

بررسی درصد فراوانی ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ و ۱۸ در بیماران مبتلا به سرطان گردن رحم با استفاده از روش Polymerase chain reaction در استان آذربایجان غربی

دکترمیر داود عمرانی^۱، دکتر ثریا صالح گرگری^۲، دکتر شیرین لطفی نژاد^۳، مرتضی باقری^۴، لقا لطف الهی حق^۵، ایلاذ علوی درزم^۶

تاریخ دریافت 85/06/30 - تاریخ پذیرش 85/11/04

چکیده

پیش زمینه و هدف: ویروس پاپیلومای انسانی با نتوپلازی داخل بافتی و کارسینوم مهاجم گردن رحم ارتباط دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که این ویروس در حدود ۸۰٪ بیماران دارای سرطان گردن رحم یافت می شود. سویه HPV16 شایع ترین ویروس یافت شده بوده و سویه های ۱۸ در رده بعدی قرار دارند. به واسطه اینکه سبب تایپ های این ویروس در استان آذربایجان غربی بررسی نشده است بنابراین در این مطالعه سعی خواهد شد فراوانی سبب تایپ های ۱۶ و ۱۸ این ویروس تعیین گردد.

مواد و روشها: ۳۶ مورد بلوک های پارافینی براساس نتایج پاتولوژی شامل موارد سرطان سرویکس (CIS, CIN, SCC، آدنوکارسینوما و ...) از سال ۱۳۷۸ تا انتهای ۱۳۸۳ از بخش پاتولوژی بیمارستان مطهری انتخاب و جهت استخراج DNA و شناسایی ویروس پاپیلومای انسانی و تعیین نوع ویروس، با استفاده از روش PCR مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: از ۳۶ نمونه مورد بررسی با پرایمر عمومی برای تمام سویه های HPV، ۳۰ مورد (۸۳/۳٪) مثبت و ۶ مورد (۱۶/۷٪) منفی بودند. در ۱۳ مورد HPV16 (۳۶/۱٪) مثبت بود. سویه HPV18 در هیچ کدام از نمونه های مورد مطالعه یافت نشد.

از نظر وضعیت HPV و نوع پاتولوژی قابل ذکر است که ۶۲/۲٪ موارد مثبت مربوط به SCC و ۲۳/۱٪ مربوط به CIN I و LSIL بودند. همچنین ارتباط معنی داری بین عفونت HPV و نوع پاتولوژی وجود دارد (P=0.007) به طوری که تمامی موارد SCC از نظر HPV مثبت هستند.

بحث: نتایج حاصله نشان داد انجام غربالگری ویروس HPV در تمامی موارد سرطان گردن رحم به خصوص جهت یافتن تحت گروه ۱۶ در منطقه استان آذربایجان غربی با روش PCR قابل توصیه می باشد.

کل واژگان: ویروس پاپیلومای انسانی، سرطان گردن رحم، Polymerase chain reaction، آذربایجان غربی

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره اول، ص ۴۲۱-۴۱۴، بهار ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: ارومیه - خیابان کاشانی، بیمارستان شهید مطهری، بخش ژنتیک، دکتر میرداود عمرانی

E-mail: davood_omrani@umsu.ac.ir

^۱ دانشیار گروه ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار گروه زنان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

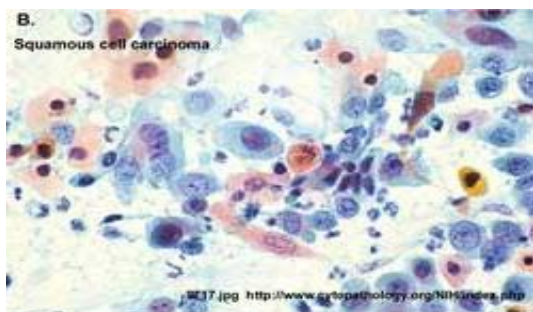
^۳ استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ مربی گروه ژنتیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۵ دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۶ دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه



شکل شماره ۱: نمونه شماتیک از کارسینوم سلول سنگفرشی مهاجم

نوع مهم دیگر آدنوکارسینوم است که نوع *in situ* آن گمان می رود که پیش ساز آدنوکارسینوم مهاجم باشد. به علاوه، نئوپلازی سنگفرشی، داخل اپی تلیومی یا مهاجم نیز در ۳۰ تا ۵۰٪ از آدنوکارسینوماهای سرویکال رخ می دهد (۳).

نئوپلازی داخل اپی تلیال سرویکال (CIN) - که قبلاً دیسپلازی اطلاق می شد، حاکی از رشد بیمار گونه لایه های اپی تلیال سرویکس است (۴). درجات مختلفی از CIN وجود دارد. دیسپلازی خفیف یا CIN I به صورت رشد مختل ۱/۳ تحتانی لایه اپی تلیال تعریف می شود. بلوغ غیر طبیعی دو سوم لایه را دیسپلازی متوسط یا CIN II می نامند.

