

Review

A review of transmission routes, diagnosis, prevention and treatment of HCV in hemodialysis patients

Atieh Makhloogh¹, Mohammad Reza Mahdavi², Payam Roshan³

1. Department of Internal Medicine Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2. Thalassemia Research center Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Email: mahdavi899@gmail.com

3. Fajr Labratoar, Sari, Iran

(Received 2 May 2012; Accepted 18 July 2012)

Abstract

Hepatitis C infection is a major worldwide health issue. According to world health organization (WHO) it has 3% prevalence, and approximately 170 million people are infected by this virus. Hemodialysis patients are prone to different infections, including hepatitis C. Immune system impairment due to uremia, transmission of infection agents during the course of blood transfusion in anemic patients, shared hemodialysis equipment and insufficient instrument disinfection increase the risk of transmission of hepatitis C and similar infections. Evaluation of presence of hepatitis C by qualitative, quantitative methods, determination of its genotype, liver biopsy and histological evaluation are laboratory and clinical approaches to detect and determine the type and progress of the disease. As there is no certain available vaccine for hepatitis C infection, protection of hemodialysis patients against this infection has a critical impact on morbidity and mortality rate in patients. Hepatitis C screening of patients who enter a hemodialysis facility for the first time and re-examining among hemodialysis patients at least twice a year are very important. On the other hand, practicing hygiene guidelines in hospitals and proper disinfection of hemodialysis ward and its equipment are of particular importance in transmission and prevention of hepatitis C.

Keywords: Hemodialysis, hepatitis C, kidney failure, risk group, chronic hepatitis

J Clin Exc 2013; 1(1): 28-44 (Persian).

مروری بر راه‌های انتقال، روش‌های تشخیص، پیشگیری و درمان هپاتیت C در بیماران همودیالیزی

عطیه مخلوق^۱، محمدرضا مهدوی^۲، پیام روشن^۳

چکیده

هپاتیت C یکی از مشکلات عمده بهداشتی در سطح جهان می باشد. بنا به گزارش مرکز بهداشت جهانی، شیوع این بیماری در حدود ۳ درصد می باشد و تقریباً صد و هفتاد میلیون نفر از جمعیت جهان به این ویروس آلوده هستند.

بیماران دارای نارسایی کلیوی که تحت درمان با همودیالیز قرار دارند در خطر ابتلاء به عفونت‌های مختلف از جمله هپاتیت C می باشند. اختلال سیستم ایمنی ناشی از اورمی و انتقال آلودگی در حین درمان‌های حمایتی صورت گرفته مانند تزریق خون در بیمار دچار کم خونی و استفاده مشترک و عدم ضدعفونی صحیح دستگاه‌های همودیالیز، سبب افزایش امکان انتقال بیماری‌هایی چون هپاتیت C می گردد.

بررسی سطح سرمی آنزیم‌های کبدی، بررسی سرولوژیک وجود آنتی بادی هپاتیت C، بررسی مولکولی کیفی و کمی، تعیین ژنوتیپ ویروس، تکه برداری از کبد و بررسی هیستولوژیک راه‌های آزمایشگاهی و بالینی مختلفی می باشند که به تشخیص، تعیین نوع و میزان پیشرفت بیماری کمک می کنند.

با توجه به عدم وجود واکسن خاص جهت پیشگیری و کنترل عفونت هپاتیت C مراقبت از بیماران در مقابل ابتلاء به این عفونت در کاهش میزان مرگ و میر آنها تأثیر چشمگیری دارد. غربالگری بیماران از جهت ابتلاء به هپاتیت C در هنگام ورود به مرکز همودیالیز برای اولین بار و تکرار آن حداقل به صورت دو بار در سال به ویژه در بیمارانی که در گروه‌های پر خطر قرار می گیرند در کنترل و کاهش انتقال عفونت‌های بین بیماران مؤثر است. از سوی دیگر رعایت ضوابط بهداشتی بیمارستانی از قبیل رعایت عمومی بهداشت در بخش مورد نظر و به‌طور خاص ضدعفونی دستگاه دیالیز در پیشگیری از سرایت عفونت هپاتیت، نقش حیاتی دارد.

به منظور کاهش میزان انتقال و ابتلاء به هپاتیت C بر آن شدیم تا با بررسی مروری موضوع، کمکی هر چند کوچک به این بیماران و به ویژه گروه‌های پر خطر جهت کاهش ابتلاء خود و اطرافیان نمایم.

واژه‌های کلیدی: همودیالیز، هپاتیت C، نارسایی کلیوی، گروه پر خطر، هپاتیت مزمن

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. نویسنده مسئول: گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات تالاسمی. دانشگاه علوم پزشکی مازندران

Email: mahdavi899@gmail.com

۳. کارشناسی ارشد ایمونولوژی

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۴/۲۸

تاریخ ارجاع اصلاحات: ۱۳۹۱/۳/۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۲/۱۳

مقدمه

تا دهه ۱۹۸۰ میلادی ویروس های هپاتیت نوع A و B تنها انواع شناخته شده از خانواده ویروس های هپاتیت بودند و انواع دیگر با عنوان هپاتیت های غیر A و غیر B در نظر گرفته می شدند. ویروس هپاتیت C در سال ۱۹۸۹ و متعاقب آن ویروس های هپاتیت D یا دلتا و E شناسایی گردیدند.

