

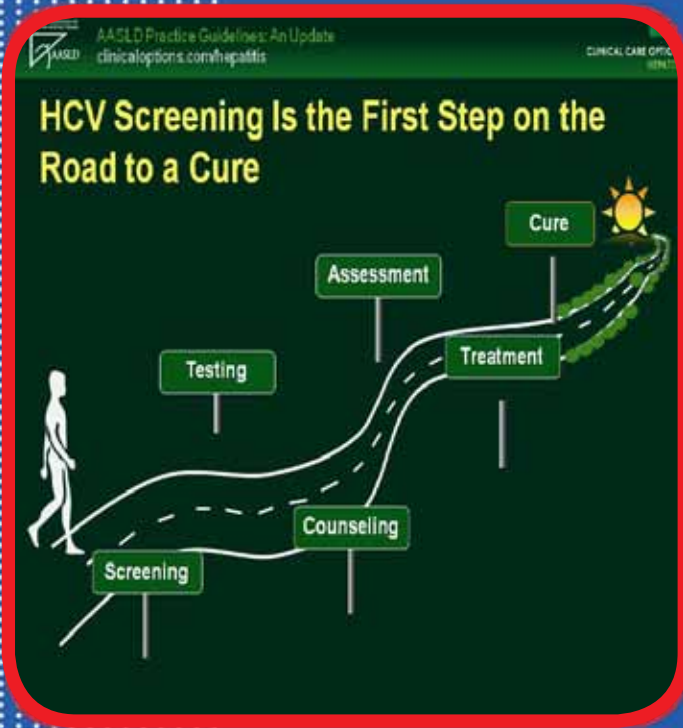
نوید سلامت

نشریه داخلی آزمایشگاه نوید / شماره چهارم / اردیبهشت ماه ۱۳۹۱

NavidMedicalLab

آزمایشگاه تخصصی نوید

بخش تشخیص مولکولی



گردآوری: ساناز احمدی - فائزه نایت
تدوین: دکتر سید عبدالرحیم رضایی
زیر نظر: دکتر سید علی اکبر شمسیان،
دکتر کیارش قزوینی

آدرس: خیابان احمد آباد
بین پاسطور و قائم - جنب
ورودی مترو - پلاک ۱۱۹
تلفن:

۰۵۱۱-۸۴۴۵۷۵۷-۸۴۰۱۰۱۴

HCV GUIDELINE



سلامی و کلامی

آزمایشگاه نوید رسالت اصلی خود را فعالیت در عرصه سلامت جامعه، به خصوص تشخیص های آزمایشگاهی سلولی و مولکولی قرار داده است.

در این عرصه، با بهره گیری از بخشهای تخصصی بیوشیمی، خون شناسی، هورمون شناسی اقدام به راه اندازی بخشهای آزمایشگاهی فوق تخصصی ژنتیک مولکولی برای تشخیص بیماریهای ژنتیک، بخش بیولوژی مولکولی برای تشخیص و مونیتورینگ بیمارهای عفونی (به خصوص HBV, HCV, HIV و HTLV-I) و HPV و تشخیص مولکولی TB و سرطان ها و در آینده نزدیک بخش سلولی و سلولهای بنیادی نموده است.

همکاری متخصصین دانشگاهی، به کارگیری تجهیزات و مواد برتر به همراه استاندارد سازی و کنترل کیفیت مداوم، عواملی هستند که بر دقت و صحت روشهای تشخیصی این مجموعه می افزاید.

در این شماره از «نوید سلامت» راهنمای اداره و پیگیری بیماراران آلوده به ویروس هپاتیت C (HCV) معرفی خواهد شد. تلاش مادر این مجموعه تخصصی آن است، که همگام با جامعه پزشکی در پیشبرد شاخصهای سلامت جامعه نقش اثر گذاری داشته باشیم.

چشم به راهنماییه، پیشنهادات و کمک های همه شما دوخته ایم.

آزمایشگاه نوید

مقدمه

چرا راهنمای اداره افراد آلوده به HCV لازم است.

شیوع HCV در جهان، بخصوص در معتادان تزریقی بتدریج بر سلامت جوامع اثر می گذارد. شیوع این ویروس در گروه های مختلف جمعیتی متفاوت است، بطور مثال این آمار در معتادان تزریقی در حدود ۵۰ درصد و در دهنندگان سالم خون کمتر از ۰/۴ درصد است.

در کشور مانیز در بیشتر مناطق آلودگی در حد ۱-۷۰ درصد و در معتادان تزریقی در حد ۴۰-۵۰ درصد در نوسان می باشد. اگر به آسیب پیش رونده کبد برای این عفونت نظر بیندازیم، ۱۵-۵۰ درصد این افراد در طی ۲۰ سال به سمت سیروز می روند که ۹-۴۰ درصد به اختلال کبدی و ۵-۲۰ درصد به کار سینومی هپاتوسلولار منتهی خواهد شد.

بنابراین از آنجا که روشهای درمان در این بیماران موجود و موثر می باشد و همچنین با آموزش و هشدارهای مناسب بهداشتی امکان پیشگیری از شیوع ثانویه وجود دارد، معرفی راهنمای اداره این بیماران از طرف سازمانهای بهداشت ملی بسیار اهمیت دارد، مجموعه حاضر که در دو بخش تهیه شده است، توصیه های برگرفته از سه راهنمای HCV از کشورهای انگلیس، اسپانیا، اسکاتلند و راهنمای سازمان بهداشت جهانی بوده و با توجه به نیازهای بیماران کشور، بومی سازی شده است،

ویروس هپاتیت C برای اولین بار در سال ۱۹۸۹ شناخته شد و این عفونت خیلی سریع به معضل بهداشتی تهدید کننده در سراسر جهان تبدیل گردید. در حال حاضر شیوع عفونت از در صد ۰/۴ در افراد سالمی که برای اولین بار خون اهدا می کنند تا ۵۰ درصد در معتادان تزریقی متفاوت است. بیشتر از ۸۰ درصد بیماران آلوده به HCV عوارض هپاتیت مزمن را نشان می دهند.

