پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال سيزدهم, شماره ۳ , پي در پي ۶۳ ، صفحات ۲۳۱ تا ۲۳۷
مرداد و شهريور ۱۳۸۷

تاريخ دريافت مقاله ۸۶/۹/۱۱
تاريخ پذيرش مقاله ۸۷/۲/۲۰

فراواني پاپيلوما ويروس انساني در زنان مبتلا به كانسر سرويكس با روش PCR

دكتر گيتا اسلامي[1] *، مريم گلشني[2]، دكتر محمد رخشان[3]، دكتر فاطمه فلاح[4]، دكتر حسين گودرزي[4]

چكيده

سابقه و هدف: *سرطان سرويكس دومين سرطان شايع در ميان زنان، در سراسر جهان بوده و همچنين رتبه دوم مرگ و مير در ميان سرطان ها، به خصوص در سنين بين ۶۵-۲۵ سال، دارد. براي ايجاد سرطان سرويكس يک سري تغيرات سلولي لازم است تا يک ديسپلازي به كارسينوماي مهاجم تبديل شود و از آن جايي كهHPV (Human Papilloma virus) ژنيتال داراي انكوژن هاي (E6 وE9) لازم براي ايجاد اين تغييرات در اپيتليوم سرويكس مي باشد، امروزه HPV به عنوان مهم ترين و اصلي ترين ريسک فاكتور ايجاد سرطان سرويكس شناخته شده است. اعتقاد بر اين است كه HPV در صورت همراهي با ساير ريسک فاكتورها مثل استعمال دخانيات، مصرف داروهاي ضد بارداري، ضعف سيستم ايمني و غيره منجر به افزايش ميزان پيشرفت و گسترش سرطان سرويكس مي شود.*

مواد و روش ها: *در اين مطالعه، بلوک هاي بيوپسي سرويكس ۷۰ زن مبتلا به سرطان سرويكس با استفاده از روش PCR از نظر وجود HPV بررسي شدند. تايپينگ نمونه هاي مثبت از نظر تيپ هاي شايع و پرخطر HPV با استفاده از روش PCR انجام گرفت.*

يافته ها: *از ميان اين تعداد بيماران، ۴۹% HPV مثبت بودند و HPV16 شايع ترين تيپ HPV جدا شده از موارد مثبت بود. بررسي نتايج حاصل از طبقه بندي سني بيماران حاكي از آن بود كه گروه سني ۴۴-۳۵ بيش ترين درصد موارد HPV مثبت را به خود اختصاص داده بودند.*

نتيجه گيري: *با توجه به شيوع عفونت HPV در ميان زنان جوان مبتلا به سرطان سرويكس و وجود دوره طولاني مدت Premalignant در سرطان سرويكس، بررسي تمام زنان بالاي ۲۰ سال از نظر سيتولوژيک و هم چنين بررسي موارد مشكوک از نظر وجود پاپيلوما ويروس انساني پيشنهاد مي شود.*

واژگان كليدي: ***HPV*** *، سرطان سرويكس ، بيوپسي ،* ***PCR***

مقدمه

سرطان گردن رحم دومين سرطان شايع در ميان زنان در سراسر جهان و هم چنين دومين عامل سرطاني كشنده با سالانه ۵۰۰ هزار مورد مرگ و مير، خصوصاً در كشورهاي در حال توسعه، به شمار مي آيد (۱و۲). امروزه عوامل خطر متعددي در ايجاد و يا پيشرفت سرطان سرويكس بيان شده اند كه از ميان آن ها HPV به عنوان عمده ترين عامل خطر شناخته شده است (۳-۱). اولين بار Rigoni-Stezn در سال ۱۸۴۲ نشان داد كه ميزان كارسينوماي سرويكس در زنان متأهل و بيوه بيش از زنان مجرد است. هم چنين Kessler در سال ۸۱-۱۹۷۶ با بررسي و مقايسه بيماران