ویروس هپاتیت C یک ویروس کوچک پوشش دار است که به خانواده فلاویویریده (flaviviridae) تعلق دارد و از جنس مستقلی به نام هپاسی ویروس (hepacivirus) می باشد (۱، ۲). این ویروس عامل بیماری مسئول ۹۰ درصد از هپاتیت های ویروسی غیر A و غیر B می باشد. ژنوم این ویروس شامل یک رشته اسید نوکلئیک RNA به طور تقریبی ۵۵ نانومتر و با قطبیت مثبت می باشد که پلی پروتئین های ساختاری ویروس همچون پروتئین هسته و گلیکوپروتئین های E1 و E2 پوشش ویروس را کُد می نماید. این ژنوم قابلیت کُد کردن پروتئین های غیرساختاری، همانند NS2، NS3، NS4 a/b و NS5 a/b را نیز دارا است (۳).

هپاتیت C با شش ژنوتیپ به زیرگروه های متعددی تقسیم می شود. تفاوت توالی نوکلئوتیدی

در ژنوتیپ های مختلف می تواند تا ۳۰ درصد باشند. پاسخ به درمان و طول دوره درمان بیماری در ژنوتیپ های مختلف هپاتیت C متفاوت است. پاسخ درمانی هپاتیت C ژنوتیپ 1b به خوبی ژنوتیپ های 2 و 3 نمی باشد. توزیع ژنوتیپی هپاتیت C در جوامع مختلف بسیار متنوع است. به عنوان مثال در انگلستان ۵۰ درصد بیماران دارای ژنوتیپ 1، در ایالات متحده امریکا ۵۶/۷ درصد ژنوتیپ 1a، ۱۷ درصد ژنوتیپ 1b، ۱۱/۴ درصد ژنوتیپ 2b، در شیلی ۴۶ درصد ژنوتیپ 1b، در چین ۵۲ درصد ژنوتیپ 2 و ۲۹ درصد ژنوتیپ 3 داشتند. در ایران، ژنوتیپ های 1 و 3 شایع ترین ژنوتیپ های هپاتیت C می باشند که به ترتیب دارای شیوع ۵۵/۸ درصد و ۲۸/۸ درصد می باشند (۴).

سیر پیشرفت و اپیدمیولوژی بیماری

هپاتیت C

این بیماری سیر پیشرفت کندی داشته تمایل زیادی به ورود به فاز مزمن دارد. چنین وضعیتی در ۷۰-۵۰ درصد مبتلایان گزارش شده است. ۳۰-۲۰ درصد از بیماران، در ادامه روند بیماری به سیروز کبدی (hepatic cirrhosis) و متعاقباً

سرطان کبد (hepatocarcinoma) مبتلا می‌شوند(۵).

هپاتیت C یکی از مشکلات عمده بهداشتی در سطح جهان می‌باشد. بنا به گزارش مرکز بهداشت جهانی شیوع این بیماری در حدود ۳ درصد می‌باشد و تقریباً صد و هفتاد میلیون نفر از جمعیت جهان به این ویروس آلوده هستند. در ایالات متحده آمریکا در حدود ۳/۹ میلیون نفر به هپاتیت C مبتلا می‌باشند و ۲/۷ میلیون از آن‌ها در فاز مزمن بیماری (وجود RNA هپاتیت C) می‌باشند. جنسیت و نژاد به‌طور مستقل ارتباطی با شیوع این بیماری نداشتند، در حالی که اکثریت بیماران در محدوده سنی کمتر از پنجاه سال بودند. در کشورهای مختلف امریکای مرکزی و جنوبی شیوع از ۰/۳ درصد تا ۶/۳ درصد گزارش شده است. در اروپا این میزان به‌طور متوسط ۱ درصد می‌باشد. در کشورهای منطقه خاورمیانه، این شیوع در پاکستان ۴/۵۷ درصد، مصر ۲۸ درصد، عربستان سعودی ۱/۸ درصد و در یمن ۱/۲ درصد گزارش شده است(۶).

هپاتیت C در ایران

اولین مطالعه در مورد شیوع هپاتیت C در ایران در سال ۱۳۸۳ توسط رضوان و همکاران در

سازمان انتقال خون ایران صورت گرفت که میزان آن را ۰/۰۳ درصد در بین اهداء کنندگان خون در شهر تهران مشخص نمود(۷). در جمع‌بندی مطالعات صورت گرفته در سطح کشور، میزان کلی شیوع این عفونت در حدود ۱ درصد برآورد شده است. این میزان در مقایسه با سایر کشورهای منطقه شیوع نسبتاً پایینی محسوب می‌گردد(۸).

اگرچه انتقال عفونت از طریق دریافت خون آلوده یکی از مهم‌ترین راه‌های انتقال این بیماری است با تمهیدات در نظر گرفته شده و غربالگری اهداء کنندگان خون در کشور میزان آن در حال حاضر به حدود ۰/۰۰۱ درصد به ازای هر کیسه خون کاهش یافته است. هم‌اکنون مهم‌ترین راه انتقال این آلودگی در ایران استفاده اشتراکی از سرنگ آلوده در معتادان تزریقی است(۹). از آنجا که این گروه اجتماعی در رفتارهای پرخطر دیگری همانند مصرف الکل، استعمال مواد مخدر، سابقه زندان و رفتارهای پرخطر جنسی از سایر افراد جامعه درگیر می‌باشند، احتمال گسترش عفونت در سطح جامعه از طریق این افراد نیز بیشتر است(۲).

