

بررسی سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما H. C. C. در ایران در رابطه با هپاتیت نوع B

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۴، صفحه ۲۳۸، ۱۳۶۱

دکتر مهین شمس زاد - دکتر همایون فرزادگان - دکتر بهروز نیک‌بین*
کیهان نوری آریا**

مقدمه:

در این میان روشی که برای جستجوی شاخصهای ویروسی نزد این بیماران بکار میرود، بسیار مهم است و از بین آنها روش رادیو ایمنونواسی (RIA) که حساس‌ترین و دقیق‌ترین روشهاست ارجحیت دارد (۸). همچنین نشان داده شده است که وجود پادتن (آنتی‌بادی) ضد پادگن (آنتی‌ژن) کور (Core) یا Anti-HBc در صورتیکه با RIA بررسی شود، بهترین دلیل برای ادامه تکثیر HBV در بیماران است حتی اگر میزان HBsAg در خون کمتر از مقادیر قابل تشخیص با روش RIA باشد (۹).

چون میزان شیوع HBsAg در خون ایرانیان بالاست و این میزان در بین ۲۵۰۰۰ خون‌دهنده داوطلب ۳/۵٪ است، تصمیم گرفته شد که میزان آلودگی به HBV را در نزد بیماران سیروزی، مبتلایان به هپاتوسلولار کارسینوما (H.C.C) و دیگر گروههای کنترل با جستجوی شاخصهای مختلف ویروس HBV بررسی نمایم. در عین حال پادگن‌های هیستو کمپاتیبلیتی یا HLA این بیماران نیز مورد تحقیق قرار گرفت تا تعیین شود که آیا عامل وراثتی (ژنتیک) بخصوصی در تعیین سونوشت این بیماری دخالت دارد یا نه.

ابتلاء به هپاتیت ویروسی نوع B ممکن است منجر به ایجاد افراد ناقل (Carriers) ویروس شود (۱). بسیاری از ناقلین پادگن (آنتی‌ژن) سطحی هپاتیت نوع B (HBsAg) سالم باقی میمانند ولی در عده‌ای از آنها بیماری بصورت مزمن درمیآید که سرانجام در بسیاری منجر به سیروز یا هپاتوم کبدی میشود (۲). با وجود اینکه علت چنین عوارض بعدی گوناگون بعد از ابتلاء به هپاتیت نوع B بخوبی روشن نشده است، معیذا اطلاعات زیادی در دسترس میباشد که نشان‌دهنده این است که در نقاطی از جهان که میزان HBsAg بالاست میزان سیروز و هپاتوم کبدی نیز زیاد است (۳، ۴، ۵، ۶، ۷). بر اساس این مطالعات، ویروس هپاتیت نوع B یا HBV بعنوان یکی از عوامل سببی برای این بیماریهای کبدی در نظر گرفته شده است. جستجو و یافتن شاخصهای ویروس هپاتیت نوع (HBV) نزد بیماران مبتلا به سیروز و هپاتوم میتواند بعنوان یک وسیله بسیار خوب برای تشخیص سابقه آلودگی باین ویروس در گذشته بکار برده شود.

* دانشکده پزشکی دانشگاه تهران
** سازمان ملی انتقال خون ایران

جدول شماره ۱

میزان شیوع HBsAg در بین خون دهندگان داوطلب و بیماران مبتلا به سیروز کبدی - سرطان کبد (H.C.C) و پلی‌آرتریت بر حسب جنس .

گروه	تعداد کل	مثبت HBsAg		زن		مرد		
		تعداد کل	درصد %	مثبت HBsAg		تعداد کل		
				تعداد کل	درصد %	تعداد کل	درصد %	
خون دهندگان داوطلب	۲۵۰/۱۰۰۰	۸۷۵۰	۳/۵	۷۸	۱/۶	۲۱۸۰۰۰	۸۱۱۰	۳/۶
بیماران مبتلا به سیروز کبدی	۱۳۴	۵۶	۴۲	۳	۹/۳	۱۰۲	۵۰	۴۹
بیماران مبتلا به سرطان کبد H. C. C	۲۹	۱۳	۴۵	۱	۳۳	۲۶	۱۲	۴۶
بیماران مبتلا به پلی‌آرتریت	۱۲۸	۸	۶/۲	۳	۴/۸	۴۵	۴	۸/۸