۱ * . نويسنده مسؤول : دانشيار ، گروه ميكروب شناسي ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي . آدرس براي مكاتبه : تهران ، اوين ، خيابان تابناك ، جنب بيمارستان آيت ا... طالقاني ، دانشكده پزشكي ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي . تلفن : ۲۳۸۷۲۵۵۶ . دورنما : ۲۲۴۲۴۲۰۶ . پست الكترونيک: **g_eslami@ yahoo.com**
۲ . كارشناس ارشد ميكروب شناسي ، گروه ميكروب شناسي ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۳ . استاد ، گروه آسيب شناسي ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۴ . دانشيار ، گروه ميكروب شناسي ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۵ . دانشيار ، گروه ميكروب شناسي ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

سرطاني با گروه كنترل نشان داد كه خطر ابتلا به كارسينوماي گردن رحم در زناني كه شوهران آن ها قبلاً با زن مبتلا به كارسينوماي سرويكس ازدواج كرده بودند، خيلي بيش تر است. نهايتاً در دهه ۱۹۸۰ نقش HPV مقاربتي در ايجاد تغييرات پري كانسر و كانسر اپيتليوم سرويكس ثابت شد (٤). امروزه با بررسي سلول هاي Hella كه از يک زن مبتلا به سرطان سرويكس به دست آمده، ۷۰ تيپ مختلف از HPV آشكار شده است. در حال حاضر نقش HPV به عنوان يک عامل شايع در ايجاد بيماري هاي مقاربتي در ميان افراد فعال جنسي (۲۰ ميليون مورد آلودگي به HPV در هر سال در آمريكا) و همين طور عامل ايجاد سرطان هاي مقعدي تناسلي (خصوصاً سرطان سرويكس) پذيرفته شده است (۱و۲و۵).

وقوع و شيوع عفونتHPV در زنان در سنين زير ۲۵ سال بيش ترين ميزان خود را داشته و دومين پيک عفونت با HPV بعد از سن ٤۰ سالگي مشاهده مي شود كه دليل اين افزايش و كاهش حساسيت در سنين مختلف مشخص نيست (٦). ساير عوامل خطري كه در ايجاد سرطان سرويكس نقش دارند، وقتي با HPV به عنوان يک عامل اساسي همراه شوند، گسترش سرطان را تسريع مي نمايند. اين عوامل شامل: سن (اغلب موارد سرطان سرويكس در سنين بالاي ٤۰ سال رخ مي دهد)، عدم انجام منظم تست پاپ اسمير، ضعف سيستم ايمني (زنان آلوده به HIV و يا دريافت كنندگان داروهاي ايمونوساپرسيو)، استعمال سيگار، رژيم غذايي نامناسب، تاريخچه تماس هاي جنسي (داشتن شركاي جنسي متعدد يا تماس جنسي با كسي كه شركاي جنسي متعددي داشته)، استفاده از داروهاي ضد بارداري خوراكي (بيش از ۵ سال)، زايمان هاي متعدد و نهايتاً سطح پايين فولات سرم مي باشند (۳و٤).

عفونت مجاري ژنيتال زنان كه به وسيله HPV ايجاد مي شود، با CIN و سرطان سرويكس در ارتباط است. با مشخص شدن نقشه ژنومي HPV انكوژن هايي در HPV_{16} و HPV_{18} كشف شد كه محصول بيان آن ها پروتئين هاي E_6 و E_7 مي باشند. امروزه شايع ترين تيپ هاي HPV كه در نئوپلازي اينترا اپيتليال سرويكال و SCC يافت مي شوند، HPV_{16} و HPV_{18} هستند كه در سال ۱۹۹۵ از طرف آژانس بين المللي تحقيقات كانسر به عنوان كارسينوژن انساني ثبت شده اند. طبق مطالعات صورت گرفته HPV تيپ هاي ١٦و١٨و٣١و٣٣و٤٥ به عنوان شايع ترين تيپ هاي مرتبط با كارسينوماي سرويكس شناخته شده اند و mRNA ژن هاي E_6 و E_7 آن ها در بيماران مبتلا به كارسينوماي سرويكس كشف شده است (۱و۲و۵و۷). سرطان مهاجم سرويكس با يک فاز طولاني مدت Premalignant شروع مي شود كه قابل درمان مي باشد. بعد از اين مرحله حتي در صورت پيشرفت بيماري به طرف مرحله اوليه (Early stage)، باز هم بيماري در۹۰% موارد قابل درمان است. اما اگر بيماري به خارج از لگن انتشار يابد، ميزان موفقيت درمان ۱۵-۱۰٪ خواهد بود (٦).

