

مقاله بازآموزی

بر اساس تصریب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله امتیاز بازآموزی تعلق می‌گیرد.

نقش ژنوتیپ و میزان سرمی ویروس در ارزیابی و درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن C

نویسندگان: دکتر رامین قدیمی^۱، دکتر کتایون فیاض مقدم^۲

مقدمه:

هیپاتیت C معضل مهم بهداشتی بوده و انترفرون تنها درمان آن بشمار می‌رود. دو فاکتور مهم مرتبط به ویروس (ژنوتیپ ویروس و میزان سرمی ویروس) در خون نقش مهم در درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن C دارند. در این بررسی سعی شده تا اهمیت این دو فاکتور بررسی شده و توصیه‌هایی جهت استفاده پزشکان در ارتباط با استفاده از این دو فاکتور در درمان بیماران داده شود.

عفونت با ویروس هیپاتیت C یک معضل جهانی بوده و تخمین زده می‌شود که بیش از ۱۰۰ میلیون نفر در دنیا به این ویروس آلوده باشند. در آمریکا، حداقل ۱/۸ درصد جمعیت یعنی ۳/۹ میلیون نفر به این عفونت مبتلا هستند و مخارج درمان بیماریهای ناشی از این عفونت بالغ بر ۱ میلیون دلار در سال است (شکل شماره ۱).

در حال حاضر اپیدمیولوژی HCV بخوبی شناخته شده است و تنها دارویی که در درصدی

از بیماران میزان سرمی آلانین ترانسفراز (ALT) را بصورت دائم در حد طبیعی نگاه می‌دارد انترفرون α است.

مطالعات و بررسی‌های مختلف بر روی فاکتورهای متفاوت ویروس و میزان که در پاسخ به درمان انترفرون α می‌توانند دخیل باشند صورت گرفته است و از آن میان دو فاکتور ویروسی یعنی ژنوتیپ HCV و میزان سرمی ویروس مورد توجه بسیار قرار گرفته‌اند (۱، ۲، ۳).

در این بررسی سعی شده نقش این دو فاکتور بررسی شود.

ژنوتیپ HCV:

چرا باید ژنوتیپ HCV را مشخص کرد؟
ویروس هیپاتیت C یک ویروس ناهمگون (هتروژن) است که این ناهمگونی ناشی از طبیعت ویروس و روش تزیاید آن می‌باشد. چرخه تزیاید (replication cycle) ویروس بستگی به آنزیم پلی‌مراز RNA داشته که

فاقد فعالیت Proof-reading می‌باشد. لذا میزان جایگزینی نوکلئوتیدها (nucleotide substitution rate) در این ویروس بالاست و این خود باعث گوناگونی (diversity) ویروس هیپاتیت C می‌شود. میزان جایگزینی خود به خود نوکلئوتیدها (spontaneous nucleotide substitution) در HCV بالا بوده و حدود 10^{-2} تا 10^{-4} برای هر محل نوکلئوتیدی در هر سال گزارش شده است (شکل شماره ۲). ژنوم HCV تقریباً حدود ۷۰ درصد همولوگی در میان انواع شناخته شده جدا شده را نشان می‌دهد.

با این میزان از ناهمگونی ژنتیک و مشاهده سیر بالینی گوناگون بیماران مبتلا به HCV طبقه بندی HCV به گروههای مختلف ضروری بنظر می‌رسید. (۴).

چند ژنوتیپ HCV وجود دارد؟

بر اساس مقایسه سکانس، ویروس HCV به ۶ ژنوتیپ اصلی و یک سری زیرگروه تقسیم شد. ژنوتیپ اصلی با اعداد ۱ و ۲ و ۳ و ... زیر

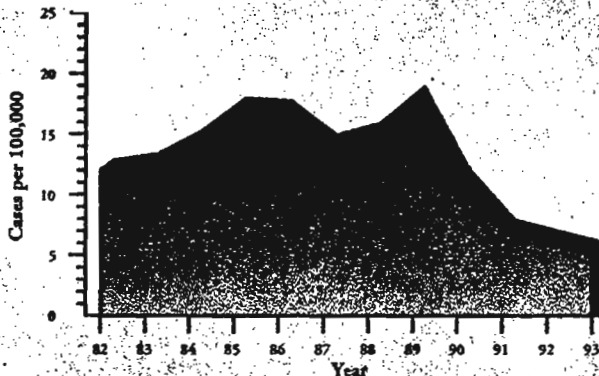
در مقابل مطالعات دیگر نشان دهنده این است که تفاوت چندانی بین انواع ژنوتیپ و پیش آگهی و پاسخ به درمان وجود ندارد (۱۵) و (۱۴).

