مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۲، شماره ۲، تابستان ۹۱، صفحات ۱۵۷ تا ۱۶۲

Original Article

اثرات درازمدت درمان بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C با پگ‌اینترفرون و ریباویرین

سیامک خالقی[۱]، مهشید طالبی طاهر[۲]، سلما اهی[۳]

[۱] استادیار، فوق تخصص گوارش و کبد، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۳] دستیار بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *عفونت مزمن هپاتیت C در مبتلایان هموفیلی معضلی اساسی محسوب می‌شود. شواهد چندانی ازکارایی و عواقب طولانی مدت درمان این بیماران در دست نیست. هدف از این مطالعه، ارزیابی نتایج بالینی، بیوشیمیایی و ویرولوژیک در درمان بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C مزمن با پگ‌اینترفرون آلفا۲-a و ریباویرین طی پنج سال پیگیری بود.*

روش بررسی *در این پژوهش کوهورت گذشته‌نگر، ۳۵ بیمار هموفیلی مبتلا به هپاتیت مزمن پس از درمان استاندارد هپاتیت C طی مدت پنج سال پیگیری شدند. پاسخ به درمان به صورت SVR (HCV RNA غیر قابل شناسایی شش ماه پس از خاتمه درمان) در نظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 15 و آزمون کای‌دو در ارزیابی ارتباط ژنوتیپ با پاسخ درمانی انجام شد.*

یافته‌ها: *بیست و هفت بیمار (۹۳/۱٪) به SVR دست یافتند. شش بیمار به درمان پاسخ ندادند در سال سوم و پنجم همان نتایج به دست آمد و هیچ مورد از عود ویرولوژی، بیوشیمیایی و بالینی دیده نشد. هیچ کدام از بیماران دچار عدم جبران کبدی و یا سرطان هپاتوسلولار نشدند.*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد که تحقق SVR و در نهایت فقدان عود ویرولوژیک وبالینی بیماران در پنج سال پیگیری به منزله رهایی از بیماری هپاتیتC و نویدبخش زندگی بهتر این بیماران می‌باشد.*

واژگان کلیدی: *هموفیلی، هپاتیت c، پگ‌اینترفرون، ریباویرین.*

مقدمه

عفونت مزمن هپاتیت C با بیش از یک‌صد و هشتاد میلیون نفر مبتلا در سراسر جهان از معضلات اساسی سیستم سلامت به حساب می‌آید (۱)، زیراعفونت حاد با ویروس هپاتیت C در ۸۰٪ موارد به ازمان می‌انجامد و با افزایش خطر ابتلا به سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما همراه است (۲). گزارشات نشان می‌دهد که شیوع هپاتیت C از ۱-۰/۵٪ در نقاط کمتر شایع نظیر آمریکای شمالی، و تا بیش از ۲۰٪ در نواحی شایع‌تر جهان مانند مصر و خاورمیانه متغیر است (۴،۳). بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی و هپاتیت C هم‌زمان، گروه ویژه‌ای از بیماران را شامل می‌شوند که بیشتر مذکر هستند، غالباً در سنین جوانی مبتلا به عفونت C شده‌اند و احتمال مواجهه مکرر آنان با ویروس هپاتیت C از اهدا کنندگان متفاوت وجود دارد و ابتلا به این نوع هپاتیت یکی از علل اصلی هپاتیت مزمن در این دسته از بیماران است (۷-۵). قبل از دستیابی به ابزارهای شناسایی ویروس هپاتیت C، بیماران هموفیلی و سایر اختلالات ارثی انعقادی که کنسانتره فاکتورهای انعقادی را دریافت می‌کردند، در خطر کسب ویروس هپاتیت C بودند (۸)

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان رسول اکرم بخش داخلی-عفونی، دکتر مهشید طالبی طاهر
(**email**: m-talebitaher@tums.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۹/۱۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۲/۲۸

و شیوع هپاتیت C در این گروه از بیماران از ۷۰ تا ۹۵ درصد در نقاط مختلف جهان متغیر است (۹).در مطالعه‌ای در پاکستان بر روی ۱۳۷ بیمار همو فیلی، ۵۱/۴٪ نفر مبتلا به هپاتیت C بودند که در مقایسه با اهداکنندگان خون شیوع آن به صورت چشم‌گیری بالا بود (۱۰). همچنین مطالعه‌ای در کوزوو نشان داد که ۳۸/۷٪ از ۷۵ بیمار هموفیلی، مبتلا به هپاتیت C بودند (۱۱). در ایران نیز بیش از ۶۰٪ بیماران هموفیلی به عفونت هپاتیت C مبتلا شده‌اند (۱۲). درمان ارجح و انتخابی توصیه شده در هپاتیت C مزمن، PEG interferon به علاوه ریباویرین است که به درمان تک‌دارویی با اینترفرون و یا درمان استاندارد اینترفرون به علاوه ریباویرین ارجح است. طول درمان بر اساس ژنوتیپ HCV متغیر است. در ژنوتیپ ۴ و ۱ طول درمان استاندارد ۴۸ هفته و ژنوتیپ ۲ و ۳ بیست و چهار هفته می‌باشد (۱۳). هدف درمان در هپاتیت C مزمن، ریشه‌کنی RNA ویروسی است که با دستیابی به Sustained virologic response(SVR) قابل پیش بینی است. SVR به صورت عدم وجود ویروس قابل شناسایی به روش PCR شش ماه پس از قطع درمان تعریف می‌شود که نقطه پایانی و هدف درمان و بیانگر کارایی درمان می‌باشد (۱۴). احتمال عود ویروس در بین بیماران واجد SVR تنها ۸/۷–۴/۷٪ برآورد شده است (۱۵). به هر حال، عدم وجود ویروس قابل شناسایی در پلاسما این نظریه را تقویت می‌کند که بیماران واجد SVR ممکن است از بیماری رهایی یافته و درمان شده باشند (۱۶). تنها مطالعات معدودی در مورد نتایج طولانی مدت بیماران واجد SVR شش ماهه به خصوص در آسیایی‌ها موجود است (۱۹-۱۶). در مطالعه‌ای در ایران بر روی ۳۶۷ بیمار هموفیلی مبتلا به هپاتیت C که با پگ‌اینترفرون و ریباویرین درمان شدند، ۲۲۵بیمار (۶۱٪) به SVR رسیدند و ۶۶ بیمار (۱۷/۹۸٪) عود داشتند (۲۰). از دیگر سو، بروز رخدادهای بالینی در طول دوره پیگیری طولانی مدت بیمارانی با پاسخ سرولوژیک تا حدود زیادی مبهم است و حتی سیر آن ممکن است در مبتلایان غرب و شرق متفاوت باشد (۲۱). لذا با توجه به گستردگی عفونت هپاتیت C مزمن و کوموربیدیتی‌های ناشی از آن که بر کیفیت زندگی مبتلایان در سراسر جهان تاثیرگذار است، بر آن شدیم تا نتایج عواقب درمان را در طولانی مدت در بیماران مبتلا به هموفیلی بررسی نماییم، باشد که در برنامه‌ریزی‌های آتی درمانی راه گشا باشد.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت مطالعه کوهورت گذشته‌نگر طراحی شده است. ۳۵ بیمار متوالی مراجعه کننده به مرکز هموفیلی که به هپاتیت مزمن C مبتلا و واجد شرایط ذیل بودند، در سال‌های ۸۲-۱۳۸۱ وارد مطالعه شده و تا پنج سال پس از خاتمه درمان پیگیری شدند. بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C که HCV RNA مثبت ایشان با متد RT-PCR (با حساسیت HCV RNA>50 IU/ml) ثابت شده وسطح آلانین ترانسفراز بیش از ۱/۵ برابر حداکثر طبیعی را دارا بودند وارد مطالعه شدند. بیماران درمان شده با اینترفرون استاندارد که درمان قبلی‌شان موفقیت‌آمیز نبوده و بیش از ۳ ماه از پایان درمان قبلی آنها گذشته بود نیز قابلیت ورود به مطالعه را داشتند. ژنوتایپینگ ویروس با روش RFLP (restriction fragment length polymorphism) انجام شد. بیمارانی که بیماری‌های همراه دیگر شامل HIV مثبت، هپاتیت B، نارسایی کلیه، نارسایی قلب، اختلالات شدید روانی، بدخیمی و سیروز جبران نشده داشتند نیز از مطالعه حذف شدند. بیوپسی کبد با توجه به خطر بالقوه خونریزی انجام نشد. بیماران تحت درمان با peginterferon alfa2-a (pegasys-Roche-Germany) به میزان ۱۸۰ میکروگرم در هفته و ریباویرین به میزان ۱۲۰۰-۸۰۰ میلی‌گرم روزانه بر اساس وزن قرار گرفتند و تا ۲۴ هفته پس از خاتمه درمان به صورت مکرر هر ۴ هفته یک بار، جهت بررسی عوارض و احتمالا تغییر دوز داروها، ویزیت و پیگیری شدند. همه بیماران به مدت ۴۸ هفته درمان شدند. شمارش کامل خون (CBC) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) در هر ویزیت و تست عملکرد تیرویدی (TFT) هر ۱۲هفته چک شد.

HCV RNA به صورت کیفی در هفته‌های ۴۸-۲۴ (پایان درمان) و ۷۲ (۲۴هفته پس از خاتمه درمان) و سال ۳ و ۵ پس ازخاتمه درمان چک شد. در صورت افت هموگلوبین به کمتر از ۱۰g/dl، ریباویرین قطع و دوز پگ‌اینترفرون در صورت شمارش پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰/mm3 یا پلی‌مورفونوکلئر کمتر از ۷۵۰/mm3 تا ۲۵ درصد دوز اولیه کاهش یافت. در تمام بیمارانی که تغییر یا تعدیل دوز انجام می‌شد به فاصله ۲ هفته ویزیت مجدد و ارزیابی صورت گرفت و پس از کنترل عارضه تنها هدف بازگشت به درمان با دوز استاندارد اولیه بود. دراین مطالعه، بیمارانی که درمان مذکور را کامل کردند از جهت پاسخ پایدار ویرولوژیک (SVR) یا ارزیابی HCV RNA تا ۵ سال بعد از خاتمه درمان بررسی شدند. پاسخ بیوشیمیایی نیز با بررسی ALT صورت گرفت. بیماران

سالانه دو نوبت جهت بررسی شواهد هپاتوسلولار کارسینوما و سیروز با سونوگرافی و سایر اقدامات تشخیصی در صورت لزوم پیگیری می‌شدند. در هر ویزیت نیز علایم بالینی، شامل ایکتر، انسفالوپاتی، آسیت، خونریزی از واریس و آزمون‌های عملکرد کبدی و CBC و در صورت ضرورت بررسی‌های تکمیلی صورت می‌پذیرفت. بیماران از مزایای درمان و عوارض بیماری و عوارض دارویی احتمالی مطلع شدند.

تعاریف اصطلاحات در زیر امده است:

SVR (Sustained virologic response): HCV RNA غیرقابل شناسایی شش ماه پس از خاتمه درمان.

EVR (Early virologic response): HCV RNA غیرقابل شناسایی در هفته ۱۲یا بیش از log۲ افت HCV RNA در همان زمان.

End treatment response: HCV RNA غیرقابل شناسایی در پایان درمان.

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 15 و آزمون کای‌دو در ارزیابی ارتباط ژنوتیپ با پاسخ درمانی انجام شد. p<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۸/۴۸±۲۶/۲ با حداقل سنی ۱۳سال و حداکثر سنی ۴۸ سال بود که ۳۴ نفر مرد (۹۷/۱٪) و ۱ نفر زن (۲/۹٪) را شامل می‌شد. میانگین سن تشخیص هپاتیت ۸/۱۱±۲۴/۲۸ با حداقل سنی ۱۴سال و حداکثر سنی ۴۴ سال محاسبه شد. ژنوتیپ ویروس هپاتیت C در ۲۰ بیمار چنین بود: ۱۲ نفر (۶۰٪) ژنوتیپ 1a، ۴ نفر (۲۰٪) ژنوتیپ 1b و ۴ نفر (۲۰٪) ژنوتیپ 3a. متاسفانه ارزیابی ژنوتیپ در۱۵ بیمار امکان‌پذیر نبوده است.

پاسخ ویرولوژیک زودرس (EVR) در دوازدهمین هفته درمان در۳۲ (۹۱/۴٪) بیمار مشاهده شد. پاسخ ویرولوژیک انتهای درمان (ETR) نیز در ۲۹ بیمار (۸۲/۹٪) رویت گردید. شش مورد عدم پاسخ به درمان داشتند که دوباره تحت درمان قرار گرفتند و از مطالعه حذف شدند. پاسخ ویرولوژیک پایدار شش ماه پس از خاتمه درمان (SVR) هم در۲۷ بیمار از ۲۹ بیمار (۹۳/۱٪) دیده شد. بیماران به مدت پنج سال پس ازخاتمه درمان پیگیری شدند و در سال سوم و پنجم، HCV RNA به روش PCR جهت ارزیابی پاسخ یا موارد احتمالی عود سنجیده شد. درسال سوم تمامی ۲۵ بیمار از ۲۷ بیماربه SVR رسیده که به پیگیری ادامه دادند، پاسخ ویرولوژیک مشاهده شد و در سال پنجم نیز هیچ مورد عودی مشاهده نشد. میانگین میزان سرمی ALT قبل از درمان۴۱/۷±۹۲/۹۷ و پس از درمان ۵۱/۹۸±۴۵/۲۱ محاسبه شد. طی پنج سال پیگیری، بیماران سالانه تحت سونوگرافی جهت بررسی هپاتوسلولار کارسینوما، اسپلنومگالی، سایز کبد و بررسی شواهد سیروز قرار گرفتند و آزمایشات سریال CBC و LFT درخواست شدند. از ۳۵ بیمار بررسی شده در شروع درمان تنها یک نفر اسپلنومگالی خفیف بدون شواهد سیروز داشت که در نهایت پاسخ پایدار پنج ساله در این بیمار هم محقق شد. تنها یک مورد افزایش مختصر اکوی کبد مشاهده شد. هیچ موردی از هپاتوسلولار کارسینوما رویت نشد. در بررسی ارتباط ژنوتیپ بیماران با پاسخ پنج ساله نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبود (NS)، هرچند ۹ مورد واجد ژنوتیپ 1aو هر ۴ مورد واجدین ژنوتیپ‌های 3a و 1b پاسخ پنج ساله پایدار ویرولوژیک داشتند (جدول ۱).

جدول ۱- میزان پاسخ ویرولوژیک پایدار بر اساس ژنوتیپ در سال پنجم پس از درمان

ژنوتیپ HCV	پاسخ ویرولوژیک پایدار پنج ساله	
	منفی	مثبت
1a	۳	۹
1b	۰	۴
3a	۰	۴
مجموع	۳	۱۷

بحث

در این مطالعه طی پیگیری پنج ساله بعد از درمان در بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C شواهدی از عود ویرولوژیک یا بیوشیمیایی بعد از دست یافتن به SVR رویت نگردید. در بررسی ژنوتیپ ۲۰ بیمار، ژنوتیپ غالب در جمعیت هموفیلی مورد مطالعه 1a گزارش شد (۶۰٪) و سپس ژنوتیپ‌های 1b و 3a با میزان مشابه ۲۰٪ براورد شد که خود اهمیت پاسخ ویرولوژیک حاصله را دو چندان می‌سازد. در بررسی دیگری که برروی بیماران هموفیلی ایرانی انجام شد، ۴۵٪ ژنوتیپ 1a، ۱۵٪ ژنوتیپ 1b و ۳۰٪ ژنوتیپ 3a گزارش شد (۲۲). بررسی دیگری که در سال ۲۰۰۹ در انستیتو پاستور برروی بیماران ایرانی مبتلا به هپاتیت C انجام شده است نیز ژنوتیپ‌های غالب را 1a، 1b و 3a به ترتیب با شیوع ۶۱/۲٪، ۱۳/۸٪ و

۲۵٪ گزارش کرده است (۲۳). با توجه به یافته‌های موجود به نظر می‌رسد ژنوتیپ غالب هپاتیت C در جامعه هموفیلی ایران متفاوت از جامعه هپاتیت C ایرانی نباشد. EVR ۹۱/۴٪، ETR ۸۲/۹٪ و در آخر SVR ۹۳/۱٪ و پاسخ ویرولوژیک سه ساله و پنج ساله مشابه در مقایسه با سایر مطالعات وحتی بدون در نظر گرفتن ژنوتیپ غالب، که با توجه به ژنوتیپ ۱ در عمده بیماران و شرایط بیماری زمینه‌ای جزو بیماران دشوار درمان توصیف می‌شوند، قابل توجه است، به گونه‌ای که مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۹ در ورونای ایتالیا بر روی بیماران هموفیلی مبتلا به هپاتیت C ژنوتیپ ۱ را موثرترین فاکتور پیش‌بینی پاسخ نامطلوب درمانی عنوان کرده است (۲۴). در بررسی سال ۲۰۰۹ در کشور همسایه پاکستان، براورد SVR در مبتلایان هپاتیت C واجد ژنوتیپ۳، ۵۷/۶٪ و EVR ۶۶/۷٪ و ETR ۶۹٪ بود (۲۵). پژوهش مرکز هموفیلی و اختلالات انعقادی میلان در سال ۲۰۰۹ نیز SVR بیماران هموفیلی HIV/HCV همراه را ۴۴٪ براورد کرده است (۲۶). محققین بیمارستان LAIKON آتن نیز SVR ۴۰٪ را در پیگیری بیماران هپاتیت دچار اختلال انعقادی گزارش نمودند (۲۷). در دو مطالعه انجام شده در ایران SVR به ترتیب ۶۱٪ و ۵۶/۳٪ بود و بیماران پیگیری طولانی مدت نداشتند (۲۰، ۲۸). در نزدیک‌ترین مطالعه به این پژوهش از جهت طول مدت پیگیری و درمان، Chavalitdhamrong و همکارانش طی سه سال پیگیری بیماران هپاتیت C مزمن سه مورد (۱/۸٪) هپاتوسلولار کارسینوما را گزارش کردند، حال آن که موردی از عود ویرولوژیک مشاهده نشد (۲۹). طولانی‌ترین پیگیری پس از درمان هپاتیت مزمن C بر روی بیماران درمان شده با اینترفرون به تنهایی توسط VELDT و همکارانش صورت گرفته است که عود دیررس ویرولوژیک پنج ساله را ۴/۷٪ دربیماران واجد SVR و عدم جبران کبدی را ۱٪ در ۵ سال گزارش کرده است. در این بررسی پنج ساله موردی از هپاتوسلولار کارسینوما مشاهده نشد (۲۱).

در مطالعه دیگردر مصر، ۴۸ هفته پس از درمان با پگ‌اینترفرون الفا۲b و ریباویرین بیماران را پیگیری کرده و SVR هفته‌های ۲۴، ۳۶ و ۴۸ را به ترتیب ۲۹٪، ۶۶٪ و ۶۹٪ گزارش کردند. قابل ذکر است ژنوتیپ غالب این بیماران ۴ بود (۳۰). محققین دانشگاه Fukuoka ژاپن هم پس از درمان هپاتیت C با پگ‌اینترفرون الفا۲a و ریباویرین، SVR ۶۱٪ را گزارش کردند (۳۱). Katsarou O و همکارانش هم افت HCV RNA در هفته ۱۲ را موثرترین عامل در پیشگویی SVR گزارش کردند (p=۰/۰۰۱). همچنین در بیماران واجد سایر ژنوتیپ‌ها به جز ۱ پاسخ ویرولوژیک پایدار بهتری حاصل شد که به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (۲۷). در پژوهش حاضر REV با پاسخ ویرولوژیک و بالینی قابل ملاحظه پنج ساله مرتبط به نظر می‌رسد. تاثیر میانگین سنی پایین بیماران مورد بررسی را هم با توجه به سایر مطالعات نمی‌توان نادیده انگاشت. در این پیگیری پنج ساله شواهدی از عود ویرولوژیک، عدم جبران کبدی یا کارسینوم هپاتوسلولار در بیماران واجد SVR مشاهده نگردید که در مقایسه با مطالعات مشابه قابل ملاحظه است. به هر حال، این مطالعه در مقایسه با سایر پژوهش‌های پیشین که میزان عود ویرولوژیک را ۸/۷-۴/۷٪ در پیگیری درازمدت عنوان کرده بودند، نتایج به مراتب بهتری داشت. اما در مورد پاسخ بالینی و ویرولوژیک کسب شده، علیرغم اکثریت واجدین ژنوتیپ ۱ که با توجه به مطالعات پیشین مورد انتظار نبود، ممکن است در دست نداشتن ژنوتیپ سایر بیماران مورد بررسی، تعداد بیماران و چه بسا تفاوت‌های قومی نژادی احتمالی در پاسخ بارز درمانی دخیل باشند، هر چند به نظر می‌رسد قضاوت در این زمینه مطالعات کامل‌تری را می‌طلبد. نتایج مشابه در پیگیری سه ساله وپنج ساله شاید بیانگر این نکته باشد که تحقق SVR و در نهایت فقدان عود ویرولوژیک و بالینی طی سه و پنج سال پیگیری به منزله رهایی از بیماری هپاتیت C است. چه بسا این امر نوید بخش زندگی بهتر این بیماران و خانواده آنان و حتی گامی به سوی جامعه عاری از ویروس مرگ‌بار باشد. در این مطالعه محدودیت‌هایی پیش روی ما بود، از جمله فقدان ژنوتیپ در دسترس همه بیماران، عدم امکان بیوپسی کبد درهمه بیماران با توجه به خطر بالقوه خونریزی و اختلال انعقادی زمینه‌ای و ماهیت x-linked بیماری هموفیلی که اکثریت جنسی مرد را در مطالعه اجتناب‌ناپذیر می‌نمود. از سوی دیگر پیگیری پنج ساله بیماران با توجه به زمان طولانی، نیاز به ویزیت‌های مکرر، بررسی‌های سریال آزمایشگاهی و تشخیصی و پای‌بندی بیماران معضلی اساسی محسوب می‌شود و به از دست دادن تعدادی از بیماران می‌انجامد. اما با وجود همه این محدودیت‌ها نتایج کسب شده قابل توجه و به لحاظ آماری قابل مقایسه با سایر مطالعات است. نظر به تعداد اندک مطالعات مشابه از جهت طول مدت پیگیری و جمعیت خاص بررسی شده، یافته‌های این مطالعه قابل تامل است.

تشکر و قدردانی

از مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان فیروزگر که ما را در انجام این طرح تحقیقاتی یاری دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Hepatitis C fact sheet. Geneva: World Health Organization. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/. Accessed July 13, 2009.
2. Reichard O, Glaumann H, Frydén A, Norkrans G, Wejstål R, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. J Hepatol 1999; 30:783-7.
3. 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.
4. Abdel-Aziz F, Habib M, Mohamed MK, Abdel-Hamid M, Gamil F, Madkour S, et al. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence. Hepatology 2000; 32:111–15.
5. Eyster ME, Sherman KE, goedert JJ, katsoulidou A. Prevalence and changes in Hepatitis C virus among multitransfered persons with Hemophilia.The multicenter Hemophilia cohort study. J infect Dis 1999; 179:1062-9.
6. Calderon GM, Gonzalez-Velazques F, Gonzalez-Bonilla CR, Novelo-Garza B, Terrazas JJ, Martinez-Rodriguez ML, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human immunodeficiency virus in multiply transfused recipients in Mexico. Transfusion 2009; 49: 2200-7.
7. Ragni MV, Sherman KE, Jordan JA. Viral pathogens. Hemophilia 2010; 16(supp 5): 40-6.
8. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Capra F, de Marria E, Pattacini C, et al. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. Blood 2001; 98: 1836–41.
9. Fried MW. Management of hepatitis C in the hemophilia patient. Am J Med 1999; 107: 85s-89s.
10. Borhany M, Shamsi T, Boota S, Ali H, Tahir N, Naz A, et al. Transfusion Transmitted Infections in Ptients with Hemophilia of Karachi, Pakistan. Clin Appl Thromb Hemost 2011 March 14.
11. Zhubi B, Mekaj Y, Baruti Z, Bunjaku I, Belegu M. Transfusion-transmitted infections in haemophilia patients. Bosn J Basic Med Sci 2009; 9: 271-7.
12. Alavian SM, Hajarizade B, Malekzadeh R. Hepatitis C in Hemophiliac patients. J Govaresh 2003; 8:163-71.
13. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef L. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147-71.
14. Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, Ando M, Kita K, Osawa T, et al. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2006; 43:54-63.
15. Teoh NC, Farrell GC. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. Intern Med J 2004; 34:324-37
16. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, Manzin A, Maggioni M, Crosignani A, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. J Hepatol 2001; 34: 748-55.
17. Camma C, Giunta M, Pinzello G, Morabito A, Verderio P, Pagliaro L. Chronic hepatitis C and interferon alpha: conventional and cumulative meta-analyses of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 1999; 94: 581-95.
18. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med 1999; 131:174-81.
19. Reichard O, Glaumann H, Fryden A, Norkrans G, Wejstal R, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha interferon. J Hepatol 1999; 30: 783-87.
20. Alavian SM, Tabatabaei SV, Keshvari M, Behnava B, Miri SM, Elizee PK, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin treatment of patients with haemophilia and hepatitis C virus infection: a single-centre study of 367 cases. Liver Int 2010; 30: 1173-80.
21. Veldt Bj, Saracco G, Boyer N, Camma C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferone monotheraoy. J Gut 2004; 53: 1504-8.
22. Merat sh, Shorabpour AA, Khaleghi S, Sohrabi MR, Samimi-Rad K, Radmard AR, et al. Peginterferon Alfa2-a and Ribavirin in patients with chronic Hepatitis C and Inherited Bleeding Disorders. Hepatitis Monthly 2004; 4:59-64.
23. Amini S, Mahmoodi Farahani Majd Abadi M, Alavian SM, Joulaie M, Ahmadipour MH. Distribution of hepatitis c virus genotype in iran: A population-Based study. Hepatitis monthly 2009; 9: 95-102.

24. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. J of Antimicrob chemother 2008; 61: 1191-200.

25. Butt As, Mumtaz K, Aqeel I, Shah HA, Hamid S, Jafri W. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 3 HCV cirrhosis. Trop Gastroentrol. 2009; 30: 207-12.

26. Mancuso ME, Rumi MG, Aghemo A, Santagostino E, Puoti M, Coppola A, Colombo M, et al. Hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection in hemophiliacs: high rates of sustained virologic response to pegylated interferon and ribavirin therapy. J Thromb Haemost 2009; 7:1997-2005.

27. Katsarou O,Theodosiades G, loannidou P, nomikou E, Tsevrenis B, Kouraba A, et al. Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in patients with coagulation disorders. Acta Haematol. 2008; 120: 63-9.

28. Rahmani M, Toosi MN, Ghannadi K, Lari GR, Jazebi M, Rasoulzadegan M, et al. Clinical outcome of interferon and ribavirin combination treatment in hepatitis C virus infected patients with congenital bleeding disorders in Iran. Haemophilia 2009; 15: 1097-103.

29. Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. World J Gastroenterol 2006; 12:5532-5.

30. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, Saleh WA, et al. Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. Gut 2005; 54:858-66.

31. Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:645-52.