

## بررسی اسمیر سرویکس در عفونت HIV

دکتر فرح فرزانه<sup>۱</sup>، دکتر عصمت باروتی<sup>۲\*</sup>، دکتر زهره امیری<sup>۳</sup>، دکتر فرزانه رحیمی<sup>۴</sup>، دکتر مسعود کیقبادی<sup>۵</sup>، دکتر مریم شهامی<sup>۵</sup>

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات باروری ناباروری، بیمارستان آیت... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. استاد، بخش زنان و زایمان، بیمارستان آیت... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. دانشیار، دپارتمان علوم پایه، واحد تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴. دانشیار، آزمایشگاه پاتولوژی، بیمارستان آیت... طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵. پزشک عمومی، مراکز بهداشتی شمیرانات و شرق تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به روند رو به افزایش شیوع HIV و اهمیت مطالعات اپیدمیولوژی آن، هدف از این مطالعه بررسی اسمیر سرویکس در افراد مبتلا به عفونت HIV و همچنین ارتباط سطح CD4 با اسمیر غیرطبیعی سرویکس در میان یک جمعیت ایرانی بوده است.

**مواد و روشها:** ۲۴۷ زن در یک مطالعه مورد شاهدهی (۵۸ بیمار HIV مثبت ثبت شده در مراکز بهداشتی شمال و شرق تهران و ۱۸۹ فرد سالم) وارد مطالعه شدند. سیتولوژی سرویکس که به صورت سیتولوژی در محلول (Liquid based) تهیه شد به همراه یافته‌های هماتولوژیک بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در افراد شاهد ۶ نفر (۳/۲٪) و در گروه مورد ۱۲ نفر (۲۰/۷٪) در مراجعه دارای اسمیر غیرطبیعی سرویکس بودند ( $p < 0/001$ ). به عبارت دیگر در این تحقیق بیماران مبتلا به عفونت HIV ۷/۹ برابر بیشتر از گروه شاهد دارای اسمیر غیرطبیعی سرویکس بودند ( $OR=2/4$ ). میانگین CD4 در بیماران دارای اسمیر غیرطبیعی ( $383/7 \pm 123/6$ ) به طور معنی‌داری پایینتر از بیماران با اسمیر طبیعی ( $573/0 \pm 306/9$ ) بود ( $p=0/042$ ).

**نتیجه‌گیری:** این نتایج مطرح کننده ضرورت ارائه خدمات مراقبتی ژنیکولوژی و غربالگری سرطان سرویکس در زنان مبتلا به عفونت HIV می‌باشد.

### واژگان کلیدی: سرطان سرویکس، HIV، سلولهای CD4+

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Farzaneh F, Barouti E, Amiri Z, Rahimi F, Keyghobadi M, Shahami M. Cervical smear in HIV infection. *Pejouhandeh* 2012;17(5):258-64.

### مقدمه

اینتر اپیتلیال سرویکس (CIN) و سرطان سرویکس دیده شده است (۲ و ۳) ولی نقش عفونت HIV در ایجاد سرطان سرویکس به خوبی معلوم نشده است. چند مطالعه بزرگ نشان داده‌اند بیمارانی که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند از جمله زنان HIV مثبت، در معرض خطر ابتلا به عفونت گذرا و یا دائمی ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) - عامل اصلی ایجاد سرطان دهانه رحم و CIN - هستند (۴-۶).

در برخی مطالعات کوهورت نشان داده شده است که پیش‌آگهی CIN و سرطان سرویکس در زنان مبتلا به HIV مثبت بسیار ضعیفتر بوده و در این افراد، دوره بالینی بیماری تهاجمی‌تر، میزان عود بالاتر با فواصل کوتاه‌تر و مرگ و میر

با افزایش بروز برخی بدخیمی‌ها در زمینه نقص ایمنی، سرطانهای مرتبط با بیماری ایدز مورد توجه قرار گرفتند. بیماران HIV مثبت ریسک بالایی برای ابتلا به سارکوم کاپوزی، لنفوم غیر هوچکینی و سرطان سرویکس دارند و همچنین بروز چندین بدخیمی دیگر از قبیل سرطانهای آنال، کبد، ریه، پوست و بیماری هوچکین در این افراد بیشتر دیده شده است (۱). اگرچه همراهی تعدادی از عوامل مانند سیگار و عفونتهای منتقله جنسی (STI) با درجه بالای نئوپلازی

\*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر عصمت باروتی؛ تهران، بزرگراه شهید چمران، اوین، خ یمن، خ پروانه، بیمارستان آیت... طالقانی، بخش زنان و زایمان؛ تلفن/ فکس: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۵۸-۹۸؛ پست الکترونیک: medicalresco@yahoo.com

با سطح ایمنی بیماران HIV مثبت مراجعه کننده به مراکز بهداشتی شمال و شرق تهران در سالهای ۱۳۸۹-۱۳۸۶ انجام گرفت.

