



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

## ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ηπατίτιδα C: Νεότερα δεδομένα. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη, παρακολούθηση και στη θεραπεία των ασθενών.»**



**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:**

**ΞΑΠΛΑΝΤΕΡΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**

**MD, PhD, MSc**

**ΣΠΟΥΔΑΣΤΗΣ:**

**Βώρος Χρήστος**

**ΠΑΤΡΑ 2019**

## Ευχαριστίες

Για την παρούσα πτυχιακή θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κ. Π. Ξαπλαντέρη, για την καθοδήγηση και υποστήριξη που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της πτυχιακής μου, καθώς επίσης για την ευγένεια και την άμεση ανταπόκρισή της.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου για την ηθική συμπαράσταση καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου αλλά και κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ηπατίτιδα C αποτελεί μια λοίμωξη που προσβάλλει κυρίως το ήπαρ. Μεταδίδεται κυρίως από την κοινή χρήση βελόνων για χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, την σεξουαλική επαφή, την επαφή με μολυσμένο αίμα κ.α. Οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) και κατά κύριο λόγο είναι μια χρόνια λοίμωξη, η οποία για πολλά χρόνια είναι δυνατό να μην εμφανίσει συμπτώματα και να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος, καρκίνο του ήπατος ακόμα και θάνατο. Η πρόληψη από τον HCV περιλαμβάνει κυρίως την χρήση καινούργιων βελόνων για την χρήση ουσιών, την διακοπή της χρήσης ουσιών, την εφαρμογή συγκεκριμένων εξετάσεων στους αιμοδότες, σε εθνικό επίπεδο και την χρήση ορθών πρακτικών προφύλαξης, κατά την σεξουαλική επαφή. Η ανάπτυξη του εμβολίου είναι ακόμα σε επίπεδο ανάπτυξης. Η θεραπεία περιλαμβάνει την χρήση ή μη ιντερφερόνης, θεραπευτικά σχήματα με ριμπαβιρίνη, DAAs κ.α. Επίσης σημαντική είναι η μείωση του αλκοόλ σε ασθενείς που παρουσιάζουν κίρρωση.

Σκοπός: Η ανάλυση και παρουσίαση των νέων θεραπευτικών δεδομένων σχετικά με την ηπατίτιδα C καθώς και ο ρόλος των νοσηλευτών στην πρόληψη, παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών.

Συμπεράσματα: Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα θεραπευτικά σχήματα αναπτύσσονται, με το πιο σημαντικό να είναι η ανάπτυξη του εμβολίου καθώς και φαρμάκων που μειώνουν τις παρενέργειες στον ασθενή. Τα DAAs δεύτερης γενιάς είναι αρκετά ελπιδοφόρα για τους ασθενείς με ηπατίτιδα C. Πιο σημαντικό όμως φαίνεται να είναι η εξάλειψη του ιού μέσω του περιορισμού/διακοπής της μετάδοσής του, εφαρμόζοντας συγκεκριμένα μέτρα ασφαλείας (χρήση καθαρών βελόνων, προφυλακτικών κ.α). Ο νοσηλευτής αποτελεί έναν πολύ σημαντικό αρωγό την πρόληψη και παρακολούθηση της θεραπείας ενός ασθενή με ηπατίτιδα C. Σημαντική είναι όμως η εκπαίδευση και ευαισθητοποίηση που πρέπει να λάβει ένας νοσηλευτής σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα, έτσι ώστε να καταφέρει να πετύχει την καλύτερη εφαρμογή της ακολουθούμενης θεραπείας.

## **ABSTRACT**

Introduction: Hepatitis C is an infection that primarily affects the liver. It is mainly transmitted by sharing needles for intravenous drug use, sexual intercourse, contact with infected blood, etc. It is caused by the hepatitis C virus (HCV) and is primarily a chronic infection, which for many years may not show symptoms and lead to cirrhosis of the liver, liver cancer and even death. HCV prevention mainly involves the use of new needles for drug use, discontinuation of drug use, the application of specific tests to donors, at national level and the use of good prophylactic practices during sexual intercourse. The development of the vaccine is still at a development level. Treatment includes the use of interferon or not, treatment regimens with ribavirin, DAAs and others. It is also important to reduce alcohol in patients with cirrhosis.

Purpose: To analyze and present new therapeutic data on hepatitis C as well as the role of nurses in the prevention, monitoring and treatment of patients.

Conclusions: Over the last few years, more and more therapeutic regimens have been developed, with the most important being the development of the vaccine as well as drugs that reduce side effects in the patient. Second generation DAAs are quite promising for patients with hepatitis C. More important, however, seems to be the elimination of the virus by limiting / interrupting its transmission by applying specific safety measures (use of clean needles, condoms, etc.). The nurse is a very important facilitator in preventing and monitoring the treatment of a patient with hepatitis C. What is important is the training and awareness that a nurse has to take on the subject so that it can achieve better implementation of the treatment followed .

## Πίνακας περιεχομένων

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	8
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ</b> .....	10
1.1 Κοιλιακή χώρα .....	11
1.2 Το ήπαρ .....	12
1.3 Ανάπτυξη Ήπατος.....	16
1.4 Φυσιολογία Ήπατος .....	17
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ</b> .....	21
2.1 Ιογενής ηπατίτιδα .....	21
2.2 Ηπατίτιδα Α.....	23
2.3 Ηπατίτιδα Β.....	23
2.4 Ηπατίτιδα D.....	24
2.5 Ηπατίτιδα Ε .....	25
2.6 Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα .....	25
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C</b> .....	27
3.1 Μοντέλα μελέτης του ιού HCV .....	30
3.2 Κύκλος ζωής του ιού.....	31
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C</b> .....	35
4.1 Εισαγωγή.....	35
4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	36
4.3 Τρόποι Μετάδοσης.....	39
4.4 Παθογένεση .....	41
4.5 Εξωηπατικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη λοίμωξη από HCV .....	43
4.6 Συμπτώματα.....	43
4.7 Διαγνωστική Εργαστηριακή προσέγγιση.....	44
4.8 Βιοψία του ήπατος .....	48
4.9 Ελαστογραφία Ήπατος (FIBROSCAN) .....	48
4.10 Επιπλοκές.....	49
4.11 Θεραπεία .....	51
4.11.1 Θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη .....	51
4.11.2 Ριμπαβιρίνη (RBV) .....	53

4.11.3 Πρώτης γενεάς Direct Antiviral Agents, DAAs (Boceprevir και Telaprevir) .....	53
4.11.4. Δεύτερης γενεάς Direct Antiviral Agents, DAAs, θεραπεία χωρίς ιντερφερόνη...	54
4.11.5. Θεραπευτικά σχήματα με βάση το γονότυπο του HCV προτεινόμενα από τους οργανισμούς American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Disease Society of America (AASLD/ IDSA), World Health Organization (WHO), Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) and European Association for the Study of the Liver (EASL) .....	56
Γονότυπος 1 .....	56
Γονότυπος 2 .....	57
Γονότυπος 3 .....	57
Γονότυπος 4 .....	58
Γονότυπος 5 και 6 .....	58
4.12 ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	58
4.13 ΠΡΟΓΝΩΣΗ .....	59
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C .....</b>	<b>61</b>
5.1 Πρόληψη και νοσηλευτική προσέγγιση.....	61
5.2 Νοσηλευτικές διαγνώσεις και παρεμβάσεις .....	62
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>72</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....</b>	<b>73</b>

## **Πίνακας Εικόνων**

Εικόνα 1 Κοιλιακή χώρα.....	12
Εικόνα 2 Το ήπαρ.....	15
Εικόνα 3 Το ιϊκό σωματίδιο της ηπατίτιδας C.....	27
Εικόνα 4 Επιπολασμός της ηπατίτιδας C σε παγκόσμιο επίπεδο.....	33
Εικόνα 5 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ηπατίτιδα C ανά χρονολογία στην Ελλάδα .....	35
Εικόνα 6 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ηπατίτιδα C ανά ηλικιακή ομάδα στην Ελλάδα.....	35
Εικόνα 7 Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ηπατίτιδα C/γεωγραφική περιοχή στην Ελλάδα....	36
Εικόνα 8 Τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα χωρίς ιντερφερόνη.....	52

# WORLD HEPATITIS DAY

July 28



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τη δεκαετία του 1960 εμφανίστηκε μια άγνωστη ως τότε μορφή ηπατίτιδας που μεταδιδόταν με μεταγγίσεις, η οποία τώρα είναι γνωστή ως ηπατίτιδα C. Η νέα αυτή μορφή ηπατίτιδας αποτέλεσε στη συνέχεια το αποκλειστικό σχεδόν αίτιο ηπατίτιδας από μετάγγιση, δεδομένου ότι ο HBV εξαφανίστηκε από τα αποθέματα του αίματος, λόγω των ελέγχων. Τελικά, αναπτύχθηκαν ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης του ιού της ηπατίτιδας C που οδήγησαν σε μείωση της μετάδοσης του HCV. Ωστόσο, μεταξύ της μόλυνσης και της εμφάνισης ανιχνεύσιμων αντισωμάτων έναντι του HCV στο ορό μεσολαμβάνουν 70 έως 80 ημέρες. Σε αυτό το χρονικό διάστημα δεν είναι δυνατή η ανίχνευση του HCV στο μολυσμένο αίμα και έτσι 1 στις 100.000 μεταγγίσεις και πάλι οδηγεί σε λοίμωξη. Ο HCV μπορεί να ανιχνευθεί σε μολυσμένο αίμα εντός 25 ημερών από τη μόλυνση. Η PCR μπορεί να ανιχνεύσει το ιϊκό RNA εντός 1 έως 2 εβδομάδων μετά τη μόλυνση (Tortora et al., 2009).

Ο ιός HCV είναι ιός με περίβλημα και με γενετικό υλικό μονόκλωνο RNA. Αναπτύσσει ταχύτατα γενετική ποικιλομορφία που τον βοηθά να διαφεύγει από το ανοσολογικό σύστημα. Αυτό το χαρακτηριστικό σε συνδυασμό με το ότι δεν μπορεί προς το παρόν να καλλιεργηθεί in vitro περιπλέκουν την έρευνα για αποτελεσματικό εμβόλιο (Tortora et al., 2009).

Η ηπατίτιδα C έχει περιγραφεί ως σιωπηλή επιδημία που σκοτώνει περισσότερους από ότι το AIDS. Η λοίμωξη είναι συχνά υποκλινική και λίγοι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα πριν περάσουν 20 χρόνια από τη μόλυνση. Ακόμη και σήμερα διαγιγνώσκεται μικρός μόνο αριθμός λοιμώξεων. Συχνά η ηπατίτιδα C ανιχνεύεται σε εξετάσεις ρουτίνας, όπως για αιμοδοσία ή ασφαλιστικές εταιρείες. Η ηπατίτιδα C μεταπίπτει σε χρονιότητα στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, σε ποσοστό ως και 85%, ποσοστό πολύ μεγαλύτερο από εκείνο της ηπατίτιδας B. Περίπου το 25% των χρόνιων φορέων αναπτύσσει κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η ηπατίτιδα C είναι πιθανότατα η σημαντικότερη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος. Όσοι έχουν μολυνθεί από τον



HCV πρέπει να εμβολιάζονται έναντι και των ιών των της ηπατίτιδας A (HAV) και της ηπατίτιδα B (HBV) διότι δεν μπορούν να διακινδυνεύσουν περαιτέρω ηπατική βλάβη (Tortora et al., 2009).

Η πρόληψη της ηπατίτιδας C περιορίζεται στην προσπάθεια της μείωσης της έκθεσης στον ιό, είναι π.χ. επικίνδυνο να μοιράζεται κανείς ακόμα και ξυράφια, νυχοκόπτες ή οδοντόβουρτσες. Μια συχνή πηγή λοίμωξης είναι η κοινή χρήση του εξοπλισμού από χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών. Τουλάχιστον το 80% αυτού του πληθυσμού είναι μολυσμένο από το ιό. Είναι ενδιαφέρον ότι στο ένα τρίτο των περιπτώσεων δεν μπορεί να διαπιστωθεί ο τρόπος μετάδοσης (Tortora et al., 2009).

Οι παλιότερες θεραπείες που στηρίζονταν στην πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης αλφα-2A και ριμπαβιρίνη είχαν πολλές παρενέργειες. Τα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα με δεύτερης γενεάς Direct Antiviral Agents (DAAs) είναι θεραπεία χωρίς ιντερφερόνη και πλέον μπορούμε να μιλάμε για ίαση από τον ιό της ηπατίτιδας C (Puchades Renau & Berenguer 2018; Tortora et al., 2009).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>**

### **ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

---

## ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

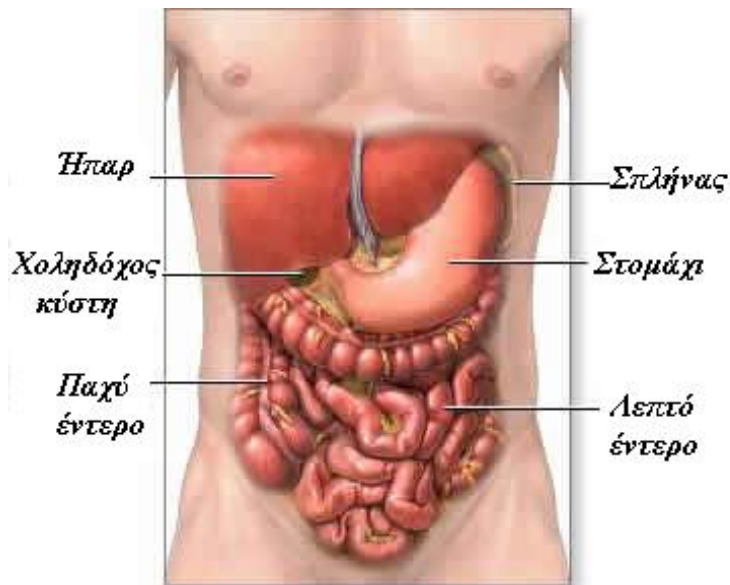
### 1.1 ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΧΩΡΑ

Η κοιλιά είναι ένα κυλινδρικό ανατομικό διαμέρισμα, που εκτείνεται από το κάτω όριο του θώρακα μέχρι το άνω όριο της πυέλου και του κάτω άκρου. Το κάτω στόμιο του θώρακα αποτελεί και το άνω στόμιο της κοιλιάς, που αφορίζεται από το διάφραγμα. Από την πυελική είσοδο και κάτω, το εν τω βάθει κοιλιακό τοίχωμα αποτελεί μια συνέχεια με το πυελικό τοίχωμα. Επιφανειακά το κάτω όριο του κοιλιακού τοιχώματος είναι και άνω όριο του κάτω άκρου (Τσακρακλίδης, 2008).

Ο χώρος που περικλείεται από το κοιλιακό τοίχωμα περιέχει την ενιαία περιτοναϊκή κοιλότητα, που επικοινωνεί ελεύθερα με την πυελική κοιλότητα. Τα κοιλιακά σπλάγχνα είναι είτε αναρτημένα στην περιτοναϊκή κοιλότητα από μεσεντέριο, είτε εντοπίζονται μεταξύ της κοιλότητας και του μυοσκελετικού τοιχώματος (Morton et al., 2007).

Στα κοιλιακά σπλάγχνα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα (Morton et al., 2007):

- Μεγάλα στοιχεία του γαστρεντερικού συστήματος (κάτω άκρο του οισοφάγου, στόμαχος, λεπτό και παχύ έντερο, ήπαρ, πάγκρεας και χοληδόχος κύστη)
- Ο σπλήνας
- Στοιχεία του ουροποιητικού συστήματος (νεφροί και ουρητήρες)
- Τα επινεφρίδια
- Μεγάλα νευραγγειακά στελέχη.



Εικόνα 1: Κοιλιακή χώρα (iatronet.gr)

## 1.2 ΤΟ ΗΠΑΡ

Το ήπαρ είναι ο μεγαλύτερος αδένας του σώματος. Είναι βασικός για τη ζωή λόγω του ότι διενεργεί μια ογκώδη σειρά βιοχημικών και μεταβολικών λειτουργιών, περιλαμβανομένης της απέκκρισης από το σώμα ουσιών που θα μπορούσαν να είναι επιζήμιες, καθώς και της απέκκρισης των μεταβολιτών των φαρμάκων. Επίσης είναι η πρώτη πύλη απορρόφησης των περισσότερων θρεπτικών ουσιών που απορροφώνται από το τοίχωμα του εντέρου, παρέχει τις περισσότερες από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και συνθέτει και απεκκρίνει τη χολή που βελτιστοποιεί την απορρόφηση των λιπών (εξωκρινής δράση). Το ήπαρ και το συνοδό χοληφόρο σύστημα έχει εξελίξει λοιπόν μια σειρά δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών που υποστηρίζουν αυτό το ευρύ φάσμα κρίσιμων λειτουργιών. Το ήπαρ εμφανίζει (Morton et al., 2007):

- Μια διαφραγματική επιφάνεια προς τα εμπρός άνω και πίσω
- Μια σπλαχνική επιφάνεια προς τα κάτω

### *Διαφραγματική επιφάνεια*

Η διαφραγματική επιφάνεια του ήπατος, που είναι ομαλή και θολοειδής, έρχεται σε επαφή με την κάτω επιφάνεια του διαφράγματος. Με την επιφάνεια αυτή σχετίζονται το υποδιαφραγματικό και το ηπατονεφρικό κόλπωμα (LeMone et al., 2014).

Το υποδιαφραγματικό κόλπωμα χωρίζει τη διαφραγματική επιφάνεια του ήπατος από το διάφραγμα και διαιρείται με τον δρεπανοειδή σύνδεσμο που είναι ένα μόρφωμα προερχόμενο από το κοιλιακό μεσεντέριο του εμβρύου σε δεξιά και αριστερή περιοχή αντίστοιχα. Αποτελεί τμήμα της δεξιάς πλευράς της περιτοναϊκής κοιλότητας μεταξύ ήπατος και δεξιού νεφρού και επινεφριδίου. Το υποδιαφραγματικό και ηπατονεφρικό κόλπωμα επικοινωνούν προς τα εμπρός μεταξύ τους (LeMone et al., 2014).

