مقاله پژوهشی

بررسی ارتباط پلی مورفیسم اینترلوکین 28B با پاسخ ویرولوژیک پایدار در بیماران درمان شده هپاتیت C مزمن

رضا رشیدی[۱]، محسن نصیری طوسی[۲]، رضا شاه سیا[۳]، حسین فروتن[۴]، شاهین مرآت[۵]، ناصر ابراهیمی دریانی[۴]

[۱] دستیار فوق تخصصی گوارش وکبد، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

[۲] دانشیار، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

[۳] استادیار، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

[۴] استاد، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

[۵] دانشیار، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

چکیده

زمینه وهدف:

اثر پلی مورفیسم IL28B[1] بر پاسخ ویرولوژیک پایدار در هپاتیت مزمن c ژنوتیپ ۱ در نژادهای مختلف متفاوت بوده و مشخص شده است که پاسخ ویرولوژیک دائمی در ژنوتیپ CC در مقایسه با ژنوتیپ TT ۲ تا ۳ برابر بیشتراست. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط این پلی مورفیسم با پاسخ به درمان با پگ اینترفرون و ریباویرین در بیماران ایرانی طراحی شد.

روش بررسی:

مطالعه بررسی مقطعی Cross-sectional بود که در آن ۴۸ بیمار مبتلا به هپاتیت c ژنوتیپ۱ که دوره درمان را به پایان رسانده و ۶ ماه از درمان آنها گذشته بود در دو گروه پاسخ پایدار ویروسی شده و نشده (SVR)[2] از نظر فراوانی ژنوتیپ IL28B و رابطه آن با میزان پاسخ پایدار ویروسی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها:

میزان رسیدن به پاسخ پایدار ویروسی در بیمارانی که سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)[3] بالاتری دارند افزایش می یابد و این اثر، مستقل از ژنوتیپ IL28B بوده است (p=۰/۲۳). در یک آنالیز رگرسیون مشخص شد که ژنوتیپ CC در مقایسه با ژنوتیپ TT به طور معنی داری با پاسخ پایدار ویروسی بیشتری همراه است (p= ۰/۰۰۷ ، CI = ۲/۵۵۸ - ۳۳۶/۳۸۷ ، OR= ۲۹/۳۳۳) اما ژنوتیپ TC اختلاف معنی داری با ژنوتیپ TT نداشته است (۰/۱۷۷ = p ، ۱۳/۴۹۶ - CI =۰/۶۱۸ ، OR= ۲/۸۸۷). نیز میزان پاسخ پایدار ویروسی در بیماران گروه cc در مقایسه با گروه non cc به طور معنی داری بیشتر بود. (p=۰/۰۱۷ ، CI = ۱/۶۰۲ - ۱۱۸/۰۶۱ ، OR= ۱۳/۷۵۰). ضمنا میزان پاسخ پایدار ویروسی در بیماران گروه with c در مقایسه با گروه without c به طور معنی داری بیشتر بود. (p= ۰/۰۳۶ ، CI = ۱/۱۱۱ - ۲۱/۸۱۶ ، OR= ۴/۹۲۳). حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی تست IL28B در پیشگویی پاسخ پایدار ویروسی به ترتیب ۸۸/۸٪، ۳۸٪، ۶۴/۸٪ و ۷۲/۸ ٪ است. ضمنا اگر فقط ژنوتیپ CC را تست مثبت تلقی کنیم حساسیت و ارزش اخباری منفی به ترتیب به ۹۱/۶٪ و ۹۵/۲٪ افزایش می یابند.

نتیجه گیری:

این مطالعه، ضمن تأیید ارتباط پلی مورفیسم ژنتیک IL28B با پاسخ به درمان در بیماران هپاتیت مزمن C ژنوتیپ ۱ پیشنهاد می کند خصوصا در بیمارانی که در شروع -ادامه و یا قطع درمان آنها مردد هستیم ژنوتیپ IL28B می تواند به ما کمک کند تا با دیدی واقع بینانه تر مناسب ترین بیماران را جهت درمان انتخاب کنیم.

کلیدواژه: پلی مورفیسم ژنتیک IL28 B ،پاسخ پایدار ویروسی، هپاتیت مزمن C

1. Interleukin 28 B
2. Sustained Virologic Response
3. Alanine aminotransferase

نویسنده مسئول:

تهران، خیابان دکتر قریب، بیمارستان امام خمینی، بخش اندوسکوپی گوارش

تلفن و نمابر: ۶۶۵۸۱۶۵۰-۰۲۱

پست الکترونیک:dr_rrashidi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۲۷

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۳/۷

تاریخ پذیرش: ۹۰/۳/۲۸

زمینه و هدف:

هپاتیت C مزمن یکی از علل اصلی بیماری کبدی با شیوع جهانی حدود ۳٪ می‌باشد. تنها تعداد کمی از افراد آلوده به طور خود به خودی از ویروس پاک می‌شوند و حدود ۸۰-۷۰٪ بیماران تبدیل به حاملین مزمن شده که ممکن است به سمت سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر پیشرفت کنند.

