد دفعات، مدت زمان تزریق و تعداد واحدهای خون دریافتی ارتباط معنی‌دار داشت^(۱۱). مرکز کنترل بیماریها در ایالات متحده تخمین زده است که شمار موارد جدید ابتلا به ویروس هپاتیت C از حدود ۲۳۰,۰۰۰ در هر سال در دهه ۱۹۸۰، به حدود ۱۹,۰۰۰ مورد

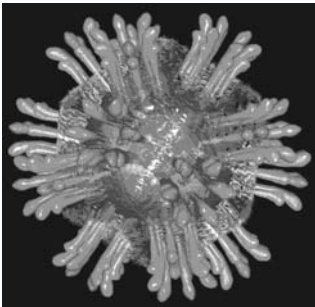




کاهش یافته است^(۱۲). بروز هپاتیت C در سال ۲۰۰۶ در حدود ۰/۳ به ۱۰,۰۰۰ مورد تخمین زده شد که به نظر می‌رسد این میزان کاهش با کنترل مناسب عفونت در معتادین تزریقی مرتبط باشد. شمار افراد مبتلا به هپاتیت C وابسته به تزریق خون نیز به طور واضح بعد از سال ۱۹۸۵ کاهش یافته و تقریباً به صفر رسیده است^(۱۳).

در بیماران تالاسمی، تزریق خون علاوه بر امکان ابتلا به هپاتیت C، باعث افزایش بار آهن نیز می‌شود که هر دوی این عوامل می‌توانند فیبروز کبدی مزمن را ایجاد کنند. مورد اخیر شایعترین علت مرگ پس از ۱۵ سالگی در بیماران تالاسمی است^(۱۴). اهداف درمانی در هپاتیت C، شامل جلوگیری از عوارض وریشه‌کنی ویروس است، از طرفی به علت کنترل هپاتیت C در بخشهای تالاسمی، تمام بیماران در صورت فقدان موارد منع مصرف دارو، تحت درمان قرار می‌گیرند.

ویروس هپاتیت C



شکل ۱: ویروس هپاتیت C

ویروس هپاتیت C (شکل ۱)، یک RNA ویروس از خانواده فلاویریده (Flaviviridae) است که در سال ۱۹۸۹ در ایالات متحده آمریکا کشف شد. ویروس هپاتیت C، که از راه غیرروده‌ای انتقال می‌یابد، حدود ۴۰ تا ۶۰ نانومتر قطر دارد و دارای RNA تک‌رشته‌ای است که شامل ۹۴۰۰ نوکلئوتید و یک پوشش لیپیدی است. پلی پروتئین HCV، به دو گلیکوپروتئین E1

و E2، پروتئین نوکلئوکسپید (Core-C) و چند پروتئین غیرساختاری (NS2 تا NS5) می‌شکند. بخش N ترمینال ژنوم، بخش نوکلئوکسپید ویروس را کد می‌کند. پس از این قسمت، دو بخش مربوط به قسمت اول پوشش ویروس (E1) و بخش دوم پوشش و یک پروتئین غیرساختاری (E2/NS1) کد می‌شوند. پس از آن نیز ژنهای مربوط به پروتئینهای غیرساختاری دیگر به نامهای NS2، NS3، NS4 و NS5 کد می‌شوند. در واقع بین گونه‌های مختلف ویروس، قسمت‌های NS2 و NS4 همواره ثابتند و روشهای سرولوژیکی که محصولات این ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، از حساسیت بالایی برخوردارند. قسمت‌های



NS5، E2/NS1 و E1 بسیار متغیرند و روشهای سرولوژیکی که محصولات این ژنها را شناسایی می‌کنند، بیشتر برای شناسایی زیرگونه‌های HCV به کار می‌روند (۱۴، ۱۵).

عوامل خطر ابتلا به هپاتیت C

ویروس هپاتیت C، در طول ۶ ماه اول ورود به بدن فرد ممکن است باروش جست‌وجوی آنتی‌بادی قابل شناسایی نباشد (۱۶). عوامل خطر اصلی هپاتیت C عبارتند از (۱۷):

۱- **تزریق مواد مخدر داخل‌وریدی:** اعتیاد به مواد مخدر تزریقی، از علل مهم ابتلا به

ویروس هپاتیت C است. استفاده از سرنگ به صورت مشترک بین معتادان به مواد مخدر تزریقی، یکی از راههای انتقال انواع عفونت‌ها از جمله هپاتیت B، C و ایدز است. بیش از ۶۰٪ موارد هپاتیت C در طول ۶ ماه قبل از ابتلا، تزریق مواد داشته‌اند.

۲- **تزریق خون و فرآورده‌های آن:** این مورد از مهمترین علل ابتلا به هپاتیت C

محسوب می‌شود. غربالگری اهداکنندگان خون از نظر سابقه مواجهه با عوامل خطر، یافته‌های سرولوژیک هپاتیت B و C و ارزیابی ALT در این بیماران ضروری است. خطر احتمالی ابتلا به هپاتیت C از این طریق در حال حاضر کمتر از یک میلیون در واحد خون تزریق شده تخمین زده می‌شود (۱۸). اشخاصی که به طور مکرر خون و فرآورده‌های خونی دریافت می‌کنند (نظیر بیماران تالاسمی و هموفیلی)، در معرض خطر بالای ابتلا به هپاتیت C قرار دارند.

۳- **رابطه جنسی با فرد وابسته به تزریق مواد مخدر داخل‌وریدی:** خطر انتقال

هپاتیت C از این طریق پایین است (۲ تا ۵٪) (۱۹)، ولی در مواردی که فرد شرکای جنسی متعدد دارد، احتمال انتقال از این راه افزایش می‌یابد.

۴- **انتقال نازوکمیال:** انتقال نازوکمیال هپاتیت C نیز در مواردی گزارش شده است.

طبق مطالعه‌ای از اسپانیا بستری شدن در بیمارستان، بیشتر از تزریق مواد مخدر (Needle Stick) و تماس جنسی در آلودگی نقش داشته است (۲۰). شاید علت آن تزریق نامطمئن در طول مدت بستری در بیمارستان باشد (۲۱).

۵- **پیوند بافت (۲۲)، تزریق ایمونوگلوبین (۲۳) و خالکوبی (۲۴):** این موارد، از دیگر

عوامل خطر مهم ابتلا به هپاتیت C به شمار می‌آیند.

۶- **تماسهای داخل منزل:** امکان انتقال در داخل منزل بیشتر در مواردی وجود دارد

که به طور مشترک از ریش تراش، تیغ یا مسواک استفاده می‌شود. این ویروس از راه وسایل آشپزخانه، ملحفه، حوله یا در آغوش گرفتن منتقل نمی‌شود.



تشخیص هپاتیت C

آزمایشهای تشخیص هپاتیت C را می توان به ۲ گروه تقسیم کرد:

۱- آزمایشهای سرولوژیک جهت تشخیص آنتی بادی

۲- آزمایشهای مولکولار جهت تشخیص HCV-RNA

دیگر روشها، مثل تعیین ژنوتیپ و بیوپسی کبد ممکن است به پیشگویی سیر پیشرفت و جوابدهی به درمان کمک کنند (۲۵).

آزمایشهای سرولوژی و ویروالوژی

آزمونهای تشخیصی برای شناسایی آنتی بادی ضد HCV

دو آزمایش ELISA (Enzyme linked Immuno Sorbent Assay) و RIBA (Recombinant Immuno Blot Assay) برای شناسایی آنتی بادی ضد HCV به کار می روند. در روش اول از یک Plate و در روش دوم از یک نوار (Strip) برای شناسایی آنتی بادی استفاده می شود. هر دو آزمون تشخیصی، وجود آنتی بادی های غیرخنثی کننده (Non-Neutralizing) ضد ویروس HCV را نشان می دهند. در شرایط بالینی، معمولاً برای غربالگری بیماران تالاسمی از آزمون Anti-HCV ELISA استفاده می شود (۲۶). سپس به منظور تأیید تشخیص آزمون HCV-RNA انجام می گردد.

