

Genotyping of Human Papillomavirus in Cervical Liquid-Based Cytology Specimens

ARTICLE INFO

Article Type

Original research

Authors

Rezaei S.¹ MSc,
Saadatniya G.* PhD,
Salehian P.² MD

How to cite this article

Rezaei S, Saadatniya G, Salehian P. Genotyping of Human Papillomavirus in Cervical Liquid-Based Cytology Specimens. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2017;1(4):165-169.

*Department of Biotechnology, Iranian Research Organization for Science and Technology (IROST), Tehran, Iran

¹Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

²Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

Correspondence

Address: -

Phone: -

Fax: -

gitasaadat@irost.ir

Article History

Received: April 29, 2016

Accepted: October 11, 2016

ePublished: November 15, 2017

ABSTRACT

Aims Human papillomavirus (HPV) is the main cause of cervical cancer and the second cause of cancer mortality among women. Molecular epidemiologic evidence clearly demonstrated that certain types of HPV play a major role in the development of cervical cancer. The objective of this study was to genotype the human papillomavirus in cervical liquid-based cytology specimens.

Materials & Methods This descriptive cross-sectional study was conducted on 42 liquid-based cytology specimens from women (25-50 years old) referred to the laboratory of Sarem women's hospital during one year from 2013 to 2014. Those HPV infections were confirmed by pathological and molecular methods. Polymerase chain reaction (PCR) and hybridization methods were used to determine the genotypes.

Findings Out of the 42 tested samples, 27 cases (64%) belonged to HPV high-risk group that included the types of 16, 18, 31, 33, 56, 58 and 66. Among those 27 samples, 14 (52%) had a combination of infections and 70.4% of the samples showed infection with types 16 and 18.

Conclusion Various types of HPV can be detected in liquid-based cytology specimens and the most common type is HPV16. Simultaneous infections with multiple types of HPV are common in liquid-based cytology specimens of positive women.

Keywords Genotyping; Human Papillomavirus; PCR; Hybridization

CITATION LINKS

[1] Chapter 2: The burden of HPV-related cancers [2] Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [3] Development and implementation of papillomavirus prophylactic vaccines [4] Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [5] Human papillomavirus and cervical cancer [6] Vaccination against human papillomavirus infection: A new paradigm in cervical cancer control [7] Short report: Influence of HPV type on prognosis in patients diagnosed with invasive cervical cancer [8] Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with centers for disease control group IV HIV disease [9] Distinct manifestations of Human papilloma viruses in the vagina [10] Determinants of squamous intraepithelial lesions (SIL) on Pap smear: The role of HPV infection and of HIV-1-induced immunosuppression. DIANAIDS collaborative study group [11] Determinants for genital human papilloma virus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish with normal pap smear [12] Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil): A review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women [13] Oncogenic types of human papillomavirus by Multiplex PCR in cervical cancer lesions in the north west of Iran [14] Classification of papillomaviruses [15] Epidemiologic classification of human papillomavirustypes associated with cervical cancer [16] Cytological early detection of cervical carcinoma: Possibilities and limitations, analysis of failures [17] Detection and typing of human papilloma virus DNA in cervical cancer with In situ hybridization method [18] Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis [19] Prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes and multiple infections in routine cervical cancer screening in a Spanish regional population [20] Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital wart. Vaccine [21] Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years [22] Effect of human papillomavirus genotype on severity and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia [23] Human Papillomavirus Genotypes in cervical cancer in Yazd [24] 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 [25] Frequency of Dysplastic and Cancerous Pap smear and Genotyping of Human Papillomavirus by DNA Probetechniques in Kerman, Iran [26] Human papillomavirus infection prevalence in women referred to health clinic of Shahid Beheshti university of medical sciences, Tehran, Iran

تعیین ژنوتیپ‌های ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) در نمونه‌های سیتولوژی مایع دهانه رحم - سال ۱۳۹۲ بیمارستان فوق تخصصی صارم

