

آنزیم های کبد در ۲۰۰ بیمار مبتلا به هپاتیت حاد ویروسی A, B, C

محمد کریم رحیمی^۱، عباس رحمتی^۲، لیدا موسوی^۳، مهرداد هاشمی^۴، حسین نوروزی^۵، شیده پورخلیلی^۶، مژگان معصومی^۷، محمدبساک^۸

۱. متخصص میکروبیولوژی و عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران
۲. پزشک عمومی، شبکه بهداشت و درمان شهرستان کوهنگ - مرکز بهداشت چهار محال بختیاری
۳. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
۴. دانشجوی PH.D دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران و گروه ژنتیک ملکولی واحد علوم و تحقیقات
۵. استادیار و عضو هیئت علمی گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی و تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۶. کارشناس میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
۷. کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
۸. دانشجوی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

* نشانی برای مکالمه: تهران بزرگراه همت بین بزرگراههای شیخ فضل... نوری و شهید چمران دانشگاه علوم پزشکی ایران - دانشکده پیراپزشکی و تحقیقات سلولی و ملکولی، تلفن ۰۹۱۲۳۸۴۱۹۲۶ صندوق پستی ۶۱۸۳-۱۴۱۵۵، nowrozi9996@yahoo.com دریافت مقاله: آذر هشتاد و پنج پذیرش برای چاپ: خرداد هشتاد و شش

چکیده

سابقه و هدف: هپاتیت حاد ویروسی، یکی از انواع بیماری های التهابی است که موجب آسیب سلول های کبد می شود. هپاتیت حاد ویروسی توسط یکی از ۵ ویروس هپاتیت A، هپاتیت B، هپاتیت C، هپاتیت D و هپاتیت E ایجاد می شود. در جریان هپاتیت حاد ویروسی به علت تخریب سلول ها، آنزیم های کبد افزایش می یابند. سطح بیلی روبین سرم و زمان پروترومبین نیز افزایش می یابند که نقص شدید عملکرد کبد را خبر می دهند. هدف از این مطالعه، یافتن وجود ارتباط احتمالی در میان افزایش آنزیم های کبد با میزان آسیب و اختلال عملکرد سلول های کبد در مبتلایان به هپاتیت های ویروسی A, B, C بود.

روش کار: در این مطالعه، ۲۰۰ بیمار مبتلا به یکی از هپاتیت های حاد ویروسی A, B, C مورد بررسی قرار گرفتند. هیچ گونه محدودیت سنی، نژادی، و جنس در انتخاب بیماران در نظر گرفته نشد و فقط بیمارانی که در سابقه قبلی، شواهدی از کم خونی همولیتیک و یا بیماری انسدادی مجاری صفراوی داشتند و یا در مرحله مزمن بیماری هپاتیت بودند از جریان مطالعه خارج شدند. هر یک از بیماران بعد از معاینات بالینی از نظر آمینوترانسفرازهای کبد (AST) (SGOT)، (ALT) (SGPT)، آلکالن فسفاتاز (ALP) (ALK.P)، آنزیم LDH، زمان پروترومبین (PT)، سطح بیلی روبین (Bill) و شمارش گلبولی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: در این مطالعه از ۲۰۰ بیمار مبتلا به هپاتیت حاد ویروسی، ۲۱٪ به هپاتیت A، ۵۷٪ به هپاتیت B و ۲۲٪ به هپاتیت C مبتلا بودند. نسبت ابتلا مرد به زن ۲/۵ به ۱ بود. بیشترین گروه سنی مبتلایان را رده سنی ۲۱-۴۰ سال تشکیل می دادند. مبتلایان به هپاتیت A، بیشترین میزان افزایش آنزیم های کبدی را نشان دادند به ترتیبی که بیشترین میزان افزایش آنزیم های ALT, AST در محدوده ۱۵۰۰-۲۵۰۰ واحد (و بالاتر) و آنزیم آلکالن فسفاتاز (در محدوده ۵۰۰-۱۵۰۰ واحد) مربوط به مبتلایان به هپاتیت A بود اما بیشترین میزان افزایش بیلی روبین تام در سطح ۲۰ mg/dl (و بالاتر) و بیشترین میزان افزایش زمان پروترومبین (PT) در سطح ۱۷ ثانیه (و بالاتر) مربوط به مبتلایان به هپاتیت B بود.

