

عوامل بیولوژیک سرطان‌زا

دکتر ابوالحسن ندیم، دکتر مهدی نورایی، دکتر محمدعلی محقق

از ویژگی‌های عمده بیماری سرطان، قابلیت پیشگیری طیف وسیعی از موارد است. سؤال اصلی در اقدامات کنترل سرطان، شناخت مصادیق و چگونگی پیشگیری مؤثر در مواردی است که براساس شواهد علمی، قابلیت پیشگیری وجود دارد. گزارش حاضر به گروهی از عوامل سرطانزای قابل پیشگیری اختصاص یافته است. پیشگیری از سرطان مترادف با ریشه کنی بیماری‌های عفونی واگیردار، نظیر آبله نیست. ترجمان پیشگیری در سرطان‌های مرتبط با عوامل بیولوژیک این است که بروز آن در گروه‌های سنی خاص (در معرض ابتلا) با اقدامات مبتنی بر شواهد، کاهش یابد و سن ابتلا تأخیر و تعداد و نسبت افرادی که تا پایان عمرشان موردی از سرطان در آنها یافت نمی‌شود، افزایش یابد (۱). در نظام بهداشت، مفهوم پیشگیری، شناسایی و استقرار و تداوم اقداماتی است که با مهار و بطور ایده آل ریشه کنی عوامل خارجی و زیست محیطی سرطان‌زا، افراد و جامعه را در مقابل تهدید سرطان محافظت می‌کند.^۱ مثال عینی مرتبط به این فصل ادغام برنامه ایمنی‌سازی گروه‌های سنی خاص زنان بر علیه ویروس پاپیلومای انسانی مسبب سرطان دهانه رحم، در نظام بهداشت ملی است که موجب کاهش بروز و مرگ به‌علت این سرطان می‌شود (۲).

تعریف و اهمیت بهداشتی

عوامل بیولوژیک، بطور عمده میکروارگانیسم‌ها، بعنوان عوامل اصلی بحث در اپیدمیولوژی بیماری‌های عفونی مورد توجه قرار دارند. طیف متنوعی از بیماری‌های حاد و گهگاه مزمن عفونی بدن‌بال جایگزینی عوامل زیست شناختی در بدن میزبان ظاهر می‌شوند. در کنترل این بیماری‌ها، سالهاست که سرطان‌های مرتبط با این عوامل نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند. فرضیه وجود رابطه بین سرطان و عوامل زیست شناختی، به حدود ۸۰ سال قبل با مطرح شدن نقش عفونت شیستوزوما در سرطان مثانه باز می‌گردد. اما آنچه در این راه جهش بسیار بزرگی به حساب می‌آید، شناخت نقش ویروس‌ها در ایجاد سرطان می‌باشد. اولین شواهد حاکی از نقش ویروسها در ایجاد سرطان، با شناخت تومورهای حیوانی که منشاء ویروسی دارند، یافت شد. تا دهه ۱۹۷۰ عمده این شواهد متکی بر شرایط ساختگی آزمایشگاهی بود، اما از این دهه بررسی‌های اپیدمیولوژی اثر ویروس‌های وحشی در رخداد تومورها را بررسی نمودند. به هر حال دسته‌های متنوعی از عوامل بیولوژیک، شامل ویروسها، انگل‌ها، و به احتمالی باکتری‌ها و قارچ‌ها، در ایجاد سرطان انسانی مؤثر شناخته شده‌اند.

^۱ Primordial prevention

طبقه بندی عوامل بیولوژیک سرطانزا

آژانس بین المللی تحقیقات سرطان (IARC)^۱ در مونوگرافی، بطور مبسوط عوامل بیولوژیک مرتبط با سرطانزایی در انسان را گردآوری و منتشر نموده است (۳). مطالب زیر از این مونوگراف تخلیص شده است. سرطانزایی، مجموعه‌ای از فرایندهای پیچیده است و در طول زمان رخ می‌دهد. انتساب سرطانزایی به یک عامل خاص بسته به میزان و اعتبار شواهدی است که در مطالعات اپیدمیولوژی مطالعات تجربی و سایر داده‌های معتبر موجود است. عوامل بیولوژیکی بر اساس ارتباط با خطر سرطان‌زایی، به چهار گروه زیر تقسیم می‌شوند:

گروه ۱- عوامل بیولوژیکی که برای انسان سرطانزا هستند: در این گروه عواملی قرار دارند که برای سرطانزایی آنها در انسان شواهد کافی موجود است. بطور استثنا ممکن است عاملی در این گروه قرار گیرد که شواهد کافی سرطانزایی آن در انسان، وجود نداشته باشد، اما دلایل قوی سرطانزایی آن عامل در حیوانات تجربی موجود باشد.

گروه ۲- عوامل بیولوژیکی که به احتمال زیاد برای انسان سرطانزا هستند: براساس شواهد، طیفی از عوامل سرطانزای بیولوژیک در این گروه قرار می‌گیرند. از یک سو عواملی که شواهد سرطانزایی آنها برای انسان، تقریباً کافی است و از سوی دیگر عواملی که داده‌های مرتبط با سرطانزایی انسانی در مورد آنها موجود نیست، اما برای حیوانات آزمایشگاهی سرطانزا هستند. این عوامل به دو زیرگروه تقسیم بندی می‌شوند:

2A- احتمالاً^۲ برای انسان سرطانزا هستند: در مورد این عوامل شواهد محدودی از سرطانزایی برای انسان و شواهد کافی سرطانزایی برای حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد.

2B- شاید^۳ برای انسان سرطانزا باشند: در مورد این عوامل شواهد محدودی از سرطانزایی برای انسان و شواهد ناکافی سرطانزایی برای حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد. قرار گرفتن یک عامل در این گروه ممکن است منحصراً بر پایه اطلاعات قوی در مورد مکانیسم سرطانزایی و سایر داده‌های معتبر باشد.

گروه ۳- عوامل بیولوژیکی که قابل طبقه بندی بعنوان عوامل سرطانزای انسانی نیستند: این گروه اغلب در مورد عواملی بکار برده می‌شود که شواهد سرطانزایی انسانی برای آنها ناکافی و در مورد حیوانات آزمایشگاهی نیز ناکافی و یا محدود باشد. به‌طور استثنا عواملی که شواهد سرطانزایی انسانی برای آنها ناکافی است ولی برای حیوانات آزمایشگاهی کافی است ممکن است در این گروه قرار گیرند، مشروط بر آنکه به استناد شواهد قوی مکانیسم سرطانزایی در حیوانات آزمایشگاهی در مورد انسان کارآمد نباشند. عوامل متفرقه نیز در این گروه قرار می‌گیرند. عوامل این گروه بطور کامل برای انسان ایمن نیستند و مطالعات بیشتری در مورد آنها لازم است، بویژه چنانچه مواجهه^۴ با آنها گسترده باشد.

گروه ۴- عوامل بیولوژیکی که احتمالاً برای انسان سرطانزا نیستند: طبق مطالعات، عواملی در این گروه قرار می‌گیرند که شواهدی دال بر سرطانزا بودن آنها برای انسان و حیوانات آزمایشگاهی موجود نیست.

¹ International Agency for Research on Cancer

² Probably

³ Possibly

⁴ Exposure

روشهای ایجاد سرطان توسط عوامل بیولوژیک

در یک دیدگاه قدیمی، آلودگی به عامل عفونی در سلول و بافت موجب افزایش مرگ سلولی، التهاب و تشدید تقسیم سلولی می‌شود. این روند، احتمال رخداد جهش‌های ژنتیکی و ایجاد سرطان در سلول را می‌افزاید. ممکن است در حال حاضر این نگرش قدیمی در پاره‌ای از سرطانها هنوز پابرجا باشد، اما در بسیاری موارد علل دیگری به عنوان ساز و کار اصلی سرطانی مطرح شده‌اند (۴). ایجاد سرطان به دو مکانیسم احتیاج دارد:

۱. تغییر محتوای ژنی سلول هدف (مرحله آغاز^۱)، که بطور عمده با ورود ژن ویروس‌ها به DNA سلولی، صورت می‌گیرد.

۲. مواجهه مزمن که باعث تکثیر سلولی شود (مرحله تحریک^۲)، که بیشتر بدنبال واکنش بافتی صورت می‌گیرد. بعضی ویروسها مثل هیپاتیت B هر دو روش را در ایجاد سرطان بکار می‌گیرند. یک نوع شیوه دیگر سرطانی‌زایی نیز وجود دارد. در این شیوه که مثال واضح آن ایدز (AIDS)^۳ است، عامل اصلی ابتلا، ضعف سیستم ایمنی و ایجاد فرصت برای رخداد تومورهای مختلف می‌باشد. شیوه‌های دیگری نیز برای سرطانی‌زایی عوامل بیولوژیک مطرح است که در ادامه بررسی خواهد شد.

