

Role of type III Interferon (IL-29) on HSV-1 infection in breast cancer patients suffering from periodontitis and receiving chemotherapy

Saif Salahuddin Jasim^{1*}, Ghada Ibrahim Taha¹

¹Department of Basic Science in oral microbiology, College of Dentistry, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Abstract

Introduction: Periodontitis is an inflammation of teeth-supporting tissues. Regarding the connection between breast cancer treatments and periodontal disease, the level of Interleukin-29 may be considered as a tool for prognostic prediction of disease to take adequate measures to prevent it. This study was conducted to assess the level of Interleukin-29 among women with breast cancer and periodontitis, and the quantity of HSV-1 antigen was also assessed.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 90 women with breast cancer divided into three groups: *periodontal patients* after receiving chemotherapy (n=30), *periodontal patients* not receiving chemotherapy treatment (n=30), and patients without periodontitis as a control group (n=30). The levels of Interleukin-29 and HSV-1 antigen were measured using saliva samples of individuals and the ELISA method. The mean level of Interleukin-29 and HSV-1 antigen was analyzed among the three groups using the ANOVA test.

Results: The mean of HSV-1 antigen in the group of patients with periodontitis after receiving chemotherapy was higher than the other two groups, but no statistically significant difference was observed among the three groups (P=0.071). The mean of Interleukin-29 level in the periodontitis group receiving chemotherapy (296.85) showed no significant differences as compared to the periodontitis group not receiving chemotherapy (314.99) and the control group (303.79) (P=0.572).

Conclusion: Compared to patients without periodontitis, the mean of Interleukin-29 level was greater in breast cancer patients with periodontitis. Moreover, a high level of HSV-1 antigen in periodontal patients receiving chemotherapy revealed an increased risk of periodontitis in breast cancer patients, emphasizing the importance of paying attention to oral and dental health in breast cancer patients.

Keywords

Interferon Type III, Interleukin-29, HSV-1 Antigen, Periodontitis, Breast Cancer

Received: 2022/12/06

Accepted: 2023/03/19

*Corresponding Author:

saifsalahuddinjasim@gmail.com

Ethics Approval:

Not applicable

Copyright © 2023 Salahuddin Jasim and Ibrahim Taha. Published by Breast Cancer Research Center, ACECR



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Introduction

An inflammatory disorder of the periodontium, tissues supporting teeth, called periodontitis, is triggered by infection. Periodontitis is a condition that can be caused by a combination of factors, including bacteria, the local environment, and the host's immune response. Viruses can cause extensive periodontal destruction by promoting the spread of potential infections, altering the host's response, diminishing the immune system, and having a direct poisonous effect on periodontal tissue (1). For instance, when an individual experiences trauma, has a weakened immune system or suffers from inflammatory conditions, the latent Herpes Simplex Virus (HSV) may trigger systemic infections or periodontitis lesions. While many studies have demonstrated a correlation between HSV-1 and severe periodontal lesions, the significance of this association remains unclear (2).

Viruses also stimulate the body to make IL-29, which has antiviral benefits and is generated through three stages: inflammation, degeneration of connective tissue, and destruction of the alveolar bone, all of which bring forth clinical symptoms. Recently, Interleukin-29 (IL-29), featuring with antiviral aptitude, has been identified as a new member of the interferon (IFN) family, categorized as Type III interferons. There is a positive correlation between clinical parameters (pocket probing depth (PPD), clinical attachment level (CAL), and gingival index) and IL-29 level. A deeper pocket and increased attachment loss were associated with higher IL-29 level (3).

Various studies have suggested that there is a correlation between periodontal disease and autoimmune illnesses, fertility problems, pregnancy issues, and certain types of cancer, such as breast cancer in women (4). Breast cancer is the most prevalent cancer type among women, and early detection can improve prognosis and survival rates. Cancer treatments involve surgery, radiation, chemotherapy, hormone

therapy, immunotherapy, and biological therapy, but chemotherapy has a significant role in treatment. Chemotherapy drugs target cancer by eliminating tumor cells throughout the body, whereas surgery or radiation therapy can only manage cancer in affected regions. Chemotherapy may also affect healthy, rapidly dividing cells. Chemotherapy leads to side effects, such as mucositis, decreased taste, neurological sensitivity, salivary changes, and dental infections that can escalate to periodontal disease (5).

Patients who have undergone treatment for breast cancer may experience various difficulties, including lymphedema, fatigue, and pain. Besides these issues, dental problems such as tooth decay, gingivitis, and periodontitis are often overlooked (6). Examining the level of interleukin 29 could provide insight into the relationship between cancer treatments and the prevalence of periodontal disease, as higher level of interleukin 29 is associated with periodontal disease. The study attempted to assess the level of interleukin 29 and the quantity of HSV-1 antigen with periodontitis in breast cancer women.

Material and Methods

The cross-sectional study was conducted on 90 women with breast cancer referred to Baghdad dental clinic in 2021. In total, ninety participants were divided into three groups: periodontal patients after receiving chemotherapy (n=30), periodontal patients not receiving chemotherapy treatment (n=30), and patients without periodontitis not receiving chemotherapy as a control group (n=30). The inclusion criteria were: age 40-75 years, confirmed breast cancer diagnosis by pathology report, having at least 20 healthy teeth in the oral cavity, and no periodontal treatment within the preceding six months. Informed consent was obtained from all eligible individuals. It should be noted that the present study was approved by the Research Ethics

Review Team at the Faculty of Dentistry, University of Baghdad (No.402821).