نتیجه گیری: افزایش آمینوترانسفرازها در هپاتیت حاد ویروسی نوع A با اختلال در عملکرد کبد همراه نیست. در هپاتیت های حاد ویروسی نوع B و نوع C، علیرغم اینکه میزان افزایش آمینوترانسفرازها کمتر است اما سطح بیلی روبین و زمان پروترومبین به میزان بیشتری افزایش می یابد و اختلال در عملکرد سیستم کبدی بارزتر است. در این موارد، عملکرد سلول های کبد در جهت کوئزوگه کردن بیلی روبین و دفع آن درصفا کاهش یافته است. علاوه بر این، تولید پروتئین های سیستم انعقادی نیز کاهش یافته اند.

واژگان کلیدی: آنزیم های کبدی، هپاتیت های حاد ویروسی، ویروس های هپاتیت A, B, C

مقدمه

هپاتیت حاد ویروسی یک عفونت سیستمیک است که تمایل بافتی برای سلول های کبد دارد و عمدتاً کبد را مبتلای سازد (۱). تقریباً همه موارد هپاتیت ویروسی توسط یکی از انواع ویروس های هپاتیت A، هپاتیت B، C، D و یا E ایجاد می شوند.

در کشورهای پیشرفته، به علت بهبود بهداشت، شیوع هپاتیت A رو به کاهش است اما در کشورهای جهان سوم، هنوز موارد ابتلا دیده می شود. کانون های اپیدمیولوژیک عفونت ویروس هپاتیت A، مهد کودک ها، بخش های نگهداری نوزادان، مردان هم جنس باز و معتادین به مواد مخدر داخل وریدی هستند. راه انتقال ویروس تقریباً به طور انحصاری از طریق مقعدی - دهانی است (۲). بیشترین موارد ابتلا مربوط به آلوده شدن مواد غذایی، آب و شیر است و ترجیحاً در اواخر پائیز و اوایل زمستان دیده می شود.

بیشترین موارد ناقلین ویروس هپاتیت B، مبتلایان به جذام لیروماتوز، لوسمی، هوچکین، معتادین به مواد مخدر داخل وریدی، مردان همجنس باز و کارکنان پزشکی هستند. آنتی ژن ویروس تقریباً در تمامی ترشحات مبتلایان به بیماری از قبیل بزاق، اشک، مایع منی، آسیت، شیر، مایع سینوویال، ترشحات معده، مایع جنب و ادرار وجود دارد (۳). تا مدت ها راه اصلی انتقال ویروس هپاتیت B را انتقال خون می دانستند و به هپاتیت B، هپاتیت سرمی می گفتند اما اکنون مشخص شده است که ویروس هپاتیت B در هنگام زایمان، مقاربت جنسی و خوراکی نیز منتقل می شود.

ویروس هپاتیت C در هنگام تماس های شغلی با فرآورده های خون، در بخش های دیالیز و در موارد دریافت خون آلوده، منتقل می شود. از زمانی که دهندگان خون، از نظر هپاتیت C بررسی می شوند شیوع مواردی که به دنبال انتقال خون بوده کاهش یافته اما شیوع کلی این بیماری تغییر نکرده است (۳). این مسئله احتمالاً به علت افزایش راه های انتقال به ویژه مصرف داروهای مخدر داخل وریدی است. علاوه بر این، احتمال خطر بروز عفونت هپاتیت C در گیرندگان پیوند عضو، در مبتلایان به بیماری ایدز و در موارد نقص ایمنی افزایش می یابد.

