

SID



سرویس های ویژه



سرویس ترجمه تخصصی



کارگاه های آموزشی



بلاگ مرکز اطلاعات علمی



عضویت در خبرنامه



فیلم های آموزشی

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی



مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛ شبکه های توجه گرافی (GAN)

مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛
شبکه های توجه گرافی
(Graph Attention Networks)



آموزش استفاده از وب آو ساینس

کارگاه آنلاین آموزش استفاده از
وب آو ساینس



کارگاه آنلاین مقاله روزمره انگلیسی

رابطه بین ژنوتایپ‌های هپاتیت C با آسیب‌های کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت C

محمد رضا حق شناس^۱
فرهنگ بابامحمودی^۲
علیرضا رفیعی^۱
وحید واحدی^۳

چکیده

سابقه و هدف: ویروس هپاتیت C (HCV) Hepatitis C Virus یک عامل عمده برای ایجاد بیماری مزمن کبدی بوده که براساس تنوع در توالی ژنوم حداقل به شش ژنوتایپ اصلی طبقه‌بندی می‌شود. ژنوتایپ‌های مختلف این ویروس با شدت تغییرات بافت کبدی در بیماران هپاتیت C مثبت مرتبط می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه ژنوتایپ‌های ویروس هپاتیت C با آسیب‌های کبدی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۸۶ بیمار HCV مثبت مراجعه کننده به بخش عفونی مرکز آموزشی درمانی رازی قائمشهر در طی سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۹ انجام شد. جهت تشخیص ژنوتایپ ویروس هپاتیت C از تست Real Time PCR استفاده شد و همچنین شاخص فعالیت بافت شناختی نمونه بیوپسی (نمره Knodell) با استفاده از رنگ آمیزی محاسبه و مقادیر سرمی AST و ALT نیز اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: در نمونه‌های بیماران مورد بررسی، ژنوتایپ ۳a در ۵۸/۲ درصد و ۱a/b در ۴۱/۸ درصد وجود داشت. میانگین ALT و AST در بیماران به ترتیب $60/8 \pm 89/5$ و $103/7 \pm 79/4$ واحد در لیتر بوده است. نمرات شاخص فعالیت بافت شناختی در ۱۳/۱ درصد در محدوده پایین، در ۴۱ درصد در محدوده متوسط و در ۴۵/۹ درصد در محدوده بالا قرار داشت. میانگین نمره Knodell نیز در ژنوتایپ‌های مختلف HCV تفاوت معنی‌دار نداشته است ($p > 0/05$) ولی با میزان ALT و سرمی بیماران همبستگی مثبت معنی‌دار ($p < 0/05$) داشت.

استنتاج: یافته‌های مطالعه ما نشان داد که میان شاخص فعالیت بافت شناختی بیماران و نوع ژنوتایپ ویروس هپاتیت C ارتباط آماري معنی‌داری وجود ندارد ولی با افزایش امتیاز شاخص فعالیت بافت شناختی سطح سرمی AST و ALT بالاتر می‌رفت.

واژه‌های کلیدی: ژنوتایپ HCV، بیماری مزمن کبدی، تست‌های عملکردی کبد

مقدمه

ویروس هپاتیت C (Hepatitis C Virus: HCV) یک عامل عمده برای ایجاد بیماری مزمن کبدی بوده که به طور فزاینده‌ای به سمت سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار در حال پیشرفت می‌باشد (۲، ۱). در حال حاضر

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۴۳-۸۹ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: farhangbabamahmodi@yahoo.com

مؤلف مسئول: فرهنگ بابامحمودی - قائم شهر: بیمارستان رازی قائم شهر

۱. گروه میکروبی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. عضو کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۴/۱ تاریخ تصویب: ۹۰/۵/۳۰

داده است که ژنوتایپ ۱ بیشترین شیوع را در بین بیماران هپاتیت C مثبت دارا می باشد که میزان آن در مناطق مختلف ۵۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۲۰-۱۸) و در بین بیماران دیالیزی شایع ترین ژنوتایپ و ویروس هپاتیت C، ژنوتایپ a/b ۱ و بیماران غیر اورمیک ژنوتایپ ۳a بوده است (۲۱).

