HEPATITIS C - KLINIČKA SLIKA I KOMPLIKACIJE

Milić, Sandra; Mikolašević, Ivana

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2007, 43., 118 - 122**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:803006

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

Medicina 2007;43:118-122
UDK: 616.36-002
615.06-616.36-002

HEPATITIS C – KLINIČKA SLIKA I KOMPLIKACIJE

HEPATITIS C – CLINICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS

Sandra Milić[1], *Ivana Mikolašević*[2]

SAŽETAK

Infekcija hepatitis C virusom uobičajeno se prikazuje kao akutna infekcija, kronična infekcija, ili se očituje kao bolest izvan jetre. U kliničkoj praksi akutna se infekcija rijetko prepoznaje, budući da su u većine bolesnika simptomi asimptomatski, ili se razvijaju simptomi koji ne pobuđuju kliničku pozornost, poput mučnine, anoreksije, nelagode ili bolnosti u gornjem desnom kvadrantu trbuha, mialgije i atralgije. Stoga se u većine bolesnika kronični hepatitis dijagnosticira nakon više godina, kada se tijekom rutinske laboratorijske obrade ustanove povišene vrijednosti aminotransferaza. To je u skladu s činjenicom da se u 80% bolesnika inficiranih hepatitis C virusom, razvije kronični hepatitis. Niz je bolesti izravno ili neizravno povezano s kroničnim hepatitisom C. Dok se za pojedine pokazatelje bolesti izvan jetre zna da su združeni s kroničnim hepatitisom C, za druge postoji tek sumnja. Kronični hepatitis C podmukla je bolest koja je tijekom dugotrajna razdoblja bez simptoma, ili simptomi nisu karakteristični, stoga često postaje uočljivom tek kada se razviju komplikacije kronične jetrene bolesti. Smatra se da će 20% bolesnika s kroničnim hepatitisom C u razdoblju od 10 do 30 godina razviti cirozu jetre, uz mogući razvoj hepatocelularnoga karcinoma u 1% – 5% slučajeva tijekom godine dana. Dekompenzacija jetre i hepatocelularni karcinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, danas su vodeći pokazatelji za transplantaciju jetre.

Ključne riječi: akutna infekcija, kronična infekcija, pokazatelji bolesti izvan jetre, ciroza, hepatocelularni karcinom, transplantacija jetre

[1]Zavod za gastoenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka
[2]Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 1. kolovoza 2007.
Prihvaćeno: 10. kolovoza 2007.

Adresa za dopisivanje: doc. dr. sc. Sandra Milić, dr. med., Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: sandra.milic@ri.htnet.hr

SUMMARY

HCV infection usually presents as an acute infection, chronic infection or as an extrahepatic manifestation. Acute infection is rarely recognized in clinical practice beceause the large majority of the patients are asimptomatic or develop symptoms which don't attract clinical attention such as sickness, anorexy, anxiety and pain in the upper right quadrant of stomach, mialgy and artralgy. Therefore, chronic hepatitis is diagnosed in a large majority of the patients after many years in case of large values of aminotransferasis during a routine laboratory check. A vast number of diseases are directly or indirectly connected with chronic hepatitis C. It is known for some of the extrahepatic manifestations to be firmly connected with hepatitis C while there is a doubt for others. Chronic hepatitis C is disease with no symptoms manifested for a long time or the symptoms are uncharacteristic, so it often becomes visible after development end-stage liver disease. It is considered that around 20% of the patients with the chronic type of the disease will develop cirrhosis within a period of 10 – 30 years with the possibility of developing hepatocellular carcinoma in 1% – 5% of the cases per year. Furthemore, decompensation of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma are the leading indications for liver transplantation in patients with chronic hepatitis C.

