

شیوع و توزیع ژنوتیپی ویروس پاپیلومای انسانی در دستگاه تناسلی زنان: یک مطالعه‌ی مقطعی در کاشان، ایران

زهرا واحدپور^۱، مهزاد ارمی^۲، زهرا هوشیار^۱، رضا ندائی‌نیا^۳، احمد پیروزمند^۴ و^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پاپیلوماویروس HPV (Human Papillomavirus)، به عنوان شایع‌ترین عفونت منتقله از راه جنسی شناخته می‌شود. با توجه به نقش قطعی این ویروس در بروز سرطان دهانه رحم، مطالعات بیشتر جهت بررسی شیوع آن در شهرستان‌ها ضروری به نظر می‌رسید. هدف از مطالعه‌ی حاضر نیز بررسی شیوع HPV تناسلی در زنان مراجعه‌کننده به کلینیک‌های زنان کاشان جهت غربالگری پاپ‌اسمیر در سال ۱۳۹۶ بود.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۲۹۲ نفر از زنان مراجعه‌کننده به کلینیک‌های تخصصی زنان و زایمان کاشان جهت غربالگری پاپ‌اسمیر، در سال ۱۳۹۶ صورت گرفته است. پس از کسب رضایت از آنها، از اسپچولا و سیتوبراش برای جمع‌آوری نمونه‌های اندوسرویکال و اکروسرویکال جهت انجام HPV PCR استفاده شد. سپس با استفاده از روش INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II نمونه‌ها، ژنوتیپ‌های HPV تعیین شد.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که از بین تمامی زنان مراجعه‌کننده به کلینیک‌های زنان برای غربالگری پاپ‌اسمیر، تست HPV در ۲۵ درصد آنها مثبت بوده است. شیوع انواع پرخطر ۴۱/۱ درصد و انواع کم خطر ۵۸/۹ درصد بود. در میان بیماران مبتلا به HPV، نوع ۵۱ با ۳۱/۵ درصد بیشترین فراوانی را داشت و پس از آن نوع ۱۶ با ۲۷/۴ درصد بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی حاضر نشان‌دهنده‌ی شیوع بالای HPV در بین زنان کاشانی است. علاوه بر این، با توجه به شیوع قابل توجه ژنوتیپ‌های پرخطر، ایمن‌سازی علیه HPV در برنامه‌های توسعه واکسیناسیون، ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: ویروس پاپیلومای انسانی؛ توزیع ژنوتیپ؛ شیوع؛ دستگاه تناسلی زنان

ارجاع: واحدپور زهرا، ارمی مهزاد، هوشیار زهرا، ندائی‌نیا رضا، پیروزمند احمد. شیوع و توزیع ژنوتیپی ویروس پاپیلومای انسانی در دستگاه تناسلی زنان:

یک مطالعه‌ی مقطعی در کاشان، ایران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۶۹): ۱۱۶۴-۱۱۷۱.

مقدمه

ویروس پاپیلومای انسانی HPV (Human Papillomavirus)، یکی از اعضای خانواده Papillomaviridae، یک ویروس DNA کوچک (۸ کیلوایت)، بدون پوشش و دو رشته‌ای است. HPV تمایل زیادی به عفونت سلول‌های اپیتلیال پوست و مخاط دارد (۱). این ویروس به عنوان شایع‌ترین عفونت منتقله از راه جنسی شناخته می‌شود (۲). در حال حاضر، تقریباً ۲۱۸ نوع HPV جدا شده و به عنوان عامل ایجاد عفونت در انسان شناسایی شده است. از این تعداد، ۴۵ مورد دستگاه تناسلی را آلوده می‌کنند، در حالی که بقیه باعث بیماری پوستی

می‌شوند (۳). این عفونت با سرطان‌های مقعد، سرطان دهانه رحم، سرطان دهان و حلق، سرطان آلت تناسلی مردان، سرطان واژن و فرج مرتبط است (۴، ۵).

انواع HPV که دستگاه تناسلی را آلوده می‌کنند به دو دسته تقسیم می‌شوند: انواع کم خطر مانند تیپ ۶ و ۱۱ که عامل زگیل‌های خوش‌خیم می‌باشند و به سمت سرطانی شدن پیشرفت نمی‌کنند و معمولاً بهبود می‌یابند. انواع پرخطر شامل تیپ‌های ۳۳، ۳۱، ۱۸ و ۱۶ با توسعه سرطان دستگاه تناسلی در ارتباط می‌باشند و در ۹۹ درصد سرطان‌های دهانه رحم یافت شده‌اند (۶، ۷) که در

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۲- بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۴- گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: احمد پیروزمند؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، و گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

Email: apiroozmand@gmail.com

این بین تیپ ۱۶ شیوع بیشتری داشته است (۷، ۸).

سرطان دهانه رحم، پس از سرطان سینه، دومین سرطان شایع در زنان محسوب می‌شود. به طوریکه سالانه حدود نیم میلیون مورد آن تشخیص داده می‌شود و نزدیک ۲۵۰۰۰۰۰ مرگ ناشی از آن حادث می‌گردد (۹). شیوع این سرطان در کشور ما ۲/۵ در صدهزار نفر گزارش شده است که نسبت به آمار جهانی میزان کمتری را نشان می‌دهد (۱۰). بسیاری از ضایعات ایجاد شده توسط این ویروس خود به خود بهبود می‌یابند، در صورت عدم بهبود خود به خودی ضایعات پیش بدخیم، ۱۵ تا ۲۰ سال طول می‌کشد تا این ضایعات باعث بروز سرطان دهانه رحم شوند. همچنین عواملی مثل سن پایین اولین نزدیکی، شریک‌های جنسی متعدد و مصرف سیگار فاکتورهای مساعدکننده برای بدخیم شدن ضایعات اولیه HPV می‌باشند (۱۱).

برای تشخیص عفونت HPV، روش‌های مولکولی حساس و قدرتمندی برای شناسایی DNA و RNA این ویروس از سوآب‌های سرویکس و نمونه‌های بیوپسی وجود دارد. این روش‌ها شامل PCR، real time PCR و میکروآرای می‌باشند. یکی از روش‌های شناسایی اولیه برای جلوگیری از سرطان گردن رحم، پاپ اسمیر می‌باشد که از سال ۱۹۵۰، غربالگری به این روش، منجر به کاهش چشمگیری در شیوع سرطان‌های گردن رحم شده است (۱۲). به طور کلی اگر آزمایشات مبتنی بر تشخیص HPV ارزان و در دسترس باشند، می‌توان با یک یا دو بار غربالگری در طول زندگی، کاهش قابل توجهی در شیوع سرطان دهانه رحم به وجود آورد (۱۳).

در این مطالعه، میزان شیوع HPV تناسلی در زنان مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی زنان بیمارستان شهید بهشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کاشان جهت غربالگری پاپ اسمیر در سال ۱۳۹۶ مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های این مطالعه می‌تواند در برنامه‌های مراقبتی و بهداشتی از لحاظ برنامه‌ریزی واکسیناسیون و همچنین آموزش‌های جنسی مورد استفاده قرار گیرد. از سوی دیگر، مطالعات اندکی در مورد شیوع موارد پاپیلوما و فراوانی انواع پرخطر HPV در سرطان سلول سنگفرشی (SCC) و دیسپلازی در ایران انجام شده است. با این حال، سرطان دهانه رحم، همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان برای زنان در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران است که عمدتاً به دلیل عدم انجام آزمایش HPV DNA به عنوان بخشی از غربالگری منظم است.

روش‌ها

نمونه‌گیری

پس از اخذ کد اخلاق با شماره IR.KAUMS.MEDNT.REC.1396.55، نمونه‌های مورد مطالعه، تمام زنان (۲۹۲ بیمار) ۲۰ تا ۶۵ ساله مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی

زنان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کاشان جهت غربالگری پاپ اسمیر در سال ۱۳۹۶ بودند. زنان آلوده با HIV و زنان با سابقه‌ی ابتلا به سرطان دهانه رحم، سابقه‌ی نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی سرویکس (CIN)، دیابت و مصرف‌کنندگان طولانی‌مدت کورتون از مطالعه خارج شدند. با استفاده از سیتوبراش و اسپچولا یک نمونه از کانال داخلی رحم و کانال خارجی رحم جهت پاپ اسمیر و همچنین با استفاده از broom vagina brush 5-10 درون از سرویکس گرفته شد. نمونه جهت تعیین ژنوتیپ HPV درون بافر با حجم ۵ سی سی قرار گرفت. نمونه‌ها روی یخ به آزمایشگاه انتقال داده شده و تا زمان کار در فریزر در دمای منفی ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

استخراج DNA و انجام PCR

برای استخراج DNA نمونه‌ها از کیت استخراج QIAamp DNA mini kit (Qiagen, Hilden Germany) استفاده و تا زمان PCR در منفی ۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس شناسایی HPV و تعیین ژنوتیپ‌های آن با کیت INNO-LiPA HPV Genotyping Extra test (INNO-LiPA; Innogenetics NV, Ghent, Belgium) که یک سنجنش Line Prob است با آشکارسازی سکانس‌های اختصاصی در ناحیه‌ی L1 ژنوم HPV انجام گردید. این تست مبتنی بر اصل هیبریداسیون معکوس است که بخشی از ناحیه L1 (ناحیه SPF) ژنوم ویروس با پرایمرهای اختصاصی تکثیر یافت و سپس محصولات بیوتینه شده حاصل از PCR، از یکدیگر جدا و به پروب‌های الیگو نوکلئوتیدی اختصاصی متصل گردید. در ضمن یک جفت پرایمر برای تکثیر ژن HLA-DPB1 انسانی اضافه شده تا کیفیت نمونه و استخراج را کنترل نماید. همه پروب‌های قرار گرفته بصورت موازی بر روی نوارهای غشای نیتروسلولزی، با آنزیم آلکالین فسفاتاز کونژوگه با استرپتوآویدین هیبرید شده و پس از انکوباسیون با کروموزن BCIP/NBT یک محصول رسوب صورتی ایجاد کرد که برای تفسیر نهایی قابل مشاهده بود.

داده‌ها بعد از جمع‌آوری با استفاده از جداول و نمودارهای مناسب توصیف شدند. ضمناً به منظور تجزیه و تحلیل آماری ابتدا نرمالیتی متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov مورد بررسی قرار گرفت و سپس با استفاده از آزمون‌های T-test و Chi-square و یا معادل ناپارامتری آنها به بررسی ارتباط HPV با سایر متغیرها پرداخته شد. سرانجام برای بررسی اثرات همزمان متغیرهای مخدوش کننده بر روی شیوع HPV از مدل رگرسیون لجستیک استفاده شد. سطح معناداری ۵ درصد در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۲۹۲ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که ۲۱۹ نفر

(۷۵ درصد) فاقد HPV و ۷۳ نفر (۲۵ درصد) دارای HPV بودند. همانطور که در جدول ۱ نشان داده می شود از ۷۳ بیمار HPV مثبت، بیشترین فراوانی در تایپ ۵۱ با ۳۱/۵ درصد و پس از آن تایپ ۱۶ با ۲۷/۴ درصد بود.

جدول ۱. توزیع زنان مراجعه کننده به کلینیک‌های زنان و زایمان کاشان جهت غربالگری پاپ اسمیر در سال ۱۳۹۶ بر حسب انواع ژنوتیپ HPV

تایپ HPV	فراوانی	درصد
۵۱	۲۳	۳۱/۵
۱۶	۲۰	۲۷/۴
۸۲	۱۱	۱۵/۱
۱۱	۸	۱۱/۰
۵۴	۲	۲/۷
۳۹	۲	۲/۷
۵۳	۲	۲/۷
۱۸	۱	۱/۴
۳۱	۱	۱/۴
۳۳	۱	۱/۴
۶۷	۱	۱/۴
۶۸	۱	۱/۴
مجموع	۷۳	۱۰۰/۰

ویروس پاپیلوم انسانی

بیماران دارای HPV به دو گروه پرخطر و کم خطر تقسیم بندی شدند که فراوانی گروه پرخطر ۳۰ نفر (۴۱/۱ درصد) و کم خطر ۴۳ نفر (۵۸/۹ درصد) بوده است. میانگین سن و سن ازدواج در افراد فاقد HPV به ترتیب $7/17 \pm 38/77$ و $4/24 \pm 19/54$ برای افراد دارای HPV به ترتیب $8/14 \pm 38/59$ و $4/47 \pm 19/77$ است.

که از لحاظ آماری تفاوت معناداری بین دو گروه وجود ندارد ($P = 0/878$, $P = 0/704$).

یافته‌های حاضر نشان داد، میانه تعداد حاملگی در دو گروه دارا و فاقد HPV ($P = 0/97$) و همچنین بین روش‌های پیشگیری و ابتلا به HPV در افراد مورد مطالعه ارتباط معناداری وجود ندارد ($P = 0/196$). بین استعمال دخانیات و بین ازدواج مجدد با ابتلا به HPV در افراد مورد مطالعه ارتباط معناداری وجود ندارد ($P = 1/00$) (جدول ۲).

یافته‌های حاضر نشان داد، در بین خصوصیات دموگرافیک و بالینی در زنان مورد مطالعه تنها بین متغیر تعداد حاملگی با نوع HPV ارتباط معنا داری وجود دارد ($P = 0/025$) بدین معنا که افرادی که HPV پرخطر دارند به طور معناداری تعداد حاملگی بیشتری نیز دارند (جدول ۲).

علاوه بر این بین میانگین سن ازدواج، روش‌های پیشگیری، استعمال دخانیات و نتیجه تست پاپ اسمیر با انواع HPV (کم خطر و پر خطر) از لحاظ آماری تفاوت معناداری وجود ندارد ($P = 0/663$, $P = 0/253$, $P = 0/205$, $P = 0/858$ و $P = 0/784$ به ترتیب).

جدول ۲. توزیع متغیرهای دموگرافیک و بالینی در زنان مراجعه کننده به کلینیک‌های زنان و زایمان کاشان جهت غربالگری پاپ اسمیر در سال ۹۶ بر حسب انواع

ویروس پاپیلوم انسانی کم و پر خط

نام متغیر	ویروس پاپیلوم انسانی	مجموع	P
	کم خطر	پر خطر	
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$38/84 \pm 7/07$	$38/39 \pm 8/96$	۰/۵۶۳
تعداد حاملگی* (P_{10} , P_{90}) median	۲ (۱ و ۴)	۲ (۱ و ۳)	۰/۰۲۵
سن ازدواج (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$19/13 \pm 3/10$	$20/27 \pm 5/28$	۰/۶۶۳
کاندوم	۱۱ (۵۲/۴)	۱۰ (۴۷/۶)	۲۱ (۱۰۰/۰)
کنتراستیو خوراکی	۱ (۱۶/۷)	۵ (۸۳/۳)	۶ (۱۰۰/۰)
روش پیشگیری	IUD	۰ (۰/۰)	۱ (۱۰۰/۰)
تعداد (درصد)	TL	۰ (۰/۰)	۱ (۱۰۰/۰)
	طبیعی	۲۶ (۶۰/۵)	۴۳ (۱۰۰/۰)
	سایر	۰ (۰/۰)	۱ (۱۰۰/۰)
استعمال دخانیات	دارد	۳۹ (۵۴/۹)	۷۱ (۱۰۰/۰)
تعداد (درصد)	ندارد	۰ (۰/۰)	۲ (۱۰۰/۰)
	بیش از یکبار	۳ (۶۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)
نتیجه تست پاپ اسمیر تعداد (درصد)	نرمال	۲۴ (۴۶/۲)	۵۲ (۱۰۰/۰)
	غیر نرمال	۷ (۳۸/۹)	۱۸ (۱۰۰/۰)
	ندارد	۱ (۳۳/۳)	۳ (۱۰۰/۰)
ازدواج مجدد	دارد	۲ (۴۰/۰)	۵ (۱۰۰/۰)
	ندارد	۳۰ (۴۴/۱)	۶۸ (۱۰۰/۰)

*: Mann Whitney U test

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد، در بین کلیه زنان مراجعه‌کننده به کلینیک‌های تخصصی زنان جهت غربالگری پاپ‌اسمیر ۲۵ درصد دارای HPV بوده و در بین بیماران دارای HPV فراوانی تایپ‌های پر خطر ۴۱/۱ درصد و تایپ‌های کم خطر ۵۸/۹ درصد بوده است. تعداد حاملگی در گروه مبتلایان به HPV کم خطر بطور معنی‌داری بیشتر از گروه پر خطر بود. و این در حالی است که بین انواع HPV (کم خطر و پر خطر) با روش‌های پی‌شگیری، استعمال دخانیات، تعداد ازدواج، نتیجه تست پاپ‌اسمیر و ازدواج ارتباط معناداری وجود نداشت.

در مطالعه‌ی علامه و همکاران نیز در همراهی با مطالعه‌ی حاضر، شیوع HPV در زنان مراجعه‌کننده به کلینیک زنان در شهر اصفهان را ۲۵/۵ درصد گزارش کردند (۱۴). در مطالعه‌ی Yousefzadeh و همکاران نیز در تهران در همراهی با مطالعه حاضر شیوع عفونت HPV به میزان ۳۱ درصد گزارش شد (۱۵).

در مطالعه‌ی Mostafapour و همکاران، میزان شیوع HPV برابر ۶۱/۲ درصد گزارش شده است. در این گزارش، فراوانی انواع پر خطر و کم خطر و توأم به ترتیب ۳۲/۵، ۴۱ و ۲۶/۵ درصد می‌باشد (۱۶).

میزان شیوع HPV در مطالعه‌ی Hamidi-Fard و همکاران (۱۷) در تناقض با مطالعه‌ی حاضر، ۱۳/۳ درصد اعلام شد که نسبت به سایر مطالعات در سطح جهان کمتر بود (۱۸، ۱۹). این تفاوت در شیوع عفونت می‌تواند ناشی از تفاوت در شرایط اقتصادی، عادات فرهنگی، دوره‌های نمونه‌گیری و شیوه‌ی زندگی باشد که ممکن است در شیوع متغیر HPV بین شهرهای مختلف ایران نقش داشته باشد (۲۰). در اغلب مطالعات بر روی شیوع HPV در ایران، معیارهای ورودی مثل سیتولوژی نرمال یا غیر طبیعی در پاپ‌اسمیر و وجود سرطان سرویکال به کار رفته است. تفاوت در این معیارهای ورود، توجیه‌گر تفاوت برخی گزارش‌های منتشره در مورد شیوع HPV است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد، شیوع عفونت HPV پر خطر در بین زنان با پاپ‌اسمیر طبیعی و غیر طبیعی به ترتیب ۵۳/۸ و ۶۱/۱ درصد بود.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد، بیشترین فراوانی HPV در تایپ ۵۱ با ۳۱/۵ درصد و پس از آن تایپ ۱۶ با ۲۷/۴ درصد بودند. HPV نوع ۱۶ با میزان‌های مختلف شیوع، شایع‌ترین نوع ویروس HPV در اغلب مطالعات در جهان است. دومین نوع شایع HPV، در اروپا ۱۸، آمریکای جنوبی و مرکزی ۵۲، آسیا ۵۸ و آمریکای شمالی انواع HPV 52 و ۵۳ می‌باشد (۲۱-۲۴). البته استثنائات محدودی نیز منتشر شده است. یک مطالعه در Bennin در غرب آفریقا (۲۱)، نوع ۵۹ را شایع‌ترین ژنوتیپ HPV مورد مطالعه معرفی کرد و در یک مطالعه دیگر در ایالات متحده (۲۵)، انواع ۸۴ و ۶۲ شایع‌ترین انواع بودند.

نتایج مطالعه‌ی Hamidi-Fard و همکاران (۲۶) نیز نشان داد نوع غالب در خوزستان نوع ۱۶ بود که در همراهی با برخی مطالعات قبلی در سطح جهان است (۲۷، ۲۸).

در مطالعه‌ی Piroozmand و همکاران، علاوه بر این که فراوانی نسبی ژنوتیپ‌های ۳۳، ۵۸، ۵۲، ۳۵ و ۵۱ به ترتیب ۱۵/۳۸، ۷/۶۹، ۵/۹۸، ۵/۱۲ و ۳/۴۱ درصد بود، در میان آنها ژنوتیپ‌های ۳۱ کمترین و ژنوتیپ ۱۶ بیشترین فراوانی نسبی را داشتند (۲۹). همچنین در مطالعه‌ی Mostafavi Zadeh و همکاران ژنوتیپ ۱۶ و ۱۸ فراوان‌ترین ژنوتیپ تشخیص داده شده از نمونه‌ها بودند (۳۰).

مطابق با یافته‌های سایر مطالعات (۳۱، ۳۲)، این مطالعه، HPV16 را به عنوان یکی از شایع‌ترین نوع HPV در جمعیت مورد مطالعه گزارش کرد. HPV16 بیشترین پتانسیل سرطان‌زایی را دارد و کاندید کلیدی برای واکسن‌های معمول HPV است (۳۳). در برخی از مطالعات انجام شده در ایران و سایر کشورها، HPV18 به عنوان دومین ژنوتیپ شایع پس از HPV16 گزارش شده است درحالی که یکی دیگر از ژنوتیپ‌های فراوان در مطالعه ما ژنوتیپ ۵۱ بوده است. این تفاوت‌ها در توزیع ژنوتیپ HPV نشان‌دهنده‌ی واگرایی شیوع HPV در مناطق مختلف است (۳۴).

در یک مطالعه‌ی انجام شده در مناطق شمالی ایران که توسط Ghaffari و همکاران، پس از ارزیابی سیتولوژیک بر روی ۱۲۷ زن انجام شد شیوع عفونت HPV در زنان با پاپ‌اسمیر غیر طبیعی ۱۳ درصد و در زنان با پاپ‌اسمیر طبیعی ۶۰ درصد بود (۲۷).

در مطالعه‌ی مشابه دیگری در شمال ایران توسط Hamkar و همکاران که بر روی نمونه‌های بیوپسی سرویکال انجام شد میزان ۶۴/۳ درصد عفونت HPV در نمونه‌های سیتولوژی سرویکال غیر طبیعی و ۹ درصد در نمونه‌های نرمال گزارش گردید (۲۸). سایر مطالعات نیز نشان داد شیوع HPV در بیماران با پاپ‌اسمیرهای غیرطبیعی ۶۷ - ۲۴ درصد (۳۵، ۳۶) و در بیماران با پاپ‌اسمیر نرمال ۳۵ - ۵/۵ درصد (۲۸، ۳۷) گزارش شده است. تفاوت در شیوع، بسته به محل مورد مطالعه و بهداشت جنسی و عادات فرهنگی متفاوت هر اقلیم قابل توجیه است.

شیوع HPV‌های پر خطر در بین نمونه‌های HPV مثبت در بیماران با یافته ASCUS، LSIL و HSIL به ترتیب ۹۵، ۹۵ و ۱۰۰ درصد گزارش شد به نوعی که در همراهی با سیتولوژی غیرطبیعی شیوع HPV نیز افزایش یافته است (۱۵). در همراهی با این نتیجه، مطالعه‌ی Delgado و همکاران در اسپانیا، شیوع HPV‌های پر خطر در نمونه‌های HPV مثبت در سه یافته ASCUS، LSIL و HSIL به ترتیب ۹۴/۳، ۷۸/۱ و ۱۰۰ درصد گزارش شد (۳۵). از آنجایی که ارزیابی HPV با PCR تکنیکی حساس‌تر از سیتومورفولوژی است و

نگرفتند و نهایتاً آنکه شیوع HPV در بین افراد با تشخیص سیتولوژی ICC مورد سنجش قرار نگرفت.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر نشان داد، میزان شیوع HPV در بین زنان مراجعه‌کننده به کلینیک‌های تخصصی زنان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کاشان جهت غربالگری پاپا سمیر بالا ست. این مطالعه نشان داد که شیوع کلی HPV در شهر کاشان در سال ۱۳۹۶ بالا (۲۵ درصد) بود و گروه‌های سنی پایین‌تر، بیشتر مستعد عفونت هستند. این یافته‌ها با توجه به هزینه‌های تحمیلی بر سامانه‌های بهداشتی از لحاظ وجود تیپ‌های پرخطر بر لزوم ارائه برنامه‌های آموزشی در سنین پایین تأکید می‌کند. به علاوه، از آنجایی که واکسن HPV هنوز در برنامه‌ی واکسیناسیون کشوری معرفی نشده است و نیز با توجه به اینکه در شهر کاشان شیوع بالای ژنوتیپ‌های پیش بد خیمی و پر خطر منجمله ژنوتیپ‌های ۵۱ و ۱۶ وجود دارد، ایمنی‌زایی علیه این ژنوتیپ‌های HPV در برنامه‌ی توسعه واکسیناسیون توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع پزشکی عمومی می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی کاشان به تصویب رسیده و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و حمایت مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون با شماره طرح ۹۶۱۲۴ به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات معاون پژوهشی و اعضای آن معاونت تقدیر و تشکر می‌شود.

اینکه سیتومورفولوژی نتایج منفی کاذب زیاد دارد تفاوت نتایج را توجیه و لزوم ارز یابی HPV PCR در کنار سیتومورفولوژی را می‌رساند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد، شیوع عفونت‌های HPV پر خطر و کم خطر در بین زنان مراجعه‌کننده به کلینیک زنان به ترتیب ۴۱/۱ و ۵۸/۹ درصد بود.

در اغلب مطالعات مبتنی بر جمعیت، انواع HPV های پرخطر بیش از ۷۰ درصد HPV مثبت‌ها را در برمی‌گرفت. در مطالعه‌ی Yousefzadeh و همکاران، ۸۱ درصد از این موارد عفونت مثبت، پر خطر بودند (۱۵). در برزیل این میزان ۷۵ درصد (۳۸)، در کره ۷۶ درصد (۳۹) و در بنین ۸۸ درصد (۲۱) گزارش شده است.

بنابر همین مطالعه، شیوع HPV در زنان سن ۱۸ - ۲۵ به میزان ۵۷/۴ درصد بوده و یک پیک جمعیتی را نشان داده است به طوری که با افزایش سن، شیوع HPV کمتر شده است. این یافته در همراهی با اغلب مطالعات در سطح جهان است که نشان‌دهنده‌ی این امر است که گروه‌های سنی پایین‌تر، بیشتر مستعد عفونت هستند (۲۳-۲۵، ۴۰). هر چند این یافته ممکن است ناشی از تغییرات در عادات جنسی زنان جوان ایرانی و کاهش سن ارتباط جنسی در دختران باشد (۲۴).

مطالعه‌ی حاضر محدودیت‌های مختلفی نیز داشت. نخست آنکه شیوع HPV طبق یافته حاضر، محدود به جمعیت خاص حاضر در این مطالعه است و نمی‌تواند دقیقاً میزان شیوع در زنان ایرانی را مطرح کند و قابل بسط باشد. دوم آنکه زنان مورد مطالعه، افراد فعال از نظر جنسی یا علائم عمومی تناسلی بودند که به کلینیک زنان ارجاع شده بودند و سایر زنان را شامل نمی‌شد. سوم آنکه اگرچه HPV های پر خطر غیر از تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ شیوع بالایی دارند ولی در این مطالعه تمام ساب‌تایپ‌های این ویروس بطور مستقل مورد سنجش قرار

References

1. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
2. Ardekani A, Taherifard E, Mollalo A, Hemadi E, Roshanshad A, Fereidooni R, et al. Human Papillomavirus Infection during Pregnancy and Childhood: A comprehensive review. *Microorganisms* 2022; 10(10): 1932.
3. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol*. 2021;96:1-16.
4. Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, Tommasino M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecanermedalscience* 2015; 9: 526.
5. Bakhshani A, Ganjali R, Tabatabaeizadeh SE. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes among Women During 2015-2020 in Mashhad, Iran. *Arch Iran Med* 2023; 26(8): 419-26.
6. Hildesheim A. Human papillomavirus variants: implications for natural history studies and vaccine development efforts. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(11): 752-3.
7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-27.
8. Muñoz N, Bosch FX. Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997; 39(4): 274-82.
9. Didelot MN, Boule N, Damay A, Costes V, Segondy M. Comparison of the PapilloCheck® assay with the digene HC2 HPV DNA assay for the detection of 13 high-risk human papillomaviruses in cervical and anal scrapes. *J Med Virol* 2011; 83(8): 1377-82.
10. Khorasanizadeh F, Hassanloo J, Khaksar N, Mohammad Taheri S, Marzaban M, B HR, et al.

- Epidemiology of cervical cancer and human papilloma virus infection among Iranian women - analyses of national data and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2013; 128(2): 277-81.
11. Wardak S. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Med Dosw Mikrobiol* 2016; 68(1): 73-84.
 12. Lie AK, Risberg B, Borge B, Sandstad B, Delabie J, Rimala R, et al. DNA- versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 97(3): 908-15.
 13. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2101-4.
 14. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med* 2020; 17(4): 864-78.
 15. Yousefzadeh A, Mostafavizadeh SM, Jarollahi A, Raeisi M, Garshasbi M, Siavashvahi Z, et al. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among women attending regular gynecological visit in Tehran, Iran. *Clin Lab* 2014; 60(2): 267-73.
 16. Mostafapour Bandpey M, Bostanabad SZ, Rahimi MK. Study of abundance and genotyping of human papillomavirus in samples of patients suspected to cervical cancer referred to masoud laboratory in Tehran [in Persian]. *Iran J Med Microbiol* 2019; 12(5): 348-56.
 17. Ashrafi GH, Tsirimonaki E, Marchetti B, O'Brien PM, Sibbet GJ, Andrew L, et al. Down-regulation of MHC class I by bovine papillomavirus E5 oncoproteins. *Oncogene* 2002; 21(2): 248-59.
 18. Hughes FJ, Romanos MA. E1 protein of human papillomavirus is a DNA helicase/ATPase. *Nucleic Acids Res* 1993; 21(25): 5817-23.
 19. Liu JS, Kuo SR, Broker TR, Chow LT. The functions of human papillomavirus type 11 E1, E2, and E2C proteins in cell-free DNA replication. *J Biol Chem* 1995; 270(45): 27283-91.
 20. Wang R, Guo XL, Wisman GB, Schuurung E, Wang WF, Zeng ZY, et al. Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 257.
 21. Piras F, Piga M, De Montis A, Zannou AR, Minerba L, Perra MT, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Benin, West Africa. *Virology* 2011; 8: 514.
 22. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366(9490): 991-8.
 23. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1048-56.
 24. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 10): K1-16.
 25. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297(8): 813-9.
 26. Hamidi-Fard M, Fattahi-Abdizadeh M, Makvandi M, Ranjbari N, Mansoori E, Samarbaf-Zadeh A. Detection and Genotyping of Human Papillomavirus in Cervical Tissue Samples in Ahvaz, Southwest Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2013; 6(7): e4569.
 27. Ghaffari SR, Sabokbar T, Mollahajian H, Dastan J, Ramezanzadeh F, Ensani F, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women with normal and abnormal cervical cytology in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7(4): 529-32.
 28. Hamkar R, Azad TM, Mahmoodi M, Seyedirashti S, Severini A, Nategh R. Prevalence of human papillomavirus in Mazandaran Province, Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterr Health J* 2002; 8(6): 805-11.
 29. Piroozmand A, Mostafavi Zadeh SM, Madani A, Soleimani R, Nedaeinia R, Niakan M, et al. The association of high risk human papillomaviruses in patients with cervical cancer: an evidence based study on patients with squamous cell dysplasia or carcinoma for evaluation of 23 human papilloma virus genotypes. *Jundishapur J Microbiol* 2016; 9(4): e32728.
 30. Mostafavi Zadeh M, Niakan M, Nedaeinia R, Manian M, Avan A, Nedaeinia M, et al. Association of E6 gene expression of high risk human papillomavirus HPV 18 in patients with Cervical squamous cell dysplasia and Cancerous Lesions. *Iran J Virol* 2015; 9(3): 37-43.
 31. Wolday D, Derese M, Gebressellassie S, Tsegaye B, Ergete W, Gebrehiwot Y, et al. HPV genotype distribution among women with normal and abnormal cervical cytology in a tertiary gynecology referral clinic in Ethiopia. *Infect Agents Cancer* 2018; 13: 28.
 32. Wang J, Tang D, Wang J, Zhang Z, Chen Y, Wang K, et al. Genotype distribution and prevalence of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities in Xinjiang, China. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(7-8): 1889-96.
 33. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ* 2007; 85(9): 719-26.
 34. Vu LT, Bui D, Le HT. Prevalence of cervical infection with HPV type 16 and 18 in Vietnam: implications for vaccine campaign. *BMC Cancer* 2013; 13: 53.
 35. Delgado D, Marín JM, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios JL, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(5): 230-5.
 36. Niakan M, Yarandi F, Entezar M. Human Papillomavirus (HPV) Detection in Biopsies from Cervical Cancer Patients; A Population-Based Study from Iran. *Arch Clin Infect Dis* 2009; 4(1): e93397.
 37. Zandi K, Eghbali SS, Hamkar R, Ahmadi S, Ramedani E, Deilami I, et al. Prevalence of various human papillomavirus (HPV) genotypes among women who

- subjected to routine Pap smear test in Bushehr city (south west of Iran) 2008-2009. *Virol J* 2010; 7: 65.
38. Oliveira-Silva M, Lordello CX, Zardo LM, Bonvicino CR, Moreira MA. Human Papillomavirus in Brazilian women with and without cervical lesions. *Virol J* 2011; 8: 4.
39. Hwang HS, Park M, Lee SY, Kwon KH, Pang MG. Distribution and prevalence of human papillomavirus genotypes in routine pap smear of 2,470 Korean women determined by DNA chip. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(12): 2153-6.
40. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008; 43(4 Suppl): S5-25, S.e1-41.

Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in the Female Genital Tract: A Cross-Sectional Study in Kashan, Iran

Zahra Vahedpour¹, Mehzaad Erami², Zahra Hooahyar¹, Reza Nedaeinia³, Ahmad Piroozmand^{1,4}

Original Article

Abstract

Background: Human papillomavirus (HPV) is known as the most common sexually transmitted infection. Given the definitive role of this virus in the incidence of cervical cancer, further studies were necessary to investigate its prevalence in cities. The aim of the present study was to investigate the prevalence of genital HPV in women referring to Kashan gynecological clinics for Pap smear screening in 2017.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 292 women referring to specialized obstetrics and gynecology clinics in Kashan for Pap smear screening in 2017. After obtaining their consent, a spatula and cytobrush were used to collect endocervical and exocervical samples for HPV PCR. Then, HPV genotypes were determined using the INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II method.

Findings: This study showed that among all women referred to gynecological clinics for Pap smear screening, HPV test was positive in 25% of them. The prevalence of high-risk types was 41.1% and low-risk types was 58.9%. Among patients with HPV, type 51 was the most frequent with 31.5%, followed by type 16 with 27.4%.

Conclusion: The present study indicates a high prevalence of HPV among Kashani women. Furthermore, given the significant prevalence of high-risk genotypes, immunization against HPV should be considered essential in vaccination development programs.

Keywords: Human papillomavirus (HPV), Genotype distribution, Prevalence, Female genital tract

Citation: Vahedpour Z, Erami M, Hooahyar Z, Nedaeinia R, Piroozmand A. **Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in the Female Genital Tract: A Cross-Sectional Study in Kashan, Iran.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(869): 1164- 71.

1- Autoimmune Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

2- Shahid-Beheshti Hospital, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

3- Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Microbiology and Immunology, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Corresponding Author: Ahmad Piroozmand, Autoimmune Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran & Department of Microbiology and Immunology, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran; Email: apiroozmand@gmail.com