مطالعات متعدد نشان داده است که عفونت های ناشی از تایپ های متعدد HCV می تواند نتایج بالینی متفاوتی را در پی داشته باشد و برخی از تایپ ها به میزان بیشتری با سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما همراه می باشد (۸) و بین میزان افزایش فیروز و آسیب کبدی و میزان افزایش ALT رابطه مستقیم وجود دارد (۲۴-۲۲). به نظر می رسد ژنوتایپ های مختلف ویروس هپاتیت C با شدت تغییرات بافتی کبدی در بیماران هپاتیت C مثبت مرتبط می باشد (۲۷-۲۵) و تایپ های متعدد این ویروس پاسخ های متفاوتی را در برابر داروهای ضد ویروسی نشان می دهد (۲۸). لذا این مطالعه با هدف تعیین ژنوتایپ ویروس هپاتیت C و رابطه آن با تغییرات احتمالی بافت شناختی در کبد در بیماران مراجعه کننده به بخش عفونی مرکز آموزشی درمانی رازی قائمشهر انجام شد.

مواد و روش ها

نمونه برداری

این مطالعه، یک مطالعه توصیفی - مقطعی بوده و جامعه مورد مطالعه شامل بیماران HCV مثبت مراجعه کننده به بخش عفونی مرکز آموزشی درمانی رازی قائمشهر در طی سال های ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۹ بوده است. در این مطالعه نمونه گیری از ۸۶ بیمار HCV مثبت جهت تشخیص ژنوتایپ ویروس هپاتیت C و آسیب های ایجاد شده در کبد انجام شده است. از بیماران مورد نظر بیوپسی کبدی گرفته شد و سپس بافت ها پس از رنگ آمیزی با استفاده از الگوی Knodell (۲۹، ۳۰) شاخص فعالیت بافت شناختی (HAI) Histologic Activity Index هر نمونه تعیین گردید در ادامه از بیماران مورد مطالعه

عفونت ناشی از ویروس هپاتیت C یکی از مشکلات اصلی سلامت در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه، به ویژه کشورهای آسیایی محسوب می شود (۳). بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، حدود ۳ درصد از جمعیت جهان (۱۷۰ تا ۲۵۰ میلیون نفر) به ویروس هپاتیت C مبتلا هستند (۶-۴). ۸۰ درصد از بیماران HCV مثبت مبتلا به هپاتیت مزمن شده و نزدیک به ۲۰ درصد از آنان در خطر پیشرفت به سمت سیروز می باشند (۷) و سالیانه ۱/۵ تا ۴ درصد از هپاتیت مزمن به سوی هپاتوسلولار کارسینوما پیشرفت می کند (۸). شیوع ویروس هپاتیت C در کشورهای مختلف متفاوت گزارش شده است به طوری که برخی از کشورها نظیر کشورهای اسکاندیناوی و انگلیس کمترین شیوع ویروس هپاتیت C را دارند (کمتر از ۰/۱ درصد)، در کشورهای غربی و در آمریکای شمالی ۱ درصد، در کشورهای مدیترانه و آسیایی ۳ تا ۴ درصد، در بخش هایی از آفریقای مرکزی بیشتر از ۱۰ تا ۲۰ درصد در مصر و بیشترین شیوع این ویروس (۱۹ تا ۶۰ درصد) گزارش شده است (۹).