بهرحال مطالعات بیشتری برای حل این تناقضات لازم است و در حال حاضر توصیه

است. ژنوتیپ ۲ هم پراکندگی جهانی داشته لیکن مسئول ۴۰-۱۰ درصد موارد عفونت می باشد. تیپ ۳ بیشتر در هند، پاکستان، تایلند و استرالیا یافت می شود و تیپ ۴ در اروپا

و خاورمیانه شیوع دارد. تیپ ۵ بیشتر در آفریقای جنوبی و تیپ ۶ در هنگ کنگ و ویتنام یافت می شود (۲ و ۳) و (۱).

Estimated Incidence Of Acute Hepatitis C United States, 1982 - 1993



Source: Sentinel Counties, Centers for Disease Control and Prevention

شکل شماره ۱- شیوع HCV در آمریکا

نیست شود که از ژنوتیپ HCV بعنوان یک اندکس پیش آگهی استفاده شود و با توجه به نکات شناخته شده در زمینه ارتباط ژنوتیپ با درمان و با وجود استفاده همزمان انترفرون و استفاده از طول درمان بیشتر توصیه می شود که پزشکان در مورد نحوه پاسخ به درمان با بیماران مشاوره کرده و برای هر بیمار مبتلا به عفونت مزمن HCV که ممانعتی برای دریافت انترفرون ندارد انترفرون به عنوان تنها راه درمان تجویز شود حتی اگر مشخص نباشد که نفعی از آن می برد یا نه؟ (شکل شماره ۳)

پیوند کبد:

یکی از اندیکاسیونهای شایع پیوند کبد عفونت با ویروس هپاتیت C است. رجعت HCV تقریباً در تمامی کبدهای پیوند زده شده دیده می شود. در حال حاضر اطلاعات کمی در مورد

اولاً احتمال بروز عفونت مزمن بستگی به ژنوتیپ ویروس دارد. در ثانی کارآیی درمان با انترفرون α در ژنوتیپ های مختلف متفاوت است. برای مثال ژنوتیپ ۲ و ۳ پاسخ به درمان بهتری دارند (۱) و ژنوتیپ ۱

بخصوص زیر گروه ۱b با سایر تهاجمی تری همراه است (۱۳).

گروه ها با حروف الفبای لاتین کوچک a, b, c, ... نامگذاری می شود.

چگونه می توان ژنوتیپ HCV را تعیین کرد؟

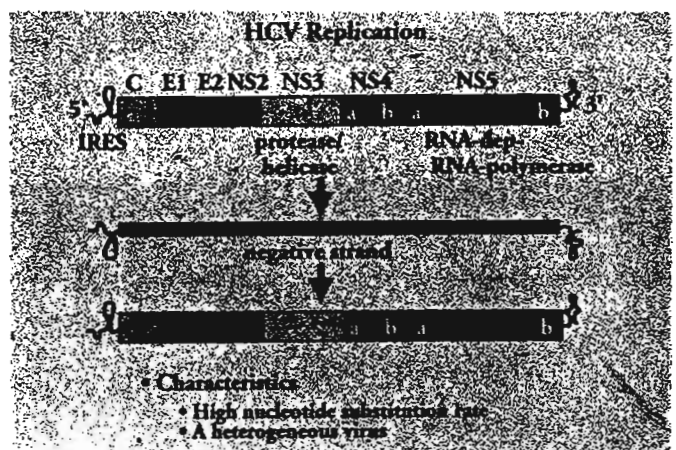
روشهای گوناگونی وجود دارد. روش استاندارد تقویت ژنوم (genomic amplification) و سکانس کردن آن (sequencing) و نهایتاً مقایسه سکانس ها (Sequence comparison) و Phylogenetic tree construction است.

روش های دیگر شامل Polymerase chain reaction (PCR) بایریمر اختصاصی برای هر ژنوتیپ (۹) یا ژنوتیپ سرولوژیک است (۶, ۱۰, ۱۱).