ویروس هپاتیت D ترجیحاً توسط روش هایی به غیر از تزریق منتقل می شود و در میان مبتلایان به هپاتیت B به طور آندمیک دیده می شود اما در کشورهایی مانند ایالات متحده و اروپای شمالی، عفونت ویروس هپاتیت D، محدود به اشخاصی است که خون و یا فرآورده های خون را دریافت می کنند و یا در موارد مبتلایان به هموفیلی و یا معتادین به مواد مخدر داخل وریدی که تزریقات مکرر دارند دیده می شود (۲).

ویروس هپاتیت E، علت عمده اپیدمی های بزرگ هپاتیت در خاور دور است. آگاهی و شناخت کمتری از این ویروس وجود دارد اما در هر حال، راه انتقال آن روده ای است و ترجیحاً از طریق آب آلوده منتقل می شود.

علائم هپاتیت حاد ویروسی بعد از یک دوره نهفتگی (Incubation period) شروع می شود. در ویروس هپاتیت A، دوره نهفتگی از ۱۵ تا ۴۵ روز متغیر است اما در ویروس هپاتیت B، از ۵۰ تا ۱۸۰ روز و در ویروس هپاتیت C از ۴۰ تا ۱۲۰ روز متغیر می باشد. در ویروس های هپاتیت D و هپاتیت E مدت زمان دوره نهفتگی به دقت مشخص نشده است.

شروع علائم بالینی با مرحله قبل از زردی یا علائم پیش درآمد (Prodromal symptom) شروع می شود که تب خفیف، ضعف و

بی حالی، درد عمومی بدن، بی اشتهاپی، تهوع، استفراغ و درد شکم را شامل می شود (۴). این علائم برای مدت ۲-۱ هفته ادامه می یابد و سپس علائم مرحله زردی (Icteric period) شروع می شود. در این مرحله، یرقان یا زردی در پوست و ملتحمه چشم آشکار می گردد. کبد، بزرگ و حساس شده و حتی دردناک می شود. بزرگی طحال و آدنوپاتی غده های لنفاوی گردن نیز در ۲۰-۱۰٪ از مبتلایان وجود دارد.

در هپاتیت A، علائم بیمار به تدریج تخفیف می یابد و بهبود کامل در تقریباً تمامی بیماران دیده می شود. در مبتلایان به هپاتیت B و هپاتیت C، علی رغم اینکه علائم بیماری، تخفیف می یابد اما در حدود ۱۰٪ از موارد، در عفونت های هپاتیت B و در حدود ۵۰-۳۰٪ از موارد، در عفونت های هپاتیت C، پیشرفت عفونت به سمت بیماری مزمن کبدی دیده می شود.

از نظر آزمون های آزمایشگاهی، آمینوترانسفرازهای سرم از قبیل آنزیم ALT (SGPT) و آنزیم AST (SGOT) افزایش می یابند (۵). شروع افزایش این آنزیم ها در مرحله پیش درآمد هپاتیت ویروسی است اما اوج افزایش آنها (در حدود ۴۰۰ IU تا ۴۰۰۰ IU) در مرحله زردی بالینی دیده می شود. افزایش بیلی روبین سرم تا سطوح ۲۰-۵ mg/dl در مرحله زردی دیده می شود که گاهی علی رغم کاهش سطح آمینوترانسفرازها همچنان بالا باقی می ماند. در اغلب موارد، افزایش بیلی روبین تام به طور مساوی در میان اجزاء کونژوگه و غیر کونژوگه تقسیم می شود (۶). احتمالاً سطوح بیلی روبین بالای ۲۰ mg/dl تا اواخر سیر هپاتیت حاد ویروسی ادامه داشته و پابرجا باقی بماند با بروز بیماری شدید ارتباط دارد. کاهش نوتروفیل ها (نوتروپنی) و لنفوسیت ها (لنفوپنی)، موقتی و گذرا بوده و به دنبال آن، افزایش لنفوسیت ها (لنفوسیتوز) دیده می شود. اندازه گیری زمان پروترومبین (PT) اهمیت ویژه ای در مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی دارد زیرا طولانی شدن آن ممکن است منعکس کننده نقص شدید در عملکرد سلول های کبد برای تولید فاکتورهای انعقادی باشد. آنزیم آلکان فسفاتاز سرم (Alk.P) ممکن است طبیعی باشد و یا اینکه مختصری افزایش یابد (۷). کاهش آلبومین سرم در هپاتیت حاد ویروسی بدون عارضه، امری نادر است. این مطالعه با هدف تعیین آنزیم های کبد در ۲۰۰ بیمار مبتلا به هپاتیت حاد ویروسی A، B و C انجام شد.