### مواد و روشها

در این مطالعه مورد-شاهدی از کلیه زنان HIV مثبت ثبت شده در مراکز بهداشتی شمال و شرق تهران که درمان فعال ضد رتروویروسی (HAART) دریافت می‌کردند درخواست شد که در این تحقیق شرکت کنند. زنان دیگر ثبت شده در مراکز که باردار نبودند نیز به عنوان گروه شاهد دعوت شدند. بدین صورت تعداد نمونه در دسترس از بخش وسیعی از شهر تهران در مطالعه وارد شدند. این مطالعه توسط مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تصویب شد. پس از توضیح روش مطالعه، فرم رضایتنامه آگاهانه از زنان شرکت کننده اخذ گردید. افراد واجد شرایط برای هر دو گروه زنانی بودند که وضعیت روحی و جسمی خوبی داشتند و نشانه‌ای از عفونتهای ژنیتال (به عنوان مثال ترشحات سرویکوواژینال) نداشتند. افراد باردار، زنان دارای سابقه تشخیص یا درمان بدخیمی سرویکس و هیستریکتومی از مطالعه حذف شدند.

علاوه بر موارد فوق معیارهای ورود به مطالعه برای افراد مورد، شامل شواهد مستند از عفونت HIV، دریافت درمان به مدت شش ماه یا کمتر، و عدم وجود بیماری حاد بود.

پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک، سوابق و سایر مشخصات شناخته شده مرتبط با افزایش خطر ابتلا به سرطان سرویکس تهیه گردید. قد و وزن اندازه‌گیری شد و شاخص توده بدن (BMI) محاسبه گردید. برای شمارش سلول‌های لنفوسیت CD4+ یک نمونه خون محیطی گرفته شد. آنکولوژیست زنان معاینه فیزیکی و لگنی را در افراد تحت مطالعه انجام داد و نمونه سیتولوژی سرویکس به صورت سیتولوژی در مایع (LBC) جمع‌آوری شد. نمونه‌ها در همان روز به آزمایشگاه سیتولوژی بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی فرستاده شد. پس از نمونه‌گیری، کولپوسکوپی در تمام زنان انجام شد. در صورت هر گونه شک به اختلال در نتایج کولپوسکوپی و یا سیتولوژی، ضایعات با استفاده از بیوپسی، کورتاژ یا برداشت با روش لوپ الکتروکوتری مورد بررسی بیشتر قرار گرفتند و درمان مناسب در اختیار بیماران گذاشته شد.

از آنجایی که ضایعات اینترا اپیتلیالی سرویکس SIL که به صورت درجه پایین گزارش می‌شوند (LSIL) گاهی در

بیشتر ناشی از سرطان دیده می‌شود (۷). همچنین بین شدت نقص سیستم ایمنی در افراد HIV مثبت که با اندازه CD4+ مشخص می‌شود با عفونت HPV همبستگی وجود دارد (۸). فرد HIV مثبت هنگامی به مرحله ایدز می‌رسد که مقدار گلوبول سفید CD4+ آنقدر کم شود که نتواند به انجام وظیفه معمولی خود بپردازد. CD4+ واکنشهای ایمنی بدن را موزون و مهار می‌کند. این کاهش تدریجی در فرد HIV مثبت ممکن است طی یک تا ۱۵ سال انجام شود. البته افراد در این مدت خوب و تندرست به نظر می‌رسند ولی میزان ویروس در این مدت چند برابر می‌شود (۹). بر این اساس، ایدز هنگامی است که شمار سلول‌های CD4+ به کمتر از ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر برسد و یا هنگامی که بدن فرد دچار عفونتهای فرصت طلب شود (که گاهی با CD4+ بین ۲۰۰ تا ۸۰۰ نیز رخ می‌دهد). بر همین اساس، دستورالعملها و توصیه‌های موجود، دلالت بر اهمیت غربالگری سرطان سرویکس برای زنان ایمنوساپرسیو به ویژه افراد HIV مثبت دارد که باید با فواصل کوتاه‌تری نسبت به غربالگری روتین صورت گیرد. به عنوان مثال پس از تشخیص اولیه HIV باید ۲ پاپ اسمیر به صورت جداگانه و به فاصله ۶ ماه انجام شود و در صورتی که نتیجه هر دو طبیعی باشد، غربالگری سالانه انجام شود. این در حالی است که در حال حاضر در افراد بدون ریسک فاکتور توصیه به غربالگری سرطان دهانه رحم هر سه سال قبل از ۵۰ سالگی و هر پنج سال بعد از این سن می‌شود (۱۰).