درمان این بیماری ترکیبی از پگ اینترفرون آلفا و ریبا ویرین است که

منجر به کاهش متغیری در میزان ریپلیکاسیون ویروسی و پیامدهای بالینی می‌شود. پاسخ درمانی که به عنوان پاسخ پایدار ویروسی (SVR) تعریف می‌گردد عبارت است از تست PCR منفی ۶ ماه بعد از اتمام درمان فوق. میزان پاسخ پایدار ویروسی در اشخاص آلوده به ژنوتیپ ۱ ویروس هپاتیت C بعد از ۱۲ ماه درمان حدود ۵۰-۴۰٪ است.(۱)، نه تنها پاسخ درمانی متغیر می‌باشد بلکه تحمل درمان نیز توسط بیمار مشکل است. از این رو توجه به برخی فاکتورها که در پیش بینی پاسخ به درمان موثر می‌باشند در پیامد درمان حیاتی هستند.

مطالعه وسیع ژنوم انسانی (GWAS)[1] نشان داد که پلی مورفیسم ژنتیک IL28B به عنوان یک فاکتور پیش بینی کننده پاسخ به درمان در بیماران هپاتیت C ژنوتیپ ۱ مطرح می‌باشد.(۲و۳)، در مطالعات متعدد اثر این پلی مورفیسم در نژادهای مختلف متفاوت بوده است، به طوری که در افراد آفریقایی تبار در مقایسه با افراد اروپایی تبار پاسخ درمانی کمتر بوده است. در مطالعات متعدد مشخص شده است که پاسخ ویرولوژیک دائمی در ژنوتیپ CC در مقایسه با ژنوتیپ TT ۲ تا ۳ برابر بیشتر بوده است.(۴)

علاوه بر مطالعاتی که به بررسی اثر ژنوتیپ IL28B در پاکسازی خود به خودی ویروس پرداخته اند (۱۰- ۵). بسیاری از محققین ارتباط بین پلی مورفیسم IL28B را با میزان پاکسازی ویروس بدنبال درمان مورد ارزیابی قرار داده اند . در این مطالعات مشخص شده که در مقایسه بین پلی مورفیسم IL28B با سایر فاکتورهای پروگنوستیک، نقش پلی مورفیسم IL28B در رسیدن به پاسخ پایدار ویروسی بسیار قوی تر می‌باشد. یک ژنوتیپ مطلوب (CC) احتمال پاسخ پایدار ویروسی را نسبت به ژنوتیپ نامطلوب (TT) بیشتر می‌کند. به طوری که این میزان در افراد هیسپانیک ۲ برابر و در آمریکایی‌های آفریقایی تبار ۳ برابر می‌باشد. در واقع پلی مورفیسم IL28B احتمال پاسخ پایدار ویروسی را نسبت به نژاد افراد، بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهد. به طور جالبی میزان اختلاف پاسخ پایدار ویروسی در بین گروه‌های نژادی با فراوانی الل C همراه بوده است. به عنوان مثال بیماران آسیای شرقی در بین تمام گروه‌های نژادی بیشترین میزان پاسخ پایدار ویروسی را داشته‌اند که به طور جالبی نسبت به سایر نژادها فراوانی الل C در آنها بیشتر بوده است (۹۵٪ در مقابل ۷۵٪ هیسپانیک‌ها و سفید پوستان و ۴۲٪ آمریکایی‌های آفریقایی تبار). به علاوه تفاوت در فراوانی الل C در بین سفید پوستان و سیاه پوستان حدود نیمی از اختلاف پاسخ پایدار ویروسی بین این دو گروه را توجیه می‌کرد.(۱۱)

گروهی دیگر از محققان در یک مطالعه کوهورت، ۱۰۲۱ بیمار با ژنوتیپ مشخص را در خصوص ارتباط پاسخ پایدار ویروسی با حضور یا عدم حضور پلی مورفیسم rs-۱۲۹۷۹۸۶۰ مورد بررسی قرار دارند. در حدود ۴۰٪ سفید پوستانی که ژنوتیپ مناسب و مطلوب داشتند (CC)این ژنوتیپ به عنوان یک پیش گوی مستقل قوی در مقایسه با فاکتورهای دیگری نظیر مرحله بندی[2] در خصوص پاسخ پایدار ویروسی عمل کرده است ($p = ۹\times۱۰^{-۶}$ و OR= ۵/۷۹). در بین بیماران ژنوتیپ ۱ دارای ژنوتیپ مطلوب (CC) احتمال پاسخ پایدار ویروسی، ۷۸٪ بود. محدودیت این مطالعه عدم حضور نژادهای دیگری مثل سیاه پوستان آمریکائی بود.(۱۲)

