

HEPATITIS C

HEPATITIS C

Lačević Nadir, Vanis Nenad, Bratović Ismet
Klinika za gastroenterohepatologiju, KCU Sarajevo
Medicinski `urnal 1998; 4(2):126-132

SAŽETAK: Infekcija sa virusom hepatitisa C je učestala, klinički obično "tiha" i skoro uvijek kronična, a može voditi ka cirozi i hepatocelularnom karcinomu. Očekuje se da će mortalitet vezan za hepatitis C dramatično porasti u skoroj budućnosti. Veliki broj slučajeva infekcije ostaje asimptomatičan i nedijagnosticiran radi neprepoznavanja od strane pacijenta i liječnika. Kod svih individua sa skorim ili sadašnjim rizikom za infekciju trebalo bi provesti skrining testove, uključujući i sve ljude koji su prije 1992 godine (za BiH 1995 godine) primili transfuzije krvi. Interferon je jedina učinkovita terapija, ali iščezavanje virusa je prolongirano samo u 10-15% slučajeva. Kombinacija Interferona i oralnog Ribavirina može postići odlo`eni odgovor.

Ključne riječi: Hepatitis C

Pregledni članak

ABSTRACT: Hepatitis C virus infection is common, often silent, and almost always chronic and can lead to cirrhosis and hepatocellular cancer. Deaths related to chronic hepatitis C are expected to increase dramatically in the near future. Many cases of infection are asymptomatic and are undiagnosed because of a lack of recognition by patients and physicians. All patients currently or previously at risk of infection should undergo screening, including those who received blood transfusions before 1992 (for BIH till 1995). Interferon is the only effective therapy, but disappearance of virus is sustained in only 10 to 15% of patients. The combination of interferon and oral ribavirin therapy may increase the sustained response rate.

Key word: Hepatitis C

Review article

HISTORIJAT

Već više decenija je poznato da veliki broj oboljenja hepatitisa, posebno onih prenesenih krvlju, nisu izazvani hepatotropnim virusima A i B, u to vrijeme jedinim poznatim. Od 1975 godine skupina nepoznatih uzročnika hepatitisa označava se kao

"non-A non-B hepatitis". 1989 godine kloniran je virusni genom jednog od uzročnika non-A non-B hepatitisa i nazvan "hepatitis C virus" (HCV). (4, 29)

TAKSONOMIJA I NOMENKLATURA VIRUSA

Hepatitis C virus dijeli slične virološke i genetske osobnosti kao i Flaviviridae. Njegov genom je organiziran slično kao flavivirus i pestivirus i ima sličan sekvencijelni identitet kao ovi virusi, posebno pestivirusi. (3, 7)

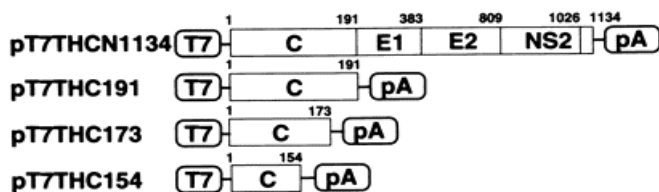
OSOBNOSTI VIRIONA I GENOMA

osobnosti viriona

Hepatitis C je virus sa sferičnom ovojnicom, približno 50 nm promjera. Njegov densitet kod plutanja u sukrozi je samo 1.06 g/cm³, ali je najveći dio virusa kod kronično inficiranih individua vezan za antitijela koja povisuju denzitet na oko 1.17 g/cm³. (21, 29, 31)

osobnosti genoma

Genom HCV je jednostruka linearna RNA pozitivne orijentacije. Nesegmentirana je. 5' nekodirajući region (NC) sačinjen je od približno 340 nukleotida u kojima je sadržano unutarnje mjesto ulaska u ribosom (internal ribosomal entry site – IRES). Odmah potom slijedi veliki fragment open reading frame (ORF), sa oko 9000 nukleotida koji kodira veliki polipeptidni prekursor od približno 3000 aminokiselina, a koje se u toku translacije ili posttranslatorski cijepaju na odvojene proteine pod utjecajem kombinacije proteaza virusa i domaćina. (6, 7) Kapsidni protein, dva uvijena proteina (E1 i E2), te mali protein nepoznate funkcije P 7 kodirani su u regiji ORF. Barem 6 nestrukturelnih proteina: proteaza, helikaza, RNA polimerazni enzimi, te regulatorni peptidi nalaze se u 3' dijelu ORF-a. Konačno, 3' NC regiju sačinjava približno 50 nukleotida, polipirimidinski dio i visoko stabilna terminalna sekvenca od oko 100 nukleotida. (23)



