

فراوانی آنتی بادی علیه آنتی ژن core ویروس هپاتیت B در بیماران دارای solid tumor و تحت شیمی درمانی بیمارستان ولیعصر استان زنجان

پانید شیرمست^۱، حسام میر شهابی^{۲*}، نیما معتمد^۳، مینوش مقیمی^۴

۱ پانید شیرمست^۱، حسام میر شهابی^{۲*}، نیما معتمد^۳، مینوش مقیمی^۴

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲. استادیار ویروس شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دارویی زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳. استادیار پزشکی اجتماعی، گروه اپیدمیولوژی و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۴. استادیار فوق تخصص هماتولوژی انکولوژی، گروه هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

*نشانی برای مکاتبه: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دانشکده علوم پزشکی، گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، تلفن: ۰۲۴-۳۳۴۴۰۳۰۰، داخلی ۲۹۰،

نمبر: ۰۲۴-۳۳۴۴۹۵۵۳، mirshahabi@zums.ac.ir

پذیرش برای چاپ: تیر نود و پنج

دریافت مقاله: فروردین نود و پنج

چکیده

سابقه و هدف: در سراسر جهان، حدود ۳۵۰ میلیون نفر حامل ویروس هپاتیت B (HBV) هستند. در طی فاز بهبودی از عفونت HBV، نشانگر anti-HBc در خون بیماران ظاهر می شود و در اکثر بیماران تا پایان عمر باقی می ماند. در حین سرکوب سیستم ایمنی طی شیمی درمانی، وضعیت سیستم ایمنی نسبت به عفونت HBV تغییر می کند. فعال شدن مجدد ویروس هپاتیت B، رویداد متداولی در پی شیمی درمانی بشمار می رود که در ۲۱-۵۳٪ از ناقلین HBsAg رخ می دهد و به رغم درمان ضد ویروسی نرخ مرگ و میر بالایی دارد. سرکوب ایمنی ناشی از شیمی درمانی منجر به تکثیر مجدد HBV می گردد. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی anti-HBc در بیماران دارای solid tumor و تحت شیمی درمانی در شهر زنجان بود.

روش کار: تعداد ۳۸۴ نمونه خون از بخش انکولوژی و درمانگاه شیمی درمانی و انکولوژی بیمارستان ولیعصر شهر زنجان در سال ۱۳۹۴ جمع آوری شد. سرم نمونه ها با تست الایزای anti-HBc بررسی شد.

یافته ها: بیماران دارای میانگین سنی ۵۶/۷ سال و ۲۰۴ مرد و ۱۸۰ زن بودند. تعداد ۸۹ نمونه (۲۳/۱۷٪) از نظر anti-HBc مثبت بود.

نتیجه گیری: بررسی وضعیت بیماران دارای solid tumor از نظر anti-HBc برای مشخص نمودن عفونت گذشته و یا حال حاضر بیماران با HBV امری ضروری پیش از آغاز دوره های شیمی درمانی است.

واژگان کلیدی: ویروس هپاتیت B، شیمی درمانی، anti-HBc, solid tumor

مقدمه

عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) یکی از شایع ترین عفونت های ویروسی در انسان به شمار می رود. به رغم واکسیناسیون بسیار موثر بر ضد HBV، هنوز هم عفونت با این ویروس از جمله معضله های اساسی جهان محسوب می شود (۱). بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن در معرض خطر بروز بیماری های کبدی شدید از جمله سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما (Hepatocellular carcinoma) می باشند (۲، ۳).

حدود بیش از ۳۵۰ میلیون نفر (حدود ۵٪ از جمعیت جهان) از هپاتیت B مزمن رنج می برند (۴). همچنین سالانه حدود یک میلیون نفر بدلیل عوارض ناشی از عفونت با HBV از جمله هپاتیت حاد برق آسا، هپاتیت مزمن، سیروز کبدی، نارسایی و سرطان اولیه

کبد جان خود را از دست می دهند (۵، ۶).

ویروس هپاتیت B جزء خانواده هپادناویریده (Hepadnaviridae) طبقه بندی می گردد و اندازه ژنوم آن تقریباً ۳۲۰۰ جفت باز می باشد. پوشش خارجی ویروس از لیپید و آنتی ژن سطحی (HBsAg) تشکیل شده است. این پوشش بخش مرکزی (Core)، به قطر ۲۷ نانومتر را احاطه می کند (۲).