در طول یک هفته اول عفونت، که آزمون Anti-HCV هنوز مثبت نشده است (به طور میانگین آزمون Anti-HCV معمولاً در عرض ۸ هفته بعد از آلوده شدن به ویروس، مثبت می شود)، انجام آزمایش HCV-RNA جهت اثبات عفونت کمک کننده خواهد بود. بیماران با شک به عفونت HCV، که قادر به تولید آنتی بادی کافی نیستند، برای تشخیص عفونت HCV و نیز اثبات آن، نیازمند آزمایش PCR برای HCV-RNA می باشند (شکل ۲).

امروزه از آزمون ELISA نسل سوم، به عنوان کارآمدترین آزمون در غربالگری بیماران تالاسمی استفاده می شود (۲۷). از آزمون RIBA، در شرایطی که بیمار در گروه کم خطر (مانند اهداکنندگان خون) قرار داشته باشد و آزمایش ELISA نیز مثبت باشد، استفاده می شود.

منفی بودن آزمایش RIBA همراه با مثبت بودن Anti-HCV، معمولاً نشان دهنده آن است که Anti-HCV مثبت کاذب بوده است و نیاز به بررسیهای بیشتری ندارد. مثبت بودن آزمایش RIBA و منفی بودن آزمایش HCV-RNA در دو نوبت یا بیشتر،



شکل ۲: نتیجه PCR در یکی از آزمایشهای تشخیصی ویروس هپاتیت C

نشان دهنده بهبود عفونت HCV قبلی است و آزمایشهای بعدی ضرورتی ندارد.

روش HCVcAg: امروزه از آنتی بادی منوکلونال برای شناسایی آنتی ژن مرکزی (Core Antigen) ویروس هپاتیت C استفاده می شود. در برخی از کشورها، از آزمایشهای سرولوژیک برای شناسایی HCVcAg آزاد در سرم استفاده می گردد و در پاره ای از مناطق دنیا از آزمون HCVcAg کلی (Total) یعنی مجموع HCVcAg متصل شده به آنتی بادی و نیز HCVcAg آزاد استفاده می شود (۲۸). این آزمونها سه مزیت دارند (۲۹): اولاً تا حدودی سطح سرمی این آنتی ژن، نشان دهنده سطح ویرمی است و از سوی دیگر در فاصله زمانی که فرد به ویروس آلوده شده، ولی هنوز آنتی بادی ایجاد نشده است، قابل استفاده اند و بالاخره آزمایشهای آنتی ژنیک نیاز به موارد احتیاطی زیادی که در نگهداری و حمل نمونه ها برای آزمایش HCV-RNA ضروریند، ندارند. اگر چه به نظر می رسد در آینده استفاده از آزمایشهای تشخیصی HCVcAg جایگاه مناسبی در فرآیند تشخیص هپاتیت C داشته باشند، از این آزمایشها هنوز در ایران استفاده نمی شود.

آزمونهای شناسایی HCV-RNA

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



HCV-RNA استفاده می‌شود.

دو روش کیفی و کمی PCR برای شناسایی HCV-RNA وجود دارند. در روش کیفی PCR این نتیجه به دست می‌آید که آیا HCV-RNA وجود دارد یا خیر. هرچند تاکنون این آزمایش به عنوان حساسترین آزمون در تشخیص هپاتیت C معرفی شده است، به دلیل وجود موارد مثبت کاذب و منفی کاذب و نیز هزینه زیاد، از آن برای غربالگری (Screening) استفاده نمی‌شود.

آزمونهای کمی PCR معمولاً به دو روش RT-PCR و bDNA (DNA Assay Branched-chain) به کار می‌روند. آزمون RT-PCR قادر به شناسایی حداقل یکصد RNA Genome Equivalents در هر میلی‌لیتر از سرم است، در صورتی که در روش bDNA باید حداقل دو بیست هزار RNA Genome Equivalents در هر میلی‌لیتر وجود داشته باشد. بنابراین در میان انواع آزمایشهای کمی PCR، آزمایش RT-PCR حساستر از bDNA است. البته آزمون bDNA به صورت خودکار و ساده‌تر از RT-PCR است. آزمایشهای کمی PCR باید تنها در دو مورد استفاده شوند:

۱- ارزیابی قبل از درمان (Pretreatment Evaluation)

۲- ارزیابی پاسخ درمان

متأسفانه برای آزمایشهای کمی PCR استاندارد واحد جهانی وجود ندارد و حساسیت روشهای آن در آزمایشگاههای مختلف متغیر است (۳۰).

منفی بودن آزمایش PCR همراه با مثبت بودن آزمایش Anti-HCV معمولاً نشان‌دهنده موارد زیر است:

- ◀ بهبود عفونت قبلی
- ◀ موارد مثبت کاذب
- ◀ موارد منفی کاذب HCV-RNA
- ◀ سطح پایین ویروسی

تعیین ژنوتیپ (۳۱-۳۵)

امروزه ۶ نوع ژنوتیپ ماژورو بیش از ۱۵۰ زیرگروه از ویروس شناسایی شده‌اند (۳۶). تعیین ژنوتیپ، احتمال پیشگویی نتایج عفونت را تقویت نمی‌کند، اما می‌توان با استفاده از این آزمایش، احتمال پاسخ به درمان را تا حدودی تعیین کرد. تاکنون FDA دو آزمون را برای تعیین ژنوتیپ ویروس تأیید کرده است:



۱- Trugene HCV SNC Genotyping که سازنده آن کشور کانادا است، بر اساس شناسایی مستقیم توالی ژنی و مقایسه با سکانس مرجع، ژنوتیپ را تعیین می‌کند.

۲- Line-Probe Assay ساخت کشور بلژیک است و بر مبنای هیبریدیزاسیون معکوس Amplicon PCR روی یک نوار نیتروسلولوز، که توسط پروبهای الیگونوکلوئیدی پوشیده شده است، ژنوتیپ را تعیین می‌کند. زمانی که ژنوتیپ تعیین شد، دیگر نیازی به تکرار آزمایش در فرآیند درمان و پیگیری نیست. آزمونهای فعلی در شرایط کنونی در ۳٪ موارد قادر به تعیین ژنوتیپ نیستند و در ۱ تا ۴٪ موارد ژنوتیپ‌های مختلط گزارش می‌کنند. طبق مطالعه انجام شده روی ۳۰۰ بیمار تالاسمی ایران، ژنوتیپ‌های 3a و 1a شایعترین ژنوتیپ‌ها در این بیماران می‌باشند. انجام آزمون Anti-HCV در کلیه بیمارانی که مشکوک به عفونت HCV می‌باشند، ضروری است.

بیوپسی کبد

بسیاری از صاحب‌نظران معتقدند بهتر است نمونه‌برداری از کبد، قبل از شروع درمان ضدویروسی انجام شود. بیوپسی کبد قبل از شروع درمان، موجب تخمین دقیق‌تر شدت بیماری کبد و تعیین بیش‌آگهی آن می‌شود. نمره‌دهی بافت‌شناسی کبد، به دو روش Ishak و Metavir انجام می‌شود (جدول ۱).

