

نشریه فارماکوژنومیک

وفناوری‌های  
امیکس



فصلنامه پزشکی / سال چهارم / شماره چهاردهم / قیمت: ۱۵۰۰۰۰ ریال / زمستان ۱۴۰۱ / شماره شاپا ۷۲۳۶-۲۶۷۶



ژنوم شما بر نحوه پاسخگویی به داروها مؤثر است.



صاحب امتیاز:

شرکت دانش بنیان گروه توسعه فناوری آمیتیس ژن

مدیر مسئول: دکتر رویا امیری نژاد

سرمدیر: مهندس سیده نیره مصلحی

مدیر اجرایی و طراح: فاطمه محمدی پور

طراح: فاطمه محمدی پور

صفحه آرا: فریبا دولت آبادی

ویراستاری و ارزیابی مقالات: زهرا انتشاری

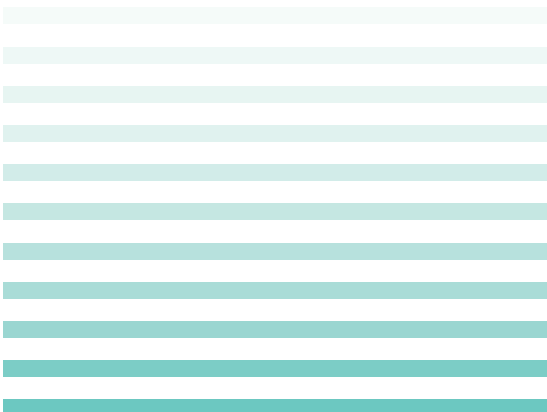
اعضای هیئت تحریریه در کارگروه‌ها (به ترتیب حروف الفبا):  
دکتر محمدرضا اکبری، دکتر ملیحه انتظاری،  
دکتر ناصر پارسا، دکتر سلام حیدری نژاد،  
دکتر عادل حیدری نژاد، دکتر علی اصغر رحیمی،  
دکتر رضا رفوگران، دکتر ندا سرای گرد افشاری،  
دکتر حسن سعادت، دکتر رضا شیرکوهی،  
دکتر محمد علی صارمی، دکتر جمشید مولایی،  
دکتر بهار نقوی، دکتر رضا نکوئیان، دکتر مجید نیک پی،  
دکتر سید مسعود هوشمند، دکتر محمود یعقوبی

شماره تماس: ۸۸۹۸۵۲۹۳ (۰۲۱)

آدرس: تهران، ابتدای خیابان ایتالیا، پلاک ۲، طبقه ۱، واحد ۱

وب سایت: [WWW.PGOTjournal.com](http://WWW.PGOTjournal.com)

ایمیل: [info@PGOTJournal.com](mailto:info@PGOTJournal.com)



## فهرست مطالب:

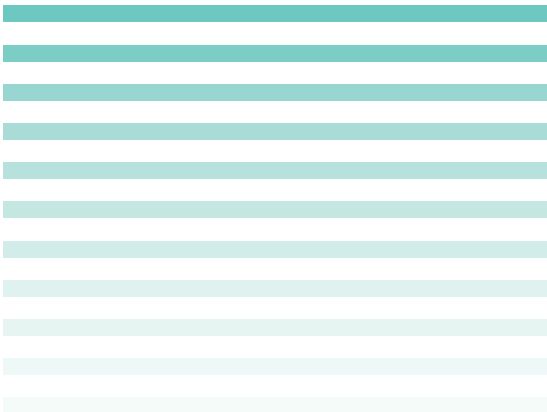
پیشبینی خطر اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی در بیماران تحت همودیالیز نگهدارنده با سطح اینترلوکین ۶ پلاسما ..... ۴

پیش بینی بیماری با سن بیولوژیکی فرد ..... ۱۴

رژیم‌های غذایی شخصی سازی شده برای بیماری‌های التهابی روده ..... ۲۶

پتانسیل پروفایل فارماکوژنتیک مبتنی بر توالی یابی کل ژنوم ..... ۳۸

مروری بر فارماکونومیک و بحث در مورد ژنریک‌های مارک دار، مارک دار و ژنریک ها ..... ۵۰



## پیش‌بینی خطر اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی در بیماران تحت همودیالیز نگهدارنده با سطح اینترلوکین ۶ پلاسما

### خلاصه

التهاب سیستمیک یک عامل مربوط به بازسازی و اختلال عملکرد عروقی است. هدف ما شناسایی بیومارکرهای التهابی است که می‌تواند اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی (AVF) را در بیماران تحت همودیالیز پیش‌بینی کند. در مجموع ۲۸۲ بیمار همودیالیزی در این مطالعه کوهورت چند مرکزی آینده نگر وارد شدند. سطح سایتوکین پلاسما در زمان جمع آوری داده‌ها اندازه‌گیری شد. پیامد اولیه بروز تنگی و یا ترومبوز AVF بود که به آنژیوپلاستی ترانس لومینال از راه پوست یا جراحی در سال اول ثبت‌نام نیاز داشت. اختلال عملکرد AVF در ۳۸ بیمار (۵/۱۳٪) در طول دوره مطالعه رخ داد. سطوح پلاسما اینترلوکین ۶ (IL-۶) در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران بدون آن بود. دیابت شیرین، فشار خون سیستولیک پایین و استفاده از استاتین نیز با اختلال عملکرد AVF مرتبط بودند. نرخ رویداد تجمعی اختلال عملکرد AVF در ترتیل ۳ ( $p = 0.05$ ) IL-۶ بالاترین میزان بود، و بیماران در سومین سوم به طور مستقل با افزایش خطر اختلال عملکرد AVF پس از تنظیمات چند متغیره مرتبط بودند (نسبت خطر تعدیل شده = ۳.۰۶،  $p = 0.015$ ).

در نتیجه، سطح IL-۶ در گردش به طور مثبت با وقوع اختلال عملکرد AVF در بیماران همودیالیزی مرتبط است. داده‌های ما نشان می‌دهد که IL-۶ ممکن است به پزشکان در شناسایی افرادی که در معرض خطر بالای شکست قریبالوقوع AVF هستند کمک کند.



معصومه کهندانی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



## ۱. مقدمه

سابقه عفونت فعال، اختلالات انعقادی، سرطان یا پیوند کلیه از مطالعه خارج شدند. در میان بیماران غربالگری اولیه، ۲۱۸ به دلایل زیر حذف شدند: لغو رضایت آگاهانه ( $n=6$ )، کمبود اطلاعات در مورد دسترسی عروقی ( $n=3$ )؛ پیوند شریانی وریدی ( $n=71$ ) (AVG)؛ کاتتر مرکزی ( $n=17$ )؛ کمبود نمونه مخزن ۲۸۲ ( $n=121$ ) بیمار باقیمانده مبتلا به AVF برای تجزیه و تحلیل در این مطالعه وارد شدند.

## ۲.۲. جمع آوری داده ها

مشخصات دموگرافیک پایه و پارامترهای بالینی بیماران در زمان ثبت نام به دست آمد. داده‌های آزمایشگاهی به دست آمده شامل هموگلوبین پلاسما، آلومین، کلسیم، فسفر، هورمون پاراتیروئید، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)، سرعت رسوب گلوبول‌های قرمز، و پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا (hs-CRP) بود. شاخص همبودی چارلسون به عنوان شاخصی برای وضعیت سلامت عمومی بیماران استفاده شد. از همه بیماران رضایت گرفته شد.

## ۲.۳. معیار سنجش

نقطه نهایی بروز اختلال عملکرد AVF طی یک سال پس از ثبت نام بود. اختلال عملکرد AVF به عنوان ایجاد تنگی فیستول شریانی وریدی و یا ترومبوز تعریف شد که نیاز به آنژیوپلاستی ترانس لومینال از راه پوست یا جراحی برای اصلاح یا جایگزینی فیستول دارد.

## ۲.۴. سنجش سایتوکین ها و کموکاین‌های التهابی در گردش

نمونه‌های پلاسما همانطور که در مطالعه قبلی توضیح داده شد جمع آوری، پردازش و ذخیره شدند. کیت‌های چندگانه سنجش غربالگری مغناطیسی Luminex® (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA) برای انجام یک سنجش ایمنوسوربت مرتبط با آنزیم استفاده شد. نمونه‌های پلاسما برای اندازه‌گیری اینترلوکین-۶، پلاسما (IL-6)، پروتئین شیمی جذب مونوسیتی-۱ (MCP-1) و فاکتور نکروز تومور- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) با استفاده از لوله‌های تیمار شده با اتیلن دی‌آمین تترا استیک اسید در زمان انجام شد. ورودی مطالعه پس از سانتریفیوژ به

بروز جهانی بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESKD) در دهه‌های گذشته در حال افزایش بوده است و همودیالیز یکی از روش‌های رایج درمانی برای بیماران مبتلا به ESKD است. از آنجایی که دسترسی عروقی «راه نجات» برای این بیماران است، حفظ باز بودن دسترسی عروقی کافی بسیار مهم است. علاوه بر این، هزینه مدیریت دسترسی عروقی ناکارآمد یک بار مالی عمده است که نشان دهنده درصد بالایی از کل هزینه مربوط به مراقبت از بیماران تحت همودیالیز است. در این راستا، نظارت کافی و تلاش‌های پیشگیری برای اختلال عملکرد دسترسی عروقی بسیار مهم است. اگرچه پاتوفیزیولوژی نارسایی عروقی به طور کامل شناخته نشده است، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که عوامل مختلفی مانند سن بالا، دیابت زمینه‌ای، سیگار کشیدن، دیس لیپیدمی، اورمی، استرس برشی و آسیب هیپوکسی با باز بودن دسترسی ضعیف به عروق مرتبط هستند. در میان این عوامل، درک اهمیت التهاب افزایش یافته است زیرا هیپرپلازی نئوانتیمال شایع‌ترین فرآیندی است که در اختلال عملکرد عروقی رخ می‌دهد و این فرآیند با پاسخ التهابی مرتبط است.

مطالعات کمی بیومارکرهای مربوط به نارسایی فیستول شریانی وریدی (AVF)، به ویژه مارکرهای التهابی را بررسی کرده‌اند. کشف بیومارکرها برای درک پاتوفیزیولوژی شکست AVF و ایجاد اهداف درمانی پیشگیرانه در آینده بسیار مهم است. در این زمینه، بیومارکرهای مرتبط با شکست AVF از جمله مارکرهای مرتبط با التهاب را بررسی کردیم.

## ۲. مواد و روش‌ها

### ۲.۱. جمعیت مطالعه

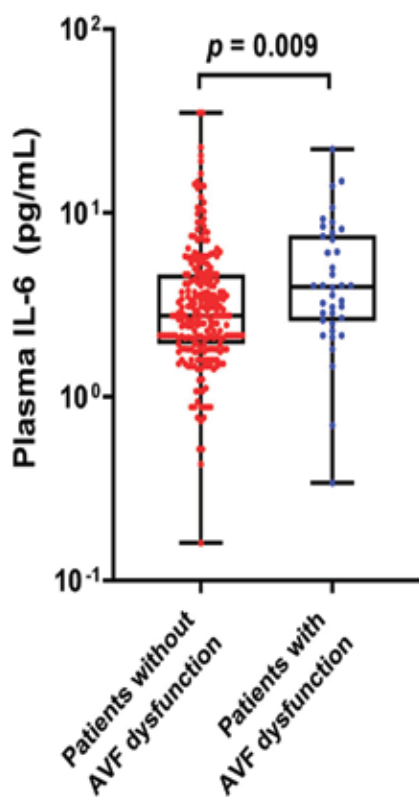
یک نمای کلی از طراحی مطالعه و استراتژی جذب بیمار در شکل ۱ نشان داده شده است. این مطالعه کوهورت چند مرکزی گذشته نگر با استفاده از پایگاه داده K-cohort انجام شد که ۵۰۰ بیمار تحت همودیالیز نگهدارنده را بین ژوئن ۲۰۱۶ و آوریل ۲۰۱۹ در تاریخ ثبت نام کرد. شش بیمارستان در کره جنوبی معیارهای ورود به مطالعه سن بالای ۱۸ سال و درمان با همودیالیز سه بار در هفته به مدت حداقل ۳ ماه بود. بیماران با

آزمایشگاهی بیماران با توجه به وقوع اختلال عملکرد AVF در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن و مدت زمان دیالیز بین گروه ها تفاوتی نداشت. بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF نمرات شاخص همبودی چارلسون به طور قابل توجهی بالاتر و شیوع کمی بالاتر دیابت را نشان دادند و استاتین ها بیشتر از بیماران بدون اختلال عملکرد AVF تجویز می شد (به ترتیب  $4.3 \pm 1.3$  در مقابل  $4.0 \pm 1.6$ ،  $71.1$  درصد در مقابل  $54.9$  درصد و  $65.8$  درصد در مقابل  $43.4$  درصد؛  $p = 0.062$ ،  $p = 0.019$  و  $p = 0.010$ ). وینتاز عروقی بین بیماران با و بدون اختلال عملکرد AVF قابل مقایسه بود ( $2.1$ ) [ $0.6-3.9$ ] در مقابل  $2.2$  [ $0.7-4.0$ ] سال،  $p = 0.656$ ). سطح سرمی فسفر و هورمون پاراتیروئید دست نخورده در گروه اختلال عملکرد AVF نسبت به گروه AVF دست نخورده به طور قابل توجهی کمتر بود ( $4/36 \pm 1/55$  در مقابل  $4/91 \pm 1/34$  میلی گرم در دسی لیتر و  $158/1 \pm 196/4$  در مقابل  $158/4 \pm 196/4$ ،  $p = 290/290$  و  $p = 158.1 \pm 290/290$ ، به ترتیب  $0/015$ ،

مدت ۱۵ دقیقه در  $1000 \times$  گرم در دمای اتاق، نمونه‌ها تا زمان استفاده در دمای  $-80$  درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

## ۲.۵. تحلیل آماری

متغیرهای پیوسته به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد یا میانه (محدوده بین چارکی (IQR)) بیان می‌شوند. متغیرهای طبقه بندی شده به صورت اعداد و درصد ارائه می‌شوند. متغیرهای پیوسته با استفاده از آزمون t Student یا آنالیز واریانس (ANOVA) با آزمون تعقیبی توکی مقایسه شدند. متغیرهای غیرعادی توزیع شده با آزمون من ویتنی U یا آزمون کروسکال-والیس مقایسه شدند. برای مقایسه متغیرهای طبقه بندی از آزمون کای دو ( $\chi^2$ ) یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. از آنالیز همبستگی پیرسون برای مقایسه سطوح IL-6 پلاسما با hs-CRP و دیالیز استفاده شد. آنالیز رگرسیون لجستیک باینری برای بررسی عوامل خطر برای شکست AVF استفاده شد. یک تحلیل چند متغیره با متغیرهایی انجام شد که مقدار p کمتر از  $0.1$  را در تحلیل تک متغیره نشان می‌دادند. بقای بدون مداخله بیماران مبتلا به AVF با استفاده از منحنی کاپلان-مایر و آزمون log-rank آنالیز شد. آنالیزهای تک متغیره و چند متغیره برای بررسی ارتباط بین پارامترهای مختلف و شکست AVF با استفاده از مدل‌های مخاطرات متناسب کاکس انجام شد. پارامترهایی که به طور قابل توجهی با وزن در تجزیه و تحلیل تک متغیره مرتبط بودند و پارامترهای اساسی بالینی به عنوان متغیرهای تعدیل استفاده شدند. منحنی مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) تولید شد و نواحی زیر منحنی (AUC) برای ارزیابی قدرت تمایز سطوح IL-6 پلاسما برای شناسایی افراد دارای اختلال عملکرد AVF محاسبه شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از IBM SPSS Statistics for Windows (نسخه ۲۷؛ IBM Corp., Armonk, NY, USA) انجام شد. معنی داری آماری در  $p < 0.05$  قرار گرفت.



شکل ۱. سطوح IL-6 پلاسما با توجه به وقوع اختلال عملکرد AVF.

## ۳. نتایج

### ۳.۱. پارامترهای بالینی پایه بیماران ثبت نام شده

در طول دوره پیگیری یک ساله، ۳۸ (۱۳.۵٪) اختلال عملکرد AVF رخ داد. مشخصات بالینی و داده‌های



سطوح ۱-MCP، hs-CRP یا TNF- $\alpha$  پلاسما وجود نداشت. قابل توجه، ارتباط معنی داری بین سطح IL-6 پلاسما و سطوح hs-CRP وجود داشت ( $p < 0.001$ ،  $r = 0.406$ ). سطح IL-6 پلاسما نیز با دیالیز پر نعمت در ارتباط بود. با این حال، ضریب همبستگی ضعیف بود ( $r = 0.133$ )،  $p = 0.026$ .

در حالی که سطح کلسیم سرم بین گروه‌ها تفاوتی نداشت. در میان مارک‌های پیش‌التهابی اندازه‌گیری شده، سطح IL-6 پلاسما در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران بدون اختلال بود [۲.۵۸-۷.۵۶] در مقابل [۱.۹۳-۴.۶۲]  $pg/mL$ ،  $p = 0.009$ ؛ شکل ۱). هیچ تفاوتی بین گروه‌ها در

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و آزمایشگاهی پایه جمعیت مورد مطالعه با توجه به بروز اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی طی یک سال پس از ثبت نام.

بیماران بدون اختلال عملکرد AVF (n = 244)	بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF (n = 38)	P Value	
60.7 ± 13.3	63.4 ± 11.3	0.162	سن (سال)
162 (66.4)	28 (73.7)	0.373	مرد (n, %)
23.6 ± 5.5	23.7 ± 5.0	0.836	شاخص توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> )
2.1 (0.7, 4.9)	1.7 (0.6, 3.8)	0.203	دیالیز قدیمی (سال) a
4.0 ± 1.6	4.3 ± 1.3	0.019	شاخص همبودی چارلسون
134 (54.9)	27 (71.1)	0.062	دیابت شیرین (n, %)
218 (89.3)	36 (94.7)	0.301	سابقه قبلی CVD (n, %)
145.4 ± 20.0	136.8 ± 18.3	0.013	BP سیستولیک قبل از دیالیز (mmHg)
			مکان AVF (n, %)
186 (76.5)	26 (68.4)	0.279	ساعد
57 (23.5)	12 (31.6)		بالای بازو
2.21 (0.7-4.0)	2.08 (0.6-3.9)	0.656	AVF قدیمی (سال) a
2.27 ± 1.04	2.46 ± 1.00	0.310	اولترافیلتراسیون (L/session)
1.59 ± 0.29	1.56 ± 0.28	0.561	استخر تک V/Kt
269.0 ± 22.1	269.0 ± 28.6	0.964	سرعت جریان خون (min/mL)
3.91 ± 0.21	3.94 ± 0.16	0.301	مدت زمان همودیالیز (ساعت)
56 (23.0)	14 (36.8)	0.065	همودیالیز اولترافیلتراسیون (n, %)
106 (43.4)	25 (65.8)	0.010	استفاده از استاتین (n, %)
173 (70.9)	28 (73.7)	0.724	استفاده از عامل ضد پلاکت (n, %)
226 (92.6)	32 (84.2)	0.084	استفاده از عامل محرک اریتروپوئز (n, %)
10.4 ± 1.2	10.5 ± 1.4	0.834	هموگلوبین (dL/g)

بیماران مبتلا به اختلال عملکرد AVF (n = 38)	بیماران بدون اختلال عملکرد AVF (n = 244)	P Value	
196.4 ± 158.1	290.6 ± 228.2	0.015	هورمون پاراتیروئید دست نخورده (dL/pg)
8.51 ± 0.75	8.52 ± 0.83	0.934	کلسیم (dL/mg)
4.36 ± 1.55	4.91 ± 1.34	0.023	فسفر (dL/mg)
3.77 ± 0.36	3.83 ± 0.30	0.231	آلبومین (dL/mg)
104.3 ± 57.5	109.1 ± 78.9	0.926	آلکالین فسفاتاز (dL/mg)
76.2 ± 31.0	77.1 ± 24.6	0.842	LDL-کلسترول (dL/mg)
33.0 ± 23.1	30.4 ± 22.7	0.630	سرعت رسوب گلوبول قرمز (h/mm)
0.90 (0.45-3.13)	0.80 (0.17-3.04)	0.518	hs-CRP (mg/dL) a
3.96 (2.58-7.56)	2.76 (1.93-4.62)	0.009	IL-6 (pg/mL) a
154.25 (118.80-200.67)	167.26 (133.42-216.58)	0.149	MCP-1 (pg/ml) a
10.15 (5.83-13.70)	9.83 (6.36-13.23)	0.962	TNF-α (pg/mL) a

اختصارات: AVF، فیستول شریانی وریدی. CVD، بیماری قلبی عروقی؛ BP، فشار خون؛ LDL، لیپوپروتئین با چگالی کم؛ hsCRP، پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا؛ IL-6، اینترلوکین ۶. MCP-1، پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیتی ۱. TNF-α، فاکتور نکروز تومور α. داده ها به صورت میانه بیان می شوند (محدوده بین چارکی اول و سوم) و به دلیل توزیع غیر نرمال آنها با آزمون من ویتنی مقایسه می شوند. b شامل نارسایی احتقانی قلب، انفارکتوس میوکارد، بیماری عروق کرونر است که نیاز به آنژیوپلاستی عروق کرونر از راه پوست یا جراحی بای پس عروق کرونر، آریتمی بطنی، ایست قلبی و مرگ ناگهانی دارد. c اطلاعاتی در مورد بیمار بدون اختلال عملکرد AVF وجود ندارد.

اختلال عملکرد AVF در طی یک سال مرتبط بودند (جدول ۲). آنهایی که در یک سوم ۳ بودند، در مقایسه با افراد یک سوم ۱، خطر افزایش اختلال عملکرد AVF را نشان دادند (نسبت شانس (OR) = ۳.۱۲)، فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) = ۱.۲۴-۷.۸۷، p = ۰.۰۱۶). آنالیز رگرسیون لجستیک چند متغیره بیشتر نشان داد که وجود دیابت و فشار خون سیستولیک پایین به طور مستقل با اختلال عملکرد AVF مرتبط است (OR تنظیم شده = ۱.۳۴، ۹۵٪ CI = ۱.۰۰-۴.۸۶، ۰.۰۴۹ = p، ۹۵٪، ۲.۲۰ تنظیم شده است. ۱.۱۹-۱.۱۰ در هر ۱۰ میلی متر جیوه کاهش فشار خون سیستولیک، به ترتیب (p = ۰.۰۰۳). سطوح IL-6 پلاسما نیز یک عامل خطر مرتبط برای بروز اختلال عملکرد AVF باقی مانده است (OR تنظیم شده = ۳.۵۸، ۹۵٪ CI = ۱.۳۶-۹.۴۰، p = ۰.۰۰۱).

ما همچنین پارامترهای بالینی پایه بیماران ثبت نام شده را با توجه به سطح IL-6 پلاسما مقایسه کردیم (یک سوم، ۲.۲۲۸ pg/mL <؛ یک سوم، ۲.۱۵۰ ≤ و ۴.۰۱۰ > pg/mL، یک سوم، ۴.۰۱۰ ≤ pg/mL). بیماران در یک سوم ۳ به طور قابل توجهی مسن تر بودند و سطوح بالاتری از مارکهای التهابی در گردش از جمله سرعت رسوب گلوبول های قرمز، hs-CRP و TNF-α را نسبت به بیماران یک سوم ۱ نشان دادند.

### ۳.۲ عوامل خطر برای بروز اختلال عملکرد AVF

آنالیز رگرسیون لجستیک تک متغیره نشان داد که دیابت، شاخص همبندی بالا، فشار خون سیستولیک پایین، مصرف استاتین و سطوح پایین فسفر سرم با بروز



جدول ۲. آنالیز چند متغیره برای پیش بینی اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی.

p Value	آنالیز چند متغیره OR (95% CI)	p Value	آنالیز تک متغیره OR (95% CI)		
		0.232	1.02 (0.99–1.04)		سن (سال)
		0.374	1.42 (0.66–3.06)		جنسیت مرد
0.049	2.20 (1.00–4.86)	0.065	2.02 (0.96–4.25)		دیابت شیرین
		0.192	1.15 (0.93–1.43)		شاخص همبودی چارلسون
		0.585	0.97 (0.87–1.08)		vintage AVF (سال)
0.003	1.34 (1.10–1.19)	0.01	1.27 (1.06–1.52)		فشار خون سیستولیک (به ازای ۰۱ میلی گرم کاهش)
		0.725	1.15 (0.53–2.50)		استفاده از عامل ضد پلاکت
0.01	2.76 (1.28–5.93)	0.012	2.50 (1.22–5.13)		استفاده از استاتین
		0.231	0.52 (0.18–1.51)		آلبومین (dL/mg)
		0.706	0.71 (0.23–2.75)		کلسیم (> ۵.۹ میلی گرم در دسی لیتر)
0.113	0.48 (0.20–1.19)	0.073	0.73 (0.19–1.07)		فسفر (> ۵.۵ میلی گرم در دسی لیتر)
		0.6	1.05 (0.88–1.25)		(log) CRP-hs
-	Ref	-	Ref	یک سوم ۱	۶-IL (ml/pg)
0.099	2.34 (0.85–6.44)	0.117	2.17 (0.82–5.70)	یک سوم ۲	
0.01	3.58 (1.36–9.40)	0.016	3.12 (1.24–7.87)	یک سوم ۳	

آنالیز چند متغیره با متغیرهایی انجام شد که در آنالیز تک متغیره  $p < 0.1$  نشان دادند. اختصارات: OR، نسبت شانس، CI، فاصله اطمینان؛ AVF، فیستول شریانی وریدی؛ BP، فشار خون؛ LDL، لیپوپروتئین با چگالی کم؛ hs-CRP، پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا. ۶-IL، اینترلوکین ۶.

قابل توجهی با افزایش خطر اختلال عملکرد AVF در مقایسه با ۶-IL ترتیل ۱ (نسبت خطر [HR = ۲.۸۶، ۹۵٪] فاصله اطمینان (CI = ۱.۲۰–۶.۸۶،  $p = 0.018$ ) (جدول ۳). این ارتباط پس از تعدیل برای متغیره‌های متعدد (HR=۳.۰۶، CI=۱.۲۵–۷.۴۹ ۹۵٪،  $p=0.015$ ) قابل توجه باقی ماند.

### ۳.۳ ارتباط بین سطح ۶-IL پلاسما و اختلال عملکرد AVF

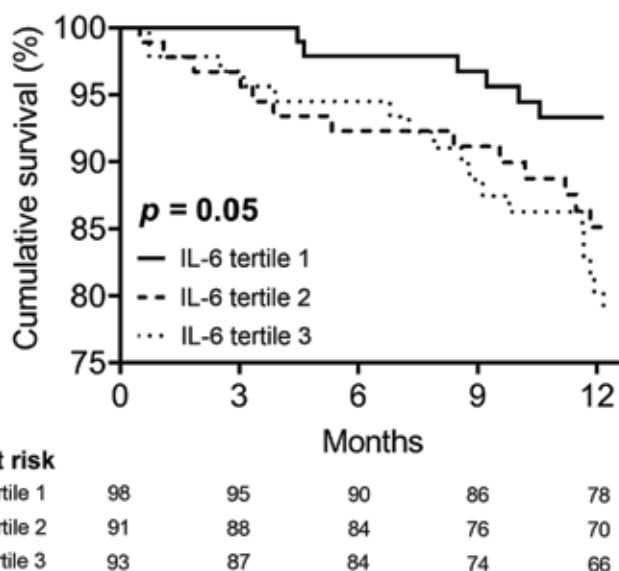
منحنی کاپلان-مایر نشان داد که ۶-IL ترتیل ۳ دارای بالاترین میزان بروز تجمعی اختلال عملکرد AVF است ( $p = 0.05$ ؛ شکل ۲). به طور مداوم، آنالیز رگرسیون کوکس تک متغیره نشان داد که ۶-IL ترتیل ۳ به طور

جدول ۳. نسبت‌های خطر IL-6 پلاسما برای اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی.

p-value	HR تنظیم شده (95% CI) a	p-value	HR خام (95% CI)	تعداد رویدادها (%)	
	Reference		Reference	7/98 (7.1%)	IL-6 Tertile 1
0.144	1.99 (0.79-5.00)	0.128	2.04 (0.81-5.12)	13/91(14.3%)	IL-6 Tertile 2
0.015	3.06 (1.25-7.49)	0.018	2.86 (1.20-6.86)	18/93 (19.4%)	IL-6 Tertile 3

اختصارات: HR، Hazard ratio؛ CI، فاصله اطمینان. a برای متغیرهای کمکی زیر تنظیم شده است: سن، جنس، دیابت شیرین، فیستول شریانی وریدی، فشار خون سیستولیک، و مصرف استاتین.