An unstimulated saliva sample was collected from all participants to assess the level of interleukin 29 and HSV-1 antigen. Samples of saliva were gathered prior to the clinical periodontal examination between 9-11 a.m., no less than one hour following the last meal. Moreover, individuals were instructed not to brush their teeth 45 minutes before sample acquisition. The sample was collected using the standard saliva collection method and stored in a cooler box. Then, the levels of HSV-1 antigen and Interleukin-29 was measured using the ELISA method.

All data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences SPSS version 26. The *normality of the data* was determined using the *Kolmogorov-Smirnov test*. Based on the normal distribution of the data, the ANOVA test was conducted to compare the levels of HSV-1 antigen and interleukin 29 among the three groups. The test was done with a significance level of 0.05.

Results

This study was conducted on 90 women with breast cancer, and no patient was excluded from the study. The mean age of periodontal patients receiving chemotherapy, periodontal patients not receiving chemotherapy treatment, and the

control group was 53.83 (± 9.281), 54.03 (± 9.281), and 45.30 (± 4.481) years, respectively.

The mean of the PPD parameter for periodontal patients not receiving chemotherapy was 5.53mm, while the mean of the PPD parameter for the periodontal patients undergoing chemotherapy was 5.76mm. The mean of the CAL parameter in periodontal patients not receiving chemotherapy and those receiving chemotherapy was 4.23 mm and 4.55 mm, respectively.

The mean of HSV-1 antigen (ng/L) and Interleukin-29 (ng/L) in all groups is summarized in Table 1. According to the ANOVA test results, periodontal patients receiving chemotherapy had a higher mean HSV-1 antigen level (0.234) compared to their counterparts not receiving chemotherapy (0.222) and the control group (0.220). However, no statistically significant difference was found ($P=0.071$). The mean Interleukin-29 level in the group with periodontitis and no history of chemotherapy was 314.99, which was higher than the groups with periodontitis and a history of chemotherapy (296.85) and the control group (303.79). However, the three groups did not differ significantly ($P=0.572$).

Table1: The mean levels of HSV-1 antigen (ng/L) and Interleukin-29 among study groups

| Variables | Periodontitis without chemotherapy | Periodontitis with chemotherapy | Control | P_value |
|----------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------|---------|
| | Mean \pm SE | Mean \pm SE | Mean \pm SE | |
| HSV-1 antigen | 0.222(0.004) | 0.234 (0.004) | 0.220 (0.003) | 0.071 |
| Interleukin-29 | 314.99 (13.63) | 296.85 (12.01) | 303.79 (10.82) | 0.572 |

Discussion

In the present study, the level of HSV-1 antigen was found to be increased in patients with periodontitis receiving chemotherapy compared to patients with periodontitis and no history of chemotherapy and the control group, although it was not statistically significant

($P=0.071$). Factors such as emotional stress, physical injury, malnutrition, and immune deficiency in cancer patients undergoing chemotherapy can reactivate the virus (7). Moreover, according to Whitley et al., receiving chemotherapy or weakening the body's immunity causes an imbalance between the virus and the host,

resulting in sped-up replication and virus reactivation(8). Consequently, the rise of HSV antigen in participants undergoing chemical therapy in this study suggests viral reactivation may occur.

Our study results showed a higher level of Interleukin-29 in patients with periodontitis who had not undergone chemotherapy compared to the group with a history of chemotherapy and the control group. Results of a study on individuals without a history of cancer also illustrated the highest level of Interleukin-29 in the gingival tissues. Moreover, gingival crevicular fluid samples of patients with aggressive periodontitis showed the highest level of Interleukin-29, but the lowest level of Interleukin-29 was found in healthy individuals. The concentration of Interleukin-29 in people with chronic periodontitis was intermediate to the two previously discussed groups (3). Individuals with periodontitis have inflammatory mediators and destructive substances in the gingival tissues and gingival crevicular fluid, and oral secretions. Moreover, there is a correlation between various viruses, including HSV, and gingival disease. Interferons, in particular interleukin 28 and 29, generated by viral infections, are present in tissues and show clinical signs of inflammation, disruption of connective tissue, and alveolar bone destruction. The presence of these elements in the gingival tissues of individuals with periodontitis indicates their significance in periodontal disease.

Our research revealed that the group receiving chemotherapy had a lower Interleukin-29 level, demonstrating that chemotherapy has played an essential role in lowering inflammatory factors and decreasing the Interleukin-29 level. However, both groups with periodontitis had a higher Interleukin-29 level compared to the control group. Our results' generalizability is restricted, so studies with larger sample sizes and in a cohort design are required. Some studies have demonstrated the side effects of breast

cancer treatments, notably chemotherapy and radiotherapy, on oral health. Hence, it is strongly recommended that these patients schedule a dental check-up before initiating their treatments to preserve and improve their overall well-being. Improving the condition of the mouth and teeth can reduce the likelihood of infections and dental issues during treatments that compromise the patient's immune system. After reviewing the literature, it has been found that there are currently no established guidelines regarding oral and dental care for breast cancer patients during the follow-up period (6). To ensure optimal oral and dental health during breast cancer treatment, it is crucial to educate patients about potential complications and their prevention. It is recommended that healthcare professionals provide patients with recommendations, and specialized breast centers should incorporate dental visits into their follow-up protocol for patients.