طبق آمارهای موجود بیش از ۱۷۰ میلیون نفر در سراسر جهان به عفونت هپاتیت C مبتلا هستند، در افراد علامت دار نشانه های عمومی بیماری هپاتیت ایجاد می شود. این عوارض شامل تهوع، اسهال و ضعف عمومی است، اما یکی از تفاوت های بارز این نوع هپاتیت ویروسی با سایر انواع هپاتیت ها در عدم زردی پوست یا زردی سفیدی چشم است.

محتوی راهنما

راهنمای اصلی بر اساس پژوهشهای علمی و یافته های تجربی همه مراحل مراقبت و اداره بیماران HCV شامل؛ غربالگری، آزمایش، تشخیص، ارجاع، درمان، مراقبت و پیگیری شرایط در نوزادان، کودکان و بزرگسالان آلوده یا در معرض خطر را در بر می گیرد. اما راهنمای پیش روی شما برای احتراز از طولانی شدن بیشتر به غربالگری، آزمایش ها و تشخیص مولکولی می پردازد؛ البته توصیه های این راهنما درباره پیشگیری از ابتلا به ویروس، مربوط به عفونتهای ثانویه آن است و کمتر به عفونت های اولیه مربوط می شود. همچنین توجه شود که قدرت گسترش و بیمار یزایی ویروس HCV و رای ظرفیتهای هر نوع راهنما است، اما داشتن راهنمای مشترک به هماهنگی بیشتر در مراقبت، پیگیری روند بیماری، درمان بیماران و تضمین سلامت جامعه، متخصصین و کارکنان بهداشتی که در اداره این بیماران مشارکت دارند، کمک خواهد کرد.

این راهنمای برای تغییر شرایط بیماری نبوده و یا الگوی ثابتی برای مونیورینگ بیمار نمی باشد، زیرا مونیورینگ استاندارد بر پایه اطلاعات کلینیکی موجود و همچنین شرایط هر بیمار، دسترسی به تکنولوژیهای پیشرفته هر مرکز و همچنین میزان اثربخشی درمان تعیین می شود. بنابراین تبعیت محض از پیشنهاد های این راهنما برای دریافت روش های مطمئن برای تشخیص و درمان موارد خاص کافی نیست و برای تشخیص و درمان، در نظر گرفتن شرایط هر بیمار مهم است و قضاوت نهایی با در مانگر متخصص هپاتیت و عفونی می باشد.

مرور و به روز رسانی

این راهنما بر اساس مجموعه جدید راهنماهای متفاوت که در مقدمه بیان شد تهیه گردیده است و تا زمان بازنگری مجدد معتبر خواهد بود.

مروری بر اصطلاحات ژنوتایپها:

تاکنون سویه های مختلفی از HCV شناخته شده است که همه آنها در ۶ دسته طبقه بندی شده و بعنوان ژنوتایپهای ۱ تا ۶ شناخته می شوند. تنوع جغرافیایی معنی داری در شیوع ژنوتایپهای مختلف در سراسر جهان وجود دارد. بطور مثال در انگلستان ژنوتایپ ۱ و پس از آن ژنوتایپ ۳ و سپس ۲ شایع می باشند. در ایران توزیع ژنوتایپ ۱a در بیش از ۵۰ درصد و پس از آن ۳a در نزدیک به ۲۰ درصد از مبتلایان دیده شده است.

پاسخ ویروسی پایدار (SVR)^۱

پاسخ ویروسی پایدار (SVR) به عدم وجود ژنوم ویروس (HCV RNA) در سرم بیماران با استفاده از تکنیک های حساس شناسایی ژنومیک در زمانی حدود ۶ ماه پس از پایان درمان گفته می شود.

پاسخ ویروسی زودرس (EVR)^۲

(EVR) به طور معمول به حالتی پس از شروع درمان ضد ویروسی گفته می شود که آزمایش HCV RNA منفی بوده یا در آزمایش کمی HCV RNA، بار ویروسی $\log 2$ کاهش یافته باشد. این شاخص در بیماران مبتلا به ژنوتایپ ۱ در هفته دوازدهم اندازه گیری می شود.

پاسخ ویروسی سریع (RVR)^۳

پاسخ ویروسی سریع (RVR) در بیماران با ژنوتایپ ۲ یا ۳ دیده شده که در زمان کوتاهی بعد از درمان، حدود هفته چهارم، HCV RNA منفی می شود.

عدم پاسخ به درمان (NR)^۴

عدم پاسخ به درمانهای آنتی ویروسی با مثبت شدن آزمایش HCV RNA در پایان درمان همراه می باشد.

بازگشت کننده^۵

حالتی است که پس از گذشت ۶ ماه از پایان درمان و HCV RNA منفی، دوباره نشانه های بیماری ظاهر و آزمایش HCV RNA مثبت می شود.

آزمایش های کلینیکی و بار کلینیکی کم هزینه

در راهنمای (Guideline) بین المللی پیشنهاد می شود افرادی که در معرض خطر بالای ابتلا به عفونت HCV بوده، یا از دانستن آن سود می برند، باید آزمایش Anti-HCV باروش سرولوژیک را انجام دهند.