در حال حاضر در ایران زنان مبتلا به HIV توسط مراکز بهداشت خانواده نزدیک خانه آنها ثبت نام شده و به جدیدترین درمانهای ضد رترو ویروسی دسترسی دارند و به همین دلیل، بقای این افراد افزایش یافته است و لذا به اندازه کافی زمان برای ایجاد نئوپلازی سرویکس ناشی از عفونت HPV و پیشرفت ضایعات به سمت سرطان سرویکس در این افراد به وجود می‌آید (۱۱).

کلاهدوزان و همکارانش در سال ۲۰۱۰ گزارش نمودند که سرطان سرویکس پنجمین سرطان شایع در زنان ایران است (۱۲). بنابراین، ارائه برخی داده‌های مستند در زمینه شیوع سرطان سرویکس در زنان در معرض خطر مانند مبتلایان به HIV و تهیه پروتکل‌های ملی متفاوت برای غربالگری منظم سرطان سرویکس و درمان آن در این افراد ضروری به نظر می‌رسد.

این مطالعه با هدف بررسی ضایعات اینترا اپیتلیالی سرویکس (SIL) با توجه به سیتولوژی و ارزیابی ارتباط آن با وجود عفونت HIV در مقایسه با گروه شاهد و همچنین ارتباط SIL

۲۴/۵±۴/۶) در افراد مورد در مقابل ۲۵/۷±۴/۴ Kg/m<sup>2</sup> در افراد شاهد، (p=۰/۰۷).

خصوصیات افراد مورد بررسی بر حسب گروه‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است و نشان می‌دهد که در میان گروه مورد ۴۰ نفر (۶۹٪)، در مقابل ۵۱ نفر از افراد شاهد (۲۷٪) هیچ روش پیشگیری از بارداری نداشتند (p=۰/۰۰۱). ۴۵ نفر (۲۳/۸٪) از افراد شاهد از IUD برای پیشگیری از بارداری استفاده می‌کردند در حالی که هیچ یک از افراد گروه مورد از این روش استفاده نمی‌کردند (p=۰/۰۰۲). داشتن سابقه STD، واژینوز باکتریایی، هرپس، کاهش وزن، سرفه مزمن، تب، اسهال مزمن، بستری شدن در بیمارستان، سابقه زندان، سیگار و همچنین داشتن شریک جنسی HIV مثبت در گروه مورد به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بیشتر بود. وجود التهاب در اسمیر به طور معنی‌داری در افراد مورد شایعتر بود (۸۰٪ در مقابل ۴۷/۶٪؛ ۲/۳-۱/۲ CI: ۰/۹۵، OR=۱/۶۷، p=۰/۰۰۶). کاندیدیازیس در افراد مورد (۳۴/۵٪) به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (۶۹/۸٪) (p<۰/۰۰۱).

شاخصهای هماتولوژیک بر حسب گروه‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۲ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که میزان هماتوکریت (p=۰/۰۰۱) و تعداد پلاکت (p<۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری در زنان مبتلا به ایدز کمتر بود.

همانطور که انتظار می‌رفت، میانگین CD4 به طور معنی‌داری در گروه مورد کمتر بود (۵۴۱/۸±۳۷/۹) در مقابل (۸۹۴/۱±۲۸/۶، p<۰/۰۰۱) و ۲۲ نفر از بیماران (۳۷/۹٪) در مقابل ۱۵ نفر از گروه شاهد (۷/۹٪)، شمارش CD4 کمتر از ۴۰۰ سلول در میکرولیتر داشتند (۳/۴-۱۴/۹) CI: ۰/۹۵، (OR = ۷/۱، p<۰/۰۰۱).

توزیع افراد مورد بررسی بر حسب عفونت HIV و به تفکیک اسمیر سرویکس در جدول شماره ۳ ارائه شده است و نشان می‌دهد که در افراد شاهد ۶ نفر (۳/۲٪) و در گروه مورد ۱۲ نفر (۲۰/۷٪) در مراجعه دارای اسمیر غیرطبیعی سرویکس بودند (p<۰/۰۰۱). به عبارت دیگر در این تحقیق بیماران مبتلا به عفونت HIV ۷/۹ برابر بیشتر از گروه شاهد دارای اسمیر غیرطبیعی سرویکس بودند (OR = ۲/۴).