راه‌های انتقال هپاتیت و گروه‌های پرخطر

هپاتیت نوع A از طریق غذا و آب آشامیدنی آلوده به ویروس و تماس جنسی منتقل می‌گردد؛ هپاتیت نوع B از طریق خون، مایع منی و دیگر مایعات بدن فرد بیمار منتقل می‌گردد؛ راه‌های انتقال هپاتیت C همانند هپاتیت B، از طریق خون، مایع منی و سایر مایعات بدن می‌باشد و هپاتیت D تنها به افرادی منتقل می‌گردد که سابقه ابتلاء به هپاتیت B را دارند.

خون و سرنگ آلوده به ویروس مربوطه و تماس جنسی (بدون حفاظت) با فرد ناقل ویروس از راه‌های انتقال این عفونت می‌باشند و هپاتیت E از طریق آب آشامیدنی منتقل می‌گردد (۲۴-۴۴).

تزریق داخل وریدی در معتادان، انتقال خون (پیش از سال ۱۹۹۲)، مواجهه اتفاقی با سرنگ آلوده، انتقال از مادر به جنین، هموفیلی، همودیالیز و پیوند اعضا (پیش از سال ۱۹۹۲) می‌توانند مهم‌ترین عوامل خطرآفرین در ابتلاء به ویروس هپاتیت C باشند. مصرف استنشاقی مواد مخدر، خالکوبی، استفاده اشتراکی از وسایل اصلاح، رابطه جنسی و انتقال از کارکنان بخش درمانی به بیماران از دیگر عوامل خطرآفرین

هستند که در ابتلاء به این بیماری نقش کمتری دارند (۱۳).

راه‌های اصلی انتقال عفونت هپاتیت C در بیماران همودیالیزی

بیماران همودیالیزی از گروه‌های مستعد ابتلاء به عفونت‌های مختلف از جمله هپاتیت C (۱۴، ۱۵) و همچنین مرگ و میر ناشی از آنمی می‌باشند (۱۶). هپاتیت C مهم‌ترین عامل اولیه ابتلاء به اختلالات کبدی همچون هپاتیت مزمن، سیروز کبدی و سرطان کبد در بیماران همودیالیزی است (۱۷). شیوع هپاتیت C در بیماران همودیالیزی بیش از افراد سالم جامعه می‌باشد. بر اساس مطالعات صورت گرفته و گزارش‌های منتشر شده در ایالت متحده هپاتیت C شایع‌ترین عفونت مزمن انتقالی از راه خون است (۱۸) و میزان آلودگی با ویروس هپاتیت C در این بیماران از ۳ درصد در ایالات متحده تا ۷۰ درصد در اروپای شرقی متفاوت می‌باشد (۱۹، ۲۰).

میزان وقوع سالیانه آلودگی با هپاتیت C در مراکز مختلف همودیالیز، ۳-۰/۷۳ درصد می‌باشد. خطر ابتلاء به عفونت هپاتیت C از ۳۰ درصد در دهه ۱۹۶۰ به ۱/۳ درصد در اواخر دهه ۱۹۸۰ و تا ۱ در ۱۰۳,۰۰۰ نفر در اواسط دهه

۱۹۹۰ به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است (۲۱) و همگام با این تغییر از میزان عفونت هپاتیت C در مراکز همودیالیز نیز کاسته شده است هر چند همچنان عفونتی تهدید کننده می‌باشد و شیوع آن در کشورهای پیشرفته ۸-۱۰ درصد است (۱۶). اگر چه میزان وقوع آلودگی با وضعیت اجتماعی - اقتصادی جوامع، ارتباط دارد (۲۲) فارغ از منطقه جغرافیایی مورد بررسی، شیوع هپاتیت C متناسب با سن و دفعات دریافت فرآورده‌های مختلف خونی است (۲۳).

انتقال عفونت ویروسی هپاتیت از فرد آلوده به فرد سالم در اثر استفاده از واحدهای همودیالیز مشترک از راه‌های اصلی انتقال این عفونت ویروسی می‌باشد. همچنین نقش پرسنل شاغل در بخش‌های همودیالیز را در افزایش میزان ابتلاء بیماران نباید نادیده گرفت که این رخداد به واسطه انتقال ویروس از فرد مبتلا به بیماران بخش می‌باشد (۲۴، ۲۵) و در مطالعات صورت گرفته ارتباط بین میزان سابقه کار در بخش همودیالیز با میزان ابتلاء سالیانه بیماران به این عفونت ثابت شده است (۲۶). مدت زمان انجام و نوع همودیالیز، میزان شیوع هپاتیت در مرکز مورد نظر و تاریخچه تزریق داروی وریدی توسط بیماران مرکز را نیز می‌توان به عوامل فوق اضافه

نمود (۱۹، ۲۷، ۲۸). علاوه بر عوامل فوق، ضد عفونی نامناسب تجهیزات و سطوح مشترک بین بیماران را نیز می‌توان در انتقال عفونت مؤثر دانست (۲۴). در مراکز همودیالیز نیازی به جداسازی بیماران هپاتیت C از سایرین نمی‌باشد ولی بهتر است دستگاه‌های مجزایی برای این بیماران استفاده شود. شیوع هپاتیت C در ایران در بین بیماران همودیالیزی ۲۴-۵/۵ درصد و به طور متوسط ۱۳/۲ درصد است (۲۹، ۳۰).

