مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و نهم/شماره ۱۶۳/هفته سوم دی ماه ۱۳۹۰
مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۹۰/۵/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۰/۸/۲۰

بررسی شیوع ویروس پاپیلومای انسانی در زنان متأهل ۶۰–۱۸ ساله با پاپ اسمیر طبیعی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های تخصصی زنان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر تاج السادات علامه[۱]، دکتر شراره مقیم[۲]، دکتر فریناز فرهبد[۳]

چکیده

مقدمه: سرطان دهانه‌ی رحم دومین علت مرگ و میر در اثر سرطان در بین زنان می‌باشد. تیپ‌های پر خطر ویروس پاپیلومای انسانی (HPV یا Human papillomavirus) عامل اصلی سرطان سرویکس هستند. این مطالعه با هدف تعیین شیوع تیپ‌های ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ HPV در زنان متأهل ۶۰–۱۸ ساله با پاپ اسمیر طبیعی انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی–تحلیلی ۱۸۰ نفر از زنان متاهل ۶۰–۱۸ ساله که در سال‌های ۱۳۸۹–۱۳۸۸ به کلینیک‌های تخصصی زنان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کرده بودند، به روش در دسترس بررسی شدند. پس از بررسی سیتولوژی در پاپ اسمیر از کلیه‌ی نمونه‌های طبیعی یک نمونه تهیه گردید. سپس با انجام PCR ابتدا ویروس HPV با استفاده از پرایمرهای GP5+ و GP6+ شناسایی شد. نمونه‌های حاوی HPV برای تعیین ژنوتیپ با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای تیپ‌های ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ PCR مجدد شدند.

یافته‌ها: بر اساس مرحله‌ی اول PCR (Polymerase chain reaction) از بین ۱۸۰ نمونه ویروس HPV در ۴۶ نمونه (۲۵/۵۵ درصد) یافت شد. از ۴۶ نمونه‌ی مثبت ۷ نمونه (۱۵/۲۱درصد) تیپ ۱۶، ۶ نمونه (۱۳/۰۴ درصد) تیپ ۱۸، ۱۰ نمونه (۲۱/۷۴ درصد) تیپ‌های ۱۱ یا ۶ و ۲۳ نمونه (۵۰ درصد) از سایر تیپ‌های این ویروس بود. در میان ۱۸۰ نمونه‌ی مورد مطالعه در ۱۳ نمونه (۷/۲۲ درصد) حداقل یکی از تیپ‌های پر خطر ۱۸ و ۱۶ یافت شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع بالای این ویروس در مطالعه‌ی ما و سایر مطالعات انجام شده در منطقه، انجام اقدامات پیشگیری از بروز این مشکل ضروری به نظر می‌رسد. یکی از روش‌های پیشگیری استفاده از واکسن گارداسیل است که تأثیر مناسب آن در مطالعات نشان داده شده است.

واژگان کلیدی: پاپ اسمیر طبیعی، ویروس پاپیلومای انسانی، PCR، سرطان سرویکس

مقدمه

سرطان سرویکس دومین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان در کشورهای در حال توسعه می‌باشد (۱). سالانه حدود ۵۰۰ هزار مورد جدید سرطان سرویکس گزارش می‌شود که نزدیک به ۲۸۰۰۰۰ مورد آن‌ها منجر به مرگ می‌شود (۲). ۸۰ درصد موارد مرگ مربوط به کشورهای در حال توسعه است و تخمین زده می‌شود این میزان در سال ۲۰۲۰ به ۹۰ درصد موارد برسد (۳). همچنین ۵۴ درصد موارد جدید مربوط به کشورهای آسیایی است (۴). با وجود گزارش‌های بین‌المللی در زمینه‌های مختلف غربال‌گری، تشخیص و درمان سرطان سرویکس از ایران (۱۰–۵)، به دلیل نداشتن شبکه‌ی ثبت سرطان در کشور، آمار روشنی از بروز و مرگ و میر سرطان

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

[۱] دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۲] استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۳] دستیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر تاج السادات علامه
Email:allameh@med.mui.ac.ir

سرویکس در دست نیست. بر اساس گزارش ثبت سرطان در انستیتو کانسر، شیوع سرطان رحم و سرویکس حدود ۷-۶ در صد هزار می‌باشد (۱۱). شیوع، بروز و مرگ و میر ناشی از آن در طی ۵۰ سال گذشته حدود ۷۰ درصد کاهش یافته است. این کاهش در کشورهای دارای برنامه‌های غربال‌گری و به دلیل انجام منظم پاپ اسمیر می‌باشد.

امروزه عوامل خطر متعددی در ایجاد و یا پیشرفت سرطان سرویکس بیان شده‌اند که از میان آن‌ها ویروس پاپیلومای انسانی (Human papillomavirus یا HPV) به عنوان عمده‌ترین عامل خطر شناخته شده است (۱۲). از اواسط دهه‌ی هفتاد میلادی عفونت ویروس پاپیلومای انسانی به عنوان یک عامل اتیولوژیک در نئوپلازی سرویکس معرفی شد. سپس مطالعات زیادی صورت گرفت و نسبت محکمی بین تومورهای سرویکس و DNA ویروس پاپیلومای انسانی در آن‌ها به دست آمد. ویروس HPV با مهار Apoptosis (مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول) و تولید پروتئین‌های مهارکننده‌ی ژن‌های p53 و رتینوبلاستوما (ژن‌های مهارکننده‌ی رشد سلولی) موجبات تولید توده‌های سرطانی سلولی را فراهم می‌سازد (۹-۶).

بیش از ۴۰ گونه از ویروس HPV که در مخاط ناحیه‌ی تناسلی آلودگی ایجاد می‌کند، شناسایی شده است که نزدیک به ۱۵ مورد آن‌ها سرطان‌زا هستند و سبب سرطان دهانه‌ی رحم و ضایعات پیش بدخیم مثل CIN III (Cervical intraepithelial neoplasia) می‌شوند.

تیپ ۱۶ و ۱۸ ویروس HPV، شایع‌ترین نوع مؤثر در ایجاد سرطان سرویکس هستند. تیپ ۱۶، در ۶۰ درصد همه‌ی سرطان‌های سرویکس و نوع ۱۸ در ۱۰ تا ۲۰ درصد از موارد دیده می‌شود (۱۳). نکته‌ی مهم‌تر این است که HPV در ۳۰ درصد سرطان‌های اوروفارنکس، ۴۵ تا ۹۵ درصد سرطان آنال، ۶۰ تا ۶۵ درصد سرطان‌های واژن و ۶۰-۴۰ درصد سرطان‌های ولو نقش دارد (۱۵-۱۴).

با مشخص شدن این که تیپ‌های پر خطر HPV عامل اصلی سرطان سرویکس هستند و این که تعیین به موقع و درمان سریع این عفونت‌ها می‌تواند از پیشرفت ضایعات ایجاد شده به حالت سرطانی، ممانعت و جلوگیری نماید، می‌توان به اهمیت و ضرورت جایگاه تشخیص این گونه عفونت‌ها در برنامه‌های غربال‌گری و اقدامات معمول بالینی پی برد.

امروزه برنامه‌های جدیدی مبتنی بر غربال‌گری اولیه‌ی این ویروس آغاز شده است و به اجرا در می‌آید. آزمایش معمول و قدیمی پاپ اسمیر علاوه بر محدودیت‌های متعدد، از لحاظ حساسیت تشخیصی نیز نسبت به روش تشخیص مولکولی HPV از جایگاه پایین‌تری برخوردار است (۱۶).

روش‌های متعددی برای نیل به این هدف توسعه یافته‌اند که از جمله می‌توان روش‌های Hybrid capture II و PCR (Polymerase chain reaction) مبتنی بر توالی‌های حفظ شده اشاره نمود. اما چون فقط تیپ‌های پر خطر HPV باعث سرطان سرویکس می‌شوند ضروری است که نوع تیپ‌های HPV در نمونه‌های سرطانی تعیین گردند (۱۷). روش‌های مختلفی نظیر Restriction fragment length polymorphism یا RFLP هیبریداسیون معکوس و تعیین توالی مستقیم جهت تعیین ژنوتیپ‌های این ویروس به کار برده شده‌اند (۱۸). اما روش به نسبت ساده و اقتصادی

www.mui.ac.ir

جهت تعیین تیپ‌های HPV استفاده از PCR اختصاصی برای هر تیپ است (۱۷). اگر چه تیپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱ و ۳۳ به عنوان شایع‌ترین تیپ‌های سرطان‌زا در جهان معرفی شده‌اند لیکن این تیپ‌ها همیشه به عنوان شایع‌ترین تیپ‌ها گزارش نشده‌اند (۱۷). بر این اساس ضروری به نظر می‌رسد که شایع‌ترین تیپ‌های HPV در هر جمعیت به صوت جداگانه تعیین گردد تا بتوان از آن‌ها برای طراحی یک برنامه‌ی غربال‌گری مؤثر، مدیریت بیماری و در نهایت واکسیناسیون جمعیت هدف بر علیه تیپ‌های ویروسی شایع در همان جمعیت استفاده کرد. در نیل به این هدف در این مطالعه شیوع تیپ‌های ۶، ۱۱،۱۶ و ۱۸ HPV در زنان متأهل ۶۰-۱۸ ساله که در سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۸۸ به کلینیک‌های تخصصی زنان در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کرده بودند و پاپ اسمیر آن‌ها طبیعی بود با استفاده از تکنیک PCR مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی ۱۸۰ نفر از زنان متأهل با سن ۱۸ تا ۶۰ سال که پاپ اسمیر طبیعی داشتند و به کلینیک‌های تخصصی زنان و زایمان مراجعه کرده بودند، به روش در دسترس انتخاب شدند.

پس از بررسی سیتولوژی در پاپ اسمیر کلیه‌ی نمونه‌های طبیعی، با استفاده از برس سیتوبراش از اندوسرویکس یک نمونه تهیه شد و درون بافر PBS به حجم ۵ سی‌سی جهت انجام PCR قرار گرفت. نمونه‌ها روی یخ به آزمایشگاه انتقال داده شدند و تا زمان کار در فریزر در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید.

برای استخراج DNA ابتدا نمونه‌ها از فریزر خارج شدند و چند مرتبه با قرار دادن در تانک ازت مورد انجماد و ذوب مجدد قرار گرفتند. سپس سانتریفوژ شدند تا دبری سلول‌ها ته نشین شوند. پس از آن ۵۰۰ میکرولیتر از محلول روی نمونه برداشته شد و DNA با کمک روش فنل کلروفوم استخراج گردید. برای این منظور هم حجم این نمونه محلول فنل کلروفرم به آن اضافه شد و پس از مخلوط نمودن سانتریفوژ انجام شد. فاز رویی به میکروتیوب جدید منتقل گردید و به منظور رسوب DNA دو برابر حجم اولیه‌ی نمونه اتانول ۸۰ درصد اضافه گردید و نمونه‌ها به مدت یک شب در ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفتند. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در ۳۰۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردیدند، مایع رویی خارج گردید و پلت DNA در ۵۰ میکرولیتر بافر TE (Tris-EDTA) حل شد و تا زمان PCR در ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

به منظور بررسی حضور DNA نمونه‌های استخراج شده، از ژن بتاگلوبینبا به کمک پرایمرهای PCO3 و PCO که قطعه‌ای به طول ۱۱۰ جفت بازی (bp) را تکثیر می‌کنند (۱۹)، استفاده شد. تنها نمونه‌هایی که از نظر PCR این ژن مثبت بودند برای بررسی‌های بعدی از نظر شناسایی HPV و تعیین ژنوتیپ‌ها انتخاب شدند.

برای شناسایی HPV از پرایمرهای GP5+ و GP6+ (۱۹) که قطعه‌ای به طول ۱۵۰ جفت بازی را تکثیر و اغلب HPVهای تناسلی را به طور عمومی شناسایی می‌کنند، استفاده شد. برای این منظور مقدار ۱۰ پیکومول از پرایمر مورد نظر و ۳ میلی‌مول Mgcl به مخلوط PCR حاوی بافر DNA، آنزیم و dNTP اضافه گردید.

www.mui.ac.ir

برنامه‌ی PCR شامل مراحل زیر بود:

فعال‌سازی در ۹۵ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ سیکل، هر سیکل شامل ۹۴ به مدت ۳۰ ثانیه، ۳۸ به مدت ۴۵ ثانیه و ۷۲ به مدت ۱ دقیقه و ۷۲ به مدت ۷ دقیقه بود. در تمام مراحل به منظور شاهد مثبت HPV از DNA استخراج شده از سلول Hela و برای شاهد منفی از آب مقطر به جای DNA استفاده گردید.

به منظور بررسی وجود DNA آمپلی‌فای شده ۱۰ میکرولیتر از نمونه‌ی PCR بر روی ژل آگاروز ۱ درصد الکتروفوروز شد و پس از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید توسط دستگاه Gel documentation بررسی شد.

نمونه‌های حاوی HPV برای تعیین ژنوتیپ با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای تیپ‌های ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ به طور مجدد مورد PCR قرار گرفتند.

یافته‌ها

بر اساس مرحله‌ی اول PCR از بین ۱۸۰ نمونه‌ی مورد بررسی، ویروس HPV در ۴۶ نمونه (۲۵/۵۵ درصد) یافت شد. در ۷ نمونه (۱۵/۲۱ درصد از موارد HPV مثبت و ۳/۹ درصد از پاپ اسمیرهای مطالعه شده) تیپ ۱۶ و ۶ نمونه (۱۳/۰۴ درصد از موارد HPV مثبت و ۳/۳ درصد از پاپ اسمیرهای مطالعه شده) تیپ ۱۸ دیده شد. با توجه به این که تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ این ویروس از دسته‌ی ویروس‌های پر خطر گزارش شده‌اند در میان ۱۸۰ نمونه‌ی مورد مطالعه در ۱۳ نمونه (۷/۲۲ درصد) حداقل یکی از تیپ‌های پر خطر یافت شد. در ۱۰ نمونه (۲۱/۷۴ درصد از موارد HPV مثبت و ۵/۵۵ درصد از پاپ اسمیرهای مطالعه شده) تیپ‌های ۱۱ یا ۶ ویروس HPV دیده شد. ۲۳ نمونه از ۴۶ نمونه‌ی مثبت (۵۰ درصد) جزء سایر تیپ‌های این ویروس بودند که در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفتند.

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه از بین ۱۸۰ نمونه‌ی مورد بررسی در ۲۵/۵۵ درصد ویروس HPV یافت شد. ازاین تعداد میزان شیوع تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ این ویروس ۲۸/۳ درصد و نسبت به کل نمونه‌ی مورد مطالعه ۷/۲۲ درصد بود. تیپ ۱۶ و ۱۸ ویروس HPV، شایع‌ترین نوع مؤثر در ایجاد سرطان سرویکس هستند و به عنوان تیپ‌های پر خطر معرفی شده‌اند و تیپ‌های ۶ و ۱۱ بیشتر به عنوان تیپ‌های کم خطر و ریعامل خطر برای زگیل‌های (Wart) تناسلی می‌باشند. تیپ ۱۶، در ۶۰ درصد همه‌ی سرطان‌های سرویکس و تیپ ۱۸ در ۱۰ تا ۲۰ درصد از موارد دیده می‌شود (۱۳).

در این مطالعه میزان شیوع ویروس HPV بسیار بیشتر از سایر مطالعات بود به طوری که در مطالعه‌ی Kjaer و همکاران که به بررسی میزان شیوع این ویروس در ۱۰۰۰ زن جوان با پاپ اسمیر معمولی در دانمارک پرداخته شد، ۱۴۷ نمونه (۱۵/۴درصد) دارای DNA ویروس HPV بودند که از این تعداد ۱۰۸ نمونه (۷۳/۵ درصد) مربوط به تیپ‌های پر خطر و ۴۱ نمونه مربوط به تیپ‌های با ریسک پایین بوده است (۲۰). دراین مطالعه نسبت تیپ‌های پر خطر بسیار بیشتر از مطالعه‌ی ما بود که علت آن در نظر گرفتن ۱۴ تیپ جزء تیپ‌های پر خطر بود.

در مطالعه‌ی Rozendaal و همکاران که به بررسی میزان شیوع این ویروس در ۱۶۲۲ زن با پاپ اسمیر طبیعی پرداختند، میزان شیوع ویروس ۶ درصد گزارش شد که ۶۶ نمونه از ۹۸ نمونه‌ی مثبت

www.mui.ac.ir

(۶۷/۳ درصد) مربوط به تیپ‌های ۱۶، ۱۸ و ۳۱ (تیپ‌های پر خطر) بود و ۳ نمونه (۳/۱ درصد) جزء تیپ‌های کم خطر (۱۱ و ۶) بوده است (۲۱).

در مطالعه‌ی Sherpa و همکاران که در زنان نپالی با پاپ اسمیر طبیعی انجام شد، میزان شیوع این ویروس ۸/۶ درصد و شیوع تیپ‌های با خطر بالا ۶/۱ درصد گزارش شده است (۲۲).

