فراوانی ژنوتیپ های ویروس هپاتیت C و تعداد ویروس در مبتلا یان به هپاتیت مزمن C در تهران. ۸۴-۱۳۸۲

امیرهوشنگ محمدعلیزاده*[۱]، حسین کیوانی[۲]، سید مؤید علویان[۳]، میترا رنجبر[۴]

۱ . فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، دانشیار مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. ویروس شناس، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳. فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...
۴. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران

* **نشانی برای مکاتبه:** تهران- اوین- خیابان تابناک- بیمارستان آیت ا... طالقانی- طبقه هفتم- مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، صندوق پستی ۱۷۸-۱۹۸۳۵، تلفن ۲۲۴۱۷۲۸۳، نمابر ۲۲۴۰۲۶۳۹ ، ahmaliver@yahoo.com

دریافت مقاله: آذر هشتاد و پنج **پذیرش برای چاپ: آذر هشتاد و شش**

چکیده

سابقه و هدف: *مطالعات متعددی در خصوص اهمیت تعیین ژنوتیپ ویروس HCV و تعداد ویروس و ارتباط آن با پاسخ به درمان و یا علائم بالینی صورت گرفته است. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی ژنوتیپ های ویروس هپاتیت C و تعداد ویروس(viral load) در ۳۸۴ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C در تهران طی سال های ۸۲-۱۳۸۴ انجام گرفت.*

روش کار: *در این بررسی، ۳۸۴ نفر از بیماران مبتلا به هپاتیت C که در طی سالهای ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ به یکی از کلینیک‌های هپاتیت تهران مراجعه کرده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این مطالعه سرم افراد مبتلا با روش PCR از نظر نوع ژنوتیپ HCV و تعداد ویروس(viral load) بررسی گردید.*

یافته ها: *از ۳۸۴ نفر مورد بررسی ۳۰۷ نفر(۷۹/۹٪) مرد و ۷۷ نفر(۲۰/۱٪) زن بودند. بیشترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ 1a بود که ۱۵۴ نفر (۴۰/۱٪) را بخود اختصاص داد. پس از آن به ترتیب ژنوتیپ 3a (۱۰۵ نفر – ۲۷/۳٪) و 1b (۴۳ نفر – ۱۱/۲٪) بود. در کل نمونه‌های آزمایش شده ژنوتیپ ۷۶ نمونه (۱۹/۸٪) قابل تعیین کردن نبود (not typable). در نمونه های با تعداد ویروس بیشتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر ۴۷ مورد(۴۹/۵٪) ژنوتیپ 1a داشتند و پس از آن ۲۵ مورد (۲۶/۳٪) ژنوتیپ 3a و ۱۶ مورد(۱۶/۸٪) نیز ژنوتیپ 1b داشتند.*

نتیجه گیری: *در مطالعه حاضر، تعداد ویروس و نوع ژنوتیپ کما بیش شبیه مطالعات سایر کشورها بوده است. اما رابطه این دو عامل با پاسخ به درمانهای ضد ویروسی بررسی نشد. با توجه به اینکه این مسئله در گام بعدی برای تعیین نوع و مدت درمان اهمیت بسزایی دارد، نیاز به مطالعات تکمیلی در این رابطه احساس می گردد.*