در مطالعه دیگری ۱۶۷۱ بیمار از مطالعه بزرگ ادیال[3] مجددا مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه بیمارانی که در طی درمان پاسخ پایدار ویروسی داشتند. فارغ از نوع ژنوتیپ IL28B میزان پاسخ پایدار ویروسی بالایی داشتند ولی در بین بیمارانی که به پاسخ پایدار ویروسی نرسیده بودند، ۶۶٪ بیماران سفید پوستی که ژنوتیپ CC داشتند به پاسخ پایدار ویروسی رسیدند در حالی که این میزان در بیماران CT ۳۱٪ و در بیماران TT ۲۴٪ بود. این یافته‌ها در آمریکایی‌های آفریقایی تبار هم تکرار شد هر چند تعداد نمونه آنها کمتر بود. مثل بسیاری دیگر از مطالعات حضور ژنوتیپ CC یک فاکتور پیش گویی کننده قوی برای پاسخ پایدار ویروسی در مقایسه با نژاد و مرحله بندی بیمار بود. به طورکلی در این مطالعه در مقایسه با بیماران غیر CC، بیماران CC شانس بیشتری برای پاسخ سریع ویروسی[4] (۲۸٪ در مقابل ۵٪)، پاسخ ویروسی سریع و کامل[5] (۸۷٪ در مقابل ۲۸/۳٪)؛ و پاسخ پایدار ویروسی (۶۹٪ در مقابل با ۳۳-۲۷٪) داشتند. (۴)

در یک مطالعه در ژاپن ۸۱ بیمار هپاتیت C ژنوتیپ 1b با بار ویروسی بالا با تلی پرویر[6] به علاوه پگ اینترفرون و ریباویرین برای ۱۲ هفته و پگ اینترفرون و ریباویرین برای ۱۲ هفته دیگر درمان شدند. هر دوی پلی مورفیسم rs-۸۰۹۹۹۱۷ و rs-۱۲۹۷۹۸۶۰ مورد بررسی قرار گرفتند. فارغ از نوع SNP[7]، یک رابطه معنی داری بین نسبت رسیدن به پاسخ پایدار ویروسی با ژنوتیپ مطلوب (۸۳/۸٪) در مقایسه با آنهایی که ژنوتیپ مطلوب نداشتند (۲۷/۶٪) وجود داشت. به طور مشابه درصد بالایی از بیماران با ژنوتیپ CC پلی مورفیسم rs -۱۲۹۷۹۸۶۰ به پاسخ پایدار ویروسی رسیدند (۸۳/۸٪) در مقایسه با آنهایی که ژنوتیپ CC نداشتند (۳۲/۳٪).(۱۳)

روش بررسی:

مطالعه یک بررسی مقطعی Cross-sectional بود که در فاصله زمانی تیرماه ۱۳۸۹ تا فروردین ۱۳۹۰ اجرا شده است. بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C ژنوتیپ ۱ که در مقطع زمانی فوق به درمانگاه هپاتیت بیمارستان امام خمینی و نیز بیمارستان شریعتی مراجعه کرده اند و از اتمام دوره درمان آنها ۶ ماه گذشته بود وارد مطالعه شدند. نحوه نمونه

1. Genomewide association study

2. stage
3. IDEAL
4. Rapid virologic response
5. Complete early virological response
6. Teleprevir
7. Single nucleotide polymorphisms

گیری به صورت سرشماری بوده به طوری که هر بیمار مراجعه کننده که مشخصات لازم برای ورود به مطالعه را داشته وارد مطالعه می‌شده است.ابتدا بیماران در دو گروه با پاسخ پایدار ویروسی و بدون پاسخ پایدار ویروسی به آزمایشگاه جهت استخراج DNA و تعیین ژنوتیپ IL28B معرفی شده و سپس فراوانی ژنوتیپ‌ها در هر دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند. بیماران مبتلا به هپاتیت C به صورت روتین به آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی و شریعتی جهت آزمایش PCR مراجعه می‌کنند. باقی مانده بافی کوت این بیماران برای انجام این طرح در دسترس می‌باشد، که مراحل زیر بر روی آن اعمال شد:

۱- استخراج DNA ژنومی بیماران

۲- انجام آمپلیفیکاسیون DNA به صورتی که حاوی SNP مورد نظر باشد.

۳- انجام RFLP[8] و تعیین ژنوتیپ هر بیمار.

در روش RFLP ابتدا نمونه DNA به روش آنزیماتیک به قطعات ریزتری شکسته شده و سپس به کمک تکنیک ژل الکتروفورزیس قطعات خورد شده بر طبق طولشان از یکدیگر جدا می‌شوند.

کیت مورد استفاده SYBR Premix Ex TaqII RR۰۸۱A TaKaRa بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد ذیل بود:

۱- بیماران مبتلا به هپاتیت C ژنوتیپ ۱ که دوره درمان را به اتمام رسانده و ۶ ماه از درمان آنها گذشته است. ۲- عدم وجود سیروز ۳- عدم وجود عفونت هم زمان با هپاتیت‌های دیگر ۴- عدم وجود همزمان بیماری‌های دیگر.