Conclusion

Breast cancer patients with periodontitis showed a higher level of interleukin-29 compared to individuals without periodontitis, although it was not statistically significant. Furthermore, it was observed that the mean anti-HSV-1 antigen level was higher in patients with periodontitis undergoing chemotherapy, suggesting a potential impact of breast cancer and its treatment on the development or progression of pre-existing periodontal diseases.

References

1. Sravya C, Raja BP, Jagadish R, Vikram RG. Herpes virus and periodontal disease. *Indian Journal of Dental Advancements*. 2016;8(1):46-52.
2. Antipa C, Bleotu C, Grancea C, Rosu AO, Anton G, Ruta S. Viral serological and molecular data on possible involvement of herpes viruses in periodontal disease. *Singapore Dental Journal*. 2016;37:15-9.
3. Tabari ZA, Hematzadeh S, Keshani F. IL29 expression in gingival tissues of chronic

- periodontitis and aggressive periodontitis patients: An immunohistochemical analysis. *Dental Research Journal*. 2021;18.
4. Shao J, Wu L, Leng W-D, Fang C, Zhu Y-J, Jin Y-H, et al. Periodontal disease and breast cancer: a meta-analysis of 1, 73,162 participants. *Frontiers in oncology*. 2018; 8:601.
 5. Pan ST, Li ZL, He ZX, Qiu JX, Zhou SF. Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2016;43(8):723-37.
 6. Lo-Fo-Wong DN, de Haes HC, Aaronson NK, van Abbema DL, den Boer MD, van Hezewijk M, et al. Don't forget the dentist: Dental care use and needs of women with breast cancer. *The Breast*. 2016;29:1-7.
 7. Djuric M, Jankovic L, Jovanovic T, Pavlica D, Brkic S, Knezevic A, et al. Prevalence of oral herpes simplex virus reactivation in cancer patients: a comparison of different techniques of viral detection. *Journal of oral pathology & medicine*. 2009;38(2): 167-73.
 8. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *The lancet*. 2001; 357(9267):1513-8.

نقش اینترفرون نوع III (IL-29) بر عفونت HSV-1 در بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای پریدونتیت و دریافت کننده شیمی درمانی

سیف صلاح الدین جاسم^{۱*}، غاده ابراهیم طها^۱

^۱گروه علوم پایه میکروبیولوژی دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه بغداد، بغداد، عراق

چکیده

زمینه و هدف: پریدونتیت اختلال التهابی ناشی از عفونت بافت‌های حمایتی دندان‌ها (پریدونتیوم) است. از آنجایی که درمان‌های سرطان پستان با افزایش بیماری پریدونتال همراه است و در بیماری پریدونتال نیز میزان اینترلوکین ۲۹ افزایش می‌یابد به نظر می‌رسد که با بررسی سطح اینترلوکین ۲۹ می‌توان این بیماری را پیش بینی نموده و اقدامات موثر برای پیشگیری از آن انجام داد. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط میزان اینترلوکین ۲۹ و میزان آنتی ژن HSV-1 با پریدونتیت در زنان مبتلا به سرطان پستان بود.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، مجموعاً ۹۰ زن با سرطان پستان مراجعه کننده به کلینیک دندانپزشکی بغداد در سال ۱۴۰۰ و در سه گروه دارای پریدونتیت و پس از دریافت شیمی درمانی (n=۳۰)، دارای پریدونتیت بدون درمان شیمی درمانی (n=۳۰) و بدون پریدونتیت به عنوان گروه کنترل (n=۳۰) مورد بررسی قرار گرفتند. سطح اینترلوکین ۲۹ و آنتی ژن HSV-1 با استفاده از نمونه بزاق افراد و با روش ایزا اندازه گیری شد. میانگین سطح دو مارکر با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در بین سه گروه تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین آنتی ژن HSV-1 در گروه بیماران دارای پریدونتیت و پس از دریافت شیمی درمانی بیش از سایر گروه‌ها بود اما بین سه گروه تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد (P=۰/۰۷۱). در حالی که میانگین اینترلوکین ۲۹ در گروه پریدونتیت با دریافت شیمی درمانی (۲۹۶/۸۵) نسبت به گروه پریدونتیت بدون شیمی درمانی (۳۱۴/۹۹) و کنترل (۳۰۳/۷۹) به طور غیرمعنی‌داری کاهش داشت (P=۰/۵۷۲).

نتیجه‌گیری: افزایش سطح اینترلوکین ۲۹ در مبتلایان به سرطان پستان دارای پریدونتیت نسبت به افراد بدون بیماری پریدونتیت و بالاتر بودن میزان آنتی ژن ویروس HSV-1 بیماران دارای پریدونتیت دریافت کننده شیمی، نشاندهنده افزایش شانس ابتلا به بیماری پریدونتیت در مبتلایان به سرطان پستان می‌باشد که این موضوع بر اهمیت توجه به سلامت دهان و دندان در مبتلایان به سرطان پستان تأکید دارد.

