به نام خداوند جان و خرد

هپاتیت C
تشخیص و درمان

تألیف :

دکتر اسکندر حاجیانی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی
جندی شاپور اهواز

دکتر محمود جهانگیرنژاد
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی
جندی شاپور اهواز

این کتاب را به پاس تقدیر از زحمات و حمایت‌های فراوان خانواده‌های عزیزمان به یکایک آنها تقدیم می‌کنیم.

مؤلفین

پیشگفتار

بنام آن که جان را فکرت آموخت
چراغ دل به نور جان بر افروخت

بیماری هپاتیت سی یکی از بیماری‌های شایع ویروسی در کشور ماست که متأسفانه جمع کثیری از هموطنان را مبتلا نموده است. در این میان ارتقاء آگاهی عمومی و سطح دانش پزشکان و شاغلین حرف پزشکی به همراه برنامه‌ریزی دقیق و جدی متولیان امور بهداشتی درمانی در پیشگیری و درمان این بیماری نقش مؤثری خواهد داشت. کتاب حاضر در راستای تحقق این امر مهم به نگارش در آمده است که در آن علاوه بر تحقیقات و مقالات منتشر شدهٔ مؤلفین از آخرین تحقیقات انجام شدهٔ داخلی و خارجی نیز بهره‌گیری شده است. فرصت را مغتنم شمرده و از اساتید ارجمند آقایان دکتر منوچهر مکوندی (استاد ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز) دکتر امیر رضا رکن (دانشیار و سرپرست دورهٔ تخصصی پریودنتولوژی دانشگاه تهران) و دکتر محمد جواد احسانی اردکانی (فوق تخصص گوارش و کبد و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) که ضمن مطالعهٔ پیش‌نویس کتاب ما را در ارائهٔ این اثر علمی یاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نماییم. همچنین از زحمات همکاران محترم حوزهٔ معاونت پزوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز بالاخص کمیتهٔ تألیف و ترجمه سرکار خانم مکوندی و سرکار خانم اداری پرسنل محترم حوزهٔ معاونت آموزشی بیمارستان گلستان اهواز سپاسگزاری می‌نماییم. شایسته است از زحمات جناب آقای مهندس خزعلی مدیریت محترم انتشارات شایان نمودار و همکاران محترمشان که کلیهٔ امور چاپ و نشر این اثر را تسریع نموده‌اند کمال تشکر و امتنان را داشته باشیم. از همکاران عزیز تقاضا داریم با راهنمایی‌ها و پیشنهادات خود ما را در تکمیل این اثر علمی در آینده یاری نمایند.

خدایا چنان کن سرانجام کار
تو خشنود باشی و ما رستگار

دکتر محمود جهانگیرنژاد- دکتر اسکندر حاجیانی

فهرست مندرجات

عنوان ..... صفحه

پیشگفتار ۴

مقدمه ۷

فصل اول: ویروس شناسی هپاتیت C.....۱۰

فصل دوم: اپیدمیولوژی هپاتیت C ۱۵

فصل سوم: فعالیت جنسی ریسک فاکتور هپاتیت C.....۱۹

فصل چهارم: انتقال مادر به فرزند در هپاتیت C.....۲۲

فصل پنجم : علایم بالینی هپاتیت C ۲۶

فصل ششم : سیر طبیعی هپاتیت مزمن C ۳۵

فصل هفتم : فیبروز و پیشرفت بیماری در هپاتیت C.....۴۰

فصل هشتم : روش تشخیص و تفسیر آزمایش های ویرولوژیک در هپاتیت C.....۴۸

فصل نهم : روش های غیر تهاجمی ارزیابی بیماران هپاتیت مزمن C ۵۷

فصل دهم : نقش بیوپسی کبد در هپاتیت مزمن C ۶۴

فصل یازدهم : کلیات درمان هپاتیت C.....۶۸

فصل دوازدهم : درمان هپاتیت C حاد ۷۵

فصل سیزدهم : درمان بیماران هپاتیت C با آنزیم های نرمال کبدی ۷۹

فصل چهاردهم : درمان بیماران با هپاتیت C و سیروز کبدی ۸۵

فصل پانزدهم : اندازه گیری سطح سرمی ویروس درهنگام درمان ۹۰

فصل شانزدهم : عوارض جانبی درمان هپاتیت C و نحوه ی برخورد با آنها ۹۶

فصل هفدهم : درمان های جدید و آینده ی درمان در هپاتیت C.....۱۰۱

فصل هجدهم : مصرف الکل و هپاتیت C.....۱۰۷

فصل نوزدهم : هپاتیت C و ایدز ۱۱۰

فصل بیستم : هپاتیت C و دندان پزشکی ۱۱۶

فصل بیست و یکم : هپاتیت C در اطفال ۱۲۰

فصل بیست و دوم : پیش گیری و درمان هپاتیت C در معتادان تزریقی ۱۲۴

فصل بیست و سوم : سرطان کبد و هپاتیت ۱۲۹

فصل بیست و چهارم : پیش گیری از انتشار هپاتیت C ۱۳۳

منابع ۱۳۷

واژه‌نامه ۱۴۳

مقدمه

هپاتیت به بیماری هایی اطلاق می شود که عمدتاً بافت کبد درگیر شده و در اصطلاح به معنای التهاب کبدی می باشد . التهاب کبد یا هپاتیت ممکن است ناشی از عوامل ویروسی یا عوامل دارویی و سموم یا عفونت های باکتریایی و یا گاهی اوقات اختلالات ارثی و ایمنی باشد . هپاتیت بر اساس سیر و مدت زمان بیماری صرف نظر علت آن به دو نوع حاد و مزمن تقسیم شود . در اکثر مناطق دنیا از بین علل مطرح شده جهت هپاتیت شایع ترین آن ها هپاتیت های ویروسی می باشند .