یافته‌ها:

در این مطالعه از ۵۵ بیمار، ۷ بیمار به دلایلی نظیر عفونت هم زمان با هپاتیت B، عدم دسترسی به اطلاعات بار ویروسی و نیز ابتلا به سیروز از مطالعه خارج شدند و نهایتا اطلاعات ۴۸ بیمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

متغیرهای سن، جنس، مرحله بندی، درجه بندی[9] ، سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز، سطح پایه آسپارتات آمینو ترانسفراز[10]، سطح پایه بار ویروسی (HCV-RNA) در دو گروه بیماران با پاسخ پایدار ویروسی و بدون پاسخ پایدار ویروسی و رابطه آنها با ژنوتیپ IL28B مورد بررسی قرار گرفت.

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۴۱ سال بود. جوانترین فرد ۱۹ سال و مسن ترین فرد ۶۱ سال داشته است. از لحاظ جنسی، ۴۲ بیمار (۸۷/۵٪) مرد و ۶ بیمار(۱۲/۵٪) زن بوده اند. در خصوص مرحله بیوپسی (Stage) در این مطالعه بیماران به دو گروه کمتر از ۲ و بیشتر و مساوی ۲ تقسیم بندی شدند که ۱۵ بیمار (۳۱/۳٪) در گروه کمتر از ۲ و ۲۵ بیمار (۵۲/۱٪) در گروه بیشتر و مساوی ۲ قرار داشتند. ۸ بیمار (۱۶/۷٪) اطلاعات مربوط به بیوپسی آنها در دسترس نبود. حداکثر مرحله ۵ و حداقل آن صفر بوده است. ۵ بیمار دارای مرحله ۶ (معادل سیروز) بودند که از مطالعه خارج شدند. در خصوص متغیر درجه بندی ، Grade در این مطالعه به دو دسته کمتر و مساوی ۴ و بیشتر و مساوی ۵ تقسیم بندی شد که ۱۳ بیمار(۲۷/۱٪) در گروه اول و ۲۵ بیمار (۵۲/۱٪) در گروه دوم قرار داشتند. ضمنا اطلاعات این متغیر در ۱۰ بیمار(۲۰/۸٪) در دسترس نبود. حداکثر Grade در این مطالعه ۱۲ و حداقل آن ۱ بوده است و میانگین آن در این مطالعه ۵ تا۶ بوده است.

در خصوص متغیر آلانین آمینو ترانسفراز پایه ، بیماران به سه گروه کمتر و مساوی ۴۰ ، بین ۴۱ تا ۸۰ و بیشتر از ۸۰ تقسیم بندی شدند .به ترتیب ۱۴ بیمار (۲۹/۲٪)، ۲۰ بیمار(۴۱/۷٪) و ۱۱ بیمار (۲۲/۹٪) در این گروه بندی قرار داشتند. حداکثر آلانین آمینو ترانسفراز پایه ۲۹۳ و حداقل آن ۱۴ بوده است. میانگین سطح آلانین آمینو ترانسفراز پایه ۶۷/۳ mg/dl بوده است.

در خصوص متغیر آسپارتات آمینو ترانسفراز پایه نیز بیماران مثل آلانین آمینو ترانسفراز گروه بندی شده که به ترتیب ۲۰ بیمار (۴۱/۷٪)، ۱۹ بیمار (۳۹/۶٪) و ۶ بیمار (۱۲/۵٪) در این گروه بندی قرار داشتند. حداکثر سطح پایه آسپارتات آمینو ترانسفراز ۲۱۷ و حداقل آن ۱۷ بوده و میانگین سطح پایه آسپارتات آمینو ترانسفراز ۵۳ mg/dl بوده است.

در خصوص بار ویروسی (سطح پایه HCV-RNA)، ما در این مطالعه بیماران را به دو گروه کمتر مساوی ۸۰۰۰۰۰ IU/ml و بیشتر تقسیم نمودیم. ۱۸ بیمار (۳۷/۵٪) در گروه اول و ۲۰ بیمار (۴۱/۷٪) در گروه دوم قرار داشتند. ضمنا اطلاعات مربوط به واکنش زنجیره ای پلی مراز اولیه[11] ۱۰ بیمار (۲۰/۸٪) در دسترس نبود. حداکثر بار ویروسی اولیه ۷۸۲۲۰۰۰ و حداقل آن ۵۰ IU/ml بوده است. میانگین سطح ویروس ۱۵۳۶۶۹۴ IU/ml بوده است.