روش کار

در این مطالعه ۲۰۰ بیمار مبتلا به هپاتیت حاد ویروسی از سال ۱۳۷۹ الی سه ماهه اول ۱۳۸۴ در ۲ بیمارستان بوعلی و امیرالمؤمنین جوادیه مورد بررسی قرار گرفتند. هیچ گونه محدودیت سنی، قومی و جنسی در نظر گرفته نشد و فقط بیمارانی که در سابقه قبلی خود شواهدی در ارتباط با ابتلا به کم خونی همولیتیک یا بیماری انسدادی مجاری صفراوی داشتند و یا در مرحله مزمن بیماری هپاتیت بودند از جریان مطالعه خارج شدند. توزیع فراوانی بیماران از نظر جنس و هپاتیت حاد ویروسی مشخص گردید و شکایات اصلی بیمار، علائم و نشانه ها، یافته های سونوگرافی و آزمایشگاهی ثبت گردید.

یافته ها

از ۲۰۰ بیمار مبتلا به هپاتیت حاد ویروسی ، ۳۵ بیمار (۱۷/۵٪) به هپاتیت A ، ۱۰۶ بیمار (۵۳٪) به هپاتیت B و ۳۶۴ بیمار (۱۸٪) به هپاتیت C و ۲۳ بیمار (۱۱/۵٪) به هپاتیت B و C توامان مبتلا بودند. اعتیاد به مواد مخدر در ۸۱ بیمار (۳۹/۵٪) ذکر گردید. میزان موارد ابتلا در جنس مذکر بیشتر بود به ترتیبی که نسبت تقریبی مرد به زن ۲/۵ به ۱ بود. موارد ابتلا در جنس مذکر ۱۴۳ مورد (۷۱/۵٪) و در جنس مونث ۵۷ مورد (۲۸/۵٪) مشاهده گردید. بیماران کمتر از ۲۰ سال سن ۱۴٪، ۲۱ تا ۴۰ سال ۴۵/۵٪، ۴۱ تا ۶۰ سال ۳۱/۵٪ و بیش از ۶۰ سال سن ۹٪ موارد ابتلا را تشکیل می دادند.

یرقان و حساسیت در ربع فوقانی راست شکم در ۱۲۹ نفر (۶۴/۵٪) از مبتلایان دیده شد. بر اساس نتایج سونوگرافی ، هپاتومگالی در ۱۲ بیمار (۶٪) ، اسپلنومگالی در ۲۷ بیمار (۱۳/۵٪) و هپاتواسپلنومگالی در ۵۴ بیمار (۲۷٪) یافت شد .

تعداد گلبول های سفید در مقادیری کمتر از ۵۰۰۰ در ۱۲ بیمار (۶٪) ، در مقادیر ۱۰/۰۰۰-۵۰۰۰ در ۱۷۱ بیمار (۸۵/۵٪) و در تعدادی بیش از ۱۰/۰۰۰ در ۱۷ بیمار (۸/۵٪) شمارش گردید. از نظر تعداد لنفوسیت ها ، بروز لنفوپنی کمتر از ۲۰٪ در ۱۰۳ بیمار (۵۱/۵٪) و نوتروپنی کمتر از ۵۵٪ در ۵۰ بیمار (۲۵٪) مشاهده شد.