جدول ۱: نمره‌دهی بافت‌شناسی کبد به دو روش Ishak و Metavir

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



در نمونه بیوپسی بیماران تالاسمی، هموسیدرین در سلولهای کوپفر تجمع می‌یابد. مهمترین یافته در پاتولوژی این بیماران تعیین Iron Index است که از تقسیم غلظت آهن ($\mu\text{mol}/\text{gr}$) در وزن خشک کبد بر سن بیمار به دست می‌آید.

سیستم نمره دهی بافت شناسی کبد

چون درمانهای اخیر، حداکثر در نیمی از موارد قادر به ریشه‌کنی ویروس می‌باشند و نیز به دلیل آنکه با هزینه و عوارض جانبی همراهند، در پاره‌ای موارد می‌توان آنها را به تعویق انداخت. معمولاً اگر در روش Metavir، نمره بیشتر از ۲ یا مساوی با آن و در روش Ishak نمره بیشتر از ۳ یا مساوی با آن در بیوپسی کبدی وجود داشته باشد، شروع درمان توصیه می‌شود.

اکثر صاحب نظران معتقدند که در بیماران با ژنوتیپ ۱، بیوپسی کبد انجام شود. معمولاً بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳، بدون در نظر گرفتن شدت بیماری کبدی، تحت درمان قرار می‌گیرند. در بیمارانی که در اولین بیوپسی کبد آنها، فیبروز کمی گزارش شده (نمره کمتر از ۲ در روش Metavir یا نمره کمتر از ۳ در روش Ishak) و نیز در کسانی که درمان آنها به تعویق افتاده است، بیوپسی کبد برای تعیین پیشرفت بیماری کبدی انجام می‌شود. در این دسته از بیماران، به فواصل هر ۴ تا ۵ سال، می‌توان انجام بیوپسی را تکرار کرد. اگرچه فیبروز کبدی معمولاً در بیماران دچار افزایش آنزیمهای کبدی بیشتر رخ می‌دهد، تنها در ۱۴ تا ۲۴٪ کسانی که به طور مداوم افزایش آنزیمهای کبدی دارند، در بیوپسی کبد، فیبروز گسترده‌تر از ناحیه پورت دیده می‌شود.

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

- ۱- بدون در نظر گرفتن سطح ALT، بیوپسی کبد باید در بیمارانی که یافته‌های بیوپسی در تصمیم‌گیری شروع درمان آنها تأثیر دارد، انجام شود.
- ۲- بیوپسی کبد ممکن است جهت تعیین پیش‌آگهی بیماری، اطلاعات مهمی را حاصل کند. این روش تنها وسیله‌ای است که شدت آسیب ناشی از عفونت HCV و وضعیت آهن را در کبد تعیین می‌کند.



شرایط ورود به مطالعه درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C

شرایط مناسب برای ورود بیماران، که در ذیل به آنها اشاره می‌شود، نتیجه تحقیق و بررسی بر روی گروهی از بیماران تالاسمی است که در طی دو سال درمان آنها انجام شده است. هدف اولیه برای نگارش این شرایط، استانداردسازی متغیرهاست. به منظور تعیین دقیق‌تری توان بیان کرد که بیماری تالاسمی طیفی از بیماری‌هایی است که با ایجاد اختلال در تولید زنجیره‌های پلی‌پپتیدی هموگلوبین مشخص می‌شوند. بتاتالاسمی ناشی از نقص در تولید زنجیره‌های بتاگلوبولین و آلفاتالاسمی ناشی از نقص در تولید زنجیره‌های آلفاست. فرم ماژور تالاسمی نیاز به مصرف منظم و متوالی خون دارد؛ ولی فرم مینور نیازی به تزریق خون ندارد (۳۷).

موارد ذیل می‌توانند به عنوان شرایط ورود به مطالعه درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C در نظر گرفته شوند:

- ۱- بیمار مبتلا به کم‌خونی تالاسمی وابسته به تزریق خون باشد.
- ۲- بیمار مبتلا به هپاتیت C، HCV-RNA مثبت داشته باشد.
- ۳- سن بیمار کمتر از ۱۲ سال نباشد. (۳۸-۴۰)

شرایط خروج از مطالعه درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C

- ۱- حاملگی یا شیردهی
- ۲- سابقه ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولر، بیماری کبد الکلی، خونریزی از واریس مری، هپاتیت اتوایمیون و بیماری‌های متابولیک کبدی
- ۳- هموکروماتوزیس
- ۴- بیماری‌های مغزی-عروقی
- ۵- رتینوپاتی شدید
- ۶- پسوریازیس شدید
- ۷- اسکلودرمی
- ۸- بیماری‌های اتوایمیون مانند: لوپوس و روماتوئید آرتریت
- ۹- آنژین ناپایدار قلبی، بیماری مزمن ریوی و نارسایی کنترل نشده قلبی
- ۱۰- آنمی اتوایمیون همولیتیک



۱۱- بیماری التهابی روده

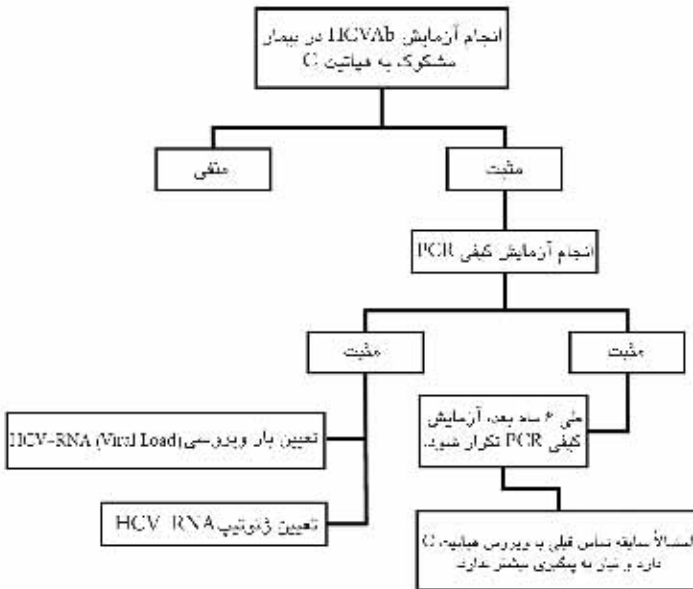
۱۲- سابقه اقدام به خودکشی یا افسردگی غیر قابل کنترل

چه کسانی باید آزمایشهای تشخیصی را انجام دهند:

- ۱- کسانی که قبل از سال ۱۹۸۷، فاکتورهای انعقادی یا کرایودریافت کرده‌اند.
- ۲- کسانی که قبل از ژوئیه ۱۹۹۲ خون یا عضو دریافت کرده‌اند.
- ۳- افرادی که هرگونه یافته‌ای از بیماری کبدی دارند.
- ۴- افرادی که ممکن است با ویروس تماس داشته باشند، شامل: کارکنان بهداشتی یا والدین افراد هموفیلی که با سوزن آلوده تماس داشته‌اند (۲۵).

غربالگری اولیه

غربالگری اولیه در بیماران تالاسمی مطابق نمودار زیر صورت می‌گیرد:





همان طور که در نمودار مشاهده می شود، قدم اول در غربالگری هیپاتیت C در بیماران تالاسمی، تعیین آنتی بادی ضد HCV است که در صورت مثبت بودن، از آزمون HCV-RNA (RT-PCR) جهت تأیید تشخیص کیفی هیپاتیت C استفاده می شود.