در این مطالعه بین متغیرهای ذکر شده یعنی سن، جنس، مرحله بندی، درجه بندی، سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز، آسپارتات آمینو ترانسفراز و نیز بار ویروسی با میزان پاسخ پایدار ویروسی و نیز ژنوتیپ IL28B به جز سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز رابطه معنی داری مشاهده نشد. در خصوص سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز بین سطوح پایه آلانین آمینو ترانسفراز و پاسخ ویروسی پایدار و نیز ژنوتیپ IL28B رابطه معنی داری مشاهده شده است. در بین گروه بندی سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز یعنی کمتر و مساوی ۴۰، بین ۴۱ تا ۸۰ و بیشتر از ۸۰ به ترتیب ۵۷٪، ۴۰٪، ۹۰/۹٪ بیماران به پاسخ ویروسی پایدار رسیده اند که این امر نشان می‌دهد که میزان رسیدن به پاسخ ویروسی پایدار در بیمارانی که سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز بالاتری دارند به طور واضح افزایش

8. Restriction fragment length polymorphism
9. Grade
10. Aspartate aminotransferase
11. Polymerase chain reaction

می‌یابد و جالب این که این اثر مستقل از ژنوتیپ IL28B بوده است به طوری که در بیماران دارای سطح آنزیم بالا حتی با داشتن ژنوتیپ نامطلوب (TT) پاسخ ویروسی پایدار افزایش یافته است. اثر ژنوتیپ IL28B بیشتر در گروه دارای سطح آنزیم بین ۴۱ تا ۸۰ مشاهده شده است (p=۰/۰۱۷).

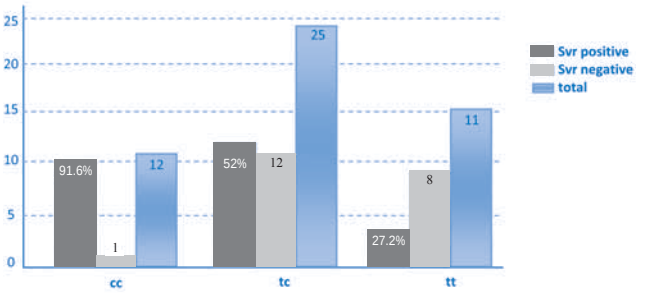
در بیماران مورد مطالعه به تفکیک ژنوتیپ IL28B به ترتیب ژنوتیپ TC (۲۵ بیمار) CC (۱۲ بیمار) و TT (۱۱ بیمار) بیشترین فراوانی را به خود اختصاص دادند.

در یک آنالیز رگرسیون مشخص شد که ژنوتیپ CC در مقایسه با ژنوتیپ TT به طور معنی داری با پاسخ ویروسی پایدار بیشتری همراه است (OR=۲۹/۳۳۳، CI=۲/۵۵۸-۳۳۶/۳۸۷ ، p=۰/۰۰۷) اما ژنوتیپ TC اختلاف معنی داری با ژنوتیپ TT نداشته است. نمودار ۱ (p=۰/۱۷۷ ، OR=۲/۸۸۷ ، CI=۰/۶۱۸-۱۳/۴۹۶).

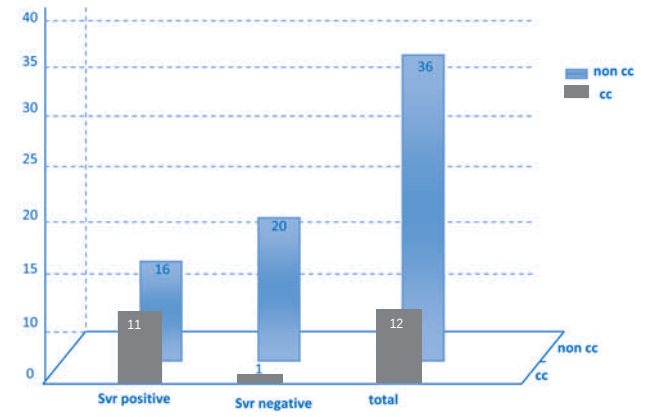
از ۱۲ بیمار دارای ژنوتیپ CC، ۱۱ بیمار (یعنی ۹۱/۶٪) در گروه پاسخ ویروسی پایدار شده قرار داشتند. از ۲۵ بیمار دارای ژنوتیپ TC، ۱۳ بیمار (۵۲٪) در گروه پاسخ ویروسی پایدار شده قرار داشته و از ۱۱ بیمار دارای ژنوتیپ TT، فقط ۳ بیمار یعنی ۲۷/۲ ٪ پاسخ ویروسی پایدار داشته اند. این اختلاف از نظر آماری کاملا معنی دار بوده است (p=۰/۰۰۷). در یک آنالیز رگرسیون مشخص شد که ژنوتیپ cc در مقایسه با ژنوتیپ TT به طور معنی داری با پاسخ ویروسی پایدار بیشتری همراه است. (۰/۰۰۷ =p ، CI=۲/۵۵۸-۳۳۶/۳۸۷ ، OR = ۲۹/۳۳۳) اما ژنوتیپ TC علی رغم اختلاف مشاهده شده در نمودار اختلاف معنی داری با ژنوتیپ TT نداشته است (p =۰/۱۷۷، CI=۰/۶۱۸-۱۳/۴۹۶ ، OR= ۲/۸۸۷). هم چنین میزان پاسخ ویروسی پایدار در بیماران گروه cc در مقایسه با گروه non cc به طور معنی داری بیشتر بود. نمودار۲ (p = ۰/۰۱۷، CI=۱/۶۰۲-۱۱۸/۰۶۱ ، OR= ۱۳/۷۵۰).