ویروس هپاتیت C یک ویروس RNA دار تک رشته ای پوشش دار و از خانواده فلاوی ویریده بوده که به عنوان عامل عمده هپاتیت ویروسی غیر A و غیر B می باشد (۱۰). تا کنون ویروس هپاتیت C را براساس تنوع در توالی ژنوم حداقل به شش ژنوتایپ اصلی و چندین زیر گروه طبقه بندی کردند (۱۱) که شیوع آن در جوامع مختلف متفاوت گزارش شده است. بررسی های متعدد نشان داده است که ژنوتایپ ۱ بیشترین شیوع را در بین بیماران هپاتیت C مثبت دارا می باشد ولی میزان شیوع آن در مناطق مختلف متفاوت گزارش شده است (۱۲، ۱۳). مطالعات نشان داده است که ژنوتایپ ۱ در استرالیا ۸۰/۴ درصد (۱۴) و در مکزیک ۷۰/۶ درصد (۱۵) در ایتالیا ۴۹ درصد (۱۶) بوده است ولی در هند ژنوتایپ ۳ با ۶۶/۶ درصد بیشترین شیوع را داشته است (۱۷). برخی از بررسی های انجام شده در برخی از مناطق ایران نشان

استریل یا RNase free water را به مرکز ستون حاوی فیلتر مخصوص اضافه و به مدت ۱ دقیقه در دمای اطاق انکوبه کرده و سپس به مدت ۱ دقیقه با دور بالا آن را سانتریفیوژ کردیم. مایع حاصله که حاوی ژنوم می باشد با استفاده از اسپکتروفتومتر مشخص کرده و در دمای 80°C جهت استفاده Real Time PCR نگهداری کردیم.

انجام تست Real Time PCR

جهت تعیین ژنوتایپ ویروس هیپاتیت C، نمونه های بیماران از کیت های مخصوص Roche از کشور آلمان و دستگاه Rotorgenes System 6000 از کشور استرالیا استفاده شد و با استفاده از پروتکل خاص و پرایمرها و پروب های اختصاصی تست Real Time PCR انجام شد. در این روش، مقدار $16\ \mu\text{l}$ از محلول میکس واکنشی (۴۰ UM Forward primer، ۲x Reaction Mix-Primer، ۴۰ UM Primer Reverse، ۱۰ UM Probe و Super Script III RT/Platinum-Taq mix) را با $4\ \mu\text{l}$ از ژن استخراج شده مخلوط می نمودیم. حجم نهایی $20\ \mu\text{l}$ را با استفاده از دستگاه Rotorgenes System 6000 و پروتکل خاص تست Real Time PCR در آزمایشگاه ویروس شناسی و آزمایشگاه مرکز آموزشی- درمانی رازی قائمشهر انجام دادیم.

یافته ها

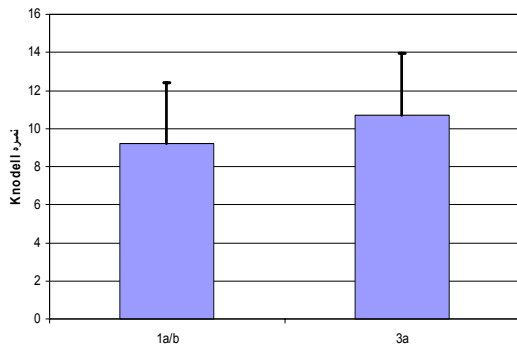
۸۶ بیمار در این مطالعه شرکت داشتند که میانگین سنی بیماران $39/3 \pm 14/3$ سال (در محدوده سنی ۱۸ تا ۷۲) بوده است. ۷۴ نفر از بیماران (۸۶ درصد) مذکر و ۱۲ نفر (۱۴ درصد) مونث بوده اند از این میان ۳۲ بیمار (۳۷/۲ درصد) مجرد و ۵۴ بیمار (۶۲/۸ درصد) متاهل بودند. از مجموع نمونه ها، ۲۰ نفر (۲۳/۲ درصد) بیکار، ۵۰ نفر (۵۸/۲ درصد) دارای شغل آزاد، ۱۰ نفر (۱۱/۶ درصد) خانه دار، ۲ نفر (۲/۳ درصد) کارمند و ۴ نفر (۴/۷ درصد) دانشجو بوده اند. در ۵۱ بیمار (۶۶/۲)