### AVF intervention-free survival



شکل ۲. میزان بقای تجمعی فیستول شریانی وریدی بر اساس سه‌گانه‌های IL-6 پلاسما. اختصارات: AVF، فیستول شریانی وریدی. IL-6، اینترلوکین ۶.

در بیماران مبتلا به دیابت و بدون دیابت مرتبط است (HR = ۴.۸۱، ۹۵٪ CI = ۱.۰۲-۲۲.۶۴) فاصله اطمینان (HR = ۷.۵۳، ۹۵٪ CI = ۱.۴۹-۳۸.۱۵، p = ۰.۰۴۷) و (p = ۰.۰۱۵). بیماران مبتلا به دیابت با سطوح پایین IL-6 خطر اختلال عملکرد AVF را به طور جزئی افزایش دادند (HR = ۴.۳۶، ۹۵٪ CI = ۰.۸۷-۲۱.۹۴، p = ۰.۰۷۴). هیچ اثر متقابل معنی داری بین دیابت و سطح IL-6 پلاسما مشاهده نشد.

ارتباط بین IL-6 پلاسما و حوادث اختلال عملکرد AVF در زیر گروه‌های از پیش تعریف شده طبقه بندی شده با حضور دیابت شیرین (DM) و سطوح IL-6، با یک مقدار برش که به عنوان یک مقدار متوسط (> ۲.۹۴۵ pg/ml) تعریف شده است، بیشتر مورد بررسی قرار گرفت.؛ جدول ۴). بالاترین میزان رویداد تجمعی در بیماران دیابتی با سطوح بالای IL-6 (۳/۲۰٪) مشاهده شد. آنالیز چند متغیره نشان داد که سطوح بالای IL-6 به طور مستقل با افزایش خطر اختلال عملکرد AVF



جدول ۴. نسبت خطر سطوح IL-6 پلاسما برای اختلال عملکرد فیستول شریانی وریدی بر اساس زیر گروه‌های از پیش تعریف شده.

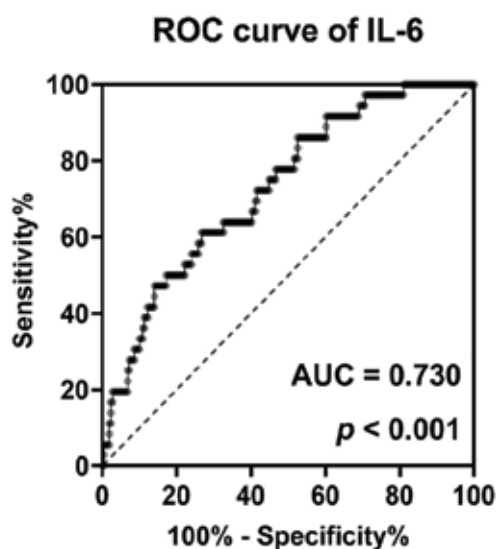
p-value	HR تنظیم شده (95% CI) a	p-value	HR خام (95% CI)	تعداد رویدادها (%)	
	Reference	-	Reference	2/59 (3.4%)	IL-6 پایین، بدون DM
0.047	4.81 (1.02-22.64)	0.055	4.49 (0.97-20.79)	9/62 (14.5%)	IL-6 بالا، بدون DM
0.074	4.36 (0.87-21.94)	0.069	4.04 (0.90-18.24)	11/82 (13.4%)	IL-6 پایین، با DM
0.015	7.53 (1.49-38.15)	0.013	6.38 (1.47-27.76)	16/79 (20.3%)	IL-6 بالا، با DM

اختصارات: HR، Hazard ratio، CI، فاصله اطمینان. IL-6 بالا به صورت  $> 2.9450$  pg/mL تعریف شد. a برای متغیرهای کمکی زیر تنظیم شده است: سن، جنس، شاخص همبندی چارلسون، فیستول شریانی وریدی، فشار خون سیستولیک، و مصرف استاتین.

دسترسی عروقی و مرگ و میر بیماران مبتلا به ESKD را بررسی کرده اند و ارتباط معنی داری بین این دو متغیر نشان داده اند. یک مطالعه اخیر همچنین نشان داد که نارسایی زودرس عروقی یک عامل مستقل برای افزایش خطر مرگ و میر در بیماران همودیالیزی است و مطالعه دیگری نشان داد که از دست دادن مکرر باز بودن عروق می تواند یک مارکر پیش بینی کننده مرگ و میر همه علل و حوادث قلبی عروقی باشد.

### ۳.۴ قدرت تشخیصی IL-6 برای شناسایی اختلال عملکرد AVF در عرض یک سال

در نهایت، آنالیز منحنی ROC برای ارزیابی قدرت تشخیصی سطوح IL-6 پلاسما در شناسایی بیماران در معرض خطر بالای اختلال عملکرد AVF در آینده انجام شد (شکل ۳). منحنی ROC تنظیم شده با متغیر، قدرت تمایز عادلانه IL-6 پلاسما را با AUC تنظیم شده ۰.۷۳ ( $p < 0.001$ ) نشان داد.



شکل ۳. یک منحنی ROC با متغیر تنظیم شده برای ارزیابی قدرت تمایز سطوح IL-6 پلاسما. برای متغیرهای کمکی زیر تنظیم شده است: سن، جنس، دیابت شیرین، فیستول شریانی وریدی، فشار خون سیستولیک، و مصرف استاتین. اختصارات: ROC، ویژگی عملکرد گیرنده. AUC، ناحیه زیر منحنی.

### ۴. بحث

در این مطالعه، ما ارتباط بین سیتوکین‌های التهابی در گردش و بروز اختلال عملکرد AVF در آینده را در بیماران تحت همودیالیز نگهدارنده بررسی کردیم. یافته اصلی این مطالعه این بود که بیماران IL-6 ترتیل ۳ بیشترین خطر اختلال عملکرد AVF را داشتند و این ارتباط پس از تعدیل عوامل خطر بالینی ثابت باقی ماند. یافته‌های ما نشان می‌دهد که IL-6 پلاسما ممکن است یک بیومارکر جدید از بروز اختلال عملکرد AVF در بیماران همودیالیزی باشد.

در میان عوارض مرتبط با دسترسی عروقی، نارسایی AVF علت حیاتی عوارض در بیماران مبتلا به ESKD است که تحت همودیالیز قرار می‌گیرند. اگرچه دستورالعمل‌های بالینی فیستول شریانی وریدی را به دلیل بروز کمتر عوارض و باز بودن نسبی طولانی مدت توصیه می‌کنند، اما AVF ها نیز در معرض از دست دادن دسترسی عروقی هستند. مطالعات قبلی رابطه بین اختلال عملکرد

التهابی مرتبط با افزایش سطح IL-6 ممکن است بر تنگی و ترومبوز دسترسی عروقی نیز تأثیر بگذارد. چانگ و همکاران فعالیت التهابی ترومبوزه شده در مقابل AVF غیر ترومبوزه شده را با استفاده از بخش های وریدی برای بررسی بیان مولکول های مرتبط با التهاب مقایسه کرد. آنها بیان بیشتری از IL-6 و TNF- $\alpha$  را در گروه ترومبوز نشان دادند. دوکیپاتی و همکاران نشان داد که سطح سرمی مولکول های التهابی از جمله IL-6 در AVF در مقایسه با AVF، که به عنوان دسترسی عروقی دارای نرخ اختلال عملکرد پایین تری شناخته می شود، به طور قابل توجهی بالاتر بود. مطالعه ما همچنین نشان داد که سطوح بالاتر IL-6 به طور معنی داری با شکست AVF مرتبط بود و این رابطه در مدل رگرسیون چند متغیره کاکس نیز معنی دار بود.

از آنجایی که نارسایی دسترسی عروقی هزینه قابل توجهی را بر مراقبت های بهداشتی تحمیل می کند و این نه تنها بر کیفیت زندگی بلکه بر نتیجه بقای بیماران دیالیزی تأثیر می گذارد، عملکرد کارآمد دسترسی عروقی یک مشکل حیاتی برای این بیماران است. اگرچه روش های درمانی برای نارسایی دسترسی عروقی نسبتاً توسعه یافته است، استراتژی های پیشگیری از اختلال دسترسی عروقی نادر است. برای تعیین اهداف درمانی و پیشگیرانه، شناسایی بیومارکرهایی در گردش برای شناسایی خطر شکست AVF ارزشمند است. با این حال، مطالعات کمی رابطه بین شکست AVF و سطوح بیومارکر در گردش را ارزیابی کرده اند. علاوه بر این، اجماع کمی در مورد رابطه بین نتایج متناقض و گزارش شده وجود دارد. مورتون و همکاران اخیراً یک تجزیه و تحلیل سیستمیک برای این منظور با هدف شناسایی بیومارکرها در گردش مرتبط با شکست AVF انجام داد، اما آنها نتوانستند بیومارکرهای ارزشمندی را شناسایی کنند و در نتیجه مارکرهای خونی ارزیابی شده فعلی در شناسایی خطر شکست AVF ناتوان هستند. علاوه بر این، بیشتر مطالعات بیومارکرها را محدود به آنهایی که در تحقیقات بالینی معمول استفاده می شوند، ارزیابی کرده اند، که نشان می دهد مطالعات بیشتری بر روی بیومارکرهای قابل قبول تر ضروری است. اگرچه مطالعه حاضر نتوانست بیومارکرهای متعددی را با ارزش پیش بینی کننده قابل توجهی برای خطر شکست AVF شناسایی کند، ما از بیومارکرهای مختلف مرتبط

عوامل مختلفی به عنوان عوامل خطر برای اختلال عملکرد عروقی پیشنهاد شده است. اگرچه مکانیسم اختلال عملکرد AVF به طور کامل مشخص نشده است، تصور می شود که هیپرپلازی نتوانتیمال مهم ترین عامل برای از دست دادن دیپرس باز بودن دسترسی عروقی باشد. هیپرپلازی نتوانتیمال در AVF ناشی از چندین مسیر بیولوژیکی عروقی از جمله التهاب، اورمی، استرس برشی و افزایش ترومبوژنیسیته است که معمولاً در بیماران همودیالیزی مشاهده می شود. در نظر گرفته می شود که این مکانیسم ها از طریق آبشارهای سایتوکین مرتبط با هم عمل می کنند و باعث ایجاد بازسازی منفی می شوند. در نتیجه، هیپرپلازی پیشرونده نتوانتیمال به تدریج جریان خروجی وریدی را باریک می کند و منجر به تنگی می شود که می تواند باعث ترومبوز AVF شود. مشخص شده است که تنگی عروقی از نظر بافت شناسی مشابه ضایعات آترواسکلروتیک است، که نشان دهنده هایپرپلازی انتیما با تکثیر فعال سلول های عضله صاف و رسوب ماتریکس خارج سلولی است. علاوه بر این، افزایش سطح فاکتورهای مشتق شده از پلاکت و میتوژنیک برای سلول های عضله صاف در هر دو مورد مشاهده شد. در این زمینه، پیشنهاد شده است که مدل شکست AVF ممکن است محیطی مشابه با آترواسکلروز تسریع شده ارائه دهد، که مشخصاً در بیماران مبتلا به ESKD مشاهده می شود.

چندین مطالعه نشان داده اند که التهاب ممکن است به آتروژنز کمک کند. علاوه بر التهاب سیستمیک ناشی از اورمی، کانولاسیون های مکرر در AVF منجر به یک پاسخ التهابی موضعی پایدار می شود که با نفوذ سلول های T و ماکروفاژها و افزایش سایتوکین های پیش التهابی مشخص می شود. اهمیت التهاب در نارسایی AVF بیشتر در مطالعه ای نشان داده شده است که کاهش قابل توجهی در هیپرپلازی انتیما در مدل های ناک اوت موش MCP-1 نشان داد. در میان عوامل مختلف مرتبط با فرآیند التهابی، IL-6 به عنوان یک مولکول کلیدی در بسیاری از مطالعات شناخته شده است. این مولکول یک سایتوکین قوی است که با افزایش خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و تصلب شرایین نه تنها در جمعیت عمومی بلکه در بیماران همودیالیزی مرتبط است. مطالعات قبلی نشان داده اند که مکانیسم های



تجهیزات ویژه متکی است. بنابراین، نظارت بر AVF بر اساس نشانگرهای زیستی در گردش ممکن است ابزار مقرون به صرفه تر و راحت تر برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری از شکست AVF باشد. دوم، ما نتوانستیم تغییرات زمانی در سطوح مارکر التهابی را در طول زمان ارزیابی کنیم. سوم، ما نمی توانیم پارامترهای دیگری را که ممکن است برای ارزیابی عملکرد یا آسیب عروقی ارزشمند باشند، اندازه گیری کنیم، مانند D-dimer، فاکتور Von-Willebrand، ترومبومودولین، یا مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-1. در نهایت، از آنجایی که این یک مطالعه کوهورت مشاهده ای آینده نگر بود، زمان رویداد شکست دسترسی عروقی را نمی توان از زمان عملیات دسترسی عروقی محاسبه کرد. برای جبران این محدودیت، ما Vintage AVF را برای بررسی ارتباط آن با اختلال عملکرد AVF ارزیابی کردیم و هیچ رابطه معناداری بین دو متغیر پیدا نکردیم.

#### ۵. نتیجه گیری

ما نشان دادیم که سطوح بالای IL-6 پلاسما به طور مستقل با افزایش خطر ابتلا به اختلال عملکرد AVF در بیماران تحت همودیالیز مرتبط است. این یافته ها نشان می دهد که IL-6 ممکن است در پیشرفت بازسازی AVF و شکست بعدی نقش داشته باشد. برای اثبات اهمیت پارامتر التهابی در ارزیابی عملکرد AVF و اعتبار سنجی کاربرد تشخیصی IL-6 پلاسما برای اختلال عملکرد AVF در آینده، تحقیقات بیشتری روی تعداد بیشتری از بیماران در یک دوره طولانی تر مورد نیاز است.

با التهاب استفاده کردیم، که به عنوان مکانیسم مهمی از شکست دسترسی عروقی شناخته شده است. مطالعات بیشتری برای ایجاد بیومارکرهای مرتبط با شکست AVF ضروری است تا دستورالعمل های ارزشمندی برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری از اختلال عملکرد AVF ارائه شود.

چندین مطالعه قبلی اثرات استفاده از استاتین را بر اختلال عملکرد AVF در بیماران همودیالیزی بررسی کردند. با این حال، ارتباط آنها بی نتیجه مانده است. در مطالعه ما، استفاده از استاتین به طور قابل توجهی با افزایش خطر اختلال عملکرد AVF حتی پس از تنظیمات متعدد از جمله وجود دیابت (جدول ۲) مرتبط بود. با این وجود، با توجه به وجود تفاوت های آشکار نشده در ویژگی های پایه و پارامترهای آزمایشگاهی بین کاربران و غیرکاربران استاتین، تأیید رابطه آنها دشوار بود. کارآزمایی های تصادفی سازی و کنترل شده خوب طراحی شده برای روشن شدن اثرات استاتین بر شکست AVF مورد نیاز است. دیابت یک عامل خطر مهم برای اختلال عملکرد AVF است. علاوه بر این، دیابت باعث افزایش قند خون در سایتوکین های پیش التهابی از جمله IL-6 می شود. در این راستا، ما یک آنالیز زیر گروهی از بیماران را با توجه به وجود دیابت و سطح IL-6 پلاسما انجام دادیم. مطالعه ما نشان داد که ارتباط بین سطوح IL-6 و رویدادهای اختلال عملکرد AVF در زیر گروهی از بیماران دیابتی با سطوح پایین IL-6 معنی دار نبود. در مقابل، خطر بروز حوادث در افراد بدون دیابت با سطح IL-6 بالا افزایش یافت، که در نهایت بیشترین خطر اختلال عملکرد AVF را در بیماران مبتلا به دیابت با سطوح IL-6 بالا نشان داد. این یافته ها نشان می دهد که IL-6 می تواند یک مارکر احتمالی برای غربالگری بیماران در معرض خطر بالای اختلال عملکرد AVF همراه با DM باشد.

این تحقیق محدودیت هایی داشت. اطلاعاتی در مورد نظارت و شدت اختلال عملکرد AVF به دست نیامد. اگرچه اندازه گیری فشار وریدی اغلب برای این منظور استفاده می شود، اما احتمالاً در نظارت بر فیستول بسیار محدود است. سونوگرافی دوبلکس یک روش موثر و پرکاربرد برای نظارت بر دسترسی عروقی است. با این حال، این یک روش کار فشرده و زمان بر است که بر

## پیش بینی بیماری با سن بیولوژیکی فرد

### خلاصه

سن تقویمی (CA) وضعیت سلامتی را پیش بینی می کند، اما تأثیر آن بر سلامت با تن سنجی، وضعیت اجتماعی-اقتصادی (SES) و رفتارهای سبک زندگی متفاوت است. بنابراین، سن بیولوژیکی (BA) پیش بینی کننده دقیق تری برای وضعیت سلامت در نظر گرفته می شود. هدف ما ایجاد یک مدل پیش بینی BA از عوامل خطر خود ارزیابی شده و اعتبار آن به عنوان شاخصی برای پیش بینی خطر بیماری مزمن بود. در مجموع ۱۰۱۹۸۰ شرکت کننده سالم از مطالعه ژنوم و اپیدمیولوژی کره در این مطالعه وارد شدند. BA بر اساس اندازه گیری های بدن، SES، رفتارهای سبک زندگی، و وجود بیماری های همراه با استفاده از آنالیز رگرسیون خالص الاستیک محاسبه شد. اثرات BA بر دیابت شیرین (DM)، فشار خون (HT)، ترکیبی از DM و HT، و بیماری مزمن کلیوی با استفاده از رگرسیون خطرات متناسب کاکس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. BA جوان تر با خطر کمتر دیابت ( $HR = 0.63, 95\% CI: 0.55-0.72$ )، فشار خون بالا ( $HR = 0.74, 95\% CI: 0.68-0.81$ ) و ترکیبی از DM و HT ( $HR = HR$ ) همراه بود.  $0.65$ ،  $95\%$  فاصله اطمینان  $0.47-0.919$  (CI). بیشترین خطر بیماری در افرادی مشاهده شد که BA بالاتر از CA داشتند. یک ارتباط ثابت نیز در پیگیری ۵ ساله مشاهده شد. بنابراین، BA ابزاری موثر برای تشخیص گروه های پرخطر و پیشگیری از خطر بیشتر بیماری های مزمن از طریق مداخلات فردی و سطح جمعیت است.

### ۱. معرفی

با افزایش میانگین طول عمر، شیوع بیماری های مزمن



### غزل قجری<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس

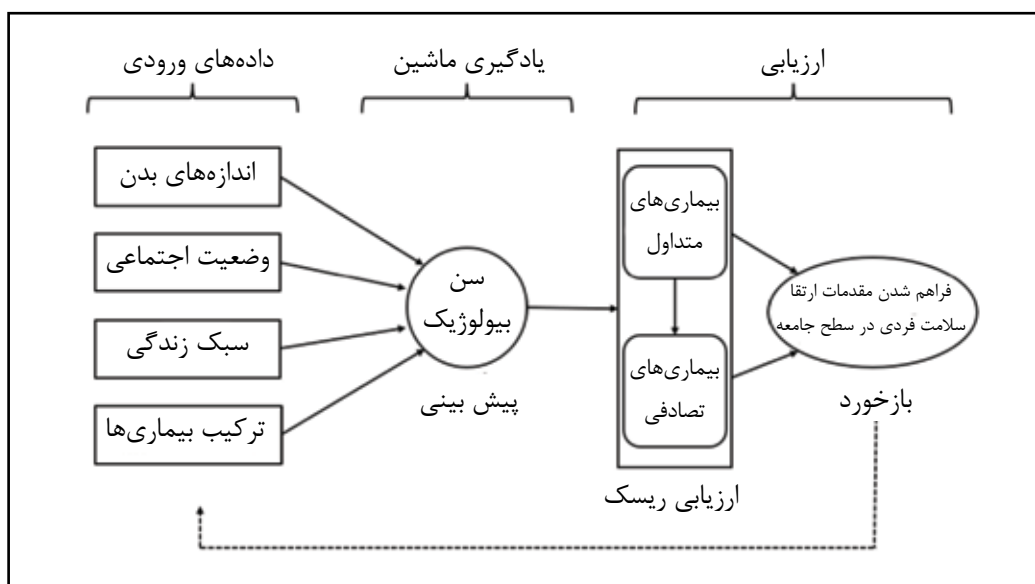
نابرابری‌های اجتماعی و اقتصادی به طور فزاینده‌ای آشکار شده‌اند. در نتیجه، ضرورت وجود ابزار ارزیابی سلامت شخصی مورد تاکید قرار می‌گیرد.

چندین مطالعه قبلی بر روی BA بر اساس اطلاعات بالینی مانند آزمایش خون آزمایشگاهی، عوامل فیزیکی مرتبط با شکنندگی، عوامل فیزیولوژیکی، متابولیک و متیلاسیون DNA وجود دارد. اینها برای درک مکانیسم بیولوژیکی پیری مفید بودند، اما برای کنترل روند پیری انعطاف ناپذیر بودند. علاوه بر این، مطالعات محدودی برای ارزیابی BA به عنوان شاخصی برای پیش‌بینی خطر بیماری انجام شد. در این مطالعه، BA که بر اساس عوامل خطر خود ارزیابی شده محاسبه می‌شود، می‌تواند شاخص مفیدی برای وضعیت سلامت باشد. ترکیبی از این عوامل خطر ممکن است با افزایش BA مرتبط باشد که به طور مثبت با خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن مرتبط است. این نشان می‌دهد که مردم می‌توانند سرعت پیری بیولوژیکی خود را با ترویج سبک زندگی سالم و پرداختن به عوامل تعیین کننده سلامت در سطح جمعیت تنظیم کنند.

بنابراین، این مطالعه با هدف توسعه یک مدل پیش‌بینی BA شخصی بر اساس عوامل خطر در سطح فردی و جمعیتی و ارزیابی آن به عنوان یک شاخص مفید برای پیش‌بینی خطر بیماری مزمن انجام شد (شکل ۱).

از جمله فشار خون بالا (HT)، دیابت (DM) و بیماری مزمن کلیوی (CKD) در سطح جهانی در حال افزایش است. سن تقویمی (CA) شاخص اصلی وضعیت سلامتی است. با این حال، اثرات CA بر بیماری‌ها ممکن است بر اساس آنروپومتری، وضعیت اجتماعی و اقتصادی (SES)، و رفتارهای سبک زندگی متفاوت باشد. در نتیجه این تفاوت، افراد دارای CA یکسان سنین بیولوژیکی متفاوتی دارند (BA). بنابراین، BA که با استفاده از مارک‌های پیری محاسبه می‌شود، به عنوان شاخص دقیق تری برای ارزیابی وضعیت سلامت نسبت به CA در نظر گرفته شده است.

تغییرات قابل توجهی در شکل و ترکیب بدن با افزایش سن رخ می‌دهد و این تغییرات می‌تواند بر سلامتی تأثیر بگذارد. به طور خاص، دور کمر با خطر ابتلا به بیماری مزمن مرتبط است. تفاوت در پیری و پیامدهای سلامتی نیز با وضعیت اجتماعی-اقتصادی مرتبط است. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)، بیماری‌های مزمن عوامل خطر مشترکی دارند، از جمله رفتارهای سبک زندگی نامناسب مانند سیگار کشیدن، نوشیدن زیاد الکل، عدم تحرک بدنی و اضافه وزن. رفتارهای سبک زندگی همچنین به عنوان واسطه‌ای بین SES و سلامت در نظر گرفته می‌شوند و ممکن است به کاهش نابرابری‌های سلامت کمک کنند. در طول همه‌گیری کووید (COVID-۱۹)، نابرابری‌های بهداشتی بر اساس



شکل ۱. معماری توسعه و ارزیابی خود ارزیابی سن بیولوژیکی برای پیش‌بینی خطر بیماری مزمن.

## ۲. مواد و روش‌ها

### ۲.۱. جمعیت مطالعه

شرکت کنندگان از مطالعه ژنوم و اپیدمیولوژی کره‌ای (KoGES) که ادغام سه گروه (شامل مطالعه پایه Ansan و Ansong از ۲۰۰۲-۲۰۰۱، مطالعه بررسی سلامت [HEXA] از سال ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۳، و مطالعه انجمن بیماری‌های قلبی عروقی [CAVAS] از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۱) بودند، انتخاب شدند. مطالعه HEXA شامل ۱۷۳۳۵۳ شرکت‌کننده ۴۰ تا ۷۹ ساله بود که بزرگترین مجموعه داده جمعیتی از KoGES بود. در مجموع ۲۸۳۳۸ فرد ۴۰-۹۱ ساله در CAVAS شرکت کردند و مطالعه پایه Ansan و Ansong شامل ۱۰۰۳۰ فرد ۴۰-۶۹ ساله بود. همه شرکت کنندگان این سه گروه با استفاده از پرسشنامه‌های ساختاریافته مصاحبه شدند و آزمایش خون توسط محققین آموزش دیده جمع‌آوری شد. طراحی دقیق مطالعه KOGES در جای دیگری توضیح داده شده است. از ۲۱۱۷۲۱ شرکت‌کننده در داده‌های تلفیقی، ۱۰۱۹۸۰ فرد سالم با شاخص همبودی چارلسون ۰ که اندازه‌گیری‌های بدن (قد، وزن، دور کمر و دور باسن) را انجام داده بودند و اطلاعات خود گزارش شده مانند SES، بیماری‌های همراه و سبک زندگی را تکمیل کردند. رفتارها، برای توسعه مدل پیش‌بینی BA گنجانده شدند. برای تخمین خطر ابتلا به بیماری مزمن پیچیده، ۴۳۱۴۳ شرکت‌کننده با حداقل ۲ سال پیگیری وارد شدند.

### ۲.۲. عصر بیولوژیکی

در بین ۱۲۸ اندازه‌گیری، متغیرهایی با نرخ‌های گمشده بیش از ۲۰ درصد و داده‌های آزمایشگاهی (آزمایش خون و رژیم غذایی محاسبه شده)، که باید توسط پرسنل پزشکی مدیریت می‌شد، حذف شدند. بر اساس مطالعات قلبی پیری، BA بر اساس موارد زیر محاسبه شد: (۱) اندازه‌گیری بدن (قد، وزن، دور کمر و اندازه باسن). (۲) SES (درآمد، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل، و شغل)؛ (۳) رفتارهای سبک زندگی (مدت سیگار کشیدن [سالها]، مصرف سیگار [پک در روز]، سیگار کشیدن دست دوم [بله/خیر]، دفعات نوشیدن [هیچ، ۱ بار، ۲ تا ۳ بار، ۴ تا ۶ بار در هفته و روزانه]، دفعات ورزش منظم

[هیچ، ۱ بار، ۲-۳ بار، ۴-۶ بار در هفته و روزانه]؛ و (۴) همبودی بیماری (دیس لیپیدمی، آسم، آلرژی و بیماری تیروئید).

از آنجایی که تغییرات قابل توجهی در شکل بدن در طول فرآیند پیری رخ می‌دهد، اندازه‌گیری‌های بدن شاخص‌های مفیدی برای تخمین پیری بیولوژیکی هستند. رابطه بین SES و تسریع پیری به خوبی ثابت شده است. طبق مطالعات قبلی، رفتارهای سبک زندگی با بیماری‌های مزمن و افزایش سن نیز مرتبط است. بنابراین رفتارهای سبک زندگی به عنوان عوامل مؤثر بر BA انتخاب شدند. بیماری‌های همراه نیز گنجانده شد. بنابراین، BA به عنوان یک شاخص واحد با استفاده از ترکیبی از این متغیرهای خودارزیابی شده برآورد شد. برای زنان، فاکتورهای باروری از جمله سن قاعدگی، استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی و پاریتی در نظر گرفته شد.

برای ایجاد اثر قطعی BA، «تفاوت سنی (سن تفاوت)» را به عنوان تفاوت بین BA و CA ( $BA-CA$ ) «Age-Diff» و CA تعریف کردیم. دسته‌های «تفاوت سنی» به ۴ گروه طبقه‌بندی شدند: «BA بسیار جوان»، که در آن  $BA-CA$  حداقل ۵ سال جوان‌تر از CA بود. ( $BA-CA \leq -5$ ) «جوان BA»، که در آن BA بین ۱ سال و ۵ سال جوان‌تر از CA بود. ( $-5 < BA-CA \leq -1$ ) «همان BA به عنوان CA»، که در آن تفاوت  $BA-CA$  بین ۱- سال و ۱ سال بود ( $-1 < BA-CA \leq 1$ ). «BA قدیمی»، که در آن BA به ترتیب حداقل ۱ سال از CA بزرگتر بود ( $BA-CA > 1$ ).