از ۱۲ بیمار گروه دارای ژنوتیپ cc، ۱۱ بیمار (۹۱/۶٪) پاسخ ویروسی پایدار شده و در گروه non cc از ۳۶ بیمار، ۱۶ بیمار یعنی فقط ۴۴/۴٪ به پاسخ ویروسی پایدار رسیده اند. در آزمون آماری Chi-Square رابطه ژنوتیپ IL28B با پاسخ به درمان در بیماران هپاتیت C ژنوتیپ ۱ کاملا معنی دار می‌باشد (p=۰/۰۰۴). در یک آنالیز رگرسیون میزان پاسخ ویروسی پایدار در بیماران گروه cc در مقایسه با گروه non cc به طور معنی داری بیشتر بود. (OR= ۱۳/۷۵۰ ، CI=۱/۶۰۲-۱۱۸/۰۶۱، p=۰/۰۱۷). ضمنا میزان پاسخ ویروسی پایدار در بیماران گروه with c (cc و tc) در مقایسه با گروه without c به طور معنی داری بیشتر بود بدین معنی که حتی وجود یک الل c در رسیدن به پاسخ ویروسی پایدار موثر است. نمودار ۳ (OR = ۴/۹۲۳ ، CI=۱ /۱۱۱ - ۲۱/۸۱۶ ، p = ۰/۰۳۶).

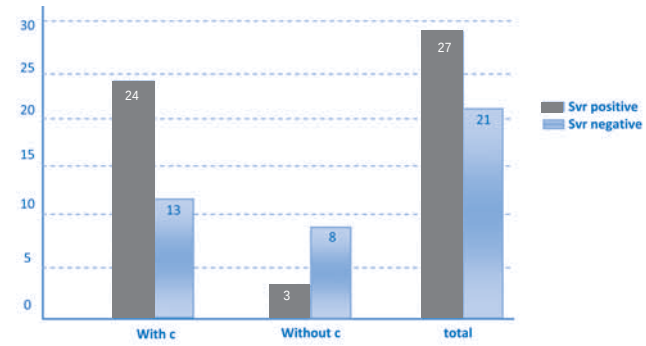
از ۳۷ بیمار موجود در گروه with c (یعنی گروه دارای حداقل یک الل C(شامل CC,TC)، ۲۴ بیمار (۶۴/۸٪) به پاسخ ویروسی پایدار



نمودار ۱: بررسی ارتباط ژنوتیپ IL28B با پاسخ ویروسی پایدار (SVR)



نمودار ۲: بررسی ارتباط ژنوتیپ IL28B با پاسخ ویروسی پایدار بر اساس طبقه بندی ژنوتیپ cc و non cc



نمودار ۳: بررسی ارتباط پاسخ ویروسی پایدار با ژنوتیپ IL28B بر اساس طبقه بندی without c و with c

رسیده‌اند در حالی که در گروه without c (یعنی TT) فقط ۳ بیمار (۲۷/۲٪) به پاسخ ویروسی پایدار رسیده اند. در آزمون آماری Chi-Square این اختلاف از نظر آماری معنی دار بوده است. (p = ۰/۰۲۷) در یک آنالیز رگرسیون میزان پاسخ ویروسی پایدار در بیماران گروه with c در مقایسه با گروه without c به طور معنی داری بیشتر بود. بدین معنی که حتی وجود یک الل C در ژنوتیپ IL28B احتمال پاسخ ویروسی

پایدار را به طور واضحی افزایش می‌دهد (p = ۰/۰۳۶، CI=۱/۱۱۱ - ۲۱/۸۱۶، OR = ۴/۹۲۳).

بحث:

بسیاری از مطالعات اهمیت پلی مورفیسم ژن IL28B را در پاسخ به درمان در بیماران هپاتیت C ژنوتیپ۱ مورد تأکید قرار داده اند، به طوری که وجود ژنوتیپ مطلوب (یعنی حضور یک یا دو الل C) به طور واضح میزان پاسخ ویروسی پایدار را تحت تأثیر قرار داده و باعث افزایش پاسخ ویروسی پایدار در حد ۳-۲ برابر نسبت به ژنوتیپ نامطلوب (TT) می‌شود.

ما در این مطالعه رابطه پلی مورفیسم ژنتیک IL28B را با پاسخ ویروسی پایدار در سه طبقه بندی جداگانه بررسی کردیم. ابتدا به تفکیک هر ۳ ژنوتیپ یعنی CC، TC و TT. به ترتیب ژنوتیپ‌های ذکر شده میزان پاسخ ویروسی پایدار، ۹۱/۶٪، ۵۲٪ و ۲۷/۲٪ بوده است. این اختلاف از نظر آماری کاملا معنی دار بوده است. در یک آنالیز رگرسیون مشخص شد که ژنوتیپ CC در مقایسه با ژنوتیپ TT به طور معنی داری با پاسخ ویروسی پایدار بیشتری همراه است اما ژنوتیپ TC علی رغم اختلاف مشاهده شده اختلاف معنی داری با ژنوتیپ TT نداشته است.