قدم بعدی، انجام آزمایشهای ذیل است:

۱- تعیین بار ویروسی HCV-RNA

۲- تعیین ژنوتیپ HCV-RNA

از آزمایش تعیین ژنوتیپ برای تعیین مدت درمان و دوز ریباویرین و از آزمایش تعیین بار ویروسی به منظور پیشگویی احتمال پاسخ به درمان و پایش آن استفاده می شود. بیوپسی کبد در تشخیص پیش آگهی و نحوه درمان ضد ویروس HCV بارز است. در مورد بیماران تالاسمی، به علت افزایش بار آهن در کبد، که در نهایت منجر به فیبروز کبدی می گردد، انجام بیوپسی در تمام بیماران آلوده به هیپاتیت C توصیه می شود.

آزمونهای غیر اختصاصی قبل از شروع درمان در بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

انجام این آزمونها، در مرحله اولیه ضروری است. کلیه آزمونهای مورد نظر در جدول ۲ ذکر شده اند.

جدول زمانی پیگیری (Follow up Chart) بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

در جدول ۳ ترتیب زمانی کلیه مراجعات بیماران به تفصیل ذکر شده است.

جدول بررسی عوارض ضمن درمان و معاینات پزشکی مورد نیاز برای بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

در جدول ۴ کلیه مواردی که باید در هر بار مراجعه بیمار پرسیده و ثبت شوند، ذکر شده است.



راه‌نمای کشوری تشخیصی، درمان و کنترل

عفونت هپاتیت C

در بیماران تالاسمی ایران

جدول ۲: آزمونهای غیراختصاصی قبل از شروع درمان در بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C

Test	Reason
▶ Liver Ultrasound	Portal Hypertension, Splenomegaly, PV diameter, Liver homogeneity, Liver echogenicity, Ascitis
▶ Liver Biopsy	Stage and Fibrosis of liver
▶ Upper GI endoscopy	* Not for all patients, only in patients with probable Esophageal varices, if there is liver cirrhosis or stage more than 5
▶ HBs Ag, HBs Ab, HBc Ab, HIV Ab	1- Do not treat the HIV co-infection in your center and please refer to referral centers for better decision. 2- If HBsAb negative, consider the HBV vaccination in the patients soon.
▶ Gravindex test	In females for pregnancy enrollment
▶ CBC: ▶ [WBC, Neutrophil, Hb, Retic count, Plt, PT, PT (%), INR]	
▶ Biochemistry: ▶ [ALT, AST, AlkPh, Bill (T), Bill (D), AFP, TG, Chol, LDL, HDL, FBS, LDH, Uric acid]	
▶ Thyroid function Test: ▶ [T3, T4, TSH, T3RU, anti-TPO, anti-TG]	
▶ Urine Analysis: ▶ [BUN, Cr, U/A (WBC, RBC, Pr, Cast)]	
▶ Serum Ferritin	
▶ Height, Weight, BMI	
▶ Ophthalmologist Consultation	
▶ Psychiatrist Consultation	
▶ Cardiology Consultation	Cardiac consultation ECG and Echocardiography



جدول ۳: جدول زمانی پیگیری درمان در بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

	Visit no.	Study Week	History and Physical Examination	Pregnancy Test	HCV RNA	CBC	Biochemistry	Urine Analysis	Thyroid function Test	
Study Treatment Period (Week)	1	0	X	X	X	X	X	X	X	
	2	2	X			X	X	X		
	3	4	X	X		X	X	X		
	4	8	X	Home Based Urine pregnancy test by patients every 4 weeks		X	X	X		
	5	12	X		X	X	X	X	X	
	6	16	X			X	X	X		
	7	20	X			X	X	X		
	8	24	X		X	X	X	X	X	
	9	28	X			X	X	X		
	10	32	X			X	X	X		
	11	36	X			X	X	X	X	
	12	40	X			X	X	X		
	13	44	X			X	X	X		
	14	48	X		X	X	X	X	X	
Untreated Follow up	15	8	X				X	X	X	
	16	24	X			X	X	X	X	
Definitions										
CBC	WBC, Neutrophil, Hemoglobin, Reticulocyte count, Platelets, PT, PT (%), INR									
Biochemistry	ALT, AST, Alkaline Phosphatase, Bill (T), Bill (D), AFP, TG, Cholestrol, LDL, HDL, FBS, LDH, Uric acid									
Urine Analysis	BUN, Cr, U/A (WBC, RBC, Pr, Cast)									
Thyroid function Test	T3, T4, TSH, T3RU									
History and Physical Examination	Complete details is mentioned in the next Table ...									
Serum Ferritin										



جدول ۴: عوارض ضمنی درمان و معاینات پزشکی مورد نیاز برای بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

History and Physical Examination		
	Sign & Symptoms	Expert defined
General	Asthenia, Chest pain, Fatigue, Flushing, Injection site reaction, Malaise, Menstrual irregularity, Fever, Rigors, Chill,	Flu like syndrome, Alopecia
Skin	Dry skin, Hematoma, Night sweats, Photosensitivity, Pruritus	Rash, Psoriasis
Musculoskeletal	Arthralgia, Muscle cramp, Myalgia, Neck pain, Back pain, Malaise	Myositis
Neurological	Concentration imp., Dizziness, Headache, Hypoesthesia, Memory imp., Paraesthesia, Taste disturbance, Psoriasis, Tremor	Peripheral neuropathy
Psychiatric	Aggression, Anxiety, Suicide attempt, Depression, Insomnia, Irritability, Lethargy, Libido decrease, Mood alteration, Substance overdose	Major depression
Respiratory	Cough, Dyspnea, Epistaxis	Nasopharyngitis, Pneumonia, Rhinitis, Sinusitis, Sore throat
Endocrine		Diabetes mellitus, Hyperthyroidism, Hypothyroidism
Platelet & Bleeding Dis.	Gingival bleeding	Thrombocytopenia
Cardiovascular	Palpitation	Arrhythmia, Endocarditis, MI or UA
Collagen Dis.		Autoimmune phenomena
White & Red cell disorder		Anemia, Neutropenia
GI	Abdominal pain, Diarrhea, Digestion imp., Dry mouth, Flatulence, Mouth ulceration, Nausea, Vomiting, Sore throat	GI bleeding, Peptic ulcer, Cholangitis, Fatty liver
Visual	Vision blurred, Eye pain, Eye inflammation	Retinopathy, Corneal ulcer
Physical Examination	Icteric sclera, Abdominal tenderness, Small liver, Splenomegaly, Ascitis, Edema	

پیگیری بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C طی درمان

پیگیری بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C حین درمان، طی مراحل زیر صورت می‌گیرد:

۱- در پایان ۱۲ هفته اول درمان، انجام آزمایش کمی PCR در تعیین پاسخ ویروس



- اولیه (Early Virologic Response-EVR) توصیه می‌شود. مطابق مطالعات انجام‌شده، می‌توان بیان کرد که بیماری‌هایی که پس از ۱۲ هفته درمان، نتیجه آزمایش کمی PCR آنها بیش از دو لگاریتم کاهش یافته است، به میزان ۶۵٪، پاسخ ویرولوژیک پایدار (Sustained Virologic Response-SVR) دارند. در سایر بیماری‌هایی که پاسخ SVR آنها تا این حد کاهش نداشته است، می‌توان درمان را قطع کرد؛ لذا در بیماری‌هایی که نتیجه آزمایش کمی PCR به صفر نرسیده، ولی به نسبت آزمایش اولیه حداقل دو لگاریتم کاهش داشته است، درمان ادامه می‌یابد (۴۴-۴۴).
- ۲- طبق مطالعات انجام‌شده، مشخص شده است که انجام آزمایش کمی PCR پس از ۴ هفته اول، می‌تواند در تعیین پاسخ ویروسی سریع (Virologic Response Rapid) بسیار مفید باشد. کسانی که پس از گذشت ۴ هفته از شروع درمان به پاسخ ویرولوژیک سریع می‌رسند (یعنی HCV-RNA به وسیله آزمون PCR منفی گزارش شود)، بیش از ۹۰٪ شانس رسیدن به SVR را دارند (۴۴، ۴۵).
- ۳- در بیماران تالاسمی که شرایط استفاده از ریبویرین را دارند، چنانچه در پایان ۴ هفته پس از شروع درمان به پاسخ ویروسی سریع برسند و عوارض جانبی ثانویه به ریبویرین بروز کند، می‌توان دوز ریبویرین را کاهش داد یا قطع کرد. این تغییر در ریبویرین در SVR تأثیری ندارد (۴۴، ۴۵).
- ۴- در پایان ۲۴ هفته پس از شروع درمان، لازم است آزمایش کیفی HCV-RNA انجام شود که باید پاسخ آن منفی باشد؛ در غیر این صورت یا به عبارت دیگر، اگر آزمایش کیفی PCR بیمار مثبت باشد، درمان باید قطع شود.
- ۵- در بیمار تالاسمی که با نظر پزشک معالج بتواند از ریبویرین همراه پگاسیس استفاده کند، در صورتی که Naive باشد (تاکنون درمان اینترفرون نگرفته باشد) و ژنوتیپ ۲ و ۳ داشته باشد، انجام آزمایش کمی HCV-PCR پس از ۱۲ هفته، به منظور ارزیابی EVR، لازم نیست؛ ولی جهت ارزیابی پاسخ ویرولوژیک پایدار، انجام PCR پس از ۲۴ هفته درمان و ۶ ماه پس از پایان آن ضروری است (۴۴).
- ۶- درمان در ژنوتیپ ۱ و ۴ به مدت ۴۸ هفته توصیه می‌شود؛ البته به شرطی که بیماری‌ها به پاسخ ویروسی پس از ۱۲ هفته (EVR) رسیده باشند و HCV-RNA منفی در پایان هفته ۲۴ درمان وجود داشته باشد.
- ۷- دادن پگ-اینترفرون به‌تنهایی و طولانی‌مدت، در مواردی که فیروز و سیروز پیشرفته وجود داشته باشد و بیمار طی دوره درمان با پگ-اینترفرون و ریبویرین



به SVR نرسیده باشد، توصیه می‌شود. به این نوع درمان، درمان نگهدارنده (Maintenance) گفته می‌شود (۴۷).

۸- در پایان درمان، انجام آزمون کیفی PCR ضرورت دارد. پاسخ انتهای درمان (End of Treatment Response-ETR) به معنای منفی شدن HCV-RNA به روش کیفی پس از پایان درمان است.

۹- SVR به معنای منفی بودن HCV-RNA به روش کیفی ۶ ماه بعد از قطع درمان است.
۱۰- کنترل فریتین سرم هر سه ماه یکبار ضروری است.

مقایسه پگ-اینترفرون و اینترفرون استاندارد

امروزه، پگ-اینترفرون به طور گسترده‌ای جایگزین اینترفرون استاندارد در درمان هپاتیت C شده است. در مطالعات انجام شده در مورد درمان با اینترفرون Peglated در مقایسه با اینترفرون استاندارد، تعداد بیشتری به پاسخ SVR رسیده‌اند. همچنین، کیفیت زندگی با این نوع درمان افزایش یافته است؛ البته بیشتر موارد بهبودی، وابسته به پاسخ SVR است. در درمان با اینترفرون Peglated، عوارض جانبی کم‌ترند (۴۹، ۴۸). درمان با اینترفرون استاندارد در کودکان کمتر از سه سال ممنوع است؛ ولی در مورد پگ-اینترفرون سن بیمار باید بالای ۱۸ سال باشد.

درمان در بیماران تالاسمی

تجویز اینترفرون به تنهایی به عنوان خط اول درمان در بیماران تالاسمی آلوده به HCV پذیرفته شده است (۱۳). به علت دارا بودن خاصیت همولیتیک ریباویرین، استفاده از آن باعث تشدید آنمی می‌شود. ترکیب مشترک اینترفرون و ریباویرین در این بیماران باید در موارد زیر در نظر گرفته شود:

- ۱- عدم پاسخ به اینترفرون به تنهایی
- ۲- وجود فیبروز قابل توجه در بیوپسی کبد
- ۳- وجود عوارض هپاتیت C
- ۴- مواردی که بیمار در فهرست پیوند مغز استخوان باشد (۵۰).
- ۵- در موارد تحقیقاتی

با توجه به مطالعات انجام شده، درمان اولیه با پگ-اینترفرون در این بیماران، سبب افزایش SVR نسبت به اینترفرون می‌شود (۴۰٪ در مقایسه با ۲۴٪) (۵۱) اضافه کردن



ریباویرین به یگ-اینترفرون سیب افزایش SVR می‌شود (۴۰ تا ۶۰٪)^(۵۲). در چند مطالعه، استفاده از ریباویرین توسط بیمار به خوبی تحمل شده است و تنها باعث حدود ۴۰٪ افزایش در تزریق خون شده است^(۵۳، ۵۴).

در مواردی که ریباویرین برای درمان هیپاتیت C در بیماران تالاسمی شروع می‌شود، بیمار باید تحت کنترل دقیق باشد و تا ۴ هفته اول درمان، هفته‌ای یک بار و بعد از آن هر دو هفته یک بار هموگلوبین وی بررسی شود. در بیماران تالاسمی دچار سیروز جبران نشده، استفاده از اینترفرون، به علت احتمال ایجاد عوارض شدید و نارسایی کبدی، منع مصرف دارد؛ لذا در این موارد پیوند کبد توصیه می‌شود.

بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C به نسبت دیگر بیماران ممکن است پاسخ متفاوتی به اینترفرون بدهند، که از علل آن می‌توان به نیاز مکرر به تزریق خون، نیاز به برداشتن طحال و بار بیش از حد آهن در کبد اشاره کرد^(۵۳). بار بیش از حد آهن (Iron overload) در کبد فرد تالاسمی، باعث کاهش پاسخ به اینترفرون می‌شود. فقدان سیروز، دوره کوتاه بیماری هیپاتیت C، سطوح کم ویروس در خون و عفونت با نوع غیر I، b، عوامنی هستند که بیش‌آگهی درمان را بهتر می‌کنند^(۵۳، ۵۴).

انواع رژیم‌های درمانی در بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

کارشناسان دارویی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، پس از بررسی داروهای موجود برای درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C، تصمیم به استفاده از داروی یگ-اینترفرون گرفتند. قابل ذکر است که انتخاب این دارو بر مبنای تصمیم مقطعی - زمانی و بر اساس مطالعات علمی منتشر شده تا تاریخ شروع پروژه، صورت پذیرفته است. بدیهی است جهت درمان گروه‌های بعدی لازم است دوباره داروی مناسب در مقطع زمانی و با توجه به مصالعات روز انتخاب شود. داروی مورد نیاز برای بیماران در این پروژه کشوری از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تأمین می‌گردد و به طور رایگان در اختیار بیماران قرار داده می‌شود. دوز مصرفی دارو، ادامه دوره درمان (قطع، دوره کامل) و بررسی عوارض مصرفی در هر بار معاینه بیماران ثبت می‌شود.