در بیماران دارای بیماری های خودایمنی، فعال شدن مجدد عفونت ویروس هپاتیت B می تواند منجر به هپاتیت برق آسا گردد. (۷).

در این مطالعه فراوانی آنتی بادی علیه آنتی ژن core و پروتئین هیپاتیت B در بیماران دارای solid tumor و تحت شیمی درمانی بررسی شد. مطالعه ما نشان داده است که فراوانی نشانگر سرولوژیکی Anti-HBc در این گروه از افراد در شهر زنجان (۲۳/۱۷٪) بود. این موضوع نشان می دهد که این گروه از افراد با ویروس هیپاتیت B مواجه داشته اند و به صورت عفونت مزمن گذشته و یا عفونت فعلی، ناقل ویروس می باشند. بررسی اینکه آیا این افراد مبتلا به عفونت مزمن هیپاتیت B و یا عفونت فعلی با ویروس می باشند نیازمند تست های سرولوژیکی بیشتر از جمله بررسی وضعیت HBsAg و نیز بررسی HBV DNA با روش های مولکولی است.

Hoofnagle و همکارانش گزارش نمودند که انتقال خون حاوی anti-HBc، فاقد HBsAg و anti-HBs در دریافت کنندگان خون، ایجاد عفونت HBV نموده است. این موضوع نشان می دهد که بیماران دارای anti-HBc به تنهایی، می توانند حامل HBV باشند و عفونت را منتقل نمایند. در صورتی که anti-HBs غیر قابل شناسایی باشد، anti-HBc تنها نشانگر عفونت قبلی با HBV خواهد بود (۱۰).

در مطالعات مختلف بر روی نمونه های افراد اهدا کننده خون، نتایج مشابهی در زمینه فراوانی anti-HBc در شهر های مختلف مشاهده شده است. در مطالعه خامسی پور و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در رشت، ۲۰۴۱ نمونه خون از نظر anti-HBc فراوانی Anti-HBc مثبت در نمونه ها ۳/۸٪ بوده است (۱۱). همچنین طی مطالعه دلاوری و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در شهر کرمان، ۱۵۲۵ نمونه خون اهدا کنندگان بررسی شد. ۱۲۱ مورد (۸٪) از ۱۵۲۵ نمونه از نظر anti-HBc مثبت بود و همه این نمونه ها به مردان تعلق داشت (۱۲). در شهر اراک نیز ۵۳۱ داوطلب اهدا کننده خون بررسی شد که ۱۱ مورد (۲/۱٪) anti-HBc مثبت بود (۱۳). در مطالعاتی که بر روی افراد اهدا کننده خون در شهر های مختلف و نیز بررسی سرولوژیکی آنتی بادی های تولید شده بر علیه ویروس هیپاتیت B انجام شده است، بدلیل اینکه این افراد معمولاً سالم هستند، فراوانی این نشانگر سرولوژیکی و نیز سایر نشانگرهای مربوطه پایین بوده و نتایج این مطالعات با بررسی ما همخوانی ندارد.

مواجهه قبلی افراد با ویروس هیپاتیت B و نیز سرکوب سیستم ایمنی به دلایل مختلف از جمله مصرف داروهای شیمی درمانی، موجب فعال شدن مجدد ویروس و بروز نارسایی های کبدی، سیروز و هیپاتیت برق آسا در بیماران تحت شیمی درمانی می شود. فراوانی Anti-HBc در ۴۴ بیمار دارای solid tumor و بدون بیماری کبدی که قبل از شروع شیمی درمانی و نیز بین سیکل های دوم و سوم نمونه گیری شدند و یک مورد (۸/۳٪) از نظر anti-HBc مثبت بود (۱۴). Matsue و همکارانش به منظور تعیین فعال شدن مجدد HBV در بیماران تحت درمان با Rituximab

شناسایی آنتی بادی بر علیه آنتی ژن core و پروتئین هیپاتیت B توسط الیزا (anti-HBc) به تنهایی و یا به همراه آنتی ژن سطحی ویروس (HBsAg) برای تشخیص هیپاتیت B به کار می رود. شناسایی anti-HBc به عنوان تست غربالگری پیش از واکسیناسیون در گروه های با شیوع بالا انجام می گیرد. حضور anti-HBc به تنهایی اغلب به عنوان شاهدهی برای مواجهه قبلی با هیپاتیت B تفسیر می شود. ۱۰ تا ۴۰ درصد از افراد با این الگوی سرولوژیکی ناقلین مزمن HBV می باشند (۸).