فاز تغييرات پيش سرطاني و مراحل اوليه سرطان سرويكس معمولا فاقد علايم باليني يا درد مي باشد. اما با پيشرفت بيماري علايم باليني كانسر سرويكس شامل: وجود ترشحات واژينال صورتي رنگ بدون بو، خونريزي غير عادي واژينال (خون ريزي در فاصله بين دو عادت ماهيانه، خونريزي بعد از مقاربت، عادت ماهيانه طولاني تر، خونريزي بعد از يائسگي)، درد در زمان مقاربت و درد در نواحي پراكندگي عصب سمپاتيک (پشت باسن، ران و زانو) ظاهر مي شوند (۳و۸).

از آن جايي كه زنان بين ٦۵-۲۰ سال بيش تر در معرض خطر سرطان سرويكس مهاجم بوده و مرگ و مير ناشي از آن در اين افراد بالاست (۹۰%) و هم چنين بيش ترين موارد كانسر مهاجم در زناني رخ مي دهد كه هرگز و يا حداقل ۵ سال قبل تست پاپ اسمير نداشته اند، بنابراين انجام تست پاپ اسمير به طور روتين هر ۲ سال يكبار براي تمام زنان بالاي ۳۰ سال الزامی است (۵ و٦). HPV در كشت سلولي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

قادر به رشد نيست و تست هـاي آنتـي بـادي هـم در مـوارد محدودي تنها در آزمايشگاه هـاي تحقيقـاتي موجودنـد، لـذا بـراي تـشخيص HPV در نمونـه سـرويكال از پـاپ اسـمير استفاده مي شود و تغيـرات سـلول سـرطاني در نمونـه پـاپ اسمير شامل رنگ پذيري نامناسب، پلي مورفيسم، بي نظمي هسته، هايپركرومـازي، وجـود چنـد هـسته، افـزايش حجـم سيتوپلاسم- هسته و وجود koilocyte می باشد. بـا انجـام منظم تست پاپ اسمير و كشف سلول هاي تغيير شكل يافته توسطHPV و درمان آن ها با روش هاي فريزينگ، سوزاندن يا درمان دارويي مي توان از پيشرفت اين تغييرات بـه سـمت سرطان جلوگيري نمود. البته امروزه به كمـك علـم بيولـوژي مولكـولي، اثبـات وجـود HPV در نمونـه سـوآپ يـا بافـت سرويكال با استفاده از انواع روش هاي PCR و پـروب هـاي DNA امكان پذير شده است (۲و۳و۵).

با توجه به مطالـب ذكـر شـده و عـوارض شـديد و بعـضاً خطرنـاک و برگـشت ناپـذير عفونـت هـاي ژنيتـال HPV در ايجاد سـرطان سـرويكس و گـسترش آن، مطالعـه حاضـر به بررسی نمونه بيوپسي سرويكس زنـان مبـتلا بـه سـرطان سرويكس از نظر وجود HPV و آشكار سازي سروتايپ هـاي پرخطر آن با روش PCR پرداخته است.

مواد و روش ها

در اين مطالعه توصـيفي نمونـه هـاي بيوپـسي پارافينـه تعـداد ۷۰ نفـر از بيمـاران مبـتلا بـه سـرطان سـرويكس Squamous Cell Carcinoma (SCC) كـه در فاصـله سـال ۸۶-۸۴ بـه بخـش پـاتولوژي بيمارسـتان طالقـاني مراجعه نموده بودند، اخذ گرديد. اسلايدهاي پاتولوژي از نظر وجـود سـرطان سـرويكس مـورد بررسـي مجـدد و تأييـد پاتولوژيست قـرار گرفتنـد. عـلاوه بـر ايـن، مـدارک پزشـكي موجود براي دستيابي به اطلاعات باليني و شخـصي بيمـاران مورد مطالعه قرار گرفت.