هپاتیت مزمن در صورتی که به موقع تشخیص و درمان لازم صورت نگیرد ممکن است به از کارافتادگی کبد یا سیروز و سرطان کبدی منجر شود . امروزه هشتمین علت مرگ و میر در دنیا بیماری سیروز کبدی و سرطان کبد است. در کشور ما نیز شایع ترین علت سیروز کبدی و مرگ و میر ناشی از آن هپاتیت های ویروسی مزمن می باشند . (۱) .

تاریخچه ی هپاتیت های ویروسی منسوب به زمان بقراط می باشد . نامه ای که در اروپای غربی در سال ۱۷۵۱ میلادی توسط باب زا فاریاس برای اسقف اعظم ما نیز ارسال شده است نخستین یاد داشتی است که در این زمینه در دست می باشد . از این تاریخ به بعد اپیدمی های متعددی به خصوص در زمان جنگ های جهانی ثبت شده است در جنگ جهانی دوم اپیدمی بسیار وسیعی در ایتالیا و خاورمیانه اتفاق افتاد . هپاتیت های ویروسی خود نیز انواع متعددی دارند که جهت سهولت شناسایی آن ها را بر اساس حروف الفبا تقسیم بندی می کنند و شامل هپاتیت های A,B,C,D,E,SEN,G میباشند . انواع E,A به فرم مزمن تبدیل نمی شود ؛ لذا تبدیل به سیروز یا سرطان کبدی نیز نمی گردند . این دو نوع بسیار به ندرت ممکن است به فرم بسیار شدید یا برق آسا و کشنده منجر گردد . دو نوع هپاتیت C,B در مجموع بیش از ۷۵ درصد علل هپاتیت مزمن را تشکیل میدهند . افرادی که به این بیماری های ویروسی به صورت مزمن مبتلا هستند عمدتاً فاقد علایم بالینی می باشند تا زمانی که عوارض آن ؛ یعنی سیروز کبدی و یا سرطان کبد ظاهر شود .

کلیات

هپاتیت مزمن زمانی اطلاق می شود که از شروع واکنش های التهابی کبدی حداقل ٦ ماه گذشته باشد . با وجود این در مواردی مثل هپاتیت اتوایمیون ضرورتی ندارد که جهت اطلاق هپاتیت مزمن مدت ٦ ماه سپری شود و لازم نیست جهت شروع درمان مدت شش ماه بگذرد آن گاه درمان را برای بیمار تجویز کنید .

تظاهرات بالینی

مهم ترین شکایات بیماران هپاتیت خستگی است ؛ ولی طیف وسیعی از علایم بالینی ممکن است دیده شود . یرقان، درد قسمت فوقانی شکم ، تهوع ، استفراغ ، درد های استخوانی عضلانی و بی اشتهایی از مهم ترین بافته های بالینی می باشند .

علایم بالینی هپاتیت C با تفصیل بیشتر در جای دیگر این کتاب آمده است .

آزمـایش هـای بیوشـیمیایی تغیـیرات متفاوتـی را ممکـن است نشان دهد . افزایش بیلی روبین سرم ، افزایش ترانس آمینازهای سرم و میزان گاما گلوبولین های آن از یافته های بیوشیمیایی است .

تغییرات در میزان آلبومین و تست های انعقادی در فرم های شدید بیماری ممکن است دیده شود .

میزان ترانس آمینازهای سرم نشانگر میزان شدت ضایعات کبدی نمی باشند ولی تا حدی می توان از آن هـا جهـت حـدس شـدت ضـایعات اسـتفاده بـرد . برای سهولت کار میـزان افزایـش ترانـس آمینازهای سـرم را مـی توان تقسیم بندی کرد ولی همان طور که اشاره شد شدت اختلال در ترانس آمینازهای سرم ارتـباط مسـتقیم و خطـی بـا شدت ضایعات کبدی ندارد . یافته های بافت شناسی روش استاندارد ارزیابی ضایعات کبدی به شمار می روند .

تقسیم بندی میزان اختلالات آنزیم های کبدی (ترانس آمینازها)

اخـتلال آنزیمـی خفـیف (Mild) : افـزایش تـرانس آمیـنازها کـم تر از ۱۰۰ واحد (IU) بوده است ؛ به عبارتی کم تر از ۳ برابر حد فوقانی طبیعی است .

اخـتلال آنزیمـی متوسـط (Moderate) : افـزایش آنـزیم ها بین ٤۰۰- ۱۰۰ واحد یا حدود ۱۰ برابر حد فوقانی طبیعی و اختلال آنزیمی خفیف.