اصلی‌ترین مشخصه عوامل بیولوژیک سرطانزا نسبت به سایر مواد سرطانزا این است که این عوامل حیاتی، به میزبان‌های خاصی تمایل دارند و در آن میزبان‌های خاص یا سلولهای خاصی را مورد هدف قرار می‌دهند. در مورد ویروسها حتی سلولهای خاص در شرایط تمایز ویژه، مورد هدف قرار می‌گیرند. بهمین دلیل سرطانهای مرتبط با عفونتهای ویروسی اغلب سرطانهای بسیار ویژه‌ای هستند، مثلهایی از این ارتباط تنگاتنگ، رابطه ویروس T-cell لنفوئروپیک (HTLV-1^۴) با لنفوم/ لوسمی T-cell بزرگسالان^۵ و رابطه ویروس اپشتین بار (EBV^۶) با سرطان نازوفارنکس است.

در مورد باکتریهای سرطانزا نیز چنین تمایلی موجود است، نظیر رابطه هلیکوباکتر پیلوری با کارسینوم غیر کاردیایی معده^۷. در مورد انگلهای سرطانزا، بالعکس فقط تمایل اختصاصی به عضو^۸ موجود است، نظیر رابطه^۹ flukes با کلانژیوکارسینوم کبد و سرطان مثانه.

چهار ویروس زیر مستقیماً سرطانی‌زایی ایجاد می‌کنند:

۱- انواع مختلفی از خانواده ویروس پاپیلوما^{۱۰}

¹ Initiation

² Promotion

³ Acquired Immunodeficiency Syndrome

⁴ The human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)

⁵ Adult T-cell leukemia/lymphoma

⁶ Epstein-bar Virus (EBV)

⁷ Non-cardia gastric carcinoma

⁸ Organ-specific tropism

⁹ Schistosoma haematobium

¹⁰ papillomavirus family

۲- HTLV-1

و دو هرپس ویروس شامل

۳- EBV

۴- (KSHV) Kaposi sarcoma- associated herpes virus

کارسینوم‌های غیرمستقیم، با ایجاد عفونت مزمن و متعاقب آن التهاب مزمن، موجب ترشح کموکین‌ها، سیتوکین‌ها و پروستاگلاندین‌ها توسط سلولهای آلوده یا التهابی می‌شوند. این مواد بنوبه خود موجب تولیدگونه‌های فعال اکسیژن^۱ می‌شوند که واجد آثار مستقیم موتاژن تا آثار بی‌نظمی در سیستم دفاعی و القای آنژیوژنز (رگ‌زایی) هستند. آنژیوژنز برای نئوواسکولاریزاسیون تومور و حیات تومور ضروری است. شش عامل عفونی با ایجاد التهاب مزمن، موجب سرطانزایی می‌شوند:

- ✓ ویروس هپاتیت B
- ✓ ویروس هپاتیت C
- ✓ هلیکوباکتر پیلوری
- ✓ شستوزوما هماتوبیوم^۲
- ✓ *Opistorchis viverrini*
- ✓ *Clonorchis sinensis*

گروه دیگر از عوامل بیولوژیک عفونت‌زا، با مهار سیستم ایمنی، بطور غیرمستقیم سرطانزایی ایجاد می‌کنند. در رأس این گروه ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1) قرار دارد که موجب سرطان‌های مختلفی در انسان می‌شود. بطور شاخص، اکثر سرطان‌های مرتبط با HIV-1، علل شناخته شده عفونی دیگری دارند و عفونت HIV-1، بروز آنها را بوضوح افزایش می‌دهد. در بین این سرطان‌ها، بروز موارد مرتبط با هرپس ویروس‌های EBV و KSHV، به طور قوی بعلت تضعیف سیستم ایمنی (بعلت HIV-1) افزایش می‌یابند (۵). به جزئیات بیشتری از مکانیسم‌های سرطانزایی اختصاصی عوامل بیولوژیک در بخش‌های آتی اشاره خواهد داشت.

اپیدمیولوژی سرطان‌های مرتبط با عوامل بیولوژیک در جهان

قبل از ورود به این بحث ذکر نکات زیر لازم بنظر می‌رسد:

- درصد کمی از افراد آلوده به ویروس‌های سرطان‌زای انسانی، دچار سرطان می‌شوند.
- فاصله زمانی نسبتاً زیادی بین آلودگی با ویروس و رخداد سرطان وجود دارد.

¹ Reactive oxygen species

² *Schistosoma Haematobium*

- توزیع این سرطانها برحسب سن، نسبت به سایر سرطانها متفاوت و در بیشتر موارد حداکثر رخداد در سنین قبل از میانسالی است.
- به همین دلیل بار مالی و سال‌های از دست رفته عمر ناشی از این سرطانها بیشتر از سایر سرطانها است.
- شواهد نشان می‌دهد که عوامل ویروسی در مرگ ناشی از سرطانها، در کشورهای در حال پیشرفت، نقش مهمتری ایفا می‌نمایند. بهمین دلیل اقدامات پیشگیری از عفونت با این ویروسها، در این کشورها آثار چشمگیر بهداشتی بدنبال خواهد داشت.

ویروس‌های سرطانی انسانی

مهمترین عوامل ویروسی و سرطانی‌های مرتبط در جدول ۱ نمایش داده شده است.

ویروس اپشتاین-بار (EBV)

با وجود اینکه تمام اعضای خانواده هرپس ویروسها می‌توانند بالقوه سرطانی‌ها باشند، تنها سرطانی‌های ویروس اپشتاین-بار به اثبات رسیده است (۳-۴). آلودگی به این ویروس در همه جای دنیا وجود دارد. انتقال عفونت بطور عمده از طریق تماس بزاقی مثل جویدن غذای کودک و بوسیدن رخ می‌دهد. رابطه جنسی و انتقال خون، از راههای دیگر انتقال ویروس می‌باشند. شواهد کافی در مورد سرطانی‌های ویروس اپشتاین-بار در انسان وجود دارد. این ویروس موجب ابتلا به سرطان‌های ذیل می‌شود (۶):

- ✓ لنفوم بورکیت
- ✓ Immunosuppression-related non- Hodgkin lymphoma
- ✓ Extranodal NK/T-cell lymphoma (nasal type), Hodgkin lymphoma
- ✓ Cancer of the nasopharynx
- ✓ lymphoepithelioma-like carcinoma

لنفوم بورکیت

نوعی لنفوم است که بطور بومی (آندمیک) در کودکان مناطق آفریقای مرکزی و گینه نو رخ می‌دهد. در این مناطق نه تنها درصد زیادی از کودکان با ویروس اپشتاین-بار آلوده هستند، بلکه عفونت مکرر مالاریای فالسیپاروم شایع می‌باشد. بنظر می‌رسد تداخل این دو عامل باعث رخداد این لنفوم می‌گردد. احتمال می‌رود که در سایر مناطق که این بیماری تک‌گیر است، عوامل دیگری در ایجاد آن مؤثر باشد.

جدول ۱- بدخیمی های اصلی انسانی مرتبط با ویروسها

ردیف	نوع بدخیمی	ویروس مرتبط
۱	لوسمی سلولهای T بزرگسالان	ویروس سلول T انسانی نوع یک (HTLV-1)
۲	سرطان سلولهای کبدی (هیاتوم- هیاتوبلاستوم)	ویروس هپاتیت B (HBV)
۳	سرطان سلولهای کبدی (هیاتوم - هیاتوبلاستوم)	ویروس هپاتیت C (HCV)
۴	لنفوم بورکیت (Burkit's Lymphoma)	ویروس اپشتاین- بار (EBV)
۵	سرطان نازوفارنکس	ویروس اپشتاین- بار (EBV)
۶	بیماری هوچکین (Hudjkin,s Disease)	ویروس اپشتاین- بار (EBV)
۷	سرطان دهانه رحم (Cancer of Cervix)	ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)
۸	سارکوم کاپوسی (Kaposi sarcoma)	ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1)
۹	لنفوم غیر هوچکینی (Non-Hudjkin's lymphoma)	ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1)
۱۰	سرطان مقعد و رکتوم (Ano-rectal Cancer)	ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1)

سرطان حفره دهان و حلق

این بیماری در جنوب شرقی آسیا، بومی (آندمیک) می باشد. در این مناطق احتمال منشاء عفونی داشتن سرطانهای حفره دهان و حلق، بالا می باشد. خطر بروز بیماری بین سنین ۲۰ تا ۵۰ سالگی بالا می رود و سپس کاهش می یابد. در سایر مناطق دنیا عوامل خطر دیگری مانند توتون، الکل، حساسیت ژنتیک، مصرف مواد غذایی دودی و نمک سود شده و دندانهای مصنوعی نقش اصلی را در ایجاد بیماری دارند و خطر بروز بیماری با سن افزایش می یابد، تا اینکه در دهه هفتم به حداکثر می رسد. در مورد ارتباط ویروس اپشتاین- بار با سرطانزایی در معده، شواهد اپیدمیولوژیک کافی موجود نیست.