در صورتی که بیمار سابقه درمان با اینترفرون را ذکر کند، طول دوره درمان بدون نظر گرفتن طبقه‌بندی مذکور در هر دو گروه، ۴۸ هفته است. در بیمار تالاسمی، که ریباویرین جهت درمان هیپاتیت C داده نشده است، مدت درمان در تمامی ژنوتیپ‌ها ۴۸ هفته می‌باشد. اما در صورتی که بتوان ریباویرین را با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه در بیمار تالاسمی



تجویز کرد، در موارد ژنوتیپ ۲ و ۳ که بیمار Naive باشد (تاکنون درمان اینترفرون نگرفته باشد) و در بیوپسی، آسیب کبدی خفیف و جود داشته باشد، مدت درمان ۲۴ هفته و در بقیه موارد مدت درمان ۴۸ هفته است. جدولهای ۵ و ۶، انواع رژیمهای درمانی را در بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C، ارائه می‌کنند.

جدول ۵: انواع رژیمهای درمانی در بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

دارو	نام تجاری	نام علمی	شماره بندی	دوز	نحوه مصرف	مدت زمان مصرف
سولینگتسی	PegASYS®	Peginterferon Alfa-2a (40KD)	Genotype 2 or 3 in Hemophilic Patients with HCV	180 mg	per week (Injection)	24 weeks
			Other Genotypes (Except 2 or 3) in Hemophilic Patients with HCV	180 mg	per week (Injection)	48 weeks
فوس، زیباوبرین	COMPELSE®	Ribavirin	Genotype 2 or 3 in Hemophilic Patients with HCV	800 mg	per day (PO)	24 weeks
			Other Genotypes (Except 2 or 3) in Hemophilic Patients with HCV	800-1000 mg (according to patient's status)	per day (PO)	48 weeks

نحوه مصرف داروهای مورد استفاده در درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

- ۱- آمپول پگ-اینترفرون باید در یخچال نگهداری شود (در دمای °C ۲-۸ و یا °F ۳۶-۴۶)؛ اما نباید منجمد شود.
- ۲- دارو نباید در معرض تابش مستقیم نور خورشید قرار بگیرد.
- ۳- دستها باید قبل و پس از استفاده از دارو شسته شوند.
- ۴- در صورت استفاده از زیباوبرین در بیمار تالاسمی، این دارو باید به دو دوز تقسیم شود و بیمار به شدت تحت نظر قرار گیرد.
- ۵- محل تزریق آمپول روی شکم، ران یا بازو است.
- ۶- تزریق آمپول به صورت زیر پوستی است.
- ۷- مصرف استامینوفن قبل از تزریق از احتمال بروز عوارض می‌کاهد.
- ۸- هر سرنگ و سرسوزن تنها برای یک بار قابل استفاده‌اند. اگر یک دوز فراموش شود، باید هرچه زودتر تزریق گردد؛ ولی اگر نزدیک به زمان تزریق بعدی باشد، دوز



راهنمای کشوری تشخیص، درمان و کنترل

عفونت هپاتیت C

در بیماران تالاسمی ایران

جدول ۶: رژیم درمانی ربتول + پگ-اینترفرون در بیماران تالاسمی مبتلا به هپاتیت C

نام دارو	آمیول پگ-اینترفرون	فرفس ریباویرین	
نام تجاری	PegIntron	Rebetol	
نام علمی	Peginterferon Alfa-2b	Ribavirin	
دوز بر اساس وزن بدن per weight	کمتر از ۴۰ Kg	50 mcg 0.5 ml	800 mg 4 caps
	۴۰-۶۴ Kg	80 mcg 0.5 ml	800 mg 4 caps
	۶۵-۷۵ Kg	100 mcg 0.5 ml	1000 mg 5 caps
	۷۶-۸۵ Kg	120 mcg 0.5 ml	1000 mg 5 caps
	بیش از ۸۵ Kg	150 mcg 0.5 ml	1200 mg 6 caps
	نحوه مصرف	per week (Injection)	per day (PO)
	مدت مصرف	در ژنوتیپ ۲ و ۳ به مدت ۲۴ هفته و در غیر آن به مدت ۴۸ هفته می باشد.	



فراموش شده باید حذف شود و تزریق بعدی با دوز ۲ برابر یا افزایش یافته تزریق نگردد.
۹- مصرف مایعات زیاد غیرکافیینی معنی ندارد؛ مگر اینکه پزشک بیمار را منع کرده باشد.

۱۰- اگر بیمار تالاسمی ریباویرین مصرف کند، به دلیل اثر تراژونیک آن، استفاده از دوز مطلق مطلقاً ضدبارداری در طول مدت درمان و شش ماه پس از قطع آن برای بیماران و همسران آنها توصیه می‌شود.

عوارض جانبی داروهای مورد استفاده در درمان بیماران تالاسمی مبتلا به هیپاتیت C

عوارض جانبی مصرف داروهای پگ-اینترفرون و ریباویرین به طور معمول در بیش از ۸۰٪ بیماران مشاهده می‌شود. به طور کلی می‌توان عوارض داروهای فوق را به صورت زیر تقسیم کرد:

- ◀ شایعترین این عوارض، علائم شبه آنفلوانزا در بیش از ۷۰٪ بیماران، شامل: تب و لرز، دردهای عضلانی و ضعف به همراه اسهال و تهوع است. در ۴۸ ساعت اول پس از تزریق اینترفرون تب شدید است؛ لذا توصیه می‌گردد، نیم ساعت قبل از تزریق یک استامینوفن مصرف شود (۵۷).
- ◀ از شایعترین عوارض غیراختصاصی، راش و خشکی پوست است. هم اینترفرون و هم ریباویرین ممکن است باعث راش شوند. اگر راش در اثر ریباویرین باشد، باید دوز آن کاهش یابد. برای رفع خشکی یا خارش پوست، استفاده از کرمهای مرطوبکننده بدون اسانس به اضافه ضدآفتاب توصیه می‌شود. سایر مشکلات پوستی مثل لیکن پلان، اریتم ندوزا، اریتم مولتی فرم و پلی‌آرتریت ندوزا نیز ممکن است رخ دهند.
- ◀ در برخی از بیماران (حدود ۲۰٪) ریزش و نازک شدن مو حدود سه ماه پس از شروع درمان پیش می‌آید که ۳ تا ۶ ماه پس از قطع درمان رشد موها به حالت طبیعی بازمی‌گردد (۵۸). در این موارد توصیه می‌شود از ماینوکسیدیل موضعی استفاده شود.
- ◀ در افسردگی خفیف، نیازی به تعدیل دوز دارو نیست؛ اما اگر بیمار علائم افسردگی متوسط داشته باشد، مشاوره با روان‌پزشک الزامی است.
- ◀ به وسیله دو مکانیسم همولیز در اثر ریباویرین و مهار مغز استخوان توسط اینترفرون، آنمی همولیتیک در افرادی ایجاد می‌شود که عملکرد کلیوی طبیعی



دارند. آنمی همولیتیک در اثر ریباویرین، وابسته به دوز است؛ اگرچه که مکانیسم قطعی آن هنوز نامشخص می باشد.

◀ در صورتی که هموگلوبین به زیر 8 g/dl افت کند، در صورت طبیعی بودن سطح PLT و WBC، لازم است تنهاریباویرین قطع شود و سپس در فواصل دو هفته یک بار هموگلوبین بررسی شود.

◀ اگر کاهش پلاکت به زیر $50,000$ کاهش پیدا کند یا میزان نوتروفیل بین $700-500$ باشد، علاوه بر قطع ریباویرین، کاهش دوز پگاسیس به میزان 25% نیز توصیه می شود. توجه شود که در این موارد باید پزشک، بیمار را به طور دقیق پیگیری کند.

◀ در 18 تا 20% بیماران، نوتروفیل کاهش پیدا می کند که این امر خطر عفونت را افزایش می دهد. نوتروپنی با Absolute Neutrophil Count شناخته می شود. در درجه (گرید) 1، تعداد نوتروفیل به کمتر از 1500 می رسد. اگر این تعداد به 1000 تا 1500 برسد، درجه 2، بین 500 تا 1000 درجه 3 و در حالت کمتر از 500 درجه 4 می باشد.