اخـتلال آنزیمـی شـدید (Sever) : افـزایش آنزیم ها بیش از ٤۰۰ واحد یا بالاتر از ۱۰ برابر حد فوقانی طبیعی این تقسیم بندی در کارهای بالینی به خصوص در انتخاب استراتژی درمانی یا پی گیری ها تا حدی ممکن است مفید باشد .

بافت شناسی

کـبد ممکـن اسـت درجـات متغـیری از نکـروز سـلول هـای کبدی و یا التهاب را نشان دهد . ناحیه ی پورتـال عمدتـاً گسـترده شـده و پهن می شود که این گستردگی به علت ارتشاح سلول های التهابی مـزمن مثـل لنفوسیت و پلاسماسل درون آن می باشد

با پیشرفت التهاب ممکن است بافت فیبروز ایجاد شده و این رشته های فیبروز به داخل کپسول کبدی انتشار یافته و ایجاد ضایعات خاص نکروز پیس میل (Piecemeal) نماید .

سـلول هـای کـبدی ممکـن اسـت متورم شده که موسوم به دژنراسیون بالونی است و یا گاهی ممکن است چروکیده گردند که تغییرات اسیدوفیلی به آن ها اطلاق می شود .

در هپاتیت های مزمن معمولاً ضایعات مجاور صفراوی به ندرت دیده می شود مگر در هپاتیت مزمن C که آسیب به مجاری صفراوی نیز ممکن است دیده شود .

سلول های کبدی ممکن است دچار نکروز شوند که این نکروز ممکن است به صورت کانونی (فوکال) یـا گسـترده باشـد وقتـی نکـروز سـلولی به صورت گروهی و گسترده باشد ممکن است بافت و ساختار لوبـول کـبدی در هم ریخته شود به نحوی که ساختمان های عروقی درون لبول و خارج لبول در کنار یک دیگـر قـرار گـیرند که موسوم به نکروز پل زننده یا bridging necrosis می باشند . این اتصالات ممکن است بین ناحیه ی پورتال با ناحیه ی پورتال دیگر یا یک ناحیه ی پورتال وعروق مرکز لوبولی باشد .

سـیروز کـبدی زمانـی اطـلاق مـی شـود که فیبروز منتشر درون کبد همراه با تولید ندول های جدید باشد. به علاوه نواحی لبولی طبیعی کبدی در این شرایط قابل شناسایی نیستند.

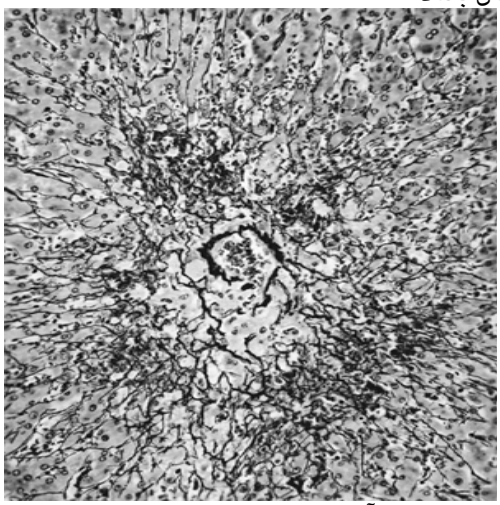
نقش بیوپسی کبد در هپاتیت

نقش بیوپسی کبدی در تأیید تا تشخیص هپاتیت و تعیین علت آن بسیار مهم است . شدت ضایعات کبدی را می توان به صورت درجه (grade) و مرحله (Stage) تعیین نمود .

گرُید یا درجه نشان دهنده ی شدت التهاب موجود در نمونه ی بافت شناسی و مرحله نشان دهنده ی میزانِ فیبروز و سیروز به وجود آمده است . بود یا نبود سیروز که یک عامل بسیار مهم در پیش آگهی بیماری و پاسخ به درمان می باشد توسط بیوپسی کبدی قابل تعیین است .

پس از درمان نیز میزان موفقیت درمان را می توان با انجام بیوپسی مجدد ارزیابی کرد .

شدت ضایعات کبدی ممکن است در همه جای کبد یکسان نباشد لذا گاهی اوقات ممکن است به خصوص اگر بیوپسی کبدی کوچک گرفته شده باشد مطابقت کافی با شدت ضایعات واقعی نداشته باشد . هرگاه بیوپسی کوچک باشد ممکن است سیروز نیز به خوبی در نمونه تشخیص داده نشود ؛ بنابراین ضروری است که رنگ آمیزی های خاصی جهت تشخیص سیروز مثل رنگ آمیزی رتیکولین نیز انجام شود .یک بیوپسی خوب کبدی باید شامل حداقل طول دو سانتیمتر و قطر یک میلی متر و حاوی بیش از یازده منطقه ی پورتال باشد.



یک نمونه ی بیوپسی کبدی با رنگ آمیزی رتیکولین نشان دهنده ی رسوبات کلاژن نوع ۳ است.