براي استـخراج DNA ابتـدا برش نازكي از بلوک پارافينه حاوي نمونه بيوپسي تهيه شد. سپس پـارافين اطـراف نمونـه توسـط تيـغ برداشـته و پـارافين باقيمانـده طـي مراحلـي با استفاده از گزيلن و الكل اتيليک حذف شد. در مرحله بعـد، استخراج DNA از نمونه بافـت بـا اسـتفاده از كيـت DNP (ساخت كمپاني سـيناژن بـا شـماره اتـالوگ DN8115C) انجام گرفت. در نهايت DNA استخراج شده تا زمـان انجـام آزمايش PCR در فريزر ۲۰- نگه داري شد.

جهت بررسي وجود HPV در نمونه هاي بيوپسي از كيت HPV Screening (سـاخت كمپـاني Sacace ايتاليـا بـا شماره كاتالوگ V-26-50R) استفاده شـد كـه يـک تـست آمپليفيكاسيون اسيد نوكلئيـک جهـت آشكارسـازي كيفـي HPV در نمونه هاي باليني اسـت. در ايـن تـست هـر لولـه PCR-mix-1 حاوي پرايمرهاي اختصاصي ضد گـروه هـاي HPV A6 , A7 , A9 و ژن بتاگلوبين، بـه عنـوان كنتـرل داخلي است. اين واكنش در حجم ۴۰/۵ تهيه شده و حـاوي: ۵ ميكروليتـر از PCR-mix-1، ۱۰ ميكروليتـر از 2.5X buffer-red، ۰/۵ ميكروليتر از Hot Start Polymerase، ۱۵ ميكروليتر از Reaction Mix، ۱ قطره از روغن معدني و ۱۰ ميكروليتر از DNA نمونه باليني بود. واكنش براي ۴۲ سيكل و تحت شرايط ذيل انجام گرفت: ۱۵ دقيقه در 95^{oC}، ۳۰ ثانيه در 95^{oC}، ۳۰ ثانيه در 63^{oC}، ۳۰ ثانيـه در 72^{oC}و ۱ دقيقه در 72^{oC}. در نهايت آشكارسـازي و عكـس بـرداري محصولات PCR زير نور UV، پس از الكتروفورز محصولات بـه مـدت ۴۵ دقيقـه بـر روي ژل آگـارز ۲٪ حـاوي ۱-۰/۵ ميكروگرم در ميلي ليتر اتيديوم بروماید انجام گرفت.

جهت تايپينگ نمونه هاي مثبت از نظر وجود تيپ هـاي HPV High risk از كيـت HPV Typing (سـاخت كمپاني Sacace ايتاليـا بـا شـماره كاتـالوگ V-25-50R) استفاده شد كه يک تست آمپليفيكاسـيون اسـيد نوكلئيـک جهـت تايپينـگ كيفـي HPV از نظـر وجـود تيـپ هـاي ۵۹،۶۶،۱۶،۱۸،۳۱،۳۳،۳۵،۳۹،۴۵،۵۲،۵۶،۵۸ در نمونه هـاي باليـني است. در اين تسـت هر لولـه PCR-mix-1 حـاوي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

پرايمرهاي اختصاصي ضد ٤ تيپ HPV و ژن بتا-گلوبين، به عنوان كنترل داخلي، است. اين واكنش در حجم ٤٠/٥ تهيه شده و حاوي: ٥ ميكروليتر از PCR-mix-1 ، ١٠ ميكروليتر از buffer-red 2.5X ، ٠/٥ ميكروليتر از Hot Start Polymerase ، ١٥ ميكروليتر از Mix Reaction ، ١ قطره از روغن معدني و ١٠ ميكروليتر از DNA نمونه باليني بود. واكنش براي ٤٢ سيكل و تحت شرايط ذيل انجام گرفت: ١٥ دقيقه در ^{oC} ٩٥، ٣٠ ثانيه در ^{oC} ٩٥، ٣٠ ثانيه در ^{oC} ٦٣، ٣٠ ثانيه در ^{oC} ٧٢ و ١ دقيقه در ^{oC} ٧٢. در نهايت آشكارسازي و عكس برداري محصولات PCR زير نور UV، پس از الكتروفورز محصولات به مدت ٤٥ دقيقه بر روي ژل آگارز ٣٪ حاوي ١-٠/٥ ميكروگرم در ميلي ليتر اتيديوم بروميد انجام گرفت.