اهمیت بیشتر تشخیص افراد آلوده به HCV شامل انتقال اطلاعات و آموزش بیمار برای کند کردن سیر پیشرفت بیماری و همچنین جلوگیری از انتقال به افراد دیگر است. مدارک معتبر علمی در اثبات کارایی تشخیص های زود هنگام در درمان موثرتر و جلوگیری از گسترش عفونت HCV، گویای این مطلب است.

از آنجایی که گزارش های متعددی از انتقال HCV از کارکنان مراکز درمانی به بیماران گیرنده خون یا پیوند عضو وجود دارد، در راهنمای (Guideline) کشور انگلیس پیشنهاد شده که افراد شاغل در مراکز درمانی و پزشکی که به خصوص با بیماران ضعف ایمنی سرو کار دارند، باید از نظر آزمایشهای ویروسی بخصوص HCV کنترل شوند.

آزمایشهای غربالگری (سرولوژیک) به طور معمول باید در معنایان تزریقی که خطر بالای آلودگی را دارند، انجام شود. این امر از شیوع بیشتر در جامعه نیز خواهد کاست. تحقیقات نشان می دهد در جاهایی که مصرف مواد مخدر بالا است مانند زندانها نیز غربالگری باید انجام شود.

آگاهی هدفمند و اختصاصی درباره ابتلا به HCV در گروههای پرخطر، در پیشگیری ارزش زیادی دارد. البته در گروههای

- 1-Early viral response
- 2-Early viral response
- 3-Rapid viral response
- 4- No Response
- 5- Relapser

جمعیتی با شیوع پایین یا بدون داشتن رفتارهای پرخطر، غربالگری مقرون به صرفه نبوده و انجام آن نیز لازم می باشد. گروههای زیر باید برای عفونت HCV کنترل شوند:

- دهنندگان خون / عضو
- بیماران همودیالیزی
- کارکنان مراکز پزشکی

پیشنهاد می شود گروههای زیر نیز آزمایش HCV را انجام دهند.

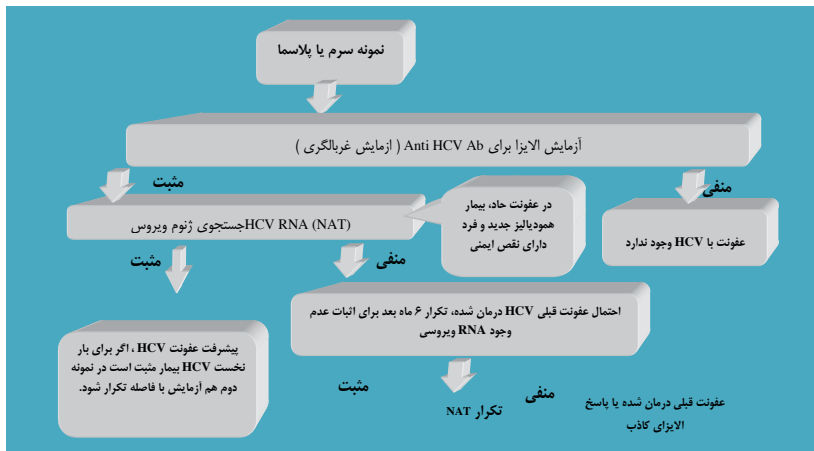
- معتادان تزریقی
- افرادی که ALT (آلانین آمینوترانسفراز) بالا و بدون دلیل دارند.
- افراد HIV مثبت
- دریافت کننده گان فاکتورهای انعقادی
- دریافت کننده های خون و فرآورده های خونی یا بافت و عضو
- کودکان متولد شده از مادران آلوده
- کارکنان مراکز پزشکی که از راه پوست یا سطوح موکوس با خونهای آلوده تماس داشته اند.
- افرادی که درمانهای دندانپزشکی در مراکز HCV شایع بوده داشته اند.
- افرادی که خالکوبی کرده اند و یا سوراخ کردن گوش یا پوست همراه با خونریزی داشته و مضمون به آلودگی اند.
- افرادی که دارای شریک جنسی آلوده و یا تماس های زناشویی خانوادگی با فرد آلوده هستند.

آزمایشهای تشخیصی HCV

شناسایی RNA ویروسی با استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمرز معکوس (RT-PCR) که گران قیمت می باشند، نشان دهنده عفونت فعال بوده اما آزمایش های سرولوژیک ارزان قیمت، بیانگر عفونت فعلی یا قبلی به طور کلی داشتن آنتی بادی ضد HCV است. نموداری که در شکل ۱ ترسیم شده است بر پایه اصول کلیدی زیر می باشد:

- روشهای تشخیصی در سرم یا پلاسما (سرولوژی و به طور معمول الایزا) قابل اطمینان هستند، در صورت جمع آوری بهینه بزاق در شرایط آنتیتم و اصلاح و تعدیل روش تشخیص ELISA، تشخیص آنتی بادی در بزاق حساس و قابل اعتماد بوده اما شناسایی RNA ویروسی بزاق با استفاده از واکنش معکوس زنجیره ای پلیمرز (RT-PCR) دقیق نمی باشد.
- آزمایش های سنجش اسیدهای نوکلئیک از قبیل PCR حساس بوده و قابلیت شناسایی IU/ml ۱۰۰-۵۰۰۰ را و ویروس را دارند و اغلب برای تشخیص عفونت فعلی و قطعی استفاده می شود.
- RNA ویروسی پس از ۱ الی ۲ هفته از شروع آلودگی قابل ردیابی بوده در حالیکه آنتی بادی، بسته به پاسخ ایمنی فرد به ویروس ۷ تا ۸ هفته پس از آلودگی شناسایی می شود.
- احتمال دارد آنتی بادی ضد ویروس در افراد دارای نقص ایمنی (Immunocompromised) تولید نشود، پس در این افراد باید از روشهای PCR استفاده شود و روشهای سرولوژیک برای آنها معتبر نیستند. در واقع در بیمارانی که بیماریهای کبدی با علائم نامشخص دارند، علیرغم منفی بودن Anti-HCV و همچنین بیمارانی که ضعف ایمنی دارند مثل بیماران پیوند عضو، افراد مسن، بیماران دیالیزی یا کسانی که داروی سرکوبگر ایمنی دریافت می کنند و یا افرادی که احتمال عفونت حاد را دارند، ابتدا آزمایش HCV RNA انجام می شود.
- احتمال دارد در عفونت حاد، سنجش HCV RNA بین مثبت و منفی به مدت چند ماه نوسان داشته باشد. نتایج نمونه های دریافت شده در این مرحله می تواند همراه کننده باشد. در صورتی که آنتی بادی مثبت شود ولی HCV RNA منفی باشد، دریافت نمونه جدید و انجام مجدد تست به خصوص در مواردی که زمان شروع آلودگی مشخص نیست، جهت تشخیص اولیه مفید است.
- افراد دارای آنتی بادی ضد HCV (آنتی بادی مثبت) و سنجش HCV RNA منفی مکرر، نیازی به اقدام خاص درمانی ندارند، به احتمال زیاد این افراد ویروس را از بدن پاک کرده اند.
- از آنجا که HCV عفونتی قابل انتقال و جدی می باشد، پس از تشخیص اولیه، نمونه گیری مجدد برای تأیید نهایی یافته های قبلی مورد نیاز است. در واقع آزمایشهای تأییدی نتیجه نهایی را تعیین خواهند کرد.
- در افراد مبتلا به HCV، تعیین genotype برای مشخص شدن پاسخ به درمان ضروری است. افراد با آلودگی

genotype I نیاز به دوره درمان طولانی تر نسبت به ژنوتایپ ۲ و ۳ دارند.



شکل ۱: چگونگی تشخیص هپاتیت C (غیر از نوزادان)

آزمایشهای سرولوژیک (غربالگری):

غربالگری HCV با آزمایش های ارزان قیمت سرولوژی و شناسایی افراد آلوده اولین قدم در راه درمان می باشد.

بیمارانی که مشکوک به عفونت حاد یا مزمن HCV هستند، در مرحله اول باید آزمایش سرولوژیک یا ردیابی آنتی بادی ضد HCV (بطور معمول ELISA یا ECL) برای ارزیابی احتمال برخورد آنها با ویروس کنترل شود؛ زیرا:

۱- حساسیت بالا و قیمت ارزان آزمایشهای سرولوژیک از قبیل ELISA و ECL آنها را در ردیف اول روشهای تشخیص آزمایشگاهی قرار می دهد.

۲- نتایج مثبت قابل گزارش است و با آزمایش تاییدی می توان صحت نتیجه را بررسی نمود.

۳- شناسایی سریع بیماران برای درمان امکان پذیری می گردد.

اما جواب مثبت آزمایش سرولوژیک، دلیل آلودگی حتمی نیست و باید فرد برای آزمایش های کیفی (Qualitative) یا کمی (HCV RNA (Quantitative) بر اساس تصمیم پزشک و به صورت زیر مورد بررسی قرار گیرد.

✓ گزارش منفی کاذب بیشتر در دریافت کنندگان پیوند، بیماران HIV مثبت، بیماران دیالیزی یا بیماریهای مزمن کلیوی و بیماریاری که بطور شدید سیستم ایمنی آنها سرکوب شده است گزارش می شود.

✓ گزارش مثبت کاذب بیشتر در بیماران با خطر آلودگی پایین و در مواردی که اتوآنتی بادیها واکنش متقاطع ایجاد می کنند دیده می شود.

آزمایشهای تشخیصی مولکولی

الف - آزمایش کیفی HCV RNA

این آزمایش بطور معمول بر روی پلاسمای بیمار انجام می شود و نتیجه مثبت آن نشان دهنده، حضور فعال ویروس در بدن و آلودگی فرد به عفونت HCV است.

ب- آزمایش کمی یا تعیین بار ویروسی

اگر آزمایش HCV RT-PCR یا HCV RNA مثبت شد، برای تصمیم گیری شروع، طول مدت و اثر بخشی درمان باید دو آزمایش تکمیلی دیگر یعنی تعیین مقدار کمی ویروس (بار ویروسی) ^۴ و به دلیل پاسخ متفاوت به درمان، نوع ژنوتیپ ویروس بر روی نمونه پلاسما انجام شود.

در ادامه راهنما چگونگی استفاده از این دو آزمایش برای اهداف فوق آمده است. شایان توجه است که جهت تشخیص کیفی آلودگی به عفونت HCV بهتر است از آزمایش HCV – RT – Nested PCR یا در نظر گرفتن حساسیت و اختصاصیت بالای آن استفاده شود؛ همچنین به دلیل اهمیت تصمیم گیری و پیگیری اثر بخشی درمان بهتر است از تکنیک های Cobas Amplificor یا Real Time PCR (روشهای اختصاصی مثل TaqMan با استفاده از پروب برای تعیین میزان بار ویروسی) یا آزمایش کمی استفاده شود. اما روشهای نیمه کمی یا استفاده از روشهای Real Time یا Sybergreen نتایج بسیار متفاوت و غیر قابل اعتماد ایجاد می کنند و بهتر است برای تعیین بار ویروسی از آنها استفاده نشود.