بیماری هوچکین

شباهت های اپیدمیولوژیک بین منونوکلئوز عفونی و بیماری هوچکین در جوانان و بزرگسالان وجود دارد. هر دو بیماری در طبقه های بالای اجتماعی و خانواده های کوچک بیشتر دیده می شود. در ضمن پژوهش ها نشان می دهند، خطر نسبی ابتلا به هوچکین در افرادی که سابقه ابتلا به منونوکلئوز عفونی داشته اند تا ۳ برابر بیشتر است. شواهد

دیگری نیز بنفع ارتباط این دو بیماری با هم وجود دارند. بنظر می‌رسد، آلودگی به ویروس اپشتاین-بار در انواع پیشرفته بیماری هوچکین و مبتلایان جوان بیشتر است. در واقع در جوامع غنی، حداکثر بروز بیماری در دهه دوم عمر است، ولی در جوامع فقیر حداکثر بروز بیماری در دو انتهای عمر، یکی در سنین کودکی و دیگری در سنین بالا، دیده می‌شود. قله‌های بیماری که در سنین پائین رخ می‌دهند، متناسب به ویروس اپشتاین-بار و قله‌ای از بیماری که در سنین کهنسالی است، به مواجهه‌های دیگر، مثل مواجهه‌های شیمیایی و شغلی متناسب دانسته شده‌اند. عفونت اولیه اپشتاین-بار، موجب یک پاسخ ایمنی قوی می‌شود که عفونت را تحت کنترل قرار می‌دهد و سلولهای آلوده جدید توسط واکنش تأخیری آنتی بادی اختصاصی سلولهای T^۱، حذف می‌شوند. ویروس تنها در شرایطی در میزبان ادامه حیات خواهد داد که رده خاصی از سلولهای B^۲ را که در آنها ظرفیت مقابله با ویروسها بیان نشده است، آلوده ساخته باشند و به این ترتیب از سیستم ایمنی در امان مانده باشند (۷-۸).

ویروس سلول T انسانی نوع یک (HTLV-1)

از اولین ویروسهایی که سرطانزایی آنها در انسان مشخص شد، این ویروس است که از خانواده رتروویروسها می‌باشد. مناطق مختلف دنیا از نظر میزان شیوع آلودگی به این ویروس به سه دسته تقسیم می‌شوند (جدول ۲).

جدول ۲- الگوی سرواپیدمیولوژی HTLV-1 در گروههای جمعیتی (بالای ۴۰ سال)

منطقه جغرافیایی	میزان شیوع	ردیف
ژاپن پاسیفیک جنوبی آمریکای جنوبی (برزیل)	بشدت بومی (≥ ۱۵٪)	۱
حوزه کارائیب آفریقای غربی	متوسط (۵ تا ۱۴ درصد)	۲
آمریکا فیلیپین	پائین (۱ تا کمتر از ۵٪)	۳

بیشترین میزان شیوع عفونت از ژاپن گزارش شده است. در مناطق بومی (آندمیک) میزان عفونت در کودکان پائین و ثابت است، که نشانگر عفونت دوره پیش از تولد می‌باشد. در مردان، با افزایش سن تا ۵۰ سالگی، میزان عفونت افزایش می‌یابد و سپس بتدریج ثابت می‌شود. اما در زنان، با افزایش سن، همچنان میزان عفونت افزایش می‌یابد. احتمال می‌رود که مهمترین راه انتقال در بزرگسالان، روابط جنسی و در درجه کمتر، انتقال خون باشد. سرطان

¹ The latent-antigen-specific T-cell response

² The resting memory B cells

مرتبط با این ویروس، لنفوم / لوسمی سلول T بزرگسالان، می باشد که در آن سلولهای T کمک کننده^۱ دچار تغییرات سرطانی می شوند. این بیماری برای اولین بار در ژاپن گزارش شد. میزان بروز بیماری در زن و مرد، در دهه ۶۰ عمر به حداکثر می رسد. عوامل دیگر مرتبط با این بیماری، سن پائین عفونت با HTLV-1، سوء تغذیه، حساسیت ژنتیک و نقص ایمنی می باشد. با وجود ارتباط بالای بیماری با عفونت فیلاریوز منتشر، نمی توان فیلاریوز را مسبب بیماری دانست. در این بیماری نکته مهم این است که، احتمال رخداد بیماری در حاملان HTLV-1، از ۲ تا ۵ درصد می باشد (۴). اما در افرادی که در دوره پیش از تولد، به این ویروس آلوده شده اند، این احتمال بسیار بالاتر است. بنابراین مطالعاتی در حال انجام است، که نقش عدم شیردهی در مادران آلوده، در کاهش آلودگی کودکان مشخص شود.

HTLV1 مشخصات اپیدمیولوژیکی خاصی دارد. مناطق بومی مناطق موجود نیست (۹). در این مناطق آندمیک، بروز براساس نتایج آزمایشات سرمی^۲، ۱-۲٪ است و ممکن است در بالغین بالای ۵۰ سال به ۴۰-۲۰٪ برسد. در اروپا، تنها کشوری که منطقه آندمیک HTLV-1 محسوب می شود، رومانی است. علل این تفاوت های جغرافیایی و سایر تفاوت های نژادی شناخته نشده است. در مناطق آندمیک، علیرغم محیط های متفاوت از نظر اجتماعی-اقتصادی و فرهنگی، میزان بروز براساس نتایج آزمایشات سرمی، با افزایش سن بتدریج بیشتر می شود، بویژه در زنان. این افزایش تدریجی بروز بر حسب سن، به اثر کوهورت^۳، نسبت داده می شود و در ژاپن بخوبی نشان داده شده است. همچنین محتمل است، افزایش بروز در زنان مسن، بعلت تجمع مواجهات جنسی^۴ در طول عمر باشد (۱۰). بطور خلاصه ۳ الگوی انتقال ویروس HTLV-1 موجود است (۱۱):

- انتقال از مادر به فرزند (مشروط بر شیردهی بیشتر از ۶ ماه). ۲۵-۱۰ درصد شیرخوارانی که مادرشان به HTLV-1 آلوده هستند، آلوده خواهند شد. عوامل خطر اصلی این انتقال، بالا بودن میزان HTLV V-1 proviral در شیر و تیتراژ بالای آنتی بادی در سرم مادر و نیز طول دوره شیردهی است (۱۲).
- انتقال از طریق تماس جنسی که سرایت عمدتاً از مرد به زن رخ می دهد و بنظر می رسد موجب روند افزایشی بروز بر حسب نتایج آزمایشات سرمی در زنان بموازات افزایش سن می شود (۱۳).
- انتقال از طریق فرآورده های خونی آلوده، حاوی لنفوسیت های آلوده به HTLV-1، که مسبب ابتلای اکتسابی ۶۰-۱۵٪ گیرندگان خون در مناطق آندمیک می شود (۱۴). HTLV-1 در معتادان تزریقی نیز یافت می شود، اما کمتر از HTLV-2 (۱۵)، و همچنین در جریان پیوند اعضا نیز منتقل شده است (۱۶).

ویروس هپاتیت B (HBV)

¹ T-helper cells

² Seroprevalence

³ Cohort effect

⁴ Sexual exposures

این ویروس به طور عمده سلول‌های کبدی را آلوده می‌سازد. پرخطرترین مناطق دنیا از نظر آلودگی به این ویروس، آفریقای گرمسیری و آسیای جنوب شرقی و چین (با شیوع آنتی ژن هپاتیت B^۱ (HBeAg) مثبت بیشتر از ۱۵٪) می‌باشند. در این نقاط بیشترین آلودگی در دوره قبل از تولد رخ می‌دهد که بدون علامت است. سایر روش‌های انتقال ویروس شامل انتقال خون، سرنگ مشترک (معتادان تزریقی) و تماس جنسی است. سرطان مرتبط با این عفونت، سرطان اولیه کبد می‌باشد. ۸۰٪ سرطان‌های اولیه کبد به این ویروس منتسب است (۴) و به همین دلیل بعد از سیگار، مهم‌ترین کارسینوژن به حساب می‌آید. هرچه آلودگی به ویروس در سنین پایین‌تر باشد احتمال رخداد سرطان کبد بالاتر می‌رود. بیشترین میزان بروز این سرطان در جنوب شرقی آسیا به‌خصوص چین می‌باشد. نسبت جنسی (مرد به زن)، از ۴ به ۱ تا ۹ به ۱ (در مناطق پرخطر)، متغیر است.