Key words: acute infection, chronic infection, extrahepatic manifestation, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplantation

AKUTNI HEPATITIS

Većina akutno inficiranih bolesnika nema simptoma, i bolest je blaga. Žutica kao najprepoznatljiviji simptom, pojavljuje se u manje od četvrtine bolesnika. U samo 25% – 30% osoba inficiranih hepatitis C virusom (HCV), pojavljuju se netipični

simptomi bolesti, stoga se na osnovi tih simptoma ne može zaključiti da se radi o upali jetre. Najčešći simptomi jesu umor, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, bolnost ili nelagoda u gornjem desnom kvadrantu trbuha, povišena temperatura tijela i bolovi u zglobovima. Razdoblje od ulaska virusa do pojave znakova bolesti iznosi približno 6 tjedana, a akutna infekcija traje od dva tjedna do 12 tjedana.

Dok se HCV-RNA može otkriti između 7. i 21. dana, anti-HCV protutijela uobičajeno se pojavljuju nakon 7. tjedna. U prvih 6 mjeseci, u 15% – 20% inficiranih bolesnika dolazi do spontanoga nestanka virusa i potpuna oporavka, što se mora potvrditi HCV-RNA polimeraznom lančanom reakcijom (PCR), (engl. polymerase chain reaction). Bolesnici čiji je HCV-RNA test negativan, izliječeni su od hepatitisa C[1]. Na osnovi određenih istraživanja, postojanje specifičnih HLA-DRB1 HLA-DQB1 lokusa, te velikih količina neutralizirajućih protutijela protiv HCV strukturnih proteina, u pojedinih osoba dovodi do spontanoga nestajanja virusa. Također, spontano nestajanje virusa češće je u djece, žena, te u pripadnika bijele rase[2]. Žestoki tijek akutnoga hepatitisa C, pojavljuje se u manje od 1% zaraženih. Zaključno, zbog netipičnih znakova bolesti, najveći se broj oboljelih otkriva slučajno, tijekom sistematskih pregleda ili obrade drugih bolesti, i to uglavnom u fazi kroničnoga hepatitisa[3].

KRONIČNI HEPATITIS

Kronična infekcija hepatitisom C definirana je kao infekcija koja traje dulje od 6 mjeseci. Većina autora smatra da će se u 70% – 80% oboljelih razviti kronični oblik, 20% oboljelih imat će znakove ciroze jetre u razdoblju od 10 do 30 godina, uz mogući razvoj hepatocelularnoga karcinoma u 1% – 5% slučajeva tijekom godine dana[4].

Bolesnici s kroničnim hepatitisom C često su bez simptoma, ili se u njih razvijaju netipični simptomi koji ne pobuđuju kliničku pozornost. Najizrazitiji simptom kroničnoga hepatitisa C jest umor koji se pojavljuje u 20% – 80% oboljelih. Uz umor, pojavljuju se i drugi netipični znakovi poput letargije, mučnine, anoreksije, nelagode, ili bolnosti u desnom gornjem kvadrantu trbuha, mialgije, atralgije, depesije, anksioznosti, te raznih kognitivnih poremećaja, poput primjerice poremećaja pažnje, koncentracije, ili pretjeranih emocionalnih reakcija[5,6].

Kliničke pokazatelje kroničnoga hepatitisa moguće je podijeliti u tri oblika, povezujući ih s vrijednostima serumskih aminotransferaza, te s patohistološkim nalazom bioptata jetre[7]. Kronični hepatitis s normalnim vrijednostima aminotransferaza, najčešće se otkriva slučajno u davatelja krvi, tijekom rutinskih pregleda, ili tijekom obrade drugih bolesti. Toj skupini pripada četvrtina zaraženih. Bolesnici su najčešće bez simptoma, ali većina bolesnika ima histološke znakove blagoga kroničnoga hepatitisa.

Blagi kronični hepatitis biokemijski se pokazuje blagim ili fluktuirajućim povišenjem aminotransferaza. Pokazatelji su asimptomatski, ili se bolesnici mogu tužiti na umor. Patohistološki nalaz biopsije jetre pokazuje blago nekroinflamatorno oštećenje, te blagu fibrozu. Tom je skupinom obuhvaćen najveći postotak oboljelih, odnosno 50%. Bolest se razvija sporo, a rizik za razvoj ciroze je nizak[8].