سمیرا رضایی MSc

پژوهشکده سلولی- مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

گیتا سعادت‌نیا PhD

پژوهشکده زیست‌فناوری، سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران، تهران، ایران

پیروز صالحیان MD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

چکیده

اهداف: ویروس پاپیلومای انسانی عامل اصلی سرطان دهانه رحم است و دومین علت مرگ‌ومیر در اثر سرطان در بین زنان محسوب می‌شود. شواهد اپیدمیولوژیک مولکولی به‌وضوح نشان می‌دهد که انواع خاصی از HPV هستند که نقش اصلی را در ایجاد سرطان سرویکس دارند. این مطالعه با هدف تعیین ژنوتیپ‌های ویروس پاپیلومای انسانی در نمونه‌های سیتولوژی مایع دهانه رحم انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی- مقطعی روی ۴۲ نمونه سیتولوژی مایع دهانه رحم بیماران ۵۰-۲۵ سال مراجعه‌کننده به آزمایشگاه بیمارستان صارم طی یک سال از سال ۱۳۹۲ تا سال ۱۳۹۳ که مبتلا به عفونت پاپیلومایی بودند، انجام شد. از روش PCR و هیبریدیزاسیون به‌منظور تعیین ژنوتیپ استفاده شد.

یافته‌ها: از ۴۲ نمونه، ۲۷ مورد (۶۴٪) متعلق به گروه پرخطر پاپیلوما ویروس بودند که شامل تایپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۵۶، ۵۸ و ۶۶ بود. از بین این ۲۷ نمونه ۱۴ مورد (۵۲٪) عفونت توأم داشتند و ۷۰/۴٪ از نمونه‌ها عفونت تایپ ۱۶ و ۱۸ را نشان دادند.

نتیجه‌گیری: تایپ‌های مختلفی از HPV در نمونه‌های سیتولوژی مایع دهانه رحم قابل تشخیص هستند. فراوان‌ترین تایپ HPV16 است. عفونت همزمان با چند تایپ ویروس پاپیلومای انسانی در نمونه‌های سیتولوژی مایع دهانه رحم افراد مثبت شایع است.

کلیدواژه‌ها: ژنوتایپینگ، ویروس پاپیلومای انسانی، PCR، هیبریدیزاسیون

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۲/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۲۰

*نویسنده مسئول: gitasaadat@irost.ir

مقدمه

سرطان دهانه رحم دومین سرطان شایع در زنان، با بروز سالانه حدود نیم‌میلیون نفر در جهان است که حداقل ۵۰٪ موارد به مرگ منجر می‌شود [1-3]. طبق آمارهای سازمان بهداشت جهانی بیش از ۸۵٪ شیوع این سرطان مربوط به کشورهای در حال توسعه است [4].

ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد سرطان دهانه رحم شناخته شده است [5]. عفونت HPV از بیماری‌های مقاربتی بوده که شیوع و نوع ویروس ایجادکننده آن بسته به منطقه زندگی افراد متفاوت است [6]. پژوهش‌های صورت‌گرفته در جمعیت‌های انسانی مختلف نشان می‌دهد که بیش از ۵۰٪ زنان در طول زندگی خود حداقل به یکی از انواع این ویروس مبتلا می‌شوند [5-7].

ویروس پاپیلومای انسانی یک ویروس کوچک، بدون پوشش و دارای DNA دورشته‌ای است که حداقل ۱۰۰ نوع مختلف دارد [8].

نزدیک به ۳۵ تا ۴۰ نوع از این نوع ویروس، اپی تلیوم پوست یا غشا موکوسی را در دستگاه تناسلی زنان آلوده می‌کنند [9, 10]. بیشتر عفونت‌های ویروسی باعث ایجاد علامت خاص و بیماری نشده و خودبه‌خود بهبود می‌یابند [8]. چنانچه عفونت ادامه داشته باشد به دلیل اینکه تنوع ضایعات این ویروس زیاد بوده و از زگیل‌های خوش‌خیم پوستی که خود محدودشونده‌اند و اغلب روی دست و پا ظاهر می‌شوند تا ضایعات بدخیم و تهاجمی به صورت سرطان کشنده دهانه رحم تظاهر می‌نماید. کوندیلوما آکومیناتا (زگیل آنونیتال) از شایع‌ترین بیماری‌های ویروس است که از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود [8-11].

