

The Human Papillomavirus (HPV) and Its Vaccines: A Narrative Review

ARTICLE INFO

Article Type

Narrative Review

Authors

Hadis Mohammadian¹, Mohammad

Reza Nateghi^{1*} 

1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran

***Corresponding Authors:** Mohammad Reza Nateghi; Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal code: 1396956111, Phone: +98 (21) 44670888, Fax: +98 (21) 44670432.

ABSTRACT

Human Papillomavirus (HPV) is a virus that is transmitted mainly during sex and through direct contact with people's skin. This virus belongs to a large family of viruses and is the most common sexually transmitted infection. Unfortunately, most people infected with this virus are unaware of this issue, since various serotypes of this virus are involved in causing precancerous lesions and cancer, especially cervical cancer; it is essential to know more about it. In most parts of the world, this cancer is the second or third most common cancer in women. Due to the relative prevalence of this virus in recent years, many studies have been conducted in the field of its prevention during the last few decades, which has led to the production of various types of vaccines and their introduction to the market. The present review study was conducted to introduce the types of this virus, their pathogenicity, ways to prevent it, and the details of the vaccines available in the Iranian Pharmacopoeia. It is hoped that by vaccinating the women and girls of the target group, we will see a decrease in the spread of this virus and, consequently, a reduction in its harmful effects on the general health of society. It even seems that if a national vaccination program is implemented in the target group, it is possible to eradicate cervical cancer in the coming decades.

Keywords: Human Papillomavirus (HPV); Genital Wart; Cancer of Cervix, Prevention; Vaccination; Gardasil Vaccine; Cervarix Vaccine; Papilloguard Vaccine.

Received: 26 December, 2022

Accepted: 26 January, 2023

e Published: 29 August 2023

Article History

ویروس پاپیلومای انسانی (اچ پی وی) و واکسن‌های آن: یک مقاله مروری

حدیث محمدیان^۱، محمد رضا ناطقی^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات زنان زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

ویروس پاپیلومای انسانی (Human Papillomavirus, HPV) ویروسی است که بیش‌تر از همه در زمان رابطه جنسی و از طریق تماس مستقیم بین پوست افراد انتقال می‌یابد. این ویروس یک خانواده بزرگ از ویروس‌ها و شایع‌ترین عفونت منتقله جنسی است. متأسفانه اکثر افراد مبتلا به این ویروس، از این موضوع بی‌اطلاع می‌باشند، از آنجایی که انواعی از سروتایپ‌های این ویروس در ایجاد ضایعات پیش‌سرطانی و سرطان خصوصاً سرطان سرویکس (دهانه رحم) نقش دارند، شناخت بیشتر آن حایز اهمیت می‌باشد. در بیشتر نقاط جهان، این سرطان دومین یا سومین سرطان شایع زنان می‌باشد. با توجه به شیوع نسبی این ویروس در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در زمینه پیشگیری از آن طی چند دهه اخیر انجام شده است که منجر به تولید انواع مختلفی از واکسن و معرفی آن‌ها به بازار گردیده است. مطالعه مروری حاضر جهت معرفی انواع این ویروس، نحوه بیماری‌زایی آن‌ها و راه‌های جلوگیری از آن و جزئیات واکسن‌های موجود در فارماکوپه ایران انجام گردید. امید بر آن است که با انجام واکسیناسیون در زنان و دختران گروه هدف شاهد کمتر شدن شیوع این ویروس و به تبع کاهش اثرات زیان بار آن بر سلامت عمومی جامعه باشیم. حتی به نظر می‌رسد در صورت اجرای برنامه کشوری واکسیناسیون در گروه هدف، امکان ریشه‌کن کردن سرطان سرویکس در دهه‌های آینده وجود داشته باشد.

کلید واژه‌ها: ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)؛ زگیل تناسلی؛ سرطان دهانه رحم؛ پیشگیری؛ واکسیناسیون؛ واکسن گارداسیل؛ واکسن پاپیلوگارد؛ واکسن سرواریکس.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۰۶

***نویسنده مسئول:** محمدرضا ناطقی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. آدرس: تهران، شهرک اکباتان، فاز ۳، میدان بسیج، بیمارستان فوق تخصصی صارم. کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. فکس: ۰۲۱۴۴۶۷۰۴۳۲.

مقدمه

سرطان دهانه رحم^۱، سومین بدخیمی شایع دستگاه تناسلی زنان و همچنین دومین سرطان شایع در زنان است. این سرطان به عنوان دومین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان شناخته می‌شود. اکثر مبتلایان به این سرطان در کشورهای در حال توسعه مانند آفریقا، آمریکای مرکزی و آمریکای جنوبی زندگی می‌کنند^۱. این کشورها عموماً فاقد برنامه‌های منظم غربالگری کشوری جهت تشخیص زودرس سرطان می‌باشند. شیوع، بروز و مرگ و میر ناشی از این سرطان در طی ۵۰ سال گذشته در کشورهای توسعه یافته و دارای برنامه‌های غربالگری، بدلیل انجام منظم پاپ اسمیر کاهش یافته است. سرطان دهانه رحم هم قابل پیشگیری و هم درمان پذیر است؛ اما شیوع آن در کشورهای در حال توسعه ۶ برابر بیشتر از کشورهای توسعه یافته است؛ که علت اصلی آن کمبود برنامه‌های مناسب غربالگری و تشخیص زودرس در این کشورها است^۲. با وجود گزارشات بین‌المللی در زمینه‌های مختلف غربالگری، تشخیص و درمان سرطان سرویکس در ایران، به دلیل نداشتن شبکه ثبت سرطان در کشور، آمار روشنی از بروز و مرگ و میر سرطان سرویکس در دست نیست.

معرفی ویروس پاپیلومای انسانی^۲ و انواع آن :

معرفی ویروس:

پاپیلوما ویروس، از ویروس‌های دارای DNA دو رشته‌ای (dsDNA) است که هم هسته و هم سیتوپلاسم را در سلول‌های سنگفرشی سطحی درگیر می‌کند و باعث ایجاد تغییرات ساختاری و مورفولوژیکی در این سلول‌ها و تولید تومورهای غیر سرطانی پوستی می‌شود. به تومورهای غیر سرطانی پوست "پاپیلوما" گفته می‌شود و به همین علت این خانواده از ویروس را "پاپیلوما ویروس" نامیده‌اند چون اولین بار این ویروس در این ضایعات شناخته شد.

انواع ویروس:

خانواده ویروس‌های پاپیلومای انسانی (تصویر ۱) شامل حدود ۱۹۰ ویروس مرتبط به هم هستند که جهت دسته‌بندی، آن‌ها را به تایپ‌های متفاوتی تقسیم می‌کنند و به هر تایپ یک عدد نسبت داده می‌شود. حدود ۷۵ درصد از این ویروس‌ها فقط بر روی پوست رشد می‌کنند، که این ویروس‌ها را پوستی^۳ و ۲۵ درصد مابقی (حدوداً ۴۰ تایپ) را که در سطوح موکوسی رشد می‌نمایند، موکوسی^۴ یا تناسلی^۵ می‌نامند. تایپ‌های پوستی می‌توانند در قسمت‌های مختلف بدن از جمله لب‌ها باعث ایجاد زگیل^۶ (توده غیرطبیعی و غیر سرطانی بر روی پوست) شوند (تصویر ۲) و انواع

^۱ Cancer of Cervix (Cervical Cancer)

^۲ Human Papilloma Virus (HPV)

^۳ Cutaneous

^۴ Mucosal

^۵ Genital

^۶ Wart



تصویر ۳. نمای ضایعه مخاطی دهانه رحم ناشی از ویروس پاپیلومای انسانی (زگیل تناسلی) [۴۲].