### *Σπλαχνική επιφάνεια*

Η σπλαχνική επιφάνεια του ήπατος καλύπτεται από σπλαχνικό περιτόναιο εκτός από το βόθρο της χοληδόχου κύστης και τις πύλες του ήπατος και έρχεται σε επαφή με τα ακόλουθα μορφώματα (LeMone et al., 2014):

- Το δεξιό άνω τμήμα του στομάχου
- Το άνω τμήμα του δωδεκαδακτύλου
- Το ελάσσον επίπλουν
- Τη χοληδόχο κύστη
- Τη δεξιά κολική καμπή
- Το δεξιό τμήμα του εγκάρσιου κόλου
- Τον δεξιό νεφρό
- Το δεξιό επινεφρίδιο

Η πύλη του ήπατος αποτελεί το σημείο εισόδου των ηπατικών αρτηριών και της πυλαίας φλέβας και σημείο εξόδου των ηπατικών πόρων (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014). Η περιοχή του ήπατος περιγράφεται με όρους τριών πλακών που περιέχουν τους χολικούς πόρους και τα αιμοφόρα αγγεία. Το περιεχόμενο ολόκληρου του συστήματος πλάκας

περιβάλλεται από ένα περίβλημα. Οι τρεις πλάκες είναι η κυματοειδής πλάκα, η κυστική πλάκα και η ομφαλική πλάκα (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014) .

### *Ηπατικοί σύνδεσμοι*

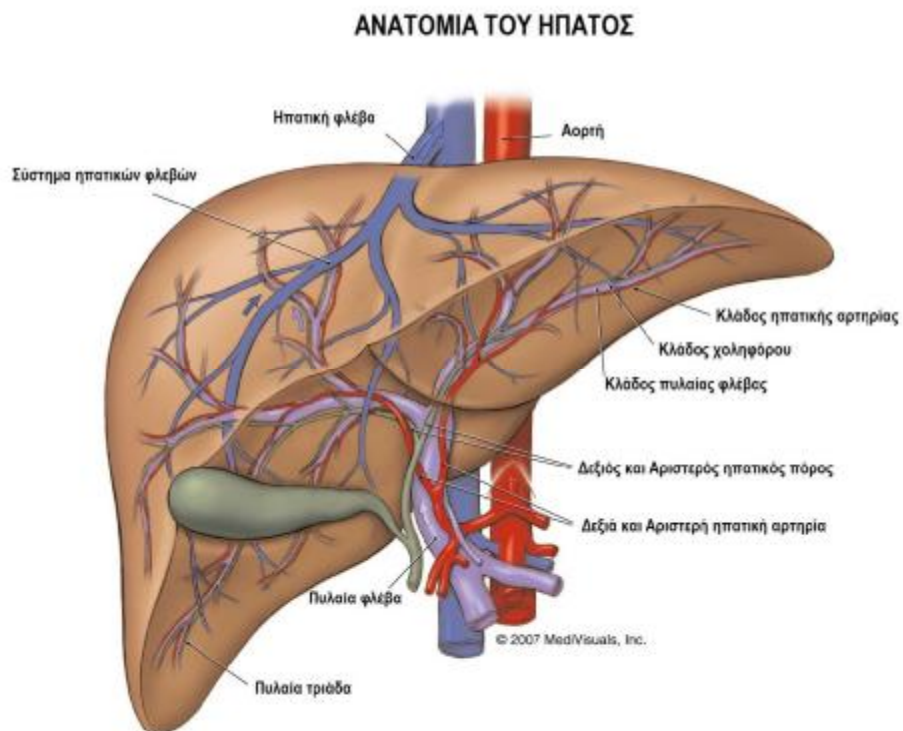
Το ήπαρ προσφύεται στο πρόσθιο τοίχωμα με τον δρεπανοειδή σύνδεσμο και εκτός από μια μικρή περιοχή σε επαφή με το διάφραγμα περιβάλλεται σχεδόν σε όλη του την επιφάνεια από σπλαχνικό περιτόναιο. Πρόσθετες πτυχές του περιτόναιου συνδέουν το ήπαρ με το στομάχο (ηπατογαστρικός σύνδεσμος), το δωδεκαδάκτυλο (ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος) και το διάφραγμα (δεξιός και αριστερός τρίγωνος σύνδεσμος και πρόσθιος και οπίσθιος στεφανιαίος σύνδεσμος) (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

Η ακάλυπτη περιοχή του ήπατος είναι ένα τμήμα της διαφραγματικής του επιφάνειας όπου δεν παρεμβάλλεται περιτόναιο μεταξύ του ήπατος και του διαφράγματος. Το πρόσθιο όριο της ακάλυπτης περιοχής αντιστοιχεί σε μια αναδίπλωση του περιτοναίου στον πρόσθιο και οπίσθιο στεφανιαίο σύνδεσμο. Στα πλάγια οι δυο στεφανιαίοι σύνδεσμοι ενώνονται και σχηματίζουν το δεξί και αριστερό τριγωνικό σύνδεσμο (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014).

### *Λοβοί του ήπατος*

Το ήπαρ διαιρείται σε δύο λειτουργικούς λοβούς το δεξιό και τον αριστερό. Οι λοβοί διαχωρίζονται από μια νοητή γραμμή, τη γραμμή του Cantlie, που ενώνει την κοίτη της χοληδόχου κύστης με την κατώτερη κοίλη φλέβα και τη μέση ηπατική φλέβα. Ο δεξιός λοβός του ήπατος είναι ενιαίος και μεγάλος ενώ ο αριστερός λοβός είναι μικρότερος και περιλαμβάνει τον τετράπλευρο και τον ουραίο λοβό. Ο τετράπλευρος λοβός είναι ορατός στο άνω τμήμα της σπλαχνικής επιφάνειας του ήπατος και ορίζεται προς τα αριστερά από τη σχισμή του στρογγυλού συνδέσμου και στα δεξιά από το βόθρο της χοληδόχου κύστης. Ο ουραίος λοβός είναι ορατός στο κατώτερο τμήμα της σπλαχνικής επιφάνειας του ήπατος και ορίζεται προς τα αριστερά από τη σχισμή του φλεβώδους συνδέσμου και

στα δεξιά από την αύλακα της κάτω κοίλης φλέβας Η δεξιά ηπατική φλέβα διαιρεί περαιτέρω το δεξιό λοβό σε πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα. Η αριστερή ηπατική φλέβα διαιρεί αντίστοιχα τον αριστερό λοβό σε μεσαίο και σε πλευρικό τμήμα (Χαράτση – Γιωτάκη, 2014; LeMone et al., 2014).



Εικόνα 2: Το ήπαρ. Πηγή:<http://www.smyrlis-laparoscopic.gr/com/75-Pathhseis-hpatos>

### 1.3 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΗΠΑΤΟΣ

Η οργανογένεση, δηλαδή η ανάπτυξη των οργάνων, πραγματοποιείται από την τρίτη έως την όγδοη εβδομάδα κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης. Το ήπαρ προέρχεται από το κοιλιακό τμήμα του ενδοδερμίδιου και το παρακείμενο μεσέγχυμα του εγκάρσιου διαφράγματος. Το μεσέγχυμα του εγκάρσιου διαφράγματος προκαλεί το ενδοδερμίδιο να πολλαπλασιαστεί, να διακλαδιστεί και να σχηματίσει το αδενικό επιθήλιο του ήπατος (Porth & Matfin, 2009).

Το ουραίο τμήμα του προσθίου εντέρου σχηματίζει το ηπατικό εκκόλπωμα, απλώνεται κατά μήκος του διαφράγματος και δίνει τις καταβολές για τη δημιουργία του ήπατος και της χοληδόχου κύστεως. Από μικρό ουραίο τμήμα του ηπατικού εκκολπώματος δημιουργείται η χοληδόχος κύστη. Ταυτόχρονα αυξητικοί παράγοντες που προέρχονται από τους ινοβλάστες της αναπτυσσόμενης καρδιάς και ρετινοϊκό οξύ που προέρχεται από το μεσοδερμικό πλευρικό πλακίδιο συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ήπατος (Porth & Matfin, 2009).

Μετά τη μετανάστευση των ηπατοβλαστών στο μεσέγχυμα του εγκάρσιου διαφράγματος, αρχίζει να καθιερώνεται η ηπατική αρχιτεκτονική, το ήπαρ διαχωρίζεται σε λοβούς και εμφανίζεται το χολικό κανάλι. Στο μεγάλο κεφαλικό τμήμα του ηπατικού εκκολπώματος που δημιουργεί το ήπαρ αναπτύσσονται οι ενδοδερμικές ηπατικές δοκίδες και σχηματίζονται τα ηπατικά κολποειδή. Η αριστερή ομφαλική φλέβα γίνεται ο φλεβικός διάυλος και η δεξιά φλέβα γίνεται η πυλαία φλέβα. Οι ηπατοβλάστες αρχίζουν να διαφοροποιούνται σε χολικά επιθηλιακά κύτταρα και ηπατοκύτταρα. Τα χολικά επιθηλιακά κύτταρα διαφοροποιούνται από τους ηπατοβλάστες γύρω από τις φλεβικές φλέβες, αρχικά δημιουργώντας μία μονή στιβάδα, και στη συνέχεια μια διπλοστιβάδα κυβοειδών κυττάρων. Δημιουργούνται τα ενδοηπατικά χοληφόρα. Από την έκτη εμβρυϊκή εβδομάδα το ήπαρ αναλαμβάνει τη λειτουργία της αιμοποίησης (Porth & Matfin, 2009).

Σαν όργανο το ήπαρ αναπτύσσεται ταχέως και κατά την ένατη εβδομάδα αποτελεί το 10% του βάρους του εμβρύου. Κατά τη γέννηση, το ήπαρ αντιστοιχεί στο 4% του σωματικού βάρους και ζυγίζει κατά μέσο όρο 120g (Porth & Matfin, 2009).



## 1.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

### *Παραγωγή της χολής*

Ο ρόλος των ηπατοκυττάρων είναι να εκκρίνουν συνεχώς μικρές ποσότητες χολής. Η χολή ακολουθεί την εξής πορεία: αρχικά μπαίνει στα χοληφόρα σωληνάκια, στη συνέχεια στους τελικούς χοληφόρους πόρους, στον ηπατικό πόρο, στον κοινό χοληδόχο πόρο και από εκεί είτε ρέει προς το δωδεκαδάκτυλο ή εκτρέπεται και αποθηκεύεται στη χοληδόχο κύστη. Προκειμένου η χολή να προωθηθεί στο δωδεκαδάκτυλο πρέπει να συμβούν δύο προϋποθέσεις: α) να υποστεί χάλαση ο σφιγκτήρας του Oddi (επιτρέπει τη ροή της χολής δια του κοινού χοληδόχου πόρου στο δωδεκαδάκτυλο) και β) να συσπαστεί το τοίχωμα της χοληδόχου κύστεως (Guyton & Hall, 2016).

Για να συμβεί η σύσπαση της χοληδόχου κύστεως δρα πάνω στο λείο μυϊκό της τοίχωμα η χολοκυστοκινίνη που απελευθερώνεται από τον βλεννογόνο του εντέρου όταν το λίπος της τροφής μπει στο λεπτό έντερο. Στη συνέχεια, τα χολικά άλατα της χολής έχουν γαλακτωματοποιητική δράση στα λίπη και βοηθούν στην απορρόφηση από τον εντερικό σωλήνα των λιπαρών οξέων, της χοληστερόλης και άλλων λιποειδών (Guyton & Hall, 2016).

Η χολή αποτελείται από χολικά οξέα, χολοχρωστικές και άλλα συστατικά διαλυμένα σε ένα αλκαλικό διάλυμα ηλεκτρολυτών που προσομοιάζει το παγκρεατικό υγρό. Περίπου 500ml εκκρίνονται καθημερινά. Κάποια από τα συστατικά της χολής επαναρροφώνται στο έντερο και επανεκκρίνονται από το ήπαρ. Εκτός από το ρόλο της στην πέψη και την απορρόφηση των λιπών η χολή είναι η κύρια απεκκριτική οδός για τα λιποδιαλυτά άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού (Porth & Matfin, 2009).

### *Μεταβολισμός και αποτοξίνωση*

Το ήπαρ παίζει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Στα πλαίσια αυτά αποθηκεύει γλυκογόνο, μετατρέπει τη γαλακτόζη και τη φρουκτόζη σε γλυκόζη και σχετίζεται με τη γλυκονογένεση. Για να συμβούν οι παραπάνω αντιδράσεις πρέπει να μεταφερθούν στο ήπαρ από το έντερο τα προϊόντα πέψης των υδατανθράκων που απορροφήθηκαν και τα οποία μεταφέρονται στο ήπαρ μέσω τη πυλαίας φλέβας. Με βάση

τα παραπάνω, το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο στη σταθερή διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος επιστρέφοντας την όταν χρειάζεται (σακχαρορυθμιστική λειτουργία του ήπατος) (Porth & Matfin, 2009).

Το ήπαρ συμβάλλει επίσης στο μεταβολισμό των λιπών. Υποστηρίζει έναν υψηλό ρυθμό οξείδωσης των λιπαρών οξέων για την παροχή ενέργειας στο ίδιο το ήπαρ, αλλά και στα άλλα όργανα. Τα αμινοξέα και διπεπτίδια που προκύπτουν από τον καταβολισμό των υδατανθράκων μετατρέπονται επίσης στο ήπαρ σε λίπη προς αποθήκευση. Το ήπαρ συνθέτει επίσης τις περισσότερες από τις λιποπρωτεΐνες που απαιτούνται από το σώμα και διατηρεί την ομοιόσταση χοληστερόλης συνθέτοντας το μόριο αυτό και επίσης μετατρέποντας την περίσσεια χοληστερόλης σε χολικά οξέα (Porth & Matfin, 2009).

Το ήπαρ αποτοξινώνει επίσης το αίμα από τα συστατικά που προέρχονται από το έντερο ή άλλο μέρος του σώματος μέσω βιοχημικών αντιδράσεων που διαμεσολαμβάνονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Τα ένζυμα αυτά μετατρέπουν τις τοξίνες σε ανενεργούς μεταβολίτες. Οι αντιδράσεις αποτοξίνωσης διαιρούνται σε φάση I (οξείδωση, υδροξυλίωση και άλλες αντιδράσεις που διαμεσολαμβάνονται από το κυτόχρωμα P450) και φάση II (εστεροποίηση). Τελικά οι μεταβολίτες εκκρίνονται στη χολή για απομάκρυνση μέσω της γαστρεντερικής οδού. Με αυτή την άποψη, εκτός από την απαλλαγή από τα φάρμακα, το ήπαρ είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό βασικών στεροειδών ορμονών (Porth & Matfin, 2009).

#### *Σύνθεση πρωτεϊνών του πλάσματος*

Οι βασικές πρωτεΐνες που συντίθενται στο ήπαρ είναι οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, η αλβουμίνη, παράγοντες πήξης και πρωτεΐνες δέσμευσης στεροειδών και άλλων ορμονών. Η αλβουμίνη είναι ποσοτικά η πιο σημαντική και σε αυτήν οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος η κολλοειδοσμοτική πίεση του πλάσματος. Πολλά από τα προϊόντα είναι πρωτεΐνες οξείας φάσης, δηλαδή πρωτεΐνες που συντίθενται και εκκρίνονται στο πλάσμα μετά από έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα. Άλλες πρωτεΐνες που μεταφέρουν στεροειδή και άλλες ορμόνες στο πλάσμα, ενώ άλλες είναι παράγοντες πήξης. Μετά από αιμορραγία το ήπαρ αντικαθιστά τις πρωτεΐνες του πλάσματος μέσα σε μερικές ημέρες ή

εβδομάδες. Η μόνη μεγάλη κατηγορία πρωτεϊνών που δεν συντίθεται στο ήπαρ είναι οι ανοσοσφαιρίνες (Porth & Matfin, 2009).

#### *Μεταβολισμός και απέκκριση της αμμωνίας*

Το ήπαρ είναι ζωτικής σημασίας για το χειρισμό των επιπέδων αμμωνίας στο σώμα. Τα επίπεδα αμμωνίας πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά γιατί η αμμωνία είναι τοξική για το κεντρικό νευρικό σύστημα και περνά ελεύθερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Το ήπαρ είναι το μόνο όργανο στο οποίο εκφράζεται ο πλήρης κύκλος της ουρίας. Ο κύκλος αυτός μετατρέπει την αμμωνία του αίματος σε ουρία, η οποία στη συνέχεια μπορεί να απεκκριθεί στα ούρα (Guyton & Hall, 2016).

Η αμμωνία της κυκλοφορίας προέρχεται κυρίως από το παχύ έντερο και τους νεφρούς, ενώ μικρότερα ποσά προέρχονται από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και από τον μεταβολισμό των μυών. Καθώς το αίμα περνάει από το ήπαρ καθαρίζεται από την αμμωνία ως εξής: Μια σειρά διαδοχικών κυτταροπλασματικών αντιδράσεων παράγεται τελικά αργινίνη, η οποία μπορεί να αφυδατωθεί δίνοντας ουρία και ορνιθίνη. Η τελευταία επιστρέφει στα μιτοχόνδρια για να ξεκινήσει ένα νέο κύκλο ενώ η ουρία, ως μικρό μόριο, διαχέεται αμέσως πίσω στο αίμα των κολποειδών. Στη συνέχεια διηθείται στους νεφρούς και αποβάλλεται από το σώμα με τα ούρα (Guyton & Hall, 2016).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>**

### **ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

---

## ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

### *Ηπατίτιδα-Ορισμός*

Η ηπατίτιδα είναι φλεγμονή του ήπατος. Τουλάχιστον πέντε διαφορετικοί ιοί προκαλούν ηπατίτιδα και πιθανότατα υπάρχουν και άλλοι, οι οποίοι δεν έχουν μελετηθεί ή δεν έχουν ανακαλυφθεί. Ηπατίτιδα παρατηρείται επίσης ενίοτε σε λοιμώξεις από άλλους ιούς, όπως ο ιός Epstein Barr και ο κυτταρομεγαλοϊός. Οξεία ηπατίτιδα, κλινικά πανομοιότυπη με την ιογενή ηπατίτιδα, προκαλείται από φάρμακα και τοξικές χημικές ουσίες (Tortora et al., 2009).