Slika 1. Struktura genoma virusa hepatitisa C: kodirajuća regija poliproteina je predstavljena otvorenim ramom (ORF), a potom slijede C (kor), E1 i E2 geni te NS2 nestrukturelni protein. Gen je kloniran pod kontrolom promotora T7. (8)

GENETIČKA HETEROGENOST : tipovi, subtipovi i kvazispecijesi

HCV genom je visoko heterogen. Najstalnija regija genoma je dio 5' NC regije i terminalna 3' NC regija. Najstalniji region u ORF je kapsidni gen. Nasuprot tomu, najheterogeniji dio genoma su geni koji kodiraju proteine omotača. 5' kraj E2 gena je najheterogenija regija uopće, stoga je nazvana "prva hipervarijabilna regija" (HVR1). Nekoliko sojeva ima drugu hipervarijabilnu regiju na mjestu 3' HRV1. HRV1 je sačinjena od približno 90 nukleotida (30 amino kiselina), i za nju se vjeruje da je glavni neutralizirajući epitop na HCV: njena heterogenost se čini kao rezultat selektivnog učinka humoralnog imunog sustava domaćina. (2, 7, 13)

Na osnovi svoje genetske heterogenosti, HCV sojevi mogu biti diferencirani u glavne skupine nazvane tipovi ili genotipovi (ranije klasificirane kao zasebni specijesi) virusa. Unutar tipova, izolirani HCV su grupirani u brojne subtipove. Konačno, pojedinačne izolirane viruse sačinjavaju heterogene populacije viralnih genoma koje čine "kvazispecijesi" ili "rojevi", usko srodnih ali različitih virusa. Neki genotipovi HCV izgleda da su geografski ograničeni; drugi imaju širu distribuciju po svijetu. Ekstenzivne genetičke analize HCV pokazale su hijerarhijsku klasifikaciju izoliranih virusa u tipove, subtipove te izolate na neki način vještačkom te da zapravo virusi egzistiraju kao kontinuum genetske rasutosti. (7, 13)

Kategorija	Identičnost sekvenci (%)
Tip (Species)	66-69
Subtip	77-80
Izolat	91-95
Kvazispecies	> 98

Tabela 1. Genetička varijabilnost virusa hepatitisa C (7)

IMUNITET I REZISTENCA NA INFEKCIJU

Posljedica genetske rasutosti HCV je sposobnost izbjegavanja imunološkog odgovora domaćina što vodi u visok stupanj (više od 80%) kroničnih infekcija, te nedostatak imuniteta na reinfekciju kod ponovljeno eksponiranih individua. I kronicitet i nedostatak solidnog imuniteta rezultiraju iz brzine kojom manja populacija kvazispecijesa varira u sekvencama, posebno HRV1. Podaci koji podupiru ovu tvrdnju dolaze iz pokusa sa čimpanzama koji razvijaju ponovljene infekcije nakon 4 sekvencijelne inokulacije virusa, te iz promatranja prirodnih reinfekcija talasemične djece koja su primala ponovljene transfuzije krvi. (6,10)

Pokušaji neutraliziranja HCV in vitro pokazali su da pacijenti u odgovoru na HCV infekciju produciraju neutralizirajuća protutijela sa niskim titrom, a visokom specifičnošću za individualne varijante HCV unutar kvazispecijesa kojim su inficirani. (8)