### ۲.۳. ارزیابی نتیجه

HT به عنوان فشار خون سیستولیک  $\leq 130$  میلی‌متر جیوه یا فشار خون دیاستولیک  $\leq 80$  میلی‌متر جیوه یا مصرف هر گونه داروی ضد فشار خون تعریف شد. DM به عنوان سطح گلوکز پلازما ناشتا  $\leq 126$  میلی‌گرم در دسی لیتر،  $HbA1c \geq 6.5\%$  یا مصرف هر گونه داروی ضد دیابت تعریف شد. CKD به عنوان نرخ تصفیه گلومرولی تخمینی  $(eGFR) \geq 60$  میلی لیتر در دقیقه / ۱.۷۳ متر مربع با توجه به همکاری اپیدمیولوژی بیماری مزمن کلیه (CKD-EPI) تعریف شد.

## ۲.۴. تحلیل آماری

ویژگی‌های پایه با توجه به هر بیماری مزمن با استفاده از آزمون t دانشجویی برای متغیرهای پیوسته و آزمون کای دو برای متغیرهای طبقه‌ای مقایسه شد. استانداردسازی امتیاز Z برای عناصر پیوسته از جمله اندازه‌گیری‌های بدن و اطلاعات سبک زندگی انجام شد. بر اساس عناصر استاندارد شده، رگرسیون خطی خالص الاستیک برای یافتن ضرایب بهینه‌سازی شده برای متغیرهای انتخاب شده که مجموع مربع‌های خطا را به حداقل می‌رساند، استفاده شد، که برای تولید مدل پیش‌بینی BA ما استفاده شد. سپس مدل ما با استفاده از اعتبارسنجی متقاطع ۱۰ برابری برای تخمین همبستگی بین CA و BA، ضرایب همبستگی (r) محاسبه شد. آنالیز رگرسیون لجستیک برای محاسبه نسبت شانس (ORs) بیماری‌های مزمن با توجه به CA (۵۹-۵۰، ۶۰-۵۹، ۵۰-۵۰، <۵۰، و  $\geq 70$  سال)، BA (50-59، 60-59،  $<50$  و  $\geq 70$  سال) انجام شد. و Age-Diff (کارشناسی ارشد بسیار جوان، لیسانس جوان، لیسانس مشابه CA، و لیسانس مسن تر). تحلیل‌های رگرسیون خطی متناسب کاکس بیشتر برای ارزیابی نسبت خطر BA (HR) و خطر بیماری‌های مزمن پیچیده انجام شد. آنالیزهای بیشتر برای تخمین خطر بیماری در یک دوره پیگیری ۵ ساله انجام شد. همه آنالیزها با استفاده از نرم افزار SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) و R (نسخه ۳.۳.۳) با بسته «glmnet» انجام شد.

## ۳. نتایج

### ۳.۱. ویژگی‌های پایه

برای پیش‌بینی BA و برای یافتن ارتباط بین BA و شیوع بیماری، در مجموع ۱۰۱۹۸۰ شرکت‌کننده سالم (شاخص همبودی چارلسون ۰ تا ۴۰ تا ۸۹ ساله در این مطالعه وارد شدند. بیش از نیمی (۶۵.۴٪) زن بودند و میانگین سنی استخدام به ترتیب ۵۳.۰ و ۵۱.۹ سال برای مردان و زنان بود. از میان کل شرکت‌کنندگان، ۵۸۸۰۱ نفر پس از میانگین پیگیری ۵ سال (محدوده: ۲ تا ۱۳) اندازه‌گیری‌های تکراری داشتند. در میان کل افراد پیگیری، رویدادهای جدید DM (۲۴۷۴ نفر)، HT (۷۲۷۴ نفر)، ترکیبی از DM و HT (۵۳۵ نفر)، و CKD (۱۱۷۷ نفر) وجود داشت.

## ۳.۲. محاسبه و ارزیابی سن زیستی

بر اساس تفاوت در زمینه‌های جمعیت شناختی و رفتارهای سبک زندگی بین دو جنس، این مطالعه یک مدل پیش‌بینی BA خاص جنس را توسعه داد. BA بر اساس پرسشنامه خود گزارش شده، از جمله اندازه‌گیری بدن، SES، بیماری‌های همراه، و رفتارهای سبک زندگی محاسبه شد. با توجه به فرآیند انتخاب متغیر رگرسیون خالص الاستیک، در مجموع ۲۰ مارکر برای مردان و ۲۳ نشانگر برای زنان انتخاب شد. BA محاسبه شده به ترتیب با CA برای مردان ( $r = 0.709$ ،  $p < 0.001$ ) و زنان ( $r = 0.688$ ،  $p < 0.001$ ) همبستگی معنی‌داری داشت. با توجه به پیش‌بینی کننده‌های BA، دور کمر، مصرف الکل و مدت زمان سیگار کشیدن با BA ارتباط مثبت داشت.

ما دریافتیم که مسن‌ترین گروه CA ( $\geq 70$  سال) شانس بالاتری برای DM (OR: 2.48، 95% CI: 1.93-3.17)، HT (OR: 2.66، 95% CI: 2.36-3.00)، ترکیبی از DM داشتند. و 95% (OR: 3.42، 95% CI: 2.66-4.29) فاصله اطمینان (OR: 2.44-4.80، 95% CI: 2.61-4.29) نسبت به آنهایی که در جوانترین گروه CA ( $< 50$  سال) هستند. شانس هر بیماری با افزایش BA سریعتر افزایش یافت. با افزایش BA تا ۱ سال، شانس ۶٪ برای DM (OR: 1.06، 95% CI: 1.06-1.07)، 7٪ برای HT (OR: 1.07، 95% CI: 1.07-1.08)، 10٪ برای ترکیب DM و HT (OR: ۱.۱۰، ۹۵٪) فاصله اطمینان (OR: ۱.۱۰-۱.۱۱، ۹۵٪) و ۱۶٪ برای CKD (OR: ۱.۱۵-۱.۱۷، ۹۵٪) بر اساس مقایسه، BA شیوع بیماری را بهتر از CA نشان می‌دهد. با توجه به Age-Diff، ما متوجه شدیم که گروه «BA بسیار جوان» شانس کمتری برای بیماری‌های مزمن داشتند. در مقایسه با افراد دارای BA یکسان با CA، شانس کمتر DM (OR: ۰.۷۲، ۹۵٪) فاصله اطمینان: (OR: ۰.۶۵-۰.۸۱، ۹۵٪) CI: ۰.۶۸-۰.۷۵، HT (OR: ۰.۷۶-۰.۵۶، ۹۵٪) CI: ۰.۶۵-۰.۹۰، و ترکیبی از DM و HT (OR: ۰.۶۵، ۹۵٪) فاصله اطمینان: (OR: ۰.۷۶-۰.۵۶، ۹۵٪) CI: ۰.۶۵-۰.۹۰، در افراد مبتلا به «BA بسیار جوان» مشاهده شد (جدول ۱).

جدول ۱. ارتباط با CA، BA و Age-Diff در مورد احتمال شیوع DM، HT، ترکیبی از DM و HT، و CKD در ابتدا در بین ۱۹۸۰ شرکت کننده کوهورت در KOGES.

شیوع پایه	گروه کل		سن تقویمی (CA)		سن بیولوژیکی (BA) ۱		تفاوت سنی ۲ (BA-CA)		
	N	Cases	OR (95% CI) 3		Cases	OR (95% CI) 3	Age-Diff 2	نمونه ها N	OR (95% CI) 4
			N	N					
<b>DM</b>									
<50	41,156	915	1.00	1.00	854	1.00	بسیار جوان	759	0.72 (0.65-0.81)
50-59	38,767	1405	1.65 (1.52-1.80)	1.70 (1.57-1.85)	1970	1.70 (1.57-1.85)	جوان	788	0.88 (0.79-0.98)
60-69	20,821	1085	2.32 (2.12-2.54)	2.76 (2.48-3.06)	634	2.76 (2.48-3.06)	CA برابر BA	676	1.00
≥70	1236	72	2.48 (1.93-3.17)	2.76 (1.72-4.43)	19	2.76 (1.72-4.43)	BA مسن تر	1254	1.17 (1.06-1.29)
Per 1-year increment	101,980	3477	1.04 (1.04-1.05)	1.06 (1.06-1.07)	3477	1.06 (1.06-1.07)		3477	p-trend < 0.001
<b>HT</b>									
<50	41,156	15,977	1.00	1.00	14,915	1.00	بسیار جوان	10,037	0.72 (0.68-0.75)
50-59	38,767	19,873	1.68 (1.63-1.73)	1.78 (1.73-1.83)	27,683	1.78 (1.73-1.83)	جوان	10,876	0.89 (0.85-0.92)
60-69	20,821	12,908	2.50 (2.41-2.59)	2.95 (2.81-3.08)	6777	2.95 (2.81-3.08)	CA برابر BA	9496	1.00
≥70	1236	804	2.66 (2.36-3.00)	2.99 (2.27-3.93)	187	2.99 (2.27-3.93)	BA مسن تر	19,153	1.24 (1.19-1.29)
Per 1-year increment	101,980	49,562	1.05 (1.04-1.05)	1.07 (1.07-1.08)	49,562	1.07 (1.07-1.08)		49,562	p-trend < 0.001
Combination of DM and HT									

شیوع پایه	گروه کل	سن تقویمی (CA)		سن بیولوژیکی (BA) ۱		تفاوت سنی ۲ (BA-CA)			
		Cases		Cases		Age-Diff 2	نمونه ها N		
		N	OR (95% CI) 3	N	OR (95% CI) 3			OR (95% CI) 4	
<50	41,156	576	1.00	521	1.00	BA بسیار جوان	535	0.65 (0.56-0.76)	
50-59	38,767	944	2.13 (1.92-2.37)	1350	2.36 (2.12-2.61)	BA جوان	537	0.86 (0.75-0.99)	
60-69	20,821	772	3.85 (3.44-4.31)	449	5.12 (4.48-5.85)	CA برابر BA	431	1.00	
≥70	1236	40	3.42 (2.44-4.80)	12	5.14 (2.75-9.62)	BA مسن تر	903	1.39 (1.21-1.61)	
Per 1-year increment	101,980	2332	1.07 (1.06-1.07)	2332	1.10 (1.10-1.11)		2332	p-trend < 0.001	
<b>CKD</b>									
<50	41,156	145	1.00	150	1.00	BA بسیار جوان	609	0.77 (0.65-0.90)	
50-59	38,767	433	3.19 (2.65-3.86)	920	4.61 (3.87-5.48)	BA جوان	425	0.98 (0.83-1.16)	
60-69	20,821	891	12.49 (10.47-14.90)	512	13.30 (11.07-15.98)	CA برابر BA	235	1.00	
≥70	1236	134	33.42 (26.21-42.61)	21	20.91 (12.98-33.68)	BA مسن تر	334	1.51 (1.27-1.80)	
Per 1-year increment	101,980	1603	1.15 (1.14-1.16)	1603	1.16 (1.15-1.17)		1603	p-trend < 0.001	

اختصارات: CA، سن تقویمی، BA، سن بیولوژیکی؛ دیابت، دیابت، HT، فشار خون بالا؛ CKD، بیماری مزمن کلیه. ۱ BA با استفاده از مدل خالص الاستیک مخصوص جنس. ۲ تفاوت BA-CA به چهار طبقه بندی شد: [BA بسیار جوان] BA حداقل ۵ سال جوان تر از CA بود. [BA] بین ۱ سال و ۵ سال جوانتر از CA بود. [همان BA به عنوان CA تفاوت BA-CA بین ۱-سال و ۱ سال بود. [BA مسن] حداقل ۱ سال از CA بزرگتر بود (بیش از ۱ سال). ۳ برای رابطه جنسی تنظیم شده است. ۴ برای جنسیت و سن تقویمی تنظیم شده است.

پیگیری (در عرض ۵ سال) افزایش می‌یابد. یک مطالعه اخیر افزایش مداوم امید به زندگی در جهان را پیش بینی کرد. با این حال، شیوع بیماری‌های همراه نیز با افزایش سن افزایش می‌یابد که باعث کاهش کیفیت زندگی و افزایش بار بیماری می‌شود. بنابراین افزایش امید به زندگی سالم از آغاز قرن بیست و یکم اهمیت بیشتری پیدا کرده است. بر اساس وضعیت‌های مختلف سلامت افراد یک CA، چندین مطالعه قبلی BA را به عنوان شاخصی برای نشان دادن وضعیت سلامت بیولوژیکی ارائه کرده‌اند. با این حال، بیشتر این مطالعات بر اساس داده‌های بالینی مانند آزمایش‌های خون آزمایشگاهی، آزمایش‌های فیزیکی (قدرت گرفتن و پرش عمودی)، عوامل فیزیولوژیکی (شاخص توده بدن و درصد توده چربی بدن)، متابولومیک و متیلایسون DNA بود. اگرچه اطلاعات بالینی ممکن است منعکس کننده وضعیت پیری بیولوژیکی باشد، درک معنای آن برای عموم مردم دشوار است و محدودیت‌هایی در جمع آوری اطلاعات وجود دارد. در این مطالعه، ما برای BA بر اساس متغیرهای خودارزیابی شده از جمله اندازه‌گیری بدن، SES، عوامل سبک زندگی قابل تغییر و وجود بیماری‌های همراه را محاسبه کردیم. از آنجایی که تغییرات قابل توجهی در شکل بدن در طول فرآیند پیری رخ می‌دهد، اندازه گیری‌های بدن شاخص‌های مفیدی برای تخمین پیری بیولوژیکی هستند. رابطه بین SES و تسریع پیری به خوبی ثابت شده است. طبق مطالعات قبلی، اصلاح سبک زندگی در پیشگیری اولیه در کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی موثر است. با این حال، نابرابری‌های بهداشتی به دلیل نابرابری‌های اجتماعی و اقتصادی رو به افزایش است. بنابراین، BA ممکن است یک پیش‌بینی کننده ارزشمند برای وضعیت سلامت باشد که بر عدالت سلامت تأثیر دارد.

در میان عوامل خطر، ما یک ارتباط مثبت بین شرایط دور کمر و BA پیدا کردیم. این رابطه توسط مطالعات قبلی که نشان می‌داد اضافه وزن با CKD، DM و بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط است، تأیید شد. ما همچنین دریافتیم که عوامل سبک زندگی از جمله مدت زمان سیگار کشیدن و دفعات نوشیدن به طور قابل توجهی با BA مرتبط است.

خطر ابتلا به بیماری با BA پیشرفته در مقایسه با CA پیشرفته بیشتر بود. خطر ابتلا به هر بیماری برای DM ۱.۸۸ برابر ۱.۵۷، (۹۵٪ CI: ۱.۲۸-۲.۷۶)، برابر برای HT (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۱.۰۷-۲.۰۷)، ۲.۲۱ برابر برای ترکیب DM و HT (۹۵٪ CI: ۰.۸۲-۵.۹۹)، و ۲.۴۸ برابر برای CKD (۹۵٪ CI: ۰.۶۱-۱۵.۱۴) در بالاترین گروه CA، در حالی که برای DM ۲.۶۸ برابر (۹۵٪ CI: ۱.۴۴-۵.۰۲) برابر برای HT (۹۵٪) فاصله اطمینان ۵.۹۸، (CI: ۱.۴۹-۴.۱۱) برابر برای ترکیب DM و HT (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۰.۸۳-۴۳.۰۱)، و ۱۳.۵۲ برابر برای CKD (۹۵٪ CI: ۶.۶۵-۲۷.۴۹) در «بزرگتر» گروه BA. در مقایسه با گروه مرجع، افراد با «BA بسیار جوان» خطر ابتلا به دیابت (HR: ۰.۶۳، ۹۵٪ فاصله اطمینان: ۰.۷۴، ۹۵٪) و HT (HR: ۰.۵۵-۰.۷۲) فاصله اطمینان: ۰.۶۸-۰.۸۱) و ترکیبی کاهش یافته بود. DM و ۹۵٪ (HR: ۰.۶۵، ۹۵٪) فاصله اطمینان (CI: ۰.۴۷-۰.۹۱). بالاترین خطر ابتلا به دیابت (HR: ۱.۲۰، ۹۵٪) فاصله اطمینان: ۱.۱۵، ۹۵٪ (HR: ۱.۰۷-۱.۳۵)، HT (HR: ۱.۰۷-۱.۲۳) ترکیبی از DM و HT (HR: ۱.۳۲، ۹۵٪) فاصله اطمینان: ۱.۰۱-۱.۷۴) و CKD (HR: ۱.۲۰، ۹۵٪) فاصله اطمینان (CI: ۰.۹۹-۱.۴۵) در گروه «BA مسن تر» مشاهده شد (جدول ۲).

همچنین یک ارتباط ثابت برای دوره پیگیری کوتاه مدت ۵ ساله مشاهده شد. گروه «BA بسیار جوان» خطر ابتلا به دیابت (HR: ۰.۶۶، ۹۵٪) فاصله اطمینان (CI: ۰.۵۴-۰.۶۷) و HT (HR: ۰.۷۴، ۹۵٪) فاصله اطمینان: ۰.۶۷-۰.۸۲) و ترکیبی از DM و HT (HR: ۰.۷۷، ۹۵٪) فاصله اطمینان (CI: ۰.۴۷-۱.۲۶) نسبت به گروه مرجع (جدول ۳).

#### ۴. بحث

در این مطالعه، ما یک خودارزیابی مبتنی بر یادگیری ماشینی از BA با استفاده از اندازه‌گیری‌های بدن، SES، عوامل سبک زندگی و وجود بیماری‌های همراه ایجاد کردیم. ما دریافتیم که BA نسبت به CA به شدت با خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن مرتبط است. افرادی که BA کمتر از CA دارند، خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن کاهش می‌یابد و این خطر به سرعت در یک دوره کوتاه

جدول ۲. ارتباط با CA، BA و Age-Diff در مورد خطر ابتلا به DM، HT و CKD در کل دوره‌های پیگیری (متوسط ۶ سال، محدوده ۲-۱۳ سال) در بین ۱۰۱۹۸۰ شرکت کننده همگروهی در KOGES.

گروه کل	سن شناسنامه ای (CA)		سن بیولوژیک ۱ (BA)		سن بیولوژیک ۲ (BA-CA) 2			
	Cases	OR (95% CI) 3	Cases	% (۹۵) OR ۳ (CI)	Age-Diff 2	Cases		
						N	N	OR (95% CI) 4
DM								
<50	15,548	735	1.00	۸۹۶	1.00	بسیار جوان	491	0.63 (0.55-0.72)
50-59	16,661	1035	1.61 (1.47-1.78)	۹۲۴۱	1.63 (1.49-1.79)	جوان	591	0.93 (0.83-1.06)
60-69	9127	677	1.81 (1.63-2.01)	۷۳۳	2.37 (2.08-2.70)	CA برابر BA	473	1.00
≥70	378	27	1.88 (1.28-2.76)	۰۱	2.68 (1.44-5.02)	مسن تر	919	1.20 (1.07-1.35)
Per 1-year increment	41,714	2474	1.03 (1.03-1.04)	۴۷۴۲	1.06 (1.05-1.06)		2474	p-trend < 0.001
HT								
<50	9977	2822	1.00	۵۶۷۲	1.00	بسیار جوان	1405	0.74 (0.68-0.81)
50-59	8746	2840	1.38 (1.30-1.45)	۷۶۸۲	1.51 (1.44-1.59)	جوان	1512	0.86 (0.80-0.93)
60-69	3863	1561	1.73 (1.63-1.84)	۷۲۶	1.99 (1.82-2.17)	CA برابر BA	1473	1.00
≥70	131	51	1.57 (1.19-2.07)	۵۱	2.48 (1.49-4.11)	مسن تر	2884	1.15 (1.07-1.23)
Per 1-year increment	22,717	7274	1.03 (1.02-1.03)	۴۷۷۷	1.05 (1.04-1.05)		7274	p-trend < 0.001
Combination of DM and HT								

گروه کل	سن شناسنامه ای (CA)		سن بیولوژیک 1 (BA)		سن بیولوژیک 2 (BA)		Age-Diff (BA-CA) 2	
	Cases	OR (95% CI) 3	Cases	% (95) OR 3 (CI)	Age-Diff 2	Cases		OR (95% CI) 4
						N	N	
<50	7107	193	1.00	۳۸۱	1.00	بسیار جوان	۷۴۰۱	0.65 (0.47-0.91)
50-59	5796	208	1.63 (1.32-2.02)	۳۰۳	1.95 (1.59-2.38)	جوان	۵۳۱	1.10 (0.82-1.46)
60-69	2250	130	2.36 (1.84-3.03)	۸۴	3.03 (2.15-4.27)	CA برابر BA	۰۰۱	1.00
≥70	77	4	2.21 (0.82-5.99)	۱	5.98 (0.83-43.01)	BA مسن تر	۶۹۱	1.32 (1.01-1.74)
Per 1-year increment	15,230	535	1.05 (1.03-1.06)	535	1.07 (1.06-1.09)		535	p-trend < 0.001
CKD								
<50	15,808	200	1.00	222	1.00	بسیار جوان	450	0.86 (0.71-1.03)
50-59	17,069	359	2.39 (2.01-2.85)	722	2.83 (2.43-3.29)	جوان	258	0.81 (0.67-0.98)
60-69	9215	597	7.36 (6.26-8.64)	225	5.82 (4.83-7.02)	CA برابر BA	191	1.00
≥70	368	21	9.62 (6.11-15.14)	8	13.52 (6.65-27.49)	BA مسن تر	278	1.20 (0.99-1.45)
Per 1-year increment	42,460	1177	1.11 (1.10-1.12)	1177	1.12 (1.11-1.13)		1177	p-trend < 0.001

اختصارات: CA، سن تقویمی، BA، سن بیولوژیک، دیابت، دیابت، فشار خون بالا؛ CKD، بیماری مزمن کلیه. 1. BA با استفاده از مدل توری الاستیک مخصوص جنس. 2. تفاوت BA-CA به چهار گروه طبقه بندی شد: BA [بسیار جوان] BA حداقل 5 سال جوانتر از CA بود، [جوان BA] BA بین 1 سال و 5 سال جوانتر از CA بود، [همان BA به عنوان CA] تفاوت BA-CA بین 1-سال و 1 سال بود، [BA مسن] BA حداقل 1 سال از CA بزرگتر بود (بیش از 1 سال). 3. برای رابطه جنسی تنظیم شده است. 4. برای جنسیت و سن تقویمی تنظیم شده است

جدول ۳. ارتباط با CA، BA و Age-Diff در مورد خطر ابتلا به DM، HT و CKD در دوره‌های پیگیری کوتاه مدت ( $\leq 5$  سال) در بین ۱۰۱۹۸۰ شرکت کننده کوهورت در KOGES.

گروه کل	سن شناسنامه ای (CA)		سن بیولوژیک 1 (BA)		سن بیولوژیک 2 (BA-CA)		Age-Diff 2	Cases	OR (95% CI) 3	OR (95% CI) 4
	Cases	OR (95% CI) 3	Cases	OR (95% CI) 3	N	N				
DM										
<50	15,548	292	1.00	295	1.00	251	1.00	بسیار جوان	0.66 (0.54-0.80)	
50-59	16,661	514	1.67 (1.45-1.93)	692	1.72(1.50-1.97)	310	1.72(1.50-1.97)	جوان	1.02 (0.86-1.22)	
60-69	9127	373	2.18 (1.87-2.54)	202	2.81 (2.35-3.37)	219	2.81 (2.35-3.37)	CA برابر BA	1.00	
$\geq 70$	378	18	2.43 (1.51-3.92)	8	3.76 (1.86-7.61)	417	3.76 (1.86-7.61)	مسن تر	1.32 (1.11-1.56)	
Per 1-year increment	41,714	1197	1.04 (1.03-1.05)	1197	1.06 (1.05-1.06)	1197	1.06 (1.05-1.06)		p-trend < 0.001	
HT										
<50	9977	1586	1.00	1516	1.00	966	1.00	بسیار جوان	0.74 (0.67-0.82)	
50-59	8746	1909	1.38 (1.29-1.48)	2667	1.66 (1.56-1.77)	980	1.66 (1.56-1.77)	جوان	0.84 (0.77-0.92)	
60-69	3863	1140	1.86 (1.73-2.01)	478	2.19 (1.97-2.43)	931	2.19 (1.97-2.43)	CA برابر BA	1.00	
$\geq 70$	131	36	1.68 (1.21-2.35)	10	2.26 (1.21-4.22)	1794	2.26 (1.21-4.22)	مسن تر	1.21 (1.11-1.32)	
Per 1-year increment	22,717	4671	1.03 (1.03-1.04)	4671	1.05 (1.05-1.06)	4671	1.05 (1.05-1.06)		p-trend < 0.001	
Combinationof DM and HT										

گروه کل	سن شناسنامه ای (CA)				سن بیولوژیک 1 (BA)				Age-Diff (BA-CA) 2			
	Cases		OR (95% CI) 3	Cases		OR (95% CI) 3	Age-Diff 2		Cases		OR (95% CI) 4	
	N	N		N	N		N	N				
<50	7107	87	80	1.00	1.00	1.00	1.00	217	BA بسیار جوان	0.77 (0.47-1.26)		
50-59	5796	106	166	1.87 (1.33-2.63)	2.29 (1.66-3.17)	115	BA جوان	1.23 (0.80-1.91)	BA جوان			
60-69	2250	79	29	3.18 (2.17-4.64)	3.83 (2.37-6.20)	78	BA برابر CA	1.00	BA برابر CA			
≥70	77	4	1	5.67 (2.04-15.77)	9.63 (1.32-70.28)	115	BA مسن تر	1.47 (1.10-1.98)	BA مسن تر			
Per 1-year increment	15,230	276	276	1.06 (1.04-1.08)	1.08 (1.06-1.11)	525		525		p-trend = 0.002		
CKD												
<50	15,808	62	70	1.00	1.00	62	BA بسیار جوان	0.88 (0.66-1.16)				
50-59	17,069	151	330	2.33 (1.73-3.13)	3.63 (2.81-4.70)	72	BA جوان	0.83 (0.62-1.11)				
60-69	9215	299	117	3.91 (6.94-12.01)	7.70 (5.72-10.37)	49	CA برابر BA	1.00				
≥70	368	13	8	10.46 (5.74-19.04)	24.41 (1.68-51.04)	93	BA مسن تر	1.44 (0.93-2.23)				
Per 1-year increment	42,460	525	525	1.13 (1.12-1.14)	1.13 (1.12-1.15)	276		276		p-trend = 0.049		

اختصارات: CA، سن تقویمی، BA، سن بیولوژیکی؛ دیابت، دیابت؛ HT، فشار خون بالا؛ CKD، بیماری مزمن کلیه. 1 BA با استفاده از مدل توری الاستیک مخصوص جنس. 2 تفاوت BA-CA به چهار طبقه بندی شد: [BA بسیار جوان] BA حداقل 5 سال جوان تر از CA بود. [جوان BA] BA بین 1 سال و 5 سال جوانتر از CA بود. [همان BA به عنوان CA] تفاوت BA-CA بین 1-سال و 1 سال بود. [BA مسن] BA حداقل 1 سال از CA بزرگتر بود (بیش از 1 سال). 3 برای رابطه جنسی تنظیم شده است. 4 برای جنسیت و سن تقویمی تنظیم شده است.

طولانی مدت پیگیری است. با این حال، برخی از محدودیت‌های این مطالعه باید در نظر گرفته شود. اول، از آنجا که BA بر عوامل گزارش شده توسط خود متکی است، سوگیری‌های فراخوانی و طبقه بندی نادرست باید در نظر گرفته شوند. دوم، اگرچه ما خطر ترکیبی DM و HT را بررسی کردیم، اما به دلیل تعداد کمی از وقایع CKD، نمی‌توانیم خطر ترکیب با CKD را تخمین بزنیم. تحقیقات بیشتری برای بررسی نقش BA در ترکیبات مختلف بیماری‌های مزمن مورد نیاز است. در نهایت، به دلیل کمبود داده، ما نتوانستیم ارتباط بین BA و مرگ و میر و ضعف را پیدا کنیم. مطالعه بیشتر در مورد اثرات BA بر مرگ و میر و شکنندگی مورد نیاز است.