واژگان کلیدی: ***هپاتیت C، ژنوتایپ، ویروس***

مقدمه

مطالعات نشان داده است که توزیع انواع ژنوتیپهای ویروس هپاتیت C در مناطق جغرافیایی متفاوت است و می تواند با تظاهرات بالینی نیز ارتباط داشته باشد(۱). این ویروس دارای ۶ ژنوتیپ اصلی (6-1) و ۱۱ ژنوتیپ فرعی (1a ، 1b ، 1c ، 2a ، 2b ، 3a ، 3b ، 4a ، 5a و 6a) است(۲). مطالعات زیادی در خصوص توزیع انواع ژنوتیپهای این ویروس برحسب متغیرهای مختلف از جمله جنس، سن، تعداد ویروس در سرم (viral load)، پاسخ به درمان و پایداری وضعیت بهبود در بیماران درمان شده صورت گرفته است. در این راستا گاهی نتایج متناقضی در کشورهای مختلف و براساس مناطق جغرافیایی و نژادی گزارش شده است که این مسئله خود لزوم انجام این گونه مطالعات را در کشورهای دیگر از جمله ایران مبرهن می سازد.بطور مثال در تحقیقی که در سال ۱۹۹۵ در بیماران ایتالیایی و فرانسوی انجام گرفت، ژنوتیپ 1b با ۶۱/۸٪ بیشترین فراوانی را نشان داد (۳) در حالی که در تحقیقی در کشور آمریکا بیشترین فراوانی ژنوتیپ به ترتیب مربوط به 1a (۵۸٪) ، 1b (۲۱٪) و 2b (۱۳٪) بود (۴). در مطالعه‌ای دیگر که میزان پاسخ به درمان اینترفرون و ارتباط آن با ژنوتیپ HCV بررسی شده است نشان می‌دهد که پاسخ مداوم به اینترفرون در ۱۱٪ بیماران HCV با ژنوتیپ 1a یا 1b وجود داشته (۵) در حالی که در تحقیق دیگری در ژاپن این پاسخ درمانی در بیماران با ژنوتیپ 2a بیشتر بوده است (۶). مطالعه حاضر با هدف تعیین ژنوتایپ و مقدار ویروس هپاتیت C در مبتلایان مراجعه کننده به یک کلینیک در تهران طی سال های ۸۴-۱۳۸۲ انجام گرفت.

Archive of SID
www.SID.ir

روش کار

در این تحقیق توصیفی ۳۸۴ نفر از بیماران مبتلا به هپاتیت C که در طی سالهای ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ به یکی از کلینیک‌های هپاتیت تهران مراجعه کرده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند و طی آن سرم بیماران از نظر نوع ژنوتیپ HCV و تعداد ویروس(viral load) بررسی گردید.

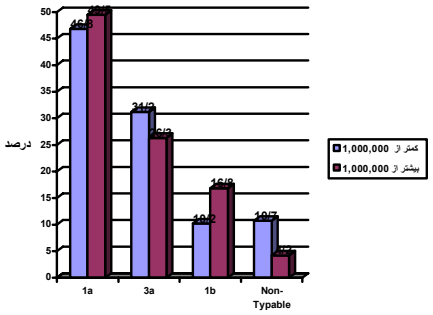
یک صد میکرولیتر از سرم بیماران مبتلا به هپاتیت C که از نظر سرمی مثبت و دارای آنتی‌بادی بر علیه هپاتیت C بودند در مقدار µl ۴۰۰ محلول لیز حاوی پنج مولار گوانیدین تیوسیانات حل شده و پس از ورتکس کردن مقدار ۵۰۰ میکرولیتر ایزوپروپانل به آن اضافه شد. این محلول بخوبی مخلوط و سپس در ۱۶۰۰۰ دور سانتریفوژ شد. پس از سانتریفوژ محلول روئی بدقت خارج شده و RNA باقیمانده با محلول ۷۰٪ اتانل شستشو داده شد. سپس RNA که بصورت رسوب در ته لوله مشهود بود در مقدار ۱۰۰۰ cc بافر تریس با PH=۸ حل شده و مقدار ۵ میکرولیتر از این محلول جهت تهیه cDNA استفاده شد.

بمنظور تهیه cDNA پنج میکرولیتر از محلول RNA به لوله مربوط به واکنش ترانسکریپسیون معکوس حاوی ۲۰ پیکومول راندم هگزامر، ۲۰۰ واحد آنزیم ترانسکریپسیون معکوس، ۸ واحد مهار کننده آنزیم RNase ، ده نانومول از هر کدام از بازهای الی دزاکسی نوکلئوئید تری فسفات و ۲ میکرولیتر از بافر PCR با غلظت ۱۰ برابر اضافه شده و حجم واکنش به ۲۰ میکرولیتر افزایش یافت. سطح واکنش با ۲۰ میکرو لیتر روغن معدنی پوشانده و برای مدت ۶۰ دقیقه در حرارت ۴۲ درجه قرار داده شد. از این واکنش مقدار ۵ میکرولیتر برای انجام PCR مرحله اول استفاده شد. کلیه مراحل واکنش PCR مرحله اول و واکنش PCR مرحله دوم مشابه با آنچه اوهنو و همکاران (۱۹۹۷) توصیف نموده‌اند انجام پذیرفت.پس از انجام PCR ، محصول PCR بر روی ژل آگارز ۳ درصد الکتروفرز و با اتیدیوم برماید رنگ امیری و ژنوتیپ براساس وزن ملکولی هر محصول PCR تعیین شد.