تشخیص زودهنگام و صحیح هپاتیت C در بیمارانی که در مرحله نهایی اختلال کلیوی می‌باشند برای پیشگیری از انتقال عفونت و کنترل آلودگی حائز اهمیت است. در یک نگاه کلی، موارد انتقال عفونت ویروسی هپاتیت C در مراکز همودیالیز در حال کاهش است که به دلیل توجه بیشتر به راه‌های انتقال عفونت هپاتیت C و روش‌های دقیق‌تر مهارکننده آلودگی می‌باشد.

روش‌های تشخیصی هپاتیت C در بیماران همودیالیزی

الف- بررسی سطح سرمی آنزیم‌های کبدی مراکز کنترل و پیشگیری بیماری، به منظور غربالگری عفونت هپاتیت C در بیماران همودیالیزی، بررسی مستمر سطح سرمی آنزیم کبدی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آزمایش

که به صورت منفی یا مثبت گزارش می‌شود، وجود یا عدم وجود این آنتی بادی را به نمایش می‌گذارد و وجود ویروس و تیتراژ آن را مشخص نمی‌سازد، بنابراین این آزمایش نمی‌تواند میان عفونت فعال و غیرفعال تمایزی قائل شود. سنجش آنتی بادی بر علیه هپاتیت C در مواردی نادر در بیمار همودیالیزی ممکن است به نتیجه منفی کاذب منتهی گردد. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد موارد "مثبت ضعیف" می‌توانند در واقع مثبت کاذب باشند. مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) توصیه می‌کند که چنین پاسخ‌هایی پیش از گزارش‌دهی با تست تأییدی Recombinant Immunoblotting Assay (RIBA) بررسی شوند (۳۳، ۳۴).

۲. سنجش سرولوژیک عفونت هپاتیت C به روش RIBA تست دیگری است که وجود آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C را بررسی می‌کند. این آزمون در بیشتر موارد مشخص می‌سازد که جواب مثبت روش EIA ناشی از مواجهه با ویروس هپاتیت C (تست مثبت RIBA) با یک سیگنال کاذب (تست منفی RIBA) بوده است. در موارد معدودی این تست نمی‌تواند آزمون EIA را تأیید یا رد نماید (indeterminate RIBA).

آنتی بادی هپاتیت C (anti HCV antibody) را توصیه می‌نمایند (۳۱).

عفونت کبدی هپاتیت C سطح سرمی آنزیم آلانین آمینوترانسفراز را بالا می‌برد. این افزایش به عنوان یک معرف غیر اختصاصی آسیب کبدی شناخته شده است، هر چند اندازه‌گیری آلانین آمینوترانسفراز برای ارزیابی وجود یا میزان پیشرفت عفونت هپاتیت C در بیماران اورمیک به خصوص در بیماران همودیالیزی و دریافت کنندگان کلیه - در مقایسه با سایر افراد - از اختصاصیت کمتری برخوردار است. افزون بر این نوسانات سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز همیشه ارتباط مستقیمی با میزان آسیب کبدی یا تیتراژ ویروس ندارد (۲۳).

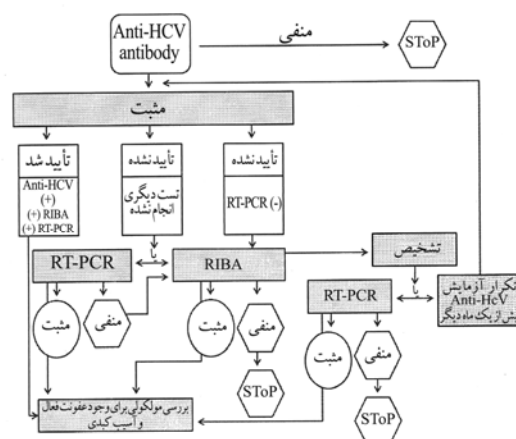
ب- بررسی سرولوژی آنتی بادی هپاتیت C

۱. وجود آنتی بادی بر علیه ویروس هپاتیت C در بدن شخص مورد آزمایش، نشانگر مواجهه با این عفونت ویروسی است. روش آزمایشگاهی انجام این بررسی Enzymatic Immunoassay (EIA) می‌باشد. در بیماران همودیالیزی برای جلوگیری از پاسخ مثبت کاذب ناشی از وجود هپارین در پلاسمای بیمار نمونه‌گیری باید قبل از شروع همودیالیز انجام گیرد (۲۲، ۳۲). نتیجه این آزمایش

مولکولی به عنوان مثبت شناسایی گردیدند (۳۵). بنابراین بررسی نهایی و استاندارد طلایی تشخیصی آزمایشگاهی انجام سنجش مولکولی RT-PCR برای شناسایی اسید نوکلئیک RNA ویروس هپاتیت C است. شایان ذکر است در افراد با سیستم ایمنی سرکوب شده، آنتی بادی هپاتیت C که اساس تشخیص سرولوژیک بیماری می‌باشد، تولید نمی‌شود و بنابراین با انجام این قبیل آزمایش‌ها، پاسخ صحیح و دقیق در مورد ابتلاء به بیماری به دست نمی‌آید. در چنین مواردی بهترین روش تشخیصی بررسی مولکولی می‌باشد. از سوی دیگر بررسی مولکولی اسید نوکلئیک ویروس، به شناسایی پاسخ‌های مثبت کاذب روش سرولوژیک کمک می‌کند. به عنوان نمونه در یک مطالعه بر روی ۱۸۶ بیمار همودیالیزی در سال ۱۳۸۶ در ایران، بر مبنای بررسی سرولوژیک آنتی بادی هپاتیت C، ۲۱ درصد افراد مثبت شناسایی گردیدند، این در حالی است که این میزان در روش مولکولی ۳/۱ درصد مشخص گردید (۳۶).