دیسپلازی شدید یا CIN III، درگیری بیش از دو سوم ضخامت اپی تلیال با کارسینوم در جا (CIS)، که نشانگر اختلال بلوغ تمام ضخامت است، می باشد (۴). صحت پاپ اسمیر برای کشف ضایعات زودرس مثل CIN، ۹۰ تا ۹۵٪ است، ولی در تشخیص مواردی که سرطان مهاجم واضح یا توده های قارچی شکل وجود دارد، حساسیت کمتری دارد (۵). مطالعات اپیدمیولوژیک مولکولی نشان می دهند که انواع خاصی از ویروس های پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) علت اصلی سرطان سرویکال و CIN هستند (۱).

HPV DNA در ۹۵٪ کارسینوما‌ی سرویکال شناسائی شده است، رونوشت های HPV DNA و محصولات پروتئینی نیز در کارسینوم سرویکال مهاجم مشخص شده اند (۲).

پاپیلوما‌ی ویروس ها گروهی از DNA ویروس های کوچک هستند که موجب القای زگیل های پاپیلوما‌ی در مهره داران عالی همانند انسان می گردد (۶).

بیشتر پاپیلوما‌ی ویروس ها گرایش سلولی خاصی به سلول های سنگفرشی اپی تلیومی دارند (۶).

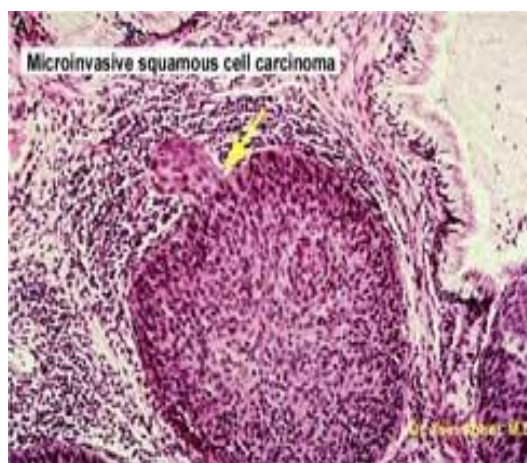
تاکنون بیش از ۱۰۰ ساب تایپ HPV شناسائی و بسیاری از آنها در حال حاضر جداسازی، تعیین سکانس و کلون شده اند (۲). در حدود ۴۰ نوع از آنها می توانند مجرای تناسلی را عفونی کنند (۱).

در گزارش سازمان بهداشت جهانی، سرطان سرویکس بعد از سرطان پستان دومین سرطان شایع در میان زنان در سراسر جهان است، در حدود ۴۷۰ هزار مورد جدید در هر سال تشخیص داده می شود (۱). ۸۰٪ از موارد آن در کشورهای در حال توسعه اتفاق می افتد. بیشترین موارد بروز در جنوب آمریکا و حوزه کارائیب، مناطق زیر صحرای آفریقا، و جنوب و جنوب شرقی آسیا هستند. اما کمترین موارد در چین و غرب آسیا مشاهده شده است (۱). بروز آن با رسیدن سن به ۲۰ تا ۲۹ شروع به افزایش می یابد و سپس سریعاً به اوج خود در حدود سن ۴۵-۴۹ در جمعیت اروپایی می رسد، ولی اغلب در کشورهای در حال توسعه نسبتاً دیرتر اتفاق می افتد (۱).

کارسینوم سلول سنگفرشی سرویکس و پیش سازهای داخل اپی تلیومی آن از الگوی مشخص بیماری های منتقل شونده از طریق جنسی (STD) تبعیت می کند. خطر این سرطان در ازدواج های سنین پایین زنان، افرادی با شرکای جنسی متعدد، مبتلایان به سایر STD ها، یا زایمان در سنین پایین، افزایش یافته است (۲) سایر عوامل که احتمالاً با سرطان سرویکس مرتبط هستند شامل استعمال سیگار، نقص در سیستم ایمنی، کمبود ویتامین A و C، مصرف قرص های ضد حاملگی خوراکی (OCP) می شود (۲).

پاتولوژی

از نظر پاتولوژی شایع ترین نوع از سرطان مهاجم سرویکس، کارسینوم سلول سنگفرشی مهاجم است، که از نظر بافت شناسی، انواع سلول های کوچک، بزرگ غیر کراتینه‌ز و بزرگ کراتینه‌ز در آن وجود دارد (شکل شماره ۱).



از سال ۱۳۷۸ تا انتهای ۱۳۸۳ از بخش پاتولوژی بیمارستان مطهری انتخاب و جهت استخراج DNA و شناسایی ویروس HPV و تعیین نوع ویروس، با استفاده از پرایمر های طراحی شده کاندید شدند.