EPIDEMIOLOGIJA HEPATITISA C

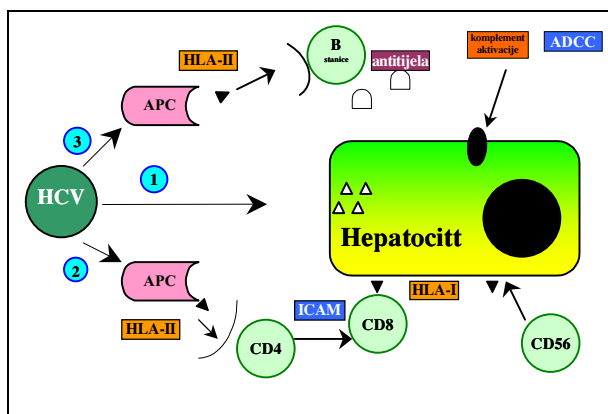
U USA se danas godišnje inficira oko 35.000 ljudi za razliku od 180.000 prije 5 godina. Oko 3,9 miliona Amerikanaca je danas inficirano sa HCV, a oko 10.000 godišnje umre kao rezultat kroničnog oboljenja jetre zbog HCV infekcije. HCV infekcija aficira osobe svih životnih dobi, ali najteži slučajevi hepatitisa C i najveća seroprevalenca HCV infekcije je nađena kod mlade populacije. Veća stopa prevalence i incidence zabilježena je kod etničkih skupina nebijelaca, kao i kod osoba sa nižim socio-ekonomskim statusom. (9)

Virus se širi direktno kontaktom putem krvi ili genitalnih izlučevina inficirane osobe. Može se prenijeti sa korištenim iglama za intravenoznu upotrebu (zdravstveni radnici, narkomani), te putem krvnih transfuzija i transplantiranih organa, naročito osobe koje su to uradile prije 1990 godine. (11) Inficirana majka može prenijeti virus na bebu, ali se to rijetko događa. Rizik seksualne transmisije je predmet današnjih multicentričkih studija. Visoko rizični pacijenti su oni na dijaliznom tretmanu i osobe koje žive u zajednici sa osobama već inficiranim C virusom.

Hepatitis C se ne širi kihanjem, kašljanjem, rukovanjem, putem pribora za jelo ili čaše inficirane osobe, niti se širi hranom i vodom. (14)

PATOGENEZA

Zanimljiv i ponekada zbunjujući nalaz kod bolesnika sa kroničnim C hepatitisom je nalaz autoprotutijela. Rijetko, bolesnici sa autoimunim hepatitisom i hiperglobulinemijom imaju lažno pozitivne enzimске imunoeseje na anti-HCV. Sa druge strane jedan broj bolesnika sa kroničnim hepatitisom C koji se može serološki potvrditi, ima cirkulirajuća antitijela na jetrene i bubrežne mikrosome (anti-LKM). (3)



Slika 2. Mogući patogenetski mehanizmi hepatocelularnog oštećenja u kroničnoj HCV infekciji

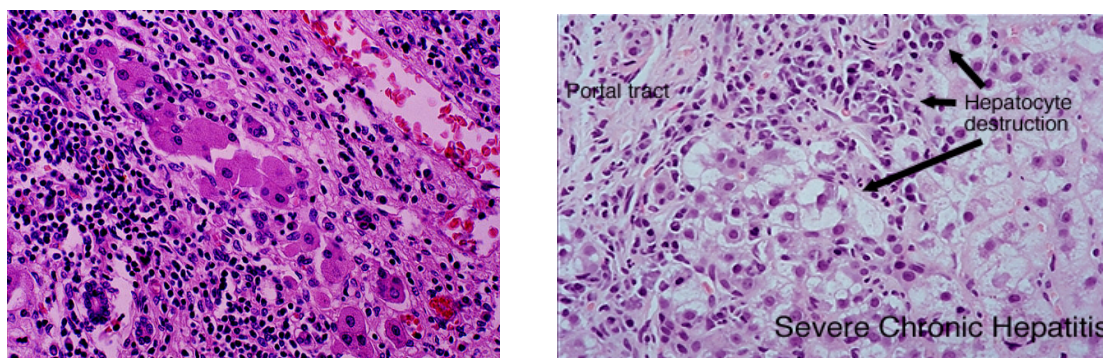
1. direktna citopatogenost
2. imunološki prenesen odgovor
3. autoimuni mehanizam (34)

ICAM - molekule intercelularne adhezije
ADCC- stanična citotoksičnost ovisna o antitijelima

APC - stanice koje prezentiraju antigen

Nalaz ovih antitijela kod nekih bolesnika sa kroničnim hepatitisom C sugerira da bi autoimunost mogla igrati ulogu u patogenezi ove bolesti. (3)

Kronični hepatitis C se općenito uzevši klasificira na osnovi histološke slike sa nekoliko glavnih histoloških formi : kronični perzistentni, kronični lobularni, kronični aktivni, ciroza.