یافته ها

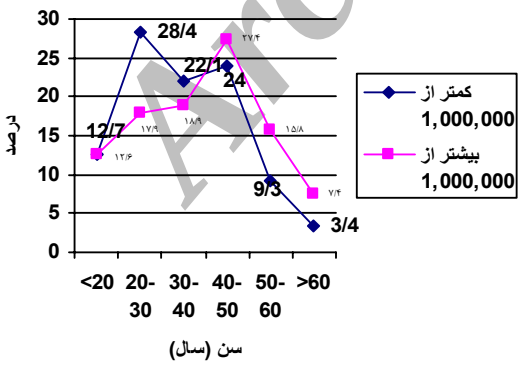
از ۳۸۴ نفر مورد بررسی ۳۰۷ نفر(۷۹/۹٪) مرد و ۷۷ نفر(۲۰/۱٪) زن بودند. میانگین سنی ایشان ۱۳ ± ۳۶/۵ سال بود. کوچکترین فرد مورد بررسی یک پسر ۸ ساله و مسن ترین فرد، یک مرد ۷۶ ساله بود. در تقسیم بندی گروههای سنی، بیشترین فراوانی در گروه سنی ۳۰-۲۰ سال (۹۵ نفر-۲۴/۷ ٪) و پس از آن در گروه سنی ۵۰-۴۰ سال (۹۴ نفر- ۲۴/۵٪) بود. همچنین تنها تعداد ۱۷ نفر (۴/۴٪) از افراد در گروه سنی بالای ۶۰ سال قرار داشتند.

نتایج مربوط به آزمایش تعیین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C برحسب تعداد ویروس(viral load)، در نمودار شماره ۱ ارائه شده است. بیشترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ 1a می‌باشد که ۱۵۴ نفر (۴۰/۱٪) را بخود اختصاص می‌دهد. پس از آن به ترتیب ژنوتیپ 3a (۱۰۵ نفر – ۲۷/۳٪) و 1b (۴۳ نفر – ۱۱/۲٪) بود. ژنوتیپ ۷۶ نمونه (۱۹/۸٪) قابل تعیین کردن (not typable) نبود. هم چنین ژنوتیپ mixed در تنها ۳ مورد از نمونه‌ها (۰/۸٪) مشاهده شد که شامل 1a & 3 و 3a & 2 بود. تعداد ویروس در ۲۰۵ نمونه (۵۳/۴٪) کمتراز 10^6 ویروس در میلی لیتر بود و در ۹۵ نمونه (۲۴/۷٪) بالاتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر بود. در ۷۹ بیمار(۲۰/۶٪) تعداد ویروس قابل اندازه گیری نبود. در نمونه های بالاتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر ۴۷ مورد(۴۹/۵٪) ژنوتیپ 1a داشتند و پس از آن ۲۵ مورد (۲۶/۳٪) ژنوتیپ 3a و ۱۶ مورد(۱۶/۸٪) نیز ژنوتیپ 1b داشتند. از ژنوتیپ 2، 2a و 4 تنها یک مورد از هرکدام وجود داشت که در همگی تعداد ویروس موجود در نمونه بالاتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر بود.