برای انجام آزمایش مولکولی هپاتیت C پیشنهاد می‌شود این کار در هفته‌های چهارم و دوازدهم پس از برخورد با مورد مشکوک صورت گیرد. وجود RNA ویروس هپاتیت C،

همانند تست آنتی بادی بر علیه هپاتیت C، این آزمایش نیز افتراقی میان عفونت موجود یا قدیمی قابل نمی‌شود.



نمودار شماره ۱: تشخیص آزمایشگاهی عفونت هپاتیت C

RIBA: Recombinant Immunoblot Assay, RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, HCV: Hepatitis C Virus.

ج- بررسی‌های مولکولی

۱. بررسی کیفی و کمی RNA ویروس هپاتیت C: درباره دقت روش‌های سرولوژی در تشخیص عفونت هپاتیت C گزارش‌های گوناگونی منتشر شده است ولی تشخیص و سنجش RNA ویروس هپاتیت C به روش Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction (RT-PCR) از دقت بیشتری برخوردار است (۳، ۳۲). در چندین مطالعه نشان داده شده است که درصدی از بیماران با تست سرولوژی منفی برای آنتی بادی هپاتیت C در آزمایش‌های

مولکولی موجود از لحاظ میزان حساسیت با یکدیگر متفاوت هستند، اما به طور کلی تست RT-PCR منفی به معنای تیتروسی کمیتر از ۵۰ IU/ml است (۳۹، ۳۴) بررسی کمی آلودگی ویروسی در تعیین پیش آگهی بیماری نیز مفید است. در بیماران با تیتروسی بالای ویروسی هپاتیت C درمان ۴۸ هفته‌ای مؤثرتر است اما خطر عود بیماری نیز در این افراد بیشتر است.

۲. تعیین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C: ژنوتیپ هپاتیت C با روش RT-PCR تعیین می‌گردد. تعیین ژنوتیپ ویروس پیش آگهی می‌دهد که درمان تا چه حد ممکن است موفقیت‌آمیز بوده، چه مدت به درازا می‌انجامد. در مقایسه با تیپ‌های ۲ و ۳ ژنوتیپ ۱ (که در عین حال شایع‌ترین نوع نیز می‌باشد) مقاومت بیشتری به درمان نشان داده معمولاً نیاز به درمان طولانی‌تری وجود دارد (۴۸ در مقایسه با ۲۴ هفته برای تیپ‌های ۲ و ۳). در یک بررسی مقایسه‌ای میان مبتلایان به هپاتیت C در ۵۵ بیمار همودیالیزی و ۵۸ بیمار غیر اورمیک در ایران، شایع‌ترین ژنوتیپ در گروه اول 1a-b با شیوع ۷۲ درصد و در گروه دوم 3a با شیوع ۵۰ درصد بود ($p < 0.05$) (۴۰). در بررسی سامی راد

بیش از افزایش سطح سرمی آنزیم‌های آمینوترانسفراز کبدی قابل ردیابی است (۳۷، ۳۸).

به منظور افتراق میان عفونت موجود هپاتیت C با آلودگی قدیمی به این ویروس می‌توان از روش کیفی بررسی مولکولی-RT-PCR Qualitative استفاده کرد. در صورت وجود RNA ویروس در پلاسمای خون بیمار، نتیجه مثبت بوده در غیر این صورت منفی گزارش می‌شود. این تست در پایان دوره درمان بیمار نیز می‌تواند درخواست شود تا مشخص گردد که ویروس به طور کامل از خون بیمار خارج شده است. در روش کمی RT-PCR Qualitative تعداد کپی‌های ویروس یا همان تیتروسی بررسی می‌شود و تعداد ذرات RNA ویروسی در نمونه مورد بررسی شمارش می‌گردد. از این آزمایش غالباً پیش از شروع درمان و در خلال درمان (معمولاً چند بار در سه ماهه اول دوره درمان) استفاده می‌شود تا با مقایسه فاصله میزان ویروس موجود پاسخ به درمان مورد ارزیابی قرار گیرد. درمان موفق موجب کاهش ۹۹ درصد یا بیشتر تیتروسی به اندکی از شروع درمان (هفته‌های چهارم تا دوازدهم) و منفی شدن آن پس از خاتمه درمان است. اگر چه روش‌های

و همکاران در بیماران همودیالیزی در ایران، ژنوتیپ غالب، 1a و در مطالعه ای دیگر در این گروه از بیماران، 1b نوع غالب بود (۴۲، ۴۱).