انواع مخاطی را با توجه به خطر ابتلا به بیماری می‌توان به پرخطر و کم‌خطر تقسیم کرد. انواع پرخطر ویروس پاپیلومای انسانی نقش اصلی در ایجاد سرطان سرویکس دارند [9]. از بین این ویروس‌ها حداقل ۱۵ نوع به عنوان ویروس‌هایی با ریسک بالا باعث ایجاد بیش از ۹۵٪ سرطان دهانه رحم و ۸۰٪ سرطان واژن هستند [1, 12]. بنابراین تشخیص دقیق آن تاثیر قابل ملاحظه‌ای در امر کنترل و مدیریت این سرطان و ارتقای سلامت زنان جامعه خواهد گذاشت [13].

در حال حاضر، ۱۸ ژنوتیپ HPV با توجه به نوع دیوار بیولوژیک و خاصیت انکوژنی و نوع تکامل نژادی خود دسته‌بندی شده است. تایپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۸، ۷۳ و ۸۲ به عنوان پرخطر شناخته شده‌اند [14]. تایپ‌های ۲۶، ۵۳ و ۶۶ ممکن است خاصیت انکوژنی داشته باشند [15]. سلول‌های اپی‌تلیالی غیرطبیعی دهانه رحم را می‌توان با رنگ‌آمیزی لام پاپ اسمیر و مشاهده زیر میکروسکوپ تشخیص داد، اما این روش تشخیص فقط برای زنان با خطر بیماری پیشرفته کاربرد دارد و حدود ۵۰٪ از ضایعات فقط با آزمایش پاپ اسمیر شناسایی نمی‌شوند. از آنجایی که ویروس HPV در محیط کشت رشد نمی‌کند و آزمایش‌های سرولوژیک دقت محدودی دارند (عفونت با HPV یک پاسخ ایمنی هومورال علیه پروتئین کپسید ایجاد می‌کند که آنتی‌بادی برای سال‌های زیادی در بدن باقی می‌ماند) آزمایش‌های سرولوژی برای تشخیص عفونت‌های حال و گذشته مناسب نیست [16]. در نتیجه، تشخیص دقیق عفونت HPV به طور عمده متکی بر روش مولکولی است. تکنیک‌های مولکولی برای تشخیص و شناسایی دقیق HPV و همچنین برای اطلاع‌رسانی بیمار و پیگیری پس از درمان می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد [17].

تعیین ژنوتیپ دقیق HPV برای طبقه‌بندی بیماران به گروه پرخطر یا کم‌خطر ضروری است. همچنین شواهد نشان می‌دهد که حضور چندین تایپ HPV ممکن است نشانگر در معرض قرارگرفتن مکرر ویروس و همچنین با افزایش خطر پیشرفت بیماری مرتبط باشد. در این پژوهش از روش هیبریدیزاسیون برای ژنوتایپینگ استفاده شد که یک ابزار جذاب برای هیبریدیزاسیون همزمان یک محصول PCR به چند پروب اولیگونوکلوئید را فراهم می‌کند و امکان تعیین تایپ‌های مختلف را با استفاده از پروب‌های اختصاصی فراهم می‌کند. این پژوهش به منظور تعیین فراوانی ابتلا به انواع مختلف ویروس پاپیلومای انسانی، در زنان ایرانی مراجعه‌کننده به آزمایشگاه بیمارستان صارم که عفونت آنها با روش‌های سیتولوژی و مولکولی تایید شده بود انجام شد. هدف نهایی از پژوهش آن بود که با تعیین شایع‌ترین تایپ ویروس در پژوهش‌های دیگر به طراحی واکسن نو ترکیب علیه آن اقدام شود.