### 2.1 Ιογενής ηπατίτιδα

Τουλάχιστον 5 ιοί είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατίτιδα: ο ιός της ηπατίτιδας A (HAV), ο ιός της ηπατίτιδας B (HBV), ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), ο ιός της ηπατίτιδας D (HDV) που προσβάλλει άτομα που πάσχουν από ηπατίτιδα B, και ο ιός της ηπατίτιδας E (HEV). Με εξαίρεση τον ιό της ηπατίτιδας B, που είναι DNA ιός, όλοι οι υπόλοιποι είναι RNA ιοί. Οι ιοί αυτοί διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά τον τρόπο μετάδοσης, το χρόνο επώασης, τη βαρύτητα και το είδος της βλάβης που προκαλούν στο ήπαρ, αλλά και την ικανότητά τους να προκαλούν χρόνια φλεγμονή ή να δημιουργούν κατάσταση φορέας. Ωστόσο οι νόσοι που προκαλούν είναι παρόμοιες (Χατζηγιάννης, 2002).

Οι ιοί της ηπατίτιδας πολλαπλασιάζονται στο ήπαρ, προκαλώντας βλάβη στα ηπατοκύτταρα. Αυτό οφείλεται κυρίως στην πυροδοτούμενη ανοσολογική αντίδραση η οποία πέραν της καταπολέμησης των ιών, προκαλεί παράλληλα και φλεγμονή και νέκρωση των ηπατοκυττάρων οδηγώντας στην εμφάνιση των οξέων κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Αν και η έκταση της ανοσολογικής αντίδρασης και βλάβης

ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων ιών, η ίδια η νόσος έχει συνήθως προβλέψιμη πορεία (Χατζηγιάννης, 2002).

Κατά τη διάρκεια της επώασης μετά την αρχική έκθεση στον ιό, δεν παρατηρούνται κλινικές εκδηλώσεις. Το πρόδρομο ή προϊκτερικό στάδιο είναι δυνατόν να εμφανισθεί ξαφνικά ή ύπουλα με γενικευμένη κακουχία, ανορεξία, κόπωση και μυαλγίες ή πόνους σε διάφορα μέρη του σώματος. Οι εκδηλώσεις αυτές συχνά εκλαμβάνονται ως γριπώδης συνδρομή. Είναι δυνατόν να παρατηρηθούν ναυτία, έμετος, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, όπως επίσης και ήπιος πόνος στο δεξιό άνω κοιλιακό τεταρτημόριο. Τέλος ενδέχεται να εκδηλωθεί πυρετός με ρίγος (Χατζηγιάννης, 2002).

Η ικτερική φάση συνήθως αρχίζει 5 έως 10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Εκδηλώνεται με ίκτερο που γίνεται αντιληπτός στον σκληρό χιτώνα του οφθαλμού, το δέρμα και τους βλεννογόνους. Λόγω των φλεγμονωδών αλλοιώσεων στο ήπαρ και τα χοληφόρα παρεμποδίζεται η απέκκριση της χολερυθρίνης στο λεπτό έντερο. Ως αποτέλεσμα τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού αυξάνονται οδηγώντας στην εμφάνιση κίτρινης χροιάς στο δέρμα και τους βλεννογόνους. Λόγω της εναπόθεσης χολικών αλάτων στο δέρμα, είναι δυνατόν να εκδηλωθεί κνησμός. Τα κόπρανα αποχρωματίζονται αποκτώντας ανοικτότερη χροιά καθώς οι χρωστικές της χολής δεν αποβάλλονται πλέον με τη φυσιολογική οδό στα κόπρανα. Αντίθετα οι χρωστικές αυτές αποβάλλονται από τους νεφρούς γεγονός που προσδίδει σκουρόχροη όψη στα ούρα. Ενώ οι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα Α ή Β είναι πιθανό να εμφανίσουν ίκτερο, αρκετοί ασθενείς με ηπατίτιδα C δεν εμφανίζουν το σύμπτωμα αυτό. Το φαινόμενο αυτό έχει ως αποτέλεσμα αρκετά περιστατικά ηπατίτιδας C να μη διαγιγνώσκονται για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα (Χατζηγιάννης, 2002).

Κατά τη διάρκεια της ικτερικής φάσης, οι αρχικές πρόδρομες εκδηλώσεις συνήθως αμβλύνονται, παρότι τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού αυξάνονται. Η όρεξη επανέρχεται και η θερμοκρασία του σώματος επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα. Αν δεν εμφανισθούν επιπλοκές η ανάρρωση συνήθως αρχίζει αυτόματα μέσα σε δύο εβδομάδες από την εμφάνιση του ίκτερου (Χατζηγιάννης, 2002).

Το στάδιο της ανάρρωσης ακολουθεί τον ίκτερο και διαρκεί αρκετές εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης υποχωρούν σταδιακά οι εκδηλώσεις: τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων μειώνονται, ο πόνος στο ήπαρ υποχωρεί και βελτιώνονται η αδυναμία και τα συμπτώματα από το πεπτικό (Χατζηγιάννης, 2002).

## 2.2 Ηπατίτιδα Α

Η ηπατίτιδα Α ή λοιμώδης ηπατίτιδα, συνήθως εκδηλώνεται είτε σποραδικά είτε ως επιδημία μέτριας έκτασης. Η νόσος μεταδίδεται μέσω του πεπτικού μετά από πρόσληψη μολυσμένων τροφών, νερού, οστρακοειδών αλλά και με άμεση επαφή με μολυσμένα άτομα. Τα ταξίδια στο εξωτερικό αποτελούν παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Α. Ο ιός απεκκρίνεται στα κόπρανα των μολυσμένων ατόμων μέχρι και 2 εβδομάδες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Μετά την εμφάνιση του ίκτερου, η ποσότητα του ιού στα κόπρανα και ο κίνδυνος μετάδοσης και διασποράς της νόσου ελαττώνονται σημαντικά. Παρά τη συχνή αιφνίδια έναρξή της, η ηπατίτιδα Α αποτελεί καλοήγη και αυτοπεριοριζόμενη νόσο, χωρίς ιδιαίτερες απώτερες συνέπειες. Τα συμπτώματα διαρκούν μέχρι και 2 μήνες (Classen et al., 2009).

## 2.3 Ηπατίτιδα Β

Η ηπατίτιδα Β είναι δυνατόν να προκαλέσει οξεία, χρόνια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα ή μπορεί να οδηγήσει τον προσβεβλημένο ασθενή σε μια κατάσταση χρόνιας φορείας του ιού. Λιγότεροι από το 5% των ενηλίκων με ηπατίτιδα Β αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα. Σε κατάσταση χρόνιας φορείας, ο ασθενής είναι φορέας του ενεργού ιού και είναι ικανός να τον μεταδώσει σε άλλα άτομα, ακόμη και εάν δεν υπάρχουν εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Η κατάσταση χρόνιας φορείας είναι πιο πιθανή όταν η μετάδοση του ιού πραγματοποιείται κατά τον τοκετό από την προσβεβλημένη

μητέρα. Ο ιός διασπείρεται με την άμεση επαφή με μολυσμένα σωματικά υγρά ή αίμα. Το προσωπικό φροντίδας υγείας διατρέχει αυξημένο κίνδυνο προσβολής από τη νόσο, λόγω της επαφής του με μολυσμένο αίμα και του ενδεχόμενου τραυματισμού του από βελόνα. Άλλες ομάδες αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση ηπατίτιδας Β είναι οι χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών, άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, οι ομοφυλόφιλοι άντρες και άτομα που εκτίθενται συχνά σε παράγωγα αίματος (ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση). Η ηπατίτιδα Β αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος, ιδίως στα άτομα που προσεβλήθησαν κατά την περιγεννητική περίοδο (Χατζηγιάννης, 2002).

Στην ηπατίτιδα Β, τα ηπατοκύτταρα υφίστανται βλάβη από την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού έναντι του αντιγόνου του ιού. Η βλάβη μπορεί να αφορά μόνο κάποια τμήματα ή και το μεγαλύτερο μέρος του ήπατος. Στις προσβεβλημένες περιοχές παρατηρούνται ενδείξεις βλάβης των ηπατοκυττάρων και δημιουργίας ουλώδους ιστού. Παρατηρείται, επίσης κατά τόπους αναγέννηση των ηπατοκυττάρων και συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων. Κατά την πρόδρομη περίοδο, οι ασθενείς με HBV ενδέχεται να βιώσουν εκδηλώσεις από το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως κνίδωση και άλλες μορφές εξανθημάτων, αρθραλγίες, ορονοσία ή σπειραματονεφρίτιδα. Η νόσος αυτή καθ' αυτή είναι ασυμπτωματική (Χατζηγιάννης, 2002).

## 2.4 Ηπατίτιδα D

Η ηπατίτιδα D προκαλεί λοίμωξη μόνο στα άτομα που έχουν μολυνθεί προηγουμένως ή ταυτόχρονα από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια φλεγμονή ή μπορεί να επιδεινώσει τη βαρύτητα της λοίμωξης από τον HBV. Μεταδίδεται με τον ίδιο τρόπο όπως ο ιός της ηπατίτιδας Β. Όσο αυξάνεται ο αριθμός των ατόμων με ανοσία στην ηπατίτιδα Β, μειώνεται η επίπτωση της ηπατίτιδας D (Χατζηγιάννης, 2002).



## 2.5 Ηπατίτιδα Ε

Η ηπατίτιδα Ε μεταδίδεται μέσω μολυσμένων από κόπρανα νερών σε περιοχές του τρίτου κόσμου (Νοτιοανατολική Ασία, τμήματα της Αφρικής, Κεντρική Αμερική). Προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικους. Μπορεί να προκαλέσει κεραυνοβόλο, θανατηφόρο ηπατίτιδα σε εγκύους (Χατζηγιάννης, 2002).

## 2.6 Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα

Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα είναι μια ταχέως εξελισσόμενη νόσος. Ηπατική ανεπάρκεια παρατηρείται μέσα σε 2 – 3 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αν και σχετικά σπάνια, συνήθως η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα οφείλεται σε ταυτόχρονη λοίμωξη από τους HBV & HDV (Χατζηγιάννης, 2002).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**

### **Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

---

## Ο ιός της ηπατίτιδας C

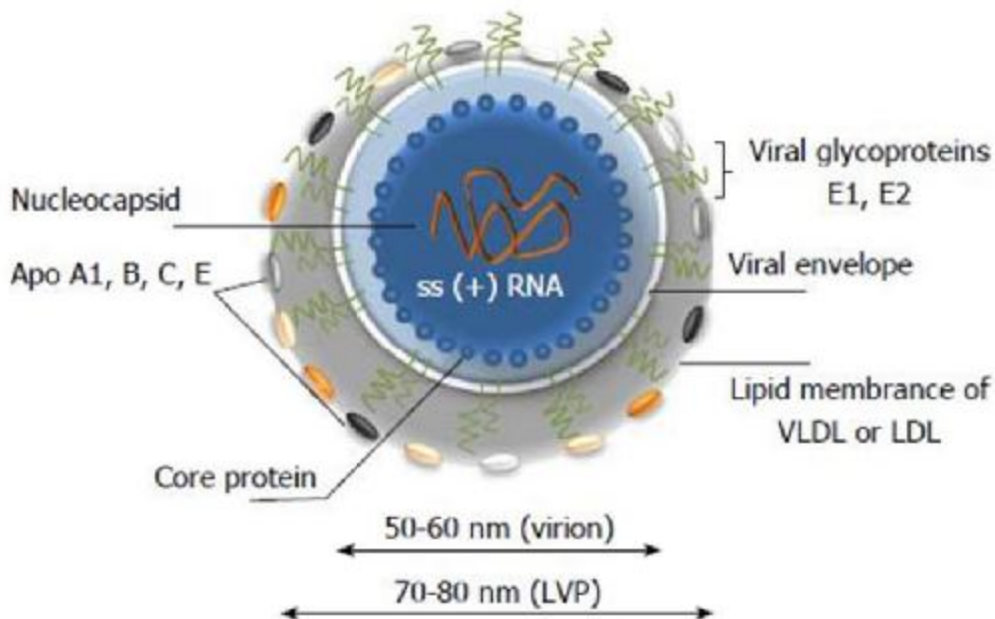
Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί επτά γονότυποι (gt 1-7) και πολυάριθμοι υπότυποι του HCV, που οφείλονται στην αντιγραφική ανακρίβεια της RNA πολυμεράσης του ιού. Οι αλληλουχίες των αμινοξέων των γονοτύπων αυτών συμφωνούν σε ποσοστό λιγότερο από 72%. Σε κάθε γονότυπο είναι δυνατόν να διακριθούν περαιτέρω γενετικοί υπότυποι του ιού, οι οποίοι εμφανίζουν ομολογία 75-86% στην αλληλουχία των αμινοξέων. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 67 υπότυποι του ιού (Morozov & Lagaye, 2018; Smith et al., 2016; Χατζηγιάννης, 2007).

Ο ρυθμός μόλυνσης και ο επιπολασμός του υποτύπου εξαρτώνται από την χώρα. Για παράδειγμα, η Βόρεια Αμερική, η Δυτική και η Βόρεια Ευρώπη και η Αυστραλία έχουν τον χαμηλότερο επιπολασμό HCV. Αντίθετα, στις ασιατικές και αφρικανικές χώρες ο επιπολασμός του ιού είναι υψηλός. Ο υψηλότερος επιπολασμός του ιού καταγράφηκε στην Αίγυπτο, όπου το 22% του πληθυσμού είναι μολυσμένο. Υποστηρίχθηκε ότι η επιδημία προκλήθηκε από εκτεταμένη ιατρογενή μετάδοση κατά τη διάρκεια της εκστρατείας μαζικής παρεντερικής θεραπείας κατά του σχιστοσώματος πριν από το 1985 (Morozov & Lagaye, 2018).

Οι διάφοροι γονιδιακοί τύποι και υπότυποι του ιού HCV παρουσιάζουν μια τυπική γεωγραφική κατανομή. Στην Αμερική, Ιαπωνία και Ευρώπη επικρατεί ο γονότυπος 1. Γενικά ο γονότυπος 3a και 1a εμφανίζεται στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, ο γονότυπος 1 σε ασθενείς που έχουν μεταγγιστεί. Στην Ιαπωνία επικρατεί ο γονότυπος 1b. Στη Γερμανία το 60-80% προκαλείται από το γονότυπο 1b. Στις ΗΠΑ επικρατεί ο τύπος 1a. Στην Αίγυπτο σε ποσοστό πάνω από το >80% των λοιμώξεων συναντάται ο γονότυπος 4 (Morozov & Lagaye, 2018; Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006).

Ο γονότυπος και ο υπότυπος του ιού HCV στον ίδιο ασθενή παραμένουν σταθεροί. Ωστόσο μεταλλάξεις σε βραχείες υπερμεταβλητές περιοχές οδηγούν στο σχηματισμό παραλλαγών του ιού που συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο. Δυο υπερμεταβλητές περιοχές έχουν ταυτοποιηθεί στην πρωτεΐνη E2 του ελύτρου του ιού, οι οποίες φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην μετάπτωση της λοίμωξης σε χρονιότητα (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006).

Ο ιός της ηπατίτιδας C ανήκει στην οικογένεια των φλαβοϊών (Flaviviridae) και στο είδος *Hepacivirus C*. Είναι μικρός σε μέγεθος 56-65 nm, με περίβλημα και θετικής πολικότητας μονής έλικας RNA (single-stranded RNA, ssRNA) ιός (Εικόνα 3) (Σαχίνη-Καρδάση, & Πάνου, 2006; Morozov & Lagaye., 2018). Αποτελείται από τουλάχιστον τρεις πρωτεΐνες, την nucleocapsid core protein C (p19-21) και δύο γλυκοπρωτεΐνες του ελύτρου, τις E1 (gp31) και E2 (gp70) (Classen et al., 2009). Οι γλυκοπρωτεΐνες E1 και E2 είναι τύπου 1 διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που σχηματίζουν το περίβλημα (envelope) του ιϊκού σωματιδίου. Στην επιφάνεια του νιρίον η μεμβράνη σχηματίζεται από λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Τα ετεροδιμερή των γλυκοπρωτεϊνών E1 και E2 εν μέρει ενσωματώνονται στη λιπιδική διπλοστοιβάδα και σχηματίζουν ακμές (προεξοχές, spikes) μήκους 6 nm στην επιφάνεια του νιρίον. Ως αποτέλεσμα της σύνδεσης με τις LDL και VLDL, η μορφολογία του νιρίον δεν είναι εικοσαεδρική. Ανάλογα με την ιϊκή πηγή, το σχήμα και το μέγεθος των σωματιδίων μπορεί να διαφέρουν (Morozov & Lagaye, 2018).



Εικόνα 3. Το ιϊκό σωματίδιο της ηπατίτιδας C. Morozon & Lagaye., 2018

Το γονιδίωμα του HCV έχει μήκος περίπου 9600 νουκλεοτιδίων και περιέχει δύο highly conserved untranslated regions (UTR) την 5'-UTR και την 3'-UTR που πλαισιώνουν ένα μόνο ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης (open reading frame, ORF). Ανάλογα με το γονότυπο του ιού, το ORF μπορεί να αποτελείται από 9030 έως 9099 νουκλεοτίδια και κωδικοποιεί μια πολυπρωτεΐνη που αποτελείται από 3010 έως 3033 αμινοξέα και η οποία μετά τη μετάφραση διασπάται σε επί μέρους πρωτεΐνες του ιού (Morozon & Lagaye, 2018; Χατζηγιάννης, 2007; Σαχίνη-Καρδάση, & Πάνου, 2006).

