راهنمای عملی تشخیص، درمان و کنترل

هپاتیت ویروسی C

در بیماران کلیوی، بخشهای همودیالیز و پیوند

مرکز تحقیقات بیماریهای کلیه و مجاری ادرار

مرکز تحقیقات گوارش و کبد بقیة‌الله الاعظم (عج)

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت سلامت

عنوان و نام پدیدآور: راهنمای عملی تشخیص، درمان و کنترل هپاتیت ویروسی C در بیماران کلیوی، بخشهای همودیالیز و پیوند=apractical Guide/مرکز تحقیقات بیماریهای کلیه و مجاری ادراری، مرکز تحقیقات گوارش و کبد بقیةالله‌الاعظم(عج)، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت سلامت.
مشخصات نشر: تهران: آفرنگ، ۱۳۸۶.
مشخصات ظاهری: ۳۶ ص.: جدول.
شابک: 978-600-5060-06-5
وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا.
یادداشت: کتابنامه.
موضوع: هپاتیت ث.
موضوع: هپاتیت ویروسی.
شناسه افزوده: ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. معاونت سلامت.
شناسه افزوده: ایران. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. مرکز تحقیقات بیماریهای کلیه و مجاری ادراری.
رده‌بندی کنگره: ۱۳۸۶ ۲۳ر۲ هـ/RC۸۴۸
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۳۶۲۳
شماره کتابشناسی: ۱۱۶۴۲۷۷

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

ISBN: 978-600-5060-06-5

شابک: ۵-۰۶-۵۰۶۰-۶۰۰-۹۷۸

نام کتاب:	راهنمای عملی تشخیص، درمان و کنترل هپاتیت ویروسی C در بیماران کلیوی، بخشهای همودیالیز و پیوند
ناشر:	نشر آفرنگ
تألیف:	گروه نویسندگان
ویرایش:	مینا میناپور
صفحه‌آرایی:	راحله عقیلی
طرح روی جلد:	بهمن اصغری
لیتوگرافی:	طرح و رنگ
چاپ:	سپه
صحافی:	دانشور
نوبت چاپ:	چهارم - تابستان ۸۸ (اول، زمستان ۸۶ - ۵۰۰۰ نسخه؛ دوم، پاییز ۸۷ - ۱۰۰۰ نسخه؛ سوم، پاییز ۸۷ - ۱۰۰۰ نسخه)
تیراژ:	۱۰۰۰ نسخه

نشر آفرنگ
تهران، میدان انقلاب، ابتدای خیابان آزادی، خیابان جمالزاده جنوبی، کوچه وزیری، شماره ۱۹
تلفن: ۳۷ ۹۹ ۵۶ ۶۶-۱۲ ۹۹ ۵۶ ۶۶
www.afrangpub.com

گردآوری و تألیف:

دکتر سیدمحمدمهدی حسینی مقدم، دکتر سید مؤید علویان

با همکاری و بازبینی:

دکتر محمدجواد احسانی
دکتر حسن ارگانی
دکتر مینا اشرفی جو
دکتر حسین اصل سلیمانی
دکتر زهره امین‌زاده
دکتر شیرین افهمی
دکتر کامران باقری لنکرانی
دکتر فاطمه پوررضا قلی
دکتر مهرنوش جهان بین
دکتر حسین حاتمی
دکتر فرامرز درخشان
دکتر محبوبه حاج عبدالباقی
دکتر عفت رزاقی
دکتر ابراهیم دریانی
دکتر سودبخش
دکتر محمدرضا رزاقی
دکتر شروین شکوهی
دکتر مریم شفیعی ثابت
دکتر معصومه عالی مقدم
دکتر حسن طاهری
دکتر افشین علیزاده بخت وری
دکتر کیانوش فلک نازی
دکتر علی کرمی
دکتر حمید کلانتری
دکتر عبدالحسین کیوانی
دکتر محمدمهدی گویا
دکتر شاهین مرآت
دکتر داوود منصوری
دکتر میترا مهدوی مزده
دکتر امیرحسین میلادی پور
دکتر نصیر طوسی
دکتر شهرام نوروزی
دکتر پرویز وحدانی
دکتر الهام ایرانپور
دکتر هدیه زمینی

مقدمه

با توجه به افزایش قابل توجه تعداد بیماران همودیالیزی، اهمیت کنترل انتقال عفونت و حفظ کیفیت مطلوب زندگی در این بیماران بسیار حائز اهمیت است. آلودگی به ویروس هپاتیت C، شیوع قابل ملاحظه‌ای در بخشها و مراکز همودیالیز دارد .در ایران، تعداد بیماران همودیالیزی در سال ۱۳۷۸، ۷۰۶۰ نفر بوده که در مهر ماه سال ۱۳۸۵، به ۱۳۰۵۵ نفر رسیده است. با اینکه تعداد افراد دیالیزی در این ۷ سال افزایش یافته است، ولی درصد مبتلایان به هپاتیت C در بیماران همودیالیزی در سال ۱۳۸۵ از ۱۴/۴٪ به ۴/۱۵٪ رسیده است. این کاهش نشان‌دهنده تلاش همه جانبه مسئولان، پزشکان و پرستاران و احتمالاً افزایش آگاهی بیماران است[۱].

هپاتیت C، شایعترین بیماری کبدی در بیماران همودیالیزی است. ۱۷۰ تا ۲۰۰ میلیون نفر در جهان به این ویروس آلوده‌اند[۲]. ازسوی دیگر بیماری مزمن کبدی (و در رأس آن هپاتیت C) یکی از علل مهم مرگ ومیر در بیماران پیوند کلیه است (۸ تا ۲۸٪)[۳-۷]. ۵۵ تا ۸۵٪ افراد مبتلا به عفونت حاد HCV، به عفونت مزمن این ویروس نیز دچار می‌شوند، به طوری که در عرض ۲۰ تا ۲۵ سال، ۵ تا ۲۰٪ این افراد به سیروز مبتلا می‌شوند و بیماران مبتلا به سیروز ناشی از HCV، در ۳۰٪ موارد طی ۱۰ سال، به نارسایی کبدی مرحله نهایی (End stage) مبتلا خواهند شد. در ۱۵ تا ۴۵٪ موارد، عفونت حاد HCV خودبه‌خود بهبود می‌یابد. سیروز، معمولاً پس از گذشت دو دهه در افراد مبتلا به عفونت پایدار HCV، به خصوص در افراد سالخورده، مردان، کسانی که بیش از ۵۰ گرم الکل در روز می‌نوشند، افراد چاق و در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HIV رخ می‌دهد.

میزان شیوع هپاتیت C در بیماران پیوند کلیه، ۲/۶ تا ۶٪ در نقاط مختلف جهان ذکر شده است[۸-۹]. رابطه مشخصی بین عفونت HCV و بیماریهای کلیوی وجود دارد. هپاتیت C با بیماریهای کلیوی نظیر کرایوگلوبولینمی، (MPGN) Memberanoproliferative glomerulonephritis[۱۰] و نیز ندرتاً با (RPGN) Rapidly Progressive Glomerulonephritis همراه می‌شود [۱۱-۱۲]، همچنین بیماران کلیوی، به دلیل تزریق فرآورده‌های خونی، در جریان همودیالیز و ندرتاً هنگام پیوند کلیه در معرض عفونت با HCV قرار دارند.

نگاهی کلی به وضعیت آلودگی به هپاتیت ویروسی C در بیماران همودیالیز در ایران

در مطالعه‌ای که به طور خوشه‌ای نمونه‌گیری از بیماران همودیالیزی را در سطح کشور انجام داده بود، از میان ۱۱۱ نفر، ۱۳/۲٪ به ویروس HCV آلوده بودند. این مطالعه با استفاده از روش ELISA (نسل سوم) و RIBA (نسل دوم) انجام شد و نشان داد که طول مدت همودیالیز، افزایش دفعات همودیالیز در طول هفته، سابقه تزریق خون و پیوند کلیه ارتباط معنی‌داری با این آلودگی دارند[۱۳]. در مطالعه‌ای در استان گیلان، در ۲۹۸ بیمار در ۷ مرکز همودیالیز، فراوانی آلودگی به ویروس HCV، ۲۴/۸٪ (دامنه: ۹ تا ۴۰٪) بیان شد که طول مدت همودیالیز وسابقه پس‌زدن پیوند کلیه، ارتباط قابل ملاحظه‌ای با این آلودگی داشت[۱۴]. مطالعه دیگری نیز نشان داد که سابقه بیش از دو بار تغییر دستگاه همودیالیز و نیز سابقه بیش از ۲۰ سال همودیالیز ارتباط معنی‌داری با آلودگی به HCV را در مطالعات دیگری نشان دادند[۱۵-۱۶]. در دو بررسی در شهر اهواز نشان داده شد که در این منطقه، سابقه همودیالیز، عامل خطر مهمی در آلودگی به ویروس HCV است[۱۵-۱۶]. در مطالعه‌ای در شهر تبریز از میان ۳۲۴ بیمار همودیالیزی، ۲۰/۴٪ افراد، Anti-HCV Seropositive بودند[۱۸]. در بررسی دیگری در سطح شهر تهران نیز از ۵۹۳ بیمار در ۱۲ مرکز همودیالیزی که به طور تصادفی انتخاب شده بودند، ۱۰/۱٪ افراد Anti-HCV Seropositive بودند[۱۹] که ۴۸/۶٪ آنها با روش RT-PCR، دارای HCV-RNA قابل شناسایی بودند.