جدول ۱ : نقش بیوپسی کبد در هپاتیت مزمن را به صورت خلاصه نشان می دهد :

- تأیید تشخیص هپاتیت
- احتمالاً علت را آشکار می سازد
- شدت التهاب یا گرید
- مرحله ی بیماری یا فیبروز
- تایید بودیا نبود سیروز
- ارزیابی درمان

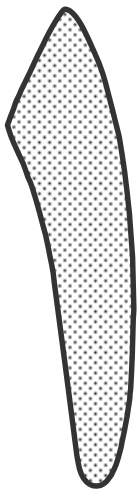
ویروس شناسی هپاتیت c

بعـد از شناسایی ویروس های هپاتیت B و A در اواخر ۱۹۶۰ مـوارد زیادی از هپاتیت حاد و مزمن تشخیص داده شد که به علت این دو عامل نبودند و پس از شک به عامل دیگری نهایتاً در سـال ۱۹۸۹ پـس از شناسایی ژنوم آن به طور کامل و تهیه ی تست در تشخیص آن تحت عنوان هپاتیت C به طور کامل معرفی گردید .

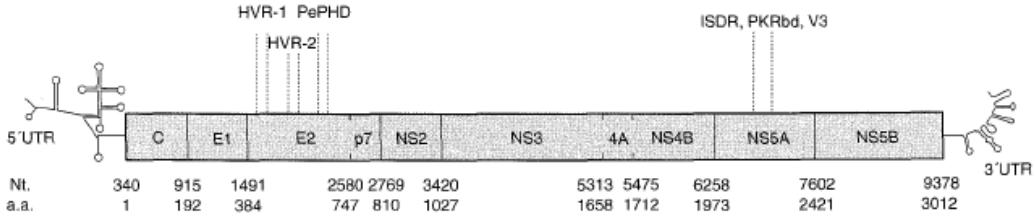
سـاختمان و نحـوه ی تکثـیر ویـروس HCV هـنوز به خوبی شناخته نشده است . این امر به دلیل فقدان یک سیستم کشت سـلولی کافـی و حیوانات آزمایشگاهی مناسب جهت تکثیر و مطالعـه ی آن مـی باشد . ویروس HCV متعلق به خانواده ی فـلاوی ویـریده بـوده و ژنوم از یک مولکول RNA که حاوی ۹۵۰۰ نوکلئید است تشکیل یافته است .

این ویروس پوشش دار (Enveloped) و تقریباً ۶۵- ۵۵ نانو مـتر قطر دارد . این ویروس قادر به کد کردن یک پلی لیپید با ۳۰۳۳ آمیـنو اسـید اسـت کـه ایـن پلـی لیپـید وقتـی توسـط پروتـئازهای سـلولی یا ویروسی شکسته می شود تبدیل به دو سری پروتئین های ساختمانی (Structural) و غیر ساختمانی (Non Structural) میشوند .

فاصـــله ی بیـن پروتئـیـن های ساختـمانی و غیر ساختمانی توسـط یـک غشـای پروتئین نازکی موسوم به P7 از همدیگر جـدا مـی شوند . تصور می شود که غشای P7 نقش مهمی در بلوغ و آزاد سازی ذرات ویروس داشته باشد



(تصویر شماره ی ۱ ویروس HCV)



پروتئین های ساختمانی ویروس HCV دارای فعالیت آنزیمی بوده و برخی از آن ها برای تکثیر ویروس لازم می باشند ؛ به طور مثال می توان از پروتئین NS5b نام برد . پروتئین های Core و NS5a در ایجاد ضایعات کبدی ، استئاتوز و سرطان کبد نقش مهمی دارند .

آنزیم پلی مراز RNA این ویروس قادر به اصلاح اشتباهات در کد گذاری در هنگام ساخت پروتئین های آن نبوده و لذا مکرراً اشتباهات در کپی شدن ویروس اتفاق می افتد . این اشتباهات در کپی برداری ،گر چه باعث غیر فعال شدن برخی از ژنوم ها می شود ، ولی از طرف دیگر هم باعث به وجود آمدن ژنوم های جدید با تنوع بسیار زیاد خواهد شد که این تنوع ویروسی در امر درمان بسیار مهم میباشد . تنوع ویروس مزبور براحتی باعث فرار ویروس از سیستم ایمنی میزبان شده و لذا در پاتوژنز بیماری نیز نقش عمده ای دارد . تنوع ویروس مانع عمده ای بر سر راه تولید واکسن بر علیه ویروس HCV است .

تنوع ویروس در بدن میزبان نهایتاً به دو تغییر عمده منجر می شود که یکی موسوم به Quasispecies و دیگری ژنوتیپ میباشد .؛ بدین معنی که وقتی تنوع ویروس باعث به وجود آمدن گونه های جدید ویروس در بدن یک فرد باشد آن را Quasispecies گویند که در این صورت ویروس های جدید اگرچه تفاوت هایی با همدیگر دارند ولی تا ۹۵ درصد ژنوم آن ها با همدیگر مشابه است و تفاوت آن ها عمدتاًدر منطقه ی hyper variable region آن ها می باشد .

