

۱- معصومه رسولی نسب، دکتری تخصصی باکتری شناسی پزشکی
از انیستیتو پاستور ایران
۲- دکتر امیر هوشنگ نژاده، دکتری علوم آزمایشگاهی
و عضو انجمن شیمی کلینیکال آمریکا



نمونه ادرار در تشخیص ویروس پاپیلومای انسانی در مردان

تراکوماتیس (*Chlamydia trachomatis*) مرتبط باشند. عفونت HPV به عنوان عامل اصلی ایجاد سرطان دهانه رحم شناخته شده است که با تخمین ۵۶۹۸۴۷ مورد جدید و ۳۱۱۳۶۵ مرگ در کشورهای در حال توسعه در سال ۲۰۱۸، چهارمین سرطان شایع در بین زنان در سراسر جهان است. حدود ۲۲۸ نوع (HPV-1 تا HPV-228) بر اساس داده های توالی DNA که تفاوت های ژنومی را نشان می دهد شناسایی شده است و تقریباً ۴۰ نوع از طریق تماس جنسی منتقل می شوند و ناحیه تناسلی را آلوده می کنند. از میان گونه های پرخطر پاپیلوما ویروس، پاپیلوما ویروس انسانی (HPV16) و (HPV18) سرطان زاترین گونه ها هستند، بطوریکه بیش از ۹۰ درصد سرطان های گردن رحم به این تایپ ها مربوط است. تایپ ۱۶، سویه غالب در جهان است. ایران دارای جمعیتی بالغ بