

## میزان پاسخ اولیه به درمان ترکیبی پگ اینترفرون با ریباویرین در بیماران با اختلالات ارثی خونریزی دهنده مبتلا به هپاتیت C مزمن

محمد حسین صومی: گروه بیماریهای داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات بیماریهای کبد و گوارش  
بیبا سبیری: بخش گوارش، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
رضا غفاری: مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

Email: ghafarir@gmail.com

رویا دولتخواه: پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
نگار مجیدی: پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
فریبا سالک رنجبرزاده: کارشناس ارشد پژوهشگری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸/۱۱/۸۸، پذیرش: ۸۹/۱۰/۱۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماران با اختلالات خونریزی دهنده بخاطر دریافت خون و فاکتورهای انعقادی در معرض عفونتهای متعددی از جمله خطر آلودگی با ویروس هپاتیت C (HCV) می باشند. درمان هپاتیت C از اواسط دهه های ۱۹۹۰ بر پایه استفاده از اینترفرون بوده که با افزودن ریباویرین به آن و ستر نوع طولانی اثر اینترفرون که به پگ اینترفرون موسوم است باعث بالارفتن میزان پاسخ ویرولوژیک پایدار به حدود ۵۰٪ گردید. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان پاسخدهی بیماران با اختلالات خونریزی دهنده به درمان پگ اینترفرون بعلاوه ریباویرین در بیماران با اختلالات خونریزی دهنده مبتلا به هپاتیت C مزمن مراجعه کننده به کلینیک انجام گرفته است.

**مواد و روشها:** این مطالعه یک بررسی توصیفی تحلیلی و کاربردی، بدون گروه کنترل می باشد. ۴۰ نفر از بیماران با اختلالات خونریزی دهنده با هپاتیت مزمن C مراجعه کننده به کلینیک شیخ رئیس طی سال ۱۳۸۷-۱۳۸۶ وارد مطالعه گردیدند. بیوپسی کبد، بعلت خطرات بالقوه اش انجام نگرفت و درمان با پگ اینترفرون ( $\alpha 2a$ ) با دوز ۱۸۰ mg در هفته و ریباویرین ۱۲۰۰-۸۰۰ میلی گرم در روز برای ۲۴ تا ۴۸ هفته شروع گردید. EVR به منفی شدن HCV-RNA در پایان هفته ۱۲ مدنظر قرار گرفت. اطلاعات با نرم افزار SPSS و آماره های توصیفی و آزمونهای تحلیلی (Independent t-test, repeated measure) تجزیه و تحلیل شد.

**یافته ها:** ۱۲/۹ درصد از بیماران سابقه درمان با اینترفرون و ریباویرین داشتند. ژنوتیپ ۲۱/۹ درصد از بیماران از نوع 1b، ۳۷/۵ درصد 1a، ۳۴/۴ درصد 3a بود و در ۶/۳ درصد ژنوتیپ 1a و 3a تواما مشاهده گردید. میانگین تعداد ویروس اولیه ۱۲۲۰۱۸۳/۷ Copies/ml بود که پس از سه ماه درمان در همه بیماران به صفر رسید ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه گیری:** سطح پائین تر HCV RNA و وزن و سن پائین از عوامل افزایش EVR می باشد که برخی از آنها مانند سن پائین در مطالعه ما جزو عوامل دخیل در حصول EVR صددرصد می باشند. عدم بروز عوارض شدید و جواب مناسب به ترکیب پگ اینترفرون + ریباویرین صرف نظر از نوع ژنوتیپ نشان دهنده مزیت درمان با پگ اینترفرون و ریباویرین در بیماران با اختلالات خونریزی دهنده بوده و میزان جواب اولیه به درمان بالاتر از بیماران بدون اختلالات ذکر شده می باشد.

**کلمات کلیدی:** بیماران با اختلالات خونریزی دهنده ارثی، هپاتیت C مزمن، پگ اینترفرون، ریباویرین، پاسخ ویرولوژیک اولیه (EVR)

## مقدمه

هپاتیت C یک مشکل جهانی می باشد و تخمین زده شده که بیش از ۱۷۰ میلیون فرد مبتلا به هپاتیت C مزمن در جهان وجود دارد و به نظر می رسد که در آینده بروز این عفونت افزایش یابد (۱). بر اساس یک مطالعه همه بیماران هموفیلی که قبل از سالهای ۱۹۸۵ با فاکتورهای - انعقادی درمان شده بودند، در معرض ویروس هپاتیت C بوده و تقریباً در ۱۰۰ درصد آنها، آنتی بادی علیه ویروس هپاتیت C مثبت بود (۲). از همان زمان که این بیماران آلوده می شدند، حدود ۲۰٪ بیماران که بطور مزمن آلوده شده بودند. دچار سیروز، نارسایی کبدی یا کارسینوم هپاتوسلولر پس از ۲۰ سال عفونت، می شوند (۳-۴). در نتیجه درمان آنتی ویرال برای از بین بردن ویروس هپاتیت C و برای جلوگیری از ایجاد بیماری شدید کبدی باید صورت بگیرد (۵). اختلالات مواج در سطح آنزیم های کبدی علامتی از بیماری مزمن کبدی ثانوی به HCV می باشد ولی هنوز رابطه ای بین شدت آسیب بافت شناختی کبدی و سطح آنزیم های کبدی وجود ندارد. تا همین اواخر، اینترفرون  $\alpha$  تنها داروی ثابت شده برای درمان هپاتیت C مزمن بود ولی امروزه شواهدی بر بهبود پاسخهای بیوشیمیایی و ویرولوژیک در روش درمانی ترکیبی اینترفرون با ریباویرین وجود دارد (۶). در جمعیت بدون اختلالات خونریزی دهنده، درمان با اینترفرون  $\alpha$  همراه با ایجاد پاسخ پایدار ۲۰-۱۰ درصد بوده و وقتی که همراه با ریباویرین استفاده شود این میزان به ۴۰-۳۰ درصد می رسد (۳ و ۲) و وقتی که به جای اینترفرون، نوع pegylated آن بکار می رود این پاسخ درمانی به ۶۰-۵۰ درصد افزایش می یابد (۷). پاسخ ویرولوژیک اولیه که با منفی شدن HCV-RNA در هفته ۱۲ درمان مشخص می گردد با استفاده از ترکیب ریباویرین و IFN یا Peg-IFN باعث ایجاد EVR تقریباً ۲۰٪ و ۴۰٪ به ترتیب می شوند (۹ و ۸). گرچه نتایج درمانی بنظر می رسد مشابه بیماران با اختلالات خونریزی دهنده است ولی مطالعه در این گروه محدود بوده و شامل تعداد کمی از بیماران می شود (۱۰). فاکتورهایی که با پاسخ ضعیف به اینترفرون همراهند شامل: ژنوتیپ ۱، تیتروسی بالا، وجود سیروز و بالا بودن سن در حین عفونت می باشند (۱۱). چندین روش ایمونولوژیک و مولکولی برای جدا کردن و پایش درمانی عفونت HCV بکار می رود (۱۲). HCV-RNA حتی تا پنج برابر پایه در غیاب درمان می تواند نوسان داشته باشد. که معمولاً با دو روش کمی و کیفی چک می شود. برای بررسی کمی روش های RT-PCR و TMA<sup>۱</sup> بکار می رود. چک HCV-RNA حدود ۱۲ هفته پس از درمان آنتی ویرال برای بررسی اینکه آیا به یک پاسخ ویرولوژیک اولیه دست یافته ایم یا نه، بکار می رود (۱۳). اگرچه بیوپسی کبدی استاندارد طلایی برای اثبات شدت بیماری کبدی و راهنما برای شروع درمان شناخته شده است. بیوپسی در بیماران با اختلال انعقادی نظیر بیماران هموفیلی با خطر بالایی همراه است ولی در صورت نیاز می توان این بیماران را نیز از طریق

ورید ژوگولار (وداجی) بیوپسی نمائیم (۱۴). هدف از انجام این تحقیق بررسی میزان پاسخ دهی اولیه به پگ اینترفرون + ریباویرین در بیماران با اختلالات ارثی خونریزی دهنده مبتلا به هپاتیت C مزمن می باشد.

## مواد و روشها

این مطالعه یک بررسی توصیفی - تحلیلی و کاربردی می باشد. جامعه آماری مورد مطالعه شامل تمام بیماران با اختلالات ارثی خونریزی دهنده مبتلا به هپاتیت C مزمن معرفی شده به کلینیک شیخ الرئیس در سال ۱۳۸۷-۱۳۸۶ بود. تعداد ۴۰ بیمار با هپاتیت مزمن C که HCV-RNA آنها با روش PCR (در آزمایشگاه ویروس شناسی کیوان - تهران) چک شده و با نتیجه آزمایش مثبت واجد شرایط درمان محسوب گردیدند وارد مطالعه گردیدند. اکثر بیماران مورد مطالعه انواع مختلف هموفیلی بودند ولی سایر اختلالات خونریزی دهنده از جمله بیماری فون ویلبراند و کمبود فاکتور هفت نیز در میان بیماران وجود داشت. در این بیماران مطالعه سطح آنزیم های کبدی برای شروع درمان معیار نبود و همه بیماران چه با سطح آنزیم بالا و چه با سطح آنزیم طبیعی وارد مطالعه شدند. همچنین بیماران با سابقه درمان با اینترفرون تنها یا اینترفرون بعلاوه ریباویرین هم که علیرغم دریافت دارو جواب مناسبی نگرفته بودند و طی ۶ ماه گذشته هیچ نوع درمانی نمی گرفتند وارد مطالعه شدند.

بیمارانی که همزمان عفونت HIV یا HBV داشتند از مطالعه حذف شدند. بیماران با شرایط Comorbid دیگر مثل نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی، بدخیمی ها، تشنج کنترل نشده، بیماریهای سایکولوژیک، وجود سیروز جبران نشده، سایر بیماریهای کبدی همراه مثلی هپاتیت اتوایمیون و ... وارد مطالعه نشدند.

بیوپسی کبد، بعلت خطرات بالقوه اش انجام نگرفت HCV RNA کمی، سونوگرافی، سنجش تستهای عملکرد کبدی، تستهای تیروئیدی، مشاوره چشم و روانپزشکی و تعیین ژنوتیپ انجام شد سپس درمان با PEG-IFN  $\alpha 2a$  (roche) با دوز ۱۸۰ mg/week و ریباویرین ۱۲۰۰-۸۰۰ mg/dl بر اساس ژنوتیپ و وزن بیمار به مدت ۲۴ تا ۴۸ هفته شروع گردید. برای بیمار در ماه اول ویزیت هفتگی برای ارزیابی عوارض جانبی و تنظیم دوز صورت گرفت و سپس ماهانه ادامه داده شد. سطح ALT و CBC شامل هموگلوبین، پلاکت و نوتروفیل در ماه اول هر هفته و سپس هر ۴ هفته و تستهای عملکرد تیروئید و Anti-Tpo هر ۱۲ هفته برای بیماران چک شد.

تعدادی عوارض درمان در بیماران مشاهده گردید که در جدول زیر آورده شده است.

علامت تحریک پذیری	۸۴/۳۷٪
خارش و خشکی پوست	۶۲/۵٪
احساس خستگی	۱۰۰٪
علامت شبیه به انفولانزا در دو هفته اول درمان	۱۰۰٪
نوتروپنی	۵۵/۲٪
ترومبوسیتوپنی	۷۵٪

بمنظور مقایسه میزان ALT اولیه، ماه اول، دوم و سوم در بیماران از آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری مکرر (repeated measure) استفاده شد که نتایج زیر حاصل گردید.

P=۰/۰۴۱	ALT اولیه	۵۰/۲۲ ± ۳۳/۳۰
	ALT ماه اول	۴۶/۰۴ ± ۲۵/۶۳
	ALT ماه دوم	۳۹/۱۸ ± ۲۱/۰۸
	ALT ماه سوم	۳۰/۳۱ ± ۱۶/۱۸

نتایج فوق نشان داد که با وجود اینکه ALT اولیه بیماران قبل از درمان بالا بود ولی استفاده از درمان پگ اینترفرون + ریبویرین باعث کاهش قابل ملاحظه ALT در این بیماران گردید (P=۰/۰۴۱).

متوسط میزان نوتروفیل اولیه ۳۲۸۲/۲۲ ± ۱۶۵۰/۱۳ و متوسط میزان نوتروفیل ماه سوم ۵۷۴/۵۶ ± ۱۶۰۷/۹۶ بدست آمد که طبق آزمون تی وابسته اختلاف بین میزان نوتروفیل اولیه با نوتروفیل ماه سوم در بیماران معنی دار مشاهده گردید (P<۰/۰۰۱).

متوسط میزان تعداد ویروس اولیه در بیماران ۱۲۲۰۱۸۳/۷ Copies/ml بود که پس از درمان در همه بیماران این میزان به صفر رسید (P<۰/۰۰۱).

## بحث و نتیجه گیری

در سالهای اخیر درمان هپاتیت C مزمن پیشرفت قابل توجهی داشته است. در اواخر دهه ۱۹۹۰ با اضافه کردن ریبویرین به اینترفرون میزان پاسخ ویروژیک پایدار (SVR) بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته و این افزایش با استفاده اخیر از پگ اینترفرون همراه با ریبویرین چشمگیرتر شده است. نتیجه کنفرانس اجماع جهانی (HIN) اخیر برای درمان هپاتیت C مزمن (CHC) این بوده است که بر اساس اطلاعات موجود، بالاترین میزان پاسخ به درمان ضد ویروسی در درمان CHC استفاده از ترکیب پگ اینترفرون و ریبویرین می‌باشد. بنابراین این رژیم دارویی بعنوان استاندارد درمانی بیماران CHC پیشنهاد

HCV-RNA با روش PCR کمی و کیفی در هفته ۱۲ چک شد. طبق پروتکل دوز PEG-INF وقتی که پلاکت زیر ۷۵۰۰۰/mm<sup>3</sup> رسید یا وقتی که میزان نوتروفیل زیر ۷۵۰/mm<sup>3</sup> می‌رسید ۲۵ درصد کاهش داده شود. و در بیماران پس از تنظیم دوز، اگر پس از ۲ هفته عوارض کنترل می‌شد دوز به میزان قبلی بازگردانده می‌شد و همچنین دوز ریبویرین در صورت افت هموگلوبین کاهش پیدا می‌کرد. پاسخ ویروژیک اولیه (EVR) به منفی شدن HCV-RNA در پایان هفته ۱۲ تعریف شد.

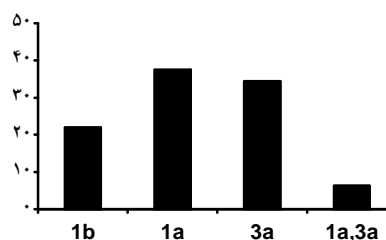
در پایان ماه سوم اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و با آزمونهای آماری توصیفی (درصد- میانگین و انحراف استاندارد) و آزمونهای آماری تحلیلی (Independent t-test و Pair t-test) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

## یافته ها

این مطالعه بر روی ۴۰ نفر بیمار با اختلالات ارثی خونریزی دهنده مبتلا به هپاتیت C مزمن انجام شده است که بر اساس اطلاعات بدست آمده ۹۰/۶ درصد از بیماران مذکر و ۹/۴ درصد از آنان مونث بودند.

میانگین سن بیماران مرد ۲۷/۸۸ ± ۸/۶۷ بوده که جوانترین بیمار مذکر ۱۳ سال و مسن‌ترین آنها ۵۰ سال داشت. در مورد بیماران مونث نیز میانگین سنی ۱۲/۶۶ ± ۲۷/۶۶ بوده که جوانترین زن بیمار ۱۸ ساله و مسن‌ترین آنها ۴۲ ساله بود. ۱۲/۹ درصد از بیماران دارای سابقه عدم جواب به درمان با interferon + Ribavirin بودند و ۸۷/۱ درصد فاقد سابقه درمان بودند.

ژنوتیپ ۲۱/۹ درصد از بیماران از نوع 1b، ۳۷/۵ درصد از نوع 1a، ۳۴/۴ درصد 3a بود و در ۶/۳ درصد از بیماران ژنوتیپ 3a و 1a تواما مشاهده گردید. موردی از ژنوتیپ 4 گزارش نگردید (نمودار ۱).



نمودار ۱: توزیع فراوانی ژنوتیپ بیماران مورد مطالعه

متوسط میزان تعداد ویروس اولیه در مردان ۱۱۹۰۸۷ ± opies/ml و در بیماران مونث ۶۴۵۱۶/۱۵ ± بدست آمد. ۳۰۵۳۳۳

شده است (۱۵). پگ اینترفرون اخیراً در ایران قابل دسترس شده است و نتایج بررسی مطالعات مقدماتی بالینی با حجم کم بیماران گزارش شده است (۱۶).

پگ اینترفرون همچنین بطور قابل توجهی باعث بهبودی موفقیت درمان در بیمارانی که درمانشان مشکل می‌باشد (از قبیل سیرویتیکها، بیماران دچار عود بیماری و افراد مقاوم به درمان) می‌گردد (۱۷).

بیماران هموفیلیک و سایر بیماران با اختلالات خونریزی دهنده در معرض غلظت‌های بالای ویروس هپاتیت C هستند که بطور وریدی وارد بدن آنها شده و این تماس از اوایل زندگی‌شان شروع می‌شود. بهمین دلیل پیش‌بینی موفقیت درمانی در این بیماران به اندازه سایر بیماران نمی‌باشد. گرچه سیر طبیعی هپاتیت C و پتانسیل پیشرفت بیماری در بیماران هموفیلیک شبیه به بیماران غیر هموفیلیک می‌باشد (۱۸). منوترابی با اینترفرون در این جمعیت بیماران، بنظر می‌رسد که بطور مرزی مؤثر باشد (۱۹). استفاده از ریباویرین که یک آنالوگ نوکلئوزیدی می‌باشد، بطور شگفت‌انگیزی، اثرات آنتی‌ویرال اینترفرون را تشدید می‌کند و این ترکیب از پایان سال‌های ۱۹۹۵ بعنوان درمان استاندارد هپاتیت C شناخته شد (۲۰). پاسخ ویرولوژیک اولیه (EVR) به منفی شدن HCV-RNA با افت حداقل ۲ لگاریتم نسبت به تعداد ویروس اولیه در پایان ۱۲ هفته در نظر گرفته شده بود (۲۱).

متوسط میزان تعداد ویروس اولیه در بیماران  $12201837$  Copies/ml بود که پس از سه ماه درمان در همه بیماران این میزان به صفر رسید ( $p=0/000$ ) و ما در ۱۰۰ درصد بیماران به EVR دست یافتیم.

در یک بررسی که توسط Davis و همکاران صورت گرفت میزان پاسخ اولیه به درمان حاصل شده پس از درمان پگ اینترفرون آلفا ۲b بعلاوه ریباویرین ۶۴٪ بوده است (۲۲). در مطالعه دیگری نیز این میزان در درمان با پگ اینترفرون آلفا ۲a بعلاوه ریباویرین ۷۱/۹٪ گزارش شده است (۲۳) و در مطالعه مشابه دیگری نیز پاسخ اولیه به درمان پس از ۱۲ هفته درمان ۶۶٪ بوده است (۲۴).

اما همانگونه که قبلاً نیز اشاره گردید میزان EVR در مطالعه حاضر ۱۰۰ درصد بوده است و هیچ کدام از مطالعات قبلی چنین نتیجه‌ای را نشان نداده اند. از عللی که می‌توانیم به موفقیت درمانی یعنی EVR حدود ۱۰۰٪ دست پیدا کنیم، جوان بودن بیماران (با میانگین سنی  $27/86 \pm 8/86$ ) است که بنظر می‌رسد که فاکتور پیش‌گویی کننده مثبت برای موفقیت درمانی باشد.

مطالعات متعدد در تحلیل متغیرهای مختلف پایه، عوامل متعددی را در به دست آوردن میزان بالای پاسخ به درمان موثر دانسته اند که عبارتند از: ژنوتیپ HCV غیر از ۱، سطح پائین تر

ویروس قبل از شروع درمان، عدم وجود سیروز، سطح بالای ALT وزن کم بدن، سن پائین تر و جنس مونث. در بین این عوامل ژنوتیپ غیر از ۱، سطح پائین تر HCV RNA و وزن کم بدن پایدارترین عوامل نشانگر احتمال زیاد پاسخ به درمان می‌باشد (۲۵).

به نظر می‌رسد که ژنوتیپ ویروس در نواحی مختلف یک کشور متفاوت باشد. بر اساس گزارش صابری، فیروزی و همکاران ژنوتیپ‌های 3a و در مرحله بعد 1a انواع غالب ژنوتیپها در استان فارس هستند (۲۶) در حالی که در شهر تهران ۶۶ درصد بیماران، ژنوتیپ ویروسی 1a یا 1b داشتند (۲۷). مطالعه ما که در شهر تبریز بر روی ۴۰ بیمار انجام گرفته است نشان داد که ژنوتیپ ۲۱/۹ درصد از بیماران از نوع 1b، ۳۷/۵ درصد از نوع 1a، ۳۴/۴ درصد 3a بود و در ۶/۳ درصد از بیماران ژنوتیپ 3a و 1a توأماً مشاهده گردید و ژنوتیپ ۴ در مطالعه ما دیده نشد. در مورد ALT نیز با وجود اینکه در مطالعه ما متوسط میزان ALT ماه اول  $24/55 \pm 41/03$  بود همه بیماران به درمان پاسخ دادند. مسئله مهم و حائز اهمیت دیگری که در مطالعه حاضر می‌توان به آن اشاره نمود این است که بعلت خطر ساز بودن بیویسی کبد، بدون در دست داشتن داده‌های هیستولوژیک درمان شروع شد، که می‌تواند نشان دهنده این باشد که وجود یافته هیستولوژیک برای شروع درمان الزامی نمی‌باشد.

نهایتاً از آنجائیکه در مطالعه حاضر بیماران با و بدون سابقه عود وارد مطالعه شده بودند و میزان ۱۰۰ درصد EVR در هر دو گروه مشاهده گردید می‌توان نتیجه گرفت که درمان با پگ اینترفرون و ریباویرین در بیماران هموفیلیکی چه با سابقه عود و چه برای اولین بار درمان خیلی مؤثر بوده و میزان جواب اولیه به درمان بهتر از بیماران غیرهموفیلیک می‌باشد و درمان می‌تواند بدون در دسترس بودن یافته‌های هیستولوژیک صورت گیرد.

عوارض ناشی از درمان ترکیبی با پگ اینترفرون بعلاوه ریباویرین در ۸۰٪ بیماران دیده می‌شود و باید مراقبتهای لازم برای درمان و کنترل این عوارض و حتی برای پیشگیری از این عوارض صورت بگیرد. عوارض بطور کلی شامل آنمی، نوتروپنی ترمبوسیتوپنی، علائم شبه آنفولانزا، عوارض تیروئیدی و عصبی-روانی، چشمی و ... می‌باشد (۲۸).

شایعترین علامت یافت شده، شامل علائم شبه آنفولانزا است که در بیش از ۸۰٪ بیماران یافت می‌شود، که در مورد بیماران ما هم صدق می‌کرد. نوتروپنی بعنوان یکی دیگر از عوارض شایع درمان می‌باشد که ندرتاً باعث باکتری می‌شود و عوارض ناشی از باکتری می‌گردد (۲۹) که در ۵۵/۲٪ بیماران این مطالعه نیز دیده شد. سایر عوارض در بیماران ما در قسمت یافته‌ها به تفصیل توضیح داده شده است و تقریباً مشابه عوارض ذکر شده در سایر مطالعات می‌باشد.

## References:

1. Aach RD, Stevense CE, Hollinger FB. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1325-1329.
2. Watson HG, Ludlam CA, Rebus S, Zhang LQ, Peutherer JF, Simmonds P. Use of several second generation serological assays to determine the true prevalence of hepatitis C virus infection in hemophiliacs treated with non-virus inactivated factor VIII and IX concentrates. *Br J Hematology* 1992; **80**: 514-518.
3. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. *Blood* 2001; **98**: 1836-1841.
4. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of hemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; **47**: 845-851.
5. Lee C, Dusheiko G. The natural history and antiviral treatment of hepatitis C in haemophilia. *Hemophilia* 2002; **8**: 322-329.
6. Poynard T, Marcellin P, Lee S. For the international hepatitis interventional therapy group (IHIT). Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; **325**: 1426-1432.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR. Peg interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975-982.
8. Ibranyi E, Nemes L. Treatment of chronic hepatitis C in hemophilia patients. *our hetil* 2006; **15**: **147**(2): 61-63
9. Maor Y, Schapiro JM, Bashari D. Treatment of hepatitis C in patients with hemophilia – the Israeli National hemophilia center experience. *Hemophilia* 2008; **14**(2): 336-342.
10. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK. Peg interferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV – infected patients. *N Engl J Med* 2004; **351**: 438-450.
11. National institutes of Health. Consensus development conference panel statement: management of hepatitis C. *Hematology* 1997; **26**: 2-10.
12. Santagostino E, De Philippi F, Rumi MG. Sustained suppression of hepatitis C virus by high doses of interferon and ribavirin in adult hemophilic patients. *Transfusion* 2004; **44**: 790-794.
13. Hanabusa H. Efficacy of induction therapy with high-dose interferon for patients with hemophilia and human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2002; **35**: 1527-1533.
14. Makris M, Baglin T, Kusheiko G, Giangrande PLF. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Hemophilia* 2001; **7**: 339-345.
15. Lemon SM. Type A viral hepatitis. Epidemiology, diagnosis and prevention. *Clin Chem* 1997; **43**: 1494.
16. Manscuso ME, Rumi MG, Santagostino E. High efficacy of combined therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients with hemophilia and chronic hepatitis C. *Hematological* 2006; **91**(10): 1367-1371.
17. Vento S, Garofano T, Renzini C. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *New Engle J Med* 1998; **338**: 286-290.
18. Kostic B, Dordevic M, Popovic L, Kostic E, Dordevic J, Govedarevic N. efficacy of antiviral therapy in patients with hemophilia and hepatitis C virus infection. *Med Pregl* 2009; **62**(3-4): 129-132.
19. Zali MR, Shalmani H, Norouzinia M, Alizadeh AH, Nowroozi A, Berouz N. Peg interferon Alfa-2a (pegasys) and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatitis Monthly* 2004; **4**(7): 75-78.
20. Feld JJ, Lutchman GA, Heller T. Ribavirin improves early responses to peginterferon through improved interferon signaling. *Gastroenterology* 2010; **139**(1): 154-162.
21. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomized Trial. *Lancet* 2001; **358**: 958-965.
22. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Alvercht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Herpetology* 2003; **38**: 645-652.
23. Napoli N, Giannelli G, Parisi CV, Antonaci A, Maddalena G, Antonaci S. Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *New Microbiol* 2005; **28**(1): 13-21.
24. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; **5**(7): 362-363.
25. Gordon SC. New insights into acute hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; **125**: 253-256.

26. Alter MJ, Kruszon-Moren O, Nainan OV, Mcquillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; **36**: 556-562.
27. Lau DT-Y, Kleiner DE, Ghany MG, Schind P, Hoofeagle IH. Sustained virologic response to interferone alfa in chronic hepatitis C is associated with long – term histologic improvement and lack of hepatic HCV RNA. *Gasterology* 1998; **114**: 1284.
28. Kowski SUL, Wasserman MS. Changes in hemoglobin during interferon; lpha 2b plus ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004; **11**: 243.
29. Wewser D, Ahmed R, Tandon P. Stephylococcus aurous bacteremia in patients receiving pegylate interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2007; **14**(8): 564-569.