تعیین ژنوتیپ‌های ویروس پاپیلوما‌ی انسانی در نمونه‌های سیتولوژی مایع دهانه رحم ... ۱۶۷
شود. در حال حاضر واکسن‌های ساخته‌شده علیه دو نوع ویروس HPV16 و HPV18 در بسیاری از کشورها تایید و مورد استفاده قرار گرفته است [20, 21].

پژوهش‌های اپیدمیولوژیک بین‌المللی نشان می‌دهند که HPV16 و HPV18 از جمله ویروس‌های HPV پرخطر بوده و به شکل عفونت‌های منفرد و چندویروسی در حداقل ۷۵٪ سرطان‌های دهانه رحم مشاهده می‌شوند [2]. همچنین این دو ویروس علت بروز ۸۰٪ سرطان‌های واژن و فرج، ۹۲٪ سرطان‌های مخرج، ۹۵٪ سرطان‌های دهان و ۸۹٪ سرطان‌های نای هستند [12]. ۶ نوع دیگر ویروس (شامل انواع ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۴۵، ۵۲ و ۵۸) موجب ۱۹٪ سرطان دهانه رحم شده که از بین این ویروس‌ها دو نوع ۴۵ و ۳۱ بیشتر از بقیه و در ۱۰٪ سرطان‌ها دیده می‌شوند [2].

به نظر می‌رسد میزان ابتلا به سرطان دهانه رحم در کشورهای درحال توسعه، به علت اجرانشدن برنامه‌های غربالگری موثر، به تدریج رو به افزایش است. با مشخص شدن اینکه تایپ‌های پرخطر ویروس پاپیلوما‌ی انسانی عامل اصلی این سرطان بوده و تعیین به موقع و درمان سریع این عفونت‌ها می‌تواند از پیشرفت ضایعات ایجادشده به سمت سرطانی‌شدن ممانعت نماید، می‌توان به راحتی به اهمیت و ضرورت جایگاه تشخیص این‌گونه عفونت‌ها در برنامه‌های غربالگری و اقدامات معمول بالینی پی برد.

در پژوهشی که به بررسی تاثیر ژنوتیپ ویروس پاپیلوما بر شدت و پیش‌آگهی در نئوپلازی دهانه رحم در بیماران پرداختند، نشان داده‌اند که نوع ویروس در شدت بیماری نیز تاثیر دارد. در این پژوهش بیان شده است که گسترش ناحیه سرطانی در انواع HPV به طور قابل توجهی متفاوت و بالاترین آن مربوط به تایپ ۱۸ بوده است. بنابراین بیماران مبتلا به نئوپلازی دهانه رحم با تایپ ۱۸ باید با دقت بیشتری نسبت به بیماران با ژنوتیپ‌های دیگر پیگیری شوند [22]. در پژوهش اخیر نیز تایپ ۱۸ به عنوان دومین نوع شایع ویروس در جمعیت مورد پژوهش با فراوانی ۱۸/۵٪ مشاهده شد.

در ایران پژوهشی که توسط محمودی و همکاران برای تعیین ژنوتیپ‌های ویروس پاپیلوما‌ی انسانی روی نمونه‌های سرطانی دهانه رحم در استان یزد صورت گرفت؛ در ۷۰٪ از نمونه‌ها ژنوم HPV شناسایی شد که تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ به ترتیب با فراوانی ۷۰٪ و ۱۶/۷٪ فراوان‌ترین ژنوتیپ‌های تشخیص داده شده بودند و سایر تایپ‌های شناسایی‌شده ۳۳، ۴۵ و ۷۳ بوده‌اند [23]. در بررسی شیوع ویروس پاپیلوما‌ی انسانی در زنان متاهل ۶۰-۱۸ ساله با پاپ اسمیر طبیعی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های تخصصی زنان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، در ۴۶ نمونه HPV مثبت ۱۵/۲۱٪ تایپ ۱۶ (۷ نمونه)، ۱۳/۰۴٪ تایپ ۱۸ (۶ نمونه) و ۲۱/۷۴٪ تایپ ۱۱ یا ۶ تشخیص داده شدند [24]. در مقایسه با پژوهش اخیر تایپ ۱۶ دارای شیوع بسیار کمتری بوده است.

در شهر کرمان در یک پژوهش جامع که روی ۲۰ هزار نمونه پاپ اسمیر ژنوتایپینگ صورت گرفت، در ۹۳/۷۵٪ از افراد HPV مثبت تایپ ۱۶ تشخیص داده شد و تایپ ۱۸ فقط در ۶/۲۵٪ از آنها یافت شد [25]. در پژوهشی دیگر که خدکرمی و همکاران به بررسی شیوع این عفونت در مناطقی از تهران پرداخته‌اند، شیوع HPV ۷/۱٪ گزارش شده است که ۵/۱٪ آن از نوع پرخطر بود [26].

این پژوهش نشان داد که عفونت همزمان با چند تایپ ویروس در افراد HPV مثبت شایع است. در این پژوهش تایپ‌های مختلفی از HPV تشخیص داده شده و همانند سایر پژوهش‌های بین‌المللی و ملی فراوان‌ترین تایپ یافت‌شده HPV16 بوده است. این نتایج اهمیت تشخیص نوع HPV در افراد آلوده را برای انتخاب

مواد و روش‌ها

این پژوهش توصیفی- مقطعی روی ۴۲ نمونه سیتولوژی مایع دهانه رحم بیماران ۵۰-۲۵ سال مراجعه‌کننده به آزمایشگاه بیمارستان صارم طی یک‌سال از سال ۱۳۹۲ تا سال ۱۳۹۳ که مبتلا به عفونت پاپیلومایی بوده و با بررسی‌های آسیب‌شناسی و مولکولی تایید شده بود، انجام شد. معیارهای ورود به پژوهش شامل قراردادن زنان در سن ۲۵ تا ۵۰ سالگی، رضایت برای شرکت در پژوهش، متاهل بودن و تایید ابتلا به عفونت پاپیلومایی توسط بررسی‌های بالینی و آسیب‌شناسی براساس ICD-9 بودند.

استخراج DNA از نمونه‌ها با استفاده از کیت High Pure PCR Template Preparation kit (Roche) انجام شد.

ژنوتایپینگ با استفاده از کیت HPV type 3.5 LCD Array (Chipron GmbH، برلین) روی تمامی نمونه‌های HPV مثبت انجام شد. در این روش مخلوطی از پرایمرهای از پیش‌نشان‌دارشده که توسط کیت فراهم شده بود باعث تولید قطعات نشان‌دار DNA ویروسی می‌شوند. قطعات PCR نشان‌دارشده غیرفلورسانت به کمک بافر هیبریدیزاسیون به پروب‌های اختصاصی که در کف chipها چسبیده‌اند متصل می‌شوند و پس از شست‌وشوی chipها، روی آنها محلول نشان‌دار ریخته شده و سپس قطعات PCR متصل شده به لیب‌ها به وسیله واکنش آنزیم- سوبسترا به شکل نقاط آبی‌رنگ دیده می‌شوند. بازخوانی داده‌ها هم به وسیله اسکنر و هم به وسیله مقایسه با الگوی ارایه‌شده موجود در کیت انجام می‌شود.

در این روش دو جفت پرایمر برای PCR فراهم شده بود، یک جفت پرایمر MY09/MY11 که به طور معمول استفاده می‌شود و جفت دوم که یک قطعه ۱۲۵ جفت بازی تولید می‌کند. براساس دستورالعمل کیت ۵ میکرولیتر از دو محصول مستقل PCR باهم مخلوط شده و برای انجام ادامه هیبریدیزاسیون استفاده شدند. با استفاده از روش به‌کاربرده‌شده ۳۲ تایپ مختلف HPV قابل شناسایی بودند که این تایپ‌ها شامل ۶، ۱۱، ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۵، ۳۳، ۳۹، ۴۲، ۴۴، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۱، ۶۲، ۶۶، ۶۷، ۶۸، ۷۰، ۷۲، ۷۳، ۸۱، ۸۲، ۸۴، ۹۰ و ۹۱ هستند.