بسیاری از مطالعات انجام شده در ایران شیوع HPV در استان‌های مختلف ایران را در زنان مبتلا به سرطان دهانه‌ی رحم ارزیابی کرده‌اندکه نتایج متفاوتی به دست آمده است (۲۷-۲۳). در مطالعه‌ی علامه و همکاران میزان شیوع این ویروس در بیماران مبتلا به نئوپلازی‌های اینترا اپیتلیومی و سرطان سرویکس در جامعه‌ی مورد مطالعه ما ۹۰/۸ درصد بود که از این تعداد ۴۹/۱ درصد تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ و ۲۲ درصد تیپ‌های ۱۱ و ۶ بودند وحداقل در ۸۳/۱ درصد یکی از تیپ‌های ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ وجود داشت (۲۸). در مطالعه‌ی ما نیز حداقل ۵۰ درصد تیپ‌ها جزء این چهار تیپ بود.

به تازگی شرکت Merk یک واکسن با عنوان گارداسیل تهیه کرده است که از ابتلا به تیپ‌های ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ یروس HPV جلوگیری می‌کند و به تبع آن می‌توان از ابتلا به بدخیمی سرویکس پیشگیری کند. در مطالعات مختلف اثربخشی این واکسن برای پیشگیری از عفونت HPV ۹۰ درصد و جلوگیری از بروز ضایعات سرویکس ۱۰۰ درصد، طی حداقل ۳۶ ماه در زنان ۲۵-۱۵ سال دریافت‌کننده‌ی ۳ دوز واکسن گزارش شده است (۲۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالای این ویروس در مطالعه‌ی ما و سایر مطالعات انجام شده در منطقه به ویژه تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ که به عنوان عامل خطر ضایعات پیش بدخیمی و بدخیم سرویکس شناخته شده‌اند و همچنین تأثیر بسیار خوب واکسن گارداسیل، استفاده از این واکسن می‌تواند گام مهمی در جهت پیشگیری از ابتلا به سرطان سرویکس در زنان مورد مطالعه باشد.

References

1. Qiao YL. Perspective of cervical cancer prevention and control in developing countries and areas. Chin J Cancer 2010; 29(1): 1-3. [In Chinees].
2. World Health Organization. Bulletin of the World Health Organization (BLT). [Online]. 2010. Available from: URL: http://www.who.int/bulletin/en/
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. The burden of HPV-related cancers. In: Barrett ADT, Stanberry LR, editors. Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases. 1st ed. London, UK: Academic Press; 2009. p. S11–S25.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. In: Swanson D, Siegel JS, Henry S, editors. The methods and materials of demography. Bingley, UK: Emerald Group Publishing; 2004.
5. Behtash N, Ghaemmaghami F, Ayatollahi H, Khaledi H, Hanjani P. A case-control study to evaluate urinary tract complications in radical hysterectomy. World J Surg Oncol 2005; 3(1): 12.
6. Behtash N, Mousavi A, Mohit M, Modares M, Khanafshar N, Hanjani P. Simple hysterectomy in the presence of invasive cervical cancer in Iran. Int J Gynecol Cancer 2003; 13(2): 177-81.
7. Behtash N, Mousavi A, Tehranian A, Khanafshar N, Hanjani P. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. Gynecol Oncol 2003; 91(2): 452-5.
8. Behtash N, Nazari Z, Ayatollahi H, Modarres M, Ghaemmaghami F, Mousavi A. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery compared to radical surgery alone in bulky stage IB-IIA cervical cancer. Eur J Surg Oncol 2006; 32(10): 1226-30.
9. Behtash N, Ghaemmaghami F, Yarandi F, Ardalan FA, Khanafshar N. Cutaneous metastasis from carcinoma of the cervix at the