شیوع ویروس:

طبق مطالعات انجام شده از سوی سازمان CDC^۷، در طول سال‌های ۲۰۱۳-۲۰۱۴، هر گونه شیوع HPV تناسلی در میان بزرگسالان ۱۸ تا ۵۹ ساله، ۴۲.۵٪ در کل جمعیت (۴۵.۲٪ در میان مردان و ۳۹.۹٪ در میان زنان) بود. شیوع HPV تناسلی پرخطر ۲۲.۷ درصد در کل جمعیت (۲۵.۱ درصد در مردان و ۲۰.۴ درصد در میان زنان) بود. شیوع هر گونه HPV تناسلی در بین مردان بیشتر از زنان و در میان بزرگسالان بود. این الگو برای بزرگسالان نیز مشابه بود، اما تفاوت بین مردان و زنان از نظر آماری معنی‌دار نبود [۳۲]. در طی سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۱۴، شیوع هر گونه HPV دهانی در بین بزرگسالان ۱۸ تا ۶۹ سال ۷.۳٪ و HPV دهانی پرخطر ۴.۰٪ بود. شیوع HPV دهانی^۸ پرخطر در مردان به طور قابل توجهی بیشتر از زنان در هر نژاد و گروه بود. شیوع بالاتر در مردان نسبت به زنان نیز در مطالعه قبلی NHANES^۹، ۲۰۱۰-۲۰۰۹ گزارش شده بود [۳۲]. این گزارش آخرین تخمین‌ها از شیوع HPV را ارائه می‌کند که هم محل‌های دهان و هم ناحیه تناسلی را بر اساس جنسیت و نژاد بررسی می‌کند. NHANES شامل جمعیت‌هایی نمی‌شود که ممکن است در معرض خطر بالاتر ابتلا به HPV در نظر گرفته شوند (به عنوان مثال، افرادی که در نهادهای زندانی، در مراکز مراقبت طولانی مدت غیر بیمارستانی، استفاده از مواد مخدر تزریقی، و افراد بی خانمان و غیره). بنابراین، این داده‌ها تخمین‌های محافظه کارانه‌ای از میزان شیوع HPV دهانی و تناسلی در میان بزرگسالان ایالات متحده ارائه می‌دهد. سایر گزارش‌های اخیر از شیوع HPV از NHANES، تأثیر برنامه واکسیناسیون HPV ایالات متحده بر شیوع HPV در بین زنان و اولین داده‌ها در مورد شیوع HPV در بین مردان را بررسی کرده است [۳۲]. عفونت HPV بخصوص در جوامع غربی در زنان جوان بسیار شایع است.

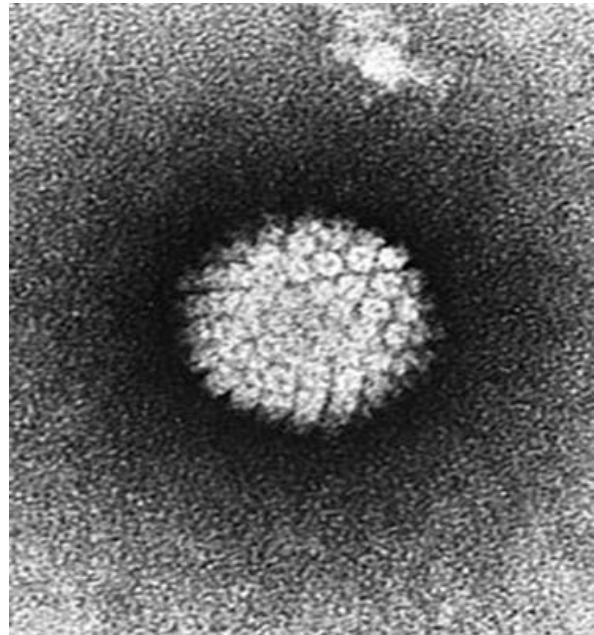
^۷ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

^۸ Oral

^۹ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) -

CDC

موکوسی (تصویر ۳) آن‌ها می‌توانند زگیل‌های تناسلی و انواعی از سرطان‌ها را ایجاد نمایند. این ویروس‌ها شایع‌ترین عامل عفونت منتقله از طریق جنسی می‌باشند [۳۵، ۳۶].



تصویر ۱. میکروگراف الکترونی یک ویروس پاپیلومای انسانی



تصویر ۲. نمای پوستی گوناگون ویروس پاپیلومای انسانی (زگیل پوستی) [۴۱].

پروپ‌های اولتراسوند نه تنها DNA ویروس، بلکه ویروئین‌های^{۱۱} آزاد نیز جمع‌آوری کردند^[۳۷]. بیشتر افراد از ابتلای خود آگاه نیستند زیرا آن‌ها بدون علامت هستند. دو مطالعه متفاوت، یکی در دانشگاه و دیگری در بیمارستان، DNA ویروس را بر روی انگشتان افراد آلوده که بهداشت دست‌ها را رعایت نمی‌کنند، نشان داد. مطالعاتی نیز DNA ویروس را در زیر ناخن افراد دارای تظاهرات پوستی همانند، وجود آن در لباس زیر آن‌ها تشخیص داده است^[۳۷].

خود تلقیحی: خود تلقیحی^{۱۲} در مطالعات به عنوان یک مسیر بالقوه انتقال HPV در نظر گرفته می‌شود که در دختران باکره و کودکان دارای زگیل اندام تناسلی (سروتایپ‌های کم خطر) بدون سابقه سوء استفاده جنسی، به تفصیل بیان شده است. مطالعه بر روی دختران باکره نشان داد که در ۵۱.۱ درصد موارد، نتیجه آزمایش وجود ویروس (در مقایسه با ۶۹.۱ درصد موارد مثبت در زنان فعال جنسی)، مثبت بود. با این وجود، یک نظرسنجی نشان داد که سروتایپ‌های پرخطر از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود (در ۱۰۰ زن باکره قبل و بعد از تماس جنسی)^[۳۷].

انتقال عمودی: انتقال عمودی از مادر به نوزاد، یکی دیگر از راه‌های انتقال HPV است. چندین مطالعه بر احتمال انتقال عفونت از طریق مایع آمنیوتیک یا جفت و یا تماس با مخاط دستگاه تناسلی مادر در حین زایمان طبیعی تاکید کرده‌اند^[۳۷].