در قدم بعدی، ما ژنوتیپ IL28B را دو گروه CC و NON CC طبقه بندی نمودیم و رابطه آن را با افزایش پاسخ ویروسی پایدار مورد سنجش قرار دادیم. از ۱۲ بیمار گروه CC، ۱۱ بیمار یعنی ۹۱/۶٪ و از ۳۶ بیمار گروه non cc، ۱۶ بیمار یعنی فقط ۴۴/۴٪ به پاسخ ویروسی پایدار رسیده اند. در آزمون آماری رابطه ژنوتیپ IL28B با پاسخ به درمان در بیماران هپاتیت C ژنوتیپ ۱ کاملا معنی داربود. در یک آنالیز رگرسیون میزان پاسخ ویروسی پایدار در بیماران گروه cc در مقایسه با گروه non cc به طور معنی داری بیشتر بود.. در مرحله سوم ما ژنوتیپ IL28B را در دو گروه دارای الل C (with c) و بدون الل C (TT) نیز طبقه بندی کرده و رابطه آن را با بروز پاسخ ویروسی پایدار مورد سنجش قرار دادیم. در گروه دارای الل C، میزان پاسخ ویروسی پایدار ۶۴/۸٪ و در گروه بدون الل C میزان پاسخ ویروسی پایدار ۲۷/۲٪ بوده است. در یک آنالیز رگرسیون میزان پاسخ ویروسی پایدار در بیماران گروه with c در مقایسه با گروه without c به طور معنی داری بیشتر بود. بدین معنی که حتی وجود یک الل C در ژنوتیپ IL28B احتمال پاسخ ویروسی پایدار را به طور واضحی افزایش می‌دهد .

توماس[12] و همکاران در مطالعه خود فراوانی الل c را در گروه‌های نژادی شامل آسیای جنوب شرقی-هیسپانیک‌ها و آفریقایی‌ها به ترتیب ۹۵٪، ۷۵٪ و ۴۲٪ گزارش کرده اند. در مطالعه ما این فراوانی در بیماران ایرانی ۷۷٪ به دست آمد.

مک کارتی[13] و همکاران، جی[14] و همکاران آکوتان[15] و همکاران در مطالعات خود میزان پاسخ ویروسی پایدار را در بیماران هپاتیت c ژنوتیپ ۱ که دارای ژنوتیپ cc بوده اند به ترتیب ۷۸٪، ۶۹٪ و ۸۳/۳٪گزارش کرده اند و در مطالعه ما این میزان ۹۱/۶٪ به دست آمد. البته در مطالعه آکوتان بیماران علاوه بر اینترفرون و ریباویرین یک دوره تلی پرویر هم دریافت کرده بودند.

در این مطالعه، اگر حضور ژنوتیپ‌های CC و TC (یعنی with c) را به عنوان تست IL28B مثبت و ژنوتیپ TT را به عنوان تست IL28B منفی و نیز پاسخ ویروسی پایدار مثبت را به عنوان پیامد خوب (عدم بیماری) و پاسخ ویروسی پایدار منفی را به عنوان پیامد بد (وجود بیماری) در نظر بگیریم، حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی تست IL28B در پیشگویی پاسخ ویروسی پایدار به ترتیب ۸۸/۸٪، ۳۸٪، ۶۴/۸٪ و ۷۲/۸ ٪ است.

ضمنا اگرفقط ژنوتیپ CC را تست مثبت تلقی کنیم حساسیت و ارزش اخباری منفی به ترتیب به ۹۱/۶٪ و ۹۵/۲ ٪افزایش می‌یابند.

همان طور که مشاهده می‌شود یافته‌های مطالعه حاضر تا حدود زیادی یافته‌های مطالعات قبلی را تاییدمی کند و ژنوتیپ IL28B را به عنوان یک فاکتور پیش گوکننده پاسخ به درمان مطرح می‌نماید.

در این مطالعه بین متغیرهای سن، جنس، مرحله بندی، درجه بندی، سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز، آسپارتات آمینو ترانسفراز و نیز بار ویروسی با میزان پاسخ ویروسی پایدار و نیز ژنوتیپ IL28B به جز سطح پایه آلانین آمینو ترانسفراز رابطه معنی داری مشاهده نشد. ما فکر می‌کنیم که دلیل اصلی این موضوع به حجم نمونه پایین مطالعه و نیز وجود نقص اطلاعات در خصوص برخی از متغیرها برمی گردد. لذا توصیه می‌کنیم برای بررسی دقیق تر این روابط مطالعه ای با حجم نمونه بیشتر انجام شود و نتایج این مطالعه نمی تواند مورد اعتماد قرار گیرد.