Umjereni i teški kronični hepatitis razvija se u 25% oboljelih. Osim umora, većina bolesnika ne pokazuje druge znakove bolesti. Fizikalni je nalaz najčešće normalan. Premda ta skupina bolesnika ima više vrijednosti alaninaminotransferaze (ALT) negoli ostale dvije skupine, ALT nije dobar prognostički čimbenik u pojedinačnoga bolesnika. Biopsija jetre pokazuje zamjetno nekroinflamatorno oštećenje i uznapredovalu fibrozu, a ponekad i cirozu[9,10].

POKAZATELJI BOLESTI IZVAN JETRE

Mnoge su bolesti izvan jetre izravno ili neizravno povezane s kroničnom infekcijom hepatitis C virusom. Široki spektar pokazatelja bolesti izvan jetre upućuje na to da bi kroničnu infekciju hepatitis C virusom trebalo promatrati kao bolest sustava, a ne kao izoliranu jetrenu bolest. Naime, ni jedan hepatotropni virus ne pokazuje takvo međudjelovanje s imunološkim sustavom, kao hepatitis C virus[11]. Dok se za pojedine pokazatelje bolesti izvan jetre zna da su čvrsto združeni s kroničnom infekcijom hepatitis C virusom, za druge postoji tek sumnja. Najvjerojatniji pokazatelj infekcije jest miješana krioglobulinemija vrste II i III[12], koju obilježuju cirkulirajući krioglobulini sastavljeni od poliklonskih IgG-a i monoklonskih IgM globulina. Povezanost između kronične infekcije hepatitis C virusom i miješane krioglobulinemije, potvrđena je nalazom HCV-RNA u 90% bolesnika s miješanom krioglobulinemijom, te nalazom HCV-RNA kao sastavnoga dijela krioprecipitata. Također, tu činjenicu potvrđuje izlječenje takvih bolesnika interferonskom terapijom u više od 50% slučajeva[13]. Združenost se objašnjava činjenicom da je hepatitis C virus limfotropni virus koji trajno potiče imunološki sustav. Klinički pokazatelji miješane krioglo-

bulinemije jesu slabost, atralgija, purpura, sustavni vaskulitis i glomerulonefritis[14].

Tijekom nekoliko istraživanja, u osoba starijih od 40 godina s kroničnom HCV infekcijom ustanovljena je visoka prevalencija dijabetesa vrste II, što se povezuje s visokom inzulinskom otpornosti u tih bolesnika[14]. Autoimune bolesti štitne žlijezde, zabilježene su tijekom liječenja interferonom u približno 10% bolesnika. Promjene i razina antitijela u štitnoj žlijezdi mogu biti prolazni, ali može doći i do trajnih oštećenja. Naime, smatra se da postoji genska sklonost za pojavljivanje bolesti štitne žlijezde u slučaju kronične infekcije hepatitis C virusom i interferonske terapije, što poglavito pogađa žene s HLA DR-3 haplotipom[15]. Smatra se da je blaži oblik limfocitnoga sijaloadenitisa uobičajen u kroničnoj infekciji hepatitis C virusom, ali rijetki su klinički pokazatelji slični onima u Sjögrenovu sindromu. Izgleda da se hepatitis C virus izlučuje u slini, stoga je moguće da su epitelne stanice žlijezda slinovnica oštećene bilo hepatitis C virusom, bilo autoimunim mehanizmom. Ipak, replikacija hepatitis C virusa nije ustanovljena ni u slini, niti u suznim žlijezdama[16]. Kronična infekcija hepatitis C virusom združena je i s bolestima bubrega, poglavito s membranoproliferativnim glomerulonefritisom koji je histološki obilježen odlaganjem depozita IgG-a i IgM-a, te C3 komponentom komplementa u glomerulima. Klinički, očituje se proteinurijom, sniženom razinom komplementa u serumu, te oštećenom bubrežnom funkcijom[17]. Kronična infekcija hepatitis C virusom može se očitovati i kožnim oboljenjima kao što su *pruritus*, *lichen planus*, *erythema nodosum*, *erythema multiforme*, *granuloma annulare* i drugo[18,19]. Kronična infekcija hepatitis C virusom, vrlo rijetko može uzrokovati nastanak limfoplazmocitnoga limfoma, te autoimune trombocitopenične purpure. Najviša prevalencija autoimune trombocitopenične purpure, zabilježena je u francuskoj studiji[20] u kojoj se navodi da je 10% bolesnika u serumu imalo pozitivna anti-HCV protutijela. Ostali rjeđi pokazatelji bolesti izvan jetre jesu vaskulitis malih krvnih žila u bolesnika s krioglobulinemijom, te vaskulitis velikih krvnih žila u bolesnika s bolestima *polyarteritis nodosa* i *porphyria cutanea tarda*, te s neuropatijama i drugim oboljenjima.