یافته‌ها

از ۴۲ نمونه LBC، ۲۷ مورد (۶۴٪) به گروه پرخطر پاپیلوما ویروس تعلق داشتند. از بین این ۲۷ نمونه ۱۴ مورد (۵۲٪) عفونت توام داشتند و ۷۰/۴٪ از نمونه‌ها عفونت تایپ ۱۶ و ۱۸ را نشان دادند. شایع‌ترین تایپ HPV مشاهده‌شده در نمونه‌ها، تایپ ۱۶ با فراوانی ۵۲٪ بود که پس از آن تایپ ۱۸ با ۱۸/۵٪، تایپ‌های ۵۶، ۵۸ و ۶۶ هرکدام با فراوانی ۱۱٪ و تایپ‌های ۳۱ و ۳۳ با فراوانی ۳/۷٪ مشاهده شدند. عفونت همزمان با انواع متفاوت تایپ‌ها در ۱۴ مورد (۵۲٪) مشاهده شد. در اکثریت موارد نمونه‌های دارای عفونت چندتایی تایپ ۱۶ وجود داشت.

بحث

تعیین انواع تایپ‌های HPV که موجب افزایش خطر ابتلا به سرطان گردن رحم می‌شود اهمیت ویژه‌ای دارد. از آنجایی که توزیع انواع تایپ‌های HPV در ضایعات دهانه رحم برای طراحی نسل دوم واکسن‌های پیشگیری موثر و برای جمعیت‌های خاص بسیار مهم است [18, 19]. در این پژوهش نیز سعی بر آن شد تا فراوان‌ترین تایپ‌های این ویروس با هدف طراحی واکسن در آینده مشخص

- centers for disease control group IV HIV disease. *Genitourin Med.* 1997;73(3):174-80.
- 9- Sugase M, Matsukura T. Distinct manifestations of human papilloma viruses in the vagina. *Int J Cancer.* 1997;72(3):412-5.
- 10- Rezza G, Giuliani M, Branca M, Benedetto A, Migliore G, Garbuglia AR, et al. Determinants of squamous intraepithelial lesions (SIL) on Pap smear: The role of HPV infection and of HIV-1-induced immunosuppression. *DIANAIDS collaborative study group. Eur J Epidemiol.* 1997;13(8):937-43.
- 11- Kjaer SK, Van Den Brule AJ, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, et al. Determinants for genital human papilloma virus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish with normal pap smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(10):799-805.
- 12- McCormack PL, Joura EA. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil): A review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. *Drugs.* 2010;70(18):2449-74.
- 13- Jabbarpour BM, Esmaeili M, Dastranj A. Oncogenic types of human papillomavirus by Multiplex PCR in cervical cancer lesions in the north west of Iran. *Iran J Infect Dis.* 2008;13(41):29-34. [Persian]
- 14- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27.
- 15- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirustypes associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
- 16- Mobius G. Cytological early detection of cervical carcinoma: Possibilities and limitations, analysis of failures. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993;119(9):513-21.
- 17- Nikan M, Garshasbi A, Jalali MR, Gilani M, Faghihzadeh S. Detection and typing of human papilloma virus DNA in cervical cancer with In situ hybridization method. *J Reprod Infertil.* 2000;1(3):18-22.
- 18- Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(10):e25493.
- 19- de Mendez MT. Prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes and multiple infections in routine cervical cancer screening in a Spanish regional population. *SOJ Microbiol Infect Dis.* 2013;1(1):1-6.
- 20- Bryan JT. Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital wart. *Vaccine.* 2007;25(16):3001-6.
- 21- Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2009;5(10):705-19.
- 22- Ku CH, Lee SH, Lee SP. Effect of human papillomavirus genotype on severity and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(1):37-43.
- 23- Mahmoudi MM, Hamkar R, Akhavan-Tafti M, Eslamifar A, Adibi L, Sadrabadi AA, et al. Human Papillomavirus Genotypes in cervical cancer in Yazd. *Iran J Infect Dis.* 2008;12(37):19-24. [Persian]
- 24- Allameh T, Moghim S, Farahbod F. Reviewing the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Married