Slika 3. Mikrofotografije patološko histoloških promjena jetre u kroničnom hepatitisu C, Hepatitis foundation, Internet, 1998.

KLINIČKA SLIKA VIRUSNOG HEPATITISA C

Inkubacioni period je 1 do 5 mjeseci (prosječno 45 do 60 dana). Većina pacijenata nema manifestnu sliku akutnog virusnog hepatitisa C. Pacijenti sa prisutnom kliničkom slikom, koja se ne može razlikovati od slike hepatitisa A ili B niti u jedne individue, imaju oskudnu simptomatologiju: groznica, anergija, mučnina, povraćanje, abdominalni diskomfort i `uticu (ikterične sklere, ko`u i taman urin). Tendencija za perzistiranjem abnormalne razine aminotferaza je najočitija osobenost hepatitisa C. 50-70% pacijenata (kod HBV infekcije manje od 10%) će razviti kronični, long-term hepatitis C i kao njegovu posljedicu jetrenu cirozu sa komplikacijama. (4). Tijekom bolesti, kod pacijenata postoji značajna fluktuacija u razini serumskih amninotferaza sa periodima u kojima je razina enzima povišena, a koji se izmjenjuju sa periodima referentnih ili skoro referentnih razina enzima.

DIJAGNOSTIČKI TESTOVI HEPATITISA C

Dijagnostika hepatitisa C podrazumijeva dijagnozu samog virusa hepatitisa C i ustanovljavanje te`ine oboljenja jetre. Uz ovo, potrebno je razmatrati i pogodnost pacijenata za eventualni tretman. U današnje vrijeme, ELISA test druge generacije (EIA-2) za detekciju protutijela na HCV (anti HCV) je najpraktičniji kao screening test za infekciju hepatitisom C. Dijagnoza se mo`e potvrditi rekombinantnim imunoblot esejom (RIBA) ili testom HCV RNA. RIBA je specifičniji test u odnosu na EIA-2. Kvalitativna i kvantitativna polimerizirana lančana reakcija putem reverzne transkriptaze (RT-PCR) za HCV RNA je potpuni test koji potvrđuje HCV infekciju i daje kvantifikaciju prisustva HCV RNA u serumu pacijenta. Jetrena biopsija je još uvijek najbolja metoda kojom se ustanovi te`ina jetrenog oboljenja. (14, 15, 19)

HEPATITIS C I HEPATOCELULARNI KARCINOM (HCC)

Infekcija virusom hepatitisa C je veliki riziko faktor za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Dokazi veze HCV sa HCC su sljedeći:

- ◆ Veliki broj pacijenata oboljelih od hepatocelularnog karcinoma ima Anti HCV ili HCV RNA detektabilnu u serumu. Ovo je naročito prisutno u ju`noj Europi i Japanu gdje 50 – 75% pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom ima dokazanu infekciju sa HCV.
- ◆ Kod pacijenata sa kroničnom HCV infekcijom mo`e se pratiti progresija od srednje teških formi hepatitisa do ciroze i eventualno hepatocelularnog karcinoma. Ova progresija nekada traje decenijama. (1, 29)

Precizan mehanizam kojim HCV uzrokuje hepatocelularni karcinom nije poznat. Za razliku od hepatitisa B (HBV), HCV nije DNA virus i ne integrira se u genom hepatocita. Više je vjerojatno da se hepatocelularni karcinom pojavljuje na terenu upalnih i regenerativnih procesa vezanih za kronični hepatitis. Najveći broj, ali ne svi slučajevi HCV vezanog hepatocelularnog karcinoma koji se javljaju u prisutnosti ciroze sugeriraju da je osnovna bolest *per se* riziko faktor za hepatocelularni karcinom radije nego HCV infekcija.