تفسیر نتایج تستهای آزمایشگاهی

نتیجه - تفسیر نتایج	آزمایش HCV RNA RT-PCR	آزمایش سرولوژیک Anti-HCV Ab
عفونت حاد یا مزمن، با توجه به زمینه های کلینیکی و آزمایش کمی و ژنوتایپ تصمیم گیری شود.	مثبت	مثبت
بهبود عفونت یا عفونت حاد در زمان کاهش بار ویروس؛ HCV RNA کیفی پس از گذشت ۱۲-۶ ماه دوباره کنترل گردد.	منفی	
عفونت اخیر یا وجود عفونت مزمن در شرایط نقص سیستم ایمنی (آزمایش کمی و ژنوتایپ برای تصمیم گیری درمان) و یا HCV RNA مثبت کاذب (تکرار آزمایش)	مثبت	منفی

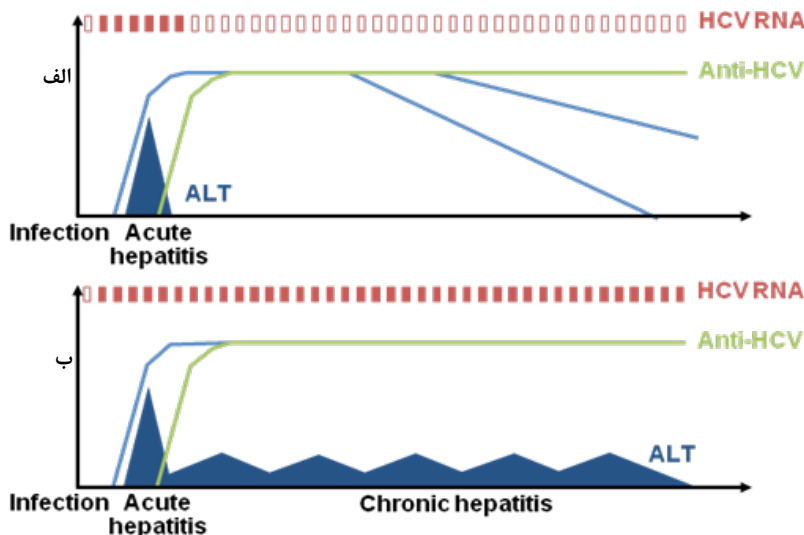
توجه: امروزه پژوهشگران معتقدند که پس از درمان، اگر HCV RNA RT-PCR در پلاسما به طور کامل منفی شد، بهتر است HCV RNA در سلول های تک هسته ای خون محیطی انجام شود، اگر جواب منفی بود، پاکسازی کامل ویروس انجام شده، در غیر این صورت احتمال باز گشت وجود خواهد داشت.

روند ظهور تدریجی مارکرها پس از آلودگی حاد HCV

پس از کنترل آنتی بادی HCV و در صورت مثبت شدن؛ HCV RNA genomitests از قبیل PCR برای تشخیص احتمالی عفونت حاد به صورت زیر انجام می شود.

- ۱- پس از گذشت ۶-۴ هفته از بروز علائم عفونت، آنتی بادی و HCV RNA کنترل می گردد.
- ۲- پس از گذشت ۱۲-۸ هفته از بروز علائم عفونت، HCV RNA کنترل می گردد.
- ۳- پس از گذشت ۶-۴ ماه از بروز علائم عفونت، آنتی بادی و HCV RNA کنترل می گردد.

شکل زیر سیر ظهور مارکرهای HCV را نشان می دهد.
(الف حاد ب) مزمن



جلوگیری از انتقال ثانویه:

انتقال ثانویه به معنی انتقال عفونت از فردی که مبتلا به HCV است به فرد یا افراد دیگری می باشد.

انتقال از طریق تماس جنسی و یا زندگی خانوادگی

مطالعات نشان می دهند که احتمال خطر نسبتاً پایینی، برای انتقال عفونت HCV به اطرافیان، تماس نزدیک و شریک جنسی فرد HCV مثبت در شرایط حفاظت شده وجود دارد. مطالعات گروهی در این زوجها نشان می دهد که شیوع HCV، ۰/۲ در ۱۰۰۰ سال تماس جنسی است اما این انتقال در مردان هم جنس بازی که عفونت همزمان HCV با HIV دارند بیشتر است.

یافته ها حاکی از آن است که انتقال از طریق تماس با خون و یا فعالیتهایی که منجر به تماس با سطوح موکوسی (برای مثال استفاده از تیغ یا مسواک های مشترک و یا تماس جنسی حفاظت نشده) می شود، بیشتر خواهد بود. هیچ تحقیق و یا طرح آموزشی در ترویج استفاده از کاندوم در افراد مبتلا به HCV و تاثیر در کاهش فراوانی رفتارهای پر خطر و همچنین جلوگیری از پیش گیری انتقال ثانویه وجود ندارد. اما پیشنهاد می گردد که افراد آلوده به HCV برای جلوگیری از انتقال ثانویه فعالیت جنسی مطمئن داشته باشند و یا از فعالیتهایی که منجر به تماس دیگران با سطوح موکوسی و یا خون شده، اجتناب کنند. به خصوص افرادی که عفونت همزمان HIV/ HCV دارند همیشه باید تماس جنسی مطمئن داشته و در مورد رفتارشان در رابطه با خون یا سطوح موکوسی بدنشان توجه داشته باشند.