#### ۵. نتیجه گیری

این مطالعه نشان می‌دهد که خود ارزیابی BA می‌تواند ابزار مؤثری برای تشخیص گروه‌های پرخطر و کاهش بار بیماری از طریق ارتقای سلامت در سطح فردی و جمعیتی باشد.

این با رابطه J شکل بین مصرف الکل و مرگ و میر ناشی از همه سرطان‌ها در کره مطابقت دارد. ارتباط علت و معلولی با مدت زمان سیگار کشیدن نیز تأیید کرد که سیگار کشیدن استرس اکسیداتیو و التهاب را افزایش می‌دهد که پیری را تسریع می‌کند. این یافته‌ها از این ایده حمایت می‌کند که اصلاح سبک زندگی در به تاخیر انداختن پیری بیولوژیکی موثر است. تحقیقات بیشتر از جمله دریافت رژیم غذایی و نوع ورزش برای ارزیابی ارتباط جامع تری بین سبک زندگی سالم و BA مورد نیاز است.

در این مطالعه، ما از الگوریتم‌های یادگیری ماشین، به ویژه رگرسیون خالص الاستیک برای تخمین BA استفاده کردیم. مطالعات قبلی از رگرسیون خطی چندگانه و تحلیل مولفه اصلی برای محاسبه BA استفاده کرده‌اند، اما این روش‌ها به ترتیب منجر به بیش‌برازش و تفسیرپذیری پایین شدند. بنابراین، ما رگرسیون خطی خالص الاستیک را با اعتبارسنجی متقاطع ۱۰ برابری انتخاب کردیم تا مدلی تولید کنیم که اضافه‌برازش را به حداقل می‌رساند، سوگیری را کاهش می‌دهد و به راحتی قابل تفسیر است.

علاوه بر این، مطالعات قبلی بر روی BA احتمال ابتلا به بیماری‌ها توسط BA را در داده‌های مقطعی یا خطر مرگ در داده‌های گروهی به جای مشاهده خطر ابتلا به بیماری‌ها مشاهده کرده‌اند. در این مطالعه، با استفاده از داده‌های گروه بزرگی از ۱۰۱۹۸۰ کره‌ای در رده سنی ۴۰ تا ۸۹ سال، تأیید کردیم که BA می‌تواند به‌عنوان شاخص مهمی از خطر ابتلا به بیماری مزمن استفاده شود. یکی از نقاط قوت این تحقیق حجم نمونه بزرگ آن است. دوم، طبق دانش ما، این اولین رویکرد برای پیشبرد مطالعه BA با استفاده از عواملی است که به خوبی اندازه‌گیری شده، به خوبی درک می‌شوند و به راحتی جمع‌آوری می‌شوند. از آنجا که BA از عوامل قابل تغییر تشکیل شده است، شناسایی گروه‌های پرخطر و جلوگیری از خطرات بیشتر با ترویج سبک زندگی سالم می‌تواند ارزشمند باشد. سوم، ما می‌توانیم با استفاده از مدل رگرسیون خالص الاستیک برای پیش‌بینی BA از مشکل اضافه‌برازش مدل جلوگیری کنیم. در نهایت، ما تأیید کردیم که BA یک شاخص مهم از خطر بیماری‌های مزمن و ترکیب آنها در هر دو دوره کوتاه (طی ۵ سال) و

## رژیم‌های غذایی شخصی سازی شده برای بیماری‌های التهابی روده

چکیده: بیماری‌های التهابی روده (IBD) بیماری‌های مزمن و غیرقابل درمان دستگاه گوارش با شیوع و شیوع روزافزون در سراسر جهان هستند. علائم شایع شکم درد، اسهال و کاهش وزن است. علیرغم پیشرفت‌های اخیر در مدیریت پزشکی، بسیاری از بیماران در رسیدن به بهبودی بالینی و بهبود مخاط روده شکست می‌خورند. تصور می‌شود که علت آن واکنش نامناسب سیستم ایمنی، میکروبیوم و محیط در افراد مستعد ژنتیکی است که منجر به التهاب مزمن روده می‌شود. شواهدی در حال ظهور است که رژیم غذایی یک عامل محیطی کلیدی است که ممکن است بر شروع و سیر بیماری تأثیر بگذارد و بنابراین ممکن است به یک استراتژی درمانی برای کاهش التهاب و علائم تبدیل شود. از آنجایی که IBD یک بیماری ناهمگن در سطح بالینی و مولکولی است، توصیه‌های غذایی شخصی می‌تواند عامل مهمی برای دستیابی به تغییرات طولانی مدت در رفتارهای غذایی باشد که نه تنها می‌تواند وضعیت تغذیه را بهبود بخشد، بلکه التهاب روده و علائم شکمی را در سطح فردی نیز برطرف می‌کند. در این بررسی، ابتدا جنبه‌های مختلف تغذیه شخصی، یعنی سطح، تمرکز و دامنه رژیم‌های غذایی شخصی سازی شده را مورد بحث قرار می‌دهیم. سپس، ما چارچوبی برای اهداف مختلف تغذیه درمانی در IBD و شواهد فعلی برای رویکردهای غذایی شخصی سازی شده ارائه می‌کنیم. در نهایت، ما در مورد نیاز به طرح‌های آزمایشی کافی، دسترسی به انواع داده‌های مناسب و ابزارهای بیوانفورماتیکی که برای توسعه الگوریتم‌هایی لازم هستند بحث می‌کنیم که به ما امکان می‌دهد از توصیه‌های کلی «تغذیه سالم» به برنامه‌های غذایی واقعاً شخصی شده برای بیمار IBD منفرد حرکت کنیم.



عباس اردلان<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اراک، اراک، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



## معرفی

بیماری‌های التهابی روده (IBD) شرایط التهابی مزمن و غیرقابل درمان دستگاه گوارش هستند که شامل دو نهاد اصلی بالینی می‌شود: بیماری کرون (CD) و کولیت اولسراتیو (UC). تصور می‌شود که هر دو شرایط از یک پاسخ ایمنی نامناسب به عوامل میکروبی و یا محیطی در یک میزبان حساس ژنتیکی منشا می‌گیرند. افزایش خیره کننده در بروز IBD در کشورهای آسیایی و خاورمیانه نشان می‌دهد که تغییر سبک زندگی و رژیم غذایی به سمت «رژیم غذایی غربی» نقش مهمی در پاتوژنز بیماری ایفا می‌کند. رژیم غذایی غربی با افزایش مصرف چربی حیوانی، گوشت قرمز و فرآوری شده و کاهش مصرف فیبر مشخص می‌شود. در واقع، مصرف بالای چربی‌های کل، اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه (PUFA)، اسیدهای چرب امگا ۶ و گوشت در رژیم غذایی با افزایش خطر CD و UC در مطالعات مشاهده‌ای مرتبط بوده است. با این حال، باید توجه داشت که بسیاری از تداعی‌ها ناسازگار بوده‌اند، که احتمالاً به دلیل طراحی ضعیف کارآزمایی، تفاوت در جمعیت‌های مطالعه یا طرح‌های گذشته‌نگر است که از سوگیری یادآوری رنج می‌برند.

نکته مهم این است که علاوه بر این دسته بندی‌های گسترده از عناصر غذایی، افزایش غیرقابل انکار در مصرف مواد غذایی فوق فرآوری شده (UPF) نیز وجود دارد که اخیراً با افزایش موارد حوادث افراد مبتلا به IBD و به ویژه CD همراه شده است.

امولسیفایرها دسته ای از افزودنی‌های غذایی هستند که معمولاً در UPFها برای بهبود بافت، خوش طعم بودن و ماندگاری غذا استفاده می‌شوند. امولسیفایرها هم در مطالعات حیوانی و هم در آزمایشگاه با IBD مرتبط هستند. به عنوان مثال، پلی سوربات‌ها بر نفوذپذیری کشت سلول‌های اپیتلیال تأثیر می‌گذارند و باعث التهاب روده در موش‌های حساس می‌شوند. برای امولسیون کننده‌های دیگر مانند کاراگینان، تجویز از طریق آب آشامیدنی در خوکچه هندی منجر به ایجاد زخم‌های روده بزرگ می‌شود که شبیه زخم‌هایی است که در انسان مشاهده می‌شود. در رده‌های سلولی کولون، این امولسیفایر باعث تولید فاکتور نکروز تومور (TNF) می‌شود. علاوه بر این، مطالعه‌ای که اثر کربوکسی متیل سلولز (CMC) را در داوطلبان سالم ارزیابی می‌کند، آشفتگی در میکروبیوتای

مدفوع با کاهش تنوع و تغییرات در متابولوم همراه با کاهش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، در میان سایر تغییرات، نشان داد. جالب توجه است، اگرچه این یک مطالعه کوچک بود، اما تنوع بین موضوعی واضح در پاسخ به CMC با تجاوز میکروبیوتا به اپیتلیوم روده در برخی، اما نه همه، شرکت‌کنندگان مشاهده شد.

استراتژی‌هایی برای کاهش اثر مضر امولسیفایرها ممکن است شامل استفاده از الیاف چنار مانند بروکلی باشد که نشان داده شده است جابجایی E.coli را در بین سلول‌های M ویژه روده در کشت‌های سلولی انسان کاهش می‌دهد و در نتیجه به طور موثر اثرات پلی‌سوربات ۸۰- را خنثی می‌کند. علاوه بر این، تحلیل‌های فرعی کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده بزرگ بر روی اثرات فیبر در بیماران IBD، بهبود مارکرهای التهابی و ترکیب مفیدتری از میکروبیوتا را نشان داده‌اند. این مثال‌ها نشان می‌دهند که عادات غذایی، همراه با تمایل شخصی به ابتلا به بیماری، ممکن است در شروع بیماری و انتشار التهاب از طریق تعامل با سد روده نقش داشته باشد.

بنابراین، استراتژی‌های غذایی برای جلوگیری و معکوس کردن این اثرات مضر و کمک به مدیریت درمانی IBD، ترجیحاً به روش شخصی مورد نیاز است.

در این بررسی، ما دانش فعلی و چشم انداز رژیم درمانی شخصی در IBD و همچنین راه‌های تحقیقاتی را که برای رسیدن به آن باید بررسی شوند، مورد بحث قرار خواهیم داد.

## رژیم‌های غذایی شخصی سازی شده چیست؟

تغذیه شخصی رویکردی است که از اطلاعات مربوط به ویژگی‌های فردی مانند سن، حساسیت به انسولین یا میکروبیوتای روده برای ایجاد توصیه‌های تغذیه‌ای هدفمند برای کمک به بیماران در دستیابی به تغییر طولانی‌مدت و مفید در رفتار رژیم غذایی استفاده می‌کند. این تا حدی مبتنی بر این مفهوم است که توصیه‌های تغذیه‌ای فردی مؤثرتر از رویکردهای عمومی سنتی در دستیابی به تغییرات طولانی مدت سبک زندگی است. افزایش تغییرات اولیه و پایدار در رژیم غذایی که می‌توان متوجه شد احتمالاً به دلیل رویکرد شخصی تر است که ممکن است انگیزه را بهبود بخشد. علاوه بر این، این توصیه شخصی ثابت کرده است که حتی زمانی که





مرتبط با IBD، مانند زخم‌های دهان، اسهال، برداشتن روده و سوء جذب نیز در ایجاد سوء تغذیه نقش دارند. بنابراین، بیماران IBD باید به طور معمول از نظر سوء تغذیه با استفاده از ابزارهای معتبر مانند غربالگری خطر تغذیه ۲۰۰۲ یا ابزار غربالگری جهانی سوء تغذیه غربالگری شوند و در صورت نیاز، تحت ارزیابی تشخیصی قرار گیرند، همانطور که توسط معیارهای جامعه تغذیه بالینی جهانی (GLIM) توصیف شده است. این ارزیابی به یک معیار علت شناسی مثبت (که قبلاً از طریق وجود شرایط التهابی به دست آمده است) و یک معیار فنوتیپی نیاز دارد که می‌تواند «کاهش وزن غیر ارادی»، «شاخص توده بدنی پایین» (BMI) یا «کاهش توده عضلانی» باشد. مهم است که توجه داشته باشید که BMI پایین می‌تواند یک معیار باشد، اما یک فنوتیپ سوء تغذیه می‌تواند صرف نظر از مورفولوژی بدن وجود داشته باشد: لاغر، نرمال یا چاق.

علاوه بر سوء تغذیه به دلیل جنبه التهابی بیماری، بسیاری از بیماران IBD شیوع بالایی از اجتناب از غذا (۲۸-۸۹٪) و رفتارهای غذایی محدود کننده (۴۱-۹۳٪) را نشان می‌دهند و تأثیر عمیقی بر کیفیت مرتبط با غذا دارند. زندگی (QoL).

این امر بیماران را بیشتر در معرض خطر ابتلا به کمبودهای تغذیه ای در بیماری فعال و خاموش قرار می‌دهد، همانطور که قبلاً برای ویتامین C، مس، نیاسین و روی و سایر موارد نشان داده شده است.

در مجموع، هنگامی که سوء تغذیه مشاهده می‌شود، و تشخیص قطعی می‌شود، می‌توان شدت آن را درجه بندی کرد و با یک ارزیابی جامع تکمیل کرد تا یک برنامه مراقبت فردی برای رفع نیازهای تغذیه ای ارائه شود. به عنوان مثال، هنگامی که کمبود مواد مغذی خاصی مانند کمبود آهن، ویتامین C یا اسید فولیک مشاهده می‌شود، می‌توان این کمبود را از طریق دارو یا تغییر رژیم غذایی تکمیل کرد. بنابراین، اولین هدف از یک رژیم غذایی شخصی باید موارد زیر باشد: ارزیابی وضعیت تغذیه و اجتناب از کمبودهای تغذیه ای (شکل ۲). البته، این هدف اول باید در حال حاضر بخشی از برنامه مراقبت عمومی IBD باشد، جدا از هر گونه استراتژی غذایی شخصی. سایر جنبه‌های مراقبت‌های تغذیه ای عمومی در IBD خارج از محدوده این بررسی هستند و توسط

راهنمایی‌های تغذیه‌ای باشد. به عنوان مثال، درک بهتر از چگونگی و اینکه کدام یک از مواد مغذی خاص و اجزای غیرتغذیه‌ای ممکن است باعث ایجاد پاسخ التهابی روده در هنگام ملاقات با سویه‌های خاصی از باکتری‌های روده شوند، ممکن است برای توصیه‌های شخصی در IBD کلیدی باشد. با این حال، ایجاد تغییرات در الگوی غذایی فرد باید شامل ارزیابی کامل رفتار فعلی، ترجیحات، موانع و اهداف باشد. در IBD، بیمار می‌تواند یک درمان با اینفلیکسیماب را انتخاب کند، که لازم است هر ۸ هفته یکبار به مرکز انفوزیون مراجعه کند. نیازی به گفتن نیست که این «یادآوری» هشت هفته ای درمان (و شاید بیماری)، با رعایت رژیم غذایی خاص که مستلزم توجه و تلاش روزانه و مداوم بیمار است، بسیار متفاوت است. علاوه بر این، و بر خلاف رژیم‌های درمانی پزشکی، بسیاری از فرآیندهای غیر از قصد باعث گرسنگی و دریافت انرژی می‌شود و بنابراین باید هنگام طراحی یک برنامه غذایی مورد توجه قرار گیرند. در این راستا، مطالعه PREDICT نشان داد که کاهش گلوکز پس از غذا افزایش گرسنگی، زمان کوتاه‌تر تا وعده غذایی بعدی و دریافت انرژی ۲۴ ساعته بیشتر در جمعیت عمومی را پیش‌بینی می‌کند. علاوه بر این، از آنجایی که رفتارهای غذایی اغلب در یک محیط اجتماعی تعبیه شده است، مداخلات مورد حمایت هم‌تایان را می‌توان برای تشویق تغییرات رفتاری رژیم غذایی در نظر گرفت.

آخرین جنبه تغذیه شخصی دامنه آن است. علاوه بر سطوح مختلف شخصی‌سازی، دامنه می‌تواند رسیدگی به مشکلات نوظهور مراقبت‌های بهداشتی عمومی و پیشگیری از بیماری باشد یا می‌تواند در جهت حمایت از درمان در بیماران باشد. در این بررسی، ما در درجه اول به جای پیشگیری از آن، بر تغذیه شخصی به عنوان کمکی در درمان IBD تمرکز خواهیم کرد.

### اهداف تغذیه درمانی در IBD

وضعیت تغذیه را ارزیابی کنید و از کمبودهای تغذیه‌ای اجتناب کنید

التهاب همانطور که در IBD دیده می‌شود می‌تواند از طریق بی‌اشتهایی مرتبط با التهاب با کاهش مصرف غذا، افزایش مصرف انرژی در استراحت و افزایش کاتابولیسم عضلانی به کاهش وزن و سوء تغذیه کمک کند. علاوه بر این، عوامل

علاوه بر این، پتانسیل مداخلات غذایی برای تعدیل التهاب در IBD به طور فزاینده ای پذیرفته شده و در حال حاضر در استاندارد مراقبت در درمان القایی برای CD کودکان پذیرفته شده است.

رژیم‌های غذایی شخصی سازی شده در IBD مورد مطالعه قرار گرفته اند (مانند رژیم‌های غذایی حذف IgG و IgG4 مختلف و رژیم‌های غذایی مبتنی بر علائم)، اما متأسفانه، این مطالعات کیفیت کلی پایینی داشتند یا از نظر کنترل التهاب نتایج منفی داشتند.

مطالعات دیگر، اگرچه بدون رویکرد فردی مشخص، رژیم‌های غذایی را که به طور خاص برای IBD طراحی شده بودند آزمایش کردند و نشان داده اند که در القا یا حفظ بهبودی (با بهبود علائم همراه با نتایج مثبت آندوسکوپی یا مارکرهای التهابی) موفق هستند. مهمتر از همه، CDED (رژیم غذایی محرومیت از بیماری کرون)، CD-TREAT (رژیم غذایی درمان با خوردن)، AID (رژیم غذایی ضد التهابی بیماری التهابی روده)، و رژیم پروتکل خودایمنی (AIP) مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج مثبت در کارآزمایی‌های کوچک (پایلوت) و مستلزم تحقیقات بیشتر قبل از انجام ترجمه به کلینیک است.

این نوع رژیم‌ها معمولاً بسیاری از گروه‌های غذایی و/یا

ESPEN به طور عالی خلاصه شده‌اند. با التهاب، رژیم غذایی به عنوان یک اهرم درمان کنید واضح است که بار التهابی عامل مهمی در ایجاد سوءتغذیه، کمبودهای تغذیه ای و رفاه (مرتبط با غذا) است. اول از همه، بار التهابی IBD باید تحت دستورالعمل‌های بین المللی درمان شود، زیرا سوءتغذیه با عوارض زیادی در IBD از جمله بستری طولانی مدت، عفونت، نیاز بیشتر به جراحی، ایجاد ترومبوآمبولی وریدی، عوارض بعد از عمل و مرگ و میر همراه است. با این حال، بسیاری از بیماران فقط به کنترل نسبی بیماری خود دست می‌یابند، و این سوال مطرح می‌شود که آیا تنظیم رژیم غذایی ممکن است پاسخ آنها به درمان را افزایش دهد و به کنترل بار التهابی کمک کند.

همانطور که قبلاً بحث شد، IBD یک موجود پیچیده است که شامل اختلالات در مسیرهای التهابی است که توسط استعداد ژنتیکی، بلکه عوامل محیطی و میکروبیوتای روده ایجاد می‌شود. این نشان می‌دهد که از ترکیب داروهای ضد التهابی با مداخلات میکروبی محیطی و/یا روده می‌توان مزایای بالقوه ای به دست آورد. چنین رویکرد درمانی با روند فعلی در IBD به سمت ترکیب درمان‌های پیشرفته (یعنی بیولوژیک و مولکول‌های کوچک) مطابقت دارد (در عین حال متفاوت).



شکل ۲ اهداف تغذیه درمانی در IBD. ایجاد شده با Biorender.com.



شخصی سازی کند. تا آن زمان، هنوز مشخص نیست که آیا یک رویکرد مناسب برای همه ممکن است یک هدف واقع بینانه (یا حتی ترجیح داده شده) باشد، زیرا رژیم‌های مختلف بالقوه موثر فرصتی را برای شخصی سازی استراتژی رژیم غذایی بر اساس ترجیحات بیمار و دلایل بیولوژیکی، یک بار ارائه می‌دهند. آنها به طور کامل درک شده‌اند. البته، این تنها پس از اصلاح وضعیت تغذیه در صورت نیاز می‌تواند در نظر گرفته شود و نه در موقعیت‌های خاص مانند بیماری ساختاری، سندرم روده کوتاه، ایلئوستومی در سی دی یا کیسه در UC، که نیاز به رویکردهای خاص یا سازگاری رژیم‌های غذایی موجود با بیماری دارد.

در عصر اصلاح بیماری و جستجو برای درمان‌های فردی‌تر، بیومارکرها به اطلاعات ژنتیکی (epi) و بیان ژن برای پیش‌بینی پاسخ یا عدم پاسخ به درمان پزشکی تأیید می‌شوند. به طور مشابه، از آنجایی که ژن‌ها و مسیرهای مولکولی در جذب مواد مغذی دخیل هستند، نیازهای غذایی روزانه خاص بیمار و متابولیسم مواد مغذی بین افراد متفاوت است، از نظر تئوری می‌توان از این موارد برای پیش‌بینی اثربخشی مداخلات غذایی یا کمبودهای غذایی استفاده کرد. بینش در سطوح مختلف - omic از ژنومیک تا متابولومیک (که شامل پاسخ متابولیک میزبان به محیط می‌شود، با در نظر گرفتن تأثیر میکروبیوتای روده نیز) کلید توسعه روش‌های تغذیه دقیق در IBD خواهد بود.

به عنوان مثال، مصرف PUFAها ممکن است باعث التهاب روده و بدتر شدن سیر CD شود، همانطور که در مدل‌های موش، در ارگانوئیدهای اپیتلیال CD انسان و دو مطالعه همگروهی انسانی نشان داده شده است. جالب توجه است، افزایش بیان اینترلوکین ۸ و TNF تنها در ارگانوئیدهای بیماران مبتلا به CD با اختلال بیان گلوکاتایون پراکسیداز ۴ (GPX4) مشاهده شد. همراه با داده‌های متناقض از گروه‌های آینده نگر و کارآزمایی‌های تصادفی سازی شده و کنترل شده، این نشان می‌دهد که پتانسیل التهابی PUFAها نه تنها به مصرف خام PUFAها بلکه به مشخصات ژنتیکی میزبان نیز بستگی دارد. با این حال، این فرضیه نیاز به کاوش بیشتر دارد و طبق دانش ما، یک کارآزمایی مداخله ای تغذیه ای بر اساس ترکیب ژنتیکی بیماران فردی تا به امروز راه اندازی

مواد تشکیل دهنده را حذف می‌کنند که تبعیت و پایداری طولانی مدت را پیچیده می‌کند. این یادآور رژیم غذایی شناخته شده الیگو، دی، مونوساکاریدها و پلیپول‌های قابل تخمیر کم (FODMAP) برای بیماران IBS است، که در آن مصرف FODMAP به طور چشمگیری در اولین دوره محدودیت ۴ تا ۸ هفته ای کاهش می‌یابد و پس از آن غذاهای حاوی FODMAP کاهش می‌یابد. به عنوان چالش‌های غذایی با فرصت شخصی سازی با هدایت علائم گوارشی مجدداً معرفی می‌شوند. پس از این دوره معرفی مجدد ۶ تا ۱۰ هفته ای، غذاهای حاوی FODMAP با موفقیت به چالش کشیده شده و علائمی را تحریک نمی‌کنند، می‌توانند در طولانی مدت برای افزایش تنوع رژیم غذایی مصرف شوند. به طور مشابه، این نوع رویکرد می‌تواند برای مداخلات هدفمند IBD و التهاب روده در طراحی یک برنامه تغذیه شخصی اعمال شود. با این حال، تا به امروز، این در آزمایشات رژیم غذایی متمرکز بر IBD کنونی پذیرفته نشده است.

از سوی دیگر، فقدان نسبی همپوشانی بین این رژیم‌ها، که با ترکیبات یا مواد مغذی متناقضی که در این آزمایش‌ها مورد تشویق یا اجتناب قرار گرفته‌اند، نشان داده می‌شود، نمونه کاملی از پیچیدگی مداخلات غذایی است. به عنوان مثال، رژیم مدیترانه ای مصرف سبزیجات، میوه‌ها، نان، غلات و حبوبات را ترویج می‌کند، در حالی که AIP حکم می‌کند از غلات و حبوبات اجتناب کنید، و CD-TREAT و CDED هر دو گلوتن را حذف می‌کنند. علاوه بر این، AIP تخم مرغ و محصولات لبنی را مستثنی می‌کند، در حالی که رژیم غذایی مدیترانه ای غذاهای لبنی را ترویج می‌کند و CDED مستلزم مصرف اجباری تخم مرغ به عنوان بخشی از رژیم غذایی است. علاوه بر این، فهرست غذاهای «مجاز» اغلب نسبتاً کوتاه است و به دلیل خستگی مزه و جنبه‌های اجتماعی، پیروی از این رژیم‌ها را برای مدت طولانی برای بیماران دشوار می‌سازد. ارزیابی هم بیمارانی که به رژیم غذایی پاسخ دادند و هم بیمارانی که به رژیم غذایی پاسخ ندادند، جالب خواهد بود. مانند آزمایش‌های دارویی، اغلب دلیل عدم پاسخگویی ناشناخته باقی می‌ماند و با فوتیپ‌های بیماری شدیدتر یا استفاده قبلی از داروهای بیولوژیک مرتبط است، اما درک مکانیسم‌های اساسی در اینجا ممکن است به ما اشاره‌ای به توصیه‌های تغذیه‌ای

نشده است. علاوه بر این، PUFAها مواد مغذی ضروری هستند، که به این معنی است که فرصت درمانی برای اصلاح گسترده مصرف PUFA ممکن است محدود باشد. بنابراین، درمان التهاب با رژیم غذایی به عنوان اهرم باید دومین هدف درمان تغذیه ای در IBD باشد.

### درمان علائم: خواسته یا نیاز؟

بسیاری از بیماران IBD گزارش می دهند که از برخی غذاها اجتناب می کنند یا از یک رژیم غذایی انحصاری پیروی می کنند و به اثرات مفید بر شدت علائم و دوره های التهابی اعتقاد دارند. متأسفانه، انتخاب های غذایی که منجر به الگوهای غذایی جدید اتخاذ شده می شوند، اغلب بر اساس تجربه شخصی علائم، توصیه های سایر بیماران، کتاب های رایج رژیم غذایی یا اینترنت است که ممکن است منجر به کمبودهای تغذیه یا تشدید آن شود.

اگرچه مصرف فیبر غذایی در بیماران IBD بی خطر است (اگر انسداد آشکار گوارشی حذف شده باشد)، فیبرها جزء غذایی هستند که اغلب بیماران به دلیل افزایش علائم شکمی از آن اجتناب می کنند. فیبرهای غذایی توسط میزبان انسان هضم نمی شوند، اما بلکه توسط میکروبیوتای روده تخمیر می شود.

تا به امروز انواع مختلفی از فیبرهای غذایی توصیف شده است که به عنوان محلول یا نامحلول طبقه بندی می شوند، با ساختارهای شیمیایی متفاوت، و تفاوت های زیادی در پروفایل تخمیر آنها و در نتیجه اثرات بالقوه (مفید) بر سلامت انسان. به عنوان مثال، پکتین یک پلی ساکارید پیچیده و یک فیبر محلول است که در دیواره سلولی میوه ها و سبزیجات مانند سیب (پوست) یافت می شود. اگرچه انواع مختلفی از پکتین های غذایی وجود دارد، مطالعات اثرات مثبت پکتین ها را در تقویت سد گوارشی با تقویت لایه مخاطی، افزایش یکپارچگی اپیتلیال و فعال یا مهار پاسخ های سلول های دندریتیک و ماکروفاژها نشان داده اند. علاوه بر این، برهمکنش مستقیم پکتین ها با سد ایمنی دستگاه گوارش ممکن است از طریق گیرنده های تشخیص الگو، مانند گیرنده های Toll مانند ۲ و ۴ یا Galectin-۳ کنترل شود. در نهایت، پکتین های خاص می توانند تنوع و فراوانی جوامع میکروبی مفید را تحریک کنند. جالب اینجاست که سیب اجزای اجباری در CDDED است، یک

رژیم غذایی مخصوص CD که اثرات ضدالتهابی دارد. آیا باید به بیماران توصیه کنیم که سیب زیاد بخورند؟ متأسفانه، سیب (و بسیاری از میوه ها و سبزیجات دیگر) نیز منبع FODMAPS هستند و رژیم غذایی با FODMAP پایین احتمالاً یکی از رژیم های غذایی است که به طور مداوم گزارش شده است که علائم و کیفیت زندگی بیماران IBD را در یک محیط RCT بهبود می بخشد. با این حال، بهبود واضحی در مارکرهای التهابی نشان داده نشده است، و رژیم غذایی حتی با بدتر شدن دیس بیوزیس همراه بود. همراه با ماهیت محدود رویکرد رژیم غذایی که خطر تغذیه ای را در بیماران که در حال حاضر در معرض خطر سوء تغذیه قرار دارند، به همراه دارد، این رژیم فقط باید تحت راهنمایی دقیق حرفه ای برای مدت کوتاهی انجام شود که فقط با هدف کنترل علائم انجام شود. بدون کم اهمیت جلوه دادن اهمیت علائم و کیفیت زندگی، باید مسئولیت پزشکان باقی بماند که بیماران را به سمت یک درمان ایمن هدایت کنند که کنترل بیماری (نیاز) را القا می کند، در حالی که در حالت ایده آل به شکایات شکمی مداوم نیز رسیدگی می کند (نیاز).