آماده سازی DNA

DNA از نمونه های پارافینه شده بلوکی سرویکس سرطانی استخراج گردید: نمونه ها توسط اسکالپل به تکه های ۱۰ میکرومتری بریده شده و در لوله های اپندورف ۲ میلی لیتری قرار داده شدند. برای پرهیز از هر گونه آلودگی جانبی از تیغه ها و دستکش های یکبار مصرف استفاده شد.

با استفاده از گزیلن گرم (۶۰ درجه سانتی گراد) پارافین از بلوک پاک گردید. در ادامه با الکل اتانول ۹۶ درصد نمونه ها شستشو و پس از سانتیفریژ با دور بالا نمونه ها در بافر هضم کننده به مدت ۲۴ ساعت در ۶۵ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. این بافر شامل Tris-Cl ۱۰ میلی مولار با pH= ۸/۵، EDTA ۲۵ میلی مولار با، SDS ۰/۵ درصد و پروتیناز K ۲ میلی گرم در میلی لیتر می باشد. سپس به روش استاندارد فنل-کلروفرم DNA استخراج گردید (۸).

بررسی وجود DNA ویروس پاپیلوماوی انسان در نمونه های سرطان سرویکس و بررسی ژنوتایپ های ویروس لیست پرایمرهای بکار رفته جهت تکثیر ناحیه جنرال (core) تمامی ویروس های HPV و ساب تایپ های ۱۶ و ۱۸ و نیز برنامه مورد استفاده جهت تکثیر ویروس ها در جدول شماره ۱ و ۲ خلاصه شده است (۸ و ۹).

جدول شماره ۱ و ۲: توالی پرایمرهای بکار رفته جهت شناسایی ویروس HPV و ساب تایپ های آن و شرایط انجام PCR

پرایمر	توالی	رفرانس
HPV-18(F)	5'GAC ACA TTG GAA AAA CTA AC3'	۸
HPV-18(R)	5'TAG TGC CCA GCT ATG TTG TG3'	۸
HPV-16(F)	5'TCA AAA GCC ACT GTG TCC TG3'	۸
HPV-16(R)	5'CGT GTT CTT GAT GAT CTG CA3'	۸
HPV-core	5'TTT GTT ACT GTG GTA GAT AC3' 3'GAA AAA TAA ACT GTA AAT CA3'	۹

نوع ویروس	دمای تکثیر	دمای اتصال	دمای دناتوراسیون	تکرار مرحله پایانی بر حسب سیکل
HPV-18 و HPV-16	۷۲ درجه سانتی گراد در ۱ دقیقه	۶۴ تا ۶۰ درجه سانتی گراد (۲ درجه کاهش بعد از پایان هر سیکل) در ۵۰ ثانیه	۹۵ درجه سانتی گراد در ۱ دقیقه	۴۲
HPV-core	۷۲ درجه سانتی گراد در ۱ دقیقه	۴۵ تا ۴۷ درجه سانتی گراد (۲ درجه افزایش بعد از پایان سیکل اول) در ۵۰ ثانیه	۹۵ درجه سانتی گراد در ۱ دقیقه	۴۲

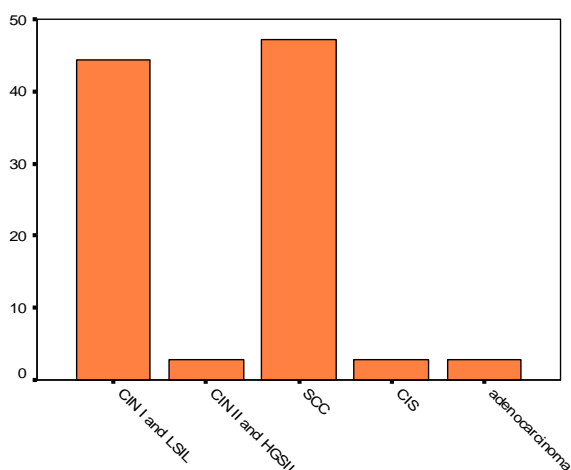
تمام انواع HPV که تا این زمان بررسی شده اند دارای سازمان ژنومیک مشابه هستند. ژنوم DNA هر نوع HPV که سکانس شده است، همانند سایر پاپیلوما ویروس های حیوانی، تقریباً ۸۰۰۰ جفت باز دارند (۷).