در مطالعه دیگری که در شهر تهران انجام گرفته بود، ۴/۵٪ بیماران پیوند کلیه، مبتلا به HCV بودند[۲۰]. در این بررسی، در ۵۴۸ نفر از بیماران همودیالیزی شهر تهران، فراوانی Anti-HCV، ۱۹/۶٪ اعلام شد.

مجموعه حاضر با هدف ایجاد هماهنگی و ارائه خدمات بهتر به بیماران تهیه شده است و امیدواریم که در کاهش بار این بیماری مفید واقع شود.

اپیدمیولوژی

شیوع HCV در افرادی نظیر معتادان تزریقی و بیماران هموفیلی قابل ملاحظه است،

شیوع این بیماری در افرادی که قبل از سال ۱۹۹۲ خون دریافت کرده‌اند حدود ۱۰٪ و در سایر افراد، نظیر همسران افراد آلوده به HCV یا پرسنل بهداشتی که تماس اتفاقی با سوزن آلوده داشته‌اند، حدود ۲٪ تا ۵٪ گزارش شده است. کلیه بیمارانی که قبل از سال ۱۹۸۷ فرآورده‌های خونی دریافت کرده‌اند و بیماران معتاد تزریقی باید از نظر ابتلا به این ویروس بررسی شوند. در کشورهای مختلف جهان، شیوع آلودگی به ویروس در بیماران همودیالیز ۴ تا ۵۹٪ است. با اخذ شرح حال و پرسش مناسب از بیمار، در ۹۰٪ موارد می‌توان عوامل خطر انتقال را تعیین کرد[۲۱].

راه انتقال این ویروس از طریق جنسی نامشخص و غیر محتمل است، ولی در مواردی که فرد شرکای جنسی متعدد دارد، احتمال انتقال ویروس از راه جنسی افزایش می‌یابد. در تماسهای داخل خانه، امکان انتقال، بیشتر در مواردی مانند استفاده از ریش‌تراش مشترک یا استفاده از مسواک مشترک که احتمال مواجهه با خون وجود دارد، افزایش می‌یابد. در فردی که یک شریک جنسی دارد، حتی توصیه جدی مبنی بر استفاده از کاندوم نیز به طور قطعی مطرح نشده است. ویروس HCV از طریق وسایل آشپزخانه، ملحفه، حوله یا در آغوش گرفتن انتقال نمی‌یابد. اقداماتی مانند سوراخ کردن گوش در دختران در مراکز دارای پروانه بهداشتی با خطر انتقال HCV همراه نیست، ولی خالکوبی و مواردی نظیر آن بر امکان انتقال ویروس می‌افزاید[۲۲]. بیماران همودیالیز، بیماران دارای نقص سیستم ایمنی (مانند عفونت HIV) و همه افراد عادی جامعه که به طور اتفاقی متوجه سطح غیرطبیعی AST یا ALT در آزمونهای کبدی خود می‌شوند، باید از نظر HCV بررسی شوند.

در بیماران همودیالیز احتمال آلودگی به ویروس هپاتیت C به شدت به تعداد دفعات تزریق خون و فرآورده‌های خونی وابسته است[۲۳] که خوشبختانه با مصرف اریتروپوئتین نوترکیب احتمال انتقال ویروس به این بیماران کاهش یافته است، اما هنوز احتمال انتقال ویروس به بیماران همودیالیزی در گستره جهانی ۱/۴٪ در سال است. مطالعات متعددی امکان انتقال مستقیم ویروس از بیمار به بیمار و از پرسنل به بیمار را در بخشهای همودیالیز نشان داده‌اند[۲۸-۲۴]. در بعضی مطالعات راه انتقال از طریق استفاده از دستگاه مشترک را منتفی دانسته‌اند[۲۹] و در برخی دیگر انتقال ویروس از طریق ماشین دیالیز را ممکن شمرده‌اند[۳۰] اما به طور کلی در حال حاضر جداسازی بیماران مبتلا به هپاتیت C

توصیه نمی‌شود.

علی‌رغم تلاشهای متعدد جهت تولید واکسن در زمینه پروفیلاکسی قبل و بعد از تماس، هنوز واکسن خاصی برای HCV تولید نشده است؛ لذا رعایت احتیاطات استاندارد در بخشهای همودیالیز جهت پیشگیری از انتقال، نقش حساس و ویژه‌ای دارد. پرسنل بیمارستانی، هنگام تماس با بیمار همودیالیزی آلوده به ویروس هپاتیت C، باید از دستکش و ماسک صورت استفاده کنند. استفاده از دستکش و تعویض آن در زمان مقتضی و نیز استفاده از گان مقاوم به آب و استریل کردن وسایل، تجهیزات و سطوح محیطی پس از هر نوبت دیالیز باید در هر بیمار به طور جداگانه انجام پذیرد و تا حد امکان باید از استفاده مشترک وسایل و تجهیزات اجتناب کرد [۳۱].

امروزه در بسیاری از مراکز بین‌المللی در مکان جداگانه‌ای (نه الزاماً اتاق جداگانه) و از دستگاه جدا برای دیالیز بیماران آلوده به HCV استفاده می‌کنند که در بعضی مطالعات نشان داده شده است که این اقدام احتمال انتشار عفونت HCV را کاهش می‌دهد[۳۲]. به نظر می‌رسد بهتر است هر سه ماه وضعیت HCV-Ab و هر سال سطح HCV-RNA بیماران همودیالیز کنترل شود. کنترل HCV-Ab در بیماران جدید همودیالیزی الزامی است که البته انجام این کار، کاملاً وابسته به امکانات اقتصادی مراکز مختلف است.

ویروس هپاتیت C

ویروس هپاتیت C یک ویروس RNA از خانواده Flaviviridae است که در سال ۱۹۸۹ در ایالات متحده آمریکا کشف شد. ویروس هپاتیت C که از راه غیرروده‌ای انتقال می‌یابد، حدود ۶۰-۴۰ nm قطر دارد و دارای RNA تک‌رشته‌ای است که شامل ۹۴۰۰ نوکلئوتید و دارای یک پوشش لیپیدی می‌باشد. پلی‌پروتئین HCV، به دو گلیکوپروتئین E2 و E1 پروتئین نوکلئوکپسید (Core-C) و چند پروتئین غیرساختاری (NS5تا NS2) می‌شکند. N ترمینال ژنوم، ویروس نوکلئوکپسید 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 ثابت است و روشهای سرولوژیک که محصولات این ژنها را شناسایی می‌کنند، از حساسیت بالایی برخوردارند. قسمتهای E2/NS1، NS5 و E1 بسیار متغیرند و روشهای سرولوژیک که محصولات این ژنها را شناسایی می‌کنند، بیشتر برای شناسایی زیرگونه‌های HCV به کار می‌روند[۳۴-۳۳].