۵ ml خونگیری بعمل آمده و بلافاصله سرم بیماران پس از نمونه گیری توسط سانتریفیوژ جدا شد و نمونه های سرم تا زمان مورد آزمایش در دمای 80°C نگهداری شد. داده های خام توسط نرم افزار آماری SPSS و ضریب همبستگی Pearson و آزمون T-Test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اطلاعات افراد شامل خصوصیات سنی و جنسی، داروهای مصرفی، بیماری زمینه ای، سابقه فعالیت جنسی پرخطر و اعتیاد تزریقی و تزریق خون به همراه نتایج آخرین آزمایشات انجام شده (ALT، AST و PT)، از طریق پرونده آن ها و پرسشنامه جمع آوری شد.

استخراج RNA

جهت استخراج RNA از نمونه های سرم، از کیت تجاری RNeasy Mini Kit از شرکت Qiagen استفاده شد. در این مرحله $25\ \mu\text{l}$ پروتیناز را به تیوب های سانتریفیوژ استریل اضافه کرده و سپس $200\ \mu\text{l}$ از نمونه بیمار و هم حجم آن محلول Lysis Buffer به آن اضافه شد و به مدت ۱۵ ثانیه با ورتکس آن را مخلوط کردیم. محلول فوق در دمای 4°C به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه و سپس سانتریفیوژ شد. به محلول فوق $250\ \mu\text{l}$ الکل تا ۹۶ تا ۱۰۰ درصد اضافه کرده و سپس به مدت ۱۵ ثانیه با ورتکس آن را مخلوط کرده و محلول فوق را به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه کردیم. $675\ \mu\text{l}$ از محلول حاصله را به تیوب های Viral Spin C که حاوی فیلتر مخصوص می باشد اضافه کرده و سپس آن را دور $6800\ \text{g}$ سانتریفیوژ کردیم. ستون حاوی فیلتر مخصوص را به میکروتیوب دیگر منتقل کرده و با استفاده از محلول Wash Buffer به میزان $500\ \mu\text{l}$ و بر اساس پروتکل دو بار عمل شستشو را انجام داده و با استفاده از سانتریفیوژ، محلول داخل تیوب را دور ریخته و با استفاده از سانتریفیوژ با دور بالا آن را خشک کردیم. فیلتر مخصوص Viral Spin C را به تیوب های $1/5$ میلی لیتری موجود در کیت قرار داده و سپس به میزان $50\ \mu\text{l}$ از آب مقطر

همچنین بین نمره Knodell با مقادیر AST سرمی ($r=0/31$ و $p=0/02$) و ALT سرمی ($r=0/39$ و $p=0/015$) همبستگی مثبت معنی داری وجود داشت.



نمودار شماره ۱: میانگین و انحراف معیار نمره Knodell در بیماران مورد بررسی بر حسب نوع ژنوتیپ

بحث

تاکنون ویروس هپاتیت C را براساس تنوع درتوالی ژنوم حداقل به شش ژنوتایپ اصلی و چندین ساب ژنوتایپ طبقه‌بندی کرده‌اند که شیوع آن در کشورهای مختلف متفاوت گزارش شده است (۱۱). بررسی‌های متعدد نشان داده است که عفونت‌های ناشی از تایپ‌های متعدد HCV می‌تواند نتایج بالینی متفاوتی را در پی داشته باشد و برخی از تایپ‌ها به میزان بیشتری با سیروز کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار همراه می‌باشد (۸). در این مطالعه از ۸۶ بیمار HCV مثبت، ژنوتایپ‌های ۳a فراوانی ۵۸/۲ درصد و 1a/b فراوانی ۴۱/۸ درصد داشت. در مطالعه انجام شده توسط حسینی مقدم (۳۱) بر روی بیماران دیالیزی و Verma و همکاران آن‌ها (۳۲) بر روی بیماران HCV مثبت، مشابه مطالعه ما شایعترین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C در بیماران ژنوتیپ ۳a بوده است. درحالی که در بررسی صمیمی‌راد و همکاران (۳۳) در ایران، ژنوتیپ 1a/b را غالب دانسته‌اند. همچنین در بررسی مخلوق و همکاران (۲۱) در بین بیماران دیالیزی شایعترین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C، ژنوتیپ 1a/b و ژنوتیپ ۳a بوده است. حجازی و همکاران (۳۴) در