اسمیر طبیعی و غیرطبیعی در افراد مورد مطالعه در جدول ۴ مورد مقایسه قرار گرفت. متوسط سن افراد با اسمیر طبیعی ۳۲/۶±۷/۲ سال و در افراد با اسمیر غیرطبیعی ۳۶/۴±۷/۶ سال بود و BMI در دو گروه اسمیر طبیعی و غیرطبیعی تفاوتی نداشت (۲۶/۶±۲/۸) در مقابل (۲۴/۰±۴/۹ Kg/m<sup>2</sup>).

بیوپسی در جات پیشرفته‌تری دارند و به عبارت دیگر بررسی سیتولوژی می‌تواند با منفی کاذب همراه باشد (۱۳ و ۱۴)، هر درجه SIL به عنوان اسمیر غیر طبیعی در هدف نهایی تحقیق تعیین گردید.

تجزیه و تحلیل سلولی در آزمایشگاه سیتولوژی بیمارستان انجام شد. به محض ورود، ویال‌های نمونه (LBC) (که از پیش با شماره شناسایی منحصر به فرد نشاندار شده بودند) با روش تین پرپ (thin prep) مورد بررسی قرار گرفتند. تمام نمونه‌ها توسط یک سیتولوژیست ارشد بر اساس دستورالعمل سیستم بتسدا ارزیابی شدند که شامل: طبیعی (سلولهای سنگفرشی بدون ضایعه)، سلولهای سنگفرشی آتیپیک با اهمیت نامشخص (ASC-US)، سلولهای سنگفرشی آتیپیک - با درجه بالا (ASC-H)، ضایعات داخل اپیتلیالی سنگفرشی با درجه پایین (LSIL)، ضایعات داخل اپیتلیالی سنگفرشی با درجه بالا (HSIL)، و ضایعات مشکوک به کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) بود (۱۵). همه سیتولوژی‌ها توسط یک سیتولوژیست دیگر مورد بررسی مجدد قرار گرفت. برای اطمینان از گزارش بی‌طرفانه، هر یک از دو سیتولوژیست از مشخصات بالینی و یافته‌های کولپوسکوپی، بافت‌شناسی و گزارش سیتولوژیست دیگر بی‌اطلاع بود.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقایسه شیوع اسمیر غیر طبیعی بین گروه مورد و شاهد با استفاده از آزمون دقیق فیشر و نسبت شاناس (OR) با فاصله اطمینان ۹۵٪ (95% CI) تعیین شد. زنان با شمارش CD4+ کمتر از ۴۰۰ بین گروه مورد و شاهد و همچنین بین افراد مورد با و بدون اسمیر طبیعی با استفاده از آزمون t مستقل مورد مقایسه قرار گرفتند. سایر متغیرهای عددی به صورت میانگین (± انحراف معیار) نمایش داده شده و با استفاده از آزمون t مستقل و یا من ویتنی مورد مقایسه قرار گرفتند. در کلیه آزمونها سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

از میان ۶۰ زن HIV مثبت ثبت شده در مراکز بهداشتی شرق و شمال تهران، ۵۸ مورد و از میان ۲۰۰ نفر از زنان واجد شرایط به عنوان گروه شاهد، ۱۸۹ نفر وارد مطالعه شدند.

همه افراد متأهل بودند و سن آنها در گروه مورد ۳۵/۷±۷/۶ و در گروه شاهد ۳۶/۲±۷/۴ سال بود (p=۰/۶۳). میزان شاخص توده بدن (BMI) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشت

سابقه STD، واژینوز باکتریایی، خونریزی پس از مقاربت، خونریزی غیر طبیعی رحمی، سیگار، بستری شدن در بیمارستان و کاهش وزن در بیماران دارای اسمیر غیرطبیعی بیشتر بود (اگرچه به طور آماری معنی دار نبودند)، در حالی که تعداد پلاکت در میان آنها به طور معنی داری پایینتر بود ( $p=0/03$ ).

شاخصهای هماتولوژی در افراد با اسمیر طبیعی و غیر طبیعی مبتلا به HIV که در جدول شماره ۴ ارائه شده است نشان می‌دهد که شمارش CD4 در بیماران دارای اسمیر طبیعی ( $453/0 \pm 45/2$ ) به طور معنی داری بیشتر از افراد دارای اسمیر غیرطبیعی ( $383/7 \pm 49/2$ ) است ( $p=0/042$ ).