نمودار ۱. توزیع مبتلایان به هپاتیت C بر اساس نوع ژنوتیپ و مقدار ویروس

۷۹ نفر (۸۳/۲٪) از موارد بالاتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر مرد بودند و در نمونه های کمتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر ۱۶۴ نفر (۸۰٪) مرد بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. بیشترین فراوانی سنی در نمونه های کمتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر در گروه سنی ۳۰-۲۰ سال (۲۸/۴٪) قرار داشت و بتدریج با افزایش سن این فراوانی کاسته می شد. در نمونه های با تعداد ویروس بالاتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر وضعیت کمی متفاوت بود. در این نمونه ها با افزایش سن تا گروه سنی ۵۰-۴۰ سال فراوانی بیشتر شده به طوری که این گروه سنی بیشترین فراوانی (۲۷/۴٪) را داشت. تفاوت در گروه سنی از نظر آماری معنی دار نبود. در بیماران با ژنوتیپ 1a، افراد با تعداد ویروس بالاتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر بیشتر در گروه سنی ۴۰-۳۰ سال بودند(۱۲ نفر- ۲۵/۵٪) ولی در بیماران با ژنوتیپ 3a بیشترین فراوانی در گروه سنی ۳۰-۲۰ سال (۵ نفر-۲۰٪) بود (نمودار ۲).



نمودار ۲- توزیع مبتلایان به هپاتیت C بر اساس مقدار ویروس هپاتیت و گروه های سنی

Archive of SID
www.SID.ir

تعداد کل بیماران در طی سالهای ۸۲، ۸۳ و ۸۴ به ترتیب ۱۴۲ نفر (۳۷٪) ، ۲۲۲ (۵۷/۸٪) و ۲۰ نفر (۵/۲ ٪) بود. درصد بیمارانی کـه تعـداد ویـروس نمونه های آنها بیشتر از 10^6 ویروس در میلی لیتر بود از به ترتیب ۳۴/۵٪ ، ۱۸/۹٪ و ۲۵٪ بود(P=۰/۰۰۷).

بحث

از ۳۸۴ بیمار مورد بررسی اکثریت را مردان تشکیل داده و از نظر سنی نیز بطور متوسط در حدود میانسالی قرار داشتند و کمتر از ۵ درصد آنهـا سـن بیشتر از ۶۰ سال داشتند.

نتایج تعیین ژنوتیپ بیماران نشان داد که در کل بیماران بیشترین فراوانـی به ترتیب مربوط به ژنوتیـپ 1a ، 3a و 1b بـود و درحـدود ۲۰ درصـد از نمونه ها قابل اندازه گیری از نظر ژنوتیپ نبود. مطالعاتی کـه در آمریکـا در خصوص فراوانی ژنوتیپ بیماران صـورت گرفتـه اسـت، نتـایج مـشابهی بـا مطالعه فعلی داشته اند(۲و ۹-۷). بطور مثال در مطالعه ای در سال ۱۹۹۹، ۴۹ بیمار مبتلا به هپاتیت C بررسی شدند که در آنها فراوانی انواع ژنوتیپ شامل ژنوتیپ 1a (۴۷٪) ، 1b (۳۵٪) ، 2a (۴٪) ، 2b (۶٪) و 3a (۴٪) و mixed (۴٪) بود (۷).

در مطالعات مشابهی که در اروپا در این زمینه انجام شده است، نتایج کمی متفاوت است به طوری که در غالب این مطالعات ژنوتیـپ 1b از بیـشترین فراوانی برخوردار است(۱۴-۱۰). بطور نمونه در تحقیقی در کـشور فرانـسه که ۱۸۷۲ بیمار مبتلا به هپاتیت C از سال ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۷ مـورد ارزیـابی قرار گرفتند، بیشترین فراوانی به ترتیب مربوط بـه ژنوتیـپ 1b (۴۱٪) ، 3 (۲۲٪) ، 1a (۱۶٪) ، ۴ (۴٪) و mixed (۴٪) بـود(۵). البتـه در مطالعـه مشابهی که در سال ۱۹۹۸ در اسپانیا برروی ۱۲۸ بیمار هپاتیـت C انجـام شـد بیـشترین فراوانـی ژنوتیـپ بـه ترتیـب 1b(۴۶/۱٪)، 1a(۲۳/۴٪) و 3a(۱۳/۳) بود(۱۵).