در یک مطالعه مروری سیستماتیک، طی دوره ۲۷ ساله (۱۹۸۰-۲۰۰۷) و با مدل سازی^۲، شیوع HBV در مناطق مختلف دنیا برای دوره ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۵ تخمین زده شد (۱۷). بر اساس یافته‌های این مطالعه در اکثر مناطق دنیا شیوع عفونت مزمن HBV کاهش یافته است. این پدیده به‌طور عمده بعثت واکسیناسیون گسترده در مناطق فوق بوده است. این کاهش شیوع در مناطق مرکزی جنوب صحرائی آفریقا، مناطق گرمسیری آمریکای لاتین، جنوب شرقی آسیا و اروپای مرکزی بارزتر بود. علیرغم کاهش شیوع، رقم قطعی تعداد افراد HBsAg مثبت از ۲۲۳ میلیون در ۱۹۹۰ به ۲۴۰ میلیون در سال ۲۰۰۵ افزایش یافت. شیوع سنی^۳ در مناطق مختلف جغرافیایی، متفاوت است. بالاترین شیوع بومی در منطقه صحرائی جنوبی آفریقا، مشهود است و شیوع زیر ۲٪ در مناطقی نظیر آمریکای لاتین مرکزی و گرمسیری، اروپای غربی و آمریکای شمالی مشاهده می‌شود. الگوی شیوع در آسیا متفاوت است. از شیوع کمتر از متوسط در جنوب آسیا تا شیوع ۸/۶٪ در شرق آسیا. بارزترین کاهش شیوع در کودکان جنوب شرقی آسیا مشاهده می‌شود. در یک مطالعه مروری سیستماتیک بر روی داده‌های منتشر شده بین سالهای ۱۹۶۵ تا ۲۰۱۳، از ۶۱ کشور، شیوع برحسب نتایج آزمایشات سرمی ویروس هپاتیت B، در دنیا بطور متوسط ۳/۶۱٪ بود (۱۸). طبق تخمین این مطالعه در سال ۲۰۱۰ میلادی در دنیا، آنتی ژن سرمی ۴۲۸ میلیون نفر بر علیه هپاتیت B مثبت بوده است. بر اساس این مطالعه، طیف شیوع در ۳ منطقه مختلف سازمان جهانی بهداشت بشرح زیر بوده است:

- منطقه آمریکا: از حداقل ۰/۲۰٪ در مکزیک تا حداکثر ۱۳/۵۵٪ در هاوایی
- آفریقا: از حداقل ۰/۴۸٪ در سیشیل تا حداکثر ۲۲/۸٪ در سودان
- اروپا: از حداقل ۰/۰۱٪ در انگلستان تا ۱۰/۳۲٪ در قرقیزستان

ویروس هپاتیت C (HCV)

شناسایی دقیق این ویروس که بیشتر از راه تزریق خون و فرآورده‌های آن منتقل می‌گردد، در سال‌های اخیر صورت گرفته است. در حالی که شیوه سرطانیابی این ویروس به روشنی مشخص نیست، پژوهش‌ها نشان می‌دهند

¹ Hepatitis B e-Antigen

² An empirical Bayesian hierarchical model

³ Age-specific prevalence

که خطر نسبی مثبت بودن پادتن ضدویروس هپاتیت C، در مبتلایان به سرطان کبد ۴/۸ می باشد. عفونت همزمان ویروس های هپاتیت B و C اثر هم افزایی (سینرژیستیک) در خطر ابتلا به سرطان کبد دارد. طبق مطالعات و بررسی های اپیدمیولوژی، در دنیا قریب ۱۷۰ میلیون نفر با عفونت ویروسی هپاتیت C زندگی می کنند و بطور مزم مبتلا هستند. طبق همین آمار در سال ۲۰۱۰ میلادی، قریب ۵۰۰ هزار نفر بعلت بیماری کبدی مرتبط به این ویروس جان خود را از دست داده اند (۱۹). طبق تخمین های بین المللی، شیوع عفونت ویروسی هپاتیت C در بسیاری از کشورهای توسعه یافته ۲٪ یا کمتر است. در کشورهای آمریکای لاتین، اروپای شرقی، شوروی سابق، بعضی کشورهای آفریقایی، خاورمیانه، و جنوب آسیا شیوع بیماری بیشتر از ۲٪ است. بیشترین شیوع (حدود ۱۰٪) از مصر گزارش شده است. رایج ترین شیوه سرایت ویروس در آمریکا و بسیاری کشورهای توسعه یافته، از طریق اشتراک در وسایل تزریق داروها (توسط معتادین) است. بطور کلی زمینه های ابتلا به هپاتیت ویروسی C به شرح زیر خلاصه می گردد:

- انتقال خون بدون غربالگری برای HCV
- اقدامات دندانپزشکی و پزشکی (بطور عمده اقدامات تهاجمی)
- طب سوزنی، تاتو، و روش های از بین بردن مو
- استفاده غیرمحتاطانه از سرنگ های آلوده، غیراستریل، مصرف شده و وسایل آلوده بمنظور تشخیص یا درمان

• بی احتیاطی در مشاغل پزشکی، دندانپزشکی، آزمایشگاهی، که مواجهه مستقیم با خون محتمل می باشد. هپاتیت ویروسی C، در مناطق مختلف دنیا تنوع ژنوتیپی دارد و این موضوع دستیابی به واکسن های مؤثر را دشوار نموده است. در یک مطالعه جامع، روند توزیع ژنوتیپ های مختلف این ویروس، بررسی شده است (۲۰). با بررسی مروری مقالات منتشر شده در محدوده زمانی ۱۹۸۹ تا ۲۰۱۳، داده ها در مورد ژنوتیپ های مختلف HCV از ۱۱۷ کشور دنیا که در برگیرنده ۹۰٪ جمعیت جهان است، مرور گردید. بر اساس این مطالعه، ژنوتیپ ۱ هپاتیت ویروسی C، شایع ترین ژنوتیپ در دنیا می باشد و ۸۳/۴ میلیون نفر از مردم دنیا که تشکیل دهنده ۴۶/۲ درصد تمام موارد HCV هستند، و حدود یک سوم آنها در شرق آسیا زندگی می کنند، دارای این ژنوتیپ می باشند. ژنوتیپ ۳ در درجه بعدی از نظر شیوع جهانی قرار دارد و ۵۴/۳ میلیون نفر (۳۰/۱ درصد کل مبتلایان به عفونت ویروسی هپاتیت C) واجد آن هستند. ژنوتیپ های ۲، ۴ و ۶، جمعاً ۲۲/۸ موارد را تشکیل می دهند و کمتر از ۱٪ موارد باقیمانده مربوط به ژنوتیپ ۵ است. این مؤلفین نتیجه گرفتند که در شرایط مناسب، اکثر ژنوتیپ های HCV ظرفیت اپیدمی شدن دارند. همچنین عوامل اجتماعی، رفتارهای زندگی، و دموگرافیک (شامل مهاجرت در سطح بین المللی)، شاخص های مهمتری در شیوع جهانی ژنوتیپ های مختلف HCV هستند.

ویروس پاپیلوما ی انسانی (HPV)

تیپ ۱۶ و ۱۸ این ویروس در ارتباط با سرطان دهانه رحم می باشد. ویروس به طور عمده در بافت دهانه رحم، در محدوده سنی ۳ تا ۱۵ سال پیدا می شود. به نظر می رسد بعد از عفونت اولیه با ویروس، اختلال در سیستم ایمنی