۲-۳- انتقال از طریق تزریق مواد مخدر

استفاده از سرنگهای مشترک، بیشترین راه انتقال در کشورهای توسعه یافته است. مطالعات اخیر، نشان می دهد که مبادلات سرنگ و در مان با متادون هر چند که کاهش یافته اما کنترل شده نبوده و انتقال HCV از طریق تزریق مواد مخدر حتی در کشورهای توسعه یافته وجود دارد. باید به معنادار تزریقی آلوده به HCV راههای جلوگیری از انتقال عفونت آموزش داده شده و وسایل و امکانات لازم در مواقع نیازشان در اختیار آنان قرار گیرد.

۳-۳- انتقال در کارکنان مراکز پزشکی و بیماران

۱-۳-۳- خطر ابتلا کارکنان مراکز پزشکی

بر اساس نظر کارشناسان اقدامات احتیاطی کنترل عفونت باید مطابق با استانداردهای جهانی بوده و صرفاً بر اساس دانش بیماران از انتقال ویروسهای منتقله از راه خون تصمیم گیری انجام نشود. تخمین خطر انتقال HCV از سوراخ شگی با سوزن در ۴۴۰۳ مورد پیش آمده، رقمی معادل ۰/۳۱ درصد بوده است، اما مرور ۲۵ تحقیق دیگر نشان داد که خطر انتقال ۱/۹ درصد در ۲۳۵۷ مورد مواجه با آلودگی بوده است. خطر انتقال زمانی که آسیب وارده عمیق و یا اینکه سوزن آلوده به خون باشد، بیشتر خواهد بود. شایان توجه است که انتقال فقط از فردی که آزمایش HCV RNA مثبت برای ویروس دارد، امکان پذیر است. همه اقدام های احتیاطی استاندارد کنترل عفونت در برابر ویروس های منتقله از راه خون، باید از طرف کارکنان مراکز پزشکی انجام شود.

۲-۳-۳- خطر ابتلا از کارکنان مراکز پزشکی به بیماران

تحقیقات گسترده نشان دهنده امکان انتقال عفونت HCV از کارکنان مراکز پزشکی به بیماران است که بیشتر مانند جراحیهای عمیق دیده شده است. تخمین میزان ابتلا بیماران بر اساس دو آنالیزی که روی جراحان قفسه سینه و قلب آلوده انجام شده ۲/۳ درصد و ۰/۳۶ درصد گزارش شده، در حالی که خطر انتقال عفونت از جراحان متخصص زنان فقط رقم ۰/۰۴ درصد بوده است. کارکنان مراکز پزشکی که HCV RNA مثبت دارند، نباید در فرایندهایی که امکان انتقال عفونت به بیماران را افزایش می دهد مانند عملهای جراحی، شرکت کنند.

۴-ار جاع

ارجاع دادن به پزشک متخصص و مراقبت های تخصصی باید در مورد همه بیماران مبتلا به عفونت HCV حاد و فعال (دارای HCV RNA مثبت) مد نظر قرار گرفته و به کاندیداهای بالقوه (بیماران با HCV فعال) برای درمانهای ضد ویروسی محدود نشود. کلینیک های تخصصی اغلب مکان ترویج اطلاعات سلامت و روشهای جلوگیری از انتقال ثانویه ویروس برای بیماران و وابستگان آنها می باشد. بررسی های اخیر نشان می دهد که ۹۰ درصد افراد مبتلا به HCV معتادان مواد مخدر تزریقی (فعالی یا قبلی) می باشند. فاکتورهای موثر در مصرف مواد مخدر تزریقی (مانند فقر، سبک زندگی بی قید، الکلیسم) می تواند مانعی برای پیمایش این مسیر بوده و مانعی برای ادامه بررسی، ارجاع و درمان آنان می باشد. همه بیماران مبتلا به HCV حاد باید تحت مراقبت قرار گیرند، زیرا درمان در طی فاز حاد بیشتر موفقیت آمیز خواهد بود. امکانات ایده آل کلینیک های تخصصی باید با سایر مراکز خدماتی ادغام شوند که مشکلات بیماران بخصوص برای افرادی که دسترسی ناچیزی به مراقبت های پزشکی دارند، کاهش یابد. * مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی که مبتلا به عفونت HCV مزمن اند باید تحت مراقبت های چندگانه قرار گرفته، تا مراجعات بعدی آنها به این کلینیک ها برای درمان به حداکثر برسد. * بیماران با عفونت حاد HCV باید هر چه سریعتر به مراکز مراقبت های تخصصی ارجاع داده شوند.

* مصرف کنندگان مواد مخدر تزریقی آلوده به HCV، نباید از مراقبت های کلینیکی برای درمان ضد ویروسی HCV، به علت تزریق مواد مخدر حذف شوند.
* همه بیماران باید به مراکزی سپرده شوند که به طور دورهای وضعیت عفونت و پیشرفت بیماری کبدی در آنها را بررسی نمایند.

۵- کودکان و هیپاتیت

۱-۵- انتقال از مادر به کودک

خطر انتقال HCV از مادران باردار با آزمایش سرولوژی HCV مثبت و HCV RNA منفی به فرزندانشان به طور تقریبی صفر است.