◀ اگر میزان نوتروفیل به زیر 500 افت کند، تزریق (Filgrastim) G-CSF با دوز $300 \mu\text{g}$ ، یک تا سه بار در هفته ضرورت دارد. توصیه می گردد در فواصل دو هفته یک بار میزان نوتروفیل بررسی شود و در صورت نیاز مجدداً G-CSF تزریق گردد (59).

◀ اگر آنزیمهای کبدی به تدریج بالا روند، دوز آمپول باید به $135 \mu\text{g}$ در هفته کاهش یابد. در صورت افزایش سطح آنزیمهای کبدی به میزان 10 برابر، لازم است درمان قطع شود.

◀ از عوارض چشمی اینترفرون می توان به بروز مشکلات بینایی اشاره کرد که در این صورت مشاوره چشم پزشکی ضروری است. خونریزی رتینال، نقاط Wool Cotton، کاهش دید رنگی و به ندرت انسداد شریان و ورید رتینال، می توانند رخ دهند. اکثر این مشکلات در نتیجه پیشرفت ملایم تا متوسط رتینوپاتی ایسکمیک است (60-62). در کسانی که سابقه افزایش فشار خون و دیابت ملیتوس دارند، خطر بروز مشکلات بینایی بیشتر است. همچنین چندین مورد از گلوکوما در جریان درمان با اینترفرون گزارش شده است (63). اثرات توکسیک اینترفرون بر عصب بینایی، با تازی دید مشابه آنچه که در نوریت اپتیک دیده می شود، مشخص می گردد؛ بنابراین در صورت بروز هرگونه مشکل بینایی باید به چشم پزشک ارجاع داده شود.

◀ علائم تنفسی به صورت سرفه و تنگی نفس شایع است. حتی ممکن است علت تنگی نفس آنمی باشد که در این صورت اندازه گیری هموگلوبین و عکس قفسه سینه لازم است. به عنوان قانون کلی، در صورت وجود آنمی و عکس قفسه سینه



طبیعی، ابتدا کم کردن دوز داروی ریباویرین و سپس دادن اربتروپویتین پیشنهاد می‌شود. به ندرت نیز ممکن است پنومونی و برونکولیتیت ابلیتران رخ دهد (۵۷).

◀ در افراد دیابتی کنترل FBS توصیه اکید می‌شود. در افرادی که دیابت نوع I دارند، ممکن است بیماری به سمت کتواسیدوز پیشرفت کند. در دیابت نوع II که با رژیم و داروهای خوراکی کنترل می‌شود، ممکن است در طول دوره درمان به انسولین نیاز باشد (۶۴).

◀ به دلیل اثرات تراژونیک ریباویرین، در صورت بروز حاملگی، به مشاوره فوری با پزشک نیاز است. به همه بیماران و همسران آنان توصیه می‌شود، حداقل از ۲ نوع روش ضدبارداری استفاده کنند.

◀ اریتم و تورم در محل تزریق از عوارض دیگر است و در صورتی که دردناک یا به ندرت اولسراتیو و زخمی باشند، توصیه می‌شود محل تزریق تغییر کند.

◀ از شایعترین مشکلات حین درمان، اختلال در هورمونهای تیروئیدی است؛ لذا توصیه می‌شود قبل از شروع درمان و هر ۱۲ هفته در طول درمان آزمایشهای عملکرد تیروئید را انجام دهند. این غربالگری به ویژه در زنان اهمیت بیشتری دارد. کمتر از ۵٪ بیماران علائم بالینی دارند که شامل دردناک بودن غده تیروئید، بیماری هاشیماتو و گریوز می‌شود. در درمان کم‌کاری تیروئید، اگر علائم خیلی خفیف باشند، می‌توان با تجویز دوز کم پروپرانولول، این بیماری را کنترل کرد؛ ولی در صورت پیشرفت علائم بالینی، لازم است دارو قطع و مشاوره اندوکرینولوژی انجام شود (۶۵). در صورت بروز پرکاری تیروئید نیز مشاوره لازم است (۶۶). به دنبال قطع اینترفرون، در برخی موارد نتیجه آزمایشهای تیروئید خودبه‌خود طبیعی می‌شوند؛ اما لزوماً این‌گونه نیست.

◀ سردرد در کمتر از ۲٪ از بیماران که با پگ-اینترفرون و ریباویرین درمان می‌شوند، رخ می‌دهد. به نظر می‌رسد این مورد در اثر مصرف ریباویرین اتفاق می‌افتد. در بسیاری از موارد قطع ریباویرین یا کم کردن دوز آن باعث کاهش یا بهبود سردرد می‌شود (۶۷).

◀ از دیگر عوارض نادر، کاهش شنوایی یا وزوز گوش است. مکانیسم آن نامشخص است، اما ممکن است به اثرات مستقیم توکسیک اینترفرون و تغییرات هماتولوژیک مربوط باشد.



References

1. Alavian SM, Hajjarizadeh B. Hepatitis C in hemophilic patients. *Gasterology*. 2001;8(4):162-6.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):62S-5S.
3. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3):521-6.
4. Kabir A, Alavian SM, Keyvani H. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients infected by different sources and its correlation with clinical and virological parameters: a preliminary study. *Comp Hepatol*. 2006;5:4.
5. Mirmomen S, Alavian S, M. Treatment of HCV Infection in Multitransfused Thalassemic Patients: Does Liver Iron Status Affect the Outcome of Response? *Hepatitis Monthly*. 2005;5(1):11-3.
6. Mirmomen S, Alavian SM, Hajarizadeh B, Kafaei J, Yektaparast B, Zahedi MJ, et al. Epidemiology of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in patients with beta-thalassaemia in Iran: a multicenter study. *Arch Iran Med*. 2006 Oct;9(4):319-23.
7. Mirmomen SH, Alavian SM, Hajarizadeh B. Hepatitis B and C among thalassemic patients in Iran: a multicenteric study. *Govaresh*. 2003;8(43):37.
8. Ansar MM, Kooloobandi A. Prevalence of hepatitis C virus infection in thalassaemia and haemodialysis patients in north Iran-Rasht. *J Viral Hepat*. 2002 Sep;9(5):390-2.
9. Alavian S, M., Kafaei J, Yektaparast B, Hajarizadeh B, Kamali A, Sadri M, et al. The prevalence of Hepatitis B and C among Thalassaemia major patients in Ghazvin [in persian]. *KOWSAR MEDICAL JOURNAL* 2002;4(7):325-19.
10. Alavian S, M, Fallahian F, Bagheri-Lankarani K. The Changing Epidemiology of Viral Hepatitis B in Iran. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2007;16(4):403-6.
11. Mahdavian F, Saremi S, Rafiee M. Prevalence of hepatitis B, C and HIV infection in thalassemic and hemophilic patients of Markazi province in 2004. *Khoon*. 2004;4(5):316-22.
12. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008 Mar 21;57(2):1-24.