روش و مواد:

یکصدوسی و چهار بیمار سیروزی (۳۲ زن و ۱۰۲ مرد) که در بخش گوارش بیمارستان امام خمینی پذیرفته و تشخیص داده شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. نود درصد این بیماران تمام علائم سیروز کبدی با ازدیاد فشار ورید باب (Portal hypertension)، آسیت، بزرگی طحال و واریس مری را از خود نشان میدادند. ده درصد بقیه سیروز کبدی Clinical compensated بدون علائم فشاروریدی باب داشتند. از ۷۸٪ این بیماران نمونه برداری (بیوپسی) کبدی شد ولی در مورد بقیه به علت آسیت شدید و زمان پروترومبین طولانی بیوپسی کبدی تهیه نکردید. همچنین ۲۹ مورد هپاتوسلولار کارسینوما H.C.C. (۱۳ زن و ۱۶ مرد) که بیماری آنها با بیوپسی و علائم بالینی ثابت شده بود، در این مطالعات مورد بررسی قرار گرفتند. گروه‌های کنترل شامل گروه‌های زیر بودند.

الف: ۲۵۰۰۰۰ خون دهنده داوطلب که خون آنها از لحاظ HBsAg با روش RIA (Ausria II از کارخانه Abbott) مورد آزمایش قرار گرفتند.

ب: ۷۶ ناقل سالم HBsAg (۶۱ مرد و ۱۵ زن) که حداقل مدت شش ماه HBsAg آنها مثبت بود و هیچ نوع علامت بالینی یا آزمایشگاهی که دال بر ناراحتی و بدکار کردن کبد باشد موجود نبود، بعنوان ناقلین سالم HBsAg مورد استفاده قرار گرفتند.
پ: ۱۵۰ خون دهنده سالم که HBsAg آنها منفی بود بعنوان گروه کنترل سالم بررسی شدند.

ت: ۱۲۸ بیمار مبتلا به پلی‌آرتریت بعنوان کنترل بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. HBsAg در تمام بیماران و گروه‌های کنترل با روش RIA انجام شد.

پس‌آنتن ضد HBsAg (Anti-HBs) و پس‌آنتن ضد HBeAg (Anti-HBe) با روش‌های کارخانه Abbott (بترتیب Ausab و Corab) انجام گردید. تعیین پادکن‌های HLA بر اساس روش استاندارد دومرحله‌ای لئوسیتو توکسیسیته (Lymphocyte-toxicity) پیشنهاد شده توسط NIH برای تعیین پادکن‌های (آنتی‌ژن‌های) لوکوسهای ABC، انجام شد. در این روش از آنتی‌سرم‌های استاندارد شده NIH و آنتی‌سرم‌های بدست آمده در ایران استفاده شد.

جدول شماره ۳

میزان شیوع پادگن‌های لوکوس B از سیستم HLA در بین بیماران مبتلا به سیروز کبدی و افراد کنترل سالم (%):