آنزیم SGOT (AST) ، بیشترین افزایش را در هپاتیت A داشت. به ترتیبی که مقادیر سرمی IU ۲۵۰۰-۱۵۰۰ در ۱۱ مورد از ۳۵ بیمار مبتلا به هپاتیت A (۳۱/۴٪) وجود داشت اما در هیچ کدام از مبتلایان به هپاتیت C ، مقادیر سرمی IU ۲۵۰۰-۱۵۰۰ یافت نشد . در ارتباط با آنزیم ALT)SGPT (نیز نتایج مشابهی حاصل گردید.

در مبتلایان به هپاتیت B ، افزایش آنزیم های فوق در درصد متوسطی از مبتلایان مشاهده شد. به ترتیبی که برای آنزیم SGOT ، در ۲۲ مورد از ۱۰۶ مبتلا به هپاتیت B (۲۰/۸٪) و برای آنزیم SGPT در ۱۸ بیمار از ۱۰۶ مبتلا به هپاتیت B (۱۷٪) وجود داشت. در ارتباط با آنزیم آلکانل فسفاتاز ، در هپاتیت A ، افزایش بیشتری مشاهده شد. به ترتیبی که در ۲۹ مورد از ۳۵ بیمار مبتلا به هپاتیت A (۸۲/۹٪) ، افزایش آنزیم آلکانل فسفاتاز در محدوده IU ۱۵۰۰-۵۰۰ ظاهر شد اما در مبتلایان به هپاتیت B در ۴۴ بیمار از ۱۰۶ بیمار (۴۱/۵٪) ، افزایش آنزیم دیده شد. در ارتباط با آنزیم LDH ، افزایش آنزیم در محدوده بالاتر از IU ۲۵۰۰ فقط در مبتلایان به هپاتیت B مشاهده گردید.

در ارتباط با بیلی روبین ، در هپاتیت B ، افزایش بیشتری مشاهده گردید به ترتیبی که مقادیر سرمی بالاتر از mg/dl ۲۰ در ۴۹ بیمار از ۱۰۶ بیمار (۴۶/۲٪) وجود داشت و در هپاتیت A ، در ۱۰ بیمار از ۳۵ بیمار (۲۸/۶٪) مشاهده گردید اما در هپاتیت C ، مقادیر سرمی فوق در هیچ یک از بیماران دیده نشد .

طولانی شدن زمان پروترومبین در درصد بیشتری از مبتلایان به هپاتیت B مشاهده شد و در هپاتیت های A ، C تقریباً در موارد نسبتاً برابری ، افزایش داشت. در هپاتیت B در ۲۷ بیمار از ۱۰۶ بیمار (۲۵/۵٪) ، افزایش زمان PT بالاتر از ۱۷ ثانیه مشاهده شد اما این میزان در هپاتیت A در ۶ بیمار از ۳۵ بیمار (۱۷/۱٪) و در هپاتیت C در ۶ بیمار از ۳۶ بیمار (۱۶/۷٪) دیده شد.

بحث

هپاتیت حاد ویروسی یکی از علت های مهم مرگ و میر در جهان به شمار می آید. تشخیص هر یک از انواع هپاتیت های ویروسی بر اساس اندازه گیری آنتی بادی ها و آنتی ژن های ویروس در سرم می باشد. از نظر بالینی ، علائم مشابهی وجود دارد لذا علائم بیمار نمی تواند نوع هپاتیت را مشخص کند. در این مطالعه ، در حدود ۶۵٪ از بیماران با علائم زردی ، درد شکم و بقیه علائم دستگاه گوارش مراجعه کرده بودند و در معاینه آنان نیز در ۶۴/۵٪ از موارد ، زردی و حساسیت شکمی در ناحیه RUQ یافت شد.