Faktori domaćina za koje se ukazuje da povećavaju rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma jesu dob, muški spol, u`ivanje alkohola, ranije infekcija virusom B hepatitisa kao i te`ina osnovne bolesti. Genotip virusa mo`e biti od značaja, iako prvi podaci o tome da infekcija sa genotipom 1b češće vodi u razvoj hepatocelularnog karcinoma još nisu potvrđeni u velikim studijama. (4) Poznato je da oko 20% pacijenata sa kroničnom HCV infekcijom razvije histološki dokazanu cirozu tijekom 10 godina. 3 – 4% godišnje razvije hepatocelularni karcinom, barem za 4 – 5

godina praćenja. U Sjedinjenim Dr`avama hepatocelularni karcinom je opisan nakon samo 5 godina od infekcije sa HCV. (2)

TERAPIJA HEPATITISA C

Različite antivirusne i imunološki aktivne supstance korišćene su u tretmanu kroničnog hepatitisa C. Tretman glukokortikoidima nije se pokazao korisnim, dok je terapija sa Interferonom alfa učinkovita za pacijente sa kroničnim hepatitisom C mada ograničeno (samo 20% do 40% pacijenata ima prolongiranu korist od ovakve terapije).

Zvanično odobrena preporuka o dozi 3-5 miliona jedinica kao subkutana injekcija tri puta tjedno tijekom 6 mjeseci (24 tjedna). Ovaj re`im je vezan za mogućnost biokemijskog odgovora (povratak razine ALT na referentnu ili 50 procentna redukcija razine ALT do 1.5 puta više od referentne) u oko 50% bolesnika. (22)

Razine HCV RNA padaju u tandemu sa razinama ALT tijekom terapije interferonom, ali gubitak detektibilnog HCV RNA ne isključuje relaps. Zapravo, niti jedan klinički ili laboratorijski pokazatelj kroničnog hepatitisa C nije nadjen kao predisponirajući za terapiju interferonom.

Uz ovo, pokazano je histološko poboljšanje u periportalnoj i lobularnoj inflamaciji primarno u bolesnika koji su pokazali i biokemijski odgovor, ali i kod bolesnika koji nisu pokazali biokemijski odgovor. (1)

Više pacijenata sa kroničnim C hepatitisom ima odlo`eni virološki odgovor na terapiju sa Interferonom alfa 2b i ribavirinom u odnosu na pacijente tretirane samo Interferonom alfa 2b. Danas se smatra da kombinirani tretman sa Interferonom alfa 2b i ribavirinom treba primijeniti kod pacijenata sa višom razinom HCV RNA u serumu. (5)

Pacijenti sa uznapredovalim komplikacijama kronične jetrene bolesti su kandidati za transplantacije jetre. Reinfekcija sa virusom hepatitisa C u ovim slučajevima je česta, ali je prosječno pre`ivljavanje dobro. Ipak je još uvijek nepoznat dugoročni ishod pre`ivljavanja pacijenata i transplantata, a potrebno je razvijati metode za prevenciju i tretman HCV reinfekcije nakon transplantacije

Postoje mišljenja da progresija u hepatocelularni karcinom mo`e biti zaustavljena ili usporena tretmanom osnovne bolesti – hepatitisa C. Najnovije studije iz Japana sugeriraju da pacijenti sa cirozom kao posljedicom kronične HCV infekcije imaju signifikantno ni`i rizik od hepatocelularnog karcinoma ukoliko su tretirani sa alfa interferonom u odnosu na netretirane pacijente. Ovo smanjenje rizika evidentirano je i za pacijente koji su dobro odgovorili na terapiju interferonom, ali i za pacijente koji nisu povoljno odgovorili. Ovi podaci trebaju biti potvrđeni u Europi kao i u Sjedinjenim Dr`avama.

Oblici parcijalne ili totalne hepatektomije, kao i transplantacija jetre ostaju kao mogućnost liječenja hepatocelularnog karcinoma kao i uznapredovale ciroze jetre.

PREVENCIJA

Pacijente oboljele od kroničnog hepatitisa C trebalo bi vakcinisati protiv hepatitisa A radi prevencije razvoja teških oblika superinfekcije ovim virusom. Zapravo postoji signifikantan rizik od pojave fulminantnog hepatitisa i smrti kao posljedice superinfekcije virusom hepatitisa A.

Bit problema razvijanja vakcine za hepatitis C je u tome da se sekvencijelno specifična neutralizacija virusa lokalizira na jedan ili više epitopa hipervarijabilne regije njegovog genoma (HVR1). Stoga će vjerojatno biti teško razviti široku zaštitnu vakcinu za HCV. (25, 26) Do sada su radjeni pokušaji vakcinacije čimpanzi rekombinantnim antigenom HCV omotača, ali sa vrlo ograničenim rezultatima.