تشخیص هپاتیت C

آزمایشهای سرولوژی و ویرولوژی

آزمونهای تشخیصی برای شناسایی آنتی‌بادی ضد HCV

دو آزمایش ELISA (Enzyme linked Immuno Sorbant Assay) و RIBA (Recombinant Immuno Blot Assay) برای شناسایی آنتی‌بادی ضد HCV به کار می‌رود. در روش اول از یک Plate و در روش دوم از یک نوار (strip) برای شناسایی آنتی‌بادی استفاده می‌شود. هر دو آزمون تشخیصی، وجود آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده (non-neutralizing) ضدویروس HCV را نشان می‌دهند. در شرایط بالینی معمولاً برای غربالگری بیماران همودیالیز از آزمون Anti-HCV ELISA استفاده می‌شود[۳۵]. سپس به منظور تأیید تشخیص آزمون HCV-RNA انجام می‌گردد. منفی‌بودن آزمایش Anti-HCV در بیماران مبتلا به بیماریهای کلیوی، هیچ گاه عفونت HCV را رد نمی‌کند. این امر به خصوص در بیماران با سرکوب ایمنی نظیر بیماران همودیالیزی و بیماران پیوند عضو یا اصولاً در شرایط عفونت حاد HCV صادق است. در طول یک هفته اول عفونت، که آزمون Anti-HCV هنوز مثبت نشده است (به طور میانگین آزمون Anti-HCV معمولاً در عرض ۸ هفته بعد از آلودگی به ویروس مثبت می‌شود)، انجام آزمایش HCV-RNA جهت اثبات عفونت کمک‌کننده خواهد بود. بیماران با شک به عفونت HCV که قادر به تولید آنتی‌بادی کافی نیستند (نظیر بیماران پیوند) یا بیمارانی که آنتی‌بادی از دست می‌دهند (مانند بیماران همودیالیزی)، برای تشخیص عفونت HCV و نیز اثبات آن، نیازمند آزمایش PCR برای HCV-RNA هستند. امروزه از آزمون ELISA نسل سوم، به عنوان کارآمدترین آزمون در غربالگری بیماران

همودیالیز استفاده می‌شود[۳۶].

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

HCVcAg: امروزه از آنتی‌بادی منوکلونال برای شناسایی آنتی‌ژن مرکزی (core antigen) ویروس هپاتیت C استفاده می‌شود. در برخی از کشورها از آزمایشهای سرولوژیک برای شناسایی HCVcAg آزاد (free) در سرم استفاده می‌گردد و در پاره‌ای مناطق دنیا از آزمون HCVcAg کلی (total)، یعنی مجموع HCVcAg متصل‌شده به آنتی‌بادی و نیز HCVcAg آزاد استفاده می‌شود[۳۷]. این آزمونها سه مزیت دارند [۳۸]: اولاً تا حدودی سطح سرمی این آنتی‌ژن، نشان‌دهنده سطح ویرمی است و از سوی دیگر در فاصله زمانی که فرد به ویروس آلوده شده، ولی هنوز آنتی بادی ایجاد نشده است، قابل استفاده‌اند و بالاخره آزمایشهای آنتی‌ژنیک نیاز به احتیاطات زیادی که در نگهداری و حمل نمونه‌ها برای آزمایش HCV-RNA گفته شد، ندارند. اگرچه به نظر می‌رسد در آینده استفاده از آزمایشهای تشخیصی HCVcAg جایگاه مناسبی در فرآیند تشخیص هپاتیت C داشته باشند، از این آزمایشها هنوز در ایران استفاده نمی‌شود.

آزمونهای شناسایی HCV-RNA

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

PCR به این سوال پاسخ داده می شود که آیا HCV-RNA وجود دارد یا خیر؟ هر چند تاکنون این آزمایش (PCR کیفی) به عنوان حساسترین آزمون در تشخیص هپاتیت C معرفی شده است، ولی به دلیل وجود موارد مثبت کاذب و منفی کاذب و نیز هزینه زیاد، از آن برای غربالگری (Screening) استفاده نمی‌شود.

آزمونهای کمّی 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 ml از سرم است، در صورتی که در روش bDNA باید حداقل دویست هزار RNA genome equivalents در هر ml وجود داشته باشد. بنابراین در میان انواع PCR کمّی، آزمایش RT-PCR حساستر از bDNA است. البته آزمون bDNA به صورت خودکار و ساده‌تر از RT-PCR است. آزمایشهای کمّی PCR باید تنها در دو مورد استفاده شوند:

۱- ارزیابی قبل از درمان (Pretreatment evaluation)

۲- ارزیابی پاسخ به درمان

متأسفانه برای آزمایشهای کمّی PCR، استاندارد واحد جهانی وجود ندارد و حساسیت روشهای آن در آزمایشگاههای مختلف متغیر است[۳۹].

آزمایش کیفی PCR

آزمایش کمّی PCR برای بخش HCV-RNA، به اندازه آزمایش کیفی آن حساس نیست و بسیاری از صاحب‌نظران ترجیح می‌دهند که برای تأیید تشخیص، از آزمون کیفی PCR استفاده کنند[۴۰].

این آزمون با تکنیکهای Amplification، نظیر PCR یا TMA (Amplification Transcription mediated) انجام می‌شود[۴۱]. FDA، دو آزمون کیفی PCR را جهت HCV-RNA تأیید کرده است:

۱- Amplicor hepatitis C virus test, version 2.0

۲- Cobas Amplicor hepatitis C virus test, version 2.0 (Roche molecular systems , Branchburg, NJ)

چنانچه سطح ویروس در خون در حد ۵۰ Iu/ml یا بیشتر باشد، نتیجه این دو آزمون

مثبت می‌شود.

روش سوم که یک روش TMA است، آزمون (Bayer Diagnostics, Tarrytown, Ny) Versant HCV Qualitative Assay نام دارد که در صورت وجود ویروس به میزان IU/ml ۹۶، پاسخ این آزمون مثبت می‌شود [۴۲].

آزمایشهای کمّی PCR

جدول ۱ نشان دهنده انواع مختلف آزمونهای HCV-RNA مورد استفاده می باشد. آزمایشهای کمّی PCR به منظور پیشگویی احتمال پاسخ به درمان و پایش پاسخ به درمان مناسبند و باید به صورت IU/lit بیان شوند تا داده‌ها استاندارد گردند[۴۳]. این نکته حائز اهمیت است که اگر در ابتدای درمان از روش کمّی PCR استفاده شده است، برای پایش پاسخ به درمان نیز از همان روش استفاده شود. از جدول ۱ تنها آزمایش Verant version 3.0، توسط FDA تأیید شده است. در این جدول آزمونهای کمّی PCR را مشاهده می‌کنید [۲۱].

جدول ۱: راهنمای ارزیابی کمّی HCV-RNA در سرم

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

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

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

موارد منفی کاذب آزمون PCR

با استفاده از روش PCR، ممکن است تا ۴۰٪ موارد منفی کاذب آزمون HCV-RNA، به دلیل حمل و نگهداری نادرست نمونه‌های سرمی ایجاد شده باشد[۴۴]. خون کامل (whole blood) که با ضدانعقادهایی نظیر EDTA یا مخلوط CPDA-1 و EDTA نگهداری می‌شود، ممکن است در دمای اتاق (حداکثر ۲۵ درجه سانتیگراد) نگه داشته شود. در این شرایط حتی تا ۵ روز، سطح سرمی HCV-RNA افت نخواهد کرد[۴۵].

موارد دارای anti-HCV مثبت و گزارش منفی HCV-RNA[۴۶-۴۸]

نتیجه مثبت آزمایش anti-HCV به هیچ روی نشان‌دهنده آلودگی با ویروس HCV نیست. به عنوان مثال آزمایش HCV-RNA تنها در ۵۲ تا ۹۲٪ بیماران همودیالیزی که گزارش مثبت anti-HCV دارند، مثبت گزارش می‌شود. البته گزارشهایی نیز وجود دارند که در آنها مثبت بودن anti-HCV IgM نشان‌دهنده رپلیکاسیون ویروس است. ویروس HCV ممکن است در سایر نقاط بدن مانند کبد یا سلولهای تک‌هسته‌ای خون محیطی وجود داشته باشد، ولی در سرم موجود نباشد؛ لذا آزمایش سرمی HCV-RNA مثبت گزارش نشود. از سوی دیگر ممکن است ویرمی ویروس HCV، مقطعی و گذرا (intermittent) باشد؛ لذا در زمان انجام آزمایش، HCV-RNA منفی گزارش می‌شود. در یک مطالعه در بیماران همودیالیزی آلوده به ویروس HCV، ۳۵٪ موارد الگوی مواج (Fluctuating pattern) را در ویرمی نشان دادند. همچنین این امکان وجود دارد که میزان ویرمی محدود (low level viremia) یا کمتر از آستانه تشخیصی آزمایش