د- بررسی‌های بالینی و تکه‌برداری از بافت کبد علاوه بر بررسی‌های آزمایشگاهی، تکه‌برداری از بافت کبدی نیز در تعیین شدت و میزان پیشرفت بیماری کمک می‌کند. به طور کلی میان سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز و فعالیت بیماری کبدی رابطه ضعیفی وجود دارد. علاوه بر آن در مواردی با وجود بیماری پیشرفته کبدی و وجود آنتی بادی هپاتیت C، سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز طبیعی بوده است. بررسی هیستولوژیک کبد می‌تواند در تعیین مرحله و پیش آگهی بیماری کمک نماید و همچنین با این کار می‌توان اختلالات کبدی دیگری همچون هموکروماتوز، هپاتیت الکلی و سارکوئیدوز کبدی را شناسایی کرد که می‌توانند به همراه هپاتیت وجود داشته باشند. با این همه این روش، به ویژه در بیماران دارای نارسایی کلیه با خطر خونریزی همراه است (۴۳). در چنین مواردی تکه برداری ترانس ژوگولار (trans-jugular biopsy) روشی مطمئن‌تر و با ریسک خونریزی کمتر می‌باشد. در این شیوه به جای برش پوستی برای نمونه‌گیری از بافت کبد، دسترسی به بافت کبدی از طریق سیستم عروقی انجام می‌شود.

اخیراً یک روش جایگزین غیر تهاجمی به نام فیبروتست (fibrotest) معرفی شده است که براساس محاسبه مبتنی بر بررسی سطح سرمی شش بیومارکر میزان آسیب وارده به کبد و فیروز و نکرروز بافتی را مشخص می‌نماید. ارزش پیش آگهی فیبروتست همانند نمونه‌برداری بافت کبدی معرفی شده است (۴۴).

درمان هپاتیت C در بیماران همودیالیزی

بیمار همودیالیزی مبتلا به هپاتیت C که قصد انجام عمل پیوند کلیه را دارد پیش از دریافت عضو باید تحت درمان قرار گیرد. زیرا درمان اینترفرونی (اینترفرون آلفا) پس از دریافت عضو ممکن است به اختلال فعالیت کلیوی و رد پیوند منجر گردد. چنین بیمارانی حتی در صورتی که قصد انجام عمل پیوند را نداشته باشند باید درمان شوند زیرا احتمال مرگ و میر ناشی از اختلالات کبدی در این افراد بالاتر از افراد دیگر بوده همچنین امکان انتقال بیماری به سایر بیماران و کارکنان بیمارستان نیز وجود دارد. در این بیماران، احتمال ابتلاء به دیابت ملیتوس پس از دریافت پیوند بالاتر از سایر دریافت‌کنندگان پیوند می‌باشد (۴۵).

روش استاندارد درمان عفونت هپاتیت در بیماران غیرهمودیالیزی ترکیبی از اینترفرون و ریباویرین است. مبتلایان به هپاتیت C، تحت

می‌باشد و در مواردی این کار تا شش ماه ادامه پیدا می‌کند (۴۵، ۴۶).

روش‌های پیشگیرانه هپاتیت C در بیماران همودیالیزی

با توجه به عدم وجود واکسن خاص جهت پیشگیری و کنترل عفونت هپاتیت C مراقبت از بیماران در مقابل ابتلاء به این عفونت در کاهش میزان مرگ و میر آنها تأثیر چشمگیری دارد. غربالگری بیماران از جهت ابتلاء به هپاتیت C در هنگام ورود به مرکز همودیالیز برای اولین بار و تکرار آن حداقل به صورت دو بار در سال به‌ویژه در بیمارانی که در گروه‌های پر خطر قرار می‌گیرند در کنترل و کاهش انتقال عفونت‌های بین بیماران مؤثر است. به دلیل بالا بودن شدت بیماری هپاتیت C در بیماران همودیالیزی و میزان بالای مرگ و میر ناشی از آلودگی بعضی مراکز بررسی غربالگری سه ماهه را توصیه می‌نمایند (۱۷).

از سوی دیگر تقریباً تمام مقالاتی که درباره هپاتیت در بیماران همودیالیزی نگاشته شده است بر این باورند که رعایت ضوابط بهداشتی بیمارستانی در پیشگیری از سرایت عفونت هپاتیت نقش حیاتی دارد و رعایت عمومی بهداشت در بخش مورد نظر و به‌طور خاص ضدعفونی دستگاه

درمان دارویی اینترفرون از طریق وریدی و ریباویرین از طریق دهانی برای مدت شش تا دوازده ماه بر حسب ژنوتیپ هپاتیت C قرار می‌گیرند. درمان ترکیبی ریباویرین و اینترفرون در بیماران با نتیجه آزمایش مثبت HCV RNA پس از آغاز درمان با اینترفرون باید انجام شود. اما ریباویرین در بیماران اورمیک منع تجویز دارد و استفاده از اینترفرون دارای پاکسازی زنجیره PEG (با نام تجاری Pegasys) تنها درمان دارویی در این بیماران است. پس از مرحله حاد عفونت هپاتیت C، پاکسازی ویروس هپاتیت در طول سه ماه از زمان آغاز بیماری یا بروز علائم آن شروع می‌شود و معمولاً این روند در بیماران هپاتیتی دارای علائم با سرعت بیشتری انجام می‌شود (۴۶).