يافته ها

در اين مطالعه نمونه بيوپسي پارافينه ٧٠ بيمار مبتلا به SCC از نظر وجود ژنوم HPV و نوع تيپ آن مورد ارزيابي قرار گرفت. معدل سني بيماران ٤٦/٥ سال (بين ٦٥-٢٥ سال) و بيش ترين موارد HPV مثبت متعلق به گروه سني ٤٤-٣٥ بود (جدول١). علايم باليني شامل ترشحات واژينال خونريزي و غير عادي واژينال در اكثر بيماران مشاهده شد.

جدول ١- توزيع سني زنان مبتلا به كانسر سرويكس مراجعه كننده به مراكز درماني بر اساس نتيجه PCR

نتيجه تست	مثبت		منفي	
سن بيماران	تعداد	درصد	تعداد	درصد
٣٤-٢٥	٥	١٤/٧١	١٢	٣٣/٣٣
٤٤-٣٥	٢٥	٧٣/٥	١٨	٥٠
٥٤-٤٥	١	٣	٣	٨/٣٣
٥٥<	٣	٨/٨	٣	٨/٣٣
جمع	٣٤	٤٩	٣٦	٥١

از نمونه هاى مورد مطالعه، ٣٤ مورد (٤٩%) از نظر HPV مثبت بودند كه شامل تيپ ١٦ (٢١ مورد)، ١٨ (٤ مورد) و تيپ هاي ٣١، ٣٣، ٤٥ و ٥٢ (جمعاً ٩ مورد) بود (جدول ١).

بحث

كانسر سرويكس رحم دومين سرطان شايع و كشنده در ميان زنان، به خصوص در كشورهاي در حال توسعه محسوب مي شود. عوامل خطر متعددي در ايجاد و يا پيشرفت اين سرطان بيان شده اند كه از ميان آن ها پاپيلوما ويروس انساني به عنوان مهم ترين عامل مؤثر در ايجاد و پيشروي كارسينوماي سرويكس شناخته شده است (٣-١).

در اين مطالعه، از ميان ٧٠ بيمار مبتلا به سرطان سرويكس ٤٩٪ داراى HPV بودند كه در مقايسه با يافته هاي مطالعات انجام شده در ساير نقاط جهان مثل ايتاليا (٨٠٪)، برزيل (٩٦٪)، كرواسي (٩٣٪)، يونان (٧٤٪)، سريلانكا (٧٣٪) و حتي كشورهاي آسيايي و هم جوار ايران مثل هند (٩٥٪)، ليتواني (٩٢٪)، چين (٨٣-٧٥٪)، ژاپن (٨٧٪) و كره (٩٠٪)، اين درصد كم تر مي باشد (٢٢-٩). در توجيه اين تفاوت مي توان به وجود جو مذهبي در كشور ايران اشاره نمود كه با توجه به پاي بندي مردم به اصول اخلاقي و مذهبي، ميزان شيوع عفونت هاي منتقل شونده از راه جنسي كه عفونت HPV هم جزو آن ها به شمار مي رود، در ميان ملت هاي مسلمان كم تر است. از ميان كشورهاي هم جوار ايران، تنها در كشور تركيه ميزان موارد مثبت HPV كم تر از يافته هاي مطالعه ما بود (١٥-٧٪) كه اين مسأله مي تواند ناشي از عدم توجه و مراجعه منظم زنان ايراني جهت انجام معاينات سالانه و هم چنين بيش تر بودن جمعيت كشورمان باشد (٢٣و٢٤).

نتايج حاصل از تايپينگ نمونه هاي HPV مثبت نشان دهنده آن بود كه HPV16 شايع ترين تيپ جدا شده از بيماران مبتلا به سرطان سرويكس است. اين يافته موافق با يافته هاي محققاني هم چون Tornesello ML

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

Masuamato, Silins, Ma CL اسـت كـه HPV16 را به عنوان تيـپ انكوژنيـک غالـب HPV مـرتبط بـا سـرطان سرويكس بيان نموده اند (۱۲و۲۷-۲۵). در اين مطالعه سـاير تيپ هاي پر خطر جـدا شـده از بيمـاران شـامل تيـپ هـاي ۳۱،۳۳،۴۵و۵۲ بودند. در مطالعات انجام شده در ساير نقـاط جهـــان، محققـــان قـــادر بـــه آشكارســـازي تيـــپ هـــاي ۹۱،۹۰،۷۱،۵۸،۳۵،۶ بودند كه اين تفاوت يافته ها مي توانـد ناشي از تفـاوت در توزيـع منطقـه اي تيـپ هـاي انكوژنيـک ويروس در كشورهاي مختلف باشد (۱۷و۱۸).