جدول ۱- خصوصیات افراد مورد بررسی بر حسب گروه مورد مطالعه

متغیر	مورد (۵۸ نفر)	شاهد (۱۸۹ نفر)	مقدار p	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
سابقه بیماری	کاهش وزن	۱۸ (۳۱)	$<0/001$	۵/۲	۲/۴ - ۱۱/۲
	سرفه مزمن	۱۰ (۱۷/۲)	$<0/001$	۱۲/۹	۳/۴ - ۴۸/۸
	تب	۴ (۶/۹)	۰/۰۰۳	۴/۵	۳/۶ - ۵/۷
	اسهال مزمن	۱۰ (۱۷/۲)	$<0/001$	۸/۷	۱/۰۲ - ۷۴/۳۶
	ترشح واژینال	۱۴ (۴۸/۳)	۰/۳۸	۰/۸	
	خونریزی پس از مقاربت	۲ (۳/۴)	۰/۷۷	۰/۷	
	خونریزی غیرطبیعی رحمی	۴ (۶/۹)	۰/۹۲	۱/۱	
	واژینوز باکتریایی	۱۶ (۲۷/۶)	۰/۰۰۱	۱۷/۴	۲/۲۸ - ۱۳۲/۵۷
	واژینوز تریکومونایی	۲ (۳/۴)	۰/۶۷	۱/۱	
	کاندیدیاز	۲۰ (۳۴/۵)	$<0/001$	۰/۷	۰/۵۸ - ۰/۸۲
	هرپس	۶ (۱۰/۳)	۰/۰۰۶	۲/۳	۵/۹ - ۱/۰
	عفونت ادراری	۱۲ (۲۰/۷)	۰/۶۱	۰/۸	
سایر سوابق	بستری در بیمارستان	۱۶ (۲۷/۶)	۰/۰۰۱	۳/۶	۱/۷ - ۷/۷
	دریافت فرآورده‌های خونی	۴ (۶/۹)	۰/۵۴	۱/۱	
	سابقه سرطان در خانواده	۱۲ (۲۰/۷)	۱/۰	۱/۱	
	سابقه فامیلی سرطان سینه	۶ (۶/۹)	۰/۲۳	۴/۳	
	رفتارهای پرخطر	۴ (۶/۹)	۰/۵۹	۲/۲	
	سابقه زندان	۱۲ (۲۰/۷)	۰/۰۰۴	۱۳/۰	۱/۶۴ - ۱۰۳/۳۸
	داشتن شریک جنسی HIV مثبت	۶ (۱۰/۳)	۰/۰۲۹	۰/۹	۰/۷۹ - ۱/۰۲
	سابقه STD	۱۲ (۲۰/۷)	۰/۰۰۳	۳/۸	۱/۶ - ۹/۱
	داشتن اعتیاد تزریقی	۴ (۶/۹)	۰/۳۴	۰/۵	
	استعمال سیگار	۱۲ (۲۰/۷)	۰/۰۲۶	۴/۳	۱/۱۷ - ۱۶/۱۷
	کاندوم	۱۲ (۲۰/۷)	۰/۲۸	۰/۵	
	نتایج اسمیر	قرص	۲ (۳/۴)	۰/۶۶	۰/۴
IUD		-	۰/۰۰۲	۱/۳	۱/۱۴ - ۱/۵
بستن لوله		-	۰/۵۵	۱/۰	
هیچ روشی استفاده نمی‌شود		۴۰ (۶۹)	۰/۰۰۱	۲/۶	۱/۵۹ - ۴/۱۰
التهاب		۴۶ (۸۰)	۰/۰۰۶	۱/۷	۱/۲ - ۲/۳
اسمیر غیرطبیعی		۱۲ (۲۰/۷)	$<0/001$	۲/۴	۱/۲ - ۴/۶
HSIL		۶ (۱۰/۳)	$<0/001$	-	
مقدار CD4		۲۲ (۳۷/۹)	۰/۰۰۱	۷/۱	۳/۴ - ۱۴/۹
CD4 کمتر از ۴۰۰		۲۲ (۳۷/۹)	۰/۰۰۱	۷/۱	۳/۴ - ۱۴/۹