زمان آغاز درمان عفونت هپاتیت همچنان موضوع بحث می‌باشد. بهترین زمان شروع اینترفرون درمانی در عفونت حاد دو تا چهار ماه پس از شروع است. درمانی که با تأخیر پس از این زمان شروع شود در ژنوتیپ‌های 2 و 3 میزان برگشت سرولوژیک (seroconversion)، پایینی خواهد داشت. بهترین پاسخ درمانی در بیماران با ژنوتیپ 1 و 4 و با شروع درمان در هفته هشتم مشاهده شده است. دوره درمانی دست کم دوازده هفته

نتیجه‌گیری

در بررسی‌های صورت گرفته در نقاط مختلف دنیا در مورد انتشار عفونت هپاتیت C در بیماران همودیالیزی استفاده از روش‌های آزمایشگاهی با حساسیت و اختصاصیت بالا و شناسایی زودهنگام حاملین ویروس هپاتیت C قبل از استفاده از واحدهای همودیالیز، نظارت صحیح بر بهداشت بیمارستان و ضدعفونی نمودن واحدهای همودیالیز پس از استفاده از بیماران و ارتقاء سطح فرهنگی و بهداشتی جوامع به عنوان راهکارهای عمده کنترل این عفونت معرفی شده‌اند. درمان متناسب و به هنگام فرد مبتلا نیز در کاهش عوارض این بیماری و جلوگیری از انتقال آن به اعضای خانواده بیمار و دیگر افراد جامعه نقش به‌سزایی دارد.

همودیالیز به این موضوع کمک می‌کنند. وسایل یک بار مصرف در فرایند همودیالیز پس از یک بار استفاده توسط بیمار باید از گردونه مصرف خارج شوند. بخش‌های ثابت دستگاه باید به خوبی ضد عفونی شده یا به یک بیمار خاص اختصاص داده شوند و پس از هر جلسه همودیالیز تمامی سطوح بالقوه آلوده باید با ماده ضد عفونی‌کننده تمیز شوند و بخش‌هایی که به‌طور مشخص آلوده شده‌اند باید با ضدعفونی‌کننده قوی پاک شوند. ضد عفونی مسیر داخلی دستگاه تنها در صورت بروز نشت خونی ضرورت می‌یابد. همچنین در فاصله زمانی میان انجام همودیالیز بیماران کارکنان بخش باید فرصت کافی داشته باشند تا بتوانند سطوح آلوده و دستگاه را به شکل کامل ضد عفونی نمایند (۴۷).

References

1. 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.
2. Rafiei AR, Haghshenas MR, Azizi M, Taheri S, Babamahmoudi F, makhloogh A. Risk Factors for Hepatitis C Virus Among High-Risk Populations (Intravenous Drug Addicts and Patients with Thalassemia, Hemodialysis) in Mazandaran. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2011; 21 (81): 32-42.
3. Hoofnagla Jh. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology.* 1997; 26: 15s-20s.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 41-52.
5. Diensag JL. Chronic Hepatitis. *Harrison's principles of internal medicine* 2011; 306: 2578.
6. Sy T, Mazen Jamal M. Epidemiology of hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3(2): 41-46.

7. Rezvan H, Ahmadi J, Farhadi M. A preliminary study on the prevalence of anti-HCV amongst healthy blood donors in Iran. *Vox Sang.* 1994; 67(suppl): 100.
8. Alavian SM, Adibi P, Zali MR. Hepatitis C virus in Iran: epidemiology of an emerging infection. *Arch Iranian Med.* 2005; 8 (2): 84-90.
9. Alavian SM, Fallahian f. Comparison of seroepidemiology and transmission modes of viral hepatitis C in Iran and Pakistan. *Hepatitis Month.* 2008; 8 (1): 51-9.
10. Jabbari A, Besharat S, Khodabakhshi B. Hepatitis C in hemodialysis centers of Golestan province, northeast of Iran (2005). *Hepatitis Month.* 2008; 8 (1): 61-5.
11. Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int.* 1998; 53 (4): 1022-5.
12. Alavian SM. A shield against a monster: Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (6): 641-6.
13. Villena EZ. Transmission routes of hepatitis C virus infection. *Annals of Hssepitol.* 2006; 5 (s1): S12-14.
14. Hmaied F, Ben Mamou M, Sandres K, Rostaing L, Slim A, Arrouji Z, et al. Hepatitis C virus infection among dialysis patients in Tunisia: incidence and molecular evidence for nosocomial transmission. *J Med Virol.* 2006; 78: 185-191.
15. Izopet J, Sandres-Saune K, Kamar N, Salama G, Dubois M, Pasquier C, Rostaing L. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol.* 2005; 77: 70-76.
16. Meyers C, Seeff LB, Stehman-Breen C, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 631-657.
17. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastrology.* 2006; 130 (1): 225-30.
18. Patel PR, Thomson ND, Kallen AJ, Arduino MJ. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infection in hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56 (2): 37-8.
19. Finelli L, Miller JT, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial.* 2005; 18: 52-61.
20. Vladutiu DS, Cosa A, Neamtu A, State D, Braila M, Gherman M, et al. Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries: yellow spots on a blank map? *J Viral Hepatol.* 2000; 7: 313-19.
21. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion transmitted viral infection. *N Eng J Med.* 1996; 334: 1685-90.
22. Centers for Disease Control. Recommendations for preventing transmission of infection among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep.* 2001; 50 (RR-5): 1-43.
23. Tang S, Lai KN. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2005; 9: 169-179.
24. Levy J, Brown E, Datey C, Lawrence A. *Oxford handbook of dialysis.* Third Edition 2009: 598.