خطر انتقال عفونت در مادرانی با آزمایش HCV RNA مثبت، (انتقال در رحم یا حین زایمان) حدود ۵ درصد است و اگر همزمان آلوده به HIV هم باشند ۲ برابر بیشتر می شود. ریسک ابتلای کودک در مادر آلوده به HCV با نحوه وضع حمل یا شیردهی افزایش نمی یابد. یک مطالعه آینده نگر نشان داده است که کنترل و مانیتورینگ مجموعه جنین، خطر انتقال از مادر به جنین را افزایش خواهد داد، هر چند این موضوع بطور کامل اثبات نشده است.

در زایمان واژینال مادر آلوده به عفونت همزمان HCV و HIV، با بار ویروسی مشخص، خطر انتقال به کودک افزایش می یابد.

تا در درمان مادر حامله دارای آزمایش HCV RNA مثبت، اقدامات حین زایمان یا مراقبت های معمول برای شیردهی با سایر افراد طبیعی متفاوت نمی باشد اما آموزش مادر باید در مراکز معتبر انجام شود.

۲-۵- در کودکان و نوزادان HCV - بررسی

هدف از آزمایش نوزادان متولد شده از مادران آلوده به HCV فقط شناسایی کودکان مبتلا نبوده، بلکه شناخت افراد با عفونت مزمن و عواقب طولانی مدت آن است.

نوزادان متولد شده از مادران با سرولوژی مثبت، در هنگام تولد آزمایش سرولوژی مثبت خواهند داشت (عبور آنتی بادی از جفت). اما بیشتر از ۸۰ درصد آنها در طی ۶ تا ۲۰ ماه آنتی بادی اکتسابی از مادر را از دست خواهند داد (نیمه عمر آنتی بادی).

احتمال مثبت شدن آزمایش مولکولی HCV RNA در ماههای اول زندگی نوزاد مادران HCV مثبت زیاد بوده که ممکن است با گذشت زمان آزمایش منفی شود، این کودکان متعاقب آن آنتی بادی ضد HCV را نیز از دست می دهند. همچنین احتمال دارد آزمایش HCV RNA بعضی از نوزادان مبتلا حتی از ۱۲ ماهگی یا بعد از آن مثبت شود. نوزادانی که آلودگی را از مادر گرفته اند، باید از نظر HCV RNA در دو آزمایش با فاصله و متوالی، مثبت شوند. مطالعه اخیر نشان داده است که حساسیت آزمایش RT PCR مثبت که در دو فاصله زمانی بین ۲ و ۶ ماهگی کودک بدست آید، در پیش بینی عفونت HCV، حدود ۸۱ درصد است.

در آلودگی همزمان HCV با HIV، نوزادانی که همواره از نظر HCV RNA مثبت هستند احتمال دارد در ۱۲ تا ۱۸ ماهگی زندگی از نظر آنتی بادی ضد HCV منفی باشند.

* نوزادان مادرانی که از نظر آنتی بادی ضد HCV مثبت، اما از نظر HCV RNA منفی هستند، نیازی به آزمایش مجدد ندارند.

در کودکانی که مادران آلوده به HCV و HIV همزمان دارند و نوزادانی که پس از ۱۲ ماهگی آزمایش سرولوژی مثبت دارند باید آزمایش HCV RNA انجام شود. و در صورت مثبت بودن جواب با یک نمونه گیری نتیجه مجدد تأیید شود.

اگر اطلاعاتی راجع به احتمال الودگی HCV در کودکی قبل از ۱۲ ماهگی لازم باشد، آزمایش HCVRNA و به دنبال آن آزمایش مجدد پس از ۲ ماه انجام شود. سپس آزمایش های بیشتر جهت تشخیص قطعی نیاز است.

۷-۲- ارزیابی بیماری کبد

۷-۱- ارزیابی بالینی

تشخیص بالینی بیماری کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن معمولاً دقیق نبوده و تغییرات اساسی رخ داده شده در بیوپسی کبد را کمتر از حد واقعی نشان می دهد.

۷-۲- شاخص های فیروز

شاخص های پیش آگهی بیماری شدید کبد با استفاده از مجموعه ای از علائم کلینیکال و بیوشیمیایی امکان پذیر است و تمایز سیروز بیماران از سطوح متوسط تر فیروز را ممکن می سازد اگر چه که مراحل متوسط بیماری قابل تشخیص نیست.

مقالات مروری سیستماتیک نشان می دهد که مارک های شاخص فیروز چه فاکتور های نشان دهنده عملکرد کبد (آلانین آمینوترانسفراز یا پلاکتها) و چه شاخص های متابولیکی فیروز (برای مثال مهار کننده های بافتی یا مایکروسیتالوپروتئیناز ۱، هیالورونیک اسید)، به تنهایی برای پیش گویی وقوع فیروز کافی نیست. در صورتی که از این مارک ها به تنهایی جهت تشخیص استفاده شود، تمایز مرحله پیشرفت فیروز قابل اعتماد نخواهد بود. اما بهره گیری از آنها در قالب مجموعه، مسلماً جهت تشخیص سطوح پیشرفته یا ابتدایی فیروز مفید می باشد. بر اساس ۱۴ مطالعه مروری انجام گرفته، هیچ کدام از ۱۰ مجموعه متفاوت مارک ها، در مقایسه آماری برتر از دیگری نبوده اند. و در مقایسه با استاندارد اصلی یعنی بیوپسی کبد؛ علیرغم امکان اشتباه در نمونه برداری؛ با یافته های کلینیکی در بیشتر موارد مطابقت داشته است.

سایر روشها برای شناسایی فیروز مانند اندازه گیری استحکام کبد، نوید روشهای جدید را می دهد که احتمال دارد موثر تر باشند.