بنابراین، رژیم های غذایی شخصی و بیمار محور در IBD باید با هدف بهبود علائم مرتبط با IBD و کیفیت زندگی (مرتبط با غذا) همراه با حفظ اثر ضد التهابی و کنترل کننده بیماری باشد.

### آیا استراتژی های غذایی شخصی شده در دسترس هستند؟

پاسخ یک فرد به یک رژیم غذایی خاص ناشی از تعامل عوامل متابولیک، محیطی، اجتماعی و ژنتیکی است که نشان می دهد افراد مختلف به مداخلات یکسان واکنش متفاوتی نشان می دهند. به عنوان مثال، در یک RCT اخیر با بیش از ۶۰۰ نفر، یک رژیم غذایی کم چرب به مدت ۱۲ ماه منجر به کاهش وزن بیش از ۳۰ کیلوگرم در برخی افراد شد، اما به افزایش وزن بیش از ۱۰ کیلوگرم در برخی دیگر، نشان می دهد که هیچ رژیم غذایی منفردی نیست. برای همه موثر است و تغذیه شخصی می تواند کارآمدتر باشد. با این حال، پس از محاسبه کل انرژی دریافتی و مصرفی، نه الگوی ژنوتیپ و نه ترشح انسولین پایه با اثرات رژیم غذایی کاهش وزن مرتبط



مداوم سطح گلوکز را دریافت کردند که پاسخ به ۴۶۸۹۸ وعده غذایی را اندازه گیری کرد. در کنار مشاهده ای که تنوع بالایی در پاسخ گلوکز بین افراد اندازه گیری شد، یک الگوریتم یادگیری ماشینی که این داده‌ها را با پارامترهای خون، عادات غذایی، آنترپومتریک، فعالیت بدنی و میکروبیوتای روده ادغام می‌کرد، قادر به پیش بینی دقیق پاسخ‌های گلیسمی شخصی پس از غذا بود. وعده‌های غذایی واقعی در RCT بعدی بر اساس الگوریتم، پاسخ‌های پس از صرف غذا به طور قابل توجهی کمتر و تغییرات ثابت در پروفایل میکروبیوتای روده مشاهده شد. اگرچه تا به امروز جالب و امیدوارکننده است، اما چنین آزمایشاتی در خصوص IBD وجود ندارد.

چگونه می‌توان پاسخ به رژیم غذایی را در IBD پیش بینی کرد؟

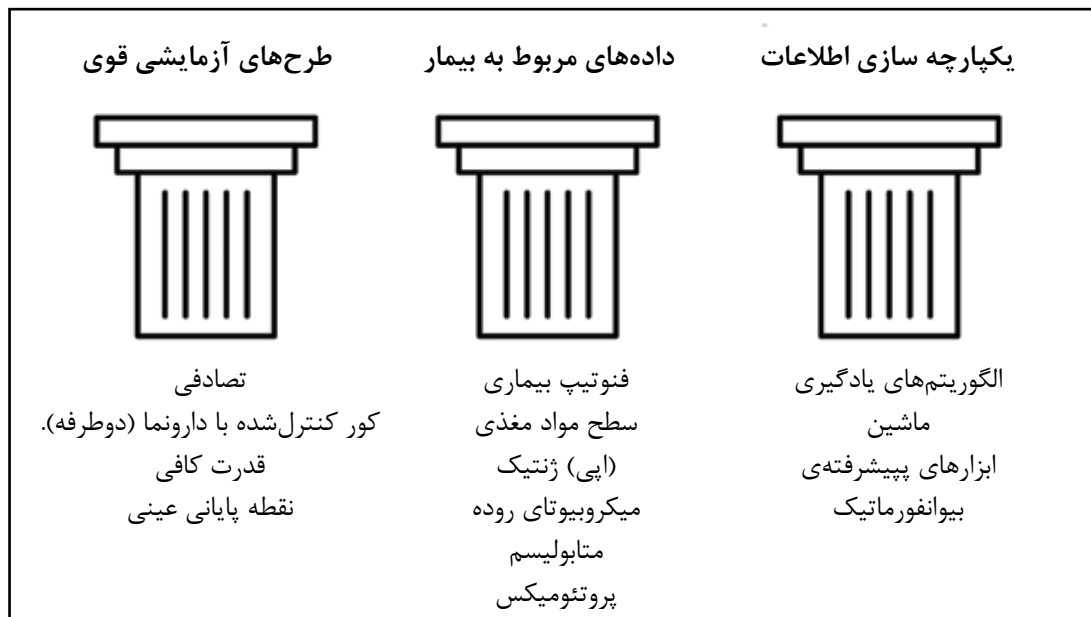
کارآزمایی از Zeevi و همکاران نشان می‌دهد که تغذیه دقیق واقعاً هنگام ترکیب طرح‌های آزمایشی قوی، داده‌های مربوط به بیمار (شامل چندین لایه - در صورت لزوم) و ابزارهای بیوانفورماتیک پیشرفته امکان‌پذیر است (شکل ۳).

با این حال، این سوال را مطرح می‌کند که کدام داده‌ها یا عوامل یا ترکیبی از آن‌ها در توسعه استراتژی‌های تغذیه شخصی در IBD مهم‌تر است. اگرچه هیئت منصفه هنوز خارج است، انواع مختلفی از داده‌ها نوید ویژه ای دارند.

نبودند، که دال بر عوامل دیگری است. از آنجایی که نویسندگان حفظ، پایبندی و تمایز خوب به رژیم غذایی را گزارش می‌دهند، این عوامل ممکن است با عناصر اندازه گیری نشده مانند میکروبیوم توضیح داده شوند.

در مطالعه Food4Me، ۱۶۰۷ بزرگسال از هفت کشور اروپایی به یک RCT ارائه شده از طریق اینترنت که (۱) توصیه‌های غذایی معمول (کنترل) یا توصیه‌های شخصی بر اساس (۲) رژیم غذایی پایه فردی را ارائه می‌کرد، استخدام شدند. (۳) رژیم غذایی پایه فردی به همراه فنوتیپ (آنترپومتری و بیومارکرهای خون). یا (۴) رژیم غذایی پایه فردی به اضافه فنوتیپ به اضافه ژنوتیپ (پنج نوع ژنتیکی پاسخگو به رژیم). اگرچه شخصی سازی بر اساس رژیم غذایی پایه عوامل کلیدی سبک زندگی مرتبط با طیف گسترده‌ای از پیامدهای سلامتی را بهبود بخشید، از جمله اطلاعات فنوتیپی یا ژنوتیپی، به نظر نمی‌رسد که اثر اضافی داشته باشد. اگرچه این مطالعه هیچ سودی در استفاده از داده‌های ژنومی (یا حتی داده‌های آنترپومتریک) در بهبود نتایج رژیم غذایی نشان نداد، اما توصیه‌های شخصی (حتی زمانی که از طریق اینترنت ارائه می‌شود) برتر از توصیه‌های عمومی در ایجاد تغییرات رژیم غذایی است.

در مقابل، در یک کارآزمایی مهم توسط Zeevi و همکاران، ۸۰۰ نفر به مدت یک هفته اندازه گیری



شکل ۳ سه ستون برای پیش بینی پاسخ به مداخلات غذایی در IBD. ایجاد شده با Biorender.com



نقش ژنتیک در IBD به طور گسترده با بیش از ۲۴۰ لوکوس حساسیت مشترک شناسایی شده است و اهمیت این یافته‌ها در کاربردهای ترجمه بالینی منعکس شده است.

یک مثال معمولی که در آن ژنتیک بر رژیم غذایی خارج از حوزه IBD تأثیر می‌گذارد، فنیل کتونوری است، که در آن بیماران مبتلا به دلیل جهش در ژنی که آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز را کد می‌کند، باید از غذاهای غنی از فنیل آلانین اجتناب کنند. کمیاب است و از آزمایش‌های مشاهده‌ای که نیاز به اعتبارسنجی دارند، مشتق شده است، چند نمونه شرح داده شده است. به طور خاص برای IBD، ژن TXNIP با نفخ، درد شکم و اسهال پس از مصرف فروکتوز مرتبط است و گونه‌ای از ژن ناقل کاتیون آلی OCTN1 با عدم تحمل قارچ در CD مرتبط است. از آنجایی که پیوندهای بین آرایش ژنتیکی و عناصر رژیم غذایی بر التهاب تأثیر نمی‌گذارد و نیاز به تأیید دارد، آنها در کلینیک فردا قابل اجرا نیستند. با این حال، چنین مطالعاتی امیدوارکننده هستند، زیرا می‌توانند در مورد اینکه کدام داروها ممکن است برای بیماران مفید باشند یا به آنها آسیب برسانند، اطلاع‌رسانی می‌کنند. یک رویکرد مشابه می‌تواند در یافتن درمان‌های غذایی موثر متناسب با بیماران IBD فردی مورد استفاده قرار گیرد.

مجموع مواجهه‌های محیطی که یک فرد در طول زندگی در معرض آن قرار می‌گیرد توسط «اکسپوزوم» توصیف می‌شود و ممکن است بتواند ژنوم را تکمیل کند و شکاف وراثت‌پذیری را که در IBD با آن مواجه می‌شود توضیح دهد.

اگرچه سنسورهای مختلف ادغام شده با ساعت‌های هوشمند یا سایر دستگاه‌های پوشیدنی برای اندازه‌گیری آلودگی هوا، رطوبت و سایر عوامل را می‌توان برای جذب این محرک‌های محیطی در نظر گرفت، نقشه‌برداری کامل اکسپوزوم تا به امروز چالش برانگیز است، اگر نگوئیم غیرممکن است. با این حال، گزینه‌های زیادی برای جذب لایه‌های «omics واسطه» وجود دارد که می‌تواند شکاف بین ژنوم و اکسپوزوم را پر کند.

یکی از این واسطه‌ها می‌تواند اپی ژنتیک باشد. اپی ژنتیک تغییرات ارثی در بیان ژن و سازمان کروماتین است که به خود توالی DNA بستگی ندارد و ممکن است

بر رونویسی ژن‌ها تأثیر بگذارد. تغییرات اپی ژنتیکی را می‌توان در انواع بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان و همچنین در IBD یافت. در سال‌های اخیر، به طور فزاینده‌ای آشکار شده است که عوامل محیطی، و مهم‌تر از همه، عناصر رژیم غذایی می‌توانند واسطه‌چنین تغییرات اپی ژنتیکی باشند. در زمینه سرطان و پیشگیری از سرطان، پلی فنول‌های غذایی مانند کورکومین (که در کاری یافت می‌شود) و رسوراترول (که در انگور وجود دارد)، می‌توانند DNA متیل ترانسفراز را مهار کرده و به عنوان اصلاح‌کننده هیستون عمل کنند. نمونه دیگری از فیتوکمیکال‌های فعال زیستی با خواص ضد سرطانی از طریق اصلاح اپی ژنتیکی، ایزوتیوسیانات‌ها از جمله سولفورافان (موجود در کلم بروکلی) است که به عنوان یک مهارکننده هیستون داستیلاز شناخته می‌شود. با این حال، شواهد محدود به زمینه سرطان باقی مانده است و نمی‌توان آن را به IBD ترجمه کرد.

یکی دیگر از عوامل کلیدی در پاتوژنز IBD میکروبیوتای روده است. مشخص شده است که رژیم غذایی محرک مهم ترکیب و عملکرد میکروبی روده است و برعکس، پاسخ میکروبی روده به مداخلات غذایی بین افراد متفاوت است. تعدیل میکروبیوتای روده از طریق رژیم درمانی هنوز در مراحل اولیه است. با این حال، نتایج امیدوارکننده در حال حاضر به دست آمده است. برای مثال، نشان داده شد که تغییرات ناشی از رژیم غذایی با FODMAP کم در ترکیب میکروبی روده در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر، و پاسخی به این نوع رژیم را می‌توان با پروفایل‌های باکتریایی مدفوع پیش‌بینی کرد.

به طور خاص برای IBD، پاسخ‌های مفید به درمان رژیم غذایی در ترکیب میکروبی روده نیز منعکس شد. برای CDED، کودکانی که رژیم غذایی و تغذیه نسبی روده ای (PEN) دریافت کردند که به بهبودی بدون کورتیکواستروئید رسیدند، کاهش مداوم پروتئوباکتری‌های مدفوع را نشان دادند. رژیم غذایی CD-TREAT در داوطلبان سالم تغییرات مشابهی را در میکروبیوم روده و متابولوم مدفوع (از جمله اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه) به عنوان EEN ایجاد کرد. با این حال، امیدوارکننده است، باید مراقب بود که این داده‌ها



حوادث نامطلوب قلبی عمده (انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی یا مرگ) پیش‌بینی کرد، اما فقط در بین افراد با سطوح TMAO بالا. ارتباط‌های مشابه می‌تواند منجر به توصیه‌های شخصی در مورد مصرف گوشت قرمز بسته به ترکیب میکروبی روده و متابولیسم شود، پس از تعیین علت و برگشت پذیری، به طور ایده آل در یک محیط کنترل شده تصادفی. مطالعه PREVENTOMICS، به عنوان مثال، که از اطلاعات متابولومیک و ژنتیکی برای طبقه‌بندی افراد به «خوشه‌های متابولیک» مختلف و ایجاد برنامه‌های غذایی شخصی‌سازی شده استفاده می‌کرد، نتوانست هیچ مزیت دیگری را در رابطه با کاهش وزن نسبت به یک رژیم غذایی عمومی و سالم نشان دهد، که نشان‌دهنده لزوم اعتبار سنجی تجربی قبل از اجرا می‌تواند در نظر گرفته شود. اگرچه تحقیقات بیشتری مورد نیاز است، این داده‌ها نشان می‌دهد که ترکیب داده‌های فنوتیپی، داده‌های (epi) ژنومیک، متابولومیک، و میکروبیوتای روده در دستیابی به تغذیه دقیق در IBD ضروری است.

### چشم اندازهای آینده

استراتژی‌های غذایی شخصی‌شده مبتنی بر ترکیبی از ویژگی‌های فنوتیپی و لایه‌های چندگانه omic در IBD نویدبخش حمایت از درمان‌های فعلی در کاهش التهاب و همچنین علائم هستند. چنین ادغامی از استراتژی‌های رژیم غذایی در الگوی درمانی کنونی ما می‌تواند با هدف قرار دادن سایر محرک‌های بیماری، یعنی محیط و میکروبیوتا، اثر افزایشی بر درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی داشته باشد. علاوه بر این، جایگزینی کم‌هزینه و احتمالاً ایمن‌تر از ترکیب درمان‌های پیشرفته برای بسیاری از بیماران خواهد بود. توانایی طراحی یک برنامه غذایی برای یک بیمار منفرد، در این مورد، احتمالاً (۱) در درمان بیماری مؤثرتر است، (۲) افزایش انطباق، زیرا استراتژی‌های شخصی برای بیماران قابل قبول تر است، و (۳) کمتر محدود کننده است. در مورد دومی، بسیاری از رویکردهای غذایی که در حال حاضر تحت بررسی هستند، نه تنها رویکردهای عمومی تر برای بیماران IBD هستند، بلکه بسیار محدودکننده هستند، که پیروی طولانی مدت را پیچیده می‌کند. رویکردهای عمیق‌تر و شخصی‌شده‌تر می‌تواند مجموعه

بیش از حد تفسیر نشوند، زیرا صرفاً بهبودی بیماری منجر به تغییر در میکروبیوتا به سمت یک ترکیب «سالم تر» می‌شود. با این وجود، این داده‌ها نشان می‌دهد که میکروبیوم ممکن است به عنوان یک پیش‌بینی کننده برای پاسخ غذایی در IBD عمل کند و راه را برای یک رویکرد فردی تر هموار کند.

در نهایت، متابولومیک مطالعه متابولیت‌ها در میزبان انسان است، بر تغییرات در مشخصات بیوشیمیایی مایعات بیولوژیکی تمرکز می‌کند، می‌تواند نقطه پایانی تحلیلی پاسخ بدن به تغییرات رژیم غذایی در نظر گرفته شود، و بنابراین باید در نظر گرفته شود.

به عنوان مثال، در یک مطالعه جمعیتی در مقیاس بزرگ اخیر، مصرف شیر بیشتر در بین افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز و مصرف فیبر بالاتر با مشخصات مطلوب متابولیت‌های تربیتوفان در گردش برای دیابت نوع ۲، به طور بالقوه از طریق جابجایی تداخل میکروبی میزبان و میکروبی مرتبط است. متابولیسم تربیتوفان به سمت تولید میکروبی ایندول پروپیونات روده در کنار خواندن عملکردی جذاب و امکان بررسی رابط میکروبیوم میزبان، متابولومیک نتایج امیدوارکننده‌ای را در کشف بیومارکرها دریافت رژیم غذایی و ارزیابی مداخله غذایی نشان داده است، همانطور که برای مصرف گوشت قرمز، قهوه، چای و شراب نشان داده شده است. با این حال، این نمونه‌ها به طور مستقل در مطالعات مقیاس بزرگ تا به امروز تایید نشده اند. علاوه بر این، تغییرات متابولومیک در ارادار اغلب گذرا هستند، که استفاده از بسیاری از این نامزدها را برای ارزیابی مداخله غذایی طولانی مدت منع می‌کند. در نهایت، قبل از اینکه اجرا در عمل بالینی در نظر گرفته شود، باید شواهدی جمع آوری شود که تغییر در رژیم غذایی یک محصول غذایی خاص (۱) متابولیت‌های مورد نظر را تغییر می‌دهد و (۲) منجر به تغییرات معنی دار در نتایج بالینی می‌شود. به عنوان مثال، آزمایش‌های زیبا روی انسان و حیوان نشان داده‌اند که متابولیسم میکروبیوتای روده L-کارنیتین، که در گوشت قرمز به وفور یافت می‌شود، تری‌متیلامین-N-اکسید (TMAO) تولید می‌کند که مشخص شد تصلب شرایین را تسریع می‌کند. متعاقباً، سطوح ال-کارنیتین پلاسما در افراد تحت ارزیابی قلبی، خطرات افزایش یافته را برای بیماری‌های شایع قلبی عروقی (CVD) و بروز

حداقلی از تغییرات رژیم غذایی را که برای دستیابی به اثربخشی مورد نیاز است، شناسایی کند، که برای کاربردهای در مقیاس بزرگ و طولانی مدت مورد نیاز است. برای دستیابی به این اهداف، چندین شکاف شواهد باید بسته شود.

داده‌های اپیدمیولوژیک (معمولاً از گروه‌های زیادی از داوطلبان سالم که به‌طور آینده نگر در طول زمان دنبال می‌شوند) شواهد احتمالی ارائه می‌دهند، در حالی که خطر بیماری‌های مزمن ماهیت چندعاملی دارد و با اثرات تصادفی همراه است. هر چند آموزنده باشد، سود واقعی برای یک بیمار به‌طور مستقیم از میانگین نتیجه در جمعیت‌ها قابل پیش بینی نیست. مطالعات عمیق تر متمرکز بر تفاوت‌های بین فردی برای ارائه یک پایه شواهد برای هدایت استراتژی‌های شخصی ضروری است. علاوه بر این، بیشتر شواهد ما امروز شامل مطالعات مشاهده‌ای است که از پیامدهای جایگزین استفاده می‌کنند، در حالی که مجموعه استانداردی از اندازه‌گیری‌های پیامد مانند استفاده از استروئید، بستری شدن در بیمارستان، وزن، کم‌خونی، پاسخ آندوسکوپی و بهبودی، و پاسخ کالپروتکتین باید استاندارد باشد. بنابراین، آزمایشات تغذیه‌ای اختصاصی در IBD که به درستی انجام شود، مورد نیاز است.

طراحی چنین آزمایشات غذایی که به خوبی انجام شده است نیاز به بررسی دارد. هر چند واضح به نظر می‌رسد، بسیاری از آزمایش‌های تغذیه‌ای از نظر طراحی تصادفی‌سازی و کنترل شده، کنترل پایبندی و انطباق، و نقاط پایانی سخت (مانند بهبودی آندوسکوپی و بافت‌شناسی) که استفاده می‌شوند، فاقد همان دقتی هستند که برای آزمایش‌های دارویی اعمال می‌شود. برای به دست آوردن شواهد با کیفیت بالا برای ارزیابی نقش رژیم غذایی در مدیریت بیماری، باید همان استانداردها را اعمال کنیم. از آنجایی که تغییرات رژیم غذایی نیازمند تلاش قابل توجهی برای بیمار است و معمولاً با مشاوره‌های متعدد با متخصصان تغذیه پشتیبانی می‌شود، کنترل پاسخ دارونما ممکن است حتی مهم تر از آزمایشات دارویی باشد. هنگام طراحی کارآزمایی که پاسخ به یک ماده مغذی خاص را که می‌تواند به عنوان مکمل تحویل داده شود، مطالعه می‌کند، ارائه دارونما نسبتاً آسان و شبیه آزمایش‌های دارویی است. با این حال، هنگام بررسی

اثرات رژیم غذایی کامل، طراحی یک بازوی کنترل مناسب بسیار پیچیده تر (یا حتی غیرممکن) است. نه حداقل به دلیل خطی بودن جیره‌ها، به این معنی که با افزایش مقدار یک (کلان) مغذی، مصرف سایر درشت مغذی‌ها یا گروه‌های غذایی معمولاً کاهش می‌یابد. همچنین کور کردن پژوهشگران و شرکت کنندگان در مورد مداخله زمانی که به تلاش روزانه قابل توجهی نیاز است بسیار دشوار است. یک راه حل ممکن می‌تواند کارآزمایی‌های تصادفی خوشه‌ای باشد، اگرچه پیچیدگی اضافی به دلیل همکاری‌های چندسایتی و ناکارآمدی آماری به دلیل همبستگی درون خوشه‌ای و تنوع بین خوشه‌ای، باید در نظر گرفته شود.

به‌طور مشابه، هنگام طراحی آزمایش‌های متقاطع، اینکه آیا و نحوه اجرای فاز شستشو نیاز به بررسی دارد. یک طراحی کارآزمایی بالینی جالب و تا حدودی جایگزین که می‌تواند هنگام بررسی سود شخصی برای درمان‌های غذایی شخصی‌سازی شده در نظر گرفته شود، رویکرد N-of-1 است. طرح N-of-1 بخشی از خانواده طرح‌های Single-Case است که شامل چندین دوره متقاطع است، به طوری که هر بیمار در معرض درمان‌های مختلف قرار می‌گیرد و به عنوان کنترل خود عمل می‌کند. نتایج حاصل از این کارآزمایی‌ها اغلب نتایجی را ایجاد می‌کنند که به آسانی برای آزمودنی مورد مطالعه قابل اجرا هستند و ممکن است برای برآورد جمعیت از اثربخشی جمع شوند. کارآزمایی PRODUCE در IBD کودکان، تأثیر SCD و اصلاح شده (MSCD) را بر علائم شکمی و کالپروتکتین مدفوع بررسی کرد و از این طرح خاص برای توضیح ناهمگونی مورد انتظار در پاسخ و فرصت دریافت نتایج فردی استفاده کرد. جالب توجه است که هیچ اثر قابل توجهی به‌طور متوسط برای ۵۴ بیمار شامل مشاهده نشد، اما در بین کامل کنندگان کل، ۵۰٪ بیشتر بهبود علامتی معنی داری داشت و کالپروتکتین مدفوع را در مقایسه با پایه کاهش داد (۵۰٪ و ۳۵٪ کاهش کالپروتکتین مدفوع در SCD و MSCD). به ترتیب روی SCD و/یا MSCD. شایان ذکر است که ترک یا تکمیل زودهنگام معمولاً رخ می‌دهد (عدم پاسخ [n=۱۱]، عوارض جانبی [n=۱۱] و عدم تمایل به ادامه [n=۶])، که نشان می‌دهد برای نسبت معقولی از مداخله غذایی به اندازه کافی موثر نبود. بنابراین، این نوع طراحی



نظر گرفتن وضعیت تغذیه بیمار و ترجیحات بیمار، در نتیجه افزایش پایداری باشد. برای دستیابی به این هدف، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است تا مشخص شود کدام جنبه‌های بیولوژیکی برای شناسایی حداقل مجموعه ای از تغییرات رژیم غذایی که به صورت فردی ضروری هستند، و توسعه ابزارهای آماری زیستی مورد نیاز برای یکپارچه سازی این داده‌ها مورد نیاز است. تحقیقات رژیم غذایی بزرگ و به درستی انجام شده با بازوهای کنترل و دسترسی به نمونه‌های بیولوژیکی مناسب در ارائه پاسخ به این سوالات موثر خواهد بود. برای انجام این کار، باید بر موانع مالی برای فعال کردن آزمایش‌های غذایی با کیفیت بالا با مجموعه داده‌های چند omic غلبه کرد.

از نظر بهداشت عمومی و پیشگیری، بسیاری از توصیه‌های فعلی به داده‌های اپیدمیولوژیک و همچنین داده‌های تولید شده توسط این کارآزمایی‌ها بستگی دارد. تا آنجایی که توصیه‌های کل جمعیت وجود دارد، توصیه‌های استاندارد که مستلزم افزایش مصرف میوه‌ها و سبزیجات و کاهش مصرف غذاهای فرآوری شده، گوشت قرمز و اسیدهای چرب است باید توسط مقامات تقویت شود. تغذیه شخصی امکان پذیر است و در حال انجام است، اما تا اطلاع ثانوی، باید به توصیه‌های فعلی «تغذیه سالم» که با داده‌های اپیدمیولوژیک فعلی تکمیل شده است، بسنده کنیم.

### اختصارات

IBD، بیماری التهابی روده؛ سی دی، بیماری کرون؛ UC، کولیت اولسراتیو؛ PUFAها، اسیدهای چرب چند غیر اشباع؛ UPF، غذای فوق فرآوری شده؛ TNF، فاکتور نکروز تومور؛ CMC، کربوکسی متیل سلولوز؛ GLIM، جامعه جهانی تغذیه بالینی؛ BMI، شاخص توده بدنی؛ کیفیت زندگی، کیفیت زندگی؛ CDED، رژیم غذایی محرومیت از بیماری کرون. CD-TREAT، درمان با رژیم غذایی. IBD-AID، بیماری التهابی روده-رژیم غذایی ضد التهابی؛ AIP، رژیم پروتکل خود ایمنی؛ FODMAP، الیگو-دی-، مونوساکاریدها و پلیول‌های قابل تخمیر. GPX4، گلوکاتایون پراکسیداز 4. EEN، تغذیه انحصاری روده ای؛ PEN، تغذیه جزئی روده ای؛ TMAO، تری متیل آمین-N-اکسید؛ CVD، بیماری قلبی عروقی؛ SCD، MSCD اصلاح شده.

آزمایشی ممکن است به بررسی درمان‌های غذایی شخصی کمک کند.

مانع دیگری که برای انجام تحقیقات تغذیه ای با کیفیت باید برطرف شود، مالی است. در واقع، تولید مجموعه داده‌های چند omic که با داده‌های بالینی ادغام شده‌اند، برای پیشرفت در زمینه تغذیه شخصی ضروری به نظر می‌رسد. با این حال، هرچه داده‌های بیشتری تولید شود، حجم نمونه باید بزرگتر باشد تا نتایج آماری قوی ایجاد شود. از آنجایی که علم تغذیه اغلب مبتنی بر دانشگاه است، حمایت مقامات نظارتی و همکاری‌های بزرگ، چند مرکزی یا چند ملیتی ضروری به نظر می‌رسد.