ناشی از بیماری یا بارداری نقش عمده‌ای در ابتلا به سرطان دهانه رحم دارد. بیشترین میزان بروز بیماری در آمریکای جنوبی و لاتین دیده می‌شود. با کاهش سن اولین رابطه‌ی جنسی و تعدد شرکای جنسی خود زن یا همسر او، خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم بالاتر می‌رود. در کشورهای مثل ایران که عقاید مذهبی و رسوم باعث کاهش روابط جنسی نامشروع می‌شود، احتمال آلودگی به ویروس و بروز این سرطان پایین است. سایر بدخیمی‌هایی که احتمال دارد با این ویروس در ارتباط باشند، سرطان مری، مقعد، آلت تناسلی مردان و حفره دهان می‌باشد (۴). باید دانست که در بروز سرطان رحم، عفونت ویروس هرپس نوع ۲ و کیلامیدیا تراکوماتیس نیز اثر تشدیدکننده عوامل سرطانزا را دارند. یک متآنالیز در ۸۷۹،۱۵۷ زن دارای سیتولوژی طبیعی دهانه رحم، نشان داد که شیوع نقطه‌ای^۱ پاپیلوما ویروس انسانی در دنیا، ۱۰ درصد است (۲۱). بیشترین شیوع در منطقه آفریقا بوده است که ۲۲٪ زنان به عفونت پاپیلوما ویروس انسانی مبتلا بوده‌اند. رایج‌ترین سویه پاپیلوما در دنیا ۱۶ و ۱۸ بوده که هر دو آنها با واکسیناسیون قابل پیشگیری هستند. متآنالیز دیگر با بررسی ۱۹۴ مطالعه و متشکل از ۱۱/۷٪ زن دارای سیتولوژی طبیعی دهانه رحم، شیوع جهانی پاپیلوما ویروس انسانی در زنان را ۱۱/۷٪ تخمین زد (۲۲). در این مطالعه بصورت پیوسته در تمام مناطق دنیا تیپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۵۲ و ۶۸ رایج‌ترین سویه‌ها بوده‌اند. نتایج این مطالعه برای دستیابی به واکسن‌های مؤثر و دارای قابلیت استفاده در همه مناطق دنیا کاربرد دارد. شیوع عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در زنان بعد از ۳۰ سالگی بصورت بارزی کاهش می‌یابد. زنان بالای ۳۰ سالگی که عفونت در آنها ادامه می‌یابد، در معرض بیشترین خطر ابتلا به ضایعات بدخیم تهاجمی دهانه رحم خواهند بود (۲۳). عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در مردان نیز یک مشکل بهداشتی فراگیر در همه دنیا می‌باشد. یک مطالعه مروری سیستماتیک در مقالات منتشرشده ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۶، نشان داد که شیوع این عفونت در مردان بین ۱ تا ۷۳ درصد است. این مطالعه ارتباط بین افزایش فعالیت جنسی با ابتلا به ژنوتیپ نوع پرخطر پاپیلوما ویروس انسانی را نشان می‌دهد (۲۴). در یک متآنالیز مشتمل بر ۵۳ مطالعه مشاهده‌ای در مردان دارای انحراف جنسی که به HIV مبتلا نبودند^۲، شیوع عفونت مقعدی با عفونت پاپیلوما ویروس انسانی (همه سویه‌ها) و سویه پرخطر آن به ترتیب ۶۴ و ۳۷ درصد بود (۲۵). رایج‌ترین سویه پاپیلوما ویروس انسانی ۱۶ بود که از نظر ایجاد سرطان مقعد، پرخطر بشمار می‌رود. در مردان مبتلا به عفونت HIV، شیوع عفونت مقعدی پاپیلوما ویروس انسانی، حتی بالاتر از ارقام فوق است.

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1)

به نظر می‌رسد در فرایند تکثیر سلولی، بارها سلول‌هایی تولید می‌شوند که توان سرطانی شدن را دارند، اما یک سیستم ایمنی سالم مبادرت به حذف این سلول‌ها می‌کند. در شرایطی که سیستم ایمنی، بخصوص ایمنی سلولی، دچار اشکال شود، این عمل بدرستی صورت نمی‌گیرد و احتمال رخداد سرطان‌ها افزایش می‌یابد. شرایطی مثل پیوند اعضا و دریافت داروهای ضعیف‌کننده ایمنی، بیماری‌ها و حالت‌های ضعف سیستم ایمنی، به افزایش این خطر

¹ Point prevalence

² HIV-uninfected men who had sex with men

منجر می‌شوند. سندرم نقص ایمنی اکتسابی، یا ایدز (AIDS)، به عنوان یکی از بیماریهای سیستم دفاعی بدن، همراه با سرطان می‌باشد و به دلیل اپیدمی جهانی آن، در کانون توجه قرار دارد. مهمترین تیپ ویروس ایدز - HIV 1 است و متشکل از ۴ گروه مشخص ویروسی است (گروههای M, N, O, P). گروه M رایجتر است و توزیع جهانی دارد. سندرم نقص ایمنی اکتسابی اولین بار در ۱۹۸۱ بین مردان همجنسباز در آمریکا تشخیص داده شد. علیرغم محدودیت در اوایل، در سه دهه بعد، این عفونت سرعت و بصورت انفجاری گسترش یافت، و به شوم‌ترین اپیدمی قرن بیستم تبدیل شد. با ۳۵ میلیون قربانی، اپیدمی ایدز در ردیف همه‌گیری^۱ آنفلوآنزا در اوایل دهه ۱۹۰۰ و همه‌گیری طاعون در قرن ۱۴ میلادی قرار دارد (۲۶). آثار مخرب سلامتی، فرهنگی، دموگرافیک، اقتصادی و حتی سیاسی این بیماری در تمام جوامع بشری امروز احساس شده است. در پایان سال ۲۰۱۳ میلادی طبق آخرین آمار معتبر، بار جهانی HIV بشرح زیر بوده است (۲۷):

- ۳۵ میلیون بالغ و کودک با HIV/AIDS در دنیا زندگی می‌کنند.
- در آن سال ۲/۱ میلیون نفر، شامل ۲۴۰،۰۰۰ کودک جدیداً به HIV/AIDS مبتلا شدند.
- در آن سال ۱/۵ میلیون نفر در اثر بیماری ایدز جان خود را از دست داده‌اند.
- نسبت به سال ۲۰۰۱ (با ۳/۴ میلیون نفر موارد جدید)، بروز موارد جدید ۳۸٪ کاهش نشان داد.
- قریب سه چهارم موارد جمعیت مبتلا به ایدز دنیا از کشورهای منطقه صحرای جنوبی آفریقا بودند.
- ۷۰٪ از جمعیت ۲۶۰،۰۰۰ نفری کودکان مبتلا به ایدز در سال ۲۰۱۲، در کشورهای منطقه صحرای جنوبی آفریقا، ۲۵٪ در کشورهای جنوب شرقی آسیا و بقیه در آمریکای لاتین و حوزه کارائیب بدنی آمده بودند (۲۸).
- در سال ۲۰۱۳، در کل دنیا HIV/AIDS یکی از ده علت اصلی مرگ بود، اغلب این موارد در کشورهای منطقه صحرای جنوبی آفریقا، رخ داد که در این منطقه اولین علت مرگ بود (۲۹).

سایر عوامل بیولوژیک سرطان‌های انسانی

مهمترین عوامل بیولوژیک غیرویروسی و سرطانهای مرتبط در جدول ۳ نمایش داده شده است.

شیستوزوما هماتوبیوم

حدود ۸۰ سال است که ارتباط این عفونت و سرطان مثانه مطرح شده است. در کشورهایی که شیستوزوما هماتوبیوم بومی (آندمیک) است مانند مصر، سرطان مثانه، بخصوص کارسینوم سلول سنگفرشی، بروز بالایی دارد. ابتلا به این انگل، خطر سرطان مثانه را تا ۴ برابر افزایش می‌دهد. شیوه‌های احتمالی سرطانزایی این انگل عبارتند از:

۱. التهاب مزمن ایجاد شده توسط انگل و عفونت حاصله، باعث احتباس ادراری و جذب بیشتر مواد سرطانزا می‌شود.

¹ Pandemic

جدول ۳- بدخیمی‌های اصلی انسانی مرتبط با عوامل بیولوژیک غیر ویروسی

ردیف	نوع بدخیمی	عامل بیولوژیک غیر ویروسی مرتبط
۱	سرطان مثانه (Transitional Cell Carcinoma (TCC))	شیستوزوما هماتوبیوم (Schistosoma haematobium)
۲	کلانژیو کارسینوم کبد (Cholangiocarcinoma)	شیستوزوما هماتوبیوم (Schistosoma haematobium)
۳	کلانژیو کارسینوم کبد (Cholangiocarcinoma)	کرم های کبدی (Opistorchis viverrini)
۴	سرطان معده (غیر از کاردیا) (Gastric Adenocarcinoma)	هلیکو باکتر پیلوری (H-Pylori)
۵	کلانژیو کارسینوم کبد	Clonorchis sinensis

۲. عفونت با این انگل سطح ترکیب‌های سرطانزای نیتروژن دار را می‌افزاید.

۳. این انگل به احتمال زیاد باعث تضعیف ایمنی فرد مبتلا می‌شود.