HCV-RNA باشد. در مواردی نیز ممکن است نتیجه آزمایش anti-HCV فرد پس از بهبودی و از بین‌رفتن ویروس، کماکان مثبت باشد. در بعضی موارد احتمال دارد بیمار به دلیل دریافت خون و انتقال آنتی‌بادی، گزارش مثبت anti-HCV را تجربه کند، ولی چنانچه آلودگی ویروس رخ نداده باشد، این نتیجه ظرف چند هفته منفی خواهد شد. به طور کلی آزمایش تشخیصی ELISA غیراختصاصی است و ممکن است در موارد ابتلا به سایر ویروسها نظیر آنفلوانزا نیز مثبت گزارش شود. در نهایت توصیه می‌شود گزارش مثبت anti-HCV، به عنوان آلوده‌بودن بیمار همودیالیزی تلقی شود، مگر در موارد مثبت کاذب. برای به خاطر سپردن این موارد کلمه LIPTON را به خاطر بسپارید:

L: Low level viremia
I : Intermittent viremia
P: Past infection
T: Transfusion
O: Other sites (Not blood stream) like mononuclear peripheral blood cells
N: Non specific reaction

موارد دارای anti-HCV منفی و گزارش مثبت HCV-RNA[9]

هر چند در ۹۰٪ موارد آلودگی افراد با ایمنی طبیعی منجر به گزارش مثبت anti-HCV می‌شود، ولی احتمالات زیر نیز وجود دارد:

۱- عدم کفایت آزمایش anti-HCV به دلیل سطح کم ویرمی ویروس HCV یا استفاده از آنتی‌ژن خاصی در آزمون ELISA که قادر به شناسایی آنتی‌بادی ضدویروس HCV در همه ژنوتیپ‌ها نباشد.

۲- برخلاف HCV-RNA، آنتی‌بادی‌های ضدویروس HCV ممکن است پس از باقی‌ماندن در سرم در یک دوره معین، از سرم پاک شوند.

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

۴- ممکن است نقص ایمنی ناشی از بیماریهایی مانند نارسایی کلیه و همودیالیز و پاره‌ای از داروها یا شرایط خاص، منجر به گزارش منفی anti-HCV شوند. مثلاً در دو مطالعه نشان داده شد که ۸۳٪ بیماران همودیالیزی که HCV-RNA مثبت

دارند، از نظر anti-HCV نیز مثبت خواهند بود و از سوی دیگر ۵/۲ تا ۱۲/۸٪ بیماران همودیالیزی که نتیجه آزمایش anti-HCV آنها با روشهای ELISA نسل اول و دوم منفی است، گزارش مثبت HCV-RNA خواهند داشت. در گزارش جالبی از عربستان سعودی، در ۲۸٪ بیماران همودیالیزی که گزارش منفی anti-HCV را با استفاده از نسل سوم ELISA داشتند، HCV-RNA مثبت گزارش شده بود.

در گزارش دیگری در بیماران پیوند عضو که HCV-RNA مثبت داشتند، نتیجه آزمایش anti-HCV با استفاده از آزمایشهای ELISA نسل اول و دوم و RIBA به ترتیب ۳۵٪، ۷۰٪ و ۵۲٪، مثبت گزارش شده بود.

در فرآیند همودیالیز، فیلترهای استفاده‌شده برای تصفیه خون، قادر به حذف یا کاهش سطح سرمی آنتی بادی ضد HCV هستند و از سوی دیگر تولید آنتی‌بادی نیز در این بیماران کاهش می‌یابد که خود منجر به منفی‌شدن گزارش آزمون آنتی‌بادی ضد HCV می‌شود.

به علاوه ذکر این نکته حائز اهمیت است که ویروس HCV ممکن است در سلولهای تک‌هسته‌ای خون محیطی ذخیره شود (و این سلولها به عنوان مخزن ویروس عمل نمایند)، ولی هر دو آزمون anti HCV و HCV RNA منفی گزارش شوند.

برای به خاطر سپردن این موارد کلمه WIND را به خاطر بسپارید:

W: window period
I :Immuno suppression (disease or pharmacologic)
N : Not sensitive test
D: Disappearance of Ab vs. HCV RNA

تعیین ژنوتیپ(۵۵-۵۰)

امروزه ۶ نوع ژنوتیپ ماژور و بیش از ۱۵۰ ساب‌تایپ از ویروس شناسایی شده‌اند. هرچند 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 نیتروسلولز که توسط پروبهای الیگونوکلئوئیدی 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 ۴-۱٪ موارد ژنوتیپ‌های مختلط گزارش می‌کنند.

در ایران، ژنوتیپ‌های 1a و 3a شایعترین ژنوتیپ‌ها در بیماران همودیالیزی شهر تهران هستند. علی‌رغم سایر بیماران مبتلا به هپاتیت C در سطح کشور، ژنوتیپ 4 دارای فراوانی قابل ملاحظه‌ای در بیماران همودیالیزی است[۱۵]. انجام آزمون anti-HCV در کلیه بیمارانی که مشکوک به عفونت HCV هستند، ضروری است.

توصیه می‌شود آزمون HCV-RNA برای این موارد انجام شود:

الف) بیماران با آزمون Anti-HCV مثبت

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

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

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

آزمایشهای غیراختصاصی

میزان افزایش آنزیمهای کبدی، ارتباطی با فعالیت هیستولوژیک و بالینی بیماری ندارد[۵۶].

انجام سونوگرافی داپلکس شکم به تشخیص هیپرتانسیون پورت، کارسینوم هپاتوسلولر یا آسیت کمک می‌کند. در تعیین مایع آسیت و نیز توده کبدی، CTاسکن شکم از حساسیت بیشتری برخوردار است.

در بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن فعال که پیوند کلیه انجام داده است، مارکرهای فونکسیون کبد مثل PT، آلبومین سرم و نیز شمارش پلاکت در تخمین پیشرفت بیماری کبدی دقیقتر از آنزیمهای کبدی هستند.

بیوپسی کبد(۶۴-۵۷)

بسیاری از صاحب‌نظران معتقدند بهتر است نمونه‌برداری از کبد قبل از شروع درمان ضدویروسی انجام شود. بیوپسی کبد قبل از پیوند کلیه، موجب تخمین دقیقتر شدت بیماری کبدی و تعیین پیش‌آگهی آن می‌شود.

مطابق جدول ۲، نمره‌دهی بافت‌شناسی کبد به دو روش Metavir و Ishak انجام می‌شود. امروزه ارزش انجام بیوپسی کبد در بیماران دچار هپاتیت C به علت احتمال خطاها و خطرات نمونه‌گیری تا حدودی زیر سوال رفته است.

جدول ۲: نمره‌دهی بافت‌شناسی کبد به دو روش Metavir و Ishak

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

سیستم نمره‌دهی بافت‌شناسی کبد[۵۷]

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 صاحب‌نظران معتقدند که در بیماران با ژنوتیپ ۱، بیوپسی کبد انجام شود، اما به دلیل افزایش احتمال پاسخ به درمان در بیماران ژنوتیپ ۲ و ۳ در این دسته از بیماران بیوپسی کبد، توصیه نمی‌شود؛ 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 نشان‌دهنده سیروز پیشرفته، معمولاً انجام بیوپسی کبد پرخطرتر است و اطلاعات اندکی نیز به دانسته‌های بالینی ما می‌افزاید؛ لذا:

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

۲- بیوپسی کبد ممکن است جهت تعیین پیش‌آگهی بیماری، اطلاعات مهمی را

حاصل کند. این روش تنها وسیله‌ای است که شدت آسیب ناشی از عفونت HCV را در کبد تعیین می‌کند.

غربالگری بیماری هپاتیت C در بیماران کلیوی[۶۵]

۱- افرادی که حتی یک بار مورد همودیالیز قرار گرفته‌اند.

۲- افرادی که درجاتی از اختلال عملکرد کلیه را دارند، ولی تاکنون همودیالیز نشده‌اند؛ در شرایط زیر HCV testing در آنها توصیه می‌شود (با روش ELISA):

- افرادی که از مواد مخدر تزریقی استفاده کرده‌اند (حتی یک مورد تزریق).
- افرادی که در معرض خطر بالای عفونت HCV هستند، نظیر:

الف- افراد مبتلا به HIV.

ب- بیماران مبتلا به هموفیلی که قبل از سال ۱۹۸۷ فاکتور انعقادی دریافت کرده‌اند.

ج- افرادی که در آنها سطح آمینوترانسفرازها بدون علت مشخصی بالا است.

د- افرادی که از فردی خون دریافت کرده‌اند که بعداً مشخص شده مبتلا به HCV است.

ه- افرادی که قبل از سال ۱۹۹۲ خون یا فرآورده‌های خونی دریافت کرده‌اند.

و- افرادی که قبل از سال ۱۹۹۲ تحت پیوند عضو قرار گرفته‌اند.

ز- بیماران کلیوی از نوع گلومرولونفریت یا پروتئینوری بدون علت مشخص.