شاخص های بیوشیمیایی برای تشخیص مرحله متوسط فیروز مناسب نبوده ولی به عنوان جایگزین بیوپسی کبد برای شناسایی سیروز یا غربالگری مستقیم فیروز قابل استفاده است.

۷-۳- بیوپسی کبد

در بیوپسی کبد حداقل برای شناسایی مرحله فیروز با دقت ۷۵٪ در صدها ۲۵mm از بافت کبد نیاز است. مرگ و میر ناشی از بیوپسی کبد بین ۰/۱۳٪ تا ۰/۳۳٪ در صدها بوده و آسیب وارده حدود ۵/۹٪ در صدها است.

۷-۳-۱- زمان بیوپسی

بیوپسی کبد از بیماران با هپاتیت C مزمن می تواند عوارض دیگر مثل بیماری کبد الکلی یا کبد چرب را نیز آشکار کرده (در ۱۰٪ صدها بیماران) و در ۵٪ صدها بیماران بر تصمیم گیری اثر گذار باشد. تکرار نمونه برداری کبدی برای مشخص شدن نوع درمان می تواند مفید باشد.

یک سوم بیماران با هپاتیت C مزمن مرحله اول پیشرفت فیروز را در مقیاس Ishak (۶-۰) و در میانگین زمان ۳۰ ماه نشان می دهند.

فرکانس و زمان بیوپسی کبد با پیشرفت فیروز بصورت غیر خطی متناسب است.

فیروز های پیشرفته با سیروز در بیوپسی کبدی در مقایسه با بیمایهای خفیف تر، پیش زمینه کاهش ملایم در SVR پس از درمان ضد ویروسی است.

بیوپسی کبد قبل و بعد از درمان موفق آنتی ویروسی (بطور متوسط ۲۰ ماه)، هم توسعه فیروز (۲۷۷٪ از ۱۰۹۷

بیمار) و هم کاهش مرحله پیشرفت در سیروز (۷۵٪ از ۱۵۳) را نشان می دهد. بیوپسی کبد زمانی صورت می گیرد که شواهدی مبتنی بر بیماری کبدی وجود داشته باشد. تکرار بیوپسی کبد در بیماران با شدت خفیف و درمان نشده همچنین در مراحل ابتلا به فیروز برای تصمیم در مان انجام شود. در بیماران با سابقه خونریزی مادرزادی و بیماریهای خونریزی دهنده (هموفیلی و ...)، بیوپسی کبد باید در شرایط خاص و با مشاوری متخصص هپاتولوژی انجام گردد.

۲-۳-۷- بیوپسی و ژنوتایپ

میزان پاسخ و ویروسی پایدار (SVR) پس از درمان با IFN پگیله و ریبویرین برای بیماران با ژنوتایپ ۲ و ۳ بین ۷۶ تا ۸۲ درصد و بین ۴۱ تا ۵۱ درصد برای بیماران ژنوتایپ ۱ است. بیوپسی کبد نباید به عنوان آزمایش ضروری قبل از درمان ضد ویروسی در نظر گرفته شود و این موضوع بخصوص در بیماران ژنوتایپ ۲ و ۳ اهمیت دارد.

۸- پیشرفت بیماری در مان نشده

عفونت هپاتیت C مزمن با خطر پیشرفت به سیروز و بدخیمی سلول کبدی (HCC) همراه است. تعیین میزان خطر پیشرفت به سمت سیروز HCC در طول زمان مشکل است زیرا این عوارض تحت تاثیر نوع مطالعه و مشخصات جمعیت مورد مطالعه قرار می گیرد.

در یک بررسی سیستماتیک مروری از ۵۷ مطالعه (شامل مطالعات مقطعی و طولی) که بر روی بیماران کلینیک کبد، به دنبال دریافت خون، اهداکنندگان خون و بیماران معمول جامعه، انجام گرفت و خطر پیشرفت به سیروز در افراد آلوده پس از ۲۰ سال بدین گونه برآورد شد:

کلینیک کبد: ۲۲ درصد

به دنبال دریافت خون: ۲۴ درصد

اهداکنندگان خون: ۴ درصد

افراد معمول جامعه: ۷ درصد

به علت احتمال وجود خطا در یافته های کلینیک کبدی، مطالعه cohort شاید بهترین نشانگر واقعی پیشرفت بیماری در جامعه باشند. در مطالعه Cohort در جامعه مشخص شده که در افرادی که مبتلا به عفونت HCV در جوانی می شوند در کمتر از ۱۰ درصد موارد در عرض ۲۰ سال به سیروز مبتلا می شوند. سن بالاتر در هنگام ابتلا به HCV جنس مرد و مصرف زیاد الکل با پیشرفت سریعتر بیماری همراه است.

زمان متوسط تبدیل عفونت HCV، به HCC نیز در مطالعات مختلف متغیر است و در یک بررسی مروری سیستماتیک از ۹ تا ۳۱ سال گزارش شده است. در واقع هیچ موردی از HCC در دهه اول ابتلا رخ نداده و اغلب پس از ۲۰ سال مشخص شده اند.

بیماران با سیروز ناشی از HCV در طی ۵ سال پی گیری، ۷ درصد خطر پیشرفت به HCC دارند. این بیماران همچنین در خطر عوارضی همچون آسیت، خونریزی دستگاه گوارش و انسفالوپاتی کبدی هستند. در مطالعه دیگری احتمال بروز انواع عوارض به استثنای تومور در بیماران سیروزی، در عرض ۵ سال، ۱۸ درصد و باقی ماندن این حالت در تمام این ۵ سال حدود ۹۱ درصد بوده است.