انتقال از طریق آب: انتقال ویروس از طریق آب تا کنون ثابت نشده است. مطالعه‌ای در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۰۸ در زیستگاه‌های آبی، در مورد انواع ویروس‌ها در فاضلاب برای اولین بار صورت گرفت که سروتایپ‌های ۲ و ۱۲ را در نمونه‌های فاضلاب خام و نه در فاضلاب تصفیه شده، کشف نمود^[۳۷]. Bibby و Peccia در سال ۲۰۱۳ ویروس را در لجن فاضلاب شناسایی کردند. آن‌ها همچنین ویروس پاپیلومای انکوژنیک را کشف کردند (سروتایپ‌های ۱۶، ۱۸، ۵۳) که نشان دهنده یک مسیر عفونت از طریق آب است، همانطور که ۴۰ سال پیش از آن نیز بیان شده بود. ویروس‌های اپیتلیوتروپیک^{۱۳}، همانطور که توسط این مطالعات نشان داده شده است، در فاضلاب یافت می‌شوند. این امر ممکن است در نتیجه شستشوی پوست و غشاهای مخاطی و یا به دلیل آدرار یا آلودگی‌های مدفوع باشد. بنابراین، ویروس‌ها می‌توانند توسط جریان فاضلاب به آب برسند^[۳۵].

تظاهرات بالینی ویروس:

تحقیقات دو دهه اخیر در مورد DNA ویروس‌ها باعث کشف انواع زیادی پاپیلوما ویروس از ضایعات مختلف پوستی و مخاطی گردیده است. یکی از

در آمریکا، تا ۷۰٪ نوجوانان فعال از نظر جنسی، ویروس HPV دارند. در یک مطالعه نشان داده شد ۳۲٪ زنان ۱۶-۲۴ ساله، ویروس HPV را دارند ولی این رقم برای زنان ۴۵ ساله یا بیشتر ۴٪ می‌باشد. در مطالعه دیگری، شیوع عفونت HPV در زنان جوانتر از ۲۵ سال ۳۶٪، در ۴۵ سال و بیشتر ۲/۸٪ است. شیوع عفونت HPV بی‌نهایت در زنان فعال از نظر جنسی بالاست و حدود ۶۴٪ از زنان جوان، DNA ویروس را دارند^[۳۴]. متأسفانه آمار دقیقی از شیوع این ویروس در کشور ایران در دسترس نمی‌باشد.

راه‌های ابتلا و انتقال:

مهمترین راه انتقال HPV در درجه اول از طریق تماس پوست به پوست یا پوست به مخاط است. انتقال از طریق تماس جنسی مستندترین، راه انتقال این ویروس می‌باشد؛ اما مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد راه‌های غیرجنسی نیز برای انتقال این ویروس وجود دارد.

انتقال افقی: انتقال افقی این ویروس می‌تواند از طریق اقلام ناقل بیماری، انگشتان، دهان و تماس با پوست آلوده (به غیر از تماس جنسی) صورت پذیرد. اما این راه‌های انتقال تا حد زیادی در مطالعات مورد بحث می‌باشند. تجهیزات آلوده در اتاق معاینه زنان، در زمینه انتقال ویروس HPV در مطالعات اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است^[۳۷]. در مورد ویروس HPV می‌دانیم که ویروس‌های بسیار پایداری بوده و در برابر گرما و خشکی مقاوم هستند (۳۰٪ عفونت‌زایی را بعد از هفت روز کم‌آبی نشان می‌دهند). این ویروس‌ها می‌توانند برای روزها بر روی سطوح، لباس، تجهیزات و اقلام مصرفی در بخش‌های زنان و زایمان زندگی کنند^[۳۷]. مطالعه‌ای که در خصوص روش‌های انتقال HPV صورت گرفته است، DNA این ویروس را در ۳۲ مورد از ۱۷۹ مورد (۱۷.۹٪) شناسایی کرده است. نمونه‌های جمع‌آوری شده از تجهیزات زنان و زایمان در بیمارستان؛ ۱۱.۸ درصد مثبت بودند (در مقایسه با ۲۷.۵ درصد موارد مثبت در مطب‌های خصوصی)؛ که این میزان آلودگی در مطب‌ها را ۲.۷ برابر آلودگی در بیمارستان نشان می‌دهد. یک مطالعه نیز نشان داده است که ۹.۴ درصد از اتاق‌های کولپوسکوپی آلوده بودند که این میزان نیز خطر ابتلا به عفونت HPV نسبت به بیماران سرپایی را بیشتر نشان می‌دهد^[۳۷]. در پروپ‌های سونوگرافی ترانس واژینال که با کاندوم به عنوان یک مانع فیزیکی در برابر آلودگی محافظت میشوند، پس از معاینه اولتراسوند (با ضدعفونی مناسب)، ۲۱ درصد نمونه‌ها از نظر وجود DNA ویروس مثبت بودند (خطر پارگی کاندوم ۰.۹-۵٪ است). مطالعه دیگری پس از جمع‌آوری نمونه‌های DNA سروتایپ‌های^{۱۰} پرخطر ویروس از پروپ‌های سونوگرافی ترانس واژینال، پس از ضدعفونی سطح پایین و پوشش پروپ، این مقدار را قابل توجه بیان کرد (تعداد پروپ‌های آلوده ۳ درصد مثبت در نمونه‌های پس از معاینه و ۱.۹ درصد مثبت در نمونه‌های پیش از معاینه). برخی مطالعات حتی بیشتر به این نمونه‌ها توجه کرده و از

^{۱۰} Serotypes

^{۱۱} Virion
^{۱۲} Self-Inoculation (Auto-Inoculation)
^{۱۳} Epitheliotropic Viruses