KOMPLIKACIJE KRONIČNE INFEKCIJE HEPATITIS C VIRUSOM

Kronični hepatitis C jest podmukla bolest koja je tijekom dugoga razdoblja bez ikakvih simptoma, ili su simptomi nespecifični, te često postaje uočljivom tek nakon što se razviju komplikacije kronične jetrene bolesti, odnosno ciroza i hepatocelularni karcinom[21].

Naime, zbog trajnoga štetnoga podražaja, jetrene stanice odumiru, a na njihovu se mjestu stvaraju ožiljci. Protijekom vremena povećava se količina ožiljnoga tkiva, a smanjuje se količina funkcionalnoga jetrenoga tkiva. Uznapredovali stupanj toga procesa nazivamo cirozom. Oštećena jetra kroz dugo razdoblje nastoji kompenzirati nastale ozljede, a kada to više nije u stanju, te kada je njena funkcija nepovratno uništena, govori se o dekompenziranoj cirozi. Najčešći znakovi koji upućuju na jetrenu dekompenzaciju jesu ascites, krvarenja iz varikoziteta jednjaka, encefalopatija, te žutica koja je gotovo uvijek znak dekompenzirane bolesti u bolesnika s hepatitisom C. Bolesnici s cirozom podložni su nizu komplikacija, njihov je očekivani životni vijek bitno skraćen. Niz je čimbenika koji potencijalno ubrzavaju proces fibroze, te određuju napredovanje bolesti. Poznato je da u bolesnika u kojih se infekcija razvije u dobi nakon 40. godine, bolest ima progredirajući oblik. Nadalje, čimbenik je rizika i spol[22]. Ustanovljeno je da u muškaraca dolazi do 10%-tne brže progresije bolesti u cirozu negoli u žena, jer estrogen blokira fibrinogenezu modificiranjem učinaka zvjezdolikih stanica u jetri. Mnogobrojna istraživanja[23] pokazala su da postoji povezanost između kronične hepatitis C infekcije i pijenja alkohola, odnosno da je pijenje alkohola više od 50 g na dan, povezano sa zamjetno višim rizikom za razvoj ciroze. Naime, alkohol potiče replikaciju virusa i ubrzava oštećenje jetre, budući da je i sam uništava. Promatrajući to na molekularnoj razini, hepatitis C virus i etanol djeluju uzajamno potičući apoptozu, odnosno staničnu smrt hepatocita, djelovanjem na antiapoptotički protein Bcl-2 koji je uobičajeno prisutan na membranama hepatocita, a u bolesnika s kroničnom infekcijom hepatitis C virusom koji piju alkohol, ekspresija je tog proteina smanjena. Također, budući da pijenje alkolola smanjuje učinak interferonske terapije, takve je bolesnike nužno poticati na potpunu alkoholnu apstinenciju[24]. Bolest može brže napredovati i ako postoji istodobna infekcija hepatitis B virusom i virusom HIV-a, osobito ako je broj CD4+ stanica manji od 200/ml. Ostali rizični čimbenici jesu indeks tjelesne mase viši od 30 kg/m^2, steatoza, te dijabetes vrste II[25].