اهمیت کلینیکی پدیده ی Quasispecies گرچه هنوز به خوبی شناخته نشده ولی در تداوم عفونت در میزبان ، فرار از سیستم ایمنی و مقاومت دارویی و احیاناً عود پس از درمان نقش دارد . وجود پدیده ی Quasispecies معمولاً نشان دهنده ی زمان بیماری و گاهی راه آلودگی خاص مثل انتقال خون می باشد .

در طی دهه ها و قرن ها تنوع ویروسی و Quasispecies تفاوت های موتان های جدید ویروس به حدی زیاد شده که می توان چندین ژنوتیپ خاص را از همدیگر متمایز کرد . تاکنون ۶ ژنوتیپ و بیش از ۵۰ ساب تایپ به خصوص جدا شده که تشابه بین ژنوم ها در ژنوتیپ های مختلف کم تر از ۸۰ درصد می باشد . توزیع جغرافیایی ژنوتیپ های مختلف در قسمت های مختلف دنیا با همدیگر تفاوت دارد .

به طور مثال شایع ترین ژنوتیپ در امریکای شمالی ژنوتیپ I و در خاور دور ژنوتیپ III و در آفریقا و خاورمیانه ژنوتیپ IV و در افریقای شمالی ژنوتیپ V و در هنگ کنگ و ویتنام ژنوتیپ VI می باشند . در ایران شایع ترین ژنوتیپ گزارش شده Ia می باشد.(۲)

ویروس هپاتیت C علاوه بر سلول های کبدی در سلول های تک هسته ای خون و سلول های دندرتیک هم یافت شده است ولی محل اصلی تکثیر آن ها سلول های کبدی است . اطلاعات در مورد نحوه ی تکثیر ویروس هپاتیت C از مطالعه روی شامپانزه به دست آمده است . در ابتدا ویروس از قسمت E2 و E1 خود به سطح گیرنده های سلول های کبدی متصل شده و مولکول های LDL و

CD81 در سطح سلول کبدی به عنوان گیرنده جهت هپاتیت C عمل می کنند .
بعد از اتصال HCV به گیرنده های سلولی فوق و ورود به سیتوپلاسم سلول های کبدی ، توسط آنزیم های اندوزوم موجود نوکلئوکسپید در آن آزاد می شوند وسپس پروتئین های ویروس که حدود ۱۰ نوع می باشند به تدریج درون سلول رها می گردند .
بعد از این مرحله ی آزاد سازی، مرحله ی پیچیده ی ترجمه و کپی برداری است که ابتدا یک Positive Strand RNA genome تولید شده که در مرحله ی بعدی به عنوان نمونه ی اصلی به کار رفته و تولید Negative strand RNA genome را به عهده دارد . Negative strand بعد از آن به عنوان منشأ اصلی تولید هنگفت RNA ویروس خواهد بود . مکانیسم بسته بندی و آزاد سازی این ویروس از سلول به خوبی معلوم نیست ولی برخی از ذرات ویروس در سلول کبدی مانده و برخی بداخل خون یا سلول های کبدی مجاور وارد می شوند .

پاتوژنز

علی رغم تولید آنتی بادی علیه ویروس در بدن میزبان ، عفونت مزبور به صورت مزمن و مداوم باقی خواهد ماند . آنتی بادی ها علیه این ویروس بسیار اختصاص به سروتیپ داشته و لذا حتی بعد از بهبودی از عفونت HCV نیز میزبان مستعد به کسب مجدد عفونت خواهد بود . به عبارتی دیگر وجود آنتی بادی باعث حفاظت جهت میزبان نخواهد شد . مطالعات روی حیوانات و یا کسانی که بعد از آلودگی های دارویی مبتلا شده اند نشان می دهد که سیستم ایمنی تنها می تواند بیماری را تا حدی کنترل نماید و رهایی کامل از این ویروس مقدور نمی باشد .
اگر چه سیستم ایمنی در محدود کردن بیماری در مرحله ی حاد نقش مهمی دارد ولی تصور می شود ضایعات اصلی کبدی نیز در عفونت هپاتیت C به علت واکنش سیستم ایمنی میزبان نسبت به ویروس به وجود می آید. عوامل ویروسی نیز در ایجاد ضایعات کبدی نقش مهمی دارند به طوری که بسیاری از ضایعات کبدی به علت تکثیر زیاد ویروس درون سلول های کبدی و آسیب مستقیم ناشی از تعداد زیاد ویروس در کبد به وجود می آیند . در افرادی که سیستم ایمنی شان شدیدا تضعیف شده است تکثیر شدید ویروس باعث آسیب زیاد سلول های کبدی می گردد ؛ علی رغم این که التهاب زیادی در بافت کبدی وجود ندارد در عوض تعداد ویروس در خون نیز به شدت افزایش می یابد . این امر نشان دهنده ی اثر سیتوپاتیک مستقیم ویروس HCV بر کبد است (Direct cytopathic effect)

. (Direct cytopathic effect)