اغلب ظرف مدت دو سال به‌طور خودبه‌خود بهبود می‌یابند. اما گاهی اوقات عفونت با HPV پایدار می‌ماند و باعث ایجاد مشکلاتی چون بروز زگیل تناسلی و سرطان خواهد شد. البته ممکن است عفونت حین زایمان به فرزند منتقل شود که در این موارد، نوزاد به پاپیلوماتوز تنفسی راجعه^{۲۲} مبتلا می‌گردد^[۳۴ و ۳۵]. این ویروس با پرولیفراسیون خوش خیم یا بدخیم مخاط سنگ فرشی همراه است^[۳]. حدود ۱۹۰ نوع از این ویروس شناخته شده است^[۴۳]. انواع سرو تایپ‌های تناسلی که بیش از ۴۰ سرو تایپ می‌باشند؛ بر اساس ارتباط با سرطان دهانه رحم به دو دسته کم خطر و پرخطر تقسیم بندی می‌شوند. ۱۲ سرو تایپ این ویروس کم خطر هستند. با این حال می‌توانند موجب زگیل تناسلی یا تغییرات اندکی بر روی سرویکس شوند. این انواع شامل تیپ‌های ۶، ۱۱، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۵۳، ۵۴، ۶۱، ۷۲، ۷۳ و ۸۱ هستند. انواع کم خطر مانند سرو تایپ‌های ۶ و ۱۱ باعث ضایعات دهانه رحم با پتانسیل بدخیمی پایین، زگیل تناسلی و ضایعات دهانی، حلقی می‌گردند. انواع ۶ و ۱۱ مسئول تقریباً ۹۰ درصد زگیل‌های آنژوژنیال هستند^[۳۸]. ۱۵ الی ۲۰ نوع از این ویروس پرخطر هستند که شایع‌ترین آن‌ها (۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹ و ۶۹) می‌باشند. سرو تایپ‌های ۶۸ و ۷۳ نیز جزء انواع پرخطر محسوب می‌گردند که شیوع کمتری دارند و شواهد معدودی از کارسینوژن بودن این دو نوع وجود دارد^[۴۳]. نکته مهم‌تر این است که این ویروس در ۳۰ درصد سرطان‌های اوروفارنکس، ۴۵ تا ۹۵ درصد سرطان‌های آنال، ۶۰ تا ۶۵ درصد سرطان‌های واژن و ۶۰-۴۰ درصد سرطان‌های ولو نقش دارد. سرطان سرویکس به عنوان تنها سرطان سالیده^{۲۳} با علت مشخص ویرال در زنان می‌باشد. ویروس با مهار مرگ برنامه ریزی شده سلول^{۲۴} و تولید پروتئین‌های مهارکننده ژن‌های p۵۳ و رتینوبلاستوما (ژن‌های مهارکننده رشد سلولی)، تولید توده‌های سرطانی سلولی را فراهم می‌سازد^[۵-۲]. فاصله ایجاد عفونت و پیشرفت به سمت بدخیمی، ممکن است ۱۰ سال یا بیشتر طول بکشد^[۷]. DNA ویروس پاپیلوما در ۸۰ الی ۹۰٪ کارسینوم‌های سلول سنگ فرشی و آدنوکارسینومای دهانه رحم و نیز در ضایعات پیش سرطانی دهانه رحم (CIN1)^{۲۵} یافت می‌شود. شایع‌ترین ژنوتیپ‌های شناسایی شده شامل ۱۸-۱۶ و ۴۵ هستند که به ترتیب ۴۹٪، ۱۲٪، ۵٪ و ۸٪ موارد هستند. ژنوتیپ سرو تایپ ۱۶ به‌طور شایع‌تر در سرطان سلول سنگفرشی و ژنوتیپ سرو تایپ ۱۸ در سرطان غدیدی دهانه رحم (آدنوکارسینوم سرویکس) وجود دارند^[۸]. حدود ۵۰ الی ۶۰٪ ضایعات پیش سرطانی نظیر CIN نوع ۲ و ۳ در ایالات متحده آمریکا با سرو تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ در ارتباط هستند^[۹]. عفونت HPV علاوه بر سرطان دهانه رحم، باعث سرطان‌های دیگر مقعدی-تناسلی مانند سرطان ولو^{۲۶}، واژن، پنیس، رکتوم و سرطان اوروفارنکس می‌شود^[۱۰]. از میان عوامل ویروسی که می‌تواند در

شایع‌ترین ضایعات پاپیلوما ویروس‌ها، زگیل می‌باشد، که بیماری بسیار مسری است. این ضایعات از طریق تماس پوستی، دهانی، واژینال و آنال^{۱۴} منتقل می‌شود. از طریق تماس جنسی با یک فرد آلوده به زگیل در دو سوم موارد آلودگی با پاپیلوما ویروس ملاحظه می‌گردد. با توجه به نوع پوستی و یا تناسلی، ویروس می‌تواند علایم بالینی و آزمایشگاهی متفاوتی در فرد مبتلا ایجاد نماید. پاپیلوما ویروس انسانی موجب آزارهای پرولیفراتیو اسکوآموس پوستی^{۱۵} و مخاط‌های سطحی دهان، گلو و آنژوژنیال^{۱۶} می‌گردد^[۳۱]. انواع پوستی ویروس معمولاً ضایعات پوستی زگیل مانند ایجاد می‌نمایند. زگیل‌های رایج که به شکل یک سری برجستگی خشن روی دست و انگشتان ایجاد می‌شوند. زگیل کف پا که معمولاً در پاشنه پا ایجاد می‌شوند. زگیل‌های مسطح که برجستگی کمی دارند و ممکن است در هر جایی رشد کنند. به‌طور کلی زگیل‌های مسطح در زنان بیشتر بر روی پا و در مردان بیشتر در ریش ظاهر می‌شوند. همچنین زگیل مسطح در کودکان بیشتر بر روی صورت ایجاد می‌شود^[۳۱]. تظاهرات بیماری معمولاً سه ماه پس از تماس بروز می‌کند. البته حتی قبل از بروز علایم بالینی، این افراد می‌توانند بیماری را منتقل نمایند. اما در خصوص انواع تناسلی ویروس می‌توان اظهار داشت که در زنان تظاهرات بالینی زگیل ممکن است در خارج و یا در داخل واژن و نیز در ابتدای رحم (دهانه رحم) بروز نماید. در بعضی موارد زگیل در اطراف مقعد دیده می‌شود. زگیل ژنیال در زنان نسبت به مردان شیوع بیشتری دارد. در مردان زگیل در سر پنیس^{۱۷}، گاهی اسکروتوم^{۱۸} و یا اطراف مقعد تظاهر می‌نماید. در مردان با سابقه سکس دهانی، زگیل‌ها ممکن است در دهان و یا گلو بروز نماید. مانند تمام بیماری‌های آمیزشی^{۱۹}، آلودگی پاپیلوما ویروس ناحیه تناسلی ممکن است علامتی نداشته باشد. در یک مطالعه بزرگ در ایالات متحده، پزشکان متخصص بیماری‌های عفونی، ملاحظه کردند که آلودگی آمیزشی پاپیلوما ویروس ناحیه ژنیال، در بسیاری از زنان علامتی ندارد^[۳۱]. همچنین در بررسی‌های دیگر، انجمن متخصصان بیماری‌های عفونی ایالات متحده گزارش دادند، آلودگی مزمن به این ویروس می‌تواند موجب کانسر پنیس، دهانه رحم و یا واژن گردد. در کودکانی که مورد سو استفاده جنسی قرار می‌گیرند نیز آلودگی به پاپیلوما ویروس می‌تواند بروز نماید. ولی در مجموع پاپیلوما ویروس در کودکان نسبت به بالغین سرانجام بهتری دارد. مصرف بعضی داروها مثل سیکلوسپورین^{۲۰} و نیز آزاتیوپرین^{۲۱} می‌تواند با تظاهرات زگیلی همراه باشد. این ضایعات زگیلی معمولاً سرسخت و مقاوم به درمان‌های متعارف می‌باشد^[۳۱]. اکثر افرادی که به این ویروس آلوده هستند از این موضوع بی‌اطلاع اند؛ زیرا در بدن آن‌ها علایم یا مشکلات بالینی ایجاد نمی‌شود و

Anal^{۱۴}
Atypical Cutaneous Squamous Proliferation^{۱۵}
Anogenital^{۱۶}
Glans of Penis^{۱۷}
Scrotum^{۱۸}
Sexually transmitted infections (STIs)^{۱۹}
Cyclosporine^{۲۰}
Azathioprine^{۲۱}

Recurrent Respiratory Papillomatosis^{۲۲}
Solid Cancer^{۲۳}
Apoptosis^{۲۴}
Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)^{۲۵}
Vulvar Cancer^{۲۶}

می‌شوند. این مراحل به ترتیب نئوپلازی داخل اپی‌تلیال اسکواموس ۱-۲-۳ (CIN1, CIN2, CIN3) می‌باشند. همان سرطان Carcinoma (CIS) in Situ می‌باشد. به نظر می‌رسد از زمان ورود ویروس HPV تا تغییرات مراحل ذکر شده و سرطان مهاجم ۱۵-۱۰ سال طول خواهد کشید (۱۳، ۱۴). باید توجه داشت که اکثریت قریب به اتفاق موارد CIN1 و حدود دوسوم موارد CIN2 و CIN3 پسرفت کرده و بهبودی حاصل می‌شود. در حالیکه CIS شانس بالایی برای تبدیل به سرطان مهاجم دارد (۱۵، ۱۶). به نظر می‌رسد که در مواردی ویروس HPV با احتمال بیشتری می‌تواند منجر به سرطان سرویکس شود که از جمله این عوامل می‌توان به وجود ساب‌تایپ‌های پرخطر ویروس، عفونت پایدار به مدت بیش از دو سال و بعد از ۳۰ سالگی، همراه بودن سایر ریسک فاکتورها مثل مولتی‌پارتنر بودن، سیگار و غیره اشاره کرد (۳۴).