در خصوص ارتباط نوع ژنوتیپ و تعداد ویروس سـرم، تحقیقـات انـدکی در دنیا انجام گرفته است. در مطالعه ای درکشور آلمان که برروی ۳۷۹ بیمـار مبتلا به هپاتیت C صورت گرفت، گزارش شده است که بیماران با ژنوتیـپ 3 بطور معنی داری تعداد ویروس سرم آنهـا از تعـداد ویـروس بیمـاران بـا ژنوتیپ 1 و 2 کمتر است(۱). این مسئله با نتایج مطالعه فعلی که بیشترین درصد بیماران با تعداد ویروس بیش از 10^6 در ژنوتیپ 1b دیده شده است، مطابقت دارد. تحقیقی در اسپانیا (سال ۲۰۰۳) ۲۸۱ بیمار مبتلا به هپاتیت C را از نظر ژنوتیپ و تعداد ویروس مورد بررسی قرار داد. در ایـن مطالعـه گزارش شده است که بیشترین فراوانی مربـوط بـه ژنوتیـپ 1b (۳۸/۴٪) و 3a (۲۳/۱٪) بـود. همچنـین بیمـاران بـا ژنوتیـپ 3 دارای تعـداد ویـروس بالاتری بودند که با مطالعه فعلی ما تفاوت دارد(۱۶). در تحقیق دیگری نیز در این کشور بیشترین تعداد ویروس بـه ترتیـب در ژنوتیپهـای 1b، 1a و 3a گزارش شده است(۱۷).

در مطالعه فعلی همان طور که ذکر شد، با وجـود اینکـه درصـد مـردان در بیماران با تعداد ویروس بالاتر از10^6 بیشتر از زنان بود ولی این اخـتلاف از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین درخصوص ارتباط سن و تعداد ویروس، نتایج نشان داد که با افزایش سن تا گروه سنی ۵۰-۴۰ سال فراوانی افـراد با تعداد ویروس بالاتر از 10^6 افزایش می یابد و پس از آن کاهش نشان می دهد ولی ارتباط سن با تعداد ویروس از نظر آماری معنی دار نبود.

مطالعات متعددی در مورد ارتباط پاسخ بـه درمانهـای هپاتیـت C بـا نـوع ژنوتیپ و تعداد ویروس انجـام گرفتـه اسـت(۶ و ۱۹و ۲۰). در تحقیقـی در ژاپن (سـال ۲۰۰۴) گـزارش شـده اسـت کـه میـزان پاسـخ درازمـدت بـه اینترفرون در بیماران بـا ژنوتیـپ 1b و تعـداد ویـروس زیـاد بیـشتر بـوده است(۲۰). در مطالعـه دیگـری در ژاپـن نیـز پاسـخ مناسـب درمـانی را در بیماران بـا تعـداد ویـروس زیـاد و ژنوتیـپ 2a گـزارش کـرده انـد (۶). در تحقیقی در کشور نروژ که بر روی ۷۱ بیمار هپاتیت C انجام شد، بیان شد که بیماران با ژنوتیپ 2b و 3a و با تعداد ویروس کم بدون سیروز کبـدی، پاسخ اولیه مناسبتری به درمان با اینترفرون نشان می دهند (۲۱).

نتیجه گیری

در مجموع، در مطالعه حاضر، ارتباط تعداد ویروس و نوع ژنوتیپ کمـابیش شبیه مطالعات سایر کشورها بوده است اما رابطه این دو عامل بـا پاسـخ بـه درمانهای ضدویروسی بررسی نشد. با توجه بـه اینکـه ایـن مـسئله در گـام بعدی برای تعیین نوع و مدت درمان اهمیت بسزایی دارد، نیاز به مطالعـات تکمیلی در این رابطه احساس می گردد.

REFERENCES

1.Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. J Hepatol. 1997;26:484-91.

2.Lau JY, Davis GL, Prescott LE, Maertens G, Lindsay KL, Qian K, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. Ann Intern Med. 1996;124:868-76.

3. Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, Landais P, Berthelot P, Brechot C. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. Collaborative Study Group. Ann Intern Med. 1995;122:161-8.

Archive of SID

www.SID.ir

4.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;125:634-9.

5.Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverlie G, et al. Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. The GEMHEP. J Viral Hepat. 1999;6:435-43.

6. Nakamura H, Ogawa H, Kuroda T, Yamamoto M, Enomoto H, Kishima Y, et al. Interferon treatment for patients with chronic hepatitis C infected with high viral load of genotype 2 virus. Hepatogastroenterology. 2002;49:1373-6.

7.Rosen HR, Chou S, Sasaki AW, Gretch DR. Molecular epidemiology of hepatitis C infection in U.S. veteran liver transplant recipients: evidence for decreasing relative prevalence of genotype 1B. Am J Gastroenterol. 1999;94:3015-9.

8.Picchio GR, Nakatsuno M, Boggiano C, Sabbe R, Corti M, Daruich J, et al. Hepatitis C (HCV) genotype and viral titer distribution among Argentinean hemophilic patients in the presence or absence of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. J Med Virol. 1997;52:219-25.

9.Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R, Norder H, Magnius L. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS5B region. J Med Virol. 2004;74:246-52.

10.Bortolotti F, Vajro P, Balli F, Giacchino R, Crivellaro C, Barbera C, Hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C of children. J Viral Hepat. 1996;3:323-7.

11.Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, Tripodi MF, Rosario P, Mormone G, Ragone E, Pasquale G, Ruggiero G. Relationship between genotypes of hepatitis C virus and histopathological manifestations in chronic hepatitis C patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12:299-304.

12.Saracco G, Sostegni R, Ghisetti V, Rocca G, Cariti G, Andreoni 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 Hepat. 2000;7:124-9.

13.Di Tommaso L, Macchia S, Morandi L, Leoncini S, Pession A, Dal Monte PR, Foschini MP. Correlation between histologic staging, hepatitis C virus genotypes and clinical features in HCV chronic hepatitis: evidence of a new pattern. Int J Surg Pathol. 2003;11:197-204.

14.Bosmans JL, Nouwen EJ, Behets G, Gorteman K, Huraib SO, Shaheen FA, et al. Prevalence and clinical expression of HCV-genotypes in haemodialysis-patients of two geographically remote countries: Belgium and Saudi-Arabia. Clin Nephrol. 1997;47:256-62.

15. Alonso Alonso P, Orduna A, San Miguel A, Dominguez E, Gutierrez P, Lorenzo B, et al. Genotypes of hepatitis C virus: their relationship with risk factors, the severity of liver disease, and the serologic response. Med Clin (Barc). 1998;110:681-6.

16. Rodriguez JC, Garcia J, Moya I, Ayelo A, Vazquez N, Sillero C, Royo G. Genetic variability of hepatitis C virus in the health area of Elche (Spain). Correlation between core antigen and viral load. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:407-10.

17. Garcia F, Roldan C, Hernandez-Quero J, Bernal MC, Martinez MA, Lopez MA, Piedrola G, Maroto MC. Relationship between viral genotype and viral load in patients with chronic hepatitis C. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:884-7.

Archive of SID

www.SID.ir

18. Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. Intervirology. 2005;48:372-80.

19. Watanabe K, Yoshioka K, Yano M, Ishigami M, Ukai K, Ito H, Miyata F, Mizutani T, Goto H. Mutations in the nonstructural region 5B of hepatitis C virus genotype 1b: their relation to viral load, response to interferon, and the nonstructural region 5A. J Med Virol. 2005;75:504-12.

20. Arase Y, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C virus genotype 1b and high viral load. Intervirology. 2004;47:19-25.

21. Bjoro K, Bell H, Myrvang B, Skaug K, Raknerud N, Sandvei P, Storseth S, Ritland S, Lund-Tonnesen S, Bucher A, Hellum KB. Effect of interferon-alpha induction therapy on genotype 2b/3a and low viral load hepatitis C virus infection. A randomized multicentre study. Scand J Gastroenterol. 2002;37:344-9.

Archive of SID

www.SID.ir