وجود تجمع چربی زیاد در سلولهای کبدی یا استثا توز نیز بعلت همین اثر سیتوپاتیک مستقیم است . استئاتوز کبدی در ۷۲– ۳۱ در صد بیماران با هپاتیت C دیده می شود که در مورد هپاتیت B حدود ۲۷ در صد می باشد . البته استئاتوز در بیماران هپاتیت C ممکن است علاوه بر اثر سیتوپاتیک مستقیم مربوط به حالات دیگر همراه مثل چاقی ، دیابت ، هیپر لیپیدمی و یا مصرف الکل نیز باشد . استئاتوز کبدی در برخی از انواع هپاتیت C مثل ژنوتیپ 3 زیادتر از انواع ژنوتیپ دیگر است . استئاتوز کبدی به خصوص در ژنوتیپ 3 پس از درمان موفق ضد ویروس ممکن است بهبودی یابد و بعد از عود عفونت نیز مجدداً ظاهر گردد .
تصور می شود که تجمع چربی در سلولهای کبدی توسط هپاتیت C مربوط به NS5A وقسمت Core Protein باشد.
تجمع چربی در سلول های کبدی باعث تشدید روند تولید فیبروز و تولید مقادیر فراوانی اکسیداتیو استرس میشود که مشابه آن چیزی است که در کبد چرب غیر الکلی دیده می شود . استئاتوز کبدی به علاوه باعث افزایش حساسیت سلول های کبدی به اکسیداتیو استرس و ضایعات ناشی از سیتوکین ها و مقاومت به انسولین نیز می شود .
عفونت HCV باعث تولید مقادیر فراوان آنتی بادی های اختصاصی ، و فعال شدن سلول های لنفوسیت از نوع $CD4^+$ و $CD8^+$ و سلول های NK (Natural Killer) خواهد شد .

عمده ی ضایعات کبدی به علت فعال شدن مستقیم ایمنی سلولی است و نقش ایمنی هومورال کم تر مشخص شده است .

سلول های لنفوسیتی $CD8^+$ پلی کلونال بوده و علیه آنتی ژن های قسمت های Structuralو Nonstructural می باشند . در کسانی که بعد از ابتلا به عفونت HCV بهبودی پیدا می کنند عمدتاً لنفوسیت های تحریک شده از نوع $CD8^+$ هستند که قادر به تولید اینترفرون گاما می باشند .

سلول های لنفوسیتی $CD4^+$ نیز در پاتوژنز بیماری نقش دارند ؛ به طوری که تعادل بین سلول های CD4 از نوع I و یا II است که در کنترل عفونت و ضایعات کبدی آن نقش مهمی خواهد داشت .

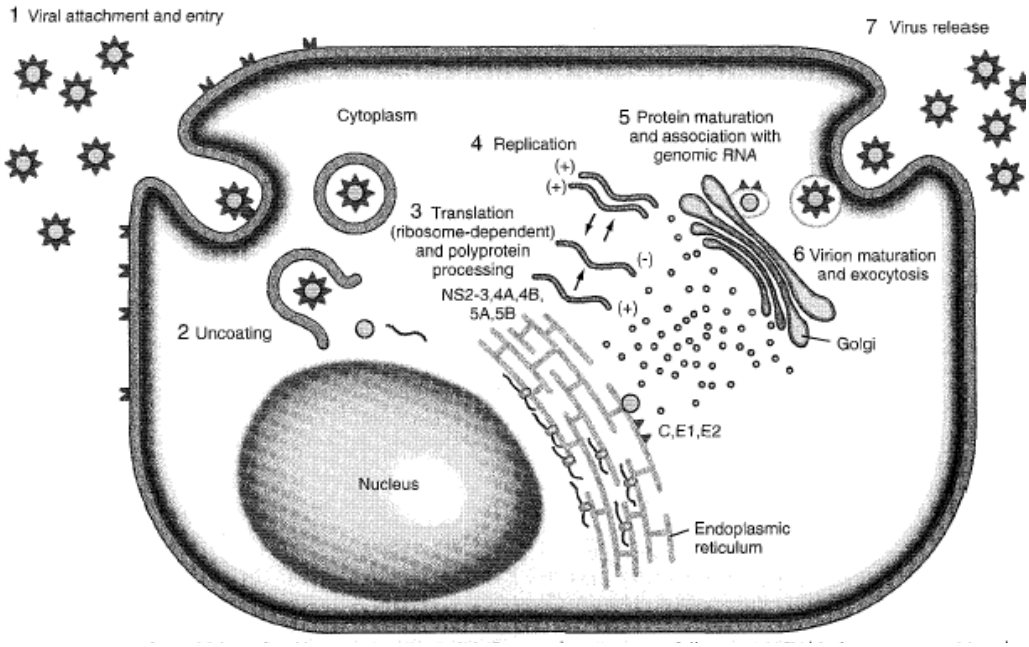
برای مثال سلول های $CD4^+$ از نوع TH1 مسئول تولید اینترفرون گاما و اینترلوکین ۲ میباشند که این دو ماده به نوبه ی خود مسئول تحریک زیادتر سیستم ایمنی و به خصوص تحریک سلول های NK می باشند .

در کسانی که از هپاتیت C بهبودی می یابند نیز جمعیتی از سلول های TH 1 به صورت مداوم در خون باقی خواهند ماند ؛ به طوری که پس از گذشت ۲۰-۱۸ سال هنوز این سلول ها در خون محیطی آن ها قابل کشت می باشند . سلول های فعال شده $CD8^+$ و $CD4^+$ و NK در بافت کبدی بیش از خون محیطی یافت می شوند . در آسیب های سلول های کبدی سلول های $CD8^+$ نقش مهم تری دارند .