روش آخر بر اساس پاسخ ایمنی اختصاصی وابسته به ژنوتیپ میزبان به ویروس است. کاربرد بالینی ژنوتیپ HCV چیست؟

اپیدمیولوژی:

انتشار جغرافیایی ژنوتیپ های مختلف HCV می تواند اطلاعاتی در مورد نحوه انتقال داده و حتی کلیدی باشد بر منشأ ویروس. بر اساس اطلاعات موجود می توان نتیجه گرفت که ژنوتیپ ۱ مسئول ۸۰-۴۰ درصد موارد عفونت



شکل شماره ۲- چرخه ویروس

پزشکان باید میزان ویرمی را برای مشاوره با بیمار بکار برند و باز تأکید می شود که تمام بیماران که ممانعتی برای درمان با انترفرون ندارند، باید با انترفرون درمان شوند.

ارزیابی پاسخ به درمان:

اگرچه در سیر بیماری و حین درمان گاهی با عدم توافق زیادی بین میزان ویرمی و ALT خون روبرو می شویم (۲۰)، اطلاعات اولیه نشان می دهد که از میزان ویرمی می توان بعنوان یک فاکتور مهم در طراحی یک آلوگوریتم منطقی در درمان اختصاصی هر بیمار استفاده کرد.

- پیوند کبد

ارزش تعیین ویرمی در بیماران پیوند شده هنوز مشخص نیست

ژنوتیپ HCV و ویرمی

آیا تفاوتی در میزان ویرمی بیماران مبتلا با انواع ژنوتیپ HCV وجود دارد؟
مطالعات اخیر نشان داده که تفاوت معنی داری وجود ندارد (۲۱).

چگونه باید بیماران مبتلا به HCV را ارزیابی کنیم؟

آیا باید ژنوتیپ و ویرمی را تعیین نمائیم؟
اصل عمومی در طب اینست که فقط

- چه فاکتورهایی روی ویرمی اثر دارند؟
فاکتورهای ویروسی مثل تعداد هیاتوسیت های آلوده، کارآیی تزاید ویروس و پدیده Quasispecies (توانایی موتاسیون سریع ویروس زیر فشار پاسخ ایمنی فرد و ابقاء همزمان واریانهای وابسته به هم ویروس که از نظر ایمنولوژیک با یکدیگر تفاوت دارند)، می توانند بر ویرمی اثر بگذارند. از فاکتورهای میزبان پاسخ ایمنی بیمار، وجود بیماریهای همراه مثل AIDS و مصرف داروهای ایمنو ساپرسیو می توان نام برد (۹).

کاربرد بالینی میزان ویرمی HCV چیست؟

- پیش آگهی:

بین میزان ویرمی و فعالیت

بیماری رابطه ای وجود ندارد (۱۵، ۱۹).

پاسخ به درمان با انترفرون α

میزان ویرمی با پاسخ به درمان انترفرون رابطه عکس دارد (۹).

پس آیا پزشکان باید فقط بیماران با ویرمی کم را برای درمان انتخاب کنند؟

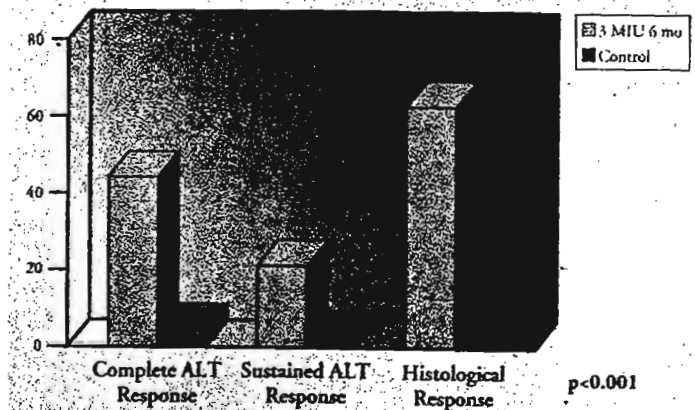
همانند بحث ژنوتیپ و درمان توصیه می شود که

ارتباط ژنوتیپ با رجعت HCV وجود دارد. ولی مشخص است که ژنوتیپ ۱b با سیر مهاجم تری پس از پیوند همراه است (۱۷ و ۱۶).
در حال حاضر ژنوتیپ HCV کاربردی در نحوه انجام پیوند کبد در این بیماران ندارد.