هدف از این مطالعه تعیین فراوانی نشانگر سرولوژیکی anti-HBc در بیماران تحت شیمی درمانی و دارای solid tumor بوده است.
روش کار

در این مطالعه توصیفی-مقطعی از ۳۸۴ بیمار ده سی سی نمونه خون با رضایت رئیس بخش انکولوژی از بیماران دارای solid tumor و تحت شیمی درمانی در بخش انکولوژی و نیز درمانگاه شیمی درمانی و انکولوژی بیمارستان ولیعصر زنجان جمع آوری شد. میانگین سنی بیماران ۵۶/۷ سال بود و ۲۰۴ نفر از بیماران مرد و ۱۸۰ نفر زن بودند. پس از سانتیفریوژ و جداسازی سرم از نمونه ها با رعایت شرایط مناسب دمایی به آزمایشگاه دانشکده پزشکی انتقال داده و در فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. در ادامه با استفاده از کیت الیزا anti-HBc (Dia.pro، ایتالیا) سرم های جداسازی شده از لحاظ حضور anti-HBc بررسی شد.

یافته ها

در این مطالعه ۳۸۴ نمونه سرم از بیماران دارای solid tumor و تحت شیمی درمانی جمع آوری شد. میانگین سنی بیماران ۵۶/۷ سال (۲۰۴ مرد و ۱۸۰ زن) بود. یک در صد افراد (۴ نفر) زیر ۱۸ سال، ۱۴/۸ درصد (۵۷ نفر) بین ۱۸ تا ۴۰ سال، ۳۹/۸ درصد (۱۵۳ نفر) بین ۴۰ تا ۶۰ سال و ۴۴/۳ درصد (۱۷۰ نفر) بیش از ۶۰ سال سن داشتند.

در میان این نمونه ها، ۸۹ مورد (۲۳/۱۷٪) از نظر anti-HBc مثبت بودند (مردان ۵۶/۲ درصد، زنان ۳۴/۸ درصد). در گروه های سنی ۱۸ تا ۴۰ سال، ۴۰ تا ۶۰ سال و ۶۰ سال به بالا فراوانی آنتی بادی به ترتیب ۹، ۲۹/۲، و ۶۱/۸ درصد بود. افراد زیر ۱۸ سال سن فاقد این آنتی بادی بودند.

بحث

تخمین زده می شود که حدود ۲ میلیارد نفر در سراسر جهان با ویروس هیپاتیت B آلوده باشند (۹). در بیماران سرطانی دریافت کننده شیمی درمانی، خطر فعال شدن مجدد HBV به طور وابسته به میزان سرکوب ایمنی حین درمان و همچنین وضعیت عفونت HBV قبل از درمان می تواند متفاوت باشد. فعال شدن مجدد HBV تحت تاثیر میزان سرکوب سیستم ایمنی (شدت شیمی درمانی، درمان های ترکیبی و نوع بیماری و وضعیت بار ویروسی، ژنوتیپ و موتاسیون های ژن HBV) می باشد (۷).

اند که دلیل آن اپیدمیولوژی متفاوت ویروس هپاتیت B در این شهرها می باشد.