ارتباط قوی بین انواع پر خطر HPV و کارسینوما منجر به ایجاد این پیشنهاد شده است که تعیین HPV و نوع آن در برنامه های غربال گری جمعیت ادغام شود و باعث شکل گیری تلاش ها برای ایجاد واکنش پروفیلاکتیک HPV گردد (۲). سرطان گردن رحم در کشور ما نیز که جز کشورهای در حال توسعه است جز علت های اصلی مرگ ناشی از سرطان در زنان محسوب می شود و دارای بروز بالایی می باشد (۳، ۵، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۸). هر چند برآورد دقیقی از میزان مرگ و میر در ایران منتشر نشده ولی با تکیه بر آمار جهانی حدود یک سوم موارد ابتلا به سرطان گردن رحم می تواند منجر به مرگ می گردد. از طرف دیگر اهمیت فراوان HPV در پاتوژنز این بیماری و نیز تنوع فراوان این ویروس، سبب شده روش های جدید تشخیصی نظیر PCR جهت شناسایی ویروس و تعیین نوع ساب تایپ های آن در بیماران مورد توجه قرار گیرد ما نیز در این مطالعه سعی نموده ایم با تعیین انواع پرخطر این ویروس در بیماران کاندید نسبت به راه اندازی این سیستم کمک نماییم.

مواد و روشها

۳ مورد بلوک های پارافینی بر اساس نتایج پاتولوژی شامل موارد سرطان سرویکس (CIS, CIN, SCC, آدنوکارسینوما و ...)

حالی است که کمتر از ۲۰٪ موارد نیز بالای ۷۰ سال بودند. در بررسی اولیه در مورد وضعیت عفونت HPV در نمونه ها، ۳۰ مورد (۸۳/۳٪) مثبت و ۶ مورد (۱۶/۷٪) منفی بودند. تفکیک دو نوع پر خطر یعنی HPV16 و HPV18 نیز نشانگر نتایج زیر بود: در مورد HPV16، ۱۳ مورد (۳۶/۱٪) مثبت بودند و نتایج بقیه موارد یعنی ۶۳/۹٪ (۲۳ مورد) منفی بودند. HPV18 در هیچ کدام از نمونه ها یافت نشد (جدول شماره ۳). از نظر وضعیت HPV و نوع پاتولوژی قابل ذکر است که ۶۲/۲٪ موارد مثبت مربوط به SCC و ۲۳/۱٪ مربوط به CIN I و LSIL بودند. به علت اینکه به جز دو نوع فوق سایر پاتولوژی ها در مجموع ۳ نمونه را در برداشتند در آنالیز نهایی از نظر عفونت HPV از کنار گذاشتن آنها این نتایج حاصل می شود که بیشتر موارد SCC از نظر HPV16 مثبت بودند (۵۲/۹٪ در برابر ۴۷/۱٪) ولی موارد مثبت در CIN I و LSIL تنها ۱۸/۸٪ آنها بودند و ۸۱/۳٪ از نمونه های مربوط به CIN I موارد منفی را در برداشتند، که آزمون دقیق فیشر نیز این تفاوتها را غیر اتفاقی نشان می دهد (P = ۰/۰۴۶).



جهت انجام واکنش PCR تقریباً ۱ میکرولیتر از DNA استخراج شده در ۲۵ میکرولیتر حجم واکنش تکثیر یافت. حجم واکنش شامل ۲۰ میکرولیتر master mix (حاوی dNTPs, MgCl₂, بافر 10X برای PCR)، ۰/۲ واحد آنزیم پلی مرازی DNA و ۵ میکرولیتر از هر پرایمر می باشد. این حجم ابتدا در ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۴ دقیقه حرارت داده شد. و تکثیر قطعات به میزان ۴۲ دور در مراحل پایانی ادامه یافت. برای ۷ مرحله اول دمای دناتوراسیون، annealing و extension طبق جدول ۲ انجام گردید. واکنش PCR در ۷۲ درجه سانتی گراد برای ۵ دقیقه تداوم یافته و در ۴ درجه سانتی گراد تا زمان استفاده نگهداری شدند. قطعات تکثیر شده بوسیله ژل الکتروفورز در روی ژل آگاروز ۲ درصد در ۸۰ ولت به میزان ۹۰ دقیقه با رنگ آمیزی اتیدیوم برو مایند روی دستگاه UV مشاهده شدند. قطعه مورد انتظار در مورد PCR جنرال ۱۴۰ جفت بازو در مورد HPV18، HPV16، ۶۹۲ جفت بازو می باشد. ۲۰ نانوگرم از DNA ژنوم ویروس پاپیلومای انسان به عنوان کنترل مثبت به کار رفت. آزمون دقیق فیشر و آزمون کای اسکوئر برای تعیین ارتباط به کار برده شد. سطح زیر ۹۹٪ معنی دار بود.

یافته ها

از ۳۶ نمونه بررسی شده از بیماران، بیشترین درصد مربوط به نوع پاتولوژی SCC (شامل موارد invasive, well-differentiated, non-keratinizing, keratinizing, ۴۷/۲٪ (۱۷ مورد) و سپس، CIN I بودند. انواع دیگر موارد معدودی را شامل می شدند (یک مورد CIN II، ۱ مورد CIS، و ۱ مورد آدنوکارسینوما) (شکل شماره ۲). میانگین سنی افراد (±۱۵) ۵۱/۸ سال بود که کمترین سن ۳۱ سال و بیشترین ۸۳ سال بود. موارد زیر ۵۰ سال ۶۶/۷٪ را شامل می شدند و تنها ۱۱/۱٪ زیر ۳۵ سال سن داشتند. این در

جدول شماره ۳: میزان آلودگی نمونه های مورد بررسی از نظر آلودگی به ویروس HPV با توجه به ضایعات پاتولوژیک

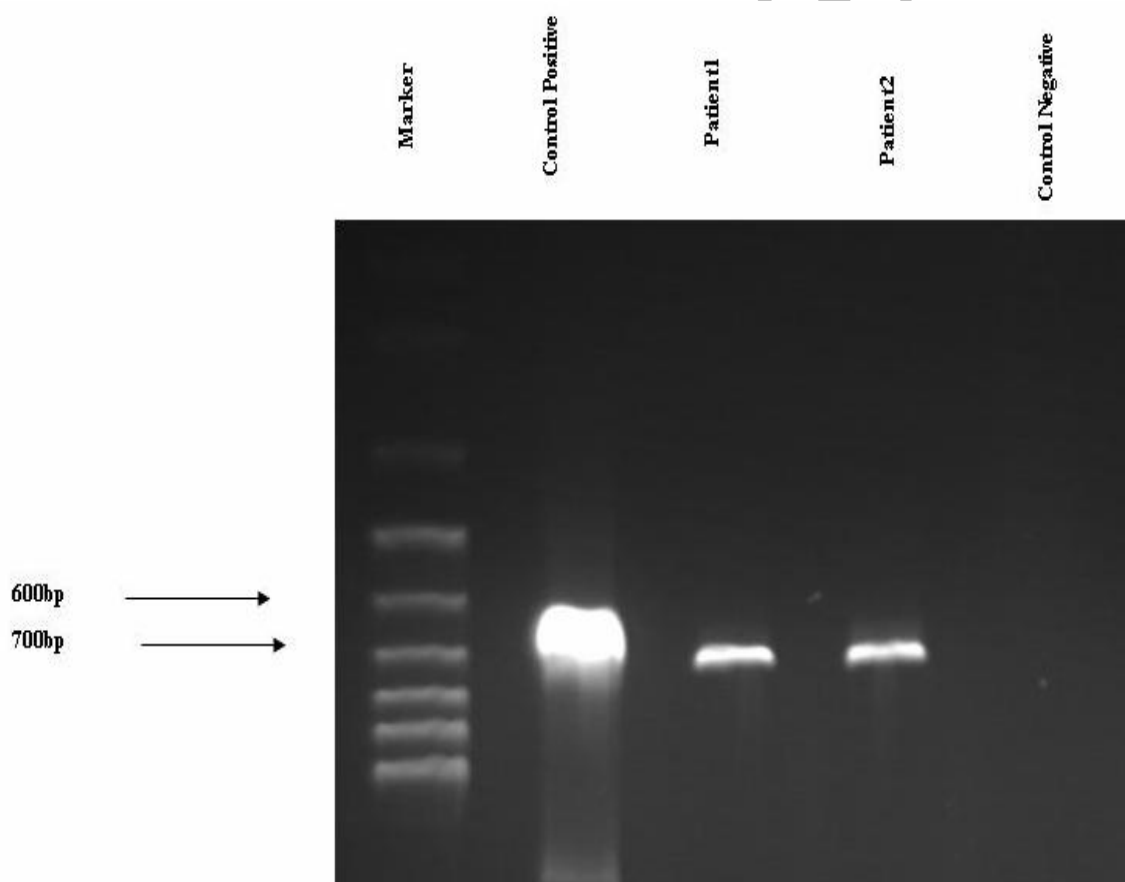
pathology type	Frequency	Percent	HPV+	HPV-
CIN I and LSIL	۱۶	۴۴/۴	۳	۱۳
CIN II and HGSIL	۱	۲/۸	۰	۱
SCC	۱۷	۴۷/۲	۹	۸
CIS	۱	۲/۸	۱	۰
Adenocarcinoma	۱	۲/۸	۰	۱

نمونه های بافتی داشتند حدود ۱۱ سال از گروه دیگر بالاتر بود (HPV- در افراد $۴۲/۸ \pm ۶/۷$ و HPV+ در افراد $۵۴/۲ \pm ۱۶/۳$) ($P=۰/۰۱۳$).
در شکل شماره ۲ نمونه ای از محصولات PCR آورده شده است.

همچنین ارتباط معنا داری بین عفونت HPV و نوع پاتولوژی وجود دارد ($P=۰/۰۰۷$) به طوری که تمامی موارد SCC از نظر HPV مثبت هستند (جدول شماره ۴). تفاوت سنی در مثبت یا منفی بودن HPV وجود نداشت ($۵۰/۵$ در برابر $۵۳/۱$ سال) ولی به طور کلی میانگین سنی افرادی که عفونت HPV در

جدول شماره ۴: بررسی ارتباط نمونه ها به عفونت HPV و نوع پاتولوژی. این بررسی نشانگر وجود ارتباط بین این دو متغیر بود.

وضعیت HPV 16 در نمونه ها	نوع پاتولوژی	
	مثبت	CIN I and LSIL
		۹
منفی	CIN I and LSIL	۸
	SCC	۱۳



شکل شماره ۲: نمونه محصول PCR رانده شده بر روی ژل آگاروز ۵، ۱٪.

شماره ۵). این در حالی است که از نظر HPV16 موضوع کمی متفاوت است. بیشترین درصد گزارش شده HPV16 مثبت در بومیان گرینلند، سفیدپوستان دانمارک، روسیه، اسکیموها، هنگ کنگ و آلاسکا بوده اند (۲۲). اما همانطور که مشخص است در ۳ مطالعه قبلی ایران (۵، ۸ و ۱۱) HPV16 نسبت کمتری را

بحث

در مقایسه نتایج مطالعه ما با سایر مطالعات میزان مثبت بودن نمونه ها از نظر HPV کاملاً مشابه است، و همانطور که در جدول ملاحظه می شود میزان HPV ۸۳/۳٪ مثبت در این مطالعه کاملاً در محدوده سایر مطالعات قرار دارد (جدول

جالب توجه است که در این ۲ مطالعه ایرانی نیز همانند مطالعه ما نسبت HPV18 را ۰٪ گزارش شده است. همچنین در مطالعه رسول همکار و همکاران ۵۰/۶٪ موارد مثبت از نظر HPV16 و HPV18 به طور توأم بوده است (۵).

شامل می شود، به صورتی که در مطالعه امیرزرگر و همکاران (۸) در جنوب ایران تنها ۲۶/۷٪ در مطالعات دوگانه که در مشهد به ترتیب همکار و غفارزادگان انجام داده اند ۵۰/۶٪ و ۳۹٪ موارد از نظر HPV16 مثبت گزارش شده اند (۵ و ۱۱).

جدول شماره ۵: فراوانی عفونت ویروس HPV در سرطان سرویکس در جمعیت های مختلف

Population	HPV-16(%)	HPV-18(%)	Total HPV (%)
Southern Iranian	۲۶/۷	۰	۲۶/۷
Alaska natives	۷/۸	۳/۸	۹/۸
Eskimos	۸۰/۸	۳/۳	۹۶/۸
Aleut & Indian	۷۷/۳	۴/۵	۱۰۰
Greenland natives	۹۶/۳	۰	۹۶/۳
Danish Caucasians	۸۲/۸	۰	۸۲/۸
Australia	۵۳/۸	۱۷/۲	۷۰/۱۰
Hong Kong	۷۹/۶	۷/۵	۸۶/۱۱
Chinese	۶۱/۷	۱۴/۸	۷۵/۱۵
Senegal	۴۲	۳۹	۸۱
Russian	۶۴/۸	۱۰/۷	۷۴/۱۵
Pakistan	۶۹	-	۶۹
Japan	۶۸	-	۶۸
Russian	۸۵/۷	۴/۸	۸۹/۱۵
Malaysia	۷۳/۹	۶۵/۲	۱۳۸/۱۱
Iran (mashhad)	۵۰/۶	۵۰/۶	۱۰۰/۱۲
Iran (mashhad)	۳۹	۰	۳۹

مطالعه قبلی بررسی فراوانی آلل های مولکول های کلاس دو نسوج سازگار بافتی در یک تعداد محدود از بیماران سرطان سرویکس نشان داد یک ارتباط قوی بین HLA DQB1*0601 و کارسینومای Squamous cell وجود دارد. بعلاوه فراوانی هاپلوتایپ DQB1*0602-DRB1*1501 ۲/۵ درصد در جمعیت نرمال جنوب ایران است (۱۷). میزان پایین عفونت ویروس پاپیلومای انسانی تایپ ۱۶ در بیماران سرطان سرویکس در مطالعه پیشین با فراوانی پایین آلل های DQB1*0602 و DRB1*1501 در جمعیت نرمال ارتباط دارد. در Journal of National Cancer Institute (NCI) در سال ۲۰۰۱ به چاپ رسیده (۱۸)، طی یک مطالعه مورد-شاهدی در مکزیکوسیتی واریان های آسیایی-آمریکایی (AA) و اروپایی (E) HPV16 و خطر آن در مورد سرطان سرویکس بررسی شده است. در نهایت نتیجه بدست آمده حکایت از آن دارد که شیوع بالای واریانهای AA HPV16 که به نظر میرسد