جدول ۲- شاخصهای هماتولوژیک بر حسب گروههای مورد مطالعه

متغیر	مورد (۵۸ نفر)	شاهد (۱۸۹ نفر)	مقدار p	اختلاف میانگینها	فاصله اطمینان ۹۵٪
	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین			
گلبول سفید ( $10^3/\mu l$ )	$5/1 \pm 1/3$	$7/3 \pm 1/5$	$<0/001$	-۲/۲	-۲/۳ - ۱/۸
هموگلوبین (g/dl)	$12/8 \pm 1/0$	$13/4 \pm 1/5$	۰/۰۰۵	-۰/۶	-۱/۰ - ۰/۲
هماتوکریت (%)	$38/7 \pm 2/8$	$40/5 \pm 3/6$	$<0/001$	-۱/۸	-۲/۸ - ۰/۷
MCV (fL)	$92/1 \pm 13/1$	$84/4 \pm 9/3$	$<0/001$	۷/۶	۴/۶ - ۱۰/۷
پلاکت ( $10^3/\mu l$ )	$234/9 \pm 57/6$	$280/4 \pm 85/1$	$<0/001$	-۴۵/۵	-۶۹/۱ - ۲۲/۰
CD4* ( $cells/\mu l$ )	$541/8 \pm 37/9$	$894/1 \pm 28/6$	$<0/001$	-۳۵۲/۳	-۴۶۲/۱ - ۲۴۲/۵

\* داده‌ها به صورت میانه  $\pm$  میانگین بیان شده است.

جدول ۳- توزیع افراد مورد بررسی بر حسب HIV و به تفکیک آسمیر سرویکس

آسمیر سرویکس	HIV منفی (شاهد)	HIV مثبت (مورد)
طبیعی	۱۸۳ (۰/۹۶/۱۸)	۴۶ (۰/۷۹/۳)
غیرطبیعی	۶ (۰/۳/۲)	۱۲ (۰/۲۰/۷)
جمع	۱۸۹ (۰/۱۰۰)	۵۸ (۰/۱۰۰)

جدول ۴- مقایسه آزمایشات هماتولوژی در دو گروه آسمیر طبیعی و غیر طبیعی در افراد مبتلا به HIV

متغیر	آسمیر طبیعی (۴۶ نفر)	آسمیر غیرطبیعی (۱۲ نفر)	مقدار p	اختلاف میانگینها	فاصله اطمینان ۹۵٪
گلبول سفید ( $10^3/\mu\text{l}$ )	$5.0 \pm 1.2$	$5.0 \pm 1.9$	۰/۹	-۰/۲۷۳	-۰/۹۳۵ - ۰/۸۸۰
هموگلوبین (g/dl)	$12.86 \pm 1.1$	$12.4 \pm 1.2$	۰/۲	۰/۵	-۱/۳ - ۲/۴
هماتوکریت (%)	$38.8 \pm 3.1$	$38.22 \pm 1.9$	۰/۶	۰/۹	-۳/۹ - ۴/۲
MCV (fL)	$91.7 \pm 12.9$	$94.4 \pm 15.2$	۰/۵	-۲/۷	-۱۲/۹ - ۷/۵
پلاکت ( $10^3/\mu\text{l}$ )	$240.8 \pm 59.1$	$199.6 \pm 55.1$	۰/۰۳	۴۱/۲	۳/۳ - ۷۹
CD4 (cells/ $\mu\text{l}$ ) <sup>*</sup>	$573.0 \pm 45.2$	$383.7 \pm 49.2$	۰/۰۴۲	۱۸۹/۳	۴۷/۱ - ۳۷۱/۹

\* داده‌ها به صورت میانه  $\pm$  میانگین بیان شده است.

## بحث

تشخیص آنها نشان داد که ۶ نفر هیچ غربالگری مستند نداشتند، ۵ نفر درجه پایین یا نرمال در غربالگری داشتند و تنها ۶ نفر نتایج با درجه بالا را نشان دادند. در مطالعه فوق‌الذکر نشان داده شد که شیوع سرطان سرویکس در افراد آلوده به HIV در مقایسه با زنان غیرآلوده بسیار زیاد است و این میزان با سرکوب سیستم ایمنی افراد افزایش یافته بود (۲۲).

دلایل شیوع بالای آسمیر غیرطبیعی در زنان ایرانی مبتلا به ایدز مراجعه کننده به مراکز بهداشتی شمال و شرق تهران در مقایسه با افراد نرمال می‌تواند تا حدی ناشی از این واقعیت باشد که این افراد برای دریافت درمان HAART ثبت شده بودند، لذا مدتها پس از اثبات بیماریشان وارد مطالعه شده و زمان کافی برای غیرطبیعی شدن آسمیر سرویکس وجود داشته است. وجود CD4 بسیار پایینتر از گروه شاهد که نشان‌دهنده سطح ایمنی پایینتر گروه مبتلا بوده مؤید مطلب فوق است.