Η αντιγραφή του ιού HCV γίνεται μέσω μιας ενδιάμεσης έλικας RNA αρνητικού προσανατολισμού, η οποία στη συνέχεια χρησιμεύει ως μήτρα για τη σύνθεση HCV-RNA θετικού προσανατολισμού. Η σύνθεση του RNA γίνεται μέσω μιας RNA εξαρτώμενης πολυμεράσης του RNA η οποία κωδικοποιείται στον ιό (Χατζηγιάννης, 2007).

Η μετάφραση γίνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του μολυσμένου κυττάρου και ξεκινά στο εσωτερική θέση εισόδου ριβοσώματος (internal ribosomal entry site, IRES)

στο 5' UTR. Το 5'-UTR είναι εξαιρετικά συντηρημένο και περιλαμβάνει ειδική θέση για τον έλεγχο της αντιγραφής του HCV γονιδιώματος και της μετάφρασης της ιϊκής πολυπρωτεΐνης. Η περιοχή έχει μήκος 341 νουκλεοτιδίων και περιέχει τέσσερις ξεχωριστές περιοχές (I-IV). Τα πρώτα 125 νουκλεοτίδια του 5'UTR που καλύπτουν τις περιοχές (domains) I και II έχουν αποδειχθεί ότι είναι απαραίτητα για την αντιγραφή του ιϊκού RNA. Οι περιοχές III-IV συνθέτουν την IRES. Η έναρξη της σύνθεσης πρωτεΐνης HCV απαιτεί την διαταγμένη συναρμολόγηση συμπλεγμάτων ριβοσώματος (ribosomal pre-initiation complexes) πριν την εκκίνηση, αρχίζοντας με τη σύνδεση της μικρής (40S) ριβοσωμικής υπομονάδας με αγγελιαφόρο RNA (mRNA). Η μετάφραση ξεκινά με τη δέσμευση του ριβοσώματος 40S και το σχηματισμό του κωδικόνιου έναρξης που ακολουθείται από σύνδεση με την 60S ριβοσωμική υπομονάδα και το σχηματισμό του δραστικού ριβοσώματος 80S (Morozon & Lagaye, 2018).

Η αρχική πολυπρωτεΐνη A που συντίθεται, στη συνέχεια με τη βοήθεια πρωτεασών του ιού, αλλά και του κυττάρου-ξενιστή, διασπάται σε δέκα πρωτεΐνες: τρεις δομικές πρωτεΐνες (core, E1, E2) που σχηματίζουν το *virion*, και επτά μη δομικές πρωτεΐνες (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) που εμπλέκονται στη μορφογένεση των ιϊκών σωματιδίων, στην αντιγραφή του RNA και στη ρύθμιση των κυτταρικών λειτουργιών (Morozon & Lagaye, 2018).

### 3.1 Μοντέλα μελέτης του ιού HCV

Το γονιδίωμα του HCV αναγνωρίστηκε το 1989 με κλωνοποίηση του από μολυσμένο χιμπατζή, καθώς στους ανθρώπους το ιϊκό φορτίο ήταν πολύ χαμηλό για να ανιχνευθεί (Morozon & Lagaye, 2018). Ο πρώτος πλήρης κλώνος του HCV cDNA δημιουργήθηκε από το στέλεχος HCV H77 (γονότυπος 1a). Όμως ήταν δύσκολο να πολλαπλασιαστεί *in vitro*. Το πρόβλημα αυτό προσπεράστηκε με την κατασκευή του υπογονιδιωματικού HCV ρεπλικόνιου που προέκυψε μετά από κλωνοποίηση του HCV γονιδιώματος και τη διαμόλυνση με αυτό της κυτταρικής σειράς Huh7 (κυτταρική σειρά

ανθρώπινου ηπατώματος, human hepatoma cell line Huh7) (Morozov & Lagaye, 2018; Σαχίνη-Καρδάση, & Πάνου, 2006).

Με βάση την παρασκευή του μολυσματικού κλώνου JFH-1 γονότυπου 2α που ακολούθησε, κατασκευάστηκαν αρκετοί διαφορετικοί χημικοί κλώνοι (γονότυπος 1α, 1b, 2α και 3b) που μπορούν να μολύνουν τα κύτταρα Huh7. Αυτό είναι εξαιρετικά πολύτιμο για τη μελέτη της αντιγραφής του HCV και για τη δοκιμή νέων αντιικών φαρμάκων (Morozov & Lagaye, 2018).

### 3.2 Κύκλος ζωής του ιού

Η είσοδος του ιού HCV στο κύτταρο είναι μια διαδικασία σύνθετη που δεν είναι πλήρως κατανοητή. Τουλάχιστον τέσσερις κυτταρικοί παράγοντες εισόδου και δύο ειδικοί υποδοχείς απαιτούνται για την επιτυχημένη είσοδο του ιού στο κύτταρο. Η αρχική δέσμευση στο κύτταρο γίνεται με glycosaminoglycans (GAGs). Σε αυτό το στάδιο είναι περισσότερο πιθανό η apolipoprotein E να διαντιδρά με τις GAGs. Αφού ο ιός προσδεθεί στο κύτταρο, το ιϊκό σωματίδιο διαντιδρά με συγκεκριμένους κυτταρικούς υποδοχείς. Η γλυκοπρωτεΐνη E2 του περιβλήματος του ιού διαντιδρά με δύο υποδοχείς, αρχικά με τον scavenger receptor B1 (SR-B1) και κατόπιν με το CD81 (tetraspanin family protein, TSPAN28). Η συνέχεια δεν έχει διευκρινισθεί, δηλαδή το εάν οι SR-B1 και CD81 δημιουργούν ένα σύμπλοκο που διευκολύνει την είσοδο του ιού μέσα στο κύτταρο. Επίσης, και άλλοι υποδοχείς, όπως οι epidermal growth factor receptor και ο Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol uptake receptor πιθανόν να σχετίζονται με την είσοδο του ιού στο κύτταρο. Άλλο χαρακτηριστικό του ιού είναι η ικανότητά του να μεταδίδεται από κύτταρο σε κύτταρο (Morozov & Lagaye, 2018).

Μετά την πρόσδεση του ιού στην επιφάνεια του κυττάρου, τα ιϊκά σωματίδια εισέρχονται στο κύτταρο χρησιμοποιώντας το μονοπάτι ενδοκυττάρωσης που εξαρτάται από την κλαθρίνη (clathrin dependent endocytic pathway). Τα ιϊκά σωματίδια

μεταφέρονται στα πρώιμα ενδοσώματα, όπου μέσω οξίνισης καταστρέφεται το καψίδιο του ιού και το ιϊκό RNA απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα. Η μετάφραση του RNA γίνεται όπως ήδη περιγράφηκε στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου-ξενιστή. Η συναρμολόγηση των νέων ιϊκών σωματιδίων είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει πολλά βήματα και δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη. Η HCV RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση δεν έχει την ικανότητα να διορθώνει λάθη κατά τη σύνθεση των αλυσίδων, και στο γεγονός αυτό οφείλεται η συσσώρευση HCV quasispecies στον ίδιο ασθενή. Τα νέα virions ολοκληρώνουν του σχηματισμό τους στο σύστημα Golgi. Η έξοδος των νέων σωματιδίων του HCV από το κύτταρο εξαρτάται από την VLDL και την apolipoprotein (apoB) (Morozov & Lagaye, 2018).

Επιπλέον, κατασκευάστηκαν τα ψευδοτυποποιημένα (pseudotyped) σωματίδια του HCV με χμαιορικά γονίδια που εκφράζουν τις πρωτεΐνες E1 και E2. Τα σωματίδια αυτά επέτρεψαν τη λεπτομερή μελέτη του ρόλου των υποδοχέων του ιού στα πρώτα στάδια της μόλυνσης (προσρόφηση και εισαγωγή ιού στο κύτταρο) σε κύτταρα Huh7 και πρωτογενή ανθρώπινα ηπατοκύτταρα. Το σύστημα είναι χρήσιμο για τη δοκιμή νέων αντιϊκών φαρμάκων (Morozov & Lagaye, 2018).

Από τα ζωικά μοντέλα, ο χιμπαντζής θα μπορούσε να είναι ένα καλό μοντέλο για τη μελέτη της μόλυνσης από τον ιό HCV, όμως εγείρονται ηθικά διλήμματα, καθώς τα ζώα αυτά είναι σπάνια και ο χειρισμός τους δύσκολος και δαπανηρός. Άλλα ζωικά μοντέλα όπως η *Anathana ellioti* και ανοσοτροποποιημένοι αρουραίοι είναι δυνητικά καλά μοντέλα για τη μελέτη της μόλυνσης από τον ιό HCV, αλλά η αστάθεια της μόλυνσης και το χαμηλό επίπεδο ιαμίας περιορίζουν τη χρήση αυτών των ζώων (Morozov & Lagaye, 2018).

Ένα μοντέλο ποντικού, το Rag2-g (c) με συνδυασμένο ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα/ανθρώπινο ήπαρ αναπτύχθηκε για να μελετηθεί ο ιός, το λεγόμενο μοντέλο «Hu-HEP», που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη των ηπατοκυττάρων που προέρχονται από ανθρώπινα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα. Οι κύριοι περιορισμοί αυτών των μοντέλων είναι ο μικρός αριθμός των ζώων που μπορούν να δημιουργηθούν και το υψηλό κόστος (Morozov & Lagaye, 2018).



Πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι κύτταρα παρόμοια με ηπατοκύτταρα διαφοροποιημένα από ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα και επαγόμενα από ασθενή πολυδύναμα βλαστοκύτταρα θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στο ηπατικό παρέγχυμα ανοσολογικά ανεπαρκών transgenic ποντικών που φέρουν το γονίδιο ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης. Αυτή η αποτελεσματική ενσωμάτωση και in vivo μόλυνση HCV των ηπατοκυττάρων που προέρχονται από ανθρώπινα βλαστοκύτταρα παρέχουν ένα μοντέλο για τη μελέτη της χρόνιας μόλυνσης από HCV στα ηπατοκύτταρα που προέρχονται από ασθενείς, τη δράση των αντιϊκών θεραπειών και τη βιολογία της μόλυνσης από HCV (Morozon & Lagaye, 2018).

Επίσης αναπτύχθηκε πειραματικό μοντέλο ex vivo με την ανάλυση των τεμαχίων ανθρωπίνου ήπατος από ενήλικες ασθενείς με ή χωρίς ηπατίτιδα C. Το μοντέλο αυτό επιτρέπει να διατηρηθεί η τρισδιάστατη δομή του ήπατος και να αναλυθεί η έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών, γεγονός που συντέλεσε στην επικύρωση της αποτελεσματικότητας των νέων αντιϊκών φαρμάκων (Morozon & Lagaye., 2018).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>**

### **ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

---

## ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

### 4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπατίτιδα C εμφανίστηκε πρώτη φορά τη δεκαετία του 1960 ως μια άγνωστη ως τότε μορφή ηπατίτιδας που μεταδιδόταν με μεταγγίσεις και ονομάστηκε αρχικά ηπατίτιδα non-A, non-B. Η νέα αυτή μορφή ηπατίτιδας αποτέλεσε στη συνέχεια το αποκλειστικό σχεδόν αίτιο ηπατίτιδας από μετάγγιση, δεδομένου ότι η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας B (HBV) περιορίστηκε λόγω των σχετικών εργαστηριακών ελέγχων. Τελικά αναπτύχθηκαν ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης του ιού της ηπατίτιδας C που οδήγησαν σε μείωση της μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C (HCV). Ωστόσο μεταξύ της μόλυνσης και της εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του HCV στον ορό μεσολαμβάνουν 70 έως 80 ημέρες. Σε αυτό το χρονικό διάστημα δεν είναι δυνατή η εργαστηριακή ανίχνευση του HCV στο μολυσμένο αίμα και έτσι 1 στις 100.000 μεταγγίσεις και πάλι οδηγεί σε λοίμωξη (Tortora et al., 2009).

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένα σημαντικό ανθρώπινο παθογόνο που μεταδίδεται με το μολυσμένο αίμα και τα μολυσμένα σωματικά υγρά. Η ηπατίτιδα C αποτελεί σε παγκόσμια κλίμακα τη σημαντικότερη αιτία χρόνιας ηπατίτιδας, κίρρωσης και καρκίνου του ήπατος (Εικόνα 4). Η ενδοφλέβια χρήση ουσιών αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ στις υπό ανάπτυξη οι επεμβατικές διαδικασίες και η σεξουαλική επαφή. Το 3% του συνολικού παγκόσμιου πληθυσμού, περίπου 120-130 εκατομμύρια είναι μολυσμένα με HCV. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), διαπιστώνονται περίπου 3-4 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις λοίμωξης ανά έτος. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η σημαντικότερη οδός μετάδοσης HCV είναι η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, ενώ στις χώρες με φτωχές πηγές είναι η κυρίαρχη πηγή νέων μολύνσεων (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006; Morozov & Lagaye., 2018).



Εικόνα 4. Επιπολασμός της Ηπατίτιδας C σε παγκόσμιο επίπεδο. Morozov & Lagaye., 2018.

Χωρίς θεραπεία, οι περισσότερες λοιμώξεις μεταπίπτουν σε χρόνια, ακολουθούμενες από ηπατική νόσο, όπως κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC). Την επόμενη δεκαετία αναμένεται αύξηση της επιβάρυνσης από την ηπατίτιδα C λόγω της γήρανσης του πληθυσμού που είναι σήμερα μολυσμένος με τον ιό, οπότε και ο αριθμός των περιπτώσεων κίρρωσης που σχετίζονται με τον HCV εκτιμάται ότι θα αυξηθεί κατά 31% και του HCC κατά περίπου 50%. Έτσι, η λοίμωξη από τον ιό HCV αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας που πρέπει να αντιμετωπιστεί με ισχυρές πολιτικές παρεμβάσεις για τον αποτελεσματικό εντοπισμό και τη θεραπεία των ασθενών (Morozov & Lagaye., 2018).

## 4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 71 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν χρόνια μόλυνση από ηπατίτιδα C. Ένας σημαντικός αριθμός ατόμων που έχουν χρόνια λοίμωξη θα αναπτύξει κίρρωση ή καρκίνο του ήπατος. Περίπου 399.000 άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από ηπατίτιδα C, κυρίως από κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Albanis & Friedman, 2001). Ο επιπολασμός σύμφωνα με τους Cousien et al. (2016) παραμένει

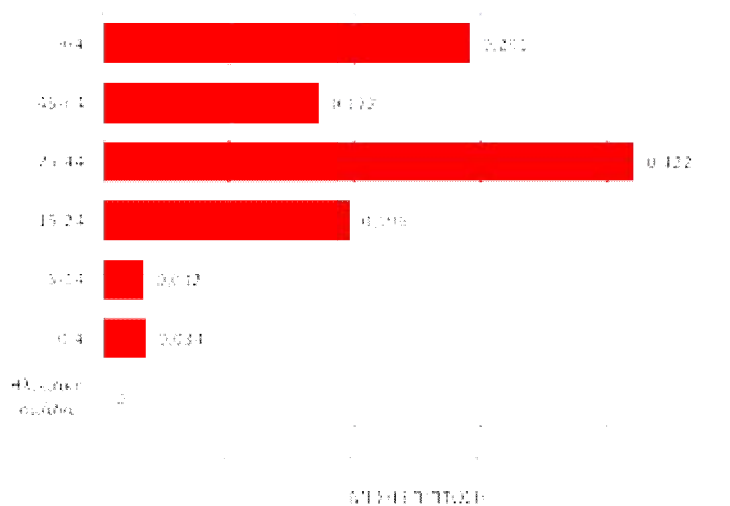
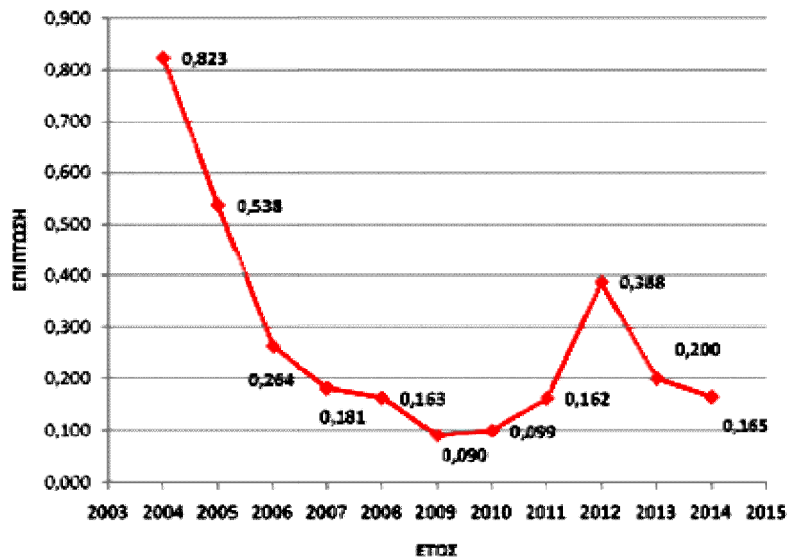
αρκετά υψηλός (60%) σε άτομα τα οποία κάνουν χρήση ναρκωτικών ουσιών (Cousien et al., 2016).

Τα αντιϊκά φάρμακα μπορούν να θεραπεύσουν περισσότερο από το 95% των ατόμων με μόλυνση από ηπατίτιδα C, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του ήπατος και κίρρωση, αλλά η πρόσβαση στη διάγνωση και τη θεραπεία είναι χαμηλή. Επί του παρόντος δεν υπάρχει εμβόλιο για την ηπατίτιδα C. Ωστόσο, η έρευνα στον τομέα αυτό συνεχίζεται (WHO, 2018).