سلول های $CD8^+$ که در بین بافت کبدی آلوده به HCV قرار دارند مولکول فعال شده و CD69 را بر روی سطح خود نشان می دهند .

ایمنی سلولی با واسطه ی سلول های مزبور باعث تخریب و سیتولیز سلول های کبدی آلوده به HCV خواهد شد تا بدین صورت با آزاد سازی ویروس و توسط سیستم ایمنی هومورال ، عفونت را کنترل کند .

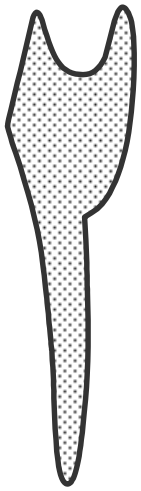
نقش آنتی بادی ضد HCV که در خون دیده می شود در پاتوژنز بیماری هنوز به خوبی معلوم نیست .



البته سایر فاکتورهای ایمونولوژیک مثل وجود HLA I و II نیز ممکن است در دفع ویروس از بدن میزبان تأثیر دارند به طوری که گزارش شده خانم هایی که نوع خاص HLA-AO3 دارند به خوبی توانسته اند ویروس را دفع کنند و از آلودگی رهایی یابند .

به طور خلاصه آسیب سلولی کبدی در هپاتیت C به علت تأثیر توأم ایمنی سلولی میزبان که باعث سیتولیز و تولید آنتی بادی از یک طرف و اثر مستقیم سیتوپاتیک خود ویروس روی سلول های کبدی از طرف دیگر می باشد .

اپیدمیولوژی هپاتیت c



بر اساس اندازه گیری آنتی بادی علیه هپاتیت C در سرم افراد شیوع هپاتیت را در دنیا به طور کلی حدود ۳٪ برآورد کرده اند . با وجود این تغییرات جغرافیایی بسیار زیادی وجود دارد به طوری که در امریکای شمالی شیوع آن را ۱/۱ درصد ولی در افریقای شمالی تا ۱۳/۶ درصد گزارش کرده اند. (۳۱) شیوع این بیماران بر اساس کنترل سرم افراد دهنده ی خون در ایران را ۰/۱۲ درصد گزارش کرده اند (۳) .

این بیماری در افراد بین ۴۹-۳۰ سال شیوع بالاتری دارد و در مردان اندکی ازشیوع بالاتری نسبت به زنان برخوردار است .

به طور کلی در دنیا سه الگوی متفاوت اپیدمیولوژیک جهت شیوع هپاتیت C وجود دارد که عبارتند از :

۱- کشورهای امریکا و استرالیا که اکثر بیماران هپاتیت C بین سن ۴۹-۳۰ ساله بوده و عمدتاً از طریق اعتیاد تزریقی عفونت را کسب کرده اند .

۲- کشورهای اروپای جنوبی و ژاپن که سن بیماران هپاتیت بالاتر است و نشان دهنده ی ابتلا به این عفونت در سال های بسیار دور (حداقل ۳۰ سال قبل) می‌باشد. این افراد از طریق استفاده از روش های تزریقی و بهداشتی آلوده، بیماری را اکتساب کرده اند .

۳- کشورهایی مثل مصر که در همه ی رده های سنی دیده می شود و نشان دهنده ی ابتلا توسط روش های اکتساب خاصی است که هنوز هم اعمال می شود مثل واکسیناسیون جهت شیستوزومازیس وغیره .

در برخی کشورهای دنیا شیوع و بروز هپاتیت C در حال کاهش است که این کاهش عمدتاً به علت تغییر در رفتارهای پر خطر و تغییر در نوع فعالیت های پزشکی به خصوص حذف خون های آلوده در انتقال خون و انجام تست های غربالگری قبل از مصرف خون از سال ۱۹۹۰ به بعد و آموزش همگانی و طرح مصرف سرنگ های یک بار مصرف را می توان نام برد .

انتقال

روش های انتقال عفونت هپاتیت C را می توان به دو روش عمده تقسیم‌بندی کرد که عبارتند از روش های اصطلاحاً از طریق پوست (Percutaneous) که می توان انتقال از طریق فراورده های خونی و تزریق خون، فرو رفتن سوزن آلوده در

بـدن و تـزریقات آلوده و اعتیاد تزریقی را از آن جمله نام بـرد . روش دیگـر موسـوم بـه روش غـیر پوسـتی (Non Percutaneous) است که نمونه های آن را می توان انـتقال از طـریق جنسـی و الودگی نوزاد از مادر آلوده نام برد .