در نهایت، تجزیه و تحلیل داده‌ها به بهبودهای بیشتر در هوش مصنوعی و به‌ویژه یادگیری ماشینی برای توسعه الگوریتم‌ها و ادغام لایه‌های مختلف omics- برای فراتر رفتن از پارادایم «یک ژن، یک فنوتیپ» سابق نیاز دارد. از نظر پیشگیری، با توجه به افزایش جهانی شیوع بیماری، عمدتاً در مناطق تازه صنعتی شده جهان و جمعیت کودکان، تنظیم رژیم غذایی برای جمعیت به طور کلی نیز مهم است. داده‌های اپیدمیولوژیک یا داده‌های کارآزمایی‌های IBD می‌تواند اطلاعاتی در مورد اینکه یک صنعت غذایی سالم و پایدار چگونه باید باشد را نشان دهد. با توجه به اینکه کدام عناصر غذایی باید برای پیشگیری از IBD اجتناب شود یا مصرف شود، انجام این نوع تحقیقات ممکن است در زمینه مدیریت بیماری به جای پیشگیری از بیماری به عنوان نتیجه مورد علاقه، امکان پذیرتر و مقرون به صرفه تر باشد. از آنجایی که UPFها (که معمولاً دارای فیبر کم، قندهای تصفیه شده، چربی‌های اشباع شده و افزودنی‌های شکر هستند)، اشتها آور هستند، ماندگاری طولانی دارند، مصرف آسان و ارزان هستند، عنصری محبوب در رژیم غذایی روزانه ما برای بسیاری هستند. علاوه بر این، بیشتر پول بازاریابی صرف بازاریابی محصولات ناسالم می‌شود و در نتیجه حتی مشکل را افزایش می‌دهد. برای شکستن چرخه غذای ناسالم، مقامات نقش مهمی خواهند داشت، به عنوان مثال با افزایش مالیات بر شکر در محصولات غذایی.

### نتیجه

رژیم غذایی شخصی ایده آل برای بیماران IBD باید با هدف کنترل بیماری (التهاب و علائم) همراه با در

## پتانسیل پروفایل فارماکوژنتیک مبتنی بر توالی یابی کل ژنوم

### خلاصه

فارماکوژنتیک یک محرک اصلی در پزشکی دقیق است که نویدبخش انتخاب و دوز دارویی فردی است. به طور سنتی، پروفایل فارماکوژنتیک با استفاده از ژنوتیپ سازی هدفمند انجام می شود که بر واریانت های رایج و یا معروف تمرکز دارد. اخیراً، توالی یابی کل ژنوم (WGS) به عنوان یک رویکرد توالی یابی نسل بعدی جامع تر و کوتاه خوان در حال ظهور است که هم تشخیص ژن و هم پروفایل فارماکوژنتیک، از جمله انواع نادر و یا جدید، را در یک سنجش واحد امکان پذیر می کند. با استفاده از مثال فارماکوژن CYP2D6، پتانسیل پروفایل فارماکوژنتیک مبتنی بر WGS را نشان می دهیم و همچنین بر محدودیت های کوتاه خوانی توالی یابی نسل بعدی تأکید می کنیم. در آینده نزدیک، ما تغییر به سمت توالی خوانی طولانی را به عنوان روش غالب برای تشخیص ژن و پروفایل فارماکوژنتیک، ارائه کیفیت داده های بی سابقه و بهبود مراقبت از بیمار متصور هستیم.



فاطمه محمدی پور<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی بیوتکنولوژی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

### وضعیت فعلی فارماکوژنتیک

اصطلاح فارماکوژنتیک (PGx) برای اولین بار در ادبیات علمی در سال ۱۹۵۹ ظاهر شد و زمینه ژنتیکی را توصیف می کند که تأثیر تنوع ژنتیکی بر پاسخ دارویی فردی را بررسی می کند. PGx شامل واریانت های ژرم لاین است که بر فارماکو کینتیک و فارماکودینامیک داروها و همچنین انواع محرک تومور جسمانی تأثیر می گذارد که بر پاسخ به درمان های دارویی سرطان تأثیر می گذارد. در حال حاضر، پایگاه دانش فارماکوژنومیکس ۶۸ (PharmGKB) فارماکوژن مهم بالینی، بیش از ۱۰۰ جفت ژن-دارو و بیش از ۷۰۰ داروی مشروح

بهینه پاسخ دارویی آزمایش شوند، استاندارد نیستند. علاوه بر این، تطابق کم بین آزمایشگاهی نتایج آزمایش وجود دارد و گزینه‌های فراوان برای اجرای PGx می‌تواند بسیار زیاد باشد.

در اینجا، ما روش‌های PGx را بررسی می‌کنیم و پتانسیل پروفایل‌سازی فارماکوژنتیک را بر اساس نوع توالی‌یابی کل ژنوم (WGS) بررسی می‌کنیم، که ترکیبی از تشخیص مولکولی جامع و پروفایل فارماکوژنتیک را در یک سنجش واحد امکان‌پذیر می‌سازد. علاوه بر این، با استفاده از مثال فارماکوژن CYP2D6، چالش‌ها و فرصت‌های روش‌های نمایه‌سازی فارماکوژنتیک فعلی را ترسیم می‌کنیم و جهت‌های بالقوه آینده را مورد بحث قرار می‌دهیم.

### ژنوتیپ واریانت‌های فارماکوژنتیک روش‌های متداول

پس از اولین کشف اساس بیوشیمیایی تنوع فارماکوژنتیک در دهه ۱۹۷۰ در زمینه هیدروکسیلاسیون دبریزوکین و اکسیداسیون اسپارتین توسط آنزیمی که بعداً CYP2D6 نامیده شد، اولین آزمایش فارماکوژنتیک در سال ۱۹۹۰ در دسترس قرار گرفت. این آزمایش برای شناسایی PMهای CYP2D6 ایجاد شد و بر اساس PCR اختصاصی آلل. به طور مشابه، در سال‌های بعد، واریانت‌های عملکردی بیشتری در سایر فارماکوژن‌ها با استفاده از روش‌های مبتنی بر PCR و توالی‌یابی Sanger شناسایی شدند. از اواخر دهه ۱۹۹۰، ریزآرایه‌ها افزایش توان عملیاتی و ژنوتیپ موازی گونه‌های رایج/معروف را در چندین ژن فعال کرده‌اند. در همین حال، انواع روش‌های مولکولی برای کاربردهای تحقیقاتی و تشخیصی PGx اتخاذ شده است (جدول ۱).

در غیاب مقررات و دستورالعمل‌های روشن، روش‌های اعمال شده و ژن‌ها/واریانت‌های مورد بررسی ممکن است در آزمایشگاه‌های آزمایش متفاوت باشد که منجر به نتایج متناقض شود. به طور معمول، واریانت‌های آزمایش شده با توجه به نشانه یا کلاس دارویی انتخاب می‌شوند، مانند داروهای ضد فشار خون، روانگردان‌ها یا ضد انعقادها. از منظر اقتصادی و به ویژه با توجه به استفاده مجدد احتمالی از نتایج، آزمایش پیشگیرانه انواع مختلف برتر از یک رویکرد ژن-داروی واحد است. با توجه به کارایی

(pharmgkb.org، دسترسی به اکتبر ۲۰۲۰) را فهرست می‌کند که اطلاعات منابع مختلف PGx، مانند گروه کاری هلندی Pharmacogene را یکپارچه می‌کند. (DPWG، knmp.nl) و کنسرسیون اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC، cpicpgx.org). فارماکوژن‌ها را می‌توان بر اساس عملکردشان به دسته‌هایی طبقه‌بندی کرد، مانند آنزیم‌های فاز I (مانند CYP) و فاز II (مانند UGTs)، ناقل‌ها (مانند ABCB1)، اهداف دارویی (مانند VKORC1)، انکوژن‌ها (به عنوان مثال، EGFR) یا درگیر در سیستم ایمنی بدن (به عنوان مثال، HLA-B). واریانت‌های شناسایی شده (عملکردی) در درجه اول با استفاده از نامگذاری آلل ستاره (\*) در اکثر فارماکوژن‌ها توصیف می‌شوند. در PGx، تفاوت در فعالیت آنزیم منجر به فنوتیپ‌های متفاوتی می‌شود که بر اساس آن افراد به عنوان متابولیزر ضعیف (PM)، متابولیزر متوسط، متابولیزر نرمال (NM) یا متابولیزور فوق سریع طبقه‌بندی می‌شوند.

اهمیت PGx ممکن است با چندین واقعیت برجسته شود. برای مثال، واکنش‌های نامطلوب دارویی یک بار اجتماعی-اقتصادی قابل توجه است، و مسئول حدود ۱۲.۸ درصد از پذیرش‌های بیمارستانی در اتحادیه اروپا است، در حالی که تقریباً ۰.۵ درصد از واکنش‌های نامطلوب دارویی کشنده هستند. در واقع، از آنجایی که تقریباً هر فردی حداقل یک نوع توالی عملی را طبق دستورالعمل‌های DPWG یا CPIC دارد، PGx می‌تواند برای طبقه‌بندی بیمار در مراقبت‌های بالینی و آزمایش‌های بالینی اجرا شود. با این وجود، اکثر داروها در حال حاضر بدون ادغام اطلاعات فارماکوژنتیک تجویز می‌شوند.

پروفایل فارماکوژنتیک پیشگیرانه، مراقبت بهتر از بیمار را ارائه می‌دهد، و امکان ادغام PGx را در پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی (CDS) فراهم می‌کند. تعداد زیادی از رویکردها برای پروفایل فارماکوژنتیک در دسترس است و پیشرفت‌های فنی اخیر در توالی‌یابی نسل بعدی (NGS) ادغام PGx را در تنظیمات بالینی بیش از هر زمان دیگری ممکن می‌سازد. با این حال، در حال حاضر، مزایای PGx از کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده (RCTs) و متآنالیزها عمدتاً به جفت‌های تک دارو-ژن محدود می‌شود و ژن‌ها/واریانت‌هایی که باید برای پیش‌بینی

جدول ۱. مقایسه روش های پروفایل فارماکوژنتیک.

معايب	مزایای	روش های متداول
<ul style="list-style-type: none"> <li>محدود به زیر مجموعه انواع / قطعه های آزمایش شده</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>هزینه های کم، زمان کوتاه، تفسیر نتایج</li> </ul>	<p>PCR (به عنوان مثال، Luminex xTAG CYP2D19/CYP2D6، LGC (SNPline)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>توان عملیاتی کم/محدود</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>حساسیت بالا</li> <li>انواع روش های موجود مبتنی بر PCR (TaqMan، PCR با برد بلند، PCR کمی و زمان واقعی، PCR دیجیتال)</li> </ul>	<p>توالی سانگر</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>توان عملیاتی کم/محدود</li> <li>پر زحمت</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>اجازه می دهد تا توالی با وضوح تک جفت پایه</li> <li>ترکیب با برد بلند PCR برای ویژگی آلل</li> </ul>	<p>تقویت پروب وابسته به بستن چندگانه (MLPA)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>توان عملیاتی کم/محدود و محدود به محل های اتصال پروب</li> <li>پر زحمت، حساس به جابجایی</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>تشخیص نیمه کمی CNVs</li> </ul>	<p>طیف سنجی جرمی (به عنوان مثال، (TOF-MALDI)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>تجهیزات گران قیمت، بدون پلت فرم مورد تایید FDA ایالات متحده</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>توان عملیاتی بالا (گزینه ای برای اتوماسیون)</li> <li>حساسیت بالا</li> </ul>	<p>ریزآرایه ها (به عنوان مثال، PharmacoScan ThermoFisher Human Wide-Genome Affymetrix (Array SNP)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>انواع ساختاری پیچیده شناسایی نشده باقی می ماند (مانند *68، *13، CYP2D6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>توان عملیاتی بالا (گزینه ای برای اتوماسیون)</li> </ul>	<p>NGS کوتاه خوانده شده (به عنوان مثال، BGI، Torrent Ion، Illumina (Genomics)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>زمان چرخش، تفسیر نتایج</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>تشخیص انواع نادر/ جدید</li> </ul>	<p>توالی یابی هدفمند (به عنوان مثال، پانل تحقیقاتی فارماکوژنومیک یون (PGRNseq، AmpliSeq)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>سنجش های جداگانه برای تشخیص و پروفایل فارماکوژنتیک</li> <li>غنی سازی پر زحمت است</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>صرفه جویی در هزینه</li> <li>ابزارهای تجزیه و تحلیل خاص PGx موجود (برای PGRNseq)</li> </ul>	<p>WES</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>پوشش ناقص exome</li> <li>انواع غیر اگزونیک مورد بازجویی قرار نمی گیرند (مثلاً *17، CYP2C19 و *37، UGT1A1*28/*37 و *2، VKORC1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>افزایش توان عملیاتی</li> <li>مقرون به صرفه (تشخیص مولکولی و پروفایل فارماکوژنتیک در یک سنجش)</li> </ul>	<p>WGS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>خواندن تراز و فراخوانی در نواحی همولوگ/تکراری (به عنوان مثال، ژن های UGT و CYP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ابزارهای تجزیه و تحلیل خاص PGx موجود</li> <li>تشخیص مولکولی و پروفایل فارماکوژنتیک در یک سنجش</li> </ul>	<p>WGS</p>

مزایای	معایب	روش‌های متداول
<ul style="list-style-type: none"> <li>• هزینه‌های کم، زمان کوتاه، تفسیر نتایج</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• محدود به زیر مجموعه انواع / قطعه‌های آزمایش شده</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NGS طولانی خوانده شده (به عنوان مثال، PacBio، ONT)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• فازبندی، تشخیص نوع در مناطق همولوگ/تکرار</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• نرخ خطای خام خواندن (ONT)، هزینه‌ها، مواد ورودی (PacBio)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• انواع روش‌های غنی سازی هدف موجود (به عنوان مثال، مبتنی بر PCR، مبتنی بر هیبریداسیون، غنی سازی محاسباتی توسط ONT)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تشخیص مولکولی و پروفایل فارماکوژنتیک در یک سنجش</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• غنی سازی هدف ممکن است پر زحمت باشد</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• توالی هدفمند و WES</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• در دسترس نبودن ابزارهای تجزیه و تحلیل خاص PGx برای خواندن طولانی</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• در دسترس نبودن ابزارهای تجزیه و تحلیل خاص PGx برای خواندن طولانی</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WGS</li> </ul>

PacBio: Pacific Biosciences; CNV: تنوع تعداد کپی؛ NGS: توالی یابی نسل بعدی. ONT: فناوری‌های نانوپور آکسفورد؛ WGS: توالی یابی کل ژنوم. WES: توالی یابی کل اگزوم. PGx: فارماکوژنتیک؛ PGRN: شبکه تحقیقات فارماکوژنومیک؛

هدایت شده با PGx در مقایسه با دوز هدایت شده بالینی وارفارین ضد انعقاد نشان داده شده است. در واقع، فارماکوژنتیک اروپایی درمان ضد انعقاد (EU-PACT) و کارآزمایی انفورماتیک ژنتیکی (GIFT) در سال ۲۰۱۳ و همچنین یک آنالیز گذشته نگر و یک مطالعه کنترل منطبق، مزایای بالینی دوز هدایت شده با PGx را نشان داد، در حالی که Optimalification در سال ۲۰۱۳ ضد انعقاد از طریق ژنتیک (COAG) با دوز هدایت شونده RCT PGx منجر به بهبود قابل توجهی نشد. این یافته‌های متناقض به طور بالقوه با این واقعیت توضیح داده می‌شود که در ۳۵٪، COAG RCT از شرکت کنندگان از تبار آفریقایی بودند. از آنجایی که فقط واریانت‌های CYP2C9\*2،\*3 و VKORC1\*2 آزمایش شدند، اما نه واریانت‌های 5،\*6،\*8،\*11 PM CYP2C9 که در آفریقایی‌ها رایج است، به ناقلان این گونه‌ها به اشتباه \* اختصاص داده شد. ۱ آلل (یعنی واریانت وحشی) و بنابراین به دلیل داده‌های ژنتیکی ناقص به طور بالقوه از دست رفته است.

علاوه بر این، در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی چشم‌انداز فارماکوژنتیک را در مقیاس جمعیتی مورد بررسی قرار داده‌اند. این مطالعات نشان داد که واریانت‌های نادر تقریباً ۳۰ تا ۴۰ درصد از تغییرات در

هزینه، مقیاس پذیری، زمان چرخش کوتاه و کاربرد بالینی بالا، ژنوتیپ هدفمند مبتنی بر PCR و ریزآرایه (که از این پس به عنوان ژنوتیپ هدفمند نامیده می‌شود) اغلب برای پروفایل فارماکوژنتیک استفاده شده است. به عنوان مثال، در برنامه فارماکوژنومیک فراگیر (U-PGx)، که هدف آن ارائه شواهدی برای سودمندی بالینی پروفایل فارماکوژنتیک پیشگیرانه است، یک روش مبتنی بر PCR برای پروفایل فارماکوژنتیک استفاده می‌شود. ریزآرایه‌های مدرن ممکن است به انواع فارماکوژنتیک محدود شوند (مانند AmpliChip CYP450, PharmacoScan [Roche, Basel, BS, Switzerland], [ThermoFisher, IMA, USA] یانزدیک به ۱ میلیون نوع را مورد بازجویی قرار دهند (مثلاً Infinium Global Screening Assay 3.3a0I [CA, USA], Genome-Wide Human SNP Array 6.0 [Affymetrix, CA, USA]) و ممکن است برای پروفایل فارماکوژنتیکی بانک‌های زیستی در مقیاس بزرگ استفاده شود.

یک احتیاط عمده در مورد پروفایل فارماکوژنتیک هدفمند، زیرمجموعه‌ای از واریانت‌های مورد بررسی است. انتخاب واریانتی که باید آزمایش شوند ممکن است برای نتیجه درمان تعیین کننده باشد، همانطور که نتایج متناقض چندین مطالعه با هدف ارزیابی اثربخشی

فارماکوژنتیک جدید را فراهم می کند. بر این اساس، این مطالعه به یکی از موانع اصلی PGx می پردازد و هدف آن گسترش دامنه PGx است. در نهایت، هم تعیین ژنوتیپ هدفمند و هم پروفایل فارماکوژنتیک مبتنی بر توالی هدفمند، احتمالاً دارای محدودیت هستند که باید به عنوان یک آزمایش اختصاصی برای PGx انجام شود، در حالی که WGS، به جای WES، امکان تشخیص ژن و پروفایل فارماکوژنتیک را در یک تست واحد فراهم می کند.

در واقع، اگرچه WES یکی از پرکاربردترین و مقرون به صرفه ترین فناوری های NGS است که امکان توالی یابی اگزوم، از جمله فارماکوژن ها را فراهم می کند، ما و دیگران نشان داده ایم که WES (i) عملاً توالی یابی کل اگزوم را به دلیل امکان پذیر نمی سازد. از دست رفته پروب های ضبط و حساسیت آن به محتوای گوانین سیتوزین (GC). و (ii) بسته به کیت ثبت اگزوم اعمال شده، چندین واریانت فارماکوژنتیک معروف اما غیر اگزونیک (یعنی غیر اگزونیک) با استفاده از WES (از جمله، CYP3A5\*3، CYP2C19\*17، UGT1A1\*28/\*37 و VKORC1\*2) مورد بررسی قرار نمی گیرند. در بدترین حالت و بدون توجه مناسب، این محدودیت ها ممکن است به تشخیص ناقص یا منفی کاذب و یا توصیه های فارماکوژنتیک نادرست منجر شود. بر اساس پیشرفت فعلی در فناوری های NGS، قابل پیش بینی است که WGS در طول زمان به طور فزاینده ای جایگزین WES نه تنها در تحقیقات، بلکه در کاربردهای بالینی نیز خواهد شد. WGS این مزیت را دارد که بر محدودیت های WES غلبه می کند، به عبارت دیگر، WGS (60× بدون PE150، PCR) نه تنها امکان توالی یابی بهتر (دقیق تر) اگزوم را در پوشش مناسب فراهم می کند، بلکه توالی یابی مناطق غیر کد کننده را نیز ممکن می سازد. علاوه بر این، پوشش مداوم و یکنواخت WGS بدون PCR، تشخیص تغییرات تعداد کپی را تسهیل می کند. از آنجایی که WGS خواندن کوتاه جامع ترین رویکرد توالی خوانی کوتاه (SRS) را نشان می دهد، بستری را برای تشخیص ژن و پروفایل فارماکوژنتیک در یک سنجش ایجاد می کند و امکان شناسایی انواع فارماکوژنتیک رایج/معروف و نادر/جدید را فراهم می کند. در واقع، ما اخیراً نشان داده ایم که چگونه پروفایل فارماکوژنتیک

فارماکوژن ها را شامل می شوند و در برخی از خانواده های ژنی حتی بیش از ۹۰ درصد از تنوع PGx ممکن است به واریانت های نادر نسبت داده شود. اگرچه در نتایج این مطالعات تفاوت هایی وجود داشت، اما ممکن است تا حد زیادی به ژن های انتخاب شده، اندازه گروه مورد مطالعه و اینکه آیا مطالعه همه گونه ها را در نظر گرفته است یا منحصراً بر روی واریانت های رایج/عملکردی انتخاب شده متمرکز شده است، نسبت داده می شود. با این حال، به طور کلی، همه واریانت های نادر در فارماکوژن ها (به عنوان مثال، از جمله موارد غیرانتخاب شده) می توانند در پاسخ به دارو نقش داشته باشند و از این رو، از اهمیت بالینی برخوردار باشند. از آنجایی که ژنوتیپ هدفمند نمی تواند واریانت های نادر (یعنی غیر هدفمند) را شناسایی کند و هزینه هر پایه NGS کاهش می یابد، پروفایل فارماکوژنتیک مبتنی بر NGS جانشین منطقی روش های سنتی به نظر می رسد.

### پروفایل فارماکوژنتیک مبتنی بر NGS

ظهور NGS با فعال کردن توالی یابی موازی ژن های متعدد با استفاده از توالی یابی هدفمند، مناطق بیرونی ژنوم با استفاده از توالی یابی کل اگزوم (WES) یا کل ژنوم با استفاده از WGS تا حد زیادی، زمینه ژنتیک را متحول کرده است. این تکنیک ها به طور فزاینده ای نه تنها در تشخیص ژنی بیماری های نادر و در انکولوژی استفاده می شود، بلکه در زمینه PGx نیز شروع به ادغام می کند. پروفایل فارماکوژن ها مبتنی بر NGS امکان گسترش آزمایش های فارماکوژنتیک از واریانت های انتخاب شده به کل ژن ها را فراهم می کند و امکان تشخیص واریانت نادر و شناسایی ارتباط های جدید واریته/ژن-دارو را می دهد (جدول ۱).

پانل های PGx هدفمند مبتنی بر NGS شامل پانل تحقیقاتی فارماکوژنومیک AmpliSeq یا PGRNseq است که امکان توالی یابی عمیق فارماکوژن های متداول را فراهم می کند. پروژه در حال انجام eMERGE-PGRNseq را در ۹ موسسه در ایالات متحده با هدف ارزیابی تنوع فارماکوژنتیک در حدود ۹۰۰۰ شرکت کننده، به ویژه واریانت های نادر، و ایجاد یک مخزن بزرگ به نام SPHINX، که تا حدی به داده های فنوتیپی مرتبط است، مستقر می کند. امکان بررسی تغییرات

WGS مبتنی بر CYP2D6، ژنوتیپ‌های CYP2D6 را ارزیابی کردیم و فنوتیپ‌های PGx را در ۵۶۵ نمونه WGS عمدتاً کوتاه قفقازی (i) با استفاده از Aldy در مقایسه با Cyrius پیش‌بینی کردیم. (ii) علاوه بر در نظر گرفتن واریانت‌های نادر (iii). PGx. PGx منحصراً با در نظر گرفتن ال‌های CYP2D6 U-PGx که در حال حاضر پیاده‌سازی شده‌اند.

برای WGS (i) (بدون PE ۱۵۰ × ۶۰، PCR) از ۵۶۵ فرد غیرمرتبط همانطور که قبلاً توضیح داده شد انجام شد. متعاقباً، فایل‌های FASTQ با استفاده از Isaac (v.01.15.02.08) یا (v.04.18.11.09) که > ۵ سریع‌تر از aligner استاندارد طلاپی Burrows-Wheeler Aligner (BWA) است و فایل‌های ورودی BAM مورد نیاز را ایجاد می‌کند، تراز شدند. برای Aldy (v2.2.6) و Cyrius (v1.0) از ۵۶۵ نمونه مورد آنالیز، ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌ها به‌طور یکسان توسط هر دو ابزار در ۵۳۴ و ۵۵۳ نمونه پیش‌بینی شدند که معادل نرخ شناسایی ژنوتیپ و فنوتیپ یکسان به ترتیب ۹۴.۵ و ۹۷.۹ درصد است (شکل ۱). ما این هشدار را تشخیص می‌دهیم که ژنوتیپ‌ها عمدتاً با روش اضافی تأیید نشدند، به عبارت دیگر، نمی‌توانیم خطاهای ژنوتیپی یکسان آلدی و سایریوس را حذف کنیم. در ۵۳۴ نمونه با پیش‌بینی‌های یکسان، ما ۲۴ هاپلوتیپ CYP2D6 را شناسایی کردیم که شامل ۷۶ دیپلوتیپ منحصر به فرد است. از این ۵۳۴ نمونه هماهنگ، ۵.۱، ۳۴.۶، ۵۶.۰، و ۲.۶٪ به ترتیب به عنوان NM، متابولایزر میانی، PM و متابولایزر فوق سریع طبقه بندی شدند (شکل ۱). این پیش‌بینی‌های عملکردی تا حد زیادی با تخمین‌های قبلی برای قفقازی‌ها مطابقت دارند، اما شواهد بیشتری ارائه می‌کنند که انواع پیچیده ساختاری (SVs)، مانند \*۶۸+۴ (فرکانس نسبی ۰.۵٪)، رایج‌تر از تخمین‌های قبلی هستند.

(الف) تکرارهای نسبی فنوتیپ‌های عملکردی CYP2D6 که توسط ابزارهای نرم‌افزار Aldy و Cyrius با استفاده از توالی‌یابی کل ژنوم (۶۰ × بدون PE ۱۵۰، PCR) داده‌های ۵۶۵ نمونه غیرمرتبط پیش‌بینی شده‌اند. تابع ناشناخته: دیپلوتیپ‌هایی که عملکرد حداقل یک آل آن ناشناخته است. بدون پیش‌بینی: نمونه‌هایی را مشخص می‌کند که ابزار مربوطه نمی‌تواند ژنوتیپ CYP2D6 را

ممکن است در یک گردش کار تشخیصی ادغام شود. به طور خلاصه، پس از استخراج ژنوتیپ‌های ۴۶ نوع U-PGx فعلی از داده‌های WGS با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک اختصاصی، مطابق دستورالعمل‌های DPWG تفسیر می‌شوند و گزارش فارماکوژنتیک و همچنین کارت ایمنی دارو در قالب کارت اعتباری تولید می‌شود. به همین ترتیب، ابزار حاشیه‌نویسی بالینی فارماکوژنومیکس منبع باز رویکرد مشابهی را نشان می‌دهد که فرمت فراخوانی متغیر WGS (ژنومیک) ([g]VCF) و فایل‌های نقشه تراز دودویی (BAM) را به عنوان ورودی می‌پذیرد و گزارش‌های فارماکوژنتیک را طبق دستورالعمل‌های CPIC تولید می‌کند.

علیرغم اینکه روش غالب NGS است، SRS به دلیل طول خواندن آن معمولاً ۱۵۰ جفت باز در معرض محدودیت‌های ذاتی است. این قرائت‌های کوتاه ممکن است به طور واضح به ژنوم مرجع نگاشت نشوند، به ویژه در مناطق تکراری و/یا همولوگ طولانی‌تر از طول خوانده شده. این مناطق در مجموع «منطقه مرده» نامیده می‌شوند و حدود ۱۷٪ از ژنوم مرجع، از جمله چندین فارماکوژن، مانند اعضای خانواده ژن CYP و UGT را تشکیل می‌دهند. یک مثال قابل توجه CYP2D6 است که به دلیل شبه ژن‌های همولوگ (CYP2D7 و CYP2D8)، آل‌های ستاره‌ای متعدد و تنوع ساختاری پیچیده، تعیین دقیق ژنوتیپ چالش برانگیز است.