واژه‌های کلیدی: اینترفرون نوع سوم، اینترلوکین-۲۹، آنتی ژن HSV-1، پریدونتیت، سرطان پستان

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۰۹/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۸

* نویسنده مسئول:

saifsalahuddinjasims@gmail.com

مقدمه

پریودنتیت اختلال التهابی ناشی از عفونت بافت‌های حمایتی دندان‌ها (پریودنتیوم) است (۱). عوامل محیطی، باکتری‌ها و پاسخ ایمنی میزبان مسئول ایجاد پریودنتیت شناخته شده‌اند (۲، ۳). این بیماری باعث تخریب استخوان الوئولر و از دست دادن دندان می‌شود (۱). ویروس‌ها نیز با تحریک گسترش عفونت‌های بالقوه، تغییر پاسخ میزبان، تضعیف سیستم ایمنی و تأثیرات سیتوتوکسیک مستقیم بر بافت‌های پریودنتال، می‌توانند بیماری پریودنتال مخرب ایجاد نمایند (۴، ۵). به عنوان مثال در صورت ایجاد آسیب، تضعیف سیستم ایمنی یا شرایط التهابی، ویروس‌های هرپس^۱ (HSV) نهفته ممکن است عفونت‌های سیستمیک یا لکه‌های پریودنتیت را ایجاد نمایند. تحقیقات زیادی ارتباط بین ویروس HSV-1 و لکه‌های پریودنتال شدید را نشان دادند، گرچه اهمیت آن مشخص نیست (۶، ۷).

همچنین ویروس‌ها از جمله ویروس HSV باعث تولید فاکتورهای التهابی از جمله اینترلوکین ۲۹ (IL-29) در بدن می‌شوند که دارای ویژگی‌های ضد ویروسی است و در سه فاز زیستی شامل التهاب، تخریب بافت اتصالی و نابودی استخوان‌های حفره دهانی تولید می‌شود که ایجاد علائم بالینی را به دنبال دارد (۸، ۹). اینترلوکین ۲۹ عضو جدیدی از خانواده اینترفرون‌ها است که به تازگی کشف شده‌اند و به عنوان اینترفرون‌های نوع سوم شناخته می‌شود. آنها با چندین پاسخ ایمنی مرتبط بوده و فعالیت ضد ویروسی مشابه اینترفرون نوع اول را نشان داده‌اند، اگرچه جمعیت سلول هدف آنها کوچکتر از اینترفرون نوع اول است (۱۰، ۱۱). شاخص‌های بالینی مانند عمق پاکت پریودنتال^۲ (PPD)، سطح چسبندگی بالینی^۳ (CAL) و شاخص لثه با سطح اینترلوکین ۲۹ به طور مثبت ارتباط دارند به طوری که با افزایش عمق پاکت پریودنتال و کاهش بیشتر سطح چسبندگی بالینی، سطح اینترلوکین ۲۹ بالاتر است (۹).

ارتباط مثبتی بین بیماری پریودنتال با عوارض بارداری (۱۲)، بیماری‌های خود ایمنی، اختلالات ناباروری و سرطان‌ها از جمله سرطان پستان در زنان گزارش شده است (۱۳). سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان

محسوب می‌شود و با تشخیص زودرس، بهبود پیش‌آگهی و میزان بقا را به دنبال خواهد داشت (۱۴). درمان سرطان اغلب شامل جراحی، پرتو درمانی، شیمی درمانی، درمان هورمونی، ایمونوتراپی و درمان بیولوژیکی می‌شود و شیمی درمانی همچنان یکی از اصلی‌ترین درمان‌های سرطان است (۱۵، ۱۶). داروهای شیمی درمانی با کشتن سلولهای توموری در سراسر بدن به درمان سرطان کمک می‌کنند. در حالی که جراحی و یا رادیوتراپی تنها در مناطق درگیر تومور به درمان سرطان کمک می‌کنند، داروهای شیمی درمانی می‌توانند در سراسر بدن تکثیر سلول‌های توموری را متوقف کنند یا آنها را از بین ببرند. این مواد شیمیایی همچنین بر سلول‌های طبیعی با تقسیم سریع نیز تأثیر می‌گذارند (۱۶). به عنوان مثال شیمی‌درمانی باعث موکوزیت، دیسگوزی، تغییرات عصبی حسی و بزاقی، عفونت‌های دهانی و دندانی می‌شود. همچنین کمبود ترشح بزاق، افزایش باکتری‌ها، تغییرات غذایی، چاقی و بهداشت دهان و دندان نامناسب ممکن است باعث پیشرفت لکه‌های دندانی و بیماری پریودنتال شود (۱۷، ۱۸). بنابراین عوارض دهانی شیمی درمانی، خطر بیشتری برای بیماری پریودنتال ایجاد می‌کنند (۱۹). همچنین در یک مطالعه مشخص شد که شیمی درمانی، تشخیص HSV-1 را نیز افزایش می‌دهد (۲۰).