نوع پادگن HLA	کل بیماران سیروزی HBsAg مثبت و منفی ۴۵ تن	بیماران سیروزی HBsAg (+) ۱۶ تن	بیماران سیروزی HBsAg (-) ۴۹ تن	افراد کنترل سالم ۱۵۰ تن	X ²	P
B5	۱۳ (۲۸/۸٪)	۳ (۱۸/۷٪)	۱۰ (۲۴/۴٪)	۴۱ (۲۷/۳٪)		
B7	۶ (۱۳/۳٪)	۱ (۶/۲٪)	۵ (۱۷/۲٪)	۱۳ (۸/۶٪)		
B8	۳ (۶/۶٪)	۱ (۶/۲٪)	۲ (۶/۸٪)	۱۰ (۶/۶٪)		
B12	۷ (۱۷/۷٪)	۶ (۳۷/۵٪)	۱ (۳/۴٪)	۱۳ (۸/۶٪)	۱۱	۰/۰۰۱
B13	۵ (۱۱/۱٪)	۰ (۰٪)	۵ (۱۷/۲٪)	۷ (۴/۶٪)	۷	۰/۰۰۱
B14	۳ (۶/۶٪)	۲ (۱۲/۵٪)	۱ (۳/۴٪)	۴ (۲/۶٪)		
B15	۱ (۲/۲٪)	۰ (۰٪)	۱ (۳/۴٪)	۶ (۴٪)		
B16	۳ (۶/۶٪)	۱ (۶/۲٪)	۲ (۶/۸٪)	۷ (۴/۶٪)		
B17	۱ (۲/۲٪)	۰ (۰٪)	۱ (۳/۴٪)	۱۳ (۸/۶٪)		
B18	۳ (۶/۶٪)	۲ (۱۲/۵٪)	۱ (۳/۴٪)	۱۶ (۱۹/۶٪)		
B21	۴ (۸/۸٪)	۲ (۱۲/۵٪)	۲ (۶/۸٪)	۹ (۶/۱٪)		
B22	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۱۰ (۶/۶٪)		
B27	۲ (۴/۴٪)	۰ (۰٪)	۲ (۶/۸٪)	۱۴ (۹/۳٪)		
B35	۷ (۱۵/۵٪)	۲ (۱۲/۵٪)	۵ (۱۷/۲٪)	۲۹ (۱۹/۳٪)		
B37	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۱ (۰/۶٪)		
B38	۲ (۴/۴٪)	۱ (۶/۲٪)	۱ (۳/۴٪)	۸ (۵/۳٪)		
B39	۰ (۰٪)	۱ (۶/۲٪)	۰ (۰٪)	۱ (۰/۵٪)		
B40	۲ (۴/۴٪)	۱ (۶/۲٪)	۱ (۳/۴٪)	۱۰ (۶/۶٪)		

X² و P شرح زیر محاسبه شده است :

- ۱- B¹² بین بیماران سیروزی HBsAg مثبت و کنترل سالم
 ۲- B¹³ بین بیماران سیروزی HBsAg منفی و کنترل سالم

نتایج :

در میان ۲۵۰۰۰ خون‌دهنده داوطلب که در طی ۲۸ ماه به‌سازمان ملی انتقال‌خون مراجعه کرده بودند، ۸۷۵۰ تن دارای HBsAg در خونشان بودند. بدین ترتیب ۳/۵٪ از این خون‌دهندگان داوطلب از لحاظ HBsAg مثبت بودند. همچنین ۲۸٪ از لحاظ Anti-HBs و ۳۷٪ Anti-HBc مثبت بودند. پنجاه و شش تن از ۱۳۴ بیمار سیروزی (۴۲٪) دارای HBsAg بودند. نسبت مرد به زن در نزد بیماران سیروزی که HBsAg مثبت بودند، ۷/۱ بود. ۳۴٪ بیماران سیروزی که از لحاظ HBsAg منفی

بودند، دارای Anti-HBs بودند. بنابراین در نزد این بیماران میزان تماس (Exposure rate) با ویروس HBV که مجموع میزان درصد HBsAg مثبت و Anti-HBs مثبت است برابر با ۷۶٪ می‌باشد. ۸۴٪ کل بیماران سیروزی دارای Anti-HBc درخونشان بودند. در بین بیماران H.C.C ۴۶٪ برای HBsAg و ۳۲٪ برای Anti-HBs مثبت بودند. بنابراین میزان تماس با ویروس HBV در بین این بیماران نیز ۷۸٪ می‌باشد که مشابه بیماران سیروزی است. ۷۲٪ کل بیماران H.C.C نیز دارای Anti-HBc بودند.