### پروفایل فارماکوژنتیک مبتنی بر CYP2D6 WGS

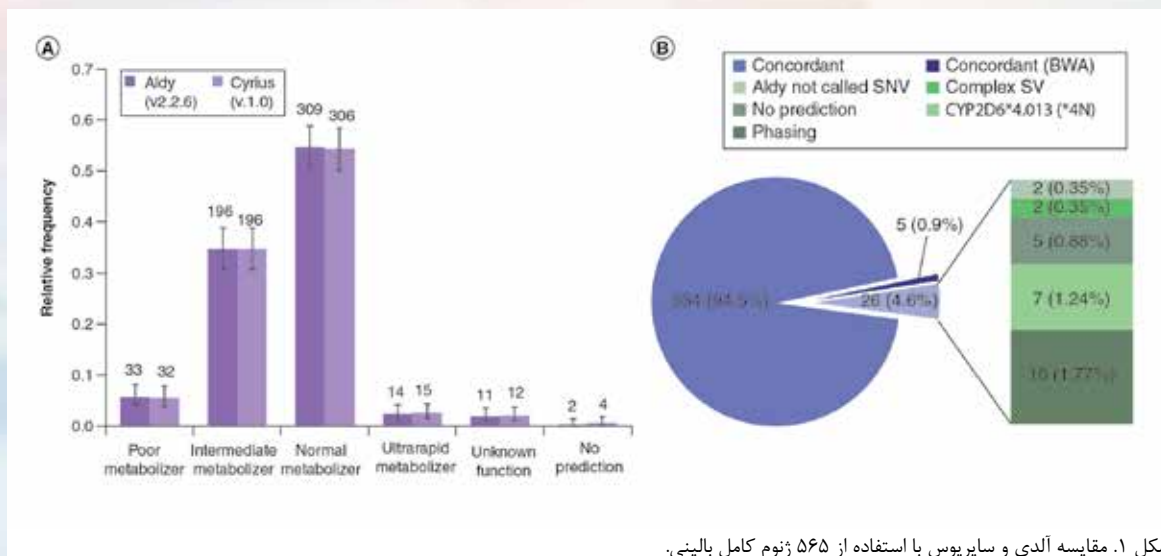
با استفاده از زیرمجموعه‌ای از ژنوتیپ‌های اجماع GeT-RM ۲۰۱۹ برای CYP2D6، ما قبلاً ابزارهای بیوانفورماتیک Aldy، Stargazer و Astrolabe را محک زده‌ایم که ژنوتیپ CYP2D6 را با استفاده از داده‌های SRS امکان‌پذیر می‌کنند. ما و دیگران متوجه شدیم که Aldy در ژنوتیپ CYP2D6 مبتنی بر WGS به بالاترین دقت رسیده است. اخیراً رویکرد جدیدی به نام سیریوس معرفی شده است که نویدبخش دقت بهبود یافته است. در اینجا، ما معیار قبلی خود را با نتایج Cyrius گسترش می‌دهیم، که با این حال، ممکن است به نفع خود مغرضانه باشد زیرا Cyrius با استفاده از ژنوتیپ‌های CYP2D6 GeT-RM بهینه‌سازی و با آموزش داده شده است. برای ارزیابی گسترده ما از تشخیص نوع

(یعنی پیش‌بینی‌های آلدی و کوریوس یکسان/همخوان بودند). چهار مورد به دلیل یک نتیجه جدید از Aldy و یک مورد به دلیل یک نتیجه بدیع از هر دو، Aldy و Cyrius بود که نشان دهنده حساسیت بالاتر Aldy به ابزار تراز مورد استفاده برای فایل BAM ورودی است. تفاوت مهم بین Isaac و BWA مدیریت خواندن است که می‌تواند در موقعیت‌های مختلف تراز یا نقشه برداری شود. به‌طور پیش‌فرض، Isaac (v.01) این قرائت‌ها را با اولین مکان ژنومی ممکن تراز می‌کند، در حالی که BWA این قرائت‌ها را به‌طور تصادفی تراز می‌کند، که ممکن است تفاوت‌های خاصی را در فراخوانی انواع ایجاد کند و با تعداد خوانده‌های تراز شده با REP6 و REP7 قابل مشاهده است. شایع‌ترین دلایل ناهماهنگی‌ها به این دلیل بود که آلل CYP2D6\*4.013 (که قبلاً با نام 4N\* شناخته می‌شد) توسط Aldy پوشش داده نمی‌شد و بنابراین در هفت نمونه به عنوان 4\* و همچنین به دلیل تفاوت در فازبندی متغیر در ده نمونه گزارش شد. به عنوان مثال، در یک نمونه، آلدی دیپلوטיפ را 41/27\* نامید، در حالی که کوریوس 32/1\* را نامید. ترکیب، این آلل‌ها دارای انواع مشابه اما در فازهای متفاوت هستند. علاوه بر این، بازآرایی پشت سر هم 68\*4 با تطابق نزدیک به ۱۰۰٪ فراخوانی شد، در حالی که در سایر بازآرایی‌ها، از جمله 10\*13 و 36\*، واریانت‌های مشابه، اما روی آلل‌های مختلف شناسایی شد. آنالیز چنین نتایج ناسازگاری صرفاً با استفاده از

برای آنها فراخوانی کند. نوارهای خطا CI ۹۵٪ محاسبه شده با استفاده از [vassarstats.net/prop1.html](http://vassarstats.net/prop1.html) (شامل تصحیح تداوم) را نشان می‌دهد. (ب) تعداد ژنوتیپ‌های CYP2D6 پیش‌بینی‌شده توسط Aldy یا Cyrius و همچنین دلیل پیش‌بینی‌های ناسازگار. Concordant: ۵۳۴ نمونه که آلدی و سیریوس ژنوتیپ‌های برابر/همسان را با استفاده از فایل‌های Isaac BAM پیش‌بینی کردند. 5 Concordant (BWA): ۳۱ نمونه با ژنوتیپ‌های مختلف/ناسازگار که پیش‌بینی‌ها برای آن‌ها با استفاده از فایل‌های BAM ورودی تراز شده با BWA به جای Isaac یکسان و یا همخوان بود. بدون پیش‌بینی: پنج نمونه که نه سیریوس و نه آلدی نتوانستند ژنوتیپ CYP2D6 را برای آنها بخوانند. آلل CYP2D6\*4.013 (4N\*) تنها توسط Cyrius در هفت نمونه پیش‌بینی شده است.

### SNV: واریانت تک نوکلئوتیدی. SV: واریانت ساختاری.

علاوه بر این، برای ۳۱ نمونه با ژنوتیپ‌های ناهماهنگ CYP2D6، فایل‌های FASTQ را با استفاده از BWA v0.7.17 (شتابدهی شده با Sentieon) مجدداً تراز کردیم، فایل‌های BAM به‌دست‌آمده را با استفاده از یکپارچه‌سازی Genomics Viewer ارزیابی کردیم و Aldy و Cyrius را دوباره اجرا کردیم. بدین ترتیب، پنج نمونه از ۳۱ نمونه ناسازگار را می‌توان «نجات داد»



شکل ۱. مقایسه آلدی و سیریوس با استفاده از ۵۶۵ ژنوم کامل بالینی.

کردیم، در حالی که ۵۳ از ۷۶ دیپلوتیپ شناسایی شده توسط Aldy/Cyrius به طور انحصاری با در نظر گرفتن آلل‌های U-PGx فعلی به طور ناقص اختصاص داده شدند. با این حال، از آنجایی که آلل‌های معمول اما با عملکرد طبیعی شامل CYP2D6\*2،\*33،\*35 اکثر آلل‌های غیر U-PGx را تشکیل می‌دهند، وضعیت متابولیزه‌کننده پیش‌بینی‌شده تنها در مجموع هشت دیپلوتیپ از ۱۲ نمونه متفاوت است. قابل ذکر است، طبقه بندی بر اساس سیستم U-PGx، فازبندی مستقیم نوع را فعال نمی‌کند. بنابراین، در مورد تکرارها، مشخص نیست که آیا یک آلل عملکردی یا غیرعملکردی تکرار شده است و سیستم وضعیت متابولیزه‌کننده را با فرض شدیدترین فنوتیپ، که منبع اصلی پیش‌بینی فنوتیپ ناسازگار است، خروجی می‌دهد.

داده‌های ما تأکید می‌کنند که ادغام پروفایل فارماکوژنتیک در یک گردش کار تشخیصی مبتنی بر WGS نه تنها امکان‌پذیر و مقرون به صرفه است، بلکه تا حد زیادی امکان پیش‌بینی دقیق ژنوتیپ و فنوتیپ CYP2D6 را با استفاده از ابزارهای نرم‌افزاری مناسب فراهم می‌کند. علاوه بر این، برای مثال CYP2D6، داده‌های ما این مفهوم را تأیید می‌کند که به نظر می‌رسد محدود کردن تحلیل به رایج‌ترین و شناخته‌شده‌ترین واریانت‌ها یک رویکرد مفید برای اکثر افراد باشد. با این حال، به طور مشابه با ادغام SVs برای پیش‌بینی فنوتیپ CYP2D6، از جمله تمام آلل‌های ستاره‌ای شناخته‌شده، مزایای بیشتری برای موارد خاص/نادار فراهم می‌کند. علاوه بر این، اختلاط انواع نادر غیر ستاره آلل در پروفایل فارماکوژنتیک حداقل تا حدی قابل دستیابی است. در حالی که واریانت از دست دادن عملکرد (LOF) در فارماکوژن‌ها، مانند جهش‌های مزخرف، تغییر قاب یا جهش‌های پیوندی که منجر به ناکافی بودن هاپلون می‌شوند (به عنوان مثال، آلل‌های غیرفعال)، ممکن است به راحتی با استفاده از ابزارهای تفسیر استاندارد NGS تفسیر شوند، سایر انواع چالش‌برانگیزتر هستند و نیاز به تخصص دارند. ابزارهایی مانند چارچوب خاص PGx یا سنجش‌های عملکردی. علاوه بر این، فازبندی متغیر ممکن است برای پیش‌بینی فنوتیپ تعیین‌کننده باشد، اما، بدون شواهد اضافی، مستقیماً از داده‌های SRS یا ژنوتیپ‌سازی هدفمند امکان‌پذیر نیست. اگرچه برون

داده‌های SRS چالش‌برانگیز است و از این رو روش‌های متعامد، داده‌های طولانی خوانده شده یا داده‌های اعضای خانواده برای روشن شدن ضروری است. با این حال، این ژنوتیپ‌های ناهماهنگ، بینش‌های مهمی را ارائه می‌کنند و مشخص می‌کنند که کدام نوع از واریانت ممکن است با استفاده از چنین ابزارهایی اشتباه نامیده شوند.

هر دو Aldy و Cyrius برای استفاده آسان هستند، نتایج را در کمتر از یک دقیقه برای داده‌های ورودی WGS ارائه می‌دهند، به سخت افزار پیشرفته نیاز ندارند، و به نظر می‌رسد در اکثر موارد بسیار دقیق و هماهنگ عمل می‌کنند. Aldy در حال حاضر از ده فارماکوژن پشتیبانی می‌کند، در حالی که Cyrius فقط برای CYP2D6 قابل استفاده است. با این حال، Cyrius نسبت به Aldy دارای مزایای کمتری نسبت به نرم افزار تراز، پشتیبانی از GRCh38/hg38 علاوه بر GRCh37/hg19، و کمی به روزتر بودن در مورد نامگذاری آلل است.

برای (ii)، در ۵۳۴ نمونه WGS با پیش‌بینی‌های یکسان، واریانت دیگر توالی CYP2D6 را با استفاده از روشی که قبلاً شرح داده شده بود شناسایی کردیم. بنابراین، ما ۱۷ واریانت کدکننده با فنوتیپ ناشناخته PGx (طبق [pharmvar.org/gene/CYP2D6](http://pharmvar.org/gene/CYP2D6)) را شناسایی کردیم. یکی از این واریانت‌ها،  $NM\_000106.5:c.1353G>A$  p. (Met451Ile)، تنها در یک نمونه هتروزیگوت بود و با استفاده از چارچوب پیش‌بینی گونه خاص PGx به عنوان مضر طبقه‌بندی شد و بنابراین ممکن است فعالیت CYP2D6 پیش‌بینی‌شده توسط Aldy را تغییر دهد. و کوریوس آلدی علاوه بر این، واریانت احتمالاً عملکردی را شناسایی کرد، که بخشی از یک آلل ستاره‌ای به شکل الحاق پسوند «مانند» به آلل شناسایی شده (مانند، \*1/\*2-شبهه) نیستند، در حالی که سیریوس گونه‌های شناسایی شده اضافی را گزارش نمی‌کند.

برای (iii)، ما آنالیز ۵۳۴ نمونه WGS با پیش‌بینی‌های یکسان را به ۱۱ آلل CYP2D6 که در حال حاضر در پروژه U-PGx آزمایش شده‌اند و همانطور که اخیراً پیشنهاد شده است محدود کردیم (\*8، \*6، \*5 (del)، \*4، \*3، \*41، \*17، \*14، \*10، \*9). در غیاب این انواع، آلل نوع وحشی (\*1) اختصاص داده شد. بر این اساس، در ۵۳۴ نمونه، ما ۲۳ دیپلوتیپ منحصر به فرد را شناسایی

یابی از CYP2D6 به ژن های دیگر دشوار است، ما فرض می کنیم که نتایج گزارش شده در اینجا احتمالاً تا حدی برای سایر فارماکوژن ها نیز قابل استفاده است.

### پروفایل فارماکوژنتیک با استفاده از توالی خوانی طولانی

اگرچه SRS قدرتمند است، اما با محدودیت های ذاتی همراه است. در مقابل، توالی خوانی طولانی (LRS)؛ طول خواندن بیش از ۱ کیلوباز) به عنوان مثال، توسط Oxford Pacific Biosciences (pacb.com؛ PacBio) و Nanopore Technologies (nanoporetech.com؛ ONT) پتانسیل غلبه بر این محدودیت ها را دارد، اما اغلب می تواند به دلیل گران بودن و داشتن نرخ خطای خام خواندن ۱۰٪~ در مقایسه با ۱٪~ با استفاده از SRS کنار گذاشته شد. با این حال، همراه با دیگر مطالعات مهم اخیر، Precision FDA Truth Challenge V2 که به تازگی منتشر شده است، با هدف فراخوانی واریانت های توالی در مناطقی که نقشه برداری دشوار است، تأکید می کند که LRS به تنهایی یا در ترکیب با SRS ابزار برتر برای فراخوانی، فزبندی و انواع مختلف است. حل نواحی ژنومی پیچیده یا تکراری، از جمله چندین فارماکوژن.

در واقع، در سال های اخیر، پیشرفت های فنی بیشتر در قالب دستگاه PacBio Sequel II (و IiE آینده) و سلول ۸M بی درنگ تک مولکولی (SMRT) باعث افزایش توان عملیاتی و بهبود دقت خواندن خام می شود. به طور خاص، با تولید و خواندن چندین بار مولکول های DNA الگوی دایره ای (توالی بندی اجماع دایره ای)، می توان قرائت هایی با دقت بالا با دقت ۹۹.۸ درصد تولید کرد. این به طور مشابه با SRS توسط Illumina دقیق است، اما با طول متوسط خواندن ۱۵ کیلو باز، که برای خواندن کل ژن CYP2D6 و تعیین مکان HLA (با عمق خواندن  $30 \times$ ) کافی است. دقت خواندن خام بهبود یافته، مونتاژ ژنوم انسان جدید ( $N50 > 15$  مگابایت) را امکان پذیر می سازد، سرعت بخشیدن به این فرآیند ۱۰ تا ۱۰۰ برابر فزبندی متغیر را بهبود می بخشد و تشخیص دقیق نوع تک نوکلئوتیدی، ایندل و SV را در عمق خواندن ~ قادر می سازد. ۱۵× پوشش. بنابراین، یک ژنوم کامل انسان را می توان با توالی یابی با وفاداری بالا با حداقل ۲ تا ۳ سلول ۸M SMRT تعیین توالی کرد و هزینه های توالی

یابی را کاهش داد.

رقیب PacBio، ONT، توالی بندی انعطاف پذیری را در مقیاس های مختلف، از Flongle کوچک تر طراحی شده برای میکروبیولوژی گرفته تا GridION یا PromethION، فراهم می کند که WGS را قادر می سازد تا توالی یابی در مقیاس جمعیتی را فراهم کند. در واقع، یک مطالعه اخیر در مقیاس جمعیت نشان داده است که تعیین توالی ژنوم های انسانی در عمق بیش از ۱۰× عمق پوشش با تشخیص دقیق SV با استفاده از یک سلول جریان PromethION، که شامل حدود ۳۰۰۰ کانال نانو حفره است در مقایسه با ۵۰۰~ کانال در MinION/ امکان پذیر است. سلول های جریان GridION. علاوه بر این، انتشار جدیدترین نانو حفره های (R10.3) ONT نوید بهبود دقت خواندن خام را می دهد.

برای LRS، در حال حاضر هیچ استاندارد طلایی قابل مقایسه با BWA/GATK برای تراز و فراخوانی واریانت در SRS وجود ندارد. مجموعه های ژنومی از LRS ممکن است با استفاده از یکی از بسیاری از اسمبلر های موجود، از جمله Shasta، Falcon، Canu، Flye، wtdbg2 و تولد شوند. دقت اجماع ممکن است با استفاده از ابزار های صیقل دهنده مانند Nanopolish، Racon Medaka یا Arrow افزایش یابد، که در نتیجه مجموعه هایی با دقت مشابهی که توسط SRS تولید می شوند، اما با مجاورت قابل ملاحظه ای طولانی تر می شوند.

در زمینه PGx، هم PacBio و هم ONT برای توالی یابی آمپلیکن های PCR با برد بلند ژن های CYP2D6، HLA-A و HLA-B برای تشخیص دقیق و فزبندی هاپلوتیپ ها استفاده شده اند. علاوه بر این، برای کاهش هزینه های توالی یابی و افزایش عمق خواندن توالی، مشابه در SRS، نمونه ها ممکن است مالتی پلکس شوند و LRS ممکن است برای فارماکوژن ها هدف قرار گیرد. علاوه بر PCR دوربرد، فارماکوژن ها همچنین ممکن است با استفاده از روش های مبتنی بر CRISPR/Cas9 (به عنوان مثال) یا با گرفتن هیبریداسیون غنی شوند. علاوه بر این، دو رویکرد اخیر، هدف گیری محاسباتی محاسباتی مناطق ژنومی را با استفاده از ONT، بر اساس انتخاب بلادرنگ مولکول های DNA مورد علاقه با استفاده از واحدهای پردازش مرکزی پیشرفته (CPU) یا واحدهای پردازش گرافیکی (GPU) ممکن می سازد.

هسته هستند و به عنوان مثال، ۵۰٪ از آلل‌های ستاره ای فعلی CYP2D6 عملکرد ناشناخته ای دارند. علاوه بر این، با استفاده از نام‌گذاری آلل ستاره و سیستم امتیاز فعالیت، مقدار قابل توجهی از تنوع در متابولیسم دارو با واسطه CYP2D6 غیرقابل توضیح است. دو مطالعه اخیر به این چالش‌ها پرداختند، هر دو مدل‌های یادگیری عمیق را برای پیش‌بینی عملکرد CYP2D6 به کار بردند، اثرات واریانت‌های مختلف را روی یک هاپلوتیپ ترکیب و وزن کردند و نتایج را با داده‌های آزمایشگاهی تأیید کردند. در این مطالعات، مدل‌ها فعالیت آنزیم را در مقیاس پیوسته پیش‌بینی می‌کنند و پیشنهاد می‌کنند که سیستم آلل ستاره‌ای برای CYP2D6 حذف شود. در واقع، با داده‌های توالی یابی بیشتر در دسترس، گونه‌های شناسایی شده در ژن چندشکلی CYP2D6 به رشد خود ادامه می‌دهند و به طور بالقوه باعث ایجاد آلل‌های ستاره ای پیچیده تر می‌شوند. می‌توان استدلال کرد که نام‌گذاری آلل ستاره‌ای که در ابتدا برای تعداد قابل کنترل تری از آلل‌ها ایجاد شده بود، می‌تواند با سیستم‌های مبتنی بر مقیاس‌های پیوسته جایگزین شود، که شاید برای واریانت‌های بی‌شمار کشف‌شده توسط NGS مناسب‌تر باشند.

### محدودیت‌های فعلی PGx

مدت‌ها پیش‌بینی می‌شد که PGx عامل اصلی بهبود ایمنی و یا اثربخشی دارو و در نتیجه کاهش هزینه‌ها برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی باشد. اگرچه موفقیت PGx مسلماً همانطور که در اوایل دهه ۲۰۰۰ پیش‌بینی شده بود، هنوز تأثیر تغییردهنده‌ای بر پزشکی درمانی ندارد، شواهد علمی در حال انباشته شدن است، که نشان می‌دهد ترکیب PGx در CDS ممکن است ایمنی و کارایی را بهبود بخشد و همچنین هزینه‌ها و بستری شدن در بیمارستان را در مقایسه با استاندارد کاهش دهد. رفتار. با وجود این شواهد انباشته، چندین مانع برای پزشکی دقیق مبتنی بر PGx در روال بالینی باقی مانده است. نظرسنجی‌های اخیر از متخصصان مراقبت‌های بهداشتی نشان داد که به طور کلی، پذیرش فرضیه و مزایای PGx زیاد است، در حالی که دانش درک شده، فقدان دستورالعمل‌های واضح و هزینه‌های آزمایش فرماکوژنتیک هنوز موانعی را نشان می‌دهد. بنابراین،

روی هم رفته، به نظر می‌رسد الگوی خواندن SRS دقیق و نادقیق LRS به طور فزاینده ای منسوخ می‌شود. اگرچه تماس گیرندگان واریانت CYP2D6 مبتنی بر SRS، مانند Aldy و Cyrius، در حال حاضر با LRS سازگار نیستند، حوزه LRS به سرعت در حال رشد است، که به دلیل اکتشاف برنامه‌های کاربردی جدید و ابزارهای آنالیز بیوانفورماتیک PacBio و LRS ONT توسط جامعه علمی هدایت می‌شود.

### تفسیر تنوع ژنتیکی به دستورالعمل‌های عملی: مرز نهایی PGx

در حالی که در آینده قابل پیش‌بینی، تشخیص دقیق و مرحله‌بندی همه گونه‌های توالی در ژنوم یک فرد در دسترس است، ما و دیگران انتظار داریم که تفسیر واریته برای مدت قابل توجهی در آینده یک چالش باقی بماند. پس از توالی یابی اولین ژنوم انسان، پیشرفت عظیمی در تفسیر سیلیکونی انواع توالی حاصل شده است. با این حال، بیشتر تلاش‌ها برای پیش‌بینی اثر متغیر بر شناسایی واریانت‌های آسیب‌رسان/مضر، به عبارت دیگر، تمایز از انواع خنثی متمرکز شده‌اند. الگوریتم‌های سیلیکونی یا بر اساس تفاوت‌های فیزیکی‌شیمیایی بین اسیدهای آمینه (به عنوان مثال، امتیاز Grantham)، حفظ فیلوژنتیک (به عنوان مثال، SiPhy، GERP) و/یا تأثیر بر ساختار پروتئین (به عنوان مثال، Polyphen-2، SIFT) یا مجموعه‌ای از ابزارهای مختلف موجود هستند. ابزارها را در یک امتیاز واحد (به عنوان مثال، CADD، REVEL، Eigen، DANN). با این حال، این الگوریتم‌ها برای فرماکوژن‌های متنوع اغلب تکاملی بهینه‌سازی نشده‌اند. علاوه بر این، با توجه به اینکه بیشتر این ابزارها برای شناسایی واریانت‌های LOF توسعه یافته‌اند، دقت آنها برای واریانت‌های افزایش عملکرد محدود است. برای رسیدگی به این چالش‌ها و شناسایی دقیق‌تر واریانت‌های عملکردی در فرماکوژن‌ها، اخیراً یک چارچوب تخصصی PGx با ترکیب و تطبیق آستانه‌های چندین الگوریتم پیش‌بینی رایج ایجاد شده است.

این امتیازات پیش‌بینی، که ما همچنین برای طبقه‌بندی انواع عملکردی در CYP2D6 اعمال کردیم، برای طبقه‌بندی انواع تک نوکلئوتیدی طراحی شده‌اند. با این حال، آلل‌های ستاره ای اغلب شامل چندین واریانت

باقی می ماند، ژنوتیپ سازی هدفمند به طور مداوم با رویکردهای مبتنی بر NGS جایگزین می شود. از آنجایی که تفسیر واریانت های نادر شناسایی شده با NGS در فارماکوژن ها چالش برانگیز است، ما از آن دفاع می کنیم که داده های NGS ممکن است در سیلیکو به زیر مجموعه ای از انواع با دستورالعمل های بالینی موجود کاهش یابد. واریانت LOF و همچنین واریانت های نادر و مرتبط بالینی ممکن است در یک محیط تحقیقاتی ارزیابی شوند و به طور ایده آل در یک پایگاه داده (های) در دسترس عموم ذخیره شوند. برای فعال کردن هدف CDS، ادغام اطلاعات فارماکوژنتیک در پرونده های سلامت الکترونیکی با هشدارهای مناسب یا سیستم های مستقل از پلت فرم بسیار ارزشمند خواهد بود.

در زمینه بیماری های نادر، NGS تشخیصی به طور معمول برای غربالگری جهش های ایجاد کننده بیماری، صرف نظر از استعداد فارماکوژنتیک مشکوک، انجام می شود. WGS نه تنها جامع ترین داده های توالی یابی را برای غربالگری جهش تولید می کند، بلکه ارزش افزوده ای نیز ارائه می دهد زیرا داده ها ممکن است برای پروفایل فارماکوژنتیک نیز استفاده شوند. چنین رویکردی نشان دهنده یک سنجش کارآمد دو در یک بدون ایجاد هزینه های اضافی قابل توجه است. با این حال، محدودیت های SRS، به ویژه مناطق ژنومی غیرقابل دسترس و فازبندی انواع، برای PGx نیز اعمال می شود. در نتیجه، LRS به تنهایی یا در ترکیب با SRS نه تنها در تحقیقات و آزمایش های بالینی، بلکه در PGx نیز کاربرد دارد.

### چشم انداز آینده

برای جلوگیری از شکاف بیشتر بین پیشرفت های فنی و ترجمه آن ها به مراقبت های بالینی، مطالعات بالینی آینده نگر به خوبی طراحی شده (مانند کارآزمایی U-PGx PREPARE) شواهد بیشتری برای اثربخشی آزمایش های فارماکوژنتیک پیشگیرانه به عنوان یک ابزار ارزش برای دقت فراهم می کند. دارو. پیشرفت های فنی بیشتر منجر به فراوانی انواع توالی های شناسایی شده در فارماکوژن ها، از جمله مواردی با عملکرد و یا اهمیت ناشناخته می شود. برای فنوتیپ کردن فارماکوژن ها، راه حل های مبتنی بر هوش مصنوعی ممکن است با

منابع آموزشی، مانند PharmGKB یا پلت فرم آموزش الکترونیکی U-PGx بسیار تضمین شده است. علیرغم شواهد علمی تا حد زیادی پذیرفته شده برای PGx، برخی از موارد بحث هنوز وجود دارد، که بیشتر آنها از این واقعیت ناشی می شود که در حال حاضر، PGx قادر به توضیح ۱۰۰٪ از تنوع در پاسخ به دارو نیست. این را می توان تا حدی با عوامل دیگری که بر پاسخ به دارو تأثیر می گذارند، مانند سن، جنس، مصرف همزمان دارو، وضعیت بیماری، و عملکرد کلیه و کبد توضیح داد که ممکن است تا ۶۰ درصد از تنوع بین فردی در پاسخ به دارو را توضیح دهد. علاوه بر این، درک فعلی ما از PGx هنوز ناقص است. برای مثال، علاوه بر انواع نادر، انواع سپس و ترانس تنظیم کننده در فارماکوژن ها شناسایی شده اند که لایه ای از پیچیدگی را به ترجمه ژنوتیپ به فنوتیپ اضافه می کنند.

مرحله نهایی اجرای PGx در CDS سیستمی است که به متخصصان مراقبت های بهداشتی اطلاع می دهد یا زمانی که تست PGx نشان داده می شود (هشدار قبل از آزمون) یا زمانی که یک نوع قابل عمل شناسایی شده است (هشدار پس از آزمون). در حالت ایده آل، سیستم های CDS باید الکترونیکی باشند، به راحتی در دسترس باشند و دستورالعمل های بصری در مورد انتخاب و دوز دارو ارائه دهند. چندین تلاش در حال انجام است، از جمله رویکردهایی برای ادغام CDS در سوابق سلامت الکترونیکی یا ابتکار کد ایمنی دارو مستقل از پلتفرم. ایجاد گسترده آزمایش فارماکوژنتیک استاندارد چالش برانگیز خواهد بود و ذینفعان باید برای امکان اجرای آن بر تحقیقات مستدل تکیه کنند.