شـاخص ترین راه های انتقال همـان انتـقال از راه خـون آلـوده کـه غربالگـری نشـده باشد یا تزریقـات با سـوزن آلـوده (اعتیاد یا غیر اعتیاد) می باشند .در چند سال قبل بخصوص قبل ازمعرفی آزمایش های تشخیص هپاتیت C این عامل ویروس مسئول بیش از ۸۵ درصد هپاتیت های بعد از انتقال خون بشمار می رفت ولی بعد از معرفی این آزمـایش هـا از سـال ۱۹۹۱ بـه بعد نقش انتقال خون در آلودگـی بـا ایـن عفونـت کـاهش یافت و در حال حاضر اعتـیاد تزریقـی و انتقال توسط سرنگ آلوده در بسیاری از مناطق جهان اصلی ترین و شایع ترین راه آلودگی به شمار مـی رود . در بسـیاری از کشـورهای جهان از جمله ایران ممکـن اسـت نـتوان یـک عامل خطر یا راه انتـقال را در ۴۰ ٪ بیـماران پیـدا کرد که تصـور می شود انتقال در این گـروه بـیماران توسط مادر ، استفاده از مسواک مشترک یا تیغ مشترک یا یک راه آلوده کننده دیگر است که فراموش شده باشد . (۴)

الف) روش های انتقال از طریق پوست : (Percutaneous Transmission)

بـا معرفی آزمایش های تشخیصی آنتی بادی علیه هپاتیت C از نـوع نسل اول Anti HCV احتمال آلودگی بعد از هر واحـد خـون بـه حـدود ۰/۰ ۳ درصد کاهش یافت. ولی امروزه با استفاده از آزمایش های تشخیص آنتی بادی علیه HCV از نـوع نسـل دوم احتمال آلودگی از این مقدار نیز کـاهش یافـته و به حدود ۰/۰ ۱ تا ۰/۰۰ ۱ درصد به ازای هـر واحد انتقال خون رسیده است . امروزه تنها ۴ درصد کـل هپاتیـت هـای حـاد بعـد از انـتقـال خـون به علت هپاتیـت C مـی باشـند . همان طوری که قبلاً اشاره شد قبل از سال ۱۹۹۰ تا ۸۵ درصد موارد هپاتیت بعد از انتقال خون ناشی از هپاتیت C بود. (۴).

شـیوع عفونـت هپاتیـت C در میان معتادان به مواد مخدر تزریقی بین ۹۰-۵۰ درصد می باشد . شیوع هپاتیت C در ایـن گـروه بـیماران بـه مـوازات آلودگـی با هپاتیت B و ویروس HIV می باشد ولی شیوع آن به طور قابل توجهی زیادتر از این دو عفونت اخیر می باشد .

بـر خـلاف هپاتیت C بعداز انتقال خون که طی سال های اخـیر کـاهش چشـم گیری پیداکرده است ، هپاتیت C در زمیـنه ی اعتـیاد دارویـی تزریقـی بـه شدت افزایش یافته اسـت . معـتادان تزریقـی در حـال حاضر مهم ترین منبع آلوده کننده در جامعه به شمار می روند . در ایـران نیز در حـال حاضـر معتـادان تزریقـی عمـده ترین منشأ آلودگی و انتشـار ویـروس مـی باشـند. دریک مطالعه در استان خوزسـتان انتقال خون و اعتیاد تزریقی و همودیالیز شایع ترین عوامل خطر ابتلا به هپاتیت C بوده اند.

اکثریـت افـراد معـتاد ظـرف ۶ ماه اول اعتیاد خود به این عفونت مبتلا می شوند . ابتلا در این گروه به علت استفاده از سـرنگ هـای آلـوده مشترک یا آلودگی وسایل تهیه ی مواد تزریقی می باشد .

همودیالـیز مزمن در بیمارانـی که نارسـایی مزمن کلـیوی دارنـد یکـی دیـگر از موارد آلودگی هپاتیت C می باشد . شـیوع هپاتیـت C در بـیماران همودیالـیزی تـا ۴۵ ٪ نـیز گـزارش شـده ولی اکثر گزارش های اخیر یک کاهش در شـیوع را نشان داده و بین ۲۰-۱۰ درصد در کسانی که به طـور طولانـی دیالـیز شـده انـد دیـده مـی شود(۵) .در مطالعـات انجـام شـده توسط علویان وهمکاران نیز شیوع عفونت هپاتیت C تا ۱۳/۲٪ گزارش شده است. (۶)

تصـور می‌شود غربالگری در این گروه بیماران دیالیزی به علـت ضـعف سیسـتم ایمـن بـدن اگـر توسط روش‌های آنتـی‌بـادی و سـرولوژی باشد کمتر از حد واقعی گزارش می‌شود. لذا ممکن است جهت بررسی دقیق‌تر استفاده از روش‌هـای ویـرولوژیک مـثل HCV RNA by PCR (Amplification) ضرورت داشته باشد .

در بیماران دیالیزی یک ارتباطی بین تعداد سال های دیالیز و شیوع HCV وجود دارد ؛ بطوریکه هر چه تعداد سالهای دیالیز زیادتر باشد در یک بیمار احتمال مثبت شدن HCV زیادتـر می شود . از طرف دیگر هر چه تعداد واحد های خونـی کـه بـیمار دیالیزی نیز دریافت کرده اسـت زیادتر باشـد ایـن احتمال زیادتر می شود . سال های دیالیز یک عـامل خطر مستقل به شمار می رود بطوریکه بیمارانی که