جدول شماره ۳

میزان شیوع پادگن‌های لوکوس B از سیستم HLA بین ناقلین HBsAg و کنترل سالم در جمعیت ایران (%)

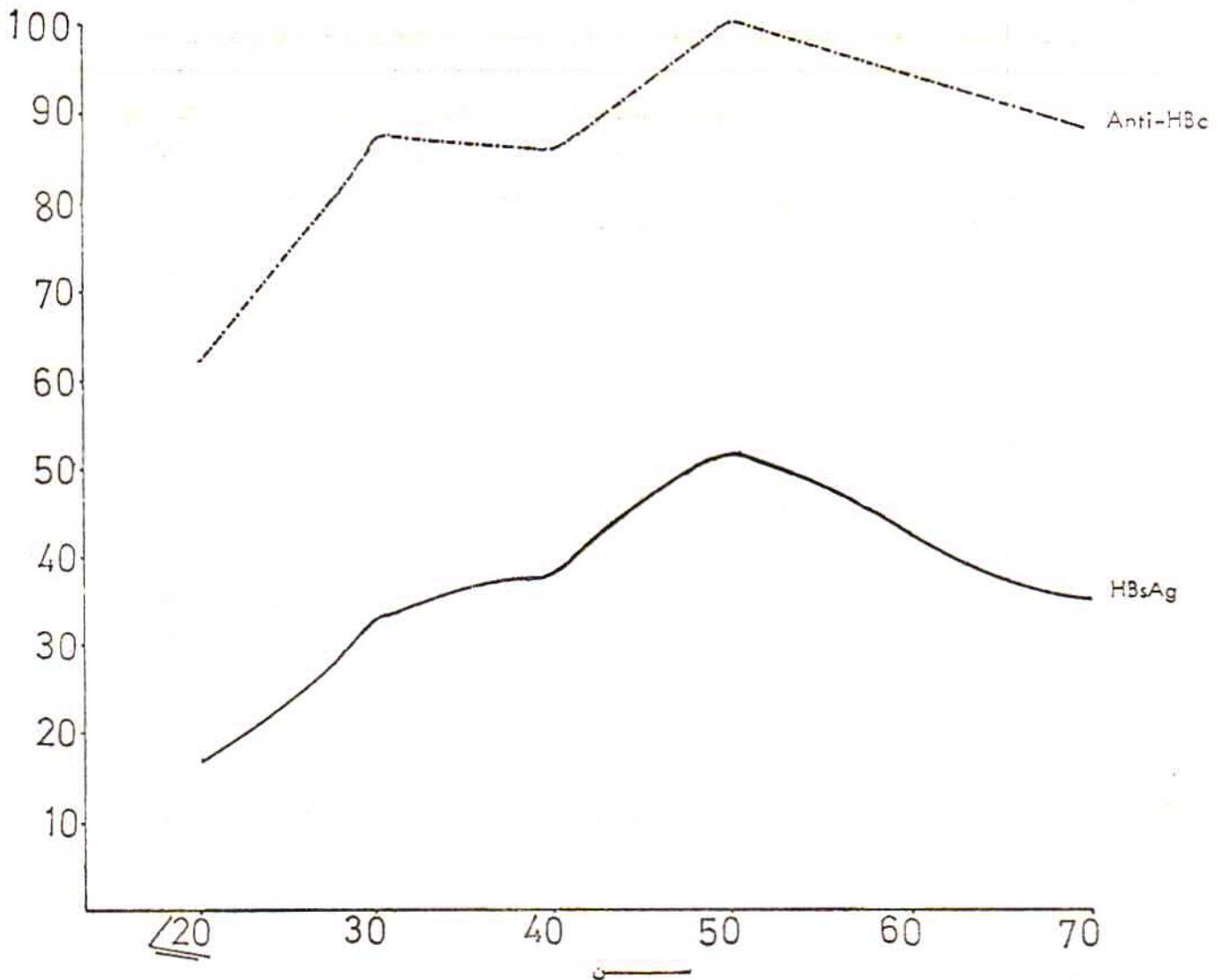
نوع پادگن HLA	ناقلین HBsAg تن ۷۶	افراد کنترل سالم تن ۱۵۰	X ²	P		
B5	۲۸ (۵۰٪)	۴۱ (۲۷/۳٪)	۱۱/۳	- / ۰۰۱		
B7	۶ (۷/۸٪)	۱۳ (۸/۶٪)				
B8	۴ (۵/۲٪)	۱۰ (۶/۶٪)				
B12	۱۰ (۱۳/۱٪)	۱۳ (۸/۶٪)				
B13	۸ (۱۰/۵٪)	۷ (۴/۶٪)				
B14	۳ (۳/۹٪)	۴ (۲/۴٪)				
B15	۴ (۵/۲٪)	۶ (۴٪)				
B16	۳ (۳/۹٪)	۷ (۴/۶٪)				
B17	۲ (۱۲/۶٪)	۱۳ (۸/۶٪)				
B18	۹ (۱۱/۸٪)	۱۶ (۱۰/۶٪)				
B21	۱۳ (۱۸/۴٪)	۹ (۶/۱٪)			۷/۴	- / ۰۰۱
B22	۱ (۱/۳٪)	۱۰ (۶/۶٪)				
B27	۶ (۷/۸٪)	۱۴ (۹/۳٪)				
B35	۱۴ (۱۸/۴٪)	۲۹ (۱۹/۳٪)				
B37	۰ (۰٪)	۱ (۰/۶٪)				
B38	۲ (۱/۳٪)	۸ (۵/۳٪)				
B39	۰ (۰٪)	۱ (۰/۵٪)				
B40	۵ (۶/۵٪)	۱۰ (۶/۶٪)				