همان‌گونه که بیماران مبتلا به سرطان پستان پس از درمان بیماری مشکلاتی مانند ناراحتی‌های جسمانی، خستگی، لثه ادم و غیره را نیز تجربه می‌کنند، با مسائلی مثل از دست دادن دندان، عفونت مخاط دهان و لثه و پریودنتیت نیز روبه‌رو هستند در حالی که به این موضوع اهمیت زیادی داده نشده است (۲۱). از آنجایی که درمان‌های سرطان با افزایش بیماری پریودنتال همراه است و در بیماری پریودنتال نیز میزان اینترلوکین ۲۹ افزایش می‌یابد به نظر می‌رسد که با بررسی سطح اینترلوکین ۲۹ می‌توان این بیماری را پیش‌بینی نموده و اقدامات موثر برای پیشگیری از آن انجام داد. از این‌رو هدف اصلی در مطالعه حاضر بررسی میزان اینترلوکین ۲۹ با پریودنتیت در زنان مبتلا به سرطان پستان بود. همچنین ارتباط میزان آنتی ژن HSV-1 بزاق افراد تحت مطالعه با سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت.

¹ Herpes simplex virus² Pocket Probing Depth³ Clinical Attachment Level

روش اجرا

پژوهش حاضر یک مطالعه مقطعی می‌باشد که در سال ۱۴۰۰ بر روی زنان سرطان پستان مراجعه کننده به کلینیک دندانپزشکی بغداد انجام شد. حداقل حجم نمونه لازم با استفاده از مطالعه (۲۳،۲۲) و فراوانی ۰/۹۸٪ عفونت‌های پریدونتال در بیماران سرطان پستان با در نظر گرفتن ضریب خطای آلفا ۰/۰۵ تعداد ۳۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد. پس از بررسی اولیه دندانپزشکی و تعیین وضعیت بیماری‌های پریدونتال، افراد واجد شرایط در گروه‌های دارای بیماری پریدونتیت پس از دریافت شیمی درمانی (۳۰ نفر)، دارای بیماری پریدونتیت بدون دریافت شیمی درمانی (۳۰ نفر) و افراد با لثه سالم (۳۰ نفر) به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۴۰-۷۵ سال، ابتلا به سرطان پستان تأیید شده با گزارش پاتولوژی، دارای حداقل ۲۰ دندان سالم در حفره دهان و عدم درمان پریدونتال قبلی در ۶ ماه گذشته بود. از کلیه افراد واجد شرایط مطالعه رضایت‌نامه آگاهانه کسب شد. لازم به ذکر است که مطالعه حاضر توسط تیم بررسی اخلاقی پژوهش‌ها در دانشکده دندانپزشکی دانشگاه بغداد تأیید شده است (شماره ۴۰۲۸۲۱).

جمع‌آوری نمونه بزاق

به‌منظور بررسی سطح اینترلوکین ۲۹ و آنتی‌ژن ویروس HSV-1 از تمام شرکت‌کنندگان نمونه کامل بزاق بدون تحریک و توسط کارشناس همکار تحقیق گرفته شد. نمونه‌های بزاق قبل از انجام بررسی پریدونتال بالینی بین ساعت ۹ تا ۱۱ صبح جمع‌آوری شدند که می‌بایست حداقل یک ساعت پس از آخرین وعده غذایی بوده و شرکت‌کنندگان ۴۵ دقیقه قبل از جمع‌آوری نمونه دندان‌های خود را مسواک نکرده بودند. نمونه‌گیری با استفاده از روش استاندارد تف کردن جمع‌آوری و در جعبه خنک‌کننده نگهداری شد و سپس با استفاده از روش ELISA، میزان آنتی‌ژن HSV-1 و interferon اینترفرون نوع سوم (اینترلوکین ۲۹) اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود آنها به نرم‌افزار SPSS

(نسخه ۲۶) داده‌ها تجزیه و تحلیل شد. با استفاده از آزمون کلموگراف-اسمیرنف، نرمال بودن داده‌های بررسی شد و با توجه به توجه به نرمال بودن داده‌ها برای بررسی تفاوت سطح آنتی‌ژن HVS-1 و اینترلوکین ۲۹ بین سه گروه از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. این آزمون با در نظر گرفتن خطای ۰/۰۵ انجام شد.

نتایج

این مطالعه بر ۹۰ نفر از زنان مبتلا به سرطان پستان در قالب گروه‌های دارای بیماری پریدونتیت و تحت شیمی درمانی ($n=30$)، دارای بیماری پریدونتیت و پس از شیمی درمانی ($n=30$) و بدون بیماری پریدونتیت و پس از شیمی درمانی ($n=30$) انجام شد و هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد. میانگین سنی بیماران در گروه تحت شیمی درمانی ($53/83 \pm 9/281$)، در گروه بدون شیمی درمانی ($45/30 \pm 9/281$) و در گروه کنترل ($45/30 \pm 4/481$) سال بود.

میانگین (\pm خطای استاندارد) شاخص‌های بالینی عمق پاکت پریدونتال (PPD) در گروه بیماران دارای پریدونتیت بدون شیمی درمانی ($5/53 \pm 0/93$) و در بیماران دارای پریدونتیت با شیمی درمانی ($5/76 \pm 0/89$) بود. همچنین میانگین (\pm خطای استاندارد) سطح چسبندگی بالینی (CAL) در گروه دارای پریدونتیت بدون شیمی درمانی و دارای پریدونتیت با شیمی درمانی به ترتیب $4/23 \pm 0/73$ و $4/55 \pm 0/79$ بود.