بررسي سن بيماران بيان گر آن بود كه گروه سني ۴۴-۳۵ بيش ترين درصـد مـوارد HPV مثبت را به خود اختصاص داده اندكه با نتايج ساير مطالعات مشابهت داشت (۱۷و۲۸).

نتيجه گيري

با توجه به شـيوع عفونـت HPV در ميـان زنـان جـوان مبـتلا بـه سـرطان سـرويكس و وجـود دوره طـولاني مـدت Premalignant در سرطان سرويكس، بررسـي تمـام زنـان بالاي ۲۰ سال از نظر سيتولوژيک و هم چنين بررسي مـوارد مـشكوک از نظـر وجـود پاپيلومـاويروس انـساني پيـشنهاد مي شود. توجه به ايـن امـر مـي توانـد منجـر بـه تـشخيص به موقع و انجام تدابير پزشـكي مناسـب شـده و از پيـشروي تغييرات سلولي اوليه به سمت نئوپلازي سرويكس جلـوگيري نمايد. از آن جـايي كـه كـشت سـلولي HPV امكـان پـذير نمي باشد، بهترين روش براي بررسـي وجـود عفونـت HPV اسـتفاده از روش هـاي بيولـوژي مولكـولي مثـلPCR ، DNA probs ، Hybrid Capture2 (HC2) است كـه در مـدت زمـان كوتـاه قـادر بـه آشكارسـازي HPV در نمونه هاي بيوپسي سرويكس مي باشند (۱و۲و۵)

تشكر و قدرداني

نويسندگان اين مقاله از معاونت پژوهشي دانشگاه علـوم پزشكي شهيد بهشتي و مركز تحقيقات بيماري هاي عفوني و گرمسيري آن دانشگاه به خاطر تصويب طرح و از پرسـنل و اساتيد بخش پاتولوژي بيمارستان طالقاني براي همكـاري جهـت اخـذ بلـوک هـاي پارافينـه بيمـاران تـشكر و قدرداني مي نمايند.

REFERENCES

۱. ستوده نيا عبدالحسين ، ميكروبيولوژي پزشكي جاوتز، انتشارات شهرآب، ۲۰۰۱، صفحات ۷۳۰ تا ۷۳۵.

2. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS. Medical Microbiology. 4th ed. USA: Mosby Inc. 2001; PP: 459-62.
3. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, et al. Cancer Medicine. Canada: BC Decker Inc. 2003.
4. Kenneth J. Ryan. Kistner's Gynecology & Women's Health, 7th ed. 1999; PP: 100-9.
5. Winn WC, Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Procop GW, et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2006; PP: 1362-4.
6. Evidence reports and summaries, Numbers 1-60/Evaluation of Cervical Cytology. Available at: www.NLM/AHRQ

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

7. Kraus I, Molden T, Holm R, Lie AK, Karlsen F, Kristensen GB, et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. J Clinic Microbiol 2006; 44(4): 1310-7.

8. Andreoli TE, Carpenter CJ, Griggs RC, Loscalzo J. Cecil Essentials of Medicine, 6th ed. USA: WB Saunders Company. 2004; P: 660.

9. Berrington de Gonzalez A, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007; 120(4): 885-91.

10. Eleuterio Jr, Giraldo PC, Goncalves AK, Cavalcante DI, de Almeida Ferreira FV, Mesquita SM, et al. Prognostic markers of high-grade squamous intraepithelial lesions: the role of p16INK4a and high-risk human papillomavirus. Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 86(1): 94-8.