غربالگری و پیشگیری از سرطان سرویکس:

علی‌رغم این که بیش از نیم قرن از انجام تست پاپانیکولاو (Pap Test) (۳۵) می‌گذرد، سرطان سرویکس هنوز یک علت مورییدیه وابسته به سرطان و مرگ و میر زنان در آمریکا و دیگر کشورها به شمار می‌رود. اجرای برنامه غربالگری با سیتولوژی، سبب کاهش قابل توجه در بروز مرگ و میر سرطان سرویکس در کشورهای پیشرفته شده است. اما در کشورهای در حال توسعه هنوز علی‌رغم انجام تست پاپ در خیلی موارد، فرم پیشرفته سرطان سرویکس دیده می‌شود (۱۷). هدف از انجام غربالگری با سیتولوژی سرویکس، تشخیص زودرس سرطان و ضایعات پیش‌ساز آن می‌باشد. با تست پاپ، سلول‌های سطحی و ریزش‌کننده سرویکس بررسی میکروسکوپی می‌شود (۱۸). اما علی‌رغم موفقیت بررسی‌های غربالگری در سطح وسیع، انجام غربالگری با سیتولوژی ارزش محدودی دارد. حساسیت این روش بین ۳۰ تا ۸۷٪ و اختصاصی بودن آن بین ۶۸ تا ۱۰۰٪ می‌باشد (۱۸، ۱۷). علت متغیر بودن حساسیت و اختصاصی بودن روش سیتولوژی، وجود ضایعات کوچک سرویکس، نمونه نامناسب، آلوده شدن نمونه با خون و ترشحات می‌باشد. به دلیل پایین بودن حساسیت تست پاپ اسمیر، روش سیتولوژی غوطه‌ور در مایع (۳۶) در برنامه‌های غربالگری جایگزین این روش شده است (۱۸). سیتولوژی بر پایه مایع، میزان تشخیص ضایعات با درجه بالا را افزایش می‌دهد ولی ممکن است میزان اختصاصی بودن آن برای تشخیص این ضایعات کاهش یابد.

در بعضی مطالعات، سیتولوژی بر پایه مایع سبب افزایش نمونه‌های Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance (ASCUS) شده است (۱۹). روش دیگر که می‌تواند پایین بودن حساسیت تست پاپ اسمیر را تا حدی جبران کند، انجام آزمایش DNA ویروس است. اما این تست نمی‌تواند به عنوان روش غربالگری اولیه بکار رود. متآنالیزهای انجام شده در این مورد نشان داده است که تست DNA این ویروس حساس‌تر از سیتولوژی است، اما کمتر اختصاصی می‌باشد. متوسط

بروز سرطان‌ها نقش داشته باشند؛ می‌توان به این خانواده از ویروس‌ها و همزمانی آلودگی با چند نوع از سروتایپ‌های آن و ترانس کریپتاسیون HPV6، E7 اشاره کرد (۸). بر اساس مطالعات مختلف، مهمترین عامل خطر برای ابتلا به این ویروس، داشتن شرکای جنسی متعدد در طول زندگی است (۹). عوامل میزبان و محیطی و رفتاری و فاکتورهای مربوط به ویروس از جمله فاکتورهای خطر در بروز سرطان سرویکس می‌باشند که از مهمترین این عوامل می‌توان به ارتباطات جنسی با افراد متفاوت (مولتی پارتنر بودن)، سن فرد (به خصوص سن پایین فرد در اولین نزدیکی)، استعمال دخانیات، استفاده طولانی از عوامل هورمونی، عفونت با کلامیدیا تراکوماتیس (۲۷)، عدم استفاده از کاندوم و عوامل تغذیه‌ای، مولتی‌پارته (۲۸) و HIV (ویروس نقص ایمنی انسانی) اشاره کرد (۱۰). زنانی که دچار عفونت پایدار هستند، بیشترین احتمال پیشرفت به سمت ضایعات پیش بدخیمی و سرطان سرویکس را دارند (۱۱، ۱۲). در مطالعه انجام شده‌ای در خصوص ارتباط عفونت پاپیلوما ویروس انسانی با کارسینوم سلول سنگفرشی مری در دانشگاه علوم پزشکی بابل، از ۴۰ نمونه بافتی سرطان سلول سنگفرشی مری (SCC)، پانزده نمونه (۳۷.۵٪) حاوی HPV-DNA بودند، در حالیکه تنها ۵ نمونه (۱۲.۵٪) از نمونه‌های بافتی گروه شاهد از نظر HPV مثبت بود. شایع ترین ژنوتیپ های HPV در گروه بیماران مبتلا به ESCC شامل HPV16 و HPV45، هر یک ۶ نمونه (۱۵٪) و در گروه شاهد HPV16 سه نمونه (۵.۷٪) و HPV45 دو نمونه (۵٪) بود. وجود همزمان HPV16 و HPV45 فقط در سه نمونه از بافت‌های مربوط به سرطان سنگفرشی مری مثبت بود. ارتباطی بین ژنوتیپ ویروس، سن، جنس، Stage و Grade تومور سلول سنگ فرشی مری وجود نداشت. نتایج این مطالعه نشان داد که پاپیلوما ویروس انسانی یک عامل خطر ساز برای بروز سرطان مری نیز بشمار می‌آید (۳۱).