یکی دیگر از دلایل میزان بالای ضایعات نئوپلازی سرویکس در افراد "مورد" ممکن است به دلیل خواندن نمونه‌ها توسط افراد مجرب باشد که منجر به تشخیص بیشتر موارد غیر طبیعی شده است.

همانطور که انتظار می‌رفت، در بسیاری از بیماران در مقایسه با گروه شاهد میزان CD4 به طور قابل توجهی کمتر بود، و نیز بیماریهای مزمن مانند اسهال و سرفه و یا میزان هموگلوبین، هماتوکریت و پلاکت پایین در آنها بیشتر دیده شد. همچنین سلول‌های CD4 در بیماران که آسمیر غیرطبیعی داشتند به مراتب کمتر بود که نشان می‌دهد میزان نقص سیستم ایمنی در گروه آسمیر غیر طبیعی بیشتر است. Firnhaber و همکاران یافته‌های قابل مقایسه‌ای با ما داشتند: آنها نشان دادند که زنان HIV مثبت که شمارش CD4 کمتر از ۲۰۰ سلول دارند

این تحقیق نشان داد که افراد مبتلا به عفونت HIV بیشتر از افراد عادی دارای آسمیر غیرطبیعی سرویکس هستند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که افراد مبتلا به عفونت HIV بیشتر در معرض خطر برای سرطانهای مرتبط با HPV هستند (۲۰-۱۶). داده‌های ما نشان می‌دهند که بیش از یک پنجم (۲۰/۷٪) زنان ایرانی که به عفونت HIV مبتلا هستند ممکن است سیتولوژی غیرطبیعی در آسمیر سرویکس داشته باشند. نتایج مشابهی توسط Sahasrabudhe در هند نشان داده شد (۲۱) که در آن، بیش از یک چهارم از شرکت‌کنندگان آلوده به HIV، دارای ضایعات CIN1 یا وخیم‌تر بودند. در این مطالعه عوامل مستقل پیش‌بینی کننده افزایش شدت نئوپلازی سرویکس که شامل دریافت درمان ضد رتروویروسی (در حال حاضر) و وجود HPV-DNA سرویکس بود نشان داده شده است. به طور مشابه، در یک مطالعه مورد شاهدهی بین سالهای ۱۹۹۸ و ۲۰۰۱ در جنوب آفریقا Moodley و همکاران دریافتند که ایدز باعث افزایش خطر ابتلا به LSIL و HSIL می‌شود (۱۸).

در مطالعه دیگری که در آمریکا انجام شد به مقایسه ۱۳۶۹۰ زن HIV مثبت و ۱۲۰۲۱ زن غیرآلوده پرداخته شد. سرطان سرویکس در ۱۷ نفر از مبتلایان به HIV (میزان بروز ۲۶ تا در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر) و ۴ نفر از افراد سالم (میزان بروز ۶ تا در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر) تشخیص داده شد. زنان با عفونت HIV با پایه CD4+ بیشتر یا مساوی ۳۵۰، بین ۲۰۰ تا ۳۴۹ و کمتر از ۲۰۰ سلول در میکرولیتر در مقایسه با زنان سالم به ترتیب ۲/۳ برابر، ۳/۰ برابر و ۷/۷ برابر افزایش در بروز سرطان سرویکس از خود نشان دادند (p=۰/۰۰۱). از ۱۷ مورد بیمار سرطانی آلوده به HIV، مدارک پزشکی ۵ سال قبل از

HIV؛ به عبارتی دیگر میزان کاهش CD4+ با وجود اسمیر غیرطبیعی سرویکس همراهی دارد. اگر چه انجام تست HPV در زنان مبتلا به عفونت HIV ممکن است شرایط را بهتر نماید ولی برای این جمعیت پر خطر نیاز به تست‌های ارزان و ساده برای تشخیص اولیه ضایعات نفوپلاستیک سرویکس است. بر اساس این مطالعه، تلاش در جهت ارائه اقدامات مراقبتی ژنیکولوژی در مراکز بهداشتی به عنوان یکی از اقدامات مراقبتی برای افراد مبتلا به عفونت HIV و همچنین ارائه غربالگری سرطان سرویکس و برنامه‌های درمانی آن برای زنانی که به این مراکز دسترسی دارند پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از مراکز بهداشتی شرق و شمال تهران که ما را با ارائه داده‌های خود یاری نمودند و همچنین از کلیه افرادی که در این مطالعه شرکت کردند، کمال تشکر و قدردانی را داشته باشند.