۳- کودکانی که مادران آنها مبتلا به HCV می‌باشند.

۴- پرسنل بهداشتی پس از فرو رفتن سوزن آلوده یا تماس مخاطی با خون فرد آلوده

۵- شرکای جنسی فعلی بیماران مبتلا به HCV (گرچه خطر ریسک انتقال هپاتیت C از طریق تماس جنسی پایین است، نتیجه منفی آزمایش هپاتیت C موجب اطمینان خاطر شریک جنسی بیمار خواهد شد.)

افراد مبتلا به عفونت HCV باید تحت مشاوره عملی زیر قرار گیرند[۶۵]:

۱- به آنها آگاهی داده شود که از استفاده مشترک از مسواک و لوازم اصلاح صورت اجتناب کنند و از زخمهای خونریزی‌دهنده مراقبت نمایند.

۲- به آنها آگاهی داده شود که از تزریق داروهای غیرقانونی پرهیز نمایند و برای تزریق

دارو از استفاده مجدد از یک سرنگ یا استفاده مشترک از سرنگ، سوزن و پنبه الکل اجتناب کنند. محل تزریق را با پنبه‌الکل جدید تمیز کنند و سوزن و سرنگ را بعد از استفاده با احتیاط دور بیندازند.

۳- به آنها آگاهی داده شود که خطر انتقال این عفونت از طریق تماس جنسی کم است.

درمان

نکاتی که باید قبل از شروع درمان مدنظر قرار گیرند:

در بیماران همودیالیز، ایجاد آنتی‌بادی در زمان آلودگی جدید به ویروس HCV کمتر از افراد عادی جامعه است. سطح آنتی‌بادی در بیماران با آلودگی قبلی و پایدار به ویروس HCV، در طول زمان به طور مداوم کاهش می‌یابد. به خصوص در مواردی که برای شناسایی آنتی‌بادی از نسل اول ELISA استفاده شود، احتمال شناسایی بیمار همودیالیزی آلوده به HCV بسیار پایین‌تر خواهد بود. نقص ایمنی هومورال در بیماران همودیالیزی، موجب منفی شدن کاذب Anti HCV می‌شود. به همین دلیل منفی بودن تست Anti-HCV در بیماران همودیالیزی، به هیچ روی تشخیص هپاتیت C را به طور قطعی منتفی نمی‌کند. توانایی شناسایی آنتی‌بادی با آزمونهای ELISA نسل دوم و سوم افزایش یافته است. برای هر بیمار با آزمون ELISA مثبت، بهتر است آزمون HCV-RNA (ترجیحاً PCR) و تعیین ژنوتیپ ویروس نیز انجام شود.

اهداف درمان در عفونت HCV، شامل جلوگیری از بروز عوارض و ریشه‌کنی ویروس است. پاسخ SVR (sustained virologic response) به معنی منفی‌شدن آزمایش HCV-RNA در پایان درمان و شش ماه بعد است. کسانی که ۱۲ هفته پس از شروع درمان سطح HCV-RNA - viral load در خون آنها بیش از ۲Log افت می‌کند (Early virologic response یا EVR) بیشتر احتمال پاسخ SVR دارند. آزمون HCV-RNA منفی در انتهای درمان به نام ETR (End of Treatment Response) نامیده می‌شود. بیمارانی که آزمایش HCV-RNA آنها منفی و سپس مثبت می‌شود، به عنوان عود و بیمارانی که نتیجه آزمایش HCV-RNA کمّی آنها، علی‌رغم درمان بدون تغییر باقی می‌ماند، به عنوان Non Responder در نظر گرفته می‌شوند. بیمارانی که پاسخ

EVR دارند، ولی هرگز HCV-RNA آنها به سطح غیرقابل شناسایی می‌رسد، پاسخ‌دهنده نسبی، (Partial responder) نامیده می‌شوند[۲۱].

در سیر طبیعی بیماری ۵۵ تا ۸۵٪ بیماران با هپاتیت C حاد دچار عفونت مزمن می‌شوند، ۵ تا ۲۰٪ این افراد ظرف ۲۰ سال آینده دچارسیروز خواهند شد و حدود ۳۰٪ این بیماران ظرف ۱۰ سال آینده به بیماری نهایی کبدی (End-Stage liver Disease) مبتلا خواهند شد. به طور کلی اکثر بیماران مبتلا به هپاتیت C که توسط پزشکان شناسایی می‌شوند، به عفونت مزمن مبتلا هستند و معمولاً عفونت حاد هپاتیت C شناسایی نمی‌شود[۶۵-۶۶]. مواردی که در بیوپسی کبدی نمره بیشتر از ۲ یا مساوی با آن در سیستم Metavir یا نمره بیشتر از ۳ یا مساوی با آن در سیستم Ishak دارند با احتمال بیشتری مراحل وخیمتر بیماری را تجربه خواهند کرد؛ لذا نیازمند درمان هستند[۶۷-۶۸]. در خصوص بیماران همودیالیزی بسیاری از محققین بر این باورند که بیماران بهتر است یک دوره درمان هپاتیت C را به لحاظ کنترل بیماری در بخشهای همودیالیز تجربه کنند. تمامی بیماران مبتلا به Essential Mixed Cryoglobolinemia بدون توجه به درجه آسیب کبدی باید درمان شوند.

توصیه می‌شود که:

۱- برای درمان عفونت HCV از اینترفرون به صورت ۳ میلیون واحد ۳ بار در هفته استفاده شود.

۲- درمان با پگ-اینترفرون نیز در بیماران همودیالیزی امکان‌پذیر است و به میزان اینترفرون معمولی مؤثر می‌باشد که به دو صورت پگاسیس (Peginterferon-2a) و پگ-اینترفرون (Peginterferon-2b) موجود است.

۳- داروی ریباویرین برای بیماران همودیالیز کنتراندیکه است؛ لذا نباید از این دارو در درمان بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه استفاده شود.

۴- در کسانی که بیوپسی کبد انجام داده‌اند، چنانچه فیبروز، محدود به پورت نیست، شروع درمان اندیکاسیون دارد.

۵- درمورد درمان، باید به طور فردی تصمیم‌گیری کرد، یعنی شدت بیماری کبد، احتمال عوارض دارویی، احتمال پاسخ به درمان و شرایط وجود بیماریهای همزمان

دیگر (Co-morbid) را در نظر گرفت.

۶- شمارش کمّی HCV-RNA باید قبل از شروع درمان و ۱۲ هفته پس از شروع درمان انجام شود.

۷- در مورد قطع درمان در بیمارانی که پاسخ EVR ندارند، به طور فردی باید تصمیم گرفت.

۸- در بیمارانی که در انتهای درمان، آزمایش HCV-RNA منفی دارند، باید ۲۴ هفته بعد، مجدداً این آزمایش تکرار شود.

۹- چنانچه آزمون ژنوتیپ انجام شده باشد، نباید در بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳ درمان را به مدت ۲۴ هفته کاهش داد، زیرا در درمان بیماران دچار نارسایی کلیه از داروی ریباویرین استفاده نمی‌شود و در این دسته از بیماران نیز طول درمان همان یک سال است.

۱۰- در بیمارانی که آزمایش کیفی HCV-RNA آنها، در پایان درمان ۲۴هفته‌ای منفی شده است، باید ۲۴ هفته بعد مجدداً این آزمایش را تکرار کنند.

۱۱- درمان مجدد با پگ-اینترفرون باید در بیماران Non Responder یا Relapser که فیبروز وسیع یا سیروز دارند و نیز در بیمارانی که قبلاً اینترفرون Non pegylated دریافت کرده‌اند، انجام شود.

۱۲- در بیماران مقاوم به درمان با پگ-اینترفرون، درمان مجدد با این دو دارو حتی با تغییر نوع پگ-اینترفرون جهت ریشه‌کنی این ویروس توصیه نمی‌شود.

۱۳- روشهای تشخیص شامل روشهای سرولوژیک، ویرولوژیک و بیوپسی کبد در اطفال نیز همانند بزرگسالان است.

۱۴- آزمون روتین HCV-RNA در نوزادان متولدشده از مادران آلوده به HCV توصیه نمی‌شود.

۱۵- درمان هپاتیت C در کودکان باسن کمتر از سه سال کنتراندیکه است.

۱۶- بیماران همودیالیزی نباید تحت درمان با ریباویرین قرار گیرند، ولی می توانند داروی اینترفرون را دریافت نمایند. در این موارد بدون توجه به ژنوتیپ ویروس، همواره طول مدت درمان یک‌ساله خواهد بود.