سیر ایجاد سرطان سرویکس:

سرویکس عضو منحصر به فردی است که از زندگی جنینی، دو نوع اپی‌تلیوم متفاوت در آن بهم می‌رسند و در محل تلاقی (۲۹) این دو نوع اپی‌تلیوم اسکواموس (۳۰) و گلاندولار (۳۱)، در هنگام بلوغ پوشش جدیدی از بافت متاپلازیک نابالغ (۳۲) بر روی مخاط استوانه‌ای ایجاد شده و این ناحیه جدید ناحیه تغییر شکل (T Zone) نام دارد. اغلب سرطان‌های اسکواموس که شایع‌ترین سرطان‌های سرویکس می‌باشند، از ناحیه T Zone منشاء می‌گیرند. با ورود HPV، این ویروس در بافت متاپلازی نابالغ در ناحیه T Zone مستقر و تبدیل به بافت دیسپلازی (۳۴) می‌گردد و بتدریج لایه‌های بیشتری از بازال ممبران درگیر توده نئوپلازیک

^{۲۷} Chlamydia Trachomatis

^{۲۸} Multiparity

^{۲۹} Squamocolumnar Junction (SCJ)

^{۳۰} Squamous Epithelium

^{۳۱} Glandular Epithelium (Columnar Epithelium)

^{۳۲} Immature Metaplasia

^{۳۳} Transformation Zone

^{۳۴} Dysplasia

^{۳۵} Papanicolaou Test (Pap Smear)

^{۳۶} Liquid Based Cytology (LBC)

حساسیت تشخیص بیماری‌های با درجه بالا با تست HPV، ۸۵٪ بوده ولی ۸۴٪ اختصاصی است در حالی که سیتولوژی، حساسیت ۶۰٪ و اختصاصیت ۹۵٪ را دارا می‌باشد. این نتایج در سنین بالای ۳۰ سال بهتر می‌شود. طبق توصیه انجمن زنان و مامایی و انجمن سرطان زنان آمریکا، آزمایش HPV به همراه تست سیتولوژی سرویکس می‌تواند به عنوان روش غربالگری به کار رود ولی در زنان ۳۰ سال و بیشتر، اگر این دو تست منفی باشند، می‌توان فاصله غربالگری را به هر سه سال افزایش داد، زیرا حساسیت این تست‌ها بالا و ارزش تشخیصی آن‌ها قابل قبول است، به خصوص اگر بیمار علامت دار باشد. اگر سیتولوژی فردی نرمال بوده، ولی از نظر DNA ویروس (سویه‌های پر خطر ویروس) مثبت باشد، باید مجدداً غربالگری انجام شود.^[۲۵-۲۰] تمامی زنان باید انجام تست پاپ اسمیر را در سن ۲۱ سالگی و یا از شروع رابطه جنسی آغاز کنند. زنان بین ۲۱ تا ۲۹ سال باید هر سه سال یکبار تست پاپ اسمیر را در صورت نبودن هیچ مورد غیر طبیعی تکرار کنند. تست تشخیص ابتلا به HPV نباید برای غربالگری روتین در این گروه سنی مورد استفاده قرار گیرد (اما در موارد تست پاپ اسمیر با نتایج غیرعادی ممکن است به عنوان بخشی از اقدامات پیگیرانه مورد استفاده قرار گیرد). با شروع ۳۰ سالگی، روش ترجیحی برای غربالگری هم‌زمانی انجام پاپ اسمیر به همراه تست تایپینگ ویروس HPV به صورت هر ۵ سال یکبار است. این روش به تست مشترک^{۳۷} معروف بوده و باید تا سن ۶۵ سالگی ادامه پیدا کند.^[۳۴] یکی دیگر از گزینه‌های معقول برای زنان بین ۳۰ تا ۶۵ سال، این است که هر سه سال یکبار بررسی‌ها تنها بر اساس تست پاپ اسمیر انجام پذیرد و در صورت وجود مورد غیر طبیعی در این تست، آزمایش تایپینگ ویروس نیز انجام شود. (این روش در دستورالعمل‌های کشوری ایران به عنوان غربالگری سطح اول تعریف شده است). زنانی که از ریسک بالایی برای ابتلا به سرطان دهانه رحم به دلیل سرکوب سیستم ایمنی برخوردارند (به طور مثال افراد مبتلا به ویروس HIV، انجام عمل پیوند عضو و یا استفاده طولانی مدت از استروئیدها) یا به این علت که در معرض دی‌اتیل‌استیل‌بسترول^{۳۸} قرار می‌گیرند ممکن است نیاز به این داشته باشند که به دفعات بیشتری مورد تست غربالگری قرار گیرند. زنان بالای ۶۵ سال که در طی ۱۰ سال گذشته به طور مرتب تحت غربالگری قرار گرفته‌اند و در طی ۲۰ سال گذشته هیچ علائمی از شرایط پیش‌سرطانی (همانند CIN2 یا CIN3) نداشته‌اند، می‌توانند غربالگری سرطان دهانه رحم را متوقف کنند. زنانی با سابقه CIN2 و CIN3 باید به انجام دادن تست حداقل برای مدت ۲۰ سال پس از نتایج تست غیرعادی ادامه دهند.^[۳۴]

واکسن دو ظرفیتی^{۳۹}:

سرواریکس^{۴۰}

این واکسن که توسط شرکت دارویی GlaxoSmithKline (GSK) تولید شده است، در ۱۶ اکتبر ۲۰۰۹ توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) جهت استفاده در زنان و دختران ۹ الی ۲۵ سال تایید گردید و در سال ۲۰۱۱ به بازار عرضه شد. این واکسن قادر به حفاظت در برابر سویه‌های

راه‌های پیشگیری و انواع واکسن:

ثابت شده است که اقدامات بهداشتی در پیشگیری از ابتلا و انتقال این ویروس ناکارآمد هستند. مطالعاتی ارزیابی کرده‌اند که نمونه‌های HPV به

^{۳۹} Bivalent HPV Vaccine
^{۴۰} Cervarix

^{۳۷} Co-Testing
^{۳۸} Diethylstilbestrol

واکسن چهار ظرفیتی^{۴۴}:

گارداسیل^{۴۵}

این واکسن که توسط شرکت Merck (MSD) تولید می‌گردد، در سال ۲۰۰۶ توسط سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا (FDA) جهت استفاده در دختران بالای ۹ سال تایید گردید (۳۹). واکسن گارداسیل در مقابل چهار سروتایپ از ویروس HPV شامل ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ محافظت ایجاد می‌نماید. این واکسن طی ۶ الی ۳۶ ماه سبب افزایش سطح آنتی‌بادی ضد ویروس می‌شود، که این سطح حتی از افزایش موجود در سطح خونی فرد مبتلا به ویروس نیز بیشتر می‌باشد^[۴۴]. از آنجا که این ویروس یک بیماری منتقله از راه جنسی است و هم توسط مردان و هم زنان انتشار می‌یابد، لذا واکسیناسیون در مردان و زنان انجام می‌گیرد، اما در مورد اثربخشی واکسن روی مردان هنوز تحقیقات بیشتری باید انجام شود. تأثیر آن در مبتلایان به HIV ناشناخته است و کلید اصلی موفقیت واکسیناسیون، آموزش مناسب و جامعه و خانواده‌ها و بیماران است^[۴۹].

واکسن نه ظرفیتی^{۴۶}:

گارداسیل-۹^{۴۷}

این واکسن نیز توسط شرکت Merck (MSD) تولید می‌گردد و در سال ۲۰۱۴ توسط سازمان غذا و دارو ایالات متحده آمریکا (FDA) جهت استفاده در دختران بالای ۹ سال تایید گردید. این واکسن حاوی ذرات سروتایپ‌های ۶، ۱۱، ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲ و ۵۸ می‌باشد و علیه این سروتایپ‌ها ایمنی ایجاد می‌کند. می‌توان این چنین عنوان داشت که در حال حاضر، این واکسن کامل‌ترین نوع واکسن علیه این خانواده از ویروس می‌باشد، اما متأسفانه به علت تولید و واردات هزینه‌بر آن، در بازار دارویی ایران برای استفاده عموم به سهولت در دسترس نمی‌باشد^[۴۹]. لازم به ذکر است که این واکسن‌ها نقش پیشگیری از ابتلاء به ویروس HPV را بر عهده دارند و در درمان این ویروس یا سرطان دهانه رحم مؤثر نیستند. تعداد دوز مورد نیاز جهت ایجاد ایمنی مؤثر با توجه به سن شروع واکسیناسیون و فواصل دریافت واکسن بر اساس نوع واکسن در جدول شماره یک درج گردیده است.