وضعیت میانگین آنتی‌ژن HSV-1 (ng/L) و IL-29 (ng/L)

براساس نتایج حاصل از آزمون واریانس یک طرفه میانگین آنتی‌ژن HSV-1 در گروه دارای پریدونتیت و پس از دریافت شیمی درمانی ($0/234$)، بیش از گروه پریدونتیت بدون شیمی درمانی ($0/222$) و کنترل ($0/220$) بود که این میزان از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/071$). میانگین اینترلوکین ۲۹ در گروه دارای پریدونتیت بدون شیمی درمانی ($314/99$) بیشتر از گروه‌های دارای پریدونتیت با شیمی درمانی ($296/85$) و کنترل ($303/79$) بود اما بین سه گروه تفاوت آماری مشاهده نشد ($P=0/572$) (جدول ۱).

جدول ۱: وضعیت آنتی ژن HSV-1 و اینترلوکین ۲۹ در گروه‌های مطالعه

| P_value | پریودنتیت بدون شیمی درمانی | | پریودنتیت با شیمی درمانی | |
|---------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | متغیر | میانگین (±خطای استاندارد) | میانگین (±خطای استاندارد) | میانگین (±خطای استاندارد) |
| آنتی ژن HSV-1 | ۰/۲۲۲(۰/۰۰۴) | ۰/۲۳۴(۰/۰۰۴) | ۰/۲۲۰(۰/۰۰۳) | ۰/۰۷۱ |
| اینترلوکین ۲۹ | ۳۱۴/۹۹(۱۳/۶۳) | ۲۹۶/۸۵(۱۲/۰۱) | ۳۰۳/۷۹(۱۰/۸۲) | ۰/۵۷۲ |

بحث

نتایج نشان داد که شاخص‌های بالینی PPD و CAL در بیماران دارای پریودنتیت که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند کمی بیشتر از گروه دارای پریودنتیت بدون دریافت شیمی‌درمانی بود. همچنین براساس استانداردهای تعریف شده PPD و CAL در مطالعه Eke و همکاران، افراد بررسی شده در مطالعه ما دارای بیماری پریودنتیت با شدت متوسط بودند (۲۴). پریودنتیت بیماری عفونی بافت‌های نگهدارنده لثه و ششمین بیماری شایع مزمن است (۲۵، ۲۶). شیوع این بیماری در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان تا ۹۸٪ گزارش شده است (۲۲).

باکتری‌های موجود در پلاک دندان و ویروس هرپس، به خصوص ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ و ۲، از طریق توانایی خود در تحریک آزادسازی سیتوکین از سلول‌های میزبان، یا مختل کردن مکانیسم‌های دفاعی میزبان، شروع یا تسریع تجزیه پریودنتال را تحریک می‌کنند که منجر به افزایش بیماری‌زایی باکتری‌های پریودنتوپاتیک ساکن می‌شود (۲۷). از سوی دیگر ریزمحیط تومور تحت تأثیر عوامل مانند فرآیندهای التهابی ایمونولوژیک که توسط سلول‌های سیستم ایمنی و فاکتورهای التهابی واسطه‌گری می‌شود، قرار می‌گیرد. بنابراین یک از مکانیسم‌های توجیه کننده ارتباط بین این بیماری با سرطان پستان تغییر فلور دهان و به دنبال آن ورود نشانگرهای التهابی به گردش خون سیستمیک است (۲۸).

در مطالعه حاضر، میزان آنتی ژن HSV-1 در مبتلایان به سرطان پستان دارای بیماری پریودنتیت با دریافت شیمی درمانی، نسبت به بیماران دارای پریودنتیت بدون شیمی درمانی و گروه کنترل افزایش یافته بود اگرچه که از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/071$). عواملی مثل استرس عاطفی، آسیب فیزیکی، کمبود تغذیه و نقص ایمنی در بیماران مبتلا به سرطان و تحت شیمی‌درمانی می‌توانند باعث باز فعالی ویروس شوند (۲۹). همچنین براساس ادعای Whitley و همکاران (۳۰) و Bruce و همکاران