شیستوزومیازیس انسانی در مناطق گرمسیری^۱ وسیعی، بومی (آندمیک) است. براساس تخمین‌های سال ۲۰۰۳، بیش از ۷۰۰ هزار نفر از مردم دنیا در ۷۴ کشور، در معرض خطر ابتلا به عفونت فوق قرار داشتند و ۲۰۰ میلیون نفر به عفونت مبتلا بودند، که ۸۵٪ از آنها در جنوب صحرای آفریقا ساکن بودند (۳۰). حدود ۹۵٪ موارد بعلت عفونت‌های *S. haematobium* و *S. mansoni* هستند. شیستوزوما هماتوبیوم در ۵۳ کشور خاورمیانه و اغلب مناطق آفریقا بومی (آندمیک) است. شیستوزومیازیس به‌طور عمده در مناطق روستایی یافت می‌شود اگرچه که در بسیاری کشورها به مشکل بزرگی در شهرها نیز تبدیل شده است. رودهای طبیعی، برکه‌ها و دریاچه‌ها مخازن معمولی عفونت هستند. در دهه‌های گذشته، عواملی نظیر مخازن و سدهای ساخت بشر و سیستم‌های تصفیه، رشد جمعیت و مهاجرت نیز در انتشار شیستوزومیازیس دخیل بوده‌اند (۳۱). طبق گزارش اخیر سازمان جهانی بهداشت، شیستوزومیازیس یک بیماری حاد و مزمن است و مردم را در اثنای فعالیت‌های عادی کشاورزی، دامداری، شغلی و سیاحتی، بعلت مواجهه با آب آلوده به انگل، مبتلا می‌سازد. فقدان بهداشت مدارس، شنا و ماهیگیری در آبهای آلوده، کودکان و دانش‌آموزان را در معرض ابتلا قرار می‌دهد. سالم سازی آب آشامیدنی و درمان با داروهای مؤثر برای کنترل توصیه شده است. در سال ۲۰۱۴ حدود ۲۵۸ میلیون نفر در دنیا به اقدامات پیشگیری کننده نیاز داشته‌اند و طبق گزارشات ۶۱/۶ میلیون نفر برای شیستوزومیازیس درمان شده‌اند (۳۲).

^۱ (sub)tropics

کرم‌های کبدی

در بخش هایی از آسیا، آلودگی به انگل‌هایی مثل *Opisthorchis felineus* و *Clonorchis sinensis*، باعث رخداد سرطان مجاری صفراوی داخل کبدی^۱ می‌شوند. در مطالعه‌ای که رابطه بین *Clonorchis sinensis* و کلانژیوکارسینوم، بررسی شده است، حدود ۱۵ میلیون نفر در دنیا در سال ۲۰۰۴، به این انگل آلوده بوده‌اند که ۸۵٪ آنها در چین زندگی می‌کردند (۳۳). اغلب داده‌ها حاکی از سرطاناتزا بودن این انگل برای انسان است و طبق تخمین‌ها در دهه‌های بعدی، سالیانه حدود ۵،۰۰۰ نفر در دنیا بعلت ابتلا به *Clonorchis sinensis* به کلانژیوکارسینوم مبتلا خواهند شد.

هلیکو باکتر پیلوری

Warren و Marshall در سال ۱۹۸۲ باکتری معده، با عنوان کامپیلوباکتر پیلوریدیس^۲ را تشخیص دادند و بعداً کشت نمودند. در ادامه این باکتری بعنوان هلیکوباکترپیلوری (*H. pylori*) طبقه بندی شد (۳۴). این باکتری موجب گاستریت، اغلب موارد زخم پپتیک و آدنوکارسینوم و لنفوم معده می‌شود. با وجود شواهد اولیه مبتنی بر دخالت هلیکوباکترپیلوری در ایجاد سرطان معده، دلایل بعدی قطعیت این رابطه را مورد تردید قرار داد (۳۵):

۱. بروز سرطان معده در کشورهای در حال پیشرفت کم است، در حالی که حدود ۹۰٪ افراد در این کشورها به این باکتری آلوده هستند.
۲. نسبت جنسی زن به مرد در سرطان معده حدود ۲ تا ۴ است. در حالی که شیوع آلودگی به باکتری در زن و مرد برابر است.
۳. در ایران هم مطالعه‌ها نشان می‌دهند که شیوع هلیکوباکترپیلوری در افراد نرمال ۵۰ تا ۷۵ درصد است (۳۶).

هلیکوباکتر پیلوری رایجترین عفونت مزمن باکتریایی در انسان است (۳۷). این عفونت در همه دنیا مشاهده شده و همه گروه‌های سنی را مبتلا می‌سازد. تخمین‌های محافظه‌کارانه حکایت از آن دارد که ۵۰٪ جمعیت دنیا به آن آلوده می‌باشند. در کشورهای در حال توسعه، افراد در سنین پایین‌تر مبتلا می‌شوند. با ابتلای اولیه، عفونت ادامه می‌یابد و ممکن است به بیماری معده‌ای- دوازده‌ای منجر شود یا نشود (۳۸). در کشورهای در حال توسعه، اکثر کودکان قبل از ۱۰ سالگی به باکتری فوق آلوده می‌شوند و اوج ابتلا قبل از ۵۰ سالگی و به بیش از ۸۰٪ است (۳۸-۳۹). در کشورهای توسعه یافته، شواهد سرولوژیک آلودگی کودکان قبل از ۱۰ سالگی نادر است، در ۱۸ تا ۳۰ سالگی به ۱۰٪ و بعد از ۶۰ سالگی به ۵۰٪ می‌رسد (۳۷). در سیاه‌پوستان و اسپانیایی نسبت به سفیدپوستان عفونت رایج‌تر است و این تفاوت ممکن است به علت عوامل اجتماعی و اقتصادی است (۴۰). فراوانی عفونت هلیکوباکترپیلوری در هر گروه سنی و در هر نقطه از دنیا بازتابی از میزان ابتلای در دوران کودکی است (۴۱). ارگانسیم در افراد آلوده در نمونه‌های ترشحات معده، محتویات استفرآغ و مدفوع قابل کشت و اثبات است و این

¹ *Cholangio-carcinoma*

² *Campylobacter pyloridis*

موضوع پتانسیل انتقال، در دوره‌های بیماری، بین اعضای خانواده را مطرح می‌نماید (۴۲). عوامل اجتماعی و اقتصادی و شاخص‌هایی نظیر تراکم فضاهای مسکونی، تعداد افراد خانوار، تعدد فرزندان، استفاده از وسایل مشترک، شرایط بهداشتی آب آشامیدنی با میزان بروز آلودگی به هلیکوباکترپیلوری مرتبط دانسته شده است (۴۳). بموازات توسعه اجتماعی و اقتصادی در کشورها، بروز عفونت هلیکوباکترپیلوری کاهش می‌یابد. در ژاپن، ۷۰ تا ۸۰ درصد متولدین قبل از ۱۹۵۰، قریب ۴۵ درصد متولدین بین ۱۹۵۰ تا ۱۹۶۰ و ۲۵ درصد متولدین بین ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ به عفونت آلوده هستند (۴۴). تحولات و پیشرفت سریع در دوره بعد از جنگ در این آمار دخیل بوده است. مصرف غذاهای نمک‌سود، احتمال دوام عفونت هلیکو باکتر پیلوری را می‌افزاید (۴۵). علاوه بر این اثر هم‌افزایی بین غذاهای نمک‌سود و هلیکو باکترپیلوری، خطر سرطان معده را، طبق برخی مطالعات موردی-شاهدی، می‌افزاید (۴۶-۴۷).

مروری بر مطالعات انجام شده در مورد عوامل بیولوژیک سرطانزا در ایران

HTLV-1 در ایران

اولین بار در سال ۱۹۸۶ میلادی، دو مورد بیمار خراسانی مبتلا به لوسمی-لنفومای بالغین از نوع سلول T که هیبر کلسمیک بودند، گزارش شد. بعد از آن، ۱۳ بیمار دیگر را از همان منطقه گزارش نمودند. در مطالعات بعدی مشخص شد که خراسان یکی از نقاط بومی (آندمیک) برای HTLV-1 می‌باشد (۴۸). مطالعه‌ای در شمال شرق ایران نشان دهنده آلودگی ۲/۳٪ افراد جامعه با این ویروس بود در حالی که میزان شیوع آلودگی در همین منطقه و در بین مبتلایان به لوسمی یا لنفوم، ۱۴/۵٪، با نسبت جنسی (مرد به زن) حدود ۲/۵٪ بود. آلودگی بخصوص بعد از ۲۰ سالگی، با سن افزایش می‌یافت و در این گروه بطور عمده با تزریق خون مرتبط بود (۴۹). آلودگی به این ویروس در شمال شرقی ایران تا ۳٪ گزارش شده است (۵۰). از نظر فیلوژنتیکی از سه گروه عمده A، B، و C، در ایران، زیر گروه A بیشتر شایع است که با زیر گروه A ژاپنی در تعدادی از نوکلئوتیدها متفاوت می‌باشد (۵۱).