درصد) سابقه سوء استفاده از مواد مخدر تزریقی وجود داشت، ۸ بیمار (۱۰/۴ درصد) سابقه ترانسفوزیون خونی داشتند، ۴ بیمار (۵/۲ درصد) تحت دیالیز قرار گرفته بودند، ۵ بیمار (۶/۵ درصد) سابقه جراحی را ذکر می‌کردند، ۱ بیمار (۱/۳ درصد) پیوند کلیه انجام داده بود، ۲ بیمار (۲/۳ درصد) خالکوبی بر روی بدن داشتند، ۱ بیمار (۱/۳ درصد) دارای همسر هپاتیت C مثبت بوده است، یک بیمار سابقه مراجعات مکرر به دندانپزشکی داشته و یک بیمار هم سابقه هپاتیت C در خانواده را ذکر می‌کرد. همچنین ۳ بیمار (۳/۹ درصد) به سیروز کبدی مبتلا بوده‌اند. ۷۶ بیمار (۷۷/۴ درصد) تنها به ویروس هپاتیت C مبتلا بودند. ۶ بیمار (۷ درصد) علاوه بر HCV، با ویروس HIV هم آلوده بوده‌اند، ۳ بیمار (۳/۵ درصد) علاوه بر هپاتیت C، HBS Ag مثبت بودند و یک بیمار (۱/۲ درصد) علاوه بر هپاتیت C، با ویروس‌های هپاتیت B و HIV نیز به طور همزمان آلودگی داشت. در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ‌های ویروس هپاتیت C در نمونه‌های بیماران مورد بررسی، ژنوتیپ‌های ۳a (۵۸/۲ درصد) و 1a/b (۴۱/۸ درصد) بود.

میانگین AST بیماران $60/8 \pm 89/5$ واحد در لیتر (در محدوده ۱۲ تا ۵۶۰) و میانگین ALT $79/4 \pm 103/7$ واحد در لیتر (در محدوده ۱۱ تا ۹۷۰) بوده است. ضمن این که میانگین PT برابر با $1/6 \pm 13/2$ ثانیه برآورد شد (در محدوده ۱۱/۸ تا ۱۹). نمرات شاخص فعالیت بافت‌شناختی (HAI) در ۸ بیمار (۱۳/۱ درصد) در محدوده پایین (بین ۱ تا ۵)، در ۲۵ بیمار (۴۱ درصد) در محدوده متوسط (بین ۶ تا ۱۰) و در ۲۸ بیمار (۴۵/۹ درصد) در محدوده بالا (بین ۱۱ تا ۲۲) قرار داشت. میانگین نمرات Knodell بیماران $4/1 \pm 10/4$ (در محدوده ۴ تا ۲۰) بود. میانگین نمره Knodell نیز در ژنوتیپ‌های مختلف HCV متفاوت بود. به این صورت که امتیاز بیشتر، از آن ژنوتیپ ۳a بود و ژنوتیپ 1a/b در رتبه بعدی قرار داشت. البته در بررسی آماری صورت گرفته تفاوت موجود معنی‌دار نبود ($p=0/7$) (نمودار شماره ۱).