(۳۱)، دریافت شیمی‌درمانی یا کاهش ایمنی بدن باعث برهم ریختن تعادل بین ویروس و میزبان می‌شوند که یک تکثیر سریع و فعال‌سازی مجدد ویروس را به دنبال دارند. بنابراین افزایش آنتی ژن HSV در بیماران با شیمی‌درمانی در این مطالعه نشان از باز فعالی ویروس را دارد. در بخشی از نتایج مطالعه ما، افزایش سطح سایتوکین نوع سوم (IL-29) در بیماران مبتلا به پریودنتیت بدون شیمی‌درمانی نسبت به گروه‌های دریافت کننده شیمی‌درمانی و گروه کنترل سالم مشاهده شد. نتایج دو مطالعه که بر روی افراد بدون سابقه سرطان انجام شده بودند نیز نشان دهنده بالاترین میزان اینترلوکین ۲۹ در نمونه بافت لثه و مایع شکاف لثه افراد با پریودنتیت تهاجمی و کمترین میزان در افراد سالم بود. سطح اینترلوکین ۲۹ در افراد با پریودنتیت مزمن میزان بینابینی با دو گروه قبلی را داشت (۳۲، ۹). میانجی‌های التهابی و مواد شیمیایی مخرب در بافت لثه، مایع لثه و ترشحات دهانی افراد دارای پریودنتیت قابل دست‌یابی هستند. همچنین ویروس‌های مختلف از جمله HSV نیز با بیماری لثه مرتبط هستند. اینترفرون‌ها خصوصاً اینترلوکین ۲۸ و ۲۹ که توسط عفونت ویروسی تولید می‌شوند در بافت‌ها وجود دارند که نشانگر علائم بالینی التهاب، تخریب بافت اتصالی و تخریب استخوان الوئولی هستند. حضور آنها در بافت لثه بیماران پریودنتیت نشانگر اهمیت آنها در بیماری پریودنتال است (۹). از آنجا که در مطالعه ما میزان اینترلوکین ۲۹ در گروه دریافت کننده شیمی‌درمانی پایین تر بود می‌توان گفت که شیمی‌درمانی در کاهش فاکتورهای التهابی و به دنبال آن کاهش سطح اینترلوکین ۲۹ موثر بوده است. با اینحال در هر دو گروه دارای پریودنتیت سطح اینترلوکین نسبت به افراد با لثه سالم بالاتر بود. از آنجا که این مطالعه مقطعی بوده ممکن است قابلیت تعمیم‌پذیری نتایج آن کاهش یابد که پیشنهاد می‌شود در مطالعات با حجم نمونه بزرگتر و به صورت کوهورت مورد بررسی قرار گیرد. با اینحال و با توجه به اینکه در مطالعات مختلف عوارض درمان‌های سرطان پستان خصوصاً شیمی‌درمانی و رادیو تراپی بر

- 4- Ameer LAA, Raheem ZJ, Abdulrazaq SS, Ali BG, Nasser MM, Khairi AWA. The anti-inflammatory effect of the platelet-rich plasma in the periodontal pocket. *European journal of dentistry*. 2018; 12(4): 528-31.
- 5- Sravya C, Raja BP, Jagadish R, Vikram RG. Herpes virus and periodontal disease. *Indian Journal of Dental Advancements*. 2016;8(1):46-52.
- 6- Antipa C, Bleotu C, Grancea C, Rosu AO, Anton G, Ruta S. Viral serological and molecular data on possible involvement of herpes viruses in periodontal disease. *Singapore Dental Journal*. 2016;37:15-9.
- 7- Hassan MI, Aboud RS, Al-Ahmer SD. The role of Herpes simplex virus type 1 and 2 in patients with neurodegenerative diseases. *Iraqi Journal of Science*. 2018;59(4C): 2179-83.
- 8- Altaei TS, Numan IT, Hussain SA, Al-Talabani NG. The efficacy of topically applied silymarin in the treatment of herpes labialis ulcers. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007;16(1):39-46.
- 9- Tabari ZA, Hematzadeh S, Keshani F. IL29 expression in gingival tissues of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients: An immunohistochemical analysis. *Dental Research Journal*. 2021;18.
- 10- Kelm NE, Zhu Z, Ding VA, Xiao H, Wakefield MR, Bai Q, et al. The role of IL-29 in immunity and cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;106:91-8.
- 11- Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nature immunology*. 2003;4(1):63-8.
- 12- Al-Rawi NH, Imran NK, Abdulkareem AA, Abdulsattar AM, Uthman AT. Association between maternal periodontitis, acute-phase reactants and preterm birth. *Oral Dis*. 2021.
- 13- Shao J, Wu L, Leng W-D, Fang C, Zhu Y-J, Jin Y-H, et al. Periodontal disease and breast cancer: a meta-analysis of 1, 73,162 participants. *Frontiers in oncology*. 2018;8:601.
- 14- Omidi Z, Koosha M, Nazeri N, Khosravi N, Zolfaghari S, Haghghat S. Status of breast cancer screening strategies and

سلامت دندان‌ها نشان داده شده است، بنابراین ویزیت این بیماران توسط دندانپزشک حتی قبل از شروع درمان‌ها در حفظ و بهبود کیفیت زندگی این افراد بسیار موثر خواهد بود زیرا هرچه وضعیت دهان و دندان‌ها بهتر باشد، شانس بروز یا تشدید عفونت‌ها و مشکلات دندانی زمانی که درمان، سیستم ایمنی بدن بیمار را ضعیف می‌کند، کمتر می‌شود (۲۱). با توجه به بررسی متون هیچ دستورالعمل عمومی برای مراقبت‌های دهان و دندان در دوره پیگیری بیماران با سرطان پستان وجود ندارد. بنابراین آموزش و آگاهی دادن به بیماران در زمینه عوارض دهان و دندان ناشی از درمان‌ها ضروری بوده و پیشنهاد می‌شود که پزشکان و افراد ارائه‌دهنده مراقبت‌های بهداشتی، توصیه‌های لازم را به بیماران ارائه داده و مراکز تخصصی پستان، ویزیت دندانپزشک را در پروتکل پیگیری بیماران در نظر بگیرند.