استراتژی‌های پیشگیری موثرتر تایید می‌نماید، در نتیجه این امر باعث کمک به بهبود مبارزه با سرطان دهانه رحم و ضایعات پیش‌ساز آن می‌شود. با توجه به پژوهش‌های متنوع در این خصوص پیشنهاد می‌شود که با اجرای یک طرح جامع اپیدمیولوژیک در سطح کشور، شیوع واقعی عفونت پاپیلومایی تعیین شود و بدین وسیله برنامه‌ریزی برای پیشگیری و کنترل این بیماری صورت پذیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های بعدی عوامل دموگرافیک، اپیدمیولوژیک و ریسک فاکتورهای ابتلا نیز بررسی شود.

نتیجه‌گیری

تایپ‌های مختلفی از HPV تشخیص داده شد و فراوان‌ترین تایپ HPV16 است. عفونت همزمان با چند تایپ ویروس پاپیلومای انسانی در نمونه‌های سیتولوژی مایع دهانه رحم افراد مثبت شایع است.

تشکر و قدردانی: از همکاران آزمایشگاه بیمارستان فوق تخصصی صرم تشکر و قدردانی می‌شود.

تأییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

تعارض منافع: موردی وجود نداشت.

منابع مالی: منابع مالی این پژوهش توسط "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم" و "تحقیقات باروری و ناباروری صرم" تامین شده است.

سهم نویسندگان: سمیرا رضایی (نویسنده اول)، نگارنده مقاله/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۴۰٪)؛ گیتا سعادت‌نیا (نویسنده دوم)، نگارنده مقاله/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۳۰٪)؛ پیروز صالحیان (نویسنده سوم)، نگارنده مقاله/پژوهشگر کمکی/تحلیل‌گر آماری (۳۰٪)

منابع

- 1- Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;24(3):S3:11-25.
- 2- Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs.* 2008;68(3):359-72.
- 3- Frazer IH. Development and implementation of papillomavirus prophylactic vaccines. *J Immunol.* 2014;192(9):4007-11.
- 4- Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [internet]. World Health Organization: Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice. 2014. [updated 2016 Jun; cited 2015 Apr]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en>.
- 5- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907.
- 6- Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: A new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2388-94.
- 7- Cuschieri K, Brewster D, Graham C, Nicoll S, Williams A, Murray G, et al. Short report: Influence of HPV type on prognosis in patients diagnosed with invasive cervical cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(11):2721-6.
- 8- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Arthur SP, Hogeboom CJ, Darragh TM. Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with

Papillomavirus by DNA Probetechniques in Kerman, Iran. J Kerman Univ Med Sci. 2013;20(5):450-9.

26- Khodakarami N, Hosseini SJ, Yavari P, Farzaneh F, Etemad K, Salehpour S, et al. Human papillomavirus infection prevalence in women referred to health clinic of Shahid Beheshti university of medical sciences, Tehran, Iran. Iran J Epidemiol. 2012;7(4):35-42.

Women Aged 18-60 Years with Normal Pap Smear and Referring to Gynecology Clinics in Hospitals Affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Iran. J Isfahan Med Sch. 2012;29(163):1-8.

25- Monsefi N, Dabiri SH, Abbaszadeh M, Safizadeh H, Fotouhi AR, Amirpour RS, et al. Frequency of Dysplastic and Cancerous Pap smear and Genotyping of Human