نتیجه گیری:

به طور خلاصه این مطالعه، ضمن تایید نتایج مطالعات قبلی در خصوص ارتباط پلی مورفیسم ژنتیک IL28B با پاسخ به درمان در بیماران هپاتیت مزمن C ژنوتیپ ۱ پیشنهاد می‌کند به دلیل این که درمان این گروه از بیماران همراه با افزایش هزینه، بروز عوارض دارویی ناشی از درمان طولانی مدت و نیز احتمال کمتر رسیدن به پاسخ ویروسی پایدار است، خصوصا در بیمارانی که در شروع یا ادامه درمان و یا قطع درمان آنها مردد هستیم ژنوتیپ IL28B می‌تواند به ما کمک کند تا با دیدی واقع بینانه تر مناسب ترین بیماران را جهت درمان انتخاب نماییم.

12. Thomas

13. Mc carthy
14. Ge
15. Akutan

RERERENCES

1. Sleisenger and fordtran's , Gastrointestinal and liver disease ,Ninth edition:2010.
2. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010;363:166-76.
3. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N,et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9
4. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ,et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
5. Farci P, shimoda A, coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al: The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies .*Science* 2000;288:339-44.
6. Montes –cano MA,Gracia –lozano JR ,Abad-molina C , Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J,et al . Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology* 2010 ;52:33-7.
7. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J,et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
8. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O›Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
9. Muir AJ ,Bornstein JD, Killenberg PG ,Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. peginterferon alfa-2b and of chronic hepatitis C in blacks and non –hispanic whites .*N Engl J Med* 2004;350:2265-71.
10. Mc Carthy JJ, Li JH ,Thompson A , Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated associaltion between an IL28B gene variant and a suntained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;138:2307-14.
11. Rauch A, kutalik z, Descombes P,Cai T, Di Iulio J, Mueller T,et al: Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure : a genome –wide study. *Gastroenterology* 2010; 138:1338-45.
12. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD,et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010;139:1586-92, 1592.e1.
13. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H,et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;52:421-9.

Original Article

The Effect of Interleukin 28 B Polymorphism on Sustained Virology Response (SVR) in Patients with Chronic Hepatitis C

Rashidi R[1], **Nasseri-Tossei M**[2], **Shah Siya R**[3], **Forotan H**[4], **Merat S**[5],**Ebrahimi Daryani N**[4]

[1]Fellow of Gastroenterology and Hepatology,Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran,Iran
[2]Associate Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran,Iran
[3]Assistant Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran,Iran
[4]Professor, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran,Iran
[5]Associate Professor, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran,Iran

ABSTRACT

Background:
The effect of IL 28 B polymorphism on sustained virology response (SVR) in patients with Hepatitis C genotype 1 varies among races. Multiple studies have shown that the SVR is two or three times higher in patients with CC genotype compared to those with TT genotype. This study aims to assess the relationship between IL 28 B polymorphism and SVR in Iranian patients.

Materials and Methods:
In a cross-sectional study, 48 patients with Hepatitis C genotype 1 who underwent PCR testing six months following treatment were divided into two groups, SVR positive and negative in order to compare IL 28 B polymorphism.

Results:
The SVR rate was higher in patients who presented with high baseline ALT levels, independent of IL 28 B genotype (p=0.023). Logistic regression analysis showed a higher SVR rate in patients with CC genotype compared to TT genotype (p=0.007, OR=29.333, CI=2.558–336.387), however no significant difference was noted between TC and TT genotypes (p=0.177, OR=2.887, CI=0.618-13.496). Additionally, there was a significant difference between CC and non-CC groups (TC, TT) in SVR rate (p=0.017, OR=13.750, CI=1.602–118.061). A high SVR rate was seen in the C group (CC, TC) when compared with the TT genotype (p=0.036, OR=4.923, CI=1.111–21.816).
The sensitivity, specificity,PPV and NPV of the IL 28 B genotype in predicting SVR was 88.8%, 38%, 64.8% and 72.8%, respectively. In addition; although the CC genotype was positive, the sensitivity and NPV were increased to 91.6% & 95.2% respectively.

Conclusion:
This study confirms the relationship between IL 28 B genotype and SVR rate in the patients with Hepatitis C genotype 1. It seems; IL 28 B genotype could be the reasonable Lab.test for treatment plan of the problematic cases of the patients with ChronicHepatitis C.

Keywords: IL28 B genetic polymorphism, Sustained virology response (SVR), chronic hepatitis C
Govaresh/ Vol.15, No.3, Autumn 2010; 202-208

Corresponding author:
Department of Gastroenterology and Hepatology,Imam Hospital,Tehran University of Medical Sciences,Tehran,Iran
Telefax:+98 21 66581650
Email: dr_rrashidi@yahoo.com
Received: 17 May 2011
Edited: 24 May 2011
Accepted: 18 Jun. 2011