این نتایج در جدول شماره ۱ و هیستوگرام شماره ۲ ذکر شده است. همچنین درصد شیوع (Positivity rate) HBsAg + و Anti-HBc در نزد بیماران سیروزی، بر حسب سن در منحنی شماره ۳ نشان داده شده است. نتایج بدست آمده از تعیین پادگن‌های لوکوس A از سیستم HLA نشان دادند که هیچ تغییر با ارزشی از لحاظ آماری بین ناقلین سالم، بیماران سیروزی و گروه‌های کنترل مشاهده نشد ولی تحقیقاتی که روی پادگن‌های لوکوس B انجام شد، نشان داد که HLA-B21 و HLA-B5 در بین ناقلین HBsAg بطور با ارزشی از لحاظ آماری افزایش یافته است (جدول شماره ۳). همچنین HLA-B12 در بین بیماران سیروزی

HBsAg مثبت بشدت بالا رفته است در حالیکه این پادگن (آنتی ژن) در نزد بیماران سیروزی HBsAg منفی بشدت کاهش یافته است. همچنین HLA B13 نزد بیماران سیروزی HBsAg مثبت بشدت افزایش یافته در حالیکه در بین بیماران HBsAg منفی کاهش زیادی دارد. هیچکدام از بیماران سیروزی HBsAg مثبت دارای HLA-B5 نبودند. در این جا باید متذکر شد که نسبت مرد به زن در نزد بیماران سیروزی HBsAg مثبت بطور فاحشی بالا بود. (۸۸٪ مرد، ۲۲٪ زن) در حالیکه این نسبت در بیماران سیروزی HBsAg منفی برابر با یک بود و تفاوتی از لحاظ جنس در این بیماران مشاهده نمی‌شد.