به نسبت افراد دارای CD4 بیشتر از ۵۰۰، در معرض خطر بالاتری برای ضایعات سرویکال هستند (۲۳). رفتارها و شرایط پرخطر مثل زنادانی بودن، استعمال سیگار، سابقه STD، واژینوز باکتریایی در اسمیر، وجود عفونت HIV در شریک جنسی، و رابطه جنسی بدون جلوگیری از بارداری، به طور معنی‌داری در گروه مورد بیشتر بود. این نتایج ممکن است نشان‌دهنده میزان نقص ایمنی زنان مبتلا به ایدز، همچنین عدم آگاهی آنها در مورد داشتن رابطه جنسی ایمن، قرار داشتن در معرض عفونتهای مقاربتی از جمله HPV و عدم دسترسی آنها به مراقبتهای پیشگیرانه و درمانی باشد. به علت اینکه شیوع عفونت HIV و سرطان سرویکس در ایران بسیار پایین است، محدودیت عمده این مطالعه حجم نمونه پایین آن بود. بنابراین، انجام مطالعات گسترده‌تر برای تأیید نتایج بسیار ارزشمند است. محدودیت دیگر مطالعه ما که به دلیل مشکلات مالی بود، عدم امکان انجام HPV DNA typing بود.

### نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که هم وجود عفونت HIV با اسمیر غیرطبیعی سرویکس ارتباط داشته باشد و هم شدت عفونت

## REFERENCES

- Cáceres W, Cruz-Amy M, Díaz-Meléndez V. AIDS-related malignancies: revisited. *P R Health Sci J* 2010;29(1):70-5.
- Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, García PJ, Pérez G. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26 Suppl 11:L16-36.
- Ramos MC, Pizarro De Lorenzo BH, Michelin MA, Murta EF. High-grade cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus and factors connected with recurrence following surgical treatment. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008;35(4):242-7.
- Holmes RS, Hawes SE, Touré P, Dem A, Feng Q, Weiss NS, et al. HIV infection as a risk factor for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia in Senegal. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2442-6.
- Kahesa C, Mwaiselage J, Wabinga HR, Ngoma T, Kalyango JN, Karamagi CA. Association between invasive cancer of the cervix and HIV-1 infection in Tanzania: the need for dual screening. *BMC Public Health* 2008;8:262.
- Rowhani-Rahbar A, Hawes SE, Sow PS, Toure P, Feng Q, Dem A, et al. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women. *J Infect Dis* 2007;196(6):887-94.
- Lima MI, Tafuri A, Araújo AC, de Miranda Lima L, Melo VH. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(2):100-4.
- Richter KL, van Rensburg EJ, van Heerden WF, Boy SC. Human papilloma virus types in the oral and cervical mucosa of HIV-positive South African women prior to antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med* 2008;37(9):555-9.
- Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):652-62.
- Phillips AA, Justman JE. Screening HIV-infected patients for non-AIDS-defining malignancies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009;6(2):83-92.
- Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther* 2004;9(1):13-22.
- Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. *Arch Iran Med*. 2010;13(2):143-6.

13. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132(10):810-9.
14. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1393-400.
15. Crothers BA. The Bethesda System 2001: update on terminology and application. *Clin Obstet Gynecol*. 2005 Mar;48(1):98-107.
16. Suwankanta N, Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khunamornpong S, Siriaunkgul S. Underlying histopathology of HIV-infected women with squamous cell abnormalities on cervical cytology. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(3):441-4.
17. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(6):425-32.
18. Moodley JR, Hoffman M, Carrara H, Allan BR, Cooper DD, Rosenberg L, et al. HIV and pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case-control study. *BMC Cancer* 2006;6:135.
19. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S; HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006;20(18):2337-44.
20. Baillargeon J, Pollock BH, Leach CT, Gao SJ. The association of neoplasms and HIV infection in the correctional setting. *Int J STD AIDS* 2004;15(5):348-51.
21. Sahasrabudde VV, Bhosale RA, Joshi SN, Kavatkar AN, Nagwanshi CA, Kelkar RS, et al. Prevalence and predictors of colposcopic-histopathologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in India. *PLoS One* 2010;5(1):e8634.
22. Abraham AG, Strickler HD, Jing Y, Gange SJ, Sterling TR, Silverberg M, et al. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: A North American multi-cohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Dec 18. [Epub ahead of print]
23. Firnhaber C, Van Le H, Pettifor A, Schulze D, Michelow P, Sanne IM, et al. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. *Cancer Causes Control* 2010;21(3):433-43