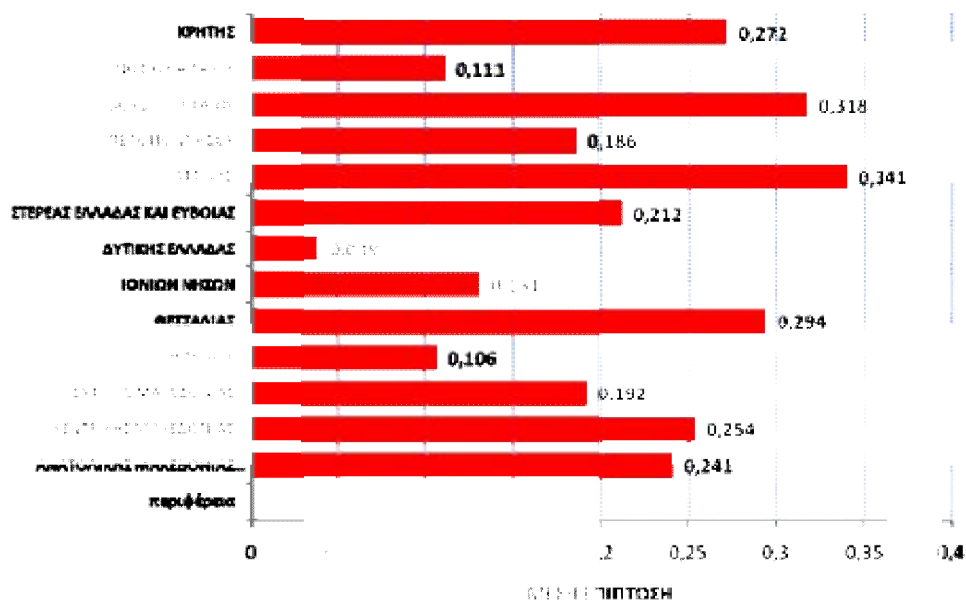
Οι περιοχές που πλήττονται περισσότερο είναι οι χώρες της Ανατολικής Μεσογείου και οι ευρωπαϊκές περιοχές της Δυτικής Μεσογείου, με επιπολασμό 2,3% και 1,5% αντίστοιχα. Η επικράτηση της μόλυνσης από HCV σε άλλες περιοχές της ΠΟΥ κυμαίνεται από 0,5% έως 1,0%. Ανάλογα με τη χώρα, η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C μπορεί να αφορά ορισμένους πληθυσμούς (για παράδειγμα, χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών) και / ή στο γενικό πληθυσμό. Υπάρχουν πολλαπλά στελέχη (ή γονότυποι) του ιού HCV και η κατανομή τους ποικίλει ανά περιοχή (WHO, 2018).

Ο ιός της ηπατίτιδας C απομονώθηκε το 1989 ως κύριο αίτιο τη μη A/μη B ηπατίτιδας μετά από μεταγγίσεις αίματος, με τη βοήθεια τεχνικών απαιτητικών και δαπανηρών μεθόδων της μοριακής βιολογίας. Οι πρώτες δοκιμασίες αντισωμάτων ανίχνευσαν στο 0,5% (κεντρική και βόρεια Ευρώπη) και μέχρι >5% (κεντρική Αφρική) «υγιών» αιμοδοτών, αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C. Σήμερα ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 170 εκατομμύρια (δηλαδή το 3% του πληθυσμού της γης) (WHO, 2018).

Εικόνα 5: Επιδημιολογικά στοιχεία για τη Ηπατίτιδα C ανά χρονολογία στην Ελλάδα (<http://www2.keelrno.gr/blog/?p=6700>)



Εικόνα 6: Επιδημιολογικά στοιχεία για τη Ηπατίτιδα C ανά ηλικιακή ομάδα στην Ελλάδα (<http://www2.keelrno.gr/blog/?p=6700>)



Εικόνα 7: Επιδημιολογικά στοιχεία για τη Ηπατίτιδα C ανά γεωγραφική περιοχή στην Ελλάδα (<http://www2.keelpno.gr/blog/?p=6700>)

#### 4.3 ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Κυριότερες πηγές κινδύνου για τη μετάδοση της ηπατίτιδας C ήταν οι μεταγγίσεις προϊόντων αίματος πριν από το 1992. Με την εισαγωγή της δοκιμασίας διαλογής για τον ιό HCV ο κίνδυνος της μετάδοσης μέσω προϊόντων αίματος περιορίστηκε σε λιγότερο από 1:100.000. Άλλοι κίνδυνοι μετάδοσης προκύπτουν από την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, τη θεραπεία αιμοκάθαρσης και τη συχνή εναλλαγή ερωτικών συντρόφων. Συνολικά ο κίνδυνος μετάδοσης της ηπατίτιδας C μέσω στενής επαφής είναι μικρός.

Πάντως η κοινή χρήση αντικειμένων που μπορούν να μεταδώσουν την ασθένεια, όπως ξυράφια ή οδοντόβουρτσες πρέπει να αποφεύγεται (Morozon & Lagaye, 2018; Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006).

Επίσης μεταδίδεται κάθετα από τη μητέρα στο παιδί κατά τη γέννηση, αλλά και κατά την ενδομήτρια ζωή. Η μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί εξαρτάται από τα επίπεδα μητρικού HCV-RNA ή/και η συλλοίμωξη με τον ιό HIV. Καθώς στο έμβρυο γίνεται και παθητική μεταφορά αντισωμάτων του HCV από τη μητέρα, που μπορεί να ανιχνεύονται στο νεογνό μέχρι και τους 18 μήνες της ζωής, η διάγνωση της περιγεννητικής μετάδοσης πρέπει να πραγματοποιείται δύο φορές στα βρέφη, στην ηλικία των 6 μηνών και 1 έτους). Τα ποσοστά ορομετατροπής στα άτομα που έρχονται σε επαφή με τον ιό (π.χ. τρύπημα από βελόνα) κυμαίνονται από 0% έως 10,3% (Morozon & Lagaye, 2018). Αν και ιός HCV έχει ανιχνευθεί στο μητρικό γάλα με μεθόδους υψηλής ευαισθησίας, η μετάδοση μέσω του θηλασμού θεωρείται σπάνια. Μια HCV-λοίμωξη δεν αποτελεί γενικά αντένδειξη για εγκυμοσύνη ή θηλασμό του παιδιού σύμφωνα με τις ειδικές ευρωπαϊκές και αμερικάνικες ιατρικές εταιρείες. (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006).

Για εργαζόμενους σε υπηρεσίες υγείας ο κίνδυνος μόλυνσης με ιό HCV στο πλαίσιο της επαγγελματικής ενασχόλησης είναι εμφανώς μικρότερος σε σύγκριση με την HBV λοίμωξη. Σημειώνεται ότι ο ορολογικός επιπολασμός της HCV λοίμωξης τοποθετείται μεταξύ του 1 και 2% δηλαδή είναι λίγο ανώτερος από του γενικού πληθυσμού. Τρυπήματα και δερματοστιξίες αντιπροσωπεύουν μια εν δυνάμει απειλή όταν χρησιμοποιούνται μολυσμένα εργαλεία, αν και συνολικά ο κίνδυνος μετάδοσης με αυτούς τους τρόπους εκτιμάται ως μικρός. Περίπου στο 30% των HCV λοιμώξεων η οδός της μετάδοσης παραμένει αδιευκρίνιστη παρά την εντατική διερεύνηση (Morozon & Lagaye, 2018; Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006).



#### 4.4 Παθογένεση

Οι μηχανισμοί της κυτταρικής βλάβης και των υψηλών ποσοστών μετάπτωσης σε χρονιότητα που προκαλεί ο ιός της ηπατίτιδας C δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Πιστεύεται ότι η βλάβη προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από την ανοσοαπόκριση του ξενιστή. Ανεξάρτητα από το επίπεδο ανοσοεπάρκειας του ασθενούς και της ηπατικής βλάβης, ο ιός αναπαράγεται σε υψηλά επίπεδα. Ενδοηπατικά παρατηρείται διήθημα από CD8+ T cells, και CD4+ T, τα οποία αναγνωρίζουν δομικά και μη δομικά αντιγόνα του ιού, τα οποία δεν μπορούν να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά τη λοίμωξη διότι ενδεχομένως επικρατεί η δράση των Treg (Morozon & Lagaye., 2018; Ντουράκης, 2005). Στην οξεία νόσο εμπλέκεται και η φυσική και η επίκτητη ανοσία. Συμμετέχει η ιντερφερόνη λ - 3 και τα κύτταρα στον περιορισμό της λοίμωξης. Τα CD8 και CD4 T λεμφοκύτταρα επίσης εμπλέκονται στην οξεία λοίμωξη. Στους χιμπατζίδες απόκριση που διαμεσολαβείται από τα CD4 και CD8 T-cell είναι απαραίτητες για την πλήρη προστασία από τον ιό (Webster et al., 2015).

Η κίρρωση προκύπτει λόγω του ότι η φλεγμονώδης διαδικασία και η επακόλουθη παραγωγή κυτταροκινών ενεργοποιεί τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα να παράγουν κολλαγόνο. Όταν η ηπατική βλάβη υποχωρεί, τα ενεργοποιημένα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα μπορούν να εξαλειφθούν με απόπτωση, γήρανση ή να επανέλθουν σε απενεργοποιημένο φαινότυπο. Η μείωση του αριθμού ενεργοποιημένων ηπατικών αστεροειδών κυττάρων συμβάλλει στην υποχώρηση της ίνωσης ή της κίρρωσης στην πλειοψηφία των ασθενών (Morozon & Lagaye, 2018).

Επιπλέον ο ιός επιφέρει μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Καθώς τα λιπίδια είναι απαραίτητα για τη συναρμολόγηση του ιϊκού σωματιδίου, ο HCV μπορεί να τροποποιήσει το προφίλ λιπιδίων του ορού του ξενιστή. Αυτή η τροποποίηση μπορεί να προκαλέσει τη στεάτωση και να δυσχεραίνει περαιτέρω τη λειτουργία του ήπατος. Η στεάτωση είναι συχνότερη και πιο σοβαρή σε ασθενείς με HCV γονότυπο 3 και υψηλά επίπεδα HCV RNA, θεωρείται δείκτης της εξέλιξης της ηπατικής νόσου και ένδειξη της μειωμένης ανταπόκρισης στη θεραπεία (Morozon & Lagaye, 2018).

Εκτός από τα ηπατοκύτταρα που αντιπροσωπεύουν τον κύριο στόχο του ιού, μονόκλωνο RNA του ιού αρνητικής πολικότητας έχει ανιχνευθεί επίσης στα μονοκύτταρα, στη μικρογλοία του κεντρικού νευρικού συστήματος καθώς και σε άλλα όργανα. Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι ανίχνευσης στηρίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης. Ως πιθανός κυτταρικός υποδοχέας του ιού HCV έχει ταυτοποιηθεί ο επιφανειακός δείκτης CD81 που εκφράζεται στα ηπατοκύτταρα και τα Β λεμφοκύτταρα. Το ιικό φορτίο του ιού δε συσχετίζεται με το ύψος των τρανσαμινάσεων ή την ιστολογικά διαπιστούμενη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Χρόνια ιαμμία με φυσιολογικές τρανσαμινάσεις και απουσία ιστολογικών αλλοιώσεων παρατηρείται περίπου στο 20% των χρόνιων HCV λοιμώξεων (Ντουράκης, 2005).

#### *Χυμική ανοσολογική απάντηση*

Η χυμική ανοσολογική απάντηση χαρακτηρίζεται από μια πληθώρα αντισωμάτων εναντίον όλων των δομικών και μη δομικών πρωτεϊνών του ιού της ηπατίτιδας C. Αυτά τα αντισώματα δεν μπορούν να εξουδετερώσουν τον ιό και δεν προσδίδουν ανοσία έναντι επαναμόλυνσης. Θεωρείται ότι η συνεχής εναλλαγή επιτόπων στις υπερμεταβλητές περιοχές πρωτεϊνών του ελύτρου είναι ο μηχανισμός διαφυγής και επομένως η αιτία για την μετάπτωση σε χρονιότητα (Χατζηγιάννης, 2007).

#### *Κυτταρική ανοσολογική απάντηση*

Η κυτταρική ανοσολογική απάντηση καθορίζει την κλινική πορεία της HCV λοίμωξης. Η λεμφοκυτταρική διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος ερμηνεύεται ως ένδειξη κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης ή οποία όμως δε φαίνεται να επαρκεί στην περίπτωση μιας χρόνιας HCV λοίμωξης. Παρόλα αυτά όμως προκαλείται βλάβη στο ηπατικό παρέγχυμα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Η ίαση της ηπατίτιδας C συσχετίζεται με την ανάπτυξη μιας ισχυρής και διαρκούς ενεργοποίησης κυτταροτοξικών και βοηθητικών T λεμφοκυττάρων. Η απώλεια των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων συνοδεύεται από επανεμφάνιση της ιαμμίας (Ντουράκης, 2005).

#### 4.5 Εξωηπατικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη λοίμωξη από HCV

Η πιο συχνή εξωηπατική εκδήλωση που σχετίζεται με τη λοίμωξη από HCV και εμφανίζεται στο 19%-50% των ασθενών με χρόνια νόσο είναι η μεικτή κρυοσφαιριναιμία (mixed cryoglobulinemia). Πρόκειται για ανοσοσφαιρίνες που καθιζάνουν σε θερμοκρασία μικρότερη των 37 °C. Αυτές οι κρυοσφαιρίνες παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα των ασθενών, και καθώς κυκλοφορούν στα μικρά και μεσαίου μεγέθους αιμοφόρα αγγεία, προκαλούν αγγειίτιδα που δίνει εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις, το δέρμα, τους νεφρούς ή τα περιφερικά νεύρα. Άλλες εξωηπατικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διαταραχές του θυρεοειδούς αδένου, λέμφωμα, σακχαρώδη διαβήτη, ξηροστομία και ξηροφθαλμία (Morozov & Lagaye., 2018; Puchades Renau & Berenguer, 2018).

#### 4.6 Συμπτώματα

Η οξεία ηπατίτιδα C είναι ασυμπτωματική στο 90% των μολυσμένων ατόμων. Εάν εμφανισθούν συμπτώματα, τότε συχνά είναι ήπια και μη ειδικά για τη νόσο και περιλαμβάνουν αδυναμία, καταβολή, πυρετό, αρθραλγίες και μυαλγίες. Χαρακτηρίζεται από μια παροδική αύξηση του ρυθμού των τρανσαμινάσεων στον ορό. Ο πρώτος δείκτης του ιού που ανιχνεύεται είναι το ιικό RNA που εμφανίζεται μία έως δύο εβδομάδες μετά την έκθεση. Μετά από επτά-οκτώ εβδομάδες ανιχνεύονται τα IgG αντι-HCV αντισώματα. Μόνο το 20% των οξέων λοιμώξεων αποδράμουν πλήρως καθώς τα περισσότερα περιστατικά εξελίσσονται σε χρόνια ενεργή ηπατίτιδα (Morozov & Lagaye, 2018; Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006).

Στο 80% των περιπτώσεων η λοίμωξη μεταπίπτει σε χρόνια, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή δεν μπορεί να εξαλείψει τον ιό κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της λοίμωξης. Στην περίπτωση αυτή η αναπαραγωγή του ιού επιμένει για

περισσότερο από έξι μήνες μετά την οξεία μόλυνση. Στο στάδιο της χρόνιας ηπατίτιδας, οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, τα επίπεδα τρανσαμινάσων να είναι μέτρια αυξημένα ή ακόμη και σε φυσιολογικά επίπεδα (Morozon & Lagaye, 2018; Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006).

Η νόσηση σε ηλικία άνω των 40 ετών, το ανδρικό φύλο, η κατάχρηση αλκοόλ, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, η συλλοίμωξη με τον ιό HIV αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες της εξέλιξης της νόσου. Μετά από 10 έως 30 χρόνια, περίπου το 20-30% των ασθενών αναπτύσσει κίρρωση. Ο ασθενής με κίρρωση εμφανίζει τα σημεία και συμπτώματα της ηπατικής ανεπάρκειας (ασκίτη, κίρσους οισοφάγου, αιμορραγία του γαστρεντερικού, ηπατική εγκεφαλοπάθεια) με κίνδυνο θανάτου 4% ανά έτος. Ο κίνδυνος εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) είναι 1-5% ετησίως. Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με κίρρωση ήπατος είναι 50% και η μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι η κύρια αιτία μεταμόσχευσης ήπατος (Morozon & Lagaye, 2018; Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2006).

#### 4.7 Διαγνωστική Εργαστηριακή Προσέγγιση

Οι διαθέσιμες δοκιμασίες για την εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης από HCV ομαδοποιούνται σε δύο κατηγορίες: (1) Ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του ιού και (2) Δοκιμασία νουκλεϊκού οξέος HCV για την ανίχνευση της ιαιμίας (ϊικού φορτίου ή HCV-RNA) και προσδιορισμός του γονότυπου (Puchades Renau & Berenguer 2018).

Για το screening της HCV λοίμωξης χρησιμοποιείται το anti-HCV antibody test. Εάν το τεστ είναι θετικό η λοίμωξη πρέπει να επιβεβαιωθεί με ποσοτική μέτρηση του HCV-RNA και HCV Ag. Εάν ο ασθενής έχει εκτεθεί στον ιό τους τελευταίους έξι μήνες και το τεστ βγει αρνητικό, τότε επαναλαμβάνεται κάθε τέσσερις με έξι εβδομάδες για τουλάχιστον έξι μήνες. Ασθενείς με θετικό anti-HCV antibody test και αρνητικό HCV RNA test θεωρούνται ότι δεν έχουν λοίμωξη και το τεστ ήταν ψευδώς θετικό ή ότι ανήκουν στο 15% που ιάται αυτόματα (Puchades Renau & Berenguer 2018; Wilkins et al., 2015; WHO, 2014).

Διαφορετικές μοριακές τεχνικές όπως οι: real-time polymerase chain reaction (PCR), reverse transcriptase PCR, transcription mediated amplification (TMA) και branched DNA μπορούν να ανιχνεύσουν το HCV- RNA στον ορό ή το πλάσμα των ασθενών. Το αντιγόνο πυρήνα του HCV (HCV core antigen) είναι ένας δείκτης της αντιγραφής του ιού και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί για το HCV-RNA, αλλά με λιγότερη ευαισθησία (Puchades Renau & Berenguer 2018) (Πίνακας 1).