### نتیجه

از ابتدای اجرای خود، PGx پیشرفت قابل توجهی داشته است. با این وجود، کاربردهای واقعی فعلی آن راه حل های ناقصی هستند و تأثیر، پلتفرم بهینه و شواهدی از مزایای PGx همچنان محل بحث در جامعه علمی است. تا به امروز، با تمرکز بر رایج ترین واریته ها با پیش بینی عملکردی، ژنوتیپ سازی هدف دار هنوز هم به طور گسترده ای پذیرفته شده ترین رویکرد پروفایل فارماکوژنتیک است. با این حال، با در نظر گرفتن این محدودیت که گونه های نادر اما از نظر بالینی (بسیار مرتبط) شناسایی نشده

علاوه بر این، تغییر NGS و PGx به سمت تست نقطه مراقبت یا حتی به سمت توالی یابی قابل حمل، به عنوان مثال، با استفاده از SmidgION قابل اتصال به گوشی هوشمند ONT قابل انتظار است. ما تصور می‌کنیم که در سال‌های آینده، LRS به اندازه کافی بالغ شود تا بتواند عصر ژنومیک طولانی خوانده شده را آغاز کند و میلیون‌ها بیمار در سراسر جهان به داده‌های توالی یابی با کیفیت بالا دسترسی داشته باشند و اجرای پزشکی دقیق را بیشتر کند.

سنجش‌های عملکردی *in vitro* با کارایی بالا، بر اساس کتابخانه‌های تولید شده توسط بیمار، معکوس PCR یا CRISPR/Cas9، که قبلاً برای CYP2D6 در یک نشان داده شده است، جفت و ارزیابی شوند. مقیاس کوچکتر در نهایت، اطلاعات در مورد PGx در کارآزمایی‌های بالینی در حال حاضر محدود به انکولوژی است. همانطور که در اوایل دهه ۲۰۰۰ پیش بینی می‌شد، اطلاعات PGx ممکن است برای طبقه بندی آزمایشات بالینی و همچنین به طور بالقوه برای نجات داروهای رد شده به دلیل نتایج غیر قابل توجه قبلی مورد استفاده قرار گیرد.

## مروری بر فارماکوژنومیک و بحث در مورد ژنریک‌های مارک‌دار، مارک‌دار و ژنریک‌ها

چکیده اقتصاد داروسازی یک دوره نوظهور است که از بسیاری جهات به اقتصاد سود می‌رساند و همچنین به کاهش هزینه‌های دیگر بر روی مردم عادی کمک می‌کند و آنها را برای داروهایی که دارای اثربخشی درمانی معادل هستند، مقرون به صرفه می‌کند. می‌توان آن را با چهار روش ارزیابی اقتصادی محاسبه کرد که عبارتند از: سود هزینه، مقرون به صرفه، مقرون به صرفه بودن و تحلیل به حداقل رساندن هزینه. در مورد برندها و ژنریک‌ها تضادهای زیادی وجود دارد، اما در هند دسته‌های دیگری از داروها وجود دارد که ژنریک‌های مارک دار هستند. برندگان داروهایی هستند که توسط شرکت‌های مبتکر تولید و به بازار عرضه می‌شوند، در حالی که ژنریک‌ها داروهایی هستند که تحت عنوان مولکول درمانی فروخته می‌شوند، انواع دیگر داروهایی که ژنریک مارک تجاری دارند، داروهایی هستند که به جای نام مولکول، اما پس از انقضای حق ثبت اختراع با نامی یا با استفاده از علامت تجاری به بازار عرضه می‌شوند.

### مقدمه

اقتصاد فارماکولوژی یک موضوع نوظهور است که به هزینه‌های سیستم مراقبت‌های بهداشتی و نتایج آن می‌پردازد. بسیاری از انواع مختلف ارزیابی‌ها برای کاهش بار هزینه و در عین حال ارائه بهترین نتایج درمانی به بیمار انجام می‌شود. این دارای دو نوع ارزیابی است، اما رایج ترین مورد استفاده، ارزیابی اقتصادی است که دارای چهار روش مختلف است که در زیر مورد بحث قرار می‌گیرد. این سیستم در بسیاری از کشورهای توسعه یافته اعمال می‌شود و بر اساس وضعیت اقتصادی بیمار، درمان را ارائه می‌دهد. اینها باید تمرین شوند و



وحید رضا اصفهانی<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



طبق گفته برزیل، یک داروی مارک دار به عنوان داروی جدید یا داروی مبتکر طبقه بندی می‌شود که به عنوان محصولی نوآورانه و دارای محافظت از حق ثبت اختراع تعریف می‌شود. همانطور که در بالا ذکر شد، برزیل داروها را به سه نوع طبقه بندی می‌کند.

داروهای جدید یا مبدأ و دو دسته دیگر داروهای تولیدی مشابه و داروهای ژنریک هستند.

داروی ژنریک طبق فرهنگ لغت انگلیسی به عنوان محصولی که توسط علامت تجاری، ثبتی، غیر اختصاصی یا هر محصولی محافظت نمی‌شود، به عنوان یک غذا، دارو یا لوازم آرایشی که می‌تواند بدون نام تجاری فروخته شود، تعریف می‌شود. این به نام نمک یا ماده فعال فرم تحویل دارو مربوط می‌شود. هر دارویی که تولید می‌شود باید از دستورالعمل‌های عمل تولید خوب پیروی کند تا محصول را به بازار عرضه کند.

Innovator ثبت اختراع می‌کند تا نیازهای تحقیق و توسعه در آینده مورد توجه قرار گیرد و همچنین بازده مالی مناسبی را نیز بدست آورد.

WHO یک داروی ژنریک را به عنوان یک محصول دارویی تعریف می‌کند که معمولاً به منظور قابل تعویض با یک محصول مبتکر است که بدون مجوز از شرکت مبتکر تولید می‌شود و پس از انقضای حق اختراع یا سایر حقوق انحصاری به بازار عرضه می‌شود.

FDA ایالات متحده یک ژنریک را به عنوان یک داروی مشابه یا معادل زیستی با نام تجاری، دارو در شکل دوز، ایمنی، قدرت، مسیر تجویز، کیفیت، ویژگی‌های عملکرد و کاربرد مورد نظر تعریف می‌کند. یک داروی ژنریک تنها پس از رعایت استانداردهای دقیق تعیین شده توسط FDA در مورد هویت، قدرت، کیفیت، خلوص و قدرت تایید می‌شود. تمامی فرآیندهای تولید، بسته بندی و آزمایش ژنریک باید دارای استانداردهای مربوط به داروهای نام تجاری باشند. تولید کننده باید ثابت کند که داروی ژنریک معادل زیستی آن برند است.

در استرالیا، ژنریک‌ها معانی متفاوتی دارند، مانند یک محصول در داخل یا محصولی که با نام اختصاصی متفاوتی به بازار عرضه می‌شود.

در چین، ژنریک‌ها دارویی هستند که نیازی به آزمایشات بالینی ندارند.

در برزیل، همانطور که قبلاً گفته شد، یک داروی ژنریک

روشها باید در هند برای نتایج بهتر درمان بیمار با بهبود پابندی به داروها اجرا شوند، زیرا بسیاری از افراد متعلق به طبقه متوسط هستند که نمی‌توانند موارد ضروری را انجام دهند.

## روش شناسی

### تعریف

دارو: طبق فارماکوپه هندی، دارو شامل تمام داروهای است که برای استفاده داخلی یا خارجی انسان یا حیوان و تمام موادی که برای تشخیص، درمان، کاهش یا پیشگیری از هر بیماری یا اختلال در انسان یا حیوان در نظر گرفته شده استفاده می‌شود. بر روی بدن انسان برای دفع حشرات مانند پشه اعمال می‌شود.

چنین ماده ای در نظر گرفته شده است که بر ساختار یا هر عملکرد بدن انسان تأثیر بگذارد یا برای از بین بردن سم یا حشراتی که باعث بیماری در انسان یا حیوانات می‌شود مورد استفاده قرار گیرد، همانطور که ممکن است هر از گاهی توسط دولت مرکزی با اطلاعیه ای در این مورد مشخص شود. روزنامه رسمی

تمام موادی که برای استفاده به عنوان اجزای دارو از جمله کپسول‌های خالی ژلاتین در نظر گرفته شده اند. چنین دستگاه‌هایی برای استفاده داخلی یا خارجی در تشخیص، کاهش درمان یا پیشگیری از بیماری و اختلال در انسان یا حیوان در نظر گرفته شده است که هر از گاهی توسط دولت مرکزی با اطلاعیه در روزنامه رسمی پس از مشورت با هیئت مدیره مشخص می‌شود. در کشورهای مختلف تعاریف مختلفی برای تعریف داروهای برند و داروهای ژنریک وجود دارد.

## داروی مارک دار

WHO یک داروی مارک دار را اینگونه تعریف می‌کند: «نامی که سازنده به یک محصول دارویی داده می‌شود. استفاده از این نام برخلاف نام عمومی منحصرأ برای صاحب آن محفوظ است.

در کشورهای غربی برند شرکتی است که مبتکر است. در هند طبق مقررات هند داگ تعریفی وجود ندارد، بلکه به معنای محصول دارویی است که با نام تجاری تولید و به بازار عرضه می‌شود. این با داروی مبتکر ایالات متحده مطابقت ندارد.

کاهش می‌یابد و در ابتدا تا ۹۰٪ در نهایت به دلیل رقابت ماندگار می‌شود.

ژنریک‌های مارک دار به طور متوسط ده برابر گران تر از بدون مارک هستند. اصطلاح «داروهای مقرون به صرفه برای همه» تنها زمانی قابل توجه است که تصور نادرست در مورد کیفیت و اثربخشی ژنریک‌های بدون مارک نسبت به ژنریک‌های مارک دار نادرست باشد و نسخه‌ها به نام‌های ژنریک یا دارو نوشته شده باشند و همچنین برنامه‌های تضمین کیفیت باید بهبود یابند. ۹۰ درصد مراقبت‌های بهداشتی که توسط افراد فقیر هزینه می‌شود را تشکیل می‌دهد. هزینه‌های بیش از حد می‌تواند منجر به کاهش دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی شود. در هند هزینه‌های دارو بسیار متغیر است و برای افراد فقیر اقتصادی قابل پرداخت نیست. بنابراین اصلاحاتی انجام می‌شود. ۶۰ درصد از جمعیت که تقریباً ۴۹۹ تا ۶۴۹ میلیون نفر هستند به داروهای ضروری دسترسی ندارند. هند رتبه سیزدهم را در تولید جهانی دارد و ۸ درصد از داروهای موجود در سطح جهان را تولید می‌کند.

مخارج خارج از جیب منبع اصلی بودجه بهداشتی در هند است که در آن ۶۰ تا ۹۰ درصد هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی صرف دارو می‌شود. این بیمار بیچاره است که باید عواقب پزشکی و اقتصادی این فرمولاسیون‌ها را تحمل کند. دلیل تغییرات قیمت، وجود سیاست قیمت گذاری برای داروها است. حداکثر هزینه مجاز پس از تولید (MAPE) مجاز برای داروهای تحت کنترل قیمت ۱۰۰ درصد است و سقف قیمت برای آنها تعیین شده است. تفاوت قیمت بین بالاترین و پایین ترین قیمت فروش و ۳۲.۷٪ MSRP بود. هزینه سلامت در مناطق روستایی ۷۷ درصد و در مناطق شهری ۷۴ درصد است. بنابراین، نیاز به جایگزینی عمومی وجود دارد.

### فارماکوژنومیک

به عنوان توصیف و تحلیل هزینه دارودرمانی برای سیستم مراقبت‌های بهداشتی و جامعه تعریف شده است. این تقسیم بندی نتایج تحقیقات است که می‌تواند برای تعیین کمیت ارزش محصولات و خدمات مراقبت دارویی استفاده شود. مراقبت دارویی به عنوان ارائه مسئول درمان دارویی برای دستیابی به نتایج قطعی تعریف می‌شود. **هزینه:** به عنوان ارزش منابع مصرف شده توسط یک

دارویی است مانند یک محصول مبتکر با حق ثبت اختراع با همان اثربخشی، ایمنی و کیفیت.

آژانس پزشکی اروپا ژنریک را اینگونه تعریف می‌کند: «داروی بیولوژیکی یا بیوسناده مشابه، دارویی بیولوژیکی است که مانند داروی بیولوژیکی دیگری است که قبلاً برای ما مجاز شده است».

در هند، هیچ تعریف دقیقی برای داروهای ژنریک وجود ندارد، اما می‌تواند به این معنا باشد که در بخش ۳ (b) قانون دارو و آرایشی بهداشتی، ۱۹۴۰ تعریف شده است. این به معنای یک محصول دارویی است که تحت نام عمومی داروسازی یا مواد شیمیایی یا شیمیایی آن تولید و در بازار به فروش می‌رسد.

### مارک ژنریک

یک محصول عمومی که با نام تجاری تولید و فروخته می‌شود، این محصولات ژنریک برای تجارت هستند، اما برای بیماران مارک دارند زیرا به قیمت آن مارک فروخته می‌شوند.

در برزیل، دسته‌ای از داروها به نام «محصول مشابه» وجود دارد که به عنوان محصولی تعریف می‌شود که پس از انقضا با نام تجاری با ترکیبی مشابه با مبتکر ساخته می‌شود، اما ممکن است در اندازه، شکل، رنگ و غیره متفاوت باشد. در هند.

طبق گفته FDA ایالات متحده، ژنریک مارک دار یک معیار هندی برای تشخیص ژنریک از ژنریک سایر شرکت‌ها است. ما، یک داروی ژنریک که با نام تجاری به بازار عرضه می‌شود، یک ژنریک مارک دار است.

### نام بین المللی غیر اختصاصی (INN)

یک نام عمومی رایج که توسط کارشناسان تعیین شده برای شناسایی بدون ابهام یک بستر دارویی جدید انتخاب شده است. در سراسر جهان استفاده می‌شود.

ارزیابی مقایسه ای بین ژنریک‌ها و ژنریک‌های مارک دار توسط تیمی از متخصصان انجام شد و مشخص شد که آنها از نظر شناسایی، یکنواختی وزن، سنجش، یکنواختی محتویات و انحلال یکسان هستند. از این رو این تصور غلط رایج که ژنریک‌های نامرغوب کیفیت پایینی دارند می‌تواند نادرست باشد.

پس از انقضای اعتبار، هزینه داروی مارک دار ۴۰٪-۳۰٪



- **هزینه‌های ثابت:** هزینه‌های سربار هستند. به عنوان مثال. گرما، اجاره، برق.
- **هزینه‌های متغیر:** به عنوان حجم عملکردی تغییر می‌کند. به عنوان مثال، داروها، هزینه‌های خدمات و لوازم حرفه ای.

### هزینه‌های غیر پزشکی مستقیم

اینها هزینه‌هایی است که برای خدمات غیر پزشکی است که نتیجه بیماری یا بیماری است اما شامل خرید خدمات پزشکی نمی شود.

به عنوان مثال. هزینه‌های حمل و نقل، راهنمایی به بخش اورژانس، هزینه‌های مراقبت از کودک یا خانواده، رژیم‌های غذایی خاص و سایر هزینه‌های خارج از جیب.

### هزینه‌های غیر پزشکی غیر مستقیم

اینها هزینه‌های کاهش بهره‌وری است. این نتایج ناشی از (به عنوان مثال: از دست دادن کار) و مرگ و میر (به عنوان مثال سال‌های از دست رفته در نتیجه مرگ زودرس)

تکنیک‌های مورد استفاده برای برآورد هزینه‌های غیر پزشکی غیر مستقیم

**سرمایه انسانی:** میزان عوارض و تلفات مرگ و میر را بر اساس ظرفیت کسب درآمد افراد با استفاده از نرخ دستمزد استاندارد کار ارزیابی می‌کند.

### روش‌های تمایل به پرداخت

جنبه‌های غیرمستقیم و ناملموس یک بیماری را ارزش می‌گذارد.

### هزینه‌های نامشهود

اینها پیامدهای غیر مالی دیگر بیماری و مراقبت‌های پزشکی هستند.

به عنوان مثال. درد، رنج، ناراحتی و اندوه.

برنامه یا درمان دارویی مورد علاقه تعریف می‌شود. **نتیجه:** به عنوان اثرات، خروجی‌ها یا پیامدهای برنامه یا درمان دارویی مورد علاقه تعریف می‌شود. تمایز بین روش‌های مختلف ارزیابی فارماکولوژیک با در نظر گرفتن هزینه‌ها و پیامدها انجام می‌شود.

**دیدگاه‌هایی که باید گنجانده شوند:** بیمار، ارائه دهنده، پرداخت کننده و جامعه. بنابراین، نتیجه ارزیابی فارماکونومیک به دیدگاه اتخاذ شده بستگی دارد.

**بیمار:** هنگام ارزیابی تأثیر دارو درمانی بر کیفیت زندگی یا اینکه بیمار هزینه‌های جیب خود را برای خدمات مراقبت‌های بهداشتی بپردازد، در نظر گرفته می‌شود.

**ارائه دهنده:** بیمارستان‌ها، سازمان‌های مراقبت مدیریت شده، و پزشکان خصوصی می‌توانند نمونه‌هایی از ارائه دهندگان باشند. این دیدگاه شامل هزینه‌های مستقیمی مانند داروها، بستری شدن در بیمارستان، تست‌های آزمایشگاهی، لوازم و حقوق متخصصان مراقبت‌های بهداشتی است که قابل شناسایی، اندازه گیری و مقایسه است.

**پرداخت کنندگان:** شامل شرکت‌های بیمه، کارفرمایان یا دولت می‌شود. این شامل هزینه‌هایی برای محصولات و خدمات مراقبت‌های بهداشتی است که توسط پرداخت کنندگان مجاز یا بازپرداخت می‌شود.

**جامعه:** شامل عوارض و مرگ و میر بیمار و هزینه کلی ارائه و دریافت مراقبت‌های پزشکی می‌شود.

### هزینه‌ها

#### هزینه‌های مستقیم پزشکی

اینها هزینه‌هایی هستند که برای محصولات و خدمات پزشکی که برای پیشگیری، تشخیص و یا درمان یک بیماری استفاده می‌شوند، متحمل می‌شوند.

به عنوان مثال. هزینه‌های دارو، لوازم و تجهیزات پزشکی، آزمایشات آزمایشگاهی و تشخیصی، بستری در بیمارستان و ویزیت پزشک.

می‌توان آن را به دو گروه تقسیم کرد



## ارزیابی کامل اقتصادی

این شامل به حداقل رساندن هزینه، هزینه-فایده، مقرون به صرفه بودن، و تجزیه و تحلیل هزینه-مطلوبیت است. تجزیه و تحلیل به حداقل رساندن هزینه (CMA): کم هزینه ترین جایگزین را هنگام مقایسه دو یا چند جایگزین درمانی تعیین می کند، که در آن دو گزینه از نظر ایمنی و کارایی برابر فرض می شوند. این یک استراتژی مالی است که هدف آن دستیابی به مقرون به صرفه ترین راه برای ارائه کالاها و خدمات به سطح کیفی مورد نیاز است.

زمانی می توان آن را انجام داد که نتایج رویه های مورد بررسی یکسان باشد.

CMA فقط «صرفه جویی در هزینه» یک برنامه یا درمان را نسبت به برنامه دیگر نشان می دهد. هنگام مقایسه دو یا چند داروی مشابه از نظر درمانی یا دوزهای متناوب از یک عامل مناسب است.

می توان آن را برای محصولات «من هم» و رقابت ژنریک در بازار دارویی اعمال کرد. هزینه ها باید فراتر از مقایسه هزینه های اکتساب باشد و شامل هزینه های آماده سازی، تجویز و نگهداری دارو باشد. سایر هزینه ها نیز می تواند شامل هزینه های ویزیت پزشک، تعداد روزهای بستری در بیمارستان و کم هزینه ترین عامل با در نظر گرفتن همه این هزینه ها باشد.

کاربردها شامل مقایسه داروها در یک کلاس درمانی و تحویل همان دارو در محیط های مختلف است.

**تجزیه و تحلیل سود هزینه (CBA):** روشی است که امکان شناسایی، اندازه گیری و مقایسه مزایا و هزینه های یک برنامه یا درمان جایگزین را می دهد. منافع به دست آمده با هزینه ها مقایسه می شوند و هزینه ها و منافع هر دو به ارزش های پولی تبدیل می شوند که در نهایت نسبت سود به هزینه را نشان می دهد. جایگزین با بزرگتر B: نسبت C انتخاب شده است. ب: نسبت  $1 > C$  است

نشان می دهد که منافع بر هزینه ها بیشتر است

$1 =$  نشان دهنده منافع برابر با هزینه است

$1 <$  نشان دهنده مزایای اضافه وزن است

تنها زمانی می توان از آن استفاده کرد که هزینه ها و منافع هر دو را بتوان به ارزش پولی اندازه گیری کرد. اما انجام آن دشوار است زیرا همه چیز را نمی توان به ارزش پولی تبدیل کرد.

## هزینه های فرصت

اینها مزایای اقتصادی هستند که هنگام استفاده از یک درمان به جای بهترین درمان جایگزین بعدی، از بین می روند.

## هزینه های افزایشی

اینها هزینه های اضافی است که یک سرویس یا جایگزین درمانی بر دیگری در مقایسه با مزیت یا نتیجه اضافی که ارائه می دهد تحمیل می کند.

## دسته بندی نتایج

۳ دسته از نتایج وجود دارد.

- این دسته بر اساس نتایج اقتصادی، بالینی و انسانی است. نتایج اقتصادی شامل هزینه های مستقیم، غیرمستقیم و نامشهود است. پیامدهای بالینی شامل رویدادهای پزشکی است که در نتیجه بیماری یا درمان رخ می دهد. پیامدهای انسانی شامل پیامدهای بیماری یا درمان بر کیفیت زندگی بیمار است.
- این دسته دارای پیامدهایی بر اساس اثراتی مانند پیامدهای مثبت و منفی است. پیامدهای مثبت، اثرات مطلوب داروها هستند. پیامدهای منفی اثرات نامطلوب داروها هستند
- این دسته دارای نتایجی مانند متوسط و پیامد است. پیامدهای میانی آنها می هستند که در آنها به جای درمان بیماری فقط دارو دیده می شود.
- پیامدها آنها می هستند که در آن درمان کامل بیماری دیده می شود.
- روش های فارماکوژنومیک دو نوع روش برای ارزیابی فارماکوژنومیک وجود دارد.
- ارزیابی اقتصادی
- ارزیابی انسان گرایانه

## ارزیابی اقتصادی

هزینه ها و پیامدهای درمان جایگزین را شناسایی، اندازه گیری، ارزش گذاری و مقایسه می کند.

## ارزیابی اقتصادی دو نوع است

### ارزیابی اقتصادی جزئی

هزینه های ۲ یا چند گزینه را بدون توجه به نتیجه مقایسه می کند.



### ارزیابی انسان گرایانه

این بر اساس کیفیت زندگی بیمار است. به عنوان مثال. اثرات جسمی، عاطفی و اجتماعی بیماران با استفاده از پرسشنامه به دست می‌آید.

### کاربردهای فارماکونومیک

- کمک به تصمیم‌گیری بالینی و خط مشی
- ابزار قدرتمند برای حمایت از تصمیمات بالینی مختلف از سطح بیمار تا سطح کل سیستم مراقبت‌های بهداشتی
- مدیریت فرمول بر اساس هزینه‌ها و نتایج آن
- خط مشی و دستورالعمل مصرف مواد مخدر
- مدیریت بیماری
- تخصیص منابع
- برنامه آینده ارائه مراقبت با کیفیت با حداقل منابع است

### بحث

در هند، خدمات بهداشتی ملی وجود ندارد، از این رو پرداخت برای مراقبت‌های پزشکی عمدتاً از محل هزینه‌های اکثریت مردم است. بر اساس یک بررسی، ۹۰ درصد از مردم داروها را از طریق پرداخت از جیب خود خریداری می‌کنند و داروها را بعد از غذا بزرگترین اقلام هزینه خانواده می‌کنند. داروها ۲۰ تا ۶۰ درصد از هزینه‌های سلامت را در کشورهای در حال توسعه و در حال گذار تشکیل می‌دهند، در حالی که این رقم در کشورهای که سازمان‌های همکاری و توسعه اقتصادی هستند، ۱۸ درصد است. هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی روز به روز در حال افزایش است و سالانه ۶۳ میلیون نفر به دلیل هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی در فقر به سر می‌برند.

### نتیجه

اگرچه هند داروها را با هزینه کم تولید می‌کند، اما یک سوم جمعیت به دلیل ناآگاهی از در دسترس بودن داروهای باکیفیت با هزینه کم و همچنین به دلیل مشاغل کم درآمد، توانایی پرداخت خدمات بهداشتی و درمانی را ندارند.

تجزیه و تحلیل مقرون به صرفه (CEA): ارزش‌ها و نتایج در ارزش‌های غیر پولی اندازه‌گیری می‌شوند. به عنوان مثال: زندگی نجات یافته، موارد درمان شده، امید به زندگی، و کاهش فشار خون. این دو نوع (I) ICER (II) ACER است

### ACER

ACER = مجموع هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی (\$) ÷ نتایج بالینی (نه به \$) که در آن کمترین هزینه یا نتیجه به دست آمده انتخاب می‌شود.

### ICER

ICER = Cost(A) - Cost(B) (\$) ÷ Effectiveness A(%) - EffectivenessB(%)

که در آن هزینه اضافی و اثربخشی زمانی که یک درمان با بهترین جایگزین درمانی مقایسه می‌شود، به دست می‌آید. این یک روش بهینه‌سازی هزینه است تا کاهش هزینه. این به تعیین اینکه کدام گزینه‌های درمانی نشان دهنده بهترین نتیجه سلامتی به ازای هر دلار هزینه شده است کمک می‌کند.

تجزیه و تحلیل هزینه-مفید (CUA): این روشی است که برای مقایسه جایگزین‌های درمانی استفاده می‌شود که مراجع بیمار و HRQOL را ادغام می‌کند. می‌تواند کیفیت هزینه و کیفیت سال‌های بیمار را مقایسه کند. هزینه بر حسب واحد پولی و نتایج در QALY نتایج به دست آمده در نسبت C:U بیان شده است.

C:U = هزینه ÷ QALY به دست آمده

کمترین نسبت C:U انتخاب شده است. این روش در مقایسه برنامه‌ها و درمان جایگزین‌هایی که طول عمر و عوارض جانبی جدی دارند استفاده می‌شود.

### اهمیت ارزیابی اقتصادی

با اندازه‌گیری و مقایسه خروجی‌ها و ورودی‌ها، معیارهای کمی برای قضاوت در مورد ارزش پول و سرمایه‌گذاری منابع داریم. استفاده بهینه از فناوری زمانی حاصل می‌شود که هزینه نهایی برابر با سود نهایی باشد. ارزیابی اقتصادی زمانی مفید است که بر مشکلات اثربخشی، اثربخشی و در دسترس بودن غلبه کند.

## This Number articles

Plasma Interleukin-6 Level Predicts the Risk of Arteriovenous Fistula Dysfunction in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis .....	4
Individualized Biological Age as a Predictor of Disease .....	14
Personalized Dietary Regimens for Inflammatory Bowel Disease: Current Knowledge and Future Perspectives .....	26
Potential of whole-genome sequencing-based pharmacogenetic profiling .....	38
A Review of Pharmacoeconomics and a Discussion on Branded, Branded Generics and Generics .....	50



Magazine Owner: AmitisGen Tech Dev Group

Responsible Director: Dr. Roya Amirinejad

Editor In Chief: Seyedeh Nayyere Moslehi

Telephone: +98(21)88985293

Email: [info@PGOTJournal.com](mailto:info@PGOTJournal.com)

Editorial Board According:

Dr.N.Afshari, Dr.M.R.Akbari, Dr.M.Entezari,  
Dr.A.Heydarinejad, Dr.S.Heydarinejad,  
Dr .S.M.Houshmad, Dr.J.Molaei, Dr.B.Naghavi,  
Dr.R.Nekouian, Dr.M. Nikpay, Dr.N.Parsa,  
Dr.A.A.Rahimi, Dr.H.Saadat, , Dr.M.A.Saremi,  
Dr.R.Shirkoohi, Dr.M.Yaghubi

Pharmacogenomics  
& Technologies  
JOURNAL



Medical Journal / 4 year / No.14 / 150000 Rials / 2023 Winter/ ISSN 2676 -7236



Your Genome Affects The Way You Respond to Drugs.