Usprkos pesimizmu, postoji razlog da se nadamo da hepatitis C može biti preveniran imunoprofilaksom. Postoje observacije koje govore da sakupljena plazma više seropozitivnih davalaca sadrži mješavinu antitijela na HCV sposobnu da neutralizira različite HCV sojeve nadjene u prirodi. Ukoliko su takvi neutralizirajući epitopi virusa hepatitisa C konačni u svojoj divergenciji, te ukoliko je moguće mapirati ove genetske divergencije, ipak bi bilo moguće načiniti polivalentnu vakcinu koja bi štitila od većine ili od svih varijanti virusa. (32, 33)

ZAKLJUČAK

Bez obzira na epidemiologiju akvizicije HCV infekcije, kronicitet prati akutni hepatitis C u oko 50% bolesnika. Štoviše, kod bolesnika sa hepatitisom vezanim za transfuziju praćenih 10 godina, progresija u cirozu je registrirana u 20% bolesnika. Čak i u grupama dobro kompenziranih pacijenata sa kroničnim hepatitisom C (bez komplikacija kronične jetrene bolesti i sa normalnom sintetskom funkcijom jetre), prevalenca ciroze može biti i do 50%. (2) Veliki broj oboljelih od hepatitisa C je ustanovljen među asimptomatskim bolesnicima koji nisu imali povijest akutnog hepatitisa C kao npr. u ispitivanjima davalaca krvi ili kao rezultat rutinskih testova krvi.

Vrijednost terapije Interferonom u indukciji prolongirane remisije bolesti moguće je poboljšati na 3 načina:

- ❖ produženjem terapije za 6 - 12 mjeseci da bi se reducirali relapsi;
- ❖ kombiniranjem Interferona sa Ribavirinom da bi se reducirao broj izostanaka ranog odgovora na terapiju kao i relapsi bolesti nakon okončane terapije Interferonom;
- ❖ uvodjenje terapije visokim dozama Interferona.

Rad na prevenciji infekcije putem vakcinacije ili davanjem imunoglobulina ote`ava činjenica da virus hepatitisa C pokazuje osobinu genetske rasutosti, sa velikim varijacijama u subtipovima i izolatima virusa.

LITERATURA

1. Gross JB. , Clinician's guide to hepatitis C. Mayo Clin Proc 1998 Apr;73(4):355-360
2. NIH Consens Statement : Management of hepatitis C.1997 Mar 24;15(3):1-41
3. Isselbacher J.K. et al., *Harrisons Principles of Internal Medicine*. Edition XIII, McGraw - Hill, 1994.
4. Gittnick G. et al. *Diseases of The Liver and Billiary Tract*, Saunders, 1994.
5. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O, Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. Lancet 1998 Jan ,10;351(9096):83-87
6. Kohichiroh Yasui,1,2 Takaji Wakita,1 Kyoko Tsukiyama-Kohara,1 Shin-Ichi nahashi,3 Masumi Ichikawa,4 Tadahiro Kajita,5 Darius Moradpour,6,7 Jack R. Wands,6 and Michinori Kohara1, The Native Form and Maturation Process of Hepatitis C Virus Core Protein, J Virol, July 1998, p. 6048-6055, Vol. 72, No. 7
7. Choo, Q.-L., K. Richman, J. H. Han, K. Berger, C. Lee, C. Dong, C. Gallegos, D. Coit, A. Medina-Selby, P. Barr, A. J. Weiner, D. W. Bradley, G. Kuo, and M. Houghton. 1991. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:2451-2455 Medline.
8. Ito, T., J. Mukaigawa, J. Zou, Y. Hirabayashi, H. Mitamura, and K. Yasui. 1996. Cultivation of hepatitis C virus in primary hepatocyte culture from patients with chronic hepatitis C results in release of high titre infectious virus. J. Gen. Virol. 77:1043-1054 Medline.
9. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. Sem Liver Dis 1995;15:5-14.
10. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996;334:1685-90.
11. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. Scand J Infect Dis 1993;25:270-1.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Risk of acquiring hepatitis C for health care workers and recommendations for prophylaxis and follow-up after occupational exposure. Hepatitis Surveillance Report No. 56. Atlanta, 1995, p. 3-6.
13. Sharara AI., Chronic hepatitis C., South Med J 1997 Sep;90(9):872-877
14. Alter H. New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. Hepatology 1992;15:350-3.
15. Younossi Z, McHutchison J. Serological tests for HCV infection. Viral hepatitis reviews 1996;2:161-73.
16. Takano S, Nakamuar K, Kawai S, Yokosuka 0, Satomura Y, Omata M. Prospective assessment of donor blood screening for antibody to hepatitis C virus by first-and second-generation assays as a means of preventing posttransfusion hepatitis. Hepatology 1996;23:708-12.
17. Nakatsuji Y, Matsumoto A, Tanaka E, Ogata H, Kiyosawa K. Detection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems: first-generation and second-generation enzyme-linked immunosorbent assay, second-generation recombinant immunoblot assay and nested polymerase chain reaction analysis. Hepatology 1992;16:30;-5.
18. Hosein B, Fang C, Popovsky M, Ye J, Zhang M, Wang C. Improved serodiagnosis of hepatitis C virus infection with synthetic peptide antigen from capsid protein. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:3647-51.