درجه مثبت بودن

منحنی ۱

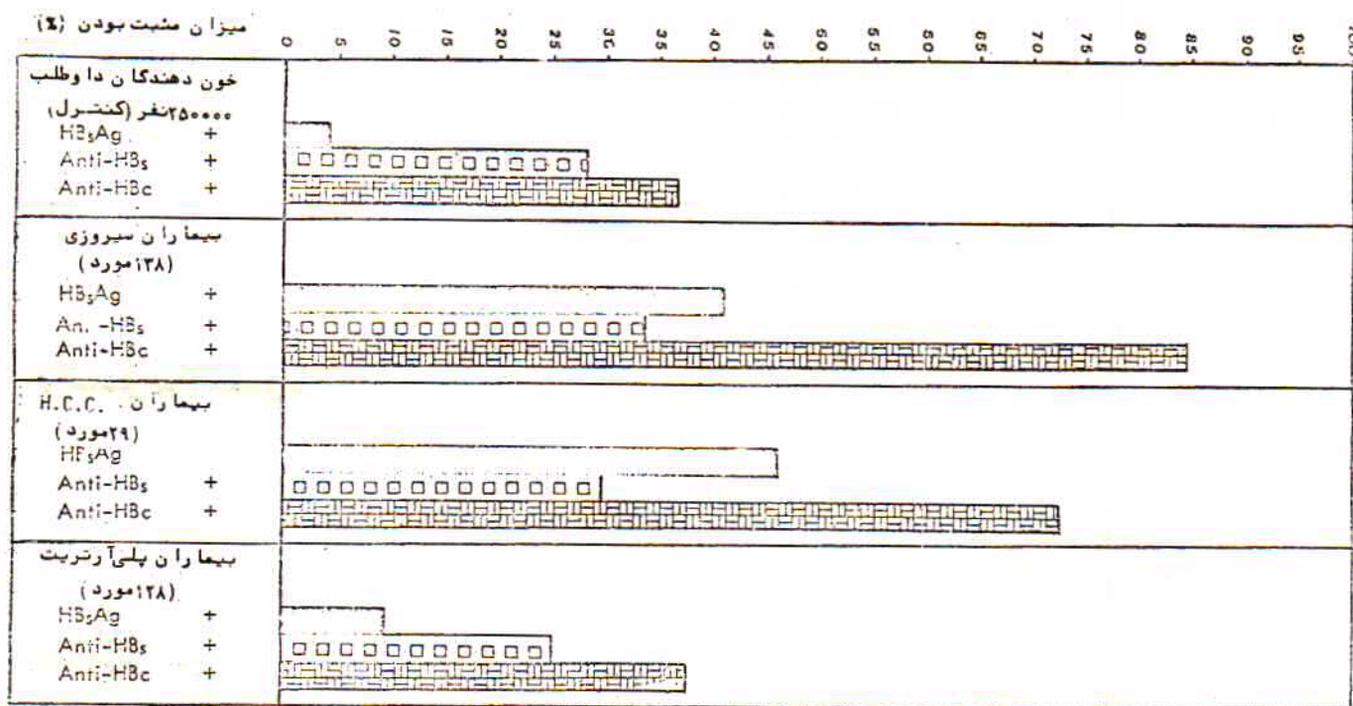


شیوع HBsAg و آنتی HBC (آنتی بادی ضد آنتی زن کر Core) در بین بیماران سیروزی بر اساس سن

بحث :

دیفیوژن) است که در این مطالعات بکار رفته است. وجود به ویروس HBV در زمانهای گذشته و حال بیمار بوده است. چون ۸۴٪ بیماران سیروزی و ۷۴٪ بیماران مبتلا به H.C.C در ایران از لحاظ Anti-HBc مثبت بوده اند. بنابراین میتوان باین نتیجه رسید که بسیاری از این بیماران در گذشته مبتلا به هپاتیت نوع B بصورت خفیف یا شدید بوده اند. همچنین چون ۱۰۰٪ ناقلین سالم HBsAG و ۴۰٪ خون دهندگان داوطلب سالم دارای Anti-HBc بودند لذا حضور این پادتن در خون دلیل بر تکثیر و تولید HBsAg در هپاتوسیت این بیماران است حتی اگر میزان HBsAg در خون آنها باروش RIA قابل تشخیص نباشد. بنابراین

با وجود اینکه اطلاعات زیادی در مورد بیوشیمی و ساختمان و شاخصهای ویروسی HBV در دسترس است، معهذنا نقش این ویروس در ایجاد بیماریهای مزمن کبدی مانند سیروز و H.C.C هنوز مشخص نشده است. بر اساس مطالعات ما در ایران میزان آلودگی به ویروس HBV بین بیماران سیروزی ۷۸٪ و بین بیماران H.C.C ۷۵٪ میباشد. مشابه چنین نتایجی از دیگر نقاط جهان نیز گزارش شده است (۷۶). ولی در منطقه خاورمیانه و کشورهای مجاور ایران میزان شیوع HBsAg کمتر از آنچه ما نزد بیماران مبتلا به سیروز و هپاتوم دیده ایم گزارش شده است. این مسئله شاید بعلت روش غیر حساس برای تشخیص HBsAg (الکتروفورزیازل



مقایسه انتشار درصد مثبت بودن آزمایشات HBsAg, anti-HBs, anti-HBc در بین خون دهندگان دا وطلب

بیماران مبتلابه سیروز کبدی، هپاتوسلولار کارسینوما و پلی‌آرتریت در ایران.