جدول ۱. تعداد دوز مورد نیاز و فواصل تزریق دوزها

نوع واکسن	تعداد دوز مورد نیاز در سن ۹ الی ۱۴ سال	فواصل دریافت واکسن در سن ۹ الی ۱۴ سال	تعداد دوز مورد نیاز در سن بالای ۱۵ سال	فواصل دریافت واکسن در سن بالای ۱۵ سال
سرواریکس	۲	۶-۰	۳	۰-۱-۰
پاپیلوگارد	۲	۶-۰	۳	۰-۱-۰
گارداسیل	۲	۶-۰	۳	۰-۲-۰
گارداسیل-۹	۲	۶-۰	۳	۰-۲-۰

نوع ۱۶ و ۱۸ که عامل ۹۱٪ سرطان‌های دهانه رحم، ۹۱٪ سرطان‌های مقعد، ۶۱٪ سرطان‌های واژن و ۲۱٪ سرطان‌های ولو هستند، می‌باشد. ادجوانت^{۴۱} آن آلومینیوم و حاوی یک عامل لیپیدی است. این واکسن هنوز در مردان آزمایش نشده است. این واکسن حاوی پروتئین کپسید^{۴۲} بوده و پوشش ندارد، زنده نیست، ولی تزریق آن سبب تولید آنتی‌بادی‌های وابسته به انواع مشخص HPV خواهد شد. در مطالعات انجام شده اثربخشی واکسن سرواریکس تا ۹۵/۱٪ بر علیه عفونت‌های پایدار سرویکس که با این ویروس ارتباط دارند، مشخص گردیده است. حتی در یک آنالیز، اثربخشی واکسن تا ۱۰۰٪ برای ضایعات CIN وابسته به HPV گزارش شد. نکته قابل توجه در خصوص این واکسن، این است که این واکسن سبب کاهش عفونت‌های وابسته به سروتایپ‌های ۴۵ و ۳۱ (از سویه‌های پرخطر ویروس) نیز می‌شود^[۴۶]. عوارض تزریق واکسن شامل خستگی، عوارض گوارشی، تب و سردرد است. پس از دوره سوم واکسیناسیون، طی یک ماه بعد اثر حفاظتی آن شروع شده و حداقل ۱۸ ماه پس از شروع به حد پایدار (Plateau) می‌رسد^[۴۷، ۴۸]. به طور کلی افزایش ۱۳۳ برابری در میانگین سطح آنتی‌بادی ۱۶ HPV و ۱۸ HPV در پایان مدت ۴/۵ ساله پس از واکسیناسیون فرم دوگانه رخ خواهد داد^[۴۷].

پاپیلوگارد^{۴۳}

در طی سال‌های اخیر طبق گزارش وزارت بهداشت، سرطان دهانه رحم از رتبه پنجم به رتبه دوم در شیوع سرطان‌ها رسیده است. از آنجایی که برنامه‌های تشخیصی این ویروس، تحت پوشش بیمه در کشور عملی نمی‌باشد و همچنین واردات واکسن‌های ضد ویروس برای ریشه کن کردن آن در سطح کشور، هزینه سرسام آور به همراه دارد، می‌توان گفت بهترین راه حل برای جلوگیری و کاهش شیوع این ویروس و عوارض حاصل از آن خصوصاً سرطان‌های ناشی از این ویروس تولید انبوه نمونه داخلی واکسن و وارد کردن آن به برنامه واکسیناسیون روتین کشوری می‌باشد. خوشبختانه طی سال‌های اخیر محققان ایرانی در شرکت "نوین پژوهان زیست دارو" توانسته‌اند با استفاده از آخرین فناوری‌های تولید واکسن، نمونه ایرانی واکسن دوظرفیتی با نام تجاری پاپیلوگارد را به بازار دارویی عرضه نمایند. این واکسن بر علیه دو سروتایپ ۱۶ و ۱۸ ویروس که شایع‌ترین عوامل ایجاد ضایعات پیش بدخیمی و سرطان‌های ناشی از ویروس پاپیلومای انسانی هستند، ایمنی زایی ایجاد می‌نماید.

Quadrivalent HPV Vaccine^{۴۴}
Gardasil^{۴۵}
9-Valent HPV Vaccine^{۴۶}
Gardasil-9^{۴۷}

Adjuvant^{۴۱}
Capsid^{۴۲}
Papilloguard^{۴۳}

تأییدیه اخلاقی

این مطالعه مرور ساختاریافته، ملاحظات اخلاقی در بر ندارد.

تعارض در منافع

هیچ گونه تعارض منافع وجود ندارد.

منابع مالی

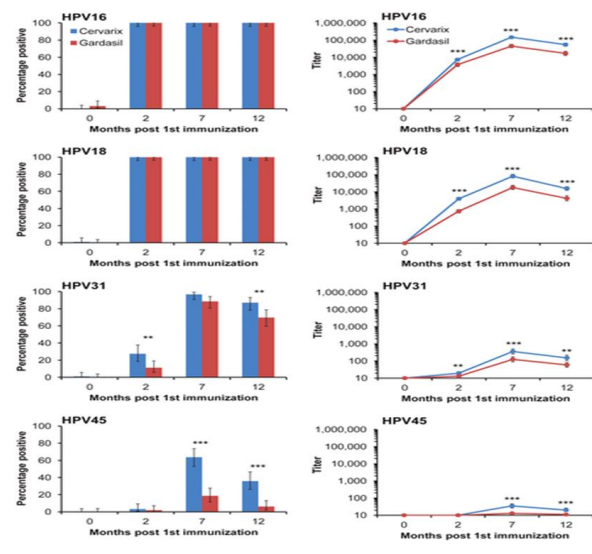
حمایت مالی این مطالعه توسط مرکز تحقیقات ز نان زایمان و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، صورت پذیرفته است.

منابع

1. Announcement the Society of Gynecologic Oncologists. Statement on a cervix cancer vaccine. Gynecol Oncol 2006; 101 .
2. Behtash N, Ghaemmaghami F, Yarandi F, Ardalan FA, Khanafshar N. Cutaneous metastasis from carcinoma of the cervix at the drain site. Gynecol Oncol 2002; 85: 209-11 .
3. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2014; 63(RR-05):1-30.
4. Bzhalava D. Human papillomavirus reference clones. International Human Papillomavirus Reference Center. Available at: URL: <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, consulté en septembre; 2014 .
5. 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: 177-81.
6. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papilloma virus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 14-19 .
7. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. Wkly Epidemiol Rec 2014; 89(43):465- 91 .