۱۷- در بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده، مصرف فاکتورهای رشد نظیر Erythropoetin نوترکیب جهت آنمی یا G-CSF جهت لکوپنی، نیاز به کاهش دوز اینترفرون را به

دلیل عوارض آن، کم می‌کنند.

۱۸- در مورد درمان عفونت حاد هپاتیت C، هر چند هنوز مطالعه کنترل‌شده‌ای طول مدت درمان را مشخص نکرده است، ولی ۶ ماه درمان، منطقی به نظر می‌رسد.

۱۹- در مورد عفونت حاد هپاتیت C، هرچند مطالعات مختلفی کارایی اینترفرون را نشان داده‌اند می‌توان از اینترفرون Pegylated نیز استفاده کرد، ولی مطالعه کافی در خصوص استفاده از این دارو در بیماران همودیالیزی مبتلا به هپاتیت C حاد انجام نشده است.

۲۰- مشاوره روان‌پزشکی، غدد و نیز سایر خدمات پزشکی معمولاً در ابتدا و طول درمان بر حسب شرایط بیمار ضرورند.

۲۱- درمان در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه ممنوع است (خطر پس‌زدن پیوند بالاست).

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

۱- وجود ALT طبیعی به طور پایدار (بیماران همودیالیزی معمولاً آنزیمهای کبدی طبیعی دارند و نباید به دلیل عدم افزایش سطح سرمی آنزیمهای کبدی، درمان را به تعویق انداخت.)

۲- درمان قبلی ناموفق (Non responder یا Relapser) شامل اینترفرون، ریباویرین و پگ-اینترفرون

۳- بیمارانی که اکنون دارو یا موادمخدر یا الکل مصرف می‌کنند، ولی قصد دارند که به یک برنامه کنترل مصرف، نظیر متادون‌تراپی وارد شوند.

۴- بیمارانی که در بیوپسی فیبروز ندارند یا فیبروز خفیف (نمره Metavir کمتر از ۲ و نمره Ishak کمتر از ۳) دارند.

۵- هپاتیت C حاد

۶- عفونت همزمان HIV

۷- سنین ۳ الی ۱۸ سال

۸- بیماری نارسایی مزمن کلیه (با یا بدون همودیالیز)

۹- سیروز جبران‌نشده

تجویز اینترفرون α با دوز سه میلیون واحد سه بار در هفته دارای اثر ضدویروسی است

و منجر به تنظیم سیستم ایمنی، up-regulation بیان ژن HLA Class I و نیز افزایش فعالیت مارکرو فاژها، لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و natural killer cell می‌شود.

با اینکه معمولاً سطح ALT سرم در بیماران همودیالیزی طبیعی است، پاسخ این بیماران به اینترفرون معمولاً بسیار خوب است. سطح پایه پایین HCV-RNA و پاتولوژی خفیف بیماری کبدی از عوامل پیشگویی‌کننده در موفقیت درمان با این دارو می‌باشند. عوارض مصرف این دارو در بیماران همودیالیزی احتمالاً به علت کاهش کلیرانس کلیه، بیش از سایر افراد است، به طوری که در ۲۰ تا ۶۰٪ از این بیماران ناچار به کاهش دوز و در ۱۰ تا ۴۵٪ آنان ناچار به قطع دارو هستیم[۶۹].

معمولاً به دلیل همولیز وابسته به دوز در مصرف ریباویرین از این دارو در بیماران همودیالیزی استفاده نمی‌شود، چون با کاهش دفع کلیوی، دارو در بدن تجمع می‌یابد.

داروی اینترفرون pegylated در بیماران همودیالیزی بی‌خطر است و به صورت هفته‌ای یک‌بار با دوز ۱۳۵ میکروگرم به صورت زیرجلدی استفاده می‌شود. در این روش نوسان سطح سرمی HCV-RNA و اینترفرون کمتر است، بنابراین عوارض کمتر و پاسخ‌دهی به دارو بیشتر می‌باشد، با استفاده از این دارو، کلیرانس ویروس سریعتر رخ می‌دهد، به طوری که بیماران پس از ۴ هفته، آزمون PCR منفی خواهند داشت.

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

بیمارانی که درمان هپاتیت C در آنها امروزه به طور همه جانبه مورد پذیرش قرار گرفته است:

۱- حداقل سن ۱۸ سال

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

۳- بیوپسی کبدی نشان‌دهنده هپاتیت مزمن با فیبروز قابل ملاحظه (وسعت فیبروز بیش از فضای پورت باشد، یعنی نمره Metavir بیشتر یا مساوی ۲ و نمره Ishak بیشتر یا مساوی ۳)

۴- بیماری کبدی جبران‌شده (یعنی بیلی‌روبین توتال سرم کمتر از ۱/۵ g/dl و INR کمتر از ۱/۵، آلبومین سرم بیشتر از ۳/۴ g/dl، شمارش پلاکت بیشتر از ۷۵,۰۰۰ K/mm^3 و بدون شواهدی از آنسفالوپاتی یا آسیت)

۵- طبیعی‌بودن اندکس‌های هماتولوژیک و بیوشیمیایی (هموگلوبین بیشتر از ۱۳ g/dl برای مردان و ۱۲ g/dl برای زنان، شمارش نوتروفیل بیش از ۱/۵ K/mm^3، کراتینین کمتر از ۱/۵ mg/dl)

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

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

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

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

درمان طولانی در مورد واسکولیت‌های پوستی و نیز گلومرولونفریت ناشی از هپاتیت C توصیه می‌شود.

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

۱- چاقی

۲- دوزهای ناکافی یا مدت ناکافی درمان

۳- وضعیت نقص سیستم ایمنی

۴- ابتلا به ژنوتیپ ۱

۵- سابقه بیماری مزمن

۶- فیبروز وسیع کبدی

۷- سطح بالای HCV-RNA سرمی (بیشتر از ۲ میلیون کپی در هر میلی‌لیتر)

۸- تنوع ژنتیکی یا HCV quasi species diversity B قابل ملاحظه

مواردی‌که درمان هپاتیت C در آنها کنتراندیکه است:

۱- بیماران مبتلا به افسردگی ماژور غیرقابل کنترل یا کنترل‌نشده

۲- بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه، کبد و قلب. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که

اینترفرون آلفا در بیماران پیوند کلیه، با ۶۰٪ خطر رد پیوند، ۲۰٪ خطر Graft loss و احتمال rebound سطح سرمی به سطح قبل از درمان همراه است. در حال حاضر بهترین درمان در بیماران پیوند کلیه مبتلا به سیروز، پیوند کبد است. مطالعات متعددی بی‌خطربودن دریافت اینترفرون را در بیماران پیوند کبد نشان داده‌اند.

۳- بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون یا سایر شرایطی که بیماری با دریافت اینترفرون تشدید می‌شود.

۴- هیپرتیروئیدی درمان‌نشده

۵- حاملگی یا زنان بیماری که از روش کنتراسپتیو استفاده نمی‌کنند.

۶- بیماریهای همراه شدید، مانند: هیپرتانسیون شدید، نارسایی قلبی، بیماری شدید عروق کرونر، دیابت کنترل‌نشده، بیماری انسدادی ریه

۷- سن زیر ۳ سال

۸- افزایش حساسیت به داروهایی که در درمان هپاتیت C از آنها استفاده می‌شود.

اینترفرون α

تحمل‌پذیری و کارایی داروی اینترفرون α در بیماران کلیوی، کمتر از سایر بیماران است و احتمال بروز عوارض در آنها بیشتر می‌باشد. این دارو به صورت سه میلیون واحد سه بار در هفته برای مبتلایان به هپاتیت مزمن C تجویز می‌شود.

عوارض

الف- عوارض وابسته به دوز این دارو، سندرم شبه‌آنفلوانزایی (شامل تب، سردرد، درد عضلانی، تهوع، بی‌اشتهایی، دردهای مفصلی) است.

ب- عوارض با دوزهای بالاتر شامل سرکوب مغز استخوان (۶-۳٪)، تغییرات عصبی-روانی (که گاه تا ۲۰٪ می‌رسد) و افزایش آنزیمهای کبدی (۸۰-۱۰٪) است.