### *Οξεία νόσος*

Το RNA του ιού HCV ανιχνεύεται μέσα σε λίγες ημέρες από τη μόλυνση. Επομένως οι δοκιμασίες με βάση το νουκλεϊνικό οξύ είναι αποτελεσματικές για την έγκαιρη διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας C. Επιπλέον είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό του γονότυπου του ιού και την επιλογή της θεραπείας. Η μέτρηση γίνεται με βάση την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά (Classen et al., 2009; Morozov & Lagaye, 2018). Οι ποσοτικές αναλύσεις βασίζονται σε real time PCR και μπορούν να ανιχνεύουν και να ποσοτικοποιήσουν το HCV-RNA σε πολύ ευρύ φάσμα, από περίπου 10 IU/mL έως 10 εκατομμύρια IU/mL (Morozov & Lagaye, 2018; Classen et al., 2009).

Στην οξεία νόσο δεν έχει ένδειξη η μέτρηση των anti-HCV αντισωμάτων, καθώς από τη μόλυνση μέχρι την εμφάνιση ανιχνεύσιμων αντισωμάτων έναντι του HCV στο ορό μεσολαβούν 70 έως 80 ημέρες (Tortora et al, 2009).

### *Χρόνια νόσος*

Εάν υπάρχει υπόνοια χρόνιας ηπατίτιδας C η ανίχνευση αντι-HCV αντισωμάτων αποτελεί την κλασική μέθοδο ανίχνευσης. Οι ανοσοενζυμικές δοκιμασίες (Enzyme-linked Immunosorbent Assays, ELISA) τρίτης γενεάς χρησιμοποιούν διάφορες πρωτεΐνες των δομικών ή μη δομικών συστατικών του ιού, κατασκευασμένες με ανασυνδυαστικές τεχνικές. Αυτές οι δοκιμασίες μπορούν να ανιχνεύσουν αντισώματα 7-8 εβδομάδες μετά τη μόλυνση με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Τα αντισώματα αυτά είναι της τάξης

IgG (Ντουράκης, 2005). Η μέθοδος έχει ευαισθησία 95% και ειδικότητα 99% (Wilkins et al., 2015). Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι δυνατόν να προκύψουν σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (πχ ασθενείς υπό αιμοκάθαρση). Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν σε ασθενείς με άλλες ιογενείς λοιμώξεις ή αυτοάνοσες παθήσεις. Η recombinant immunoblot assay (RIBA) χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα για την επιβεβαίωση μια θετικής ενζυμοανοσολογικής δοκιμασίας. Στην RIBA οι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του ιού HCV βρίσκονται μεμονωμένες υπό μορφή ενός ανοσοαποτυπώματος, οπότε είναι δυνατόν να αναγνωρισθούν αντιδράσεις έναντι ειδικών πρωτεϊνών του ιού (Ντουράκης, 2005). Στη δοκιμασία LIPA (Line Probe Assay, ανάστροφος υβριδισμός, προϊόν PCR (τμήμα 5'NCR) υβριδίζεται με ειδικούς ανιχνευτές σε ταινία νιτροκυτταρίνης. Καθορίζει το γονότυπο του HCV (Verbeeck et al., 2005).

Νεότερες τεχνικές περιλαμβάνουν την HCV core antigen assay, η οποία περιλαμβάνει 5 διαφορετικά αντισώματα που στοχεύουν το πυρηνικό αντιγόνο του HCV. Η δοκιμασία έχει ειδικότητα 99,8%, διαχωρίζει τους HCV γονότυπους και παρουσιάζει σχετικά υψηλή ευαισθησία για τον προσδιορισμό της χρόνιας ηπατίτιδας C. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια. Η νέα δοκιμασία HCV core antigen assay θα μπορούσε να είναι μια φτηνότερη, αν και λιγότερο ευαίσθητη, εναλλακτική λύση αντί για τον έλεγχο του HCV-RNA για τον προσδιορισμό ενεργού HCV λοίμωξης, όταν το ιικό φορτίο ξεπερνά τις 3000 IU/ml (Morozov & Lagaye, 2018; Freiman et al., 2016).

#### *Έλεγχος ανταπόκρισης στη θεραπεία*

Ο προσδιορισμός του HCV-RNA είναι απαραίτητος για τον καθορισμό της έκβασης της θεραπείας και πρέπει να επαναλαμβάνεται 12 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (Morozov & Lagaye, 2018).

Συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με αρνητικά anti-HCV, όπως οι ανοσοκατασταλμένοι (ασθενείς με HIV λοίμωξη, νεφροπαθείς, μεταμοσχευμένοι), ασθενείς με μικτού τύπου κρυσφαιριναιμία ή σε περιστατικά ατυχήματος με τρύπημα

από μολυσμένη βελόνα, θα πρέπει να συστήνεται και έλεγχος HCV Ag, HCV-RNA (Moorman et al., 2017).

<b>Πίνακας 1:</b> Διαγνωστικές δοκιμασίες για την ηπατίτιδα C	
HCV Διαγνωστικά τεστ	Χαρακτηριστικά
FDA-approved HCV antibody screening assays: 3rd-generation enzyme immunoassays (EIA, laboratory-based assays) OraQuick HCV rapid antibody test (Point-of-care assay)	Screening Ψευδώς αρνητικές σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
FDA-approved qualitative and quantitative HCV-nucleic acid tests: Real-time polymerase chain reaction (PCR) Reverse transcriptase PCR Transcription mediated amplification (TMA) Branched DNA	Επιβεβαιώνει υπάρχουσα λοίμωξη Ανιχνεύει το HCV RNA (αιμία, ιικό φορτίο)
New assays: HCV core antigen assays	Detect and quantify HCV core antigen Surrogate marker of HCV replication Screening tool for active HCV infection Less sensitive than HCV RNA assays

Επιπλέον, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ) 2017, σε έλεγχο για anti-HCV πρέπει να υποβάλλονται όλα τα άτομα που έχουν αύξηση τρανσαμινάσεων, πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του ή σε μεταμόσχευση οργάνου πριν το 1992, όσοι έχουν υποβληθεί ή υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό, όσοι έχουν εκτεθεί παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά ή παραϊατρικά εργαλεία, κρατούμενοι σφραγιστικών ιδρυμάτων, ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με ηπατίτιδα C, άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, παιδιά μητέρων με ηπατίτιδα C, ασθενείς με HIV λοίμωξη, ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα B (Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος).

#### 4.8 ΒΙΟΨΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Δεδομένα ως προς την ένταση της ηπατικής φλεγμονής και της αρχιτεκτονικής μεταβολής του ήπατος, στο πλαίσιο της χρόνιας ηπατίτιδας C μπορούσαν στο παρελθόν να αποκτηθούν μόνο με βιοψία του ήπατος. Το ύψος των τρανσαμινάσεων εμφανίζει μικρή συσχέτιση με την ιστολογική εικόνα. Η ηπατική βιοψία χρησιμεύει στη διαβάθμιση της φλεγμονώδους δραστηριότητας και του σταδίου της ίνωσης και έτσι επιτρέπει μια εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης της πάθησης. Ιδίως στην περιοχή που συνυπάρχουν δυσερμήνευτα βιοχημικά και ιολογικά ευρήματα, η βιοψία του ήπατος προσφέρει πολύ σημαντική βοήθεια για αποφάσεις που σχετίζονται με τη θεραπευτική αγωγή (Juza & Pauli, 2014).

#### 4.9 ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΗΠΑΤΟΣ (FIBROSCAN)

Εναλλακτικά της βιοψίας ένας μη παρεμβατικός τρόπος για να αντληθούν πληροφορίες για το επίπεδο ίνωσης ή/και κίρρωσης είναι η ελαστογραφία του ήπατος (fibroscan). Η εξέταση προσομοιάζει με υπέρηχο ήπατος, που σημαίνει ότι είναι ανώδυνη και γρήγορη. Βασίζεται στο ότι όσο πιο σκληρό ή λιγότερο ελαστικό είναι το ήπαρ, τόσο ταχύτερα μεταδίδεται το ηχητικό κύμα και μπορεί να διακρίνει



διαφορετικούς βαθμούς κίρρωσης. Αντένδειξη για τη χρήση του ο αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Indicator – BMI), διότι μπορεί να δώσει ψευδώς αυξημένες τιμές (Afdhal, 2013).

#### 4.10 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C είναι πιθανό να έχουν επιπλοκές της χρόνιας λοίμωξης όπως κίρρωση του ήπατος, ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο εάν δεν παρακολουθούνται και δεν λάβουν έγκαιρα την ενδεδειγμένη φαρμακευτική θεραπεία.

##### *Κίρρωση του ήπατος*

Η κίρρωση του ήπατος είναι συνέπεια μιας διάχυτης ουλοποιητικής διεργασίας, η οποία συντηρείται λόγω της συνεχούς καταστροφής κυττάρων σε χρόνιες ηπατικές παθήσεις. Αυτή η ουλοποιητική διεργασία οδηγεί στο σχηματισμό ινωδών γεφυρών μεταξύ πυλαίων διαστημάτων και κεντρικών φλεβών. Εξ αυτού προκύπτει μια δομική και λειτουργική αλλοίωση του ηπατικού παρεγχύματος. Πέραν αυτού συμβαίνει σχηματισμός των καλούμενων αναγεννητικών όζων. Εφόσον δεν υπάρχουν κλινικές συνέπειες ή ηπατική κίρρωση χαρακτηρίζεται ως αντιρροπούμενη (Albanis & Friedman, 2001).

##### *Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.*

Ως ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ονομάζεται ο κακοήθης όγκος ο οποίος αναπτύσσεται στο ήπαρ. Είναι αρκετά συχνός στον ενήλικο πληθυσμό και παρουσιάζεται ως επιπλοκή σε ασθενείς με κίρρωση ή ηπατίτιδα B & C. Αποτελεί την συχνότερη θανατηφόρο κακοήθη νεοπλασία στον άνθρωπό (Albanis & Friedman, 2001).

### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια είναι μια κλινική κατάσταση απειλητική για τη ζωή που χαρακτηρίζεται από έκπτωση ή βαρεία διαταραχή της μεταβολικής λειτουργίας του ήπατος και εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Ανάλογα με το χρονικό διάστημα ανάμεσα στην αρχή του ίκτερου και την εμφάνιση της εγκεφαλοπάθειας, η οξεία ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται ως υπεροξεία (λανθάνον διάστημα <7 ημέρες) οξεία (λανθάνον διάστημα 8-28 ημέρες) ή υποξεία (λανθάνον διάστημα 29-72 ημέρες) (Albanis & Friedman, 2001).

Σύμφωνα με ένα παλαιότερο ορισμό, η έννοια της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας αναφερόταν σε μια οξείως εμφανιζόμενη και βαριά ηπατοπάθεια με μείωση της δραστηριότητας του παράγοντα V περισσότερο από το 50%. Εάν εμφανιζόταν επί πλέον εγκεφαλοπάθεια εντός των πρώτων δυο εβδομάδων ή των δυο έως δώδεκα εβδομάδων μετά την έναρξη του ίκτερου τότε γινόταν λόγος για κεραυνοβόλο ή υποκεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια (Albanis & Friedman, 2001).

### *Θάνατος*

Οι Innes et al. (2017) σε έρευνα τους σχετικά με την μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών που πέτυχαν την παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό καταλήγουν στα εξής δεδομένα (Innes et al., 2017):

- Ο συχνότερος λόγος θανάτου ήταν ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος
- Δεύτερος συχνότερος λόγος ήταν η χρήση ναρκωτικών ουσιών
- Ακόμα η χρήση αιθυλικής αλκοόλης και η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών συνδέονται με την αύξηση της θνησιμότητας

## 4.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η γνώση του γονότυπου του HCV ήταν στο παρελθόν κριτικής σημασίας για την επιλογή της αντιϊκής θεραπείας. Με την εισαγωγή των νέων *rangetypic* θεραπειών, ενδεχομένως πλέον να μην απαιτείται. Επιπλέον, η αξιολόγηση της σοβαρότητας της ηπατικής νόσου που σχετίζεται με τη χρόνια μόλυνση με HCV είναι κρίσιμη για τον προσδιορισμό της αρχικής εκτίμησης, της θεραπείας και του follow-up του ασθενούς. Στόχος της θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι η εξάλειψη του ιού, δηλαδή το HCV-RNA να μην ανιχνεύεται στο αίμα 12 ή 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (Puchades Renau & Berenguer 2018).

Το όφελος από την εξάλειψη του ιού δεν είναι μόνο ατομικό, αλλά αφορά όλη την κοινωνία, καθώς μειώνεται η μετάδοση του ιού στην κοινότητα. Για το λόγο αυτό η European Association for the Study of the Liver, η American Association for the Study of Liver Diseases καθώς και η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συνιστούν θεραπεία όλων των χρόνιων μολυσμένων ασθενών. Εξαιρούνται μόνο εκείνοι με νόσο τελικού σταδίου που δεν μπορεί να βελτιωθεί με οποιαδήποτε θεραπεία (Puchades Renau & Berenguer 2018). Αντίστοιχα στην Ελλάδα, το Υπουργείο Υγείας στα πλαίσια εθνικού σχεδίου δράσης για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C, έχει ζητήσει το screening του Ελληνικού πληθυσμού και έχει εκδώσει πρόσφατα οδηγία για έλεγχο όλων των πολιτών που έχουν γεννηθεί τη χρονική περίοδο 1945-1980 (Υπουργείο Υγείας; Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος).

### 4.11.1 Θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη

Οι ιντερφερόνες α είναι φυσικές γλυκοπρωτεΐνες, που παράγονται κυρίως από μονοκυτταρικά κύτταρα. Οι μηχανισμοί αντιϊκής δράσης είναι πολύπλοκοι και περιλαμβάνουν άμεση δράση εναντίον των ιών και ανοσοτροποποιητικές δράσεις. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη είναι μια συνθετική ιντερφερόνη που δεν απαντάται στη φύση, η οποία έχει κατασκευασθεί από τις αλληλουχίες 14 φυσικών ιντερφερονών τύπου

1. Όσον αφορά στα ποσοστά διαρκών ιολογικών ανταποκρίσεων, και οι τρεις ιντερφερόνες είναι ισοδύναμες αν και δεν υπάρχουν άμεσες συγκριτικές μελέτες. Λόγω των βραχέων χρόνων ημίσειας ζωής τους που είναι περίπου 4-8 ώρες, αυτές οι ιντερφερόνες πρέπει να χορηγούνται κάθε δεύτερη ημέρα με υποδόρια ένεση. Με στόχο την επιμήκυνση του χρόνου ημίσειας ζωής και επίτευξη του φαρμάκου οι ιντερφερόνες  $\alpha$ -2a,  $\alpha$ -2b έχουν συζευχθεί με πολυαιθυλενική γλυκόλη (Χατζηγιάννης, 2007; Puchades Renau & Berenguer 2018).

Η πολυαιθυλενική γλυκόλη είναι ένα υδρόφοβο πολυμερές το οποίο περιορίζει τη νεφρική κάθαρση της ιντερφερόνης και έτσι επιμηκύνει εμφανώς το χρόνο ημίσειας αποβολής της ιντερφερόνης. Οι ιντερφερόνες που έχουν συζευχθεί με PEG [πεγκυλιωμένη IFN (pegylated IFN, Peg-Interferon  $\alpha$ -2a & -2b)] χορηγούνται μόνο μια φορά την εβδομάδα (Χατζηγιάννης, 2007; Puchades Renau & Berenguer 2018). Η PEG ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ribavirin (RBV) έδειξε καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3 και χαμηλότερα σε ασθενείς με γονότυπο 1 (Puchades Renau & Berenguer 2018).

Το μειονέκτημα της χρήσης της ιντερφερόνης είναι οι παρενέργειες, που περιλαμβάνουν συμπτώματα που προσομοιάζουν με γριπώδη σύνδρομο, κόπωση, διαταραχές διάθεσης και ύπνου (κατάθλιψη, ευερεθιστότητα), δερματικές αντιδράσεις, δύσπνοια, αιματολογικές διαταραχές (λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία), υπερθυρεοειδισμός, απώλεια σωματικού βάρους, ξηροδερμία, αλωπεκία, επιδείνωση ή εμφάνιση αυτοάνοσων παθήσεων και έχουν τερατογόνο δράση. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες κάνουν τη θεραπεία μη καλά ανεκτή από τον ασθενή, αλλά επιπλέον αντενδείκνυται σε ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, επιληψία και εγκύους. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού η θεραπεία με IFN σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος (Puchades Renau & Berenguer 2018; Χατζηγιάννης, 2007).

#### 4.11.2. Ριμπαβιρίνη (RBV)

Η RBV είναι ανάλογο πουρίνης και δρα συνεργιστικά με την IFN-α σε άμεση αναστολή της αντιγραφής του HCV, αναστολή του ενζύμου του κυττάρου-ξενιστή inosine monophosphate dehydrogenase, επαγωγή μεταλλάξεων που επιφέρουν σημαντικά λάθη για την επιβίωση του ιού, ανοσοτροποποίηση προκαλώντας ανοσοαπόκριση Th1 (Puchades Renau & Berenguer 2018).

Η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιήθηκε πρωταρχικά για την αντιμετώπιση ιογενών πνευμονιών. Στη θεραπεία της ηπατίτιδας C βελτιώνει το επίπεδο των τρανσαμινασών, όμως δε μειώνει το ιικό φορτίο. Στις παρενέργειες της εντάσσονται μια αιμολυτική δράση που εξαρτάται από τη δόση και μια εν δυνάμει τερατογένεση. Η ριμπαβιρίνη εμφανίζει καλή βιοδιαθεσιμότητα όταν λαμβάνεται από το στόμα και η δόση της καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος (Χατζηγιάνης, 2007).