نتیجه گیری

در مناطق اندمیک عفونت هپاتیت B، فراوانی anti-HBc بدلیل احتمال تماس بیشتر افراد با این ویروس بالاتر است. حضور Anti-HBc در سرم بیمار نشان دهنده عفونت گذشته و یا حال حاضر با ویروس هپاتیت B می باشد. عامل بسیاری از سیروزها و نارسایی های کبدی و نیز بازگشت مجدد عفونت هپاتیت B ممکن است ناشی از شیمی درمانی با استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی باشد. لذا به شدت توصیه می شود که تمامی بیماران دارای سرطان، قبل از شروع شیمی درمانی از نظر مارکرهای

، که داروی قوی شیمی درمانی و سرکوب کننده سیستم ایمنی است، نشانگرهای HBV قبل و بعد از درمان با این دارو را در ۲۶۱ بیمار لنفوم B سل CD-20 مثبت بررسی کردند. در میان ۲۶۱ بیمار، ۲۳۰ نفر از نظر HBsAg و Anti-HBc قبل از درمان آزمایش شدند. ۵۶ نفر از ۲۳۰ بیمار (۲۴/۳٪) Anti-HBc مثبت بودند و ۱۷۴ نفر باقی مانده (۷۵/۶٪) anti-HBc منفی بودند (۱۵). sowole و همکارانش بر روی ۷۹۳ نمونه سرم آنتی بادی بر علیه core ویروس هپاتیت B را بررسی کردند. از این تعداد ۱۳۸ مورد anti-HBc مثبت بود (۱۶). نتایج این دو بررسی اخیر با مطالعه ما هم خوانی دارد.

در بررسی شیوع آنتی بادی بر علیه core ویروس هپاتیت B نتایج و درصد های مختلفی از مطالعات در شهرهای گوناگون گزارش شده HBV کنترل شوند و در صورت نیاز بر علیه هپاتیت B ایمن شوند.

REFERENCES

1. Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, et al. IFN- α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(2):529-37.
2. Babamahmoodi FB, Haghshenas M, Haghshenas M. Treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Clinical Excellence*. 2013;1(1):1-25.
3. Chang J, Block TM, Guo JT. The innate immune response to hepatitis B virus infection: implications for pathogenesis and therapy. *Antiviral research*. 2012;96(3):405-13.
4. Li J, Lin S, Chen Q, Peng L, Zhai J, Liu Y, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by MyD88 involves accelerated degradation of pregenomic RNA and nuclear retention of pre-S/S RNAs. *Journal of virology*. 2010;84(13):6387-99.
5. Deng L, Li G, Xi L, Yin A, Gao Y, You W, et al. Hepatitis B virus inhibition in mice by lentiviral vector mediated short hairpin RNA. *BMC gastroenterology*. 200.۷۳:(۱)۹;۹
6. Radhakrishnan SK, Layden TJ, Gartel AL. RNA interference as a new strategy against viral hepatitis. *Virology*. 2004;323(2):173-81.
7. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *International journal of hematology*. 2009;90(1):13-23.
8. Weber B, Melchior W, Gehrke R, Doerr HW, Berger A, Rabenau H. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals*. *Journal of medical virology*. 2001;64(3):312-9.
9. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(2):97-107.
10. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *Journal of viral hepatitis*. 2002;9(4):243-57.
11. Khamesipour A, Amiri ZM, Kafiabad SA, Saadat F, Mansour-ghanaei F, Esteghamati A-R, et al. Frequency of hepatitis B virus DNA in anti-HBc positive, HBsAg negative blood donors in Rasht, northern Iran. *Transfusion and Apheresis Science*. 2011;45(2):195-7.
12. Delavari M, Shahabinejad N, Renzaho A, Zahedi M, Owhadi A. Frequency of Anti-HBc & HBV DNA detection in blood donors of Kerman province, Iran. *Journal of Blood Disorders & Transfusion*. 2012;2011.

۱۳. Sofian M, Aghakhani A, Izadi N, Banifazl M, Kalantar E, Eslamifar A, et al. Lack of occult hepatitis B virus infection among blood donors with isolated hepatitis B core antibody living in an HBV low prevalence region of Iran. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(4):e308-e10.
۱۴. Saitta C, Musolino C, Marabello G, Martino D, Leonardi MS, Pollicino T, et al. Risk of occult hepatitis B virus infection reactivation in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(8):683-6.
۱۵. Matsue K, Kimura SI, Takanashi Y, Iwama KI, Fujiwara H, Yamakura M, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(20):4769-76.
۱۶. Sowole L, Labbett W, Patel M, O'Riordan A, Cross J, Davenport A, et al. The prevalence of occult hepatitis B virus (hbv) infection in a large multi-ethnic haemodialysis cohort. *BMC nephrology*. 2015;16(1):1.