بر اساس مطالعات هولینگر و همکاران (۹) فقط در حدود ۲۰-۱۰٪ از مبتلایان به هپاتیت ویروسی با بزرگی طحال مراجعه می کنند. این یافته با آمارهای به دست آمده در مطالعه ما شباهت داشت. به گونه ای که ۱۳/۵٪ از بیماران در بررسی سونوگرافی ، بزرگی طحال به اثبات رسید و ۶٪ از بیماران ، بزرگی کبد را نشان دادند.

بر اساس مطالعات ایوارسون و همکاران (۱۰) ، در جریان هپاتیت ویروسی احتمال بروز لنفوپنی و نوتروپنی وجود دارد. در مطالعه ما نیز در حدود ۵۱/۵٪ از بیماران ، لنفوپنی کمتر از ۲۰٪ و در حدود ۲۵٪ از بیماران ، نوتروپنی کمتر از ۵۵٪ را نشان دادند.

در مطالعات فورنس و همکاران (۱۱) افزایش متغیر آنزیم های کبد (ALT , AST) در مرحله پیش درآمد شروع می شود که میزان افزایش آنها از IU ۴۰۰ تا IU ۴۰۰۰ در جریان مرحله زردی متغیر است. در مطالعه ما بیشترین موارد افزایش آمینوترانسفرازهای کبد در محدوده IU ۲۵۰۰-۱۵۰۰ و بالاتر از IU ۲۵۰۰ مربوط به مبتلایان به هپاتیت A بود. علاوه بر این ، بیشترین موارد افزایش آنزیم آلکانل فسفاتاز در محدوده IU ۱۵۰۰-۵۰۰ نیز مربوط به مبتلایان به هپاتیت A بود اما در ارتباط با آنزیم LDH ، بیشترین موارد افزایش آن در محدوده بالاتر از IU ۲۵۰۰ مربوط به هپاتیت B بود و مبتلایان به هپاتیت A عمدتاً در محدوده IU ۲۵۰۰-۱۵۰۰ قرار داشتند. در ارتباط با آنزیم های فوق ، مبتلایان به هپاتیت C ، در تمام موارد در مقام آخر قرار داشتند و کمترین میزان افزایش آنزیم ها را نشان دادند.

بر اساس مطالعات آلت و همکاران (۱۲) بالا رفتن سطح بیلی روبین بعد از افزایش آمینوترانسفرازها است. در مطالعه ما نیز ابتدا افزایش آمینوترانسفرازها و سپس افزایش بیلی روبین مشاهده شد اما در هیچ کدام از مطالعات قبلی ، میزان افزایش بیلی روبین در انواع هپاتیت های ویروسی مقایسه نشده بود. در مطالعه ما ، بیشترین موارد افزایش بیلی روبین (تام و مستقیم) در سطوح بیش از mg/dl ۲۰ مربوط به مبتلایان به هپاتیت B بود که در ۳۸/۷٪ از مبتلایان مشاهده گردید اما در مبتلایان به هپاتیت A در ۱۷/۱٪ از بیماران ، افزایش داشت. و در مبتلایان به هپاتیت C ، افزایش زمان پروترومبین در سطوحی بالاتر از mg/dl ۲۰ دیده نشد.

در مطالعات گانی و همکاران (۱۳) نشان داده شد که ویروس هپاتیت C در مرحله حاد نسبت به ویروس هپاتیت A ، تغییرات آنزیمی کمتری را نشان می دهد اما به علت مزمن شدن و ایجاد فیبروز کبد با شدت بیشتری آسیب سلول های کبد و اختلالات عملکرد کبد را به همراه دارد . با توجه به اینکه پروتئین های سیستم انعقادی در گردش خون وجود دارند و هپاتیت حاد ویروسی نوع A زمان کافی در اختیار ندارد تا بتواند به

نتیجه گیری

افزایش آمینوترانسفرازها در هپاتیت حاد ویروسی نوع A با اختلال در عملکرد کبد همراه نیست . در هپاتیت های حاد ویروسی نوع B و C ، علیرغم اینکه میزان افزایش آمینوترانسفرازها کمتر است اما سطح بیلی روبین و زمان پروترومبین به میزان بیشتری افزایش می یابد و اختلال در عملکرد سیستم کبدی بارزتر است. در این موارد ، عملکرد سلول های کبد در جهت کونژوگه کردن بیلی روبین و دفع آن درصفا کاهش یافته است. علاوه بر این ، تولید پروتئین های سیستم انعقادی نیز کاهش یافته اند.