ویرمی:

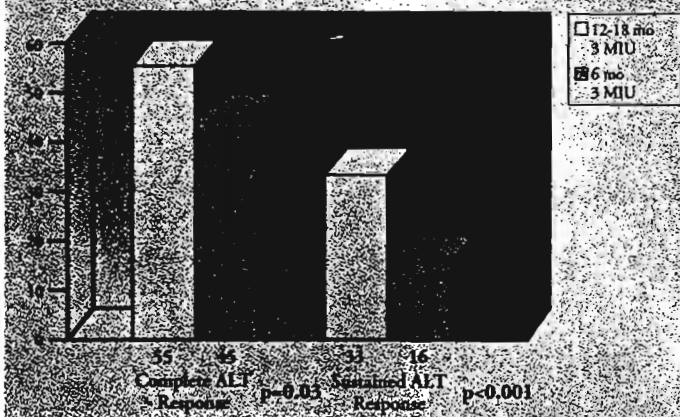
- چگونه می توان ویرمی را اندازه گیری کرد؟

Meta-Analysis: Standard Regimien vs Control



شکل شماره ۳- اثر درمان استاندارد با انترفرون در مقایسه با کنترل

Meta-Analysis: Duration Effect at 3 MIU



شکل شماره ۴- اثر درمان ۱۲ ماه با انترفرون

سطح سرمی HCV-RNA در بیماران اندک بوده لذا روشهای بسیار حساس برای کشف آن لازم است. رایج ترین روش اندازه گیری میزان ویروس، روشهای وابسته به PCR است (۱، ۲، ۳، ۴).

- ویرمی در مقابل بار ویروس (Virus load) نکته مهم این است که افتراق این دو روشن شود. ویرمی به تعداد ویروس در خون اطلاق شده در حالیکه بار ویروس به تعداد ویروس در بیمار نسبت داده می شود (۹).

آیا می توانیم این دو را به جای هم بکار ببریم؟

مطالعات نشان می دهد که بین این دو ارتباط وجود دارد (۱۸).

آزمایشاتی را درخواست کنید که بتوانید نتایج آنرا تفسیر نمایید. لذا ارزش هر آزمایش و تفسیر صحیح آن در کاربرد آن آزمایش تأثیر بسزایی دارد.

تعیین ژنوتیپ و میزان ویرمی می توانند راهنمای خوبی برای مشاوره بخصوص در مورد چگونگی پاسخ به درمان باشد، لیکن همانطور که قبلاً گفته شد هیچیک از این آزمایشات به تنهایی و حتی با هم به اندازه کافی در مورد تعیین عدم پاسخ به درمان و پیش آگهی قطعیت ندارند و لذا بر اساس آن نباید بیمار را از درمان محروم کرد.

بیماران با تیپ ۱ و سطح ویرمی بالا باید گوشزد شود که شانس آنها برای پاسخ به درمان کمتر است (شکل شماره ۴).

توصیه اینست که درمان ۱۲ ماهه با انترفرون α باید به تمام بیماران داده شود و به

سوالات مقاله بازآموزی HCV

- ۱- فاکتور یا فاکتورهای مهم در درمان بیماران مبتلا به هیاتیت مزمن C کدام است؟
 - الف- طول مدت ابتلاء
 - ب- زمان ابتلاء
 - ج- مورد الف و ب صحیح است
 - د- ژنوتیپ و ویروس، میزان ویرمی
- ۲- کدامیک از گزینه های زیر در مورد HCV صحیح است؟
 - الف- تنها دارویی که در درصدی از بیماران میزان سرمی آلاین ترانسفراز را بصورت دائم در حد طبیعی نگاه می دارد انترفرون است.
 - ب- ویروس هیاتیت C یک ویروس ناهمگون (هتروژن) است.
 - ج- چرخه تزیاد ویروس بستگی به آنزیم پلی مرز RNA دارد که دارای فعالیت proof-reading می باشد.
 - د- موارد الف، ب صحیح است.
- ۳- چگونه می توان ژنوتیپ HCV را تعیین کرد؟
 - الف- بوسیله تقویت ژنوم و سکانس کردن آن
 - ب- توسط PCR با پرایمرهای اختصاصی
 - ج- روش سرولوژیک
 - د- تمام موارد بالا
- ۴- کدامیک از گزینه های زیر در مورد HCV صحیح است؟
 - الف ژنوتیپ ۲ پراکندگی جهانی داشته و مسئول ۴۰-۱۰ درصد موارد عفونت است
 - ب- ژنوتیپ ۱b با سیر مهاجم تری همراه است
 - ج- ژنوتیپ ۱ پراکندگی جهانی داشته و مسئول ۸۰-۴۰ درصد موارد عفونت بوده
 - د- تمام موارد صحیح است
- ۵- در حال حاضر مهم ترین کاربرد تعیین ژنوتیپ HCV چیست؟
 - الف- اپیدمیولوژیک
 - ب- تشخیصی
 - ج- پیش آگهی
 - د- پیوند کبد