11. de Silva R, Karunaratne K, Mendis LN, Ramesh R, Chow VT. PCR detection and typing of human papilloma virus DNA in squamous carcinoma of the cervix in a cohort of Sri Lankan women. Ceylon Med J 2006; 51(3): 114-7.

12. Tornesello ML, Duraturo ML, Botti G, Greggi S, Piccoli R, De Palo G, et al. Italian HPV Working Group. Prevalence of alpha-papillomavirus genotypes in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma in the Italian population. J Med Virol 2006; 78(12): 1663-72.

13. Hadzisejdic I, Simat M, Bosak A, Krasevic M, Grahovac B. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cervical cancer and precursor lesions. Coll Antropol 2006; 30(4): 879-83.

14. Peedicayil A, Abraham P, Sathish N, John S, Shah K, Sridharan G, et al. Human papillomavirus genotypes associated with cervical neoplasia in India. Int J Gynecol Cancer 2006; 16(4): 1591-5.

15. Rajaram S, Gupta G, Agarwal S, Goel N, Singh KC. High-risk human papillomavirus, tumor suppressor protein p53 and mitomycin-C in invasive squamous cell carcinoma cervix. Indian J Cancer 2006; 43(4): 156-62.

16. Gudleviciene Z, Didziapetriene J, Suziedelis K, Lapkauskaite L. Investigation of human papillomavirus, its types and variants. Medicina (Kaunas) 2005; 41(11): 910-5.

17. Wall SR, Scherf CF, Morison L, Hart KW, West B, Ekpo G, et al. Cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in rural Gambia, West Africa: viral sequence analysis and epidemiology. Br J Cancer 2005; 93(9): 1068-76.

18. Asato T, Maehoma T, Nagai Y, Kanazawa K, VAzato H, Kariya K. A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. J Infect Dis 2004; 189:1829-32.

19. Konidaris S, Kouskouni EE, Panoskaltsis T, Kreatsas G, Patsouris ES, Sarivalassis A, et al. Human papillomavirus infection in malignant and benign gynaecological conditions: a study in Greek women. Health Care Women Int 2007; 28(2): 182-91.

20. An HJ, Kim KR, Kim IS, Kim DW, Park MH, Park IA, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in various histological subtypes of cervical adenocarcinoma: a population-based study. Mod Pathol 2005; 18(4): 528-34.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

21. Qiu AD, Wu EQ, Yu XH, Jiang CL, Jin YH, Wu YG, et al. HPV prevalence, E6 sequence variation and physical state of HPV16 isolates from patients with cervical cancer in Sichuan, China. Gynecol Oncol 2007; 104(1): 77-85.

22. You K, Liang X, Qin F, Guo Y, Geng L. High-risk human papillomavirus DNA testing and high-grade cervical intraepithelial lesions. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47(2): 141-4.

23. Ozçelik B, Serin IS, Gökahmetoğlu S, Başbuğ M, Erez R. Human papillomavirus frequency of women at low risk of developing cervical cancer: a preliminary study from a Turkish university hospital. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24(2): 157-9.

24. Ozsaran AA, Dikmen Y, Akercan F, Zekioglu O, Terek MC, Mgoyi L, et al.The triage of squamous cell abnormalities of cervical cytology by human papilloma virus screening. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24(6): 535-8.

25. Silins I, Wang X, Tadesse A, Jansen KU, Schiller JT, Avall-Lundqvist E, et al. A population-based study of cervical carcinoma and HPV infection in Latvia. Gynecol Oncol 2004; 93(2): 484-92.

26. Ma CL, Li YJ, Zhang FC, Wang GQ, Zheng YJ, Kai LM, et al. Detection of HPV16 E6 gene in cervical tissues by quantitative polymerase chain reaction. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2004; 84(6): 469-73.

27. Masumoto N, Fujii T, Ishikawa M, Mukai M, Ono A, Iwata T, et al. Dominant human papillomavirus 16 infection in cervical neoplasia in young Japanese women; study of 881 outpatients. Gynecol Oncol 2004; 94(2): 509-14.

28. Liu J, Rose B, Huang X, Liao G, Carter J, Wu X, et al. Comparative analysis of characteristics of women with cervical cancer in high- versus low-incidence regions. Gynecol Oncol 2004; 94, 803-10.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]