25. Weiss RA. Special anniversary review: twenty five years of human immunodeficiency virus research: successes and challenges. *Clin Ex Immunol*. 2008; 152: 201-210.
26. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, et al. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am Kidney Dis*. 2004; 44 (Suppl2): 16-21.
27. Dolin R, Masur H, Saag M. *AIDS therapy*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier Science, 2008.
28. Tokars JI, Finelli L, Alter MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2001. *Semin Dial*. 2004; 17(4): 310-19.
29. 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 (5): 256-60.
30. Alavian SM, Kabir A, Ahmadi aB, ankarani KB, Shahbabaie mA, Ahmadzad-ASL M. Hepatitis C infection in hemodialysis patients in Iran: a systematic review. *Hemodial Int*. 2010; 14(3): 253-62.
31. Rigopoulou EI, Stefanidis I, Liakos C. hCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improve the detection of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: Results from five hemodialysis units in central. *J Clin Virol*. 2005; 34: 81-5.
32. Dalekos GN, Boumba DS, Katopodis K. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 1804-6.
33. Lau JY, Davis GL, Kniffen J, significant of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 1993; 341: 1501-1504.
34. Sarrazin C, Hendricks DA, Sedarati f. Assessment by transcription mediated amplification of virology response in patient with chronic hepatitis C virus treated with peginterferon alpha-2a. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 2850-5.
35. Carneiro M, martins R, Teles SA, Silva SA, Lopes CL, Cardose D, et al. Hepatitis C prevalence and Risk Factors in Hemodialysis Patients in Central Brazil: a Survey by Polymerase Chain Reaction and Serological Methods. *Men Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2001; 96 (6): 756-769.
36. Makhloogh A, Jamshidi M, Mahdavi MR. Hepatitis prevalence studied by polymerase chain reaction and serological methods in haemodialysis patients in Mazandaran, Iran. *Singapore Med J*. 2008; 49 (11): 921.
37. Cox A, Netski DM, Mosbrugger T. Prospective evaluation of community acquired acute phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 951-958.
38. Mosley JW, Operskalaski EA, Tobler LH. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2005; 42: 86-92.
39. Powlostky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: s65-s73.
40. Makhloogh A, Aezinia N, Haghshenas MR, Comparison of hepatitis C virus genotypes in hemodialysis and nonuremic patients. *Qur J Yasuj Univ Med Sci*. 2010; 15 (3).
41. Sammi-rad K, Hosseini M, Shahbaz B. Hepatitis C virus infection and HCV genotypes of hemodialysis patients. *Iranian J Publ Health*. 2008; 37(3): 146-52.

42. Abulkarim AS, zein NN, Germer J. Hepatitis C virus genotypes and hepatitis G virus in hemodialysis patients from SYRIA: indentification of two novel hepatitis C virus subtypes. AM J Trop Med Hyg. 1998; 59 (4): 571-6.
43. Pawa S, Ehrinpreis M, Mutchnick M, Janisse J, Dhar R, Siddiqui FA. Apercutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 1316-1320.
44. Fehr T, Riehle HM, Nigg L, Gruter E, Ammann P, Renner E. Evaluation of hepatitis B and hepatitis C virus-infected renal allograft recipients with liver biopsy and noninvasive parameters. Am J Kidney Dis .2003; 42: 193-201.
45. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, et al. Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. Hepatology. 2004; 39 (5): 1213-1219.
46. Saritantonio T. Treatment of acute hepatitis C. Curr Pharm Des 2004; 10 (17): 2077-2080.
47. Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in hemodialysis and prevention of hepatitis C virus transmission. Contrib Nephrol. 2012; 176: 35-41.

سؤالات:

۱- کدام عبارت در مورد مشخصات HCV صحیح است؟

الف) RNA

ب) DNA

ج) دو رشته‌ای

د) بدون پوشش

۲- احتمال بروز سیروز کبدی و سرطان کبدی ناشی از HCV چند درصد است؟

الف) ۷۰

ب) ۵۰

ج) ۹۰

د) ۲۰

۳- کدام گروه از بیماران همودیالیزی نیاز به بیماریابی HCV دارند؟

الف) با سابقه فامیلی مثبت

ب) مشکوک به عفونت

ج) تمام همودیالیزی‌ها

د) با دریافت خون

۴- خانم ۴۳ ساله از دو سال قبل تحت همودیالیز می‌باشد به علت ابتلاء به HCV تحت بررسی است.

در آزمایشات سطح سرمی ALT, AST نرمال است. کدام پاسخ در ارتباط با بیمار درست است؟

الف) آسیب کبدی وجود ندارد.

ب) بررسی مجدد ۳ ماه بعد

ج) بررسی مجدد ۳ ماه بعد

د) ارتباط مستقیم با صدمه کبدی ندارد

۵- کدام روش تشخیصی زیر جهت HCV دقیق‌تر است؟

الف) AST

ب) ALT

ج) ELISA

د) PCR

۶- در صورت تماس با فرد HCV مثبت در هفته چندم باید بررسی مولکولی صورت گیرد؟

الف) ۲

ب) ۴

ج) ۱

د) ۱۴

۷- فیروتست جایگزین کدام روش تشخیصی است؟

الف) روش آنزیمی

ب) بیوپسی کبد

ج) تست کبدی

د) روش مولکولی

۸- عمده‌ترین راه انتقال HCV کدام است؟

الف) تزریق خون

ب) آب آلوده

ج) غذای آلوده

د) ایپووم خوراکی

۹- کدام ژنوتیپ HCV به درمان مقاوم‌تر است؟

الف) 2a

ب) 2b

ج) 3a

د) 6a

۱۰- در امریکای شمالی کدام ژنوتیپ HCV بیشتر دیده می‌شود؟

الف) 2a

ب) 3a

ج) 6a

د) 5b