هپاتیت B در ایران

نتایج پژوهش‌ها در ایران نشان می‌دهد که شیوع HBsAg مثبت در ایران حدود ۱/۷٪ (در حد مناطق متوسط) می‌باشد که در مردان بیشتر از زنان و در روستا بیشتر از شهر بوده است. عمده آلودگی در دوره سنی ۴۰ تا ۶۹ سالگی رخ می‌دهد (۵۲). پژوهشی در ایران نشان داد که ۵۰٪ مبتلایان به سرطان کبد، HBsAg مثبت بوده‌اند. در یک مطالعه مروری سیستماتیک، ابتلا به عفونت هپاتیت B، در دوره زمانی طولانی ۲۵ سال اخیر (۲۰۱۴ - ۱۹۹۰ میلادی) مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه، کلیه گزارشات منتشرشده در برگیرنده سطوح سرمی HBsAg را مورد تجزیه و تحلیل سیستماتیک قرار داد. از ۱۹ گزارش واجد شرایط، شیوع برحسب نتایج آزمایشات سرمی عفونت هپاتیت B در ایران ۳٪ بوده است. توزیع استانی، متفاوت و از حداقل ۰/۸۷٪ در کردستان تا حداکثر ۸/۸۶٪ در گلستان، متغیر بوده است (۵۳). اگرچه این مطالعه در بعضی سالها روند افزایشنده نشان داد، در سالهای اخیر روند ابتلا به هپاتیت ویروسی B در ایران، بویژه در جمعیت جوان‌تر، روبه کاهش بوده است. این

مطالعه موفقیت برنامه کشوری واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B و افزایش سطح آگاهی عمومی درباره راه های پیشگیری از ابتلا به این ویروس را نشان داد. در یک مطالعه مروری، شیوع کلی عفونت هپاتیت B در ایران را ۱/۷٪ و در معتادان تزریقی ۳/۲٪ ارزیابی نمودند (۵۴). شیوع عفونت در بیماران بتا تالاسمی از صفر تا ۱/۵ درصد متغیر بود. شیوع در افراد کهنسال و میانسال بیش از کودکان و نوجوانان و در جنس مذکر ۲۵٪ بیش از جنس مؤنث بود. پژوهشگران نتیجه گرفتند که واکسیناسیون سراسری سال ۱۳۷۲ موجب کاهش بروز عفونت هپاتیت B در کودکان و نوجوانان ایرانی، که بخش مهمی از جمعیت کشور را تشکیل می دهند، شده است.

هپاتیت C در ایران

طبق مطالعات انجام شده در ایران، شیوع عفونت هپاتیت و ویروسی C، نسبتاً پایین است. بعلت آمار رو به افزایش معتادین تزریقی در کشور، آمار ابتلا به این عفونت خطرناک و ویروسی رو به افزایش است. علاوه بر این، تغییری در الگوی توزیع ژنوتیپ HCV در مبتلایان به این عفونت در کشور رخ داده است به طوری که ژنوتیپ 1a رایجترین ژنوتیپ در ایران بوده است، اما اخیراً افزایش در ژنوتیپ 3a و کاهش در ژنوتیپ 1a و 1b گزارش شده است. این امر ناشی از تغییر در راههای انتقال ویروس، وضعیت بهداشت عمومی، شیوه های زندگی و عوامل خطر مختلف در گروه های مختلف جغرافیایی در ایران است (۵۵). بر اساس مطالعه ای، شیوع عفونت HCV در ایران کمتر از ۱٪ گزارش شده است که از بسیاری کشورهای منطقه پایین تر است. این نویسنده نیز مشکل را به طور عمده ناشی از سوء مصرف مواد تزریقی دانسته است. نکته دیگر، توسعه مراکز همودیالیز و توسعه فراهم آوری امکانات تزریق خون برای بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی ها در کشور است که موجبات تسهیل سرایت در گروه های آسیب پذیر را فراهم می سازد (۵۶). با توجه به فقدان واکسیناسیون مؤثر، افزایش آگاهی های عمومی در مورد راه های انتقال ویروس، افزایش دانش و مهارت پرسنل مراکز دیالیز و انتقال خون، کنترل بهتر و بیشتر فراورده های خونی و تجهیزات بیشتر و استاندارد در مراکز دیالیز و انتقال خون، از راهبردهای مهار این ویروس در جامعه می باشند.

عفونت ویروس پاپیلومای انسانی در ایران

بر اساس گزارش^۱ ICO HPV Information Centre در فوریه ۲۰۱۶، شاخص های اپیدمیولوژیک مرتبط به ویروس پاپیلومای انسانی در ایران بشرح زیر بوده است (۵۷):

- جمعیت زنان ایرانی ۱۵ ساله و بالاتر، محدوده خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم، ۳۰/۱۳ میلیون نفر
- میزان بروز سرطانهای مرتبط با ویروس پاپیلومای انسانی در ایران (بروز خام^۲ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال):

۲/۵	✓ دهانه رحم
۰/۲	✓ مقعد (زنان)

^۱ ICO HPV Information Centre

^۲ Crude rate

- ✓ مقعد (مردان) ۰/۴
 - ✓ واژینال ۰/۱
 - ✓ حلق (به جز بخشی که بالای کام نرم قرار می‌گیرد، زنان) ۰/۳
 - ✓ حلق (به جز بخشی که بالای کام نرم قرار می‌گیرد، مردان) ۰/۳
 - بار سرطان دهانه رحم ۱ در ایران:
 - ✓ بروز موارد جدید و مرگ در سال ۹۴۷ و ۳۷۰ بترتیب
 - ✓ میزان خام بروز و مرگ ۲/۵ و ۱ بترتیب
 - ✓ میزان طراز شده سنی^۲ بروز و مرگ ۲/۸ و ۱/۲ بترتیب
 - ✓ خطر تجمعی بروز و مرگ (۰ تا ۷۴ سال) ۰/۳ و ۰/۱ بترتیب
 - ✓ رتبه سرطان دهانه رحم (بروز و مرگ) (همه سالها) ۱۲ و ۱۶ بترتیب
 - ✓ رتبه سرطان دهانه رحم (بروز و مرگ) (۱۵ تا ۴۴ سالگی) ۹ و ۱۲ بترتیب
 - بار عفونت دهانه رحم با ویروس پاپیلومای انسانی^۳ در ایران:
 - ✓ ۷/۴٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶/۳-۸/۶) در زنان با سیتولوژی طبیعی (۲۰۱۷ مورد آزمایش)
 - ✓ ۲/۸٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲/۱-۳/۸) HPV ۱۸/۱۶ (۱۴۱۷ آزمایش)
 - ۳۹/۵٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۵/۳-۵۲/۶) ضایعات دهانه رحم با درجه وخامت کم^۴ (در ۳۸ نمونه)
 - ۶۶٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۱/۷-۷۸/۸) ضایعات دهانه رحم با درجه وخامت زیاد^۵ (در ۴۷ نمونه)
 - ۶۹/۳٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۳/۹-۷۴/۳) سرطان دهانه رحم (در ۳۰۰ نمونه)
- در مطالعه‌ای، اپیدمیولوژی سرطان دهانه رحم و ویروس پاپیلومای انسانی را در زنان ایرانی مورد بررسی قرار دادند (۵۸). در این مطالعه متوسط بروز کنترل شده سنی سرطان دهانه رحم^۶ در ایران، در برنامه های ثبت براساس گزارشات آسیب شناسی^۷، ۲/۵ در ۱۰۰۰۰۰ نفر و براساس داده های برنامه ثبت براساس جمعیت^۸، ۶ در ۱۰۰۰۰۰ اندازه گیری شد. متوسط مرگ کنترل شده سنی^۹ در اثر سرطان دهانه رحم ۱/۰۴ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ جمعیت بود. نسبت مرگ به بروز^{۱۰} ۴۲٪ بود. بروز سرطان دهانه رحم بعد از ۳۰ سالگی افزایش می‌یابد و اوج آن بین سنین ۵۵ تا ۶۵ سالگی رخ می‌دهد. شیوع عفونت ویروسی پاپیلومای انسانی در بیماران

¹ Burden of cervical cancer

² Age-standardized rate

³ Burden of cervical HPV infection

⁴ Low-grade cervical lesions

⁵ High-grade cervical lesions

⁶ The mean cervical cancer ASR

⁷ Pathology-based cancer registries

⁸ Population-based cancer registry

⁹ The mean cervical cancer ASMR

¹⁰ The mortality to incidence ratio

مبتلا به سرطان دهانه رحم ۷۶٪ و در زنان سالم ایرانی ۷٪ بود. فراوانترین سویه های استخراج شده، بترتیب، HPV تیپ ۱۶ (۵۴٪)، تیپ ۱۸ (۱۴٪) و تیپ ۳۱ (۶٪) بودند. این مؤلفین پیشنهاد کردند که برنامه غربالگری سرطان دهانه رحم در ایران از ۳۰ سالگی شروع شود و هر زن در طول عمر حداقل ۳ بار مورد آزمایش غربالگری قرار گیرد.