در مقاله ای که Sebbelov و همکاران در سال ۲۰۰۰ منتشر کرده اند، ۳ نژاد مختلف از این حیث تحت بررسی قرار گرفته اند که در ۲ نژاد دانمارکی و گرینلندی نیز HPV18 صفر و در نژاد آلاسکا تنها ۳/۸٪ مثبت بوده اند (۱۳). سایر مطالعه ها نیز موید این مطلب است که با وجود اینکه نقش عفونت HPV18 به عنوان عامل پر خطر مسجل شده است ولی در کل میزان کمتری را به نسبت HPV16 به خود اختصاص می دهد. تنها در مطالعه Yadav و همکاران در مالزی میزان آن ۶۵/۲٪ گزارش شده است (۱۴). مطالعات Castellsague در موزامبیک نشان داده است که ممکن است در نواحی و جمعیت های مختلف تفاوت هایی بین ژنوتایپ های ویروس پاپیلومای انسانی وجود داشته باشد (۱۵). در این زمینه گزارش شیوع بالای تیتراسیون ویروس پاپیلومای انسانی تایپ ۱۶ در ناقلان هاپلوتایپ اختصاصی HLA DRB1-DQB1 قابل ملاحظه است (۱۲ و ۱۶) در یک

تومور همه با هم مرتبط هستند ولی ارتباطی بین TNF-alpha و HPV16 شناسایی نشده است. ولی مطالعه Andersson و همکاران در کارولینسکای سوئد کمی متفاوت است به طوری که آن ها به نتیجه رسیده اند شیوع HPV در زنان مبتلا به آدنوکارسینوما مرتبط با سن بیماران است (در افراد زیر ۴۰ سال HPV ۸۸٪ است) و شایعترین نوع HPV18 و سپس HPV16 و ۴۵ هستند (۲۰). مطالعه Shyu و همکاران نیز در تایلد نتایج مشابهی را بیان می کند به طوری که HPV16 در نوع SCC و HPV18 در آدنوکارسینوما شایع تر هستند (۲۱).

تشکر و قدردانی

کلیه هزینه های این طرح توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تامین شده است که جای تشکر فراوان دارد. همچنین از کارکنان محترم آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان مطهری که در تهیه بلوک های پارافینی مساعدت فراوان نمودند قدردانی می نماید.

References:

01. Cotron SR, Robbins LS. Basic pathology. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. P.376.
02. Braunwald BF, Fauci, Kasper. Harrison principles of internal medicine. 15th Ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. P 1679.
۰۳. نیاکان م، افتخار ز، جمالی زواره م، قلی پور ف، فقیه زاده س، جلالی م. ر. ژنوتیپهای پاپیلوما ویروس انسانی به عنوان یک شاخص عمده از سیر سرطان سرویکس، نشریه پزشکی یاخته، ۲۰۰۴، ۲۰(۵): صفحات ۱۵۷-۱۵۴.
04. Mikaelisdottir EK, Benediksdottir KR, Olafsdottir K, Arnadottir T, Ragnarsson GB, Olafsson K, et al. HPV subtypes and immunological parameters of cervical cancer in Iceland during two time periods 1958-1960 and 1995-1996. Gynecol Oncol 2003; 89(1):22-30.
۰۵. همکار ر، مختاری آزاد ط، محمودی م، سورینی الف. تعیین سبب تایپهای ویروس پاپیلوما انسانی در نمونه های سرطانی و نرمال سرویکال در شمال ایران، کنگره سالیانه پاتولوژی ایران، ۱۳۸۱،

از واریان های E انکوژنیک تر باشند، علت بروز بالای سرطان سرویکال در مکزیک است.

مطالعه Burk و همکاران در سال ۲۰۰۳ در آمریکا به چاپ رسیده (۱۹)، به منظور بررسی اینکه آیا توزیع زیرگروههای HPV نیز (همانند خود انواع HPV) در فرمهای بافت شناسی سرطان سرویکس متفاوتند یا نه، ۸۵ نمونه سرطان سرویکس نه تنها از نظر توزیع نوع HPV با هم تفاوت دارند بلکه همچنین این تفاوت در واریانهای داخل هر نوع (زیرنوع ها) نیز مشهود است. به طوری که HPV16 غیر اروپایی و یا HPV18 به طور شایع در آدنوکارسینوما دیده می شوند و احتمال یک مکانیسم هورمونی را برای توجیه این یافته ها به میان می آورد.