موارد منع مصرف

۱- سابقه افزایش حساسیت قبلی

۲- بیماریهای اتوایمیون (به خصوص هپاتیت اتوایمیون)

۳- نارسایی کبد
۴- بیماران پیوند کلیه با سرکوب ایمنی
۵- بیماران با سابقه افسردگی یا اقدام به خودکشی یا بیماری عصبی-روانی شدید

اندیکاسیون‌های قطع مصرف دارو

۱- تغییرات chest X-Ray همراه با بروز علائم ریوی
۲- بروز واکنشهای اتوایمیون
۳- اختلال عملکردی کبد
۴- بروز علائم روانی به خصوص افسردگی و افکار یا اقدام به خودکشی
۵- بروز بیماریهای ایسکمیک یا عفونت همزمان
۶- بروز هیپرتری‌گلیسریدمی شدید
۷- بروز اختلالات چشمی نظیر خونریزی رتین، cotton wool spot و انسداد ورید یا شریان retinal

احتیاطات مصرف دارو

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

تحت نظر گرفتن بیماران هنگام مصرف اینترفرون

قبل از شروع درمان توصیه می‌شود این آزمایشها درخواست گردد:

- انجام آزمایش بررسی HCV-RNA به روش PCR
- Chest X-Ray
- ECG

- CBC-Diff
- آزمونهای بررسی عملکرد کبد
- الکترولیت‌های سرم
- آزمایشهای بررسی عملکرد تیروئید
- توزین دقیق بیمار
- بررسی سوابق بیماریهای قلبی (در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته باید ECG قبل و حین درمان انجام شود)

توجهات

جهت کاهش عوارض توصیه می‌شود:

۱- از روش سه بار در هفته استفاده شود.

۲- به بیمار اطمینان داده شود که چند هفته پس از مصرف دارو عوارض کاهش می‌یابد.

۳- مصرف استامینوفن قبل از تزریق، از احتمال بروز عوارض می‌کاهد.

قبل از مصرف دارو، باید آن را به‌آرامی و نه باشدت تکان داد. تمامی عوارض داروی اینترفرون در بیماران همودیالیز بیش از افراد عادی است.

همراه با مصرف این دارو احتمال افسردگی و حتی ایده خودکشی وجود دارد که این عارضه در اطفال بیشتر است. توصیه می‌شود بیماران قبل از درمان و نیز هر ۳ ماه تحت مشاوره اعصاب و روان قرار گیرند و از نظر بروز عوارض عصبی-روانی توسط پزشک معالج ویزیت شوند.

بیماران نباید درطول درمان شکل تجاری داروی خود را تغییر دهند.

افزایش بیش از ۲ برابر آنزیمهای کبدی محتمل است، ولی توصیه می‌شود به طور مکرر و ترجیحاً هر ۲ هفته یک‌بار، سطوح آلبومین، PT و بیلی‌روبین سرم بیماران بررسی شود.

۲۱ هفته پس از شروع درمان امکان بروز یا تشدید آنمی وجود دارد. آنمی ممکن است به دو دلیل سرکوب مغز استخوان یا آنمی همولیتیک (۱۰٪) رخ دهد. مصرف همزمان اریتروپویتین نوترکیب ممکن است اثر خونسازی این دارو را کاهش دهد.

بیماریهای اتوایمیون نظیر پسوریازیس با مصرف دارو تشدید می‌شوند.

در خصوص درمان بیماران در سنین ۳ تا ۱۸سال به صورت انفرادی تصمیم‌گیری شود.

چون bioavailability دارو در تزریق زیرجلدی ۹۰٪ و در تزریق عضلانی ۸۳٪ است، روش تزریق زیرجلدی ارجح است.

مصرف همزمان داروهای ACE inhibitor، وارفارین، تئوفیلین، زیدوودین با اینترفرون منجر به افزایش اثر و عوارض این داروها می‌شود.

از آنجاکه اینترفرون در زنان سبب کاهش سطح سرمی استرادیول و پروژسترون می‌شود، استفاده از روشهای دیگر پیشگیری از بارداری به همراه OCP، در زمان مصرف این دارو توصیه می‌گردد.

مصرف این دارو در شیردهی توصیه نمی‌شود.

Pegylated interferon α

این دارو در هپاتیت مزمن C کاربرد دارد و با دوز ۱۳۵ mg یک بار در هفته به مدت ۴۸ هفته تجویز می‌شود.

عوارض و موارد تعدیل دوز دارو

۱- در عوارض متوسط تا شدید می‌توان دوز دارو را از ۹ تا ۱۳۵ mcg در هفته کاهش داد.

۲- نوتروپنی (شمارش نوتروفیل مطلق ANC)

- $ANC<750/mm^3$: ۱۵ mcg در هفته
- $ANC<500/mm^3$: قطع دارو و سپس شروع دارو با دوز ۹۰ mcg در هفته پس از رسیدن $ANC>1000/mm^3$

۳- ترومبوسیتوپنی:

- پلاکت کمتر از $50000/mm^3$: دوز دارو ۹۰ mcg در هفته
- پلاکت کمتر از $25000/mm^3$: قطع دارو

۴- افسردگی:

- در افسردگی خفیف نیازی به تعدیل دوز نیست، فقط باید بیمار تا بهبود نسبی افسردگی هر هفته معاینه شود یا با پزشک تماس تلفنی داشته باشد.

- در افسردگی متوسط باید دوز دارو را به ۱۵ تا ۹۰ mcg در هفته کاهش داد و بیمار را هر هفته معاینه کرد، در صورت بهبودی نسبی دوز دارو را به صورت تدریجی در طی ۴ هفته افزایش داد و در صورت عدم بهبودی یا پایداربودن افسردگی، بدون افزایش دوز دارو برای بیمار مشاوره روان‌پزشکی درخواست نمود. در موارد شدید، قطع همزمان این دارو و مشاوره اورژانس روان‌پزشکی توصیه می‌شود.

۵- در بیماران دچار هپاتیت مزمن C درصورت افزایش سطح سرمی آنزیم ALT، دوز دارو را باید به ۱۵mcg در هفته کاهش داد. در صورت افزایش پیشرونده ALT یا افزایش همزمان بیلی‌روبین یا نارسایی کبدی، باید دارو را بلافاصله قطع کرد.

موارد منع مصرف

۱- سابقه افزایش حساسیت به پلی‌اتیلن گلیکول یا اینترفرون α
۲- هپاتیت اتوایمیون
۳- شیرخواران و نوزادان
۴- افراد مبتلا به سیروز

رژیم سرکوبگر ایمنی

در چند مطالعه نشان داده شده است که سیکلوسپورین سبب افزایش ویرمی می‌شود، ولی به دلیل نقش حیاتی این دارو پس از پیوند نمی‌توان مصرف آن را محدود کرد. به نظر می‌رسد مصرف همزمان آزاتیوپرین و پردنیزولون سبب افزایش تکثیر ویروس هپاتیت C می‌شود که در این موارد، توصیه می‌گردد درصورت امکان، آزاتیوپرین قطع شود. مطالعات مقایسه‌ای خاصی درخصوص جایگزین کردن MMF به جای آزاتیوپرین جهت کاهش خطر افزایش تکثیر ویروس وجود ندارد. در خصوص داروهای سرکوبگر ایمنی، یافته‌های ضد و نقیضی وجود دارند، مثلاً امروزه در مطالعات مختلف ثابت شده است که Cyclosporine A (CsA) از طریق مهار viral RNA polymerase enzyme NS5B، رپلیکاسیون ویروس HCV را مهار می‌کند. داروی دیگری که در پیوند از آن استفاده می‌شود، داروی MMF (Mycophenolate Mofetile) است که این دارو نیز به طور سینرژیستیک با سیکلوسپورین و اینترفرون α موجب مهار HCV می‌شود.