شیستوزوما هماتوبیوم در ایران

با وجود شیوع آلودگی به شیستوزوما هماتوبیوم در دهه های قبل در جنوب ایران (خوزستان)، در حال حاضر به دنبال عملیات صورت گرفته، شیوع این آلودگی در خوزستان بسیار کم می باشد (۱/۲۲ در ۱۰۰۰) (۵۹). بنابراین این آلودگی مشکل بهداشتی به حساب نمی آید. از ۱۹۸۱ تا ۲۰۰۱ تعداد ۶۵۰ روستا و ۲۰ شهر خوزستان تحت برنامه پایش^۱ شیستوزوما هماتوبیوم قرار گرفتند. بیش از ۱/۵ میلیون نمونه ادراری مورد آزمایش قرار گرفت. از سال ۱۹۸۱ تا ۱۹۹۰ تعداد ۱۱۵۸ نمونه مثبت مشخص شد که مورد درمان قرار گرفتند. اما در دوره بعدی (۱۹۹۱ تا ۲۰۰۰)، تنها ۹۸ مورد مثبت گزارش گردید و بعد از آن تا پایان مطالعه مورد مثبتی مشاهده نشد. مؤلفین نتیجه گرفتند که شمال شرقی خوزستان آلوده ترین منطقه کشور به شیستوزوما هماتوبیوم است و این بیماری با برنامه های بهداشتی و مراقبتی قابل ریشه کنی است (۶۰).

هلیکوباکتر پیلوری در ایران

مطالعات اخیر نشان داده است که تعالیم بهداشتی و ارتقای رفتار بهداشتی کودکان و آموزش خانواده ها، شاخص تعیین کننده آتی شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایران می باشد (۶۱). یک مطالعه مروری نشان داد که در ایران میزان عفونت هلیکوباکتر پیلوری بالا است و عوامل بیماریزا بر تعامل باکتری با سطح مخاطی معده در آلودگی به سویه های خطرناک تر تأثیر گذار هستند (۶۲). این مؤلفین دریافتند که در بسیاری مطالعات در ایران، رابطه ای بین عاقبت ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری و فنوتیپ *cagA*، موجود نیست، در حالی که *vaca* یک نشانگر پیش بینی کننده عاقبت بیماری است. در ایران در قریب ۹۰٪ جمعیت، عفونت هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد (۶۳). ابتلا در اوایل زندگی رخ می دهد و بیش از ۵۰٪ کودکان قبل از ۱۵ سالگی به عفونت مبتلا می شوند (۶۴). کنترل این بیماری با توجه به آمار بسیار بالای سرطان معده مرهون اقدامات گسترده بهداشتی و پیشگیری در سطح ملی توسط نظام سلامت کشور است.

¹ Surveillance

1. World Cancer Research Fund: Policy and Action for Cancer Prevention. 2009. Chapter 1. PP. 4-7
2. Australian Government Department of Health and Aging. National Immunization Program schedule.
<http://immunize.health.gov.au/internet/immunize/publishing.nsf/content/nips#1226%20years>.
Access date: August 2008.
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humn. Biological Agents; volume 100 B A review of Human Carcinogens. Lyon, France – 2012
4. Mueller NE, Evans AS, London WT. Viruses. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr. (eds). Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York. Oxford University press, 1996.
5. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868–71.
6. Aitken C, Sengupta SK, Aedes C, et al. Heterogeneity within the Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 gene in different strains of Epstein-Barr virus. *J Gen Virol* 1994; 75: 95–100.
7. Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus—just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116: 251–61.
8. Thorley-Lawson DA, Allday MJ. The curious case of the tumour virus: 50 years of Burkitt's lymphoma. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 913–24.
9. Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana N. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol: Official Publication of the International Retrovirology Association* 1996; 13:S2-7.
10. Ueda K, Kusuhara K, Tokugawa K, et al. Cohort effect on HTLV-I seroprevalence in southern Japan. *Lancet* 1989; 2:979.
11. TECHNICAL REPORT: Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. European Center for Disease Prevention and Control. Stockholm, March 2015 ,ISBN 978-92-9193-625-0,doi 10.2900/047633 Catalogue number TQ-02-15-177-EN-N
12. Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2004; 190:1275-8.
13. Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12:193-201.
14. Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox sanguinis* 1984; 46:245-53.
15. Murphy EL, Watanabe K, Nass CC, Ownby H, Williams A, Nemo G. Evidence among blood donors for a 30-year-old epidemic of human T lymphotropic virus type II infection in the United States. *J Infect. Dis* 1999; 180:1777-83.
16. Taylor GP. Editorial commentary: lessons on transplant-acquired human T-cell lymphotropic virus infection. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1425-6
17. Otta JJ, Stevens GA, Groegerb J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30, 2212–9.
18. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386: 1546–55.
19. Hanafiah MK, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57:1333-42.

20. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*. 2015; 61, 77-87.
21. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453-9.
22. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* 2010; 202:1789-99.
23. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003; 348:489.
24. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1-137.
25. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194:1044-57.
26. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:487-500.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:841.
28. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap Report. September 2014 http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf (Accessed on May 20, 2015).
29. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2013. UNAIDS Geneva. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/name,85053,en.asp> (Accessed on December 09, 2013).
30. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117-71.
31. Fenwick A. Waterborne infectious diseases—could they be consigned to history? *Science* 2006; 313: 1077-81.
32. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006; 368: 1106-18.
33. World Health Organization: Schistosomiasis Fact Sheet. Updated February 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>
34. Qian MB1, Chen YD, Liang S, et al. The global epidemiology of clonorchiasis and its relation with cholangiocarcinoma. *Infect Dis Poverty*. 2012; 1: 4.
35. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-5.
36. Crespi M, Citarda F. Helicobacter pylori and gastric cancer. What is the real risk? *Gastroenterologist* 1998; 6: 16-20
۳۷. شیرازی م و همکاران. بررسی وجود هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به کاستریت، مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری، شماره ۷، سال ۳، ص ۳۲-۴۱.
38. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:33-9.
39. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089-94.
40. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181:1359-63.

41. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:45-51.
42. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1701-8.
43. Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133:645-52.
44. Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760-6.
45. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999; 59:4823-8.
46. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13:162-8.
47. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2004; 7:46-53.
۴۸. تابعی ض، صفائی ا. آلودگی با ویروس **HTLV-1** در ایران و جهان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دوره ۱۵، شماره ۱، بهار ۱۳۸۷.
۴۹. حسینی ف، همکاران. بررسی **HTLV-1** در بیماران مبتلا به لوسمی و لنفوم. مجله دانشکده پزشکی مشهد، مجلد ۳۸، شماره ۵، ص ۳-۸.
50. Safai B, Huang JL, Boeri E, et al. Prevalence of HTLV type I infection in Iran: a serological and genetic study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12: 1185-90.
51. Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, et al. Evolutionary insights on the origin of human Tcell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-I) derived from sequence analysis of a new HTLV-I variant from Papua New Guinea. *J Virol* 1992; 66: 2556-63.
۵۲. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - معاونت پژوهشی: بررسی سلامت و بیماری در ایران. نتایج کشوری، مهرماه ۱۳۶۹.
53. Mohammadi Z, Keshtkar A, Egtesad S, et al. Epidemiological Profile of Hepatitis B Virus Infection in Iran in the Past 25 years; A Systematic Review and Meta-analysis of General Population Studies. *Middle East J Dig Dis* 2016; 8:5-18.
۵۴. پورالعجل - مجدزاده. شیوع عفونت مزمن هپاتیت B در ایران: مطالعه مروری. مجله تخصصی اپیدمیولوژی ایران، دوره ۴، شماره ۲ و صفحات ۱-۸، ۱۳۸۷.
55. Taherkhani R, Farshadpour F. Epidemiology of hepatitis C virus in Iran. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10790-810
56. Alavian AM, Adibi P, Zali MR. Hepatitis C virus in Iran: Epidemiology of an emerging infection. *Arch Iranian Med* 2005; 8: 84 – 90
57. ICO HPV Information Centre, Institut Català d'Oncologia, Avda. Gran Via de l'Hospitalet, 199-203. 08908 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona, Spain), internet adress: www.hpvcentre.net.
58. Khorasanizadeh F, Hassanloo J , Khaksar N , et al. Epidemiology of cervical cancer and human papilloma virus infection among Iranian women — Analyses of national data and systematic review of the literature. *Gynecologic Oncology* 2012; 128: 277–281.
۵۹. شاهمرادی ا. بررسی اپیدمیولوژی شیشستوزومی ادراری در منطقه شوش دانیال. دارو و درمان ، سال ۵، شماره ۵۱ ص ۲۰-۱۴، سال ۱۳۷۰.
60. Momben H, Kheradmand A. *Shistosoma hematobium* control In Khoozestan province in Iran. *Med J of IR of Iran* 2005; 19.

61. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* 2009; 14:40-6.
62. Hosseini E, Poursina F, Van de Wiele T, et al. *Helicobacter pylori* in Iran: A systematic review on the association of genotypes and gastroduodenal diseases. *J Res Med Sci* 2012; 17: 280–92.
63. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol* 2004; 57:37–42.
64. Mikaeli J, Valizadeh M, Khoncheh A, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in two Iranian provinces with high and low incidence of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2000; 116:A25.