محققان مصری از سوی دیگر بیان می کنند که سطوح بالای TNF-alpha و آپوپتوز خودبخودی قویاً با فنوتایپ بدخیمی مرتبط هستند. چرا که میزان آپوپتوز خودبخودی در آدنوکارسینوما در مقایسه با SCC بالاتر است. از طرف دیگر منفی بودن HPV با اندکس آپوپتوز ارتباط مستقیم دارد. بنابراین TNF-alpha و مرگ آپوپتوتیک سلولها و نیز پیشروی

دانشکده بهداشت عمومی دانشگاه علوم پزشکی

تهران، کد مقاله: ۱۴۰.

06. Amrani M, Lalaoui K, El Mzibri M, Lazo P, Belabbas MA. Molecular detection of human papillomavirus in 594 patients. J Clin Virol 2003; 27(3): 286-95.
07. Schoump DF, Ahorik NK, Forastiere AA. Cancer of Desphagus. In: Vincet T, Devita Jr, (Editors). Cancer: principles and practice of Oncology. 6th Ed. Lippincot: Williams & Wilkins; 2001. P. 161-75.
08. Farjadian S, Asadi E, Doroudchi M, Samsami Dehghani A, Tabei SZ, Kumar VP, et al. High risk HPV types in Southern Iranian patients with cervical cancer. Pathol Oncol Res 2003; 9(2): 121-125.
09. Snijders PJ, Van Den Brule AJ, Schrijnemakers HF, Snow G, Meiger CJLM, Walboomers JMM. The use of general primers in the polymerase chain reaction permits the detection of a broad spectrum of human papillomavirus genotypes. J Gen Virol 1990; 71:173-181.
10. Samoylova EV, Shaikhaiev GO, Petrov SV, Kisseljova NP, Kisseljova FL. HPV infection in cervical cancer cases

- in Russia. *Int J Cancer* 1995; 61:337-341.
۱۱. غفارزادگان ک، عمرانی م، صالح گرگری ث، لطفی نژاد ش، باقری م، لطف الهی حقی ل و همکاران. مطالعه فراوانی انواع پرخطر ویروس پاپیلومای انسانی در کارسینوم سلول سنگفرشی دهانه رحم - همایش سالیانه آسیب شناسی ایران، ۱-۳ دی ماه ۱۳۸۳، ص ۵۳.
۱۲. نیاکان م، شاسبی الف، جلالی م ر، گیلانی م، فقیه زاده س. تشخیص ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) در ضایعات سرطان سرویکس با روش هیبریدیزاسیون ملکولی، فصلنامه پزشکی باروری و ناباروری، ۱۳۷۹، دوره ۱، تابستان، شماره ۳: صفحات ۱۸-۲۲.
13. Sebbelov AM, Davidson M, Kruger Kjaer S, Jensen H, Gregoire L, Hawleins I. Comparison of human papillomavirus genotypes in archival cervical cancer specimens from Alaska natives, Greenland natives and Danish Caucasians. *Microbes Infect* 2000; 2:121-126.
14. Yadav M, Nurhayati ZA, Padmanathan A, Abdul Aziz Y, Norhanom AW. Polymerase chain reaction detection and restriction enzyme typing of human papillomavirus in cervical carcinoma. *Med J Malaysia* 1995; 50(1):64-71.
15. Castellsague X, Menendez C, Loscertales MP, Kornegay JR, Dos Santos F, Gomezolive FX, et al. Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique. *Lancet* 2001; 358: 1429-1430.
16. Beskow AH, Gyllensten UB. Host genetic control of HPV 16 titer in carcinoma in situ of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2002; 101:526-531.
17. Dehaghani AS, Amirzargar A, Farjadian S, Ghaderi A. HLADQB1 alleles and susceptibility to cervical squamous cell carcinoma in Southern Iranian patients. *Pathol Oncol Res* 2002; 8:58-61.
18. Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez AC, et al. Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:315-8.
19. Burk RD, Terai M, Gravitt PE, Brinton LA, Kurman RJ, Barnes WA, et al. Distribution of human papillomavirus types 16 and 18 variants in squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the cervix. *Cancer Res* 2003; 63:7215-20.
20. Andersson S, Mints M, Sallstrom J, Wilander E. The relative distribution of oncogenic types of HPV in benign, pre-malignant and malignant cervical biopsies: A study of HPV DNA sequence analysis. *Cancer Detect Prev J* 2005; 29(1): 4998.
21. Shyu JS, Chen CJ, Chiu CC, Huang SC, Harn HJ. Correlation of human papillomavirus 16 and 18 with cervical neoplasia in histological typing and clinical stage in Taiwan: An in-situ polymerase chain reaction approach. *J Surg Oncol* 2001; 78:101-9.
22. Mortazavi SH, Zali MR, Raoufi M, Nadji M, Kowsarian P, Nowroozi A. The prevalence of human papillomavirus in cervical cancer in Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2002; 3: 69-72.