نتیجه‌گیری

اینترلوکین ۲۹ در مبتلایان به سرطان پستان با بیماری پریودنتیت بالاتر از افراد بدون بیماری پریودنتیت بود. اگرچه در این حجم نمونه بررسی شده معنی دار نبود. همچنین در بیماران دارای پریودنتیت با شیمی درمانی میانگین بالاتر آنتی ژن HSV-1 نسبت به سایر گروه‌ها، ممکن نشان‌دهنده تاثیر سرطان پستان و درمان‌های آن بر ایجاد یا پیشرفت بیماری‌های پریودنتال موجود از قبل باشد، که این مسئله بر اهمیت توجه به بهداشت دهان و دندان در این بیماران تأکید دارد.

References

- 1- Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: a multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(8):1135.
- 2- Chatzopoulou E, Fanourakis G, Trianti M, Dereka X. Herpes simplex virus 1 and 2 in chronic periodontitis :prevalence and association with clinical parameters. *Dent Health Curr Res*. 2018;4(2):1-5.
- 3- Daily ZA, Mohammed AN. Periodontal Health Status and Assessment of Osteocalcin levels in Saliva of Diabetic Patients and Systemically Healthy Persons (Comparative study). *Journal of Baghdad College of Dentistry*. 2017;29(1):89-95.

- dental infections: a pilot study. *Odontology*. 2019;107:401-8.
- 24- Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of periodontology*. 2012;83(12):1449-54.
- 25- Al Mosawi AO. Need and Demand According to Basic Periodontal Index to Patient with Periodontal Disease Attending Department of Periodontology at the College of Dentistry/University of Baghdad. *LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY*. 2021;40(SD):271-5.
- 26- Eke PI, Wei L, Borgnakke WS, Thornton-Evans G, Zhang X, Lu H, et al. Periodontitis prevalence in adults \geq 65 years of age, in the USA. *Periodontology 2000*. 2016;72(1):76-95.
- 27- Martínez A, Kuraji R, Kapila YL. The human oral virome: Shedding light on the dark matter. *Periodontology 2000*. 2021; 87(1):282-98.
- 28- Galet C, Gollapudi K, Stepanian S, Byrd JB, Henning SM, Grogan T, et al. Effect of a low-fat fish oil diet on proinflammatory eicosanoids and cell-cycle progression score in men undergoing radical prostatectomy low-fat fish oil diet, serum eicosanoids, and prostate cancer. *Cancer prevention research*. 2014;7(1):97-104.
- 29- Djuric M, Jankovic L, Jovanovic T, Pavlica D, Brkic S, Knezevic A, et al. Prevalence of oral herpes simplex virus reactivation in cancer patients: a comparison of different techniques of viral detection. *Journal of oral pathology & medicine*. 2009;38(2):167-73.
- 30- Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *The lancet*. 2001;357 (9267):1513-8.
- 31- Bruce AJ, Hairston BR, Rogers III RS. Diagnosis and management of oral viral infections. *Dermatologic Therapy*. 2002;15 (3):270-86.
- 32- Shivaprasad B, Pradeep A. Effect of non-surgical periodontal therapy on interleukin-29 levels in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis and aggressive periodontitis patients. *Disease markers*. 2013;34(1):1-7.
- indicators in Iran: A scoping review. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2022;27.
- 15- Al-Hassan AA, Muhymen NA, Al-Ghurabi BH. Serum level of p53 antibody and tissue expression of p53 in breast cancer. *Iraqi Journal of Science*. 2010;51(1):214-9.
- 16- Pan ST, Li ZL, He ZX, Qiu JX, Zhou SF. Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2016;43(8):723-37.
- 17- Ismail HS, Mahmood MS. Effect of melatonin supplementation on the gingival health and lipid profiles in obese periodontitis patients. *Journal of Baghdad College of Dentistry*. 2022;34(1):51-9.
- 18- Vozza I, Caldarazzo V, Polimeni A, Ottolenghi L. Periodontal disease and cancer patients undergoing chemotherapy. *International dental journal*. 2015;65(1):45-8.
- 19- García-Chías B, Figuero E, Castelo-Fernández B, Cebrián-Carretero J, Cerero-Lapiedra R. Prevalence of oral side effects of chemotherapy and its relationship with periodontal risk: a cross sectional study. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27:3479-90.
- 20- Lee A, Hong J, Shin D-Y, Koh Y, Yoon S-S, Kim P-J, et al. Association of HSV-1 and reduced oral bacteriota diversity with chemotherapy-induced oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(4): 1090.
- 21- Lo-Fo-Wong DN, de Haes HC, Aaronson NK, van Abbema DL, den Boer MD, van Hezewijk M, et al. Don't forget the dentist: Dental care use and needs of women with breast cancer. *The Breast*. 2016;29:1-7.
- 22- Amódio J, Palioto DB, Carrara HHA, Tiezzi DG, Andrade JMd, Reis FJcd. Oral health after breast cancer treatment in postmenopausal women. *Clinics*. 2014;69:706-8.
- 23- Willershausen I, Schmidtman I, Azaripour A, Kledtke J, Willershausen B, Hasenburg A. Association between breast cancer chemotherapy, oral health and chronic