عوامل خطر در این مطالعه برای ابتلا به هپاتیت C به ترتیب سابقه جراحی، ترانسفوزیون خون و اعتیاد تزریقی بوده است که با مطالعه ما تفاوت دارد (۳۶). در مطالعات دیگری نیز برتری جنسیتی مذکر به مونث در ابتلا به هپاتیت C مشاهده و اثبات شده است (۳۷)، در مطالعه‌ای که Akkaya و همکاران در ترکیه بر روی ۳۶ بیمار مبتلا به HCV انجام دادند میانگین سنی بیماران حدود ۴۷/۹ سال بود و اکثریت بیماران دارای جنسیت مونث بودند (۳۵).

مطالعات نشان داده است که عفونت‌های ناشی از تایپ‌های متعدد هپاتیت C می‌تواند نتایج بالینی متفاوتی را در پی داشته باشد و برخی از تایپ‌ها به میزان بیشتری با سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما همراه می‌باشد (۸) و بین میزان افزایش فیروز و آسیب کبدی و میزان افزایش ALT رابطه مستقیم وجود دارد (۲۴-۲۲) و همچنین ژنوتایپ‌های مختلف ویروس هپاتیت C با شدت تغییرات بافتی کبدی در بیماران هپاتیت C مثبت مرتبط می‌باشد (۲۷-۲۵). لذا با توجه به گستردگی جغرافیایی زیاد کشور ایران و تأثیر کشورهای همسایه بر فراوانی ژنوتایپ‌های مختلف HCV در مناطق مجاور، به نظر می‌رسد که این ژنوتایپ‌ها در مناطق مختلف ایران با هم تفاوت‌هایی داشته باشند. همچنین مهمترین عامل مسبب این تفاوت ژنوتیپی در بیماران عوامل متعددی نظیر تزریق خون مکرر و یا درمان در بیماران می‌تواند باشد که نیازمند مطالعات بیشتر جهت اثبات یا رد این مطلب می‌باشد.

سپاسگزاری

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران بخاطر حمایت مالی و کلیه همکاران و پرسنل زحمتکش بخش عفونی بیمارستان رازی قائمشهر تشکر می‌گردد. این مقاله حاصل پایان‌نامه پزشکی عمومی آقای وحید واحدی بوده است.

مطالعه ای که در تبریز بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت C انجام داده‌اند، مشاهده کردند که شایعترین ژنوتیپ ۱a (۷۱/۴ درصد) و ۱b (۱۴/۲ درصد) و ۲a (۷/۱ درصد) بود که در مقایسه با مطالعه حاضر، متفاوت بوده است.

میانگین AST و ALT در مطالعه ما ۸۹/۵ و ۱۰۳/۷ واحد در لیتر بوده و میانگین نمرات شاخص فعالیت بافت‌شناختی در بیماران ما حدود ۱۰/۴ بود و بیشتر بیماران در محدوده نمرات بالا (۱۱ تا ۲۲) قرار داشتند. یافته‌های ما حاکی از آن بود که میان شاخص فعالیت بافت‌شناختی بیماران و نوع ژنوتیپ ویروس هپاتیت C ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشته است. در مطالعات گذشته نیز نشان داده شده که برخی زیرگونه‌ها به میزان بیشتری با بیماری کبدی پیشرفته و کارسینوم هپاتوسلولار همراهی داشته‌اند (۱۰). همچنین میانگین نمرات شاخص فعالیت بافت‌شناختی با میزان AST و ALT سرمی بیماران ارتباط آماری واضحی داشت به طوری که با افزایش امتیاز سطح سرمی این شاخص‌ها نیز بالاتر می‌رفت، که نشان‌دهنده فعال بودن بیماری است. در مطالعه Akkaya و همکاران نیز رابطه مشخصی بین سطوح ALT با میزان آسیب کبدی براساس امتیاز HAI وجود داشت (۳۵) و از سوی دیگر محققین دریافتند بین سطوح ALT و شاخص فعالیت بافت‌شناختی کبدی بیماران رابطه مستقیمی وجود داشته است و بیشترین موارد فیروز در بیماران با ALT بالا دیده شد.