هـ- موارد الف ، ب

- ع- کدامیک از موارد زیر از شایع ترین اندیکاسیون های پیوند کبد می باشد؟
الف - کمبود آنزیم آلفا ترپسین
ب - عفونت با ویروس هپاتیت C
ج - هپاتیت فولمینانت
د - تمام موارد

- ۷- کدامیک از گزینه های زیر صحیح است؟
الف - ویرمی به تعداد ویروس در خون اطلاق می شود.
ب - بار ویروس به تعداد ویروس در بیمار گفته می شود.
ج - می توان ویرمی را به جای بار ویروس بکار برد.
د - سطح سرمی HCV در بیماران اندک بوده، لذا روشهای بسیار حساس برای کشف آن لازم است.
هـ - تمام موارد صحیح است.

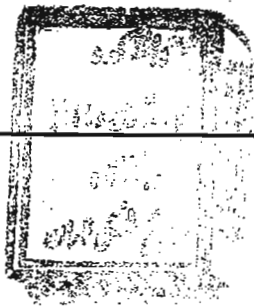
- ۸ - کدامیک از فاکتورهای زیر روی ویرمی اثر دارند؟
الف - ژنوتیپ ویروس
ب - تعداد هپاتوسیت های آلوده
ج - کارایی تزاید ویروس
د - مورد ب ، ج صحیح است
هـ - تمام موارد بالا.

- ۹- پدیده Quasispecies چیست؟
الف - وجود فعالیت آنزیم RNA Polymerase بدون proof-reading
ب - توانایی موتاسیون سریع ویروس زیر فشار پاسخ ایمنی فرد و ابقا همزمان ااریانهای وابسته بهم ویروس
ج - عدم توانایی موتاسیون سریع ویروس زیر فشار پاسخ ایمنی فرد
د - وجود فعالیت آنزیم RNA Polymerase با فعالیت proof-reading

- ۱۰ - همراهی بیماریها سرکوب کننده ایمنی مانند AIDS چه اثر بر روی ویرمی دارد؟
الف - باعث افزایش ویرمی می شود.
ب - باعث کاهش ویرمی می شود.
ج - ارتباطی با سطح ویرمی ندارد.
د - بسته به ژنوتیپ HCV باعث افزایش یا کاهش ویرمی می شود.

- ۱۱ - کدامیک از روشهای زیر برای اندازه گیری ویرمی به کار می رود؟
الف - تقویت ژنوم و سکانس کردن
ب - PCR با پرایمر اختصاصی
ج - روشهای سرولوژیک
د - تمام موارد بالا

- ۱۲ - کدامیک از گزینه های زیر صحیح است؟
الف - بین میزان ویرمی و فعالیت بیماری رابطه ای وجود ندارد.
ب - میزان ویرمی با پاسخ به درمان اثر فزون رابطه مستقیم دارد.



ج- باید فقط بیماران با ویرمی کم را برای درمان با انترفرون انتخاب کرد.
د- تمام موارد صحیح است.

۱۳- کدام گزینه زیر صحیح است؟

- الف- در سیر بیماری و حین درمان همیشه توافق زیادی بین میزان ویرمی و ALT خون وجود دارد.
ب- از ویرمی می توان بعنوان یک فاکتور مهم در طراحی یک آلوگوریتیم در درمان استفاده نمود.
ج- بین میزان ویرمی و فعالیت بیماری رابطه ای مستقیم وجود دارد.
د- میزان ویرمی با پاسخ به درمان انترفرون رابطه مستقیم دارد.
۱۴- ویرمی چه نقشی در پیوند کبد دارد؟
الف- در بیماران با ویرمی بالا پیوند کبد انجام نمی شود.
ب- در بیماران با ویرمی پایین پیوند کبد اندیکاسیون دارد.
ج- ارزش تعیین ویرمی در بیماران پیوند شده مشخص نیست.
د- به جای ویرمی در بیماران پیوند شده باید از بار ویروس استفاده کرد.

۱۵- میزان ویرمی بستگی به ژنوتیپ HCV دارد؟

- الف- مطالعات اخیر نشان داده که تفاوت معنی داری وجود ندارد.
ب- مطالعات اخیر نشان داده که تفاوت معنی دار وجود دارد.
ج- ژنوتیپ ۲ با بیشترین میزان ویرمی همراه است.
د- ژنوتیپ ۳ با بیشترین میزان ویرمی همراه است.