13. Mirmomen S, Ebrahimi DN, Malekzadeh R, Zali MR, Alavian SM, Haghpanah B, et al. The efficacy and safety of Peginterferon Alpha-2a (PEGASYS) monotherapy in the treatment of chronic hepatitis C infected subjects with transfusion dependent thalassemia. *Hepatitis Monthly*. 2004;19:65-70.
14. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
15. Robertson B, Myers G, Howard C, Brettin T, Bukh J, Gaschen B, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol*. 1998;143(12):2493-503.
16. Leigh JP, Bowlus CL, Leistikow BN, Schenker M. Costs of hepatitis C. *Arch Intern Med*. 2001 Oct 8;161(18):2231-7.
17. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):887-91.
18. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol*. 2003 Nov;10(6):412-8.
19. Everhart JE, Di Bisceglie AM, Murray LM, Alter HJ, Melpolder JJ, Kuo G, et al. Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Intern Med*. 1990 Apr 1;112(7):544-5.
20. Martinez-Bauer E, Fornis X, Armelles M, Planas R, Sola R, Vergara M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):20-7.
21. Alter MJ. Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):2-4.
22. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):454-60.
23. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, Contant C, Gill J, Ragni M, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood*. 1993 Jan 15;81(2):412-8.
24. Hellard ME, Aitken CK, Hocking JS. Tattooing in prisons--not such a pretty picture. *Am J Infect Control*. 2007 Sep;35(7):477-80.



25. Chopra S, Bisceglie A. Diagnostic approach to hepatitis C virus infection. 2008 [updated 2008 cited 22-10-2008]; Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=heptitis/8251&selectedTitle=2~150&source=search_result.
26. Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF, Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jul;38(1):91-7.
27. Fabrizi F, Lunghi G, Raffaele L, Guarnori I, Bacchini G, Corti M, et al. Serologic survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients: third-generation assays and analysis of costs. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Feb;12(2):298-303.
28. Kurtz JB, Boxall E, Qusir N, Shirley J, Coleman D, Chandler C. The diagnostic significance of an assay for 'total' hepatitis C core antigen. *J Virol Methods*. 2001 Aug;96(2):127-32.
29. Tanaka T, Lau JY, Mizokami M, Orito E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia. *J Hepatol*. 1995 Dec;23(6):742-5.
30. Hofgartner WT, Kant JA, Weck KE. Hepatitis C virus quantitation: optimization of strategies for detecting low-level viremia. *J Clin Microbiol*. 2000 Feb;38(2):888-91.
31. Amini S, Ahmadi Pour MH, Azadmanesh K. The phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates obtained from two Iranian carriers revealed evidence for a new subtype of HCV genotype 3. *Virus Genes*. 2006 Dec;33(3):271-8.
32. Elahi E, Pourmand N, Chaung R, Rofogaran A, Boisver J, Samimi-Rad K, et al. Determination of hepatitis C virus genotype by Pyrosequencing. *J Virol Methods*. 2003 May;109(2):171-6.
33. Hu YW, Balaskas E, Furione M, Yen PH, Kessler G, Scalia V, et al. Comparison and application of a novel genotyping method, semiautomated primer-specific and mispair extension analysis, and four other genotyping assays for detection of hepatitis C virus mixed-genotype infections. *J Clin Microbiol*. 2000 Aug;38(8):2807-13.
34. Khaja MN, Madhavi C, Thippavazzula R, Nafeesa F, Habib AM, Habibullah CM, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection and genotype distribution among general population, blood donors and risk groups. *Infect Genet Evol*. 2006 May;6(3):198-204.
35. Wong DA, Tong LK, Lim W. High prevalence of hepatitis C virus



- genotype 6 among certain risk groups in Hong Kong. *Eur J Epidemiol.* 1998 Jul;14(5):421-6.
36. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis.* 1995 Feb;15(1):41-63.
 37. Cunningham MJ. Update on thalassemia: clinical care and complications. *Pediatr Clin North Am.* 2008 Apr;55(2):447-60, ix.
 38. Mangia A, Ricci GL, Persico M, Minerva N, Carretta V, Bacca D, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a (40 KD) or interferon alpha-2a plus ribavirin and amantadine vs interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2005 May;12(3):292-9.
 39. Research FCfDEa. MEDICATION GUIDE: PEGASYS, (peginterferon alfa-2a). 2008 [updated 2008; cited 23-10-2008]; Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/pegihof101602MG.htm>.
 40. Xie Y, Xu DZ, Lu ZM, Luo KX, Jia JD, Zhao GZ, et al. [The pegasys using and HCV genotype were the independent predictors of the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2004 Aug;12(8):485-8.
 41. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
 42. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26;347(13):975-82.
 43. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Sep;38(3):645-52.
 44. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005 Sep;43(3):425-33.
 45. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus



- ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):97-103.
46. Bisceglie. A. Pegylated interferon in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. 2008 [updated 2008; cited 23-10-2008]; Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=heptitis/16137&selectedTitle=1~9&source=search_result.
47. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology.* 2004 Apr;126(4):1015-23; discussion 947.
48. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2000 Dec 7;343(23):1666-72.
49. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med.* 2000 Dec 7;343(23):1673-80.
50. Angelucci E, Pilo F. Treatment of hepatitis C in patients with thalassemia. *Haematologica.* 2008;93(8):1121.
51. Butensky E, Pakbaz Z, Foote D, Walters M, Vichinsky E, Harmatz P. Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Thalassemia. *Annals New York Academy Of Sciences.* 2005;5(1):290-9.
52. Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. *British Journal of Haematology.* 2005;130:644-6.
53. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, De Virgili S, Balestrieri A, Purcell RH, et al. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet.* 1994 Feb 12;343(8894):388-90.
54. Chemello L, Alberti A, Rose K, Simmonds P. Hepatitis C serotype and response to interferon therapy. *N Engl J Med.* 1994 Jan 13;330(2):143.
55. Magrin S, Craxi A, Fabiano C, Simonetti RG, Fiorentino G, Marino L, et al. Hepatitis C viremia in chronic liver disease: relationship to interferon-alpha or corticosteroid treatment. *Hepatology.* 1994 Feb;19(2):273-9.
56. Pagliaro L, Craxi A, Cammaa C, Tine F, Di Marco V, Lo Iacono O, et al. Interferon-alpha for chronic hepatitis C: an analysis of



- pretreatment clinical predictors of response. *Hepatology*. 1994 Apr;19(4):820-8.
57. Ogata K, Koga T, Yagawa K. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest*. 1994 Aug;106(2):612-3.
58. Tosti A, Misciali C, Bardazzi F, Fanti PA, Varotti C. Telogen effluvium due to recombinant interferon alpha-2b. *Dermatology*. 1992;184(2):124-5.
59. Van Thiel DH, Faruki H, Friedlander L, Fagioli S, Caraceni P, Molloy PJ, et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatology*. 1995 Nov-Dec;42(6):907-12.
60. Kawano T, Shigehira M, Uto H, Nakama T, Kato J, Hayashi K, et al. Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1996 Feb;91(2):309-13.
61. Manesis EK, Moschos M, Brouzas D, Kotsiras J, Petrou C, Theodosiadis G, et al. Neurovisual impairment: a frequent complication of alpha-interferon treatment in chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 1998 May;27(5):1421-7.
62. Kuga K, Hasumura S, Nagamori S, Toda G, Kitahara K. Intraocular hemorrhage developing during interferon therapy. *Intern Med*. 1996 Jan;35(1):15-8.
63. Kwon YS, Choe YH, Chin HS. Development of glaucoma in the course of interferon alpha therapy for chronic hepatitis B. *Yonsei Med J*. 2001 Feb;42(1):134-6.
64. Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006 Mar-Apr;20(2):113-20.
65. Ross D. Diagnosis of and screening for hypothyroidism. 2007 [updated 2007; cited 23-10-2008]; Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=thyroid/9963>.
66. Ross D. Diagnosis of hyperthyroidism. 2007 [updated 2007; cited 23-10-2008]; Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=thyroid/18839>.
67. Brau N, Bini E, Stancic S. Severe migraine headaches are caused by ribavirin but not by interferon alpha-2B in combination therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003.