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که اکثریت بیماران در محدوده سنی حدود ۴۰ سال قرار داشتند و همچنین اکثریت آن‌ها مذکر بوده‌اند (نسبت مذکر به مونث ۶ به ۱) همان‌طور که اشاره شد بیشترین سوابق مربوط به عفونت، سابقه استفاده از مواد مخدر تزریقی و پس از آن تزریق خون، جراحی و دیالیز بوده است. در مطالعه Abraham و همکاران که بر روی ۹۶ بیمار مبتلا به هپاتیت C در هند صورت گرفت، میانگین سنی بیماران ۴۵/۸ سال بوده و نسبت مذکر به مونث ۲ به ۱ برآورد شد. بیشترین

References

1. Zein NN, Persing DH. Hepatitis C genotypes: current trends and future implications. *Mayo Clin Proc* 1996; 71(5): 458-462.
2. Chen YD, Liu MY, Yu WL, Li JQ, Peng M, Dai Q, et al. Hepatitis C virus infection and genotypes in China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1(2): 194-201.
3. Ding X, Gu H, Zhong ZH, Zilong X, Tran HT, Iwaki Y, et al. Molecular epidemiology of hepatitis viruses and genotypic distribution of hepatitis B and C viruses in Harbin, China. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56(1): 19-22.
4. Ramia S, Eid-Fares J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Middle East. *Int J Infect Dis* 2006; 10(4): 272-277.
5. Sarbah SA, Younossi ZM. Hepatitis C: an update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(2): 125-143.
6. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 41-52.
7. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995; 15(1): 5-14.
8. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The obsvirc, Metavir, clinical, and dosvirc groups. *Lancet* 1997; 349(9055): 825-832.
9. Wong T, Lee SS. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ* 2006; 174(5): 649-659.
10. Gully PR, Tepper ML. Hepatitis C. [Article in English, French] *CMAJ* 1997; 156(10): 1427-1430.
11. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15(1): 41-63.
12. Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, Reddy KR, Tominaga T, Persing DH. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125(8): 634-639.
13. Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Bréchet C. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 122(3): 161-168.
14. Maieron A, Metz-Gercek S, Hackl F, Luger C, Ziachehabi A, Strauss R, et al. Chronic hepatitis C in Austria, 1992-2006: genotype distribution and demographic factors. *Euro Surveill* 2010; 15(8): 19492.
15. Dehesa-Violante M, Bosques-Padilla F, Kershenobich-Stalnikowitz D, Mexican Study Group of Pagasys. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Mexican patients. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72(4): 344-348.
16. Cenci M, De Soccio G, Recchia O. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotypes in central Italy. *Anticancer Res* 2003; 23(6D): 5129-5132.
17. Singh S, Malhotra V, Sarin SK. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in India. *Indian J Med Res* 2004; 119(4): 145-148.
18. Farshadpour F, Makvandi M, Samarbafzdeh AR, Jalalifar MA. Determination of Hepatitis C Virus genotypes among blood donors in Ahvaz, Iran. *Indian J Med Microbiol* 2010; 28(1): 54-56.
19. Samimi-Rad K, Shahbaz B. Hepatitis C virus genotypes among patients with thalassemia and inherited bleeding disorders in Markazi province, Iran. *Haemophilia* 2007; 13(2): 156-163.