#### 4.11.3 Πρώτης γενεάς Direct Antiviral Agents, DAAs (Boceprevir και Telaprevir)

Τα πρώτης γενεάς DAAs (Boceprevir και Telaprevir) εγκρίθηκαν το 2011 για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς με γονότυπο 1 και 4. Είναι αναστολείς πρωτεάσης και επιφέρουν σημαντική μείωση στην αναπαραγωγή του ιού. Δε χρησιμοποιήθηκαν ως μονοθεραπεία λόγω της ανάπτυξης αντοχής, αλλά σε συνδυασμό με peg-IFN-alpha και RBV. Όμως οι παρενέργειες της χρήσης ιντερφερόνης εξακολουθούσαν να ταλαιπωρούν τους ασθενείς που υποβάλλονταν στη θεραπεία. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυται σε ασθενείς με κίρρωση, αιμοπετάλια  $<100.000/\text{mm}^3$  και αλβουμίνη ορού  $<3.5 \text{ g/dL}$  (Puchades Renau & Berenguer 2018).

#### 4.11.4. Δεύτερης γενεάς Direct Antiviral Agents, DAAs, θεραπεία χωρίς ιντερφερόνη

Τα δεύτερης γενεάς DAAs ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες με βάση το μηχανισμό δράσης τους και αντίστοιχα παίρνουν και την κατάληξη του ονόματός τους. Όσα δρουν ως NS3/4A protease inhibitors καταλήγουν σε “-previr” και έχουν δράση έναντι των γονοτύπων 1 και 4. Όσα δρουν ως NS5B polymerase inhibitors καταλήγουν σε “-buvir”, και από αυτά τα ανάλογα νουκλεοτιδίων έχουν μεγάλη δραστηριότητα και δρουν σε όλους τους γονότυπους (pangenotypic). Όσα δρουν ως NS5A inhibitors καταλήγουν σε “-asvir” και έχουν μεγάλη δραστηριότητα, μέτρια γονοτυπική κάλυψη και χαμηλή ανάπτυξη αντοχής (Puchades Renau & Berenguer 2018).

Το πρώτο δεύτερης γενεάς DAAs εκκρίθηκε το 2014 και ήταν το sofosbuvir (SOF) σε συνδυασμό με RBV μόνο, με Peg-IFN και RBV ή σε συνδυασμό με Simeprevir (SOF / SIM), Daclatasvir (SOF / με ή χωρίς RBV). Στη συνέχεια το 2015 χρησιμοποιήθηκε το Dasabuvir (250 mg) σε κοινό σκεύασμα με το Ombitasvir (12,5 mg) και ο συνδυασμός Paritaprevir / Ritonavir (75/50 mg). Πρόσφατα, εγκρίθηκαν τα Grazoprevir / Elbasvir (GZR / EBR). Οι νέοι και εξαιρετικά αποτελεσματικοί συνδυασμοί των pangenotypic (Sofosbuvir / Velpatasvir [SOF / VEL], Glecaprevir / Pibrentasvir και ο τριπλός συνδυασμός Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir) έχουν πρόσφατα κυκλοφορήσει στην αγορά σε πολλές χώρες (Puchades Renau & Berenguer 2018).

Οι έρευνες των Brown et al. (2016) και Prenner et al. (2017) επικέντρωσαν το ενδιαφέρον τους στη χρήση των DAAs και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως σχήματα με DAAs χωρίς ιντερφερόνη πλεονεκτούν σημαντικά έναντι των σχημάτων που εμπεριέχουν ιντερφερόνη (Prenner et al., 2017; Brown et al., 2016).

Πολύ σημαντική είναι η μελέτη των Conti et al (2017), οι οποίοι μελέτησαν την αποτελεσματικότητα των DAAs σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας. Αποδείχθηκε πως οι συγκεκριμένη θεραπεία είναι άκρως επαρκής, ασφαλής και αποτελεσματική με μόλις

2,6% να προβαίνει σε διακοπή της θεραπείας, και μόλις 4,6% να παρουσιάζει κάποια υποτροπή (Conti et al., 2017).

Η χρήση των DAAs ως θεραπευτική μέθοδο παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον από την σκοπιά της αποτελεσματικότητας, ακόμα και σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο. Οι Carrillo, Lens, Llop et al. (2017) μελέτησαν 843 ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η χρήση των DAA's μπορεί να φέρει την επανάσταση στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών καθώς δυνητικά μπορεί να παρατηρηθεί επιμήκυνση της επιβίωσης στη λίστα αναμονής, η έξοδος από τη λίστα μεταμόσχευσης, η εξαφάνιση της πιθανότητας επιμόλυνσης και η αύξηση της επιβίωσης μετά την ηπατική μεταμόσχευση (Carrillo et al., 2017)

DAAs regimens available	Genotypes
Sofosbuvir + RBV <sup>74-76</sup>	2 and 3
Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV <sup>74,77-79</sup>	1 and 4
Sofosbuvir-Ledipasvir ± RBV <sup>83-88</sup>	1,4, 5, and 6
Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV <sup>b,75,80-82</sup>	1 and 3
Sofosbuvir-Velpatasvir ± RBV <sup>c,69,94</sup>	1-6
Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir <sup>98</sup>	1-6
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± RBV <sup>89-91</sup>	1
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± RBV <sup>92,93</sup>	4
Grazoprevir-Elbasvir ± RBV <sup>95-97</sup>	1 and 4
Glecaprevir-Pibrentasvir <sup>c,99,100</sup>	1-6

Εικόνα 8 . Τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα χωρίς ιντερφερόνη (Puchades Renau & Berenguer 2018).

4.11.5. Θεραπευτικά σχήματα με βάση το γονότυπο του HCV προτεινόμενα από τους οργανισμούς American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Disease Society of America (AASLD/IDSA), World Health Organization (WHO), Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) and European Association for the Study of the Liver (EASL)

#### Γονότυπος 1

Για το γονότυπο 1a και 1b προτείνεται το σχήμα sofosbuvir/ledipasvir και paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PrOD) από όλους τους οργανισμούς. Επιπλέον, το σχήμα sofosbuvir/daclatasvir και sofosbuvir/ simeprevir προτείνονται από τους AASLD/IDSA, EASL και WHO. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του EASL προτείνουν συνδυασμό PegIFN-a/sofosbuvir/RBV και PegIFN-a/simeprevir/RBV για τη θεραπεία του γονότυπου 1. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του APASL περιλαμβάνουν επιπλέον το συνδυασμό asunaprevir/daclatasvir, ο οποίος είναι δραστικός έναντι του γονότυπου 1b που επικρατεί στην Ασία-Ειρηνικό. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του AASLD/IDSA συστήνουν grazoprevir/elbasvir για τους γονότυπους 1a και 1b (Lynch & Wu, 2016).

Με το παραπάνω συμπέρασμα συμφωνεί και η έρευνα των McHutchison, Shiffman et al (2009), στην οποία συμμετείχαν 3070 ασθενείς με σκοπό την αξιολόγηση και την αποτελεσματικότητα της Peg-IFN α2β. Μια άλλη ενδιαφέρουσα έρευνα, αυτή των Modi et al (2016) αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος sofosbuvir/simeprevir σε ασθενείς με γονότυπο 1a & 1b.

Οι Fontana et al. (2016) απέδειξαν πως η θεραπεία με από τους στόματος αντιϊκά με βάση το Daclatasvir έδειξε να έχει καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με γονότυπο 1 οι οποίοι ήταν λήπτες ηπατικού μοσχεύματος (Fontana et al., 2016).



## Γονότυπος 2

Για το γονότυπο 2 προτείνεται ο συνδυασμός sofosbuvir και RBV για 12 εβδομάδες από τους οργανισμούς EASL, WHO και APASL. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του EASL περιλαμβάνουν το συνδυασμό PegIFN-a/RBV/sofosbuvir. Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει προτείνεται εναλλακτικά sofosbuvir/daclatasvir. Επιπλέον ο APASL προτείνει το συνδυασμό sofosbuvir και velpatasvir που πήρε έγκριση από τον United States' Food and Drug Administration (FDA) το 2016. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των AASLD/IDSA προτείνουν sofosbuvir/velaptasvir και εναλλακτικά sofosbuvir/daclatasvir. Επίσης προτείνεται ο συνδυασμός RBV με sofosbuvir/velaptasvir και declatasvir. (Lynch & Wu, 2016).

## Γονότυπος 3

Είναι ο περισσότερο δύσκολα θεραπεύσιμος γονότυπος με τις υπάρχουσες θεραπείες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των AASLD/IDSA προτείνουν sofosbuvir/velpatasvir ή daclastavir/sofosbuvir. Για τη θεραπεία ασθενών που δεν έχουν ξαναλάβει θεραπεία με DAAs προστίθεται RBV. Εξαιρούνται μη κίρρωτικοί ασθενείς στους οποίους απέτυχε το σχήμα PegIFN-a/RBV. Ο EASL προτείνει PegIFN-a/sofosbuvir/RBV. Οι WHO και APASL προτείνουν θεραπευτικό σχήμα sofosbuvir/RBV χωρίς ιντερφερόνη για 24 εβδομάδες (Lynch & Wu, 2016).

Ομοίως οι Maasoumy, Vermehren & Welker (2016) κατέληξαν στα προαναφερθέντα αποτελέσματα στη μελέτη τους με δείγμα συμμετοχής 298 ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη.

Ο Hezode (2017) προβαίνει σε παραδοχή τους γεγονότος πως ο γονότυπος 3 αντιμετωπίζει το μεγαλύτερο θεραπευτικό πρόβλημα, αναφέροντας όμως πως ίσως ο συνδυασμός Glecaprevir+Pibrentasvir ίσως έχουν καλή αποτελεσματικότητα στον συγκεκριμένο γονότυπο αλλά και γενικά στους περισσότερους γονότυπους.

## Γονότυπος 4

Προτείνεται το θεραπευτικό σχήμα ledipasvir και sofosbuvir για 12 εβδομάδες από όλους τους οργανισμούς. Εναλλακτικά προτείνονται paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/RBV, sofosbuvir/velpatasvir, elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/daclatasvir με ή χωρίς RBV, simeprevir/sofosbuvir με ή χωρίς RBV, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/RBV (Lynch & Wu, 2016).

## Γονότυπος 5 και 6

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τα θεραπευτικά σχήματα των γονοτύπων 5 και 6. Προτείνεται ο συνδυασμός sofosbuvir/ledipasvir για 12 και από τους τέσσερις οργανισμούς. Εναλλακτικά PegIFN-a/sofosbuvir/RBV, sofosbuvir/daclatasvir με ή χωρίς RBV (Lynch & Wu, 2016).

## 4.12 ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Προφύλαξη με την έννοια εμβολιασμού ή μέτρων μετά την έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας C δεν υπάρχει. Μακροπρόθεσμα εκφράζονται ελπίδες για ανάπτυξη εμβολίων με T λεμφοκύτταρα. Προς το παρόν διαθέτουμε μόνο τα γενικά προφυλακτικά μέτρα προς αποφυγή της μόλυνσης. Ασθενείς θετικοί για τον ιό HCV δεν πρέπει να μοιράζονται οδοντόβουρτσες και ξυραφάκια με άλλα άτομα (Classen et al., 2009).

#### 4.13 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Το 60-80% των οξείων λοιμώξεων με τον ιό HCV ακολουθούν χρόνια και κατά κανόνα, πτωχή σε συμπτώματα κλινική πορεία. Στο στάδιο της ηπατικής κίρρωσης φθάνουν το 15-20% του συνόλου των χρόνιων HCV λοιμώξεων, συνήθως ύστερα από 20ετή πορεία της νόσου. Εάν συνυπάρχουν πρόσθετοι παράγοντες όπως κατάχρηση αλκοόλ, ταυτόχρονα HBV ή HIV λοίμωξη, τότε η χρόνια ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από βαρύτερη και ταχύτερη εξέλιξη. Στο στάδιο της ηπατικής κίρρωσης, ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι 1-4% ετησίως. Ο γονότυπος του ιού HCV και το ιικό φορτίο δεν έχουν καμία επίδραση στην πρόοδο της πάθησης, αποτελούν όμως πολύ σημαντικές προγνωστικές παραμέτρους στην ανταπόκριση στη θεραπεία (Classen et al., 2009).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>**

### **ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

---

## Νοσηλευτής και Ηπατίτιδα C

### 5.1 Πρόληψη και νοσηλευτική προσέγγιση

Οι νοσηλευτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της διασποράς της ηπατίτιδας. Σημαντικό ρόλο παίζει η τήρηση μέτρων υγιεινής, όπως το πλύσιμο των χεριών μετά τη χρήση της τουαλέτας και πριν από οποιαδήποτε παρασκευή τροφής. Η ανάλυση των συνεπειών της χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών με κοινή βελόνα είναι εξίσου σημαντική. Οι ενεργοί σεξουαλικά ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές, όπως αποχή, αμοιβαία μονογαμική σχέση και χρήση προστατευτικών μέτρων (ανδρικό ή γυναικείο προφυλακτικό) (Osborn et al., 2013).

Η συζήτηση με τα άτομα αυξημένου ή μέτριου κινδύνου για την εμφάνιση ηπατίτιδας A και B σχετικά με τον εμβολιασμό είναι σημαντική για την μείωση εμφάνισης των δυο αυτών ηπατίτιδων. Το νοσηλευτικό προσωπικό δεν πρέπει να εκτίθεται σε αίμα και σωματικά υγρά ασθενών με ηπατίτιδα, ενώ σημαντικός είναι και εμβολιασμός του υγειονομικού προσωπικού (Osborn et al., 2013).

### Εκτίμηση

- Ιστορικό υγείας: κλινικές εκδηλώσεις, όπως ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακές ενοχλήσεις, αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου ή στο χρώμα των κοπράνων, πόνοι στους μυς ή τις αρθρώσεις, κόπωση, μεταβολές του χρώματος του δέρματος ή του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού, διάρκεια συμπτωμάτων, γνωστή έκθεση σε ιό ηπατίτιδας, συμπεριφορές υψηλού κινδύνου (ενδοφλέβια χρήση ουσιών ή πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι) προηγούμενο ιστορικό ηπατοπάθειας, φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής (LeMone et al., 2014).

- Φυσική εξέταση: ζωτικά σημεία (συμπεριλαμβανομένης και της θερμοκρασίας), χρώμα του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού και των βλεννογόνων, χρώμα και κατάσταση του δέρματος, περίμετρος της μέσης, χρώμα κοπράνων και ούρων (LeMone et al., 2014).
- Διαγνωστικές εξετάσεις: χολερυθρίνη ορού, δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ορολογικές εξετάσεις επιπέδων αντιγόνου-αντισωμάτων. (LeMone et al., 2014).

## 5.2 Νοσηλευτικές διαγνώσεις και παρεμβάσεις

Οι ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα συνήθως αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς. Σπάνια απαιτείται νοσηλεία. Η νοσηλευτική φροντίδα εστιάζεται στην πρόληψη της διασποράς της λοίμωξης σε άλλα άτομα, στην ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα και στη βελτίωση της ικανότητας του να φροντίζει τον εαυτό του (Osborn et al., 2013).

### *Κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης*

Ένας σημαντικός στόχος κατά την παροχή φροντίδας σε ασθενείς με οξεία ιογενή ηπατίτιδα είναι η πρόληψη της διασποράς της λοίμωξης (LeMone et al., 2014):

- Εφαρμογή των συνήθων προφυλακτικών μέτρων. Προσεκτικό πλύσιμο των χεριών. Οι ιοί της ηπατίτιδας διασπείρονται με άμεση επαφή με τα κόπρανα ή με το αίμα και τα λοιπά σωματικά υγρά. Τα συνήθη προφυλακτικά μέτρα και το καλό πλύσιμο των χεριών προστατεύουν τόσο το προσωπικό φροντίδας υγείας όσο και τους ασθενείς από την έκθεση τους στους ιούς της ηπατίτιδας.
- Επιβάλλεται η απομόνωση των ασθενών με ακράτεια κοπράνων. Η κοπρανοστοματική είναι η βασική οδός μετάδοσης των HAV & HEV. Οι άλλοι ιοί της ηπατίτιδας μεταδίδονται με το αίμα και τα άλλα σωματικά υγρά.
- Ενθάρρυνση της εφαρμογής προφυλακτικής θεραπευτικής αγωγής σε όλα τα μέλη της οικογένειας του ασθενούς και τους σεξουαλικούς του συντρόφους. Η

εφαρμογή προφυλακτικών θεραπευτικών μέτρων στα άτομα που έρχονται σε στενή επαφή με τον ασθενή μειώνει τον κίνδυνο που διατρέχουν τα άτομα αυτά να έρθουν σε επαφή με τη νόσο ή εάν έχουν ήδη μολυνθεί, μειώνει τη βαρύτητά της.

### *Κόπωση*

Η κόπωση και η καταβολή είναι συνηθισμένες εκδηλώσεις της οξείας ηπατίτιδας. Αν και σπάνια ενδείκνυται η παρατεταμένη παραμονή του ασθενούς σε κατάκλιση, μπορεί να απαιτηθεί προγραμματισμός περιόδων ανάπαυσης και περιορισμός των δραστηριοτήτων του ασθενούς. Αρκετοί ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα μπορεί να μην είναι σε θέση να επανέλθουν στις συνήθειες δραστηριότητες τους για τέσσερις ή και περισσότερες εβδομάδες (Osborn et al., 2013).

- Ενθάρρυνση της ανάπαυσης του ασθενούς σε προγραμματισμένα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η επαρκής ανάπαυση είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Osborn et al., 2013).
- Βοήθεια στον προσδιορισμό των απαραίτητων δραστηριοτήτων και εκείνων που μπορούν να αναβληθούν ή να ανατεθούν σε άλλους. Η διάκριση των δραστηριοτήτων σε απαραίτητες και μη διευκολύνει τη διατήρηση του αισθήματος ελέγχου της κατάστασης από τον ασθενή (Osborn et al., 2013).
- Ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει συμβουλές σχετικά με τον καθορισμό του επιπέδου δραστηριοτήτων του με βάση την κόπωση που αισθάνεται. Η επάνοδος στις δραστηριότητες πρέπει να γίνεται σταδιακά, καθώς μειώνεται το αίσθημα κόπωσης και αυξάνεται η αίσθηση ευεξίας. Η κόπωση του ασθενούς αποτελεί το μέτρο για τον προσδιορισμό του επιτρεπόμενου και μη επιπέδου δραστηριότητας. Καθώς ο ασθενής αναρρώνει, ολοένα και εντονότερη δραστηριότητα γίνεται ανεκτή με λιγότερη κόπωση (Osborn et al., 2013).