19. Atrah H, Ahmed M. Hepatitis C virus seroconversion by a third-generation ELISA screening test in blood donors. *J Clin Pathol* 1996;49:254-5.
20. Ohkawa K, Katayama K, Fusamoto H, Kamada T. Quantitative analysis of antibody to hepatitis C virus envelope 2 glycoprotein in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1996;23:947-52.
21. Lesniewski R, Okasinski G, Carrick R, Van Sant C, Desai S, Johnson R, Scheffel J, Moore B, Mushahwar I. Antibody to hepatitis C virus second envelope (HCV-E2) glycoprotein: a new marker of HCV infection closely associated with viremia. *J Med Virol* 1995;45:415-22.
22. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997 Sep;26(3 Suppl 1):122S-127S.
23. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Defining the genotypes of hepatitis C virus and their epidemiology. *INTER-action* 1995;3:10-5.
24. Choo QL, Kuo G, Ralston R, Weiner A, Chien D, Van Nest G, Han J, Berger K, Thudium K, Kuo C, Kansopon J, McFarland J, Tabrizi A, Ching K, Moss B, Cummins LB, Houghton M, Muchmore E. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1294-8.
25. Conrad ME. Prevention of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1988;339(2):217.
26. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, Mushahwar IK, Desai SM, Miller RH, Ogata N, Purcell RH. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992;258:135-40.
27. Farci P, Shimoda A, Wong D, Cabezon T, De Gioannis D, Strazzer A, Shimizu Y, Shapiro M, Alter HJ, Purcell RH. Prevention of HCV infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. In press.
28. Hijikata M, Shimizu YK, Kato H, Iwamoto A, Shih JW, Alter HJ, Purcell RH, Yoshikura H. Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: evidence for circulating immune complexes. *J Virol* 1993;67:1953-8.
29. Houghton M. Hepatitis C virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*, Third Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996:1035-58.
30. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, De Virgili S, Balestrieri A, Purcell RH, Cao A, Farci P. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet* 1994;343:388-90.
31. Shimizu YK, Feinstone SM, Kohara M, Purcell RH, Yoshikura H. Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology* 1996;23:205-9.
32. Shimizu YK, Igarashi H, Kiyohara T, Cabezon T, Purcell RH, Yoshikura H. A hyperimmune serum against a synthetic peptide corresponding to the hypervariable region 1 of hepatitis C virus can prevent viral infection in cell cultures. *Virology* 1996;223(2):409-12.
33. Yu MW, Mason BL, Guo ZP, Tankersley DL, Nedjar S, Mitchell FD, Biswas RM. Hepatitis C transmission associated with intravenous immunoglobulins. *Lancet* 1995;345:1173-4.
34. Regino P, Gonzales-Peralta, Gari Davis and Johnson Ylnau; Pathogenetic mechanisms of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection, *Journal of Hepatology*, 1994, 21: 255-29

Adresa autora:

Dr Nadir Lačević

Klinika za gastroenterohepatologiju

Klinički centar Univerziteta Sarajevo

Bolnička 25, 71000 Sarajevo