20. Ahmadi Pour MH, Sabahi F, Alavian SM. Determination of HCV Genotypes, in Iran by PCR-RFLP. *Iran J Publ Health* 2006; 35(4): 54-61.
21. Makhloogh A, Aezinia N, Haghshenas MR, Tirgar-fakheri H, Maleki I, Taghvaei T, et al. Comparison of Hepatitis C Virus Genotypes in Hemodialysis and Nonuremic Patients. *Armaghane-danesh* 2010; 15(3): 283-292 (Persian).
22. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(8): 1250-1257.
23. Anand BS, Velez M. Assessment of correlation between serum titers of hepatitis C virus and severity of liver disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10(16): 2409-2411.
24. Altiparmak E, Saritac U, Altintac E, Tureyen A, Oguz D, Sahin T. Relationship between histological damage, viral load and serum transaminase levels in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* 2001; 12(3): 185-188.
25. Saracco G, Sostegni R, Ghisetti V, Rocca G, Gariti G, Ardreoni M, et al. Hepatitis C virus genotypes in a non-cirrhotic Italian population with chronic hepatitis C: correlation with clinical, virological and histological parameters. Results of a prospective multicentre study. *J Viral Hepatitis* 2000; 7(2): 124-129.
26. Mahaney K, Tedeschi V, Maertens C, Di Bisceglie AM, Vergalla J, Hoofnagle JH, et al. Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients. *Hepatology* 1994; 20(6): 1405-1411.
27. Lau JY, Mizokami M, Kolberg JA, Davis GL, Prescott LE, Ohno T, et al. Application of six hepatitis C virus genotyping systems to sera from chronic hepatitis C patients in the United States. *J Infect Dis* 1995; 171(2): 281-289.
28. Verbeeck J, Maes P, Wollants E, Van der Merwe S, Song E, Nevens F, et al. Use of a commercially available line probe assay for genotyping of hepatitis C virus 5a strains. *J Clin Microbiol* 2005; 43(12): 6117-6119.
29. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1): 57S-61S.
30. Akhund AA, Shaikh KR, Naqvi SQH, Kamal M. HCV Genotype in correlation to histopathological grading and staging in interior Sindh. *Gomal J Med Sci* 2008; 6(2): 93-97.
31. Hosseini-Moghaddam SM, Keyvani H, Kasiri H, Kazemeyni SM, Basiri A, Aghel N, Alavian SM. Distribution of hepatitis C virus genotypes among hemodialysis patients in Tehran--a multicenter study. *J Med Virol* 2006; 78(5): 569-573.
32. Verma V, Chakravarti A, Kar P. Genotypic characterization of hepatitis C virus and its significance in patients with chronic liver disease from Northern India. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61(4): 408-414.
33. Samimi-rad K, Hosseini M, Shahbaz B. Hepatitis C virus infection and hcv genotypes of hemodialysis patients. *Iran J Pub Health* 2008; 37(3): 146-152.
34. Hejazi MS, Ghotaslou R, Farshdoosty Hagh M, Mohammadzadeh Sadigh Y. Genotyping of Hepatitis C Virus in Northwest of Iran. *Biotechnology* 2007; 6(3): 302-308.
35. Akkaya O, Kiyici M, Yilmaz T, Ulukaye E, Yerci O. Clinical significance of activity of ALT enzyme in patients with hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2007; 13(41): 5481-5485.

36. Abraham R, Ramakrishna B, Balekuduru A, Daniel HD, Abraham P, Eapen CE, et al. Clinicopathological features and genotype distribution in patients with hepatitis C virus chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28(2): 53-58.
37. Lee YS, Yoon SK, Chung ES, Bae SH, Choe JY, Hn JY, et al. The relationship of histological activity to serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in chronic hepatitis C. *J Korean Med Sci* 2001; 16(5): 585-591.

Archive of SID

SID



سرویس های
ویژه



سرویس ترجمه
تخصصی



کارگاه های
آموزشی



بلاگ
مرکز اطلاعات علمی



عضویت در
خبرنامه



فیلم های
آموزشی

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی



مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛
شبکه های توجه گرافی
(Graph Attention Networks)



کارگاه آنلاین آموزش استفاده از
وب آوساینس



کارگاه آنلاین مقاله روزمره انگلیسی