Prema učestalosti, hepatocelularni karcinom (HCC) peti je zloćudni tumor u svijetu[26]. Njegova je zastupljenost u porastu zbog povećana broja osoba zaraženih hepatitis B i C virusima. U 70%

– 90% slučajeva, HCC je združen s cirozom jetre. Bolesnici s razvijenom cirozom uzrokovanom hepatitis C virusom, skupina su s najvišim rizikom za razvoj HCC-a, jer je u 20% – 75% bolesnika s HCC-om, potvrđena hepatitis C kronična infekcija.

Hepatitis C virus jest hepatotropni i limfotropni virus, i za razliku od hepatitis B virusa nema reverznu transkriptazu, te se HCV-RNA ne integrira u stanični DNK. Smatra se stoga da nekroza hepatocita i trajno obnavljanje jetrenih stanica, te izazivanje umnožavanja stanica tijekom kronične infekcije, povećavaju sklonost prema nastanku HCC-a[27]. Stoga je danas općeprihvaćen program probira u bolesnika s visokim rizikom za razvoj HCC-a, koji se sastoji od pregleda jetre ultrazvukom i određivanja fetoproteina α svakih 6 mjeseci, kako bi se tumor otkrio u ranoj fazi kada može biti liječen resekcijom, transplantacijom, ili prekutanim postupkom. Nažalost, statistike pokazuju da je većina bolesnika otkrivena u kasnoj fazi bolesti, stoga ih se podvrgava palijativnoj terapiji[28].

HEPATITIS C I TRANSPLANTACIJA JETRE

Dekompenzacija jetre i HCC u bolesnika s kroničnom infekcijom hepatitis C virusom, danas su vodeći pokazatelji za transplantaciju jetre. Broj bolesnika podvrgnutih transplantaciji jetre zbog bolesti izazvanih hepatitis C virusom, u stalnom je porastu. Naime, iako se u zapadnomu svijetu broj akutno oboljelih smanjuje, broj oboljelih od kroničnoga hepatitisa kojima je potrebna transplantacija, sve je veći. Razlog je tomu veliki broj bolesnika u kojih se razvija kronična infekcija, te trajanje infekcije. Prosječno trajanje infekcije izazvane hepatitis C virusom u bolesnika u kojih se razvija ciroza, jest 21 godina, a za hepatocelularni karcinom iznosi 28 godina. Prema jednom istraživanju[29], broj dekompenziranih ciroza i broj HCC-a u sljedećih dvadeset godina bit će dvostruko veći, smrtnost zbog jetrene bolesti utrostručit će se, a posljedično i potreba za novom jetrom. No, konačan ishod transplantacije nije zadovoljavajući, jer se tijekom prve godine nakon operacije, u više od 50% bolesnika hepatitis ponovno pojavljuje, što može dovesti do odbacivanja transplantirane jetre, te do potrebe za novom transplantacijom u najmanje 10% bolesnika[29]. Nadalje, u 10% – 28% bolesnika u kojih je izvedena transplantacija i u kojih je došlo do ponovne infekcije, u razdoblju od 5 godina razvit će se ciroza jetre s visokim rizikom za razvoj dekompenzacije jetre, te sa 60%-tnom smrtnosti nakon prvoga pojavljivanja dekompenzacije[30]. Uspješnost terapije povratnoga hepatitisa interferonom ili ribavirinom kao monoterapijom razočaravajuća je, ali su rezultati kombinirane terapije pegiliranim interferonom i ribavarinom bolji, jer se takvim postupkom postiže pozitivan odgovor u 20% bolesnika. Primjena hepatitis C imunoglobulina još se istražuje.

Unatoč relativno skromnim rezultatima, nakon što se razviju komplikacije ciroze poput dekompenzacije jetre i hepatocelularnoga karcinoma, jedina je mogućnost izlječenja transplantacija jetre[31].