بدیهی است که افزایش آمینوترانسفرازها خصوصاً در سطوحی بالاتر از ۲۵۰۰ IU که در هپاتیت حاد ویروسی تیپ A دیده می شود فقط آسیب موقتی سلول های کبد را به همراه دارد و بلافاصله فرآیند ترمیم و جایگزینی موجب بازسازی کبد خواهد شد. از طرف دیگر در هپاتیت حاد ویروسی تیپ B ، C علی رغم اینکه افزایش آنزیم های کبد ، کمتر است اما چون بیماری هپاتیت به صورت مزمن به تخریب سلول های کبد ادامه می دهد لذا زمان کافی برای پائین افتادن فاکتورهای انعقادی وجود دارد . در این موارد، عملکرد کبد برای تولید فاکتورهای انعقادی ، کاهش می یابد و تکاپوی جایگزین کردن فاکتورهای فوق را نخواهد داشت.

REFERENCES

1. Geo f . Brooks, janet s . Butel, Stephen A . Morse jawetz Medical Microbiology , 23 th ed , lange Medical Books : Mc Graw – Hill . 2005 ; P: 403-417.
2. Ellen jo. Baron, Sydney M . Finegold , Bailey & scott's Diagnostic Microbiology, 10th ed, Mosby company. 2004; P: 641-680.
3. J. Versteeg , Making a virus diagnosis , In : A Colour Atlas of virology , Wolf Medical publications , 1995; P: 9-37 .
4. V.G. Bain , M. Ma, First principles of Gastroenterology, Chap . 14. Acute Viral Hepatitis, 2000: 479. Available from http://www.gastroresource.com/GIT_extbook/en/chapter_14/14-4.htm .
5. China Liaoning province Tieling city hepatopathy research Institute , Available from . <http://HGbn.net/enindex.html?gclid=coi4ws2fuooCFT4GQgod5F1zug>.
6. Kezhang , The study of effect of Yugandan about treating hepatitis C. Available from <http://www.tlgb.net/en01.htm>.
7. Jorge L . Herrera, Viral Hepatitis A through E , chap. 2. serologic diagnosis, Available from <http://southalabama.edu/nursing/herreranotes/hep%20a-e.pdf> .
8. Viral Hepatitis, Available from <http://web.uct.ac.za/depts/mmi/jmoodie/dihep.html>.
9. Hollinger FB , Ticehurst JR; hepatitis A virus. In : Fields virology , 3th ed. Fields BN et al [editors]. Lippincott Raven 1996.
10. Iwarson s, Norkrans G , Wejstal R ; hepatitis C : Natural history of a unique infection clin infect dis 1995 : 20 : 1361 .
11. Forns X , Purcell RH , Bukh j : Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. Trends microbial 1999; 7: 402
12. Alter HJ , seef LB : Recovery , persistence and sequel in hepatitis C virus infection : A perspective on long term outcome. Semin liver Dis 20 : 17 , 2000.
13. Ghany MG et al : progression of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 124 : 97 , 2003.
14. Association of Medical Microbiologists, Viral Hepatitis . Available from <http://www.amm.co.uk/files.factsabout/fa-virhep.htm>.

15. paul H . Hayashi , Adrian M . Di Bisceglie , The progression of Hepatitis B and C infections to chronic liver , Infectious Disease Clinics of North America .2006;20; P : 1-25 .
16. Rothman AL, morishima C, Bonkovsky HL , et al . Associations among clinical , immunological and viral quasispecies measurements in advanced chronic hepatitis C, Hepatology 2005 ,41,P:617-25

Archive of SID