باید از عده بیشتر بیماران سیروزی و H.C.C و افرادی که مبتلا به HBV میشوند و سالها از لحاظ بیماریهای کبدی تعقیب میکردند در این مطالعات استفاده شود تا این مسئله بطور دقیق‌تری روشن گردد. در خاتمه میتوان نتیجه گرفت که HBV نقش بسیار مهمی در تولید بیماریهای سیروز و هپاتیت در نزد ایرانیان بعهده دارد و از میان عوامل زیادی که در تعیین سرانجام عفونت با HBV مؤثرند احتمالاً عامل وراثتی (ژنتیکی) تعیین کننده حالت ناقل مزمن بودن HBsAg یا پیشرفت بسمت ناراحتیهای مزمن کبدی دخالت دارد. تحقیقات بیشتر در این مورد نکات مهم دیگری در همه گیری بیماری هپاتیت و عواقب آن در سراسر جهان روشن خواهد کرد.

تداوم سنز و تولید شاخصهای HBV در کبد و حضور آنها در خون بیماران سیروزی و H.C.C دلیل خوبی برای دخالت عفونت با HBV در تولید بیماریهای مزمن کبدی در بین ایرانیان است. دلیل دیگری که میتواند برای توضیح و توجیه بالا بودن میزان شیوع HBsAg در نزد ایرانیان باشد احتمالاً بالا بودن شیوع HLA-B5 و ارتباط نزدیک این پادگن با ناقل مزمن بودن HBsAg میباشد. در عین حال شیوع بسیار کم HLA-B5 بین بیماران سیروزی HBsAg مثبت نکته جالب توجه است لذا احتمال دارد کسانی که HLA-B5 دارند بعد از تماس با HBV بصورت ناقل سالم آن در آیند. در حالیکه کسانی که این پادگن (آنتیژن) را ندارند بیشتر مبتلا به بیماریهای مزمن کبدی میشوند. معهداً در این مورد

REFERENCES :

- 1- Grety, R.J., Hoofnagle, J.H., Markenson, J.A., et al: Exposure to hepatitis B virus and development of HBsAg carrier state in children, *J. Pediat.* 84: 3661. 1974
- 2- Nielsen, J. O., Reinicke, V., Dietrichson, E.: Immunological studies of Australian antigen carrier with and without liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* 15: 9-1973.
- 3- Ochochi, K., and Murakami, S.: Observation on Australian antigen in Japanese. *Vox Sang.* 15:374. 1968.
- 4- Singleton, J. W., Fitch, R. A., Merrill, D. A., et al. Liver disease in Australian antigen positive blood donors. *Lancet.* 2, 785. 1971.
- 5- Woolf, I. L., Boyes, B. E., Jones, D.M., et al.: Asymptomatic liver disease in hepatitis B antigen Carriers. *J. Clin. Pathol.* 27: 348. 1974.
- 6- Faber, V. Christoffersen, P., Nielsen, P.E., et al.: Au. Antigen in liver cirrhosis: *Lancet.* 2:825.1970.
- 7- Prince, A. M.: Prevalence of serum hepatitis related antigen (SH) in different geographical regions. *An. J. Trop. Med. Hgg.* 19: 872. 1970.
- 8- Reed, W. D., Eddystone, ALWF., Stern, R. B. et al.: Detection of hepatitis B antigen by RIA in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Great Britain *Lancet* 2: 690-693, 1973.
- 9- Hoofnagle, J.F., Gerety, R. J., Ni. L. Y. et al : Antibody to hepatitis core antigen. A sensitive indicator of HBV replication *N. Engl. J. Med.* 290: 1336-1340. 1974.