۱۶- آیا برای درمان بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C تعیین ژنوتیپ و ویرمی ضروریست؟

- الف- حتماً باید برای شروع درمان ژنوتیپ و ویرمی تعیین شود.
ب- ویرمی اهمیت چندانی نداشته ولی برای شروع درمان ژنوتیپ باید تعیین شود.
ج- هیچیک از این آزمایشات به تنهایی و حتی با هم به اندازه کافی در مورد تعیین عدم پاسخ به درمان و پیش آگهی قطعیت ندارد و لذا بر اساس آن نباید بیمار را از درمان محروم کرد.
د- هیچیک از این آزمایشات به تنهایی و حتی با هم به اندازه کافی در مورد تعیین عدم پاسخ به درمان و پیش آگهی قطعیت ندارد لیکن چون راهنمایی خوبی برای مشاوره است باید حتماً قبل از شروع درمان انجام شوند.

۱۷- توصیه درمانی برای مبتلایان به HCV مزمن چیست؟

- الف- به درمان احتیاج ندارند چون سیر بیماری قابل پیش بینی نیست و درصد کمی از درمان سود می برند.
ب- ۱۲ ماه درمان با انترفرون فقط به بیماران با ویرمی کم.
ج- ۱۲ ماه درمان با انترفرون به تمام بیماران.
د- ۱۲ ماه درمان با انترفرون برای ژنوتیپ ۲، ۳، ۴.

۱۸- نقش تعیین ژنوتیپ و ویرمی در درمان چیست؟

- الف- برای شروع درمان باید ویرمی و ژنوتیپ مشخص باشد.
ب- پاسخ به درمان بستگی به تعیین ژنوتیپ و ویرمی دارد.
ج- هیچ نقشی در درمان ندارند.
د- راهنمای خوبی برای مشاوره در خصوص چگونگی پاسخ به درمان است.

۱۹- اصولاً بنظر شما مشاوره با بیمار در مورد چگونگی پاسخ به درمان ضروریست؟

- الف- یکی از عوامل مهم در درمان بیمار همراهی بیمار و آگاهی وی در مورد چگونگی سیر بیماری و پاسخ به درمان است لذا مشاوره در تمام موارد پزشکی اهمیت دارد.

ب- آگاهی بیمار در مورد نحوه پاسخ ممکن است باعث عدم همکاری وی شود لذا لزومی برای مشاوره وجود ندارد.

۲۰- ارزش یک آزمایش در تصمیم گیری شما در تشخیص و درمان بیماریها بستگی به چه خصوصیتی دارد؟
الف- روش آزمایش.

ب- تفسیر صحیح آزمایش.

ج- حساسیت و اختصاصی بودن آزمایش.

د- تمام موارد بالا.

REFERENCES:

- 1- Journal of Virological Methods. 1996. 58 71-79.
- 2- Journal of medical virology. 1997. 51:36-41.
- 3- Journal of Virological Methods .1995. 53 1-9.
- 4- Gastroenterology 1994: 107: 1181-1182.
- 5- Hepatology 1994, 19: 1321-1324.
- 6- Journal of Virological methods. 1995. 55 303, 307.
- 7- Journal of Virological methods. 1995. 51 169-176.
- 8- Hepatology 1996: 24: 1312-1315.
- 9- Journal of Viral Hepatitis, 1997,4,285-292.
- 10- Transfusion 1993:33:7-13.
- 11- Hepatology 1992; 16:886-891.
- 12- Bockus, Haubrich ws, schoffner F, Berk JE, eds Bockus: Gastroenterology, 5th edn, Philadelphia W.B. Saunders Co 1995 2082-2114.
- 13- Ann intern Med 1995: 122:161-166.
- 14- Hepatology 1996: 24: 1041-1046
- 15- Ann Intern Med 1996: 124: 868-876.
- 16- Gastroenterology 1995: 108: 1088-96.
- 17- Gastroenterology 1996: 1110:167-177.
- 18- Hepatology 1996; 23: 1318-1323.
- 19- Hepatology 1996; 24:1003-1009
- 20- Lancet. 1993; 342: 1208-1209
- 21- J in feDis 1996: 173: 727-730 Abstract .

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا اذْكُرُوا اللَّهَ ذِكْرًا كَثِيرًا

سوره احزاب آیه ۴۱

ای مؤمنان خداوند را بسیار یاد کنید.