LITERATURA

1. Orland RJ, Wright LT, Cooper S. Acute hepatitis C. J Hepatol 2001;2(Feb):321-7.
2. Hoofnagle HJ. Course and outcome of hepatitis C. J Hepatol 2002;36(Suppl 1):21-9.
3. Farci P, Alter HJ, Shimonda A, Govindarajan S, Cheung C, Melpolder JC, i sur. Hepatitis C virus associated fulminant hepatic failure. N Engl J Med 1996;335:631-4.
4. Iwarson S. The natural course of chronic hepatitis C. Fems Yeast Res 1994;14:201-4.
5. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. J Viral Hepatitis 2003;10:81-6.
6. Vento S, Nobili V, Cainelli F. Clinical course of infection with hepatitis C: is still poorly understood. BMJ 2006;332:374-5.
7. Ostojić R. Hepatitis C. Medicus 2006;15:113-20.
8. Vucelić B, Hrstić I, Begovac J, i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija. Acta med Croat 2005;59:359-75.
9. Vucelić B, Hrstić I. Virusni hepatitis. U: Vrhovac B, i sur. Interna medicina. Naklada Ljevak, Zagreb 2003:924-30.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Grote, Gudat F, i sur. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-9.
11. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. Lancet 2003;362:2095-100.
12. Lovy MR. Rheumatic disorders associated with hepatitis C. Bailliere Clin Rheum 2000;14:535-57.
13. Hadziyannis SJ. The spectrum of extrahepatic manifestation in hepatitis C virus infection. J Viral Hepatitis 1997;4:9-28.
14. Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestation in hepatitis C virus infection. J Hepatol 1993;31(Suppl 1):39-42.
15. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. Digest Liver Dis 2007;39:2-17.

16. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, i sur. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992;339: 321-3.
17. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. Ann Intern Med 1995;123:615-20.
18. Crowson AN, Nuovo G, Ferri C, Magro MC. The dermatopathologic manifestation of hepatitis C infection: a clinical, histological, and molecular assessment of 35 Cases. Hum Pathol 2003;6:573-9.
19. Gimenez-Garcia R, Perez-Castrillon J. Lichen planus and hepatitis C virus infection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:291-5.
20. Pawlotosky JM, Bouvier M, Fromont P, Deforgens L, Duval J, Dhumeaux D, i sur. Hepatitis C infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. J Hepatol 1999;23:635-9.
21. Zeuzem S. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis. J Viral Hepatitis 2000;7:327-334.
22. Wong V, Caronia S, Wight C, Palmer CR, Petrik J, Britton P, i sur. Importance of age in chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepatitis 1997;4: 255-64.
23. Pianko S, Patella S, Sievert W. Fatty liver, chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: alcohol consumption induces hepatocyte apoptosis in patients with chronic hepatitis C infection. J Hepatol 2000;15:798-805.
24. Regev A, Jeffers JL. Hepatitis C and alcohol. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:1543-51.
25. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdi D *i sur.* Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass indeks and steatosis. J Hepatol 1999;29:1215-9.
26. Llovet MJ, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003;362:1907-17.
27. Pal S, Shuhart CM, Thomassen L, Emerson SS, Su T, Feuerborn N, i sur. Intrahepatic hepatitis C virus replication correlates with chronic hepatitis C disease severity *in vivo*. J Virol 2006;80:2280-90.
28. Kew CM. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. Fems Yeast Res 1994;14:211-9.
29. Willems M, Metselaar HJ, Tilanus HW, Schalm SW, Man RA. Liver transplantation and hepatitis C. Transpl Int 2002;15:61-72.
30. Charlton M. Hepatitis C in liver transplantation. Am J Transplant 2001;1:197-203.
31. Roche B, Samuel D. Treatman of hepatitis B and hepatitis C after liver transplantation. Transpl Int 2005;17:759-66.