بر اساس مطالعات انجام شده، اگرچه همه واکسن‌ها ایمنی‌بخشی نهایی را دارند، اما میزان اثربخشی و پوشش واکسن سرواریکس با وجود ۲ ظرفیتی بودن از واکسن گارداسیل ۴ ظرفیتی به مراتب بالاتر می‌باشد و این نشان دهنده توان بالای واکسن سرواریکس در ایجاد محافظت متقابل^{۴۸} می‌باشد. علاوه بر توانایی بالای واکسن سرواریکس در ایجاد ایمنی (۹۴٪) در برابر سروتایپ‌های ۱۶ و ۱۸، این واکسن در نوپلازی اینتراپیتلیال سرویکال کلاس ۲ و ۳ فارغ از نوع سروتایپ ایجاد کننده آن، ایمنی به مراتب بیشتری (به ترتیب برابر با ۶۲٪ برای کلاس ۲ و ۹۳٪ برای کلاس ۳) را ایجاد کرده است، در صورتیکه گارداسیل ایمنی کمتری (به ترتیب برابر با ۲۲٪ برای کلاس ۲ و ۴۳٪ برای کلاس ۳) را ایجاد نموده است. مساله دیگری که در مقالات مورد توجه قرار گرفته است تفاوت تیتراژ آنتی‌بادی در دو واکسن سرواریکس و گارداسیل می‌باشد. گارداسیل به طور قابل ملاحظه‌ای میزان پایین‌تری از GMT و Seropositivity (میانگین هندسی تیتراژ) علیه سروتایپ ۱۸ را نسبت به سرواریکس نشان داده است. همچنین سرواریکس پاسخ Serum Binding Anti Body بسیار بالاتری را برای هر دو سروتایپ ۱۶ و ۱۸ نسبت به گارداسیل نشان داده است. در واقع سطح آنتی‌بادی در تمامی گروه‌های سنی برای هر دو سروتایپ در واکسن سرواریکس به نسبت گارداسیل بالاتر بوده است (برای سروتایپ ۱۶، ۲/۳ الی ۴/۸ مرتبه و برای سروتایپ ۱۸، ۶/۸ الی ۹/۱ مرتبه). هم چنین سطح بالاتری از سلول‌های B خاطره^{۴۹} پس از اتمام دوره تزریق واکسن سرواریکس به نسبت گارداسیل مشاهده شده است، تصویر شماره ۴ [۴۰].

تصویر ۴. نمودار مقایسه‌ای تغییر تیتراژ آنتی‌بادی علیه سروتایپ‌های ۱۶ و ۱۸ و ۳۱ و ۴۵ در دو واکسن سرواریکس و گارداسیل



Cross Protection^{۴۸}
Memory B Cell^{۴۹}

- Papanicolaou test screening in an urban population. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1355-61.
18. Cooper CP, Saraiya M, McLean TA, et al. Report from the CDC. Pap test intervals used by physicians serving low-income women through the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program. *J Womens Health* 2005; 14: 670-8.
 19. Hoyo C, Yarnall KS, Skinner CS, Moorman PG, Sellers D, Reid L. Pain predicts nonadherence to pap smear screening among middle-aged African American women. *Prev Med* 2005; 41: 439-45 .
 20. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325: 572-6 .
 21. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072-9 .
 22. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1066- 71 .
 23. Einstein MH, Cruz Y, El-Awady MK, Popescu NC, DiPaolo JA, van Ranst M, et al. Utilization of the human genome sequence localizes human papillomavirus type 16 DNA integrated into the TNFAIP2 gene in a fatal cervical cancer from a 39-year-old woman. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 549- 54 .
 24. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004; 100: 1035- 44.
 8. Safaei A, Khanlari M, Momtahn M, Monabati A, Robati M, Amooei S, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus types 16 and 18 in healthy women with cytologically negative pap smear in Iran. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53(4):681-5 .
 9. Shahramian I, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Moradi A, Forghani F. Prevalence of HPV infection and high risk HPV genotypes (16, 18), among monogamous and polygamous women, in Zabol, Iran. *Iran J Public Health* 2011; 40(3):113-21 .
 10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012; 100(Pt B):1-441.
 11. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 489-90 .
 12. Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-15 .
 13. 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: 270-80.
 14. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papilloma virus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 14-19.
 15. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics 2006; *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30 .
 16. Freeman HP, Wingrove BK. Excess cervical cancer mortality: a marker for low access to health care in poor communities. Rockville, MD: National Cancer Institute, Center to Reduce Cancer Health Disparities 2005; No. 05-5282.
 17. Behbakht K, Lynch A, Teal S, Degeest K, Massad S. Social and cultural barriers to

- Jennifer H. Madans, Ph.D., Associate Director for Science/Division of Health and Nutrition Examination Surveys/Kathryn S. Porter, M.D., M.S., Director Ryne Paulose-Ram, Ph.D., Associate Director for Science/Page last reviewed: April 6, 2017/Content source: CDC/National Center for Health Statistics.
۳۳. محمود پناهی. پاپیلوما ویروس‌ها، HIV-1 و سیفیلیس، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دوره ۵۱، شماره ۲، صفحه ۱۳۶-۱۳۳، ۱۳۸۷.
۳۴. نادره بهتاش، مژگان کریمی زارچی. مقاله مروری سرطان سرویکس، نقش واکسن HPV در پیشگیری، مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دوره ۶۴، شماره ۱۲، اسفند ۱۳۸۵، ۸-۱.
۳۵. ملیحه حسن زاده مفرد، لیدا جدی، شهناز احمدی. نقش واکسن HPV در پیشگیری از سرطان دهانه رحم، مقاله مروری، مجله زنان، مامایی و نازایی ایران، دوره ۱۹، شماره ۲۱، صفحه ۲۹-۲۲.
36. ۳۶Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5):P55-70.
37. ۳۷Elissa Meites, Julianne Gee, Elizabeth Unger, Lauri Markowitz. Human Papillomavirus, Pink Book, 14th Edition ,August 2021 .
38. ۳۸Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):S3/35-41 .
39. <https://www.cdc.gov/condomeffectiveness/latex.html>
40. <http://noyanbiopharma.co/vaccine>
41. <https://www.clinicneo.com>
42. <https://www.sciencephoto.com>
25. ۲۵Kyndi M, Frederiksen K, Kruger-Kjaer S. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1994-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 106-11 .
26. ۲۶Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
27. ۲۷Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18- 27. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1425.
28. ۲۸Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8.
29. ۲۹Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human Papillomavirusassociated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500-10.
30. ۳۰Petca A, Borislavski A, Zvanca ME, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu MC. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Dec; 20(6):186. doi: 10.3892/etm.2020.9316. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33101476; PMCID: PMC7579832.
۳۱. عمادیان ساروی سیدامید ، نقشوار فرشاد ، رفیعی علیرضا ، ملکی ایرج ، ترابی زاده ژیللا ، رضایی فر محمد. ارتباط عفونت پاپیلوما ویروس انسانی با کارسینوم سلول سنگفرشی مری، نشریه: مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال: ۱۳۹۰، دوره: ۱۳، شماره: ۴ (پی در پی ۶۱)، صفحات: ۵۴-۵۹.
32. ۳۲National Center for Health Statistics, Charles J. Rothwell, M.S., M.B.A., Director