www.mui.ac.ir

drain site. Gynecol Oncol 2002; 85(1): 209-11.
10. Nazari Z, Behtash N, Gilani MM, Ganjoei TA. Cervical carcinoma simulating advanced ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2007; 33(1): 123-4.
11. Announcement the society of Gynecologic oncologists statement on a cervix cancer vaccine. Gynecol Oncol. 2006; 10: 377.
12. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2003.
13. Munoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348(6): 518-27.
14. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer 2004; 101(2): 270-80.
15. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; (31): 14-9.
16. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev 2003; 16(1): 1-17.
17. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189(1): 12-9.
18. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol 2005; 32 Suppl 1: S43-S51.
19. 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.
20. Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, et al. Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal Pap smear: are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6(10): 799-805.
21. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. Int J Cancer 1996; 68(6): 766-9.
22. Sherpa AT, Clifford GM, Vaccarella S, Shrestha S, Nygard M, Karki BS, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Nepal. Cancer Causes Control 2010; 21(3): 323-30.
23. Mortazavi S, Zali M, Raoufi M, Nadji M, Kowsarian P, Nowroozi A. The Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2002; 3(1): 69-72.
24. Sadeghi A, Sobhani A, Etaati Z, Jahanlu A, Shiroodi M. Prevalence of Human Papilloma Virus among Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia III and Invasive Cervical Cancer from 2001 to 2006 in Bandarabas. Iranian J Pathol 2008; 3(4): 183-5.
25. Hamkar R, Mokhtari Azad T, Mahmoodi M, Seyedirashti S, Severini A, Nategh R. Prevalence of human papillomavirus in Mazandaran province, Islamic Republic of Iran. East Mediterranean Health J 2002; 8(6): 805-11.
26. 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.
27. Niakan M, Yarandi F, Entezar M. Human papillomavirus (HPV) detection in biopsies from cervical cancer patients; A population–based study from Iran. Iranian J Clin Infect Dis 2009; 4(1): 35-7.
28. Allameh T, Moghim S, Asadi-Zeidabadi M. A survey on the prevalence of high-risk subtypes of human papilloma virus among women with cervical neoplasia in Isfahan University of Medical Science. Arch Gynecol Obstet 2011; 284(6): 1509-13.
29. Bayas JM, Costas L, Munoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. Gynecol Oncol 2008; 110(3 Suppl 2): S11-S14.

www.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Medical School Original Article

Vol 29, No 163, 3rd week, January 2012 Received: 5.8.2011 Accepted: 11.11.2011

Reviewing the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Married Women Aged 18-60 Years with Normal Pap Smear and Referring to Gynecology Clinics in Hospitals Affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Iran

Tajossadat Allameh MD[1], Sharaeh Moghim PhD[2], Farinaz Farahbod MD[3]

Abstract

Background: Cervical cancer is the second leading cause of mortality due to cancer among women. Since 1970, Human papillomavirus (HPV) has been proposed as the main etiologic factor for cervical cancer. High-Risk HPV types have been the major cause of cervical cancer. Therefore, it seems necessary that the most common HPV types in each population should be determined separately so that they can be used for an effective screening program, disease management, and the vaccination of the target population. To do so, the prevalence of type 6, 11, 16 and 18 of HPV were studied in married women aged 18-60 years, with normal Pap smear, referring to gynecology clinics in hospitals affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Iran, during 2009-2010 using the PCR technique.

Methods: In this descriptive-analytical study, 180 married women aged 18-60 years with normal Pap smear, who referred to gynecology clinics in hospitals affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Iran, were selected through available sampling method. After cytological screening in Pap smear, a specimen was collected from all the normal samples using Cervex-Brush® Combi. DNA samples were extracted using phenol chloroform, and the extracted DNA samples were confirmed using PCO_3 primers and PCO from Beta Globin gene. In the first stage of PCR, HPV was identified through primers GP5+ and GP6+, and the samples containing HPV underwent PCR again in order to determine their genotype using specific primers for types 6, 11, 16, and 18.

Findings: In the first stage of PCR among 180 studied specimens, HPV was found in 46 specimens (25.55%). Out of 46 positive specimens, 7 specimens (15.21%) belonged to type 16, 6 specimens belonged to type 10 (13.04%), 18 specimens belonged to types 11 or 6 (21.74%), and 23 specimens (50%) belonged to other types of this virus. Among 180 studied samples, at least one of the high-risk types was found in 13 specimens (7.22%).

Conclusion: Given to the high prevalence of this virus in the present study and other conducted studies, particularly types 16 and 18 which have been proved to be risk factors for premalignant and malignant cervical lesions, and also the good effect of Gardasil vaccine, using this vaccine can be an important step towards preventing cervical cancer in the studied women.

Keywords: Normal Pap smear, Human papillomavirus, PCR, Cervical cancer

---

* This paper is derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

[1] Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

[2] Assistant Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

[3] Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Tajossadat Allameh, Email: allameh@med.mui.ac.ir