References

۱- راهنمای عملی پزشکان در خصوص تشخیص، درمان و کنترل هپاتیتهای ویروسی در بخشهای همودیالیز و پیوند-مرکز تحقیقات کلیه و مجاری ادراری-دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۱۳۸۵ تهران

2. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47.
3. Pereira, B. J. and A. S. Levey, Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
4. Zucker, K., *et al.*, Depletion of hepatitis C virus from procured kidneys using pulsatile perfusion preservation. *Transplantation*, 1994; 57: 832-40.
5. Roth, D., *et al.*, Transmission of hepatitis C virus with solid organ transplantation: incidence and clinical significance. *Transplant Proc* 1993; 25: 1476-7.
6. Tesi, R.J., *et al.*, Transmission of hepatitis C by kidney transplantation--the risks. *Transplantation* 1994; 57: 826-31.
7. Vincenti, F., *et al.*, Nontransmission of hepatitis C from cadaver kidney donors to transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 674-5.
8. Hwang, E. A., *et al.*, Viral infection following kidney transplantation: long-term follow-up in a single center. *Transplant Proc* 2004; 36: 2118-9.
9. Huang, C. C., *et al.*, The clinical outcome of hepatitis C virus antibody-positive renal allograft recipients. *Transplantation* 1992; 53: 763-5.
10. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-70.
11. Igaki N, Nakaji M, Moriguchi R, Akiyama H, Tamada F, Goto T. A case of hepatitis C virus-associated glomerulonephropathy presenting with MPO-ANCA-positive rapidly progressive glomerulonephritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2000; 42: 353-8.
12. Usalan C, Erdem Y, Altun B, Nar A, Yasavul U, Turgan C, Cağlar S. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol* 1998; 49: 129-31.
13. Alavian SM, Einollahi B, Hajarizadeh B, Bakhtiari S, Nafar M, Ahrabi S. Prevalence of hepatitis C virus infection and related risk

factors among Iranian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8: 256-60.
14. Amiri ZM, Shakib AJ, Toorchi M. Seroprevalence of hepatitis C and risk factors in haemodialysis patients in Guilan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2005; 11: 372-6.
15. Hosseini-Moghaddam SM, Keyvani H, Kasiri H, Kazemeyni SM, Basiri A, Aghel N, Alavian SM. Distribution of hepatitis C virus genotypes among hemodialysis patients in Tehran--a multicenter study. *J Med Virol* 2006; 78: 569-73.
16. Hajiani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Hepatis C virus transmission and its risk factors within families of patients infected with hepatitis C virus in southern Iran: Khuzestan.*World J Gastroenterol* 2006; 21; 12(43): 7025-8.
17. Hajiani E, Hashemi J, Masjedizadeh R, Shayesteh AA, Idani E, Rajabi T. Seroepidemiology of hepatitis C and its risk factors in Khuzestan Province, south-west of Iran: a case-control study. *World J Gastroenterol* 2006 14; 12 (30): 4884-7.
18. Taremi M, Khoshbaten M, Gachkar L, EhsaniArdakani M, Zali M. Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients: a seroepidemiological survey in Iran. *BMC Infect Dis* 2005 17; 5:36.
19. Shamshirsaz AA, Kamgar M, Bekheirnia MR, Ayazi F, Hashemi SR, Bouzari N, Habibzadeh MR, Pourzahedgilani N, Broumand V, Shamshirsaz AH, Moradi M, Borghei M, Haghighi NN, Broumand B. The role of hemodialysis machines dedication in reducing Hepatitis C transmission in the dialysis setting in Iran: a multicenter prospective interventional study. *BMC Nephrol* 2004 7; 5 (1): 13.
20. Broumand B, Shamshirsaz AA, Kamgar M, Hashemi R, Aiazi F, Bekheirnia M, Boozary N, Komeilian Z, Shamshirsaz AH, Tabatabaiee MR, Broumand V. Prevalence of hepatitis C infection and its risk factors in hemodialysis patients in tehran: preliminary report from "the effect of dialysis unit isolation on the incidence of hepatitis C in dialysis patients" project. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002; 13: 467-72.
21. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
22. Hellard ME, Aitken CK, Hocking JS. Tattooing in prisons--not such a pretty picture. *Am J Infect Control* 2007; 35: 477-80.
23. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units--a

review. *Rev Med Virol* 1999; 9: 101-9.
24. Kondili LA, Genovese D, Argentini C, *et al*. Nosocomial transmission in simultaneous outbreaks of hepatitis C and B virus infections in a hemodialysis center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 527-31.
25. Halfon P, Roubicek C, Gerolami V, *et al.* Use of phylogenetic analysis of hepatitis C virus (HCV) hypervariable region 1 sequences to trace an outbreak of HCV in an autodialysis unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1541-5.
26. Kalinina O, Norder H, Vetrov T, *et al.* Shift in predominating subtype of HCV from 1b to 3a in St. Petersburg mediated by increase in injecting drug use. *J Med Virol* 2001; 65: 517-24.
27. Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 752-760.
28. Delarocque-Astagneau E, Baffoy N, Thiers V, *et al.* Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit: potential transmission by the hemodialysis machine? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 328-34.
29. Froio N, Nicastri E, Comandini UV, Cherubini C, Felicioni R, Solmone M, Di Giulio S, Petrosillo N. Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 546-50.
30. Rais-Jalali G, Khajehdehi P. Anti-HCV seropositivity among haemodialysis patients of Iranian origin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2055-6.
31. Alavian SM. Hepatitis C, chronic renal failure, control is possible! *Hepatitis Monthly* 2006; 6: 51-2.
32. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. *The UCL Collaborative Group. Kidney Int* 1993; 44:1322-6.
33. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
34. Robertson B, Myers G, Howard C, *et al*. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol* 1998; 143:

2493-503
35. Saab S, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF Jr. Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 91-7.
36. Fabrizi F, Lunghi G, Raffaele L, Guarnori I, Bacchini G, Corti M, Pagano A,Erba G, Locatelli F. Serologic survey for control of hepatitis C in haemodialysis patients:third-generation assays and analysis of costs. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 298-303.
37. Kurtz JB, Boxall E, Qusir N, Shirley J, Coleman D, Chandler C. The diagnostic significance of an assay for 'total' hepatitis C core antigen. *J Virol Methods* 2001; 96: 127-32.
38. Tanaka T, Lau JY, Mizokami M, Orito E, Tanaka E, Kiyosawa K, Yasui K, Ohta Y, Hasegawa A, Tanaka S, *et al.* Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia. *J Hepatol* 1995; 23: 742-5.
39. Hofgärtner WT, Kant JA, Weck KE. Hepatitis C virus quantitation: optimization of strategies for detecting low-level viremia. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 888-91.
40. Podzorski RP. Molecular testing in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126: 285-90.
41. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2003; 122: 1554-68.
42. Giraldi C, Noto A, Tenuta R, Greco F, Perugini D, Spadafora M, Bianco AM, Savino O, Natale A. A comparative evaluation between real time Roche COBas TAQMAN 48 HCV and bDNA Bayer Versant HCV 3.0. *New Microbio*l 2006; 29: 243-50.
43. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCVRNA.WHOCollaborative Study Group. *Vox Sang* 1999; 76: 149-58.
44. Busch MP *et al.* Impact of specimen handling and storage on detection of hepatitis C virus RNA. *Transfusion* 1992, 32: 420-5
45. Grant PR, *et al.* Effects of handling and storage of blood on the stability of hepatitis C virus RNA:implications for NAT testing in transfusion practice. *Vox sang* 2000; 78: 137-42
46. Dentico P, Sacco R, Buongiorno R, Volpe A, Ranieri C, Carbone M, Carabellese S. Hepatitis C virus-RNA, immunoglobulin M anti-HCV and risk factors in haemodialysis patients. *Microbios*. 1999;

99: 55-62
47. Natov SN, Pereira BJ. Hepatitis C in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1996; 3: 275-83.
48. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 5: 981-99. Review. No abstract available.
49. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 290-300.
50. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31: 54-60.
51. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958 -65.
52. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
53. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribovirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
54. AnsaldiF, Torre F, Bruzzone BM, Picciotto A, Crovari P, Icardi G. Evaluation of a new hepatitis C virus sequencing assay as a routine method for genotyping. *J Med Virol* 2001; 63: 17-21.
55. Ross RS, Viazov SO, Holtzer CD, Beyou A, Monnet A, Mazure C, Roggendorf M. Genotyping of hepatitis C virus isolates using CLIP sequencing. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3581-84.
56. Saab S, Martin P, Brezina M, Gitnick G, Yee HF Jr. Serum alanine aminotransferase in hepatitis c screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 308-15.
57. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *HEPATOLOGY* 1996; 24: 289 -93.
58. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am*

J Gastroenterol 2002; 97: 2614-18.
59. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1997; 26:122S-7S.
60. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
61. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ, Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA* 2003; 290: 228 -37.
62. Garcia G, Keeffe EB. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3053-55.
63. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2002; 36: S57-64.
64. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 665-75.
65. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 324-28.
66. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *HEPATOLOGY* 2002; 36: S1-2.
67. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, *et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1996; 23: 1334-40.
68. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot F, Zylberberg H, Brechot C, Pol S. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001; 32: 904-9.
69. Campistol JM, Esforzado N, Martìnez J, Rosello´ L, Veciana L, Modol J, Casellas J,Pons M, de Las Cuevas X, Piera J, Oliva JA, Costa J, Barrera JM, Bruguera M. Efficacy and tolerance of interferon-alpha (2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2704-9.