## Περιστατικό 1<sup>ο</sup>

Γυναίκα, 45 ετών, εισήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (Τ.Ε.Π) του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Παναγία η Βοήθεια» τον Ιούνιο του 2018, με καταβολή, ζάλη, τάση για λιποθυμία, και αναφερόμενη ανορεξία.

Η ασθενής είχε διαγνωστεί με ηπατίτιδα C προ δεκαετίας. Ακολουθούσε σχετικά σταθερά την φαρμακευτική της αγωγή χωρίς ιντερφερόνη, με αρκετές περιόδους διακοπής της λόγω της εξάρτησής της, η οποία δεν της επέτρεπε σε περιόδους έξαρσης να την λαμβάνει. Είναι πρώην χρήστης ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών.

Αξιολόγηση ασθενούς	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή νοσηλευτικής φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<b>Καταβολή</b>	Εξασφάλιση ήρεμου και ήσυχου περιβάλλοντος	Εξασφάλιση ήρεμου και ήσυχου περιβάλλοντος.	Η ασθενής νοσηλεύτηκε σε μονόκλινο.	Η ασθενής αναπαύεται επαρκώς.
	Πρόταση για ανάπαυση.	Μείωση εξωτερικών θορύβων.	Το επισκεπτήριο περιορίστηκε αισθητά.	Δείχνει να ανακτά σιγά σιγά τις δυνάμεις της.
		Περιορισμός επισκέψεων.	Οι κουρτίνες του δωματίου μείωσαν το φυσικό φως.	
		Μείωση του		



		φωτός που εισέρχεται στο δωμάτιο.	Η ασθενής αναπαύθηκε.	
		Βοήθεια στην ανάπαυση.		
<b>Τάση για λιποθυμία</b>	Η ασθενής να μην ζαλίζεται.  Να αποτραπεί το λιποθυμικό επεισόδιο.	Εξασφάλιση ήρεμου και ήσυχου περιβάλλοντος.  Τοποθέτηση σε ανάρροπη θέση.  Περιορισμός της δραστηριότητας και των απότομων εγέρσεων.  Μέτρηση ζωτικών ανα 3 ώρες.	Τοποθετήθηκαν μαξιλάρια για την επίτευξη της ανάρροπης θέσης.  Η οικογένεια παρακολουθούσε την κινητικότητα της ασθενούς.  Πραγματοποιήθηκε ε λήψη ζωτικών ανα 3 ώρες.	Η ασθενής ανακουφίστηκε από το σύμπτωμα.  Η τάση για λιποθυμία εξαφανίστηκε.
<b>Ανορεξία</b>	Αύξηση της όρεξης του ασθενούς.  Διατήρηση σωστού σωματικού βάρους.  Μέτρηση	Τα γεύματα έγιναν μικρά και τακτικά.  Η ασθενής ερωτήθει για τυχόν αγαπημένα της φαγητά, τα οποία εντάχθηκαν στο	Τα γεύματα έγιναν μικρά και τακτικά.  Δόθηκε προσοχή στο ποιες τροφές αγαπά η ασθενής.  Χορηγήθηκαν βιταμίνες per os.	Η κόπωση μειώθηκε.  Η όρεξη σιγά σιγά αυξήθηκε.  Υπήρξε ενδιαφέρον για έναρξη παλαιότερων

σωματικού βάρους.	διατροφολόγιο της.	Η ασθενής ξεκουράζεται	δραστηριότητα ν.
Μείωση κόπωσης για ενδυνάμωση του οργανισμού.	Τα γεύματα είναι πλούσια σε θρεπτικά στοιχεία και σε βιταμίνες.  Η ασθενής ζυγίζεται κάθε πρωί και καταγράφονται οι μετρήσεις της.	αρκετά.  Η ασθενής έδειξε ενδιαφέρον για κάποιες από τις δραστηριότητες που ασκούσε στο παρελθόν (διάβασμα, περπάτημα).	
	Ενθάρρυνση για ανάπαυση.		
	Ενθάρρυνση για έναρξη κάποιας ελαφριάς δραστηριότητας της αρεσκείας της.		

<b>Ανησυχία</b>	Η ασθενής να είναι ήρεμη.	Η ασθενής να εκφράσει τις ανησυχίες, τους φόβους και τα συναίσθηματά της.	Η ασθενής να εκφράσει όλες τις ανησυχίες και τους φόβους της.	Η ασθενής να αισθάνθηκε άνετα και μπόρεσε να αισθάνεται σιγουριά.  Η οικογένεια της προσφέρει υποστήριξη
-----------------	------------------------------	--	--	--

---

όσα δεν παρέχει ενημέρωσε στην ασθενή.  
γνωρίζει. συναισθηματική σχετικά με όσα υποστήριξη στην δεν γνώριζε. ασθενή.

Παρέμεινε στο  
Ο νοσηλευτής να πλευρό της έως  
προτρέψει την ότου η ασθενής  
ασθενή να ένιωσε σιγουριά  
εκφράσει όλα όσα και ασφάλεια.  
νιώθει.

Η οικογένεια  
Ο νοσηλευτής να ενημερώθηκε  
ενημερώσει και σχετικά με όσα  
να λύσει τυχόν δεν γνώριζε.  
απορίες της  
ασθενούς και της  
οικογένειάς της.

Ο νοσηλευτής να  
εκπαιδεύσει τόσο  
την ίδια την  
ασθενή όσο και το  
οικογενειακό της  
περιβάλλον.

---

## Περιστατικό 2<sup>ο</sup>

Άνδρας, 58 ετών, εισήλθε στα Τ.Ε.Π. του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Παναγία η Βοήθεια», το Σεπτέμβριο του 2018 με υποθρεψία,

έντονη καταβολή, ανησυχία και ζάλη. Είναι φορέας ηπατίτιδας C εδώ και 30 χρόνια, λάμβανε φαρμακευτική αγωγή την οποία από μόνος του διέκοψε.

Αξιολόγηση ασθενούς	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή νοσηλευτικής φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<b>Καταβολή</b>	Εξασφάλιση ήρεμου και ήσυχου περιβάλλοντος.  Πρόταση για ανάπαυση.	Εξασφάλιση ήρεμου και ήσυχου περιβάλλοντος.  Μείωση εξωτερικών θορύβων.  Περιορισμός επισκέψεων.  Μείωση του φωτός που εισέρχεται στο δωμάτιο.  Βοήθεια στην ανάπαυση.	Ο ασθενής νοσηλεύτηκε σε μονόκλινο.  Το επισκεπτήριο περιορίστηκε αισθητά.  Οι κουρτίνες του δωματίου μείωσαν το φυσικό φως.  Ο ασθενής αναπαύθηκε.	Ο ασθενής αναπαύεται επαρκώς.  Δείχνει να ανακτά σιγά σιγά τις δυνάμεις του.
<b>Υποθρεψία</b>	Υποστήριξη θρεπτικής κατάστασης	Χορήγηση υπερθερμιδικών γευμάτων.	Τα γεύματα έγιναν μικρά και τακτικά.	Η θρέψη είναι επαρκής.

ασθενή.				Ο ασθενής
	Χορήγηση γευμάτων εύπεπτων.		Ο ασθενής ερωτήθει για τυχόν αγαπημένα του φαγητά, τα οποία εντάχθηκαν στο διατροφολόγιο του.	δείχνει να έχει περισσότερη ενέργεια και ζωντάνια.
	Χορήγηση εξωτερικών συμπληρωμάτων.			Το βάρος βελτιώνεται.
	Μέτρηση και καταγραφή σωματικού βάρους.		Τα γεύματα είναι πλούσια σε θρεπτικά στοιχεία και σε βιταμίνες.	
			Χορηγήθηκαν βιταμίνες per os.	
				Ο ασθενής ζυγίζεται κάθε πρωί και καταγράφονται οι μετρήσεις του.

<b>Διδασκαλί α</b>	Ο ασθενής να ενημερωθεί σχετικά με τις παραλείψεις και τις ανησυχίες του.	Ενημέρωση για την ανάγκη λήψης της φαρμακευτικής αγωγής.	Ο νοσηλευτής ενημέρωσε τον ασθενή για την ανάγκη λήψης της φαρμακευτικής	Ο ασθενής προβεί σε επανέναρξη της φαρμακευτικής του αγωγής.
------------------------	---	--	--	--

	<p>Η οικογένεια του να συμμετέχει στην ενημέρωση.</p>	<p>Ο ασθενής να μάθει να παίρνει σωστά την φαρμακευτική του αγωγή (σωστή δόση, σωστός χρόνος).</p> <p>Να εκφράσει όσες απορίες ή δισταγμούς έχει σχετικά με την λήψη της αγωγής του.</p> <p>Το οικογενειακό του περιβάλλον να ενημερωθεί σχετικά.</p>	<p>του αγωγής.</p> <p>Ο ασθενής διδάχθηκε σχετικά με την σωστή λήψη της αγωγής του.</p> <p>Εξέφρασε τους φόβους και τις απορίες του.</p> <p>Η οικογένειά του ενημερώθηκε κατάλληλα.</p>	
<b>Ζάλη</b>	<p>Προστασία ασθενή από πτώση.</p> <p>Απομάκρυνση επικίνδυνων αντικειμένων.</p>	<p>Εξασφάλιση ασφαλούς περιβάλλοντος.</p> <p>Απομάκρυνση αντικειμένων.</p> <p>Παρακολούθηση.</p>	<p>Τοποθετήθηκαν εξωτερικά κάγκελα στην κλίνη του ασθενή.</p> <p>Απομακρύνθηκαν τυχόν αιχμηρά αντικείμενα.</p> <p>Απαγορεύτηκε η έγερση.</p>	<p>Η ζάλη μειώθηκε.</p> <p>Ο ασθενής αναπαύεται σε ασφαλές περιβάλλον.</p>

---

Στο πλευρό του  
υπήρχε πάντα  
κάποιος από το  
συγγενικό του  
περιβάλλον.

---

## Συμπεράσματα

Η συγκεκριμένη πτυχιακή βοήθησε στην εξαγωγή διαφόρων συμπερασμάτων. Αρχικά βοήθησε στην πλήρη κατανόηση του θέματος, το οποίο ήταν η ηπατίτιδα C. Κατανοητή έγινε η ανάπτυξη και η λειτουργία του ιού της ηπατίτιδας C καθώς και ο τρόπος λειτουργίας του. Επίσης σημαντική ήταν στην κατανόηση της μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C καθώς και στον επιπολασμό τόσο σε διεθνές επίπεδο, όσο και στην Ελλάδα.

Προχωρώντας στο κομμάτι της θεραπείας τα συμπεράσματα που μπορούμε να εξάγουμε είναι πως πλέον τα θεραπευτικά σχήματα είναι πάρα πολλά και ανταποκρίνονται σε όλους του τύπους της ηπατίτιδας C. Τα σχήματα μπορεί να είναι με ή χωρίς ιντερφερόνη, με ριμπαβιρίνη, με DAAs. Τα τελευταία μάλιστα φαίνεται να αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική τακτική. Πολλές έρευνες που μελετήθηκαν, τονίζουν την σημασία των DAAs τόσο για την θεραπευτική τους προσφορά όσο και για την απουσία επιπλοκών.

Ακόμα μελετήθηκε η προσφορά των νοσηλευτών στο κομμάτι της ηπατίτιδας C. Οι νοσηλευτές αποτελούν σημαντικό αρωγό τόσο στην προαγωγή της υγείας των ασθενών με ηπατίτιδα C, όσο και στην προφύλαξη και την φροντίδα τους. Σε επίπεδο νοσοκομείου, οι νοσηλευτές είναι αυτοί που πρέπει να αναγνωρίσουν τα συμπτώματα των ασθενών με ηπατίτιδα, να οργανώσουν τους στόχους της προβλεπόμενης δράσης τους, να εφαρμόσουν ποικίλες πρακτικές και να κάνουν αξιολόγηση της εφαρμογής των πρακτικών.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

### ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ

- Ντουράκης Σ. (2005). *Κλινική ηπατολογία*. Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Σαχίνη-Καρδάση Α., Πάνου Μ. (2006). *Παθολογική και χειρουργική Νοσηλευτική*. Αθήνα: Βήτα.
- Τσακρακλίδης Β. (2008). *Βασική ανατομική με κλινικό προσανατολισμό*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις ΒΗΤΑ.
- Χατζηγιάννης Σ. (2002). *Παθολογία*. Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Χατζηγιάννης Σ. (2007). *Ηπατίτιδα Β και C*. Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Χαράτση – Γιωτάκη Ε. (2014). *Σύγχρονη Εσωτερική Παθολογία*. Αθήνα: Πασχαλίδης.

### ΜΕΤΑΦΡΑΣΜΕΝΕΣ

- Classen M., Diehl N., Kochsiek K. (2009). *Εσωτερική παθολογία και Διαφορική διαγνωστική. Βασικές αρχές διαφορικής διαγνωστικής*. Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Guyton A., Hall, J. (2016). *Ιατρική Φυσιολογία*. Αθήνα: Παρισιάνου.
- LeMone P., Burke K., Bauldoff G. (2014). *Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική. Κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα του ασθενούς*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις: Λαγός Δημήτριος.
- Morton D., Peterson K., Albertine K. (2007). *Gray's Anatomy. Οδηγός ανατομής του ανθρώπινου σώματος*. Αθήνα: Πασχαλίδης.

Osborn K., Wraa C., Watson A. (2013). *Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική*. Αθήνα: Πασχαλίδης.

Tortora G., Funke B., Case C. (2009). *Εισαγωγή στη μικροβιολογία*. Αθήνα: Πασχαλίδης.

## **ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ**

Afdhal N. H. (2013). FibroScan in the Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology & hepatology*, 9(8), 533-5.

Albanis E., Friedman S. (2001). Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liv Dis*. 5:315-334.

Brown R., O’Leary G., Reddy R., et al (2016). Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver Transpl* 22:24-33.

Carrillo F., Lens E., Llop J., Pascasio J., et al (2017). Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatology* 65:1810-1822.

Conti F., Briallanti S., Buonfiglioli F., et al (2017). Safety and efficacy of direct-acting antivirals for threatment of chronic hepatitis C in a real-world population aged 65 years and older. *Viral Hepat* 24:454-463.

Cousien A., Tran V., Dhersin J. et al (2016). Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology* 63:1090-1101.

Freiman J. M., Tran T. M., Schumacher S. G., White L. F., Ongarello S., Cohn J., Easterbrook P. J., Linas B. P., Denkinge C. M. (2016). Hepatitis C Core Antigen Testing

for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of internal medicine, 165(5), 345-55.

Fontana R., Brown S., Moreno-Zamora A., et al. (2016). Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. Liver Transpl 22:226-236.

Hezode C. (2017). Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virusQ Advantages and disadvantages in high and low income regions. J Viral Hepat 24:92-101.

Innes L., McDonal G., Hayes A. et al. (2017). Mortality in hepatitis C patients who achieve a sustained viral response compared to the general population. J Hepatol: 66: 19-27.

Juza R., Pauli M. (2014). Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. Clin Anat 27:764-769.

Lynch S. M., Wu G. Y. (2016). Hepatitis C Virus: A Review of Treatment Guidelines, Cost-effectiveness, and Access to Therapy. Journal of clinical and translational hepatology, 4(4), 310-319.

Maasoumy B., Vermehren M., Welker N., et al (2016). Clinical value of on treatment HCV RNA levels during different sofosbuvir-based antiviral regimens. Journal of Hepatology 65: 898-908.

McHutchison G., Lawitz E., Shiffman M. et al (2009). Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med. 6:361(6):580-93.

Modi A., Nazario H., Trotter E., et al (2016). Safety and efficacy of simeprevir plus sofosbuvir with of without ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. Liver Transpl 22:281-286.

Moorman A. C., Drobenuic J., & Kamili S. (2017). Prevalence of false-positive hepatitis C antibody results, National Health and Nutrition Examination Study

(NHANES) 2007-2012. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology, 89, 1-4.

Morozov VA, Lagaye S. (2018). Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. World J Hepatol, 10(2): 186-212.

Porth C., Matfin G. (2009). *Pathophysiology: Concepts of altered health states*. Philadelphia: Lippincott.

Prenner S., VanWagner L., Flamm S. et al (2017). Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. J Hepatol 66:1173-1181.

Puchades Renau L, Berenguer M. (2018). Introduction to hepatitis C virus infection: Overview and history of hepatitis C virus therapies. Hemodial Int. Suppl 1:S8-S21. doi: 10.1111/hdi.12647.

Smith DB, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T et al. (2016). Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family. Journal of General Virology 97, 2894–2907 DOI 10.1099/jgv.0.000612).

Verbeeck J., Maes P., Wollants E., Van der Merwe S., Song E., Nevens F., & Van Ranst M. (2005). Use of a commercially available line probe assay for genotyping of hepatitis C virus 5a strains. Journal of clinical microbiology 43(12), 6117-9.

Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. (2015). Hepatitis C. Lancet, 385: 1124–35.

Wilkins T, Akhtar M, Gititu E, ITITU, Jalluri C, Ramirez J. (2015). Diagnosis and Management of Hepatitis C. American Family Physician 91(12), 835-842.

World Health Organization. (2014). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Available at <https://www.who.int/.../hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en...>

World Health Organization. (2018). Available at <https://www.who.int> News > Fact sheets > Detail

## ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

[www.moh.gov.gr/.../ministry/.../4865-ethniko-sxedio-drashs-gia-thn-antimetwpish-ths](http://www.moh.gov.gr/.../ministry/.../4865-ethniko-sxedio-drashs-gia-thn-antimetwpish-ths) Τελευταία προσπέλαση (9 Φεβρουαρίου 2019).

<https://www.eemh.gr/category/kateuthunthries-odhgies.aspx> Τελευταία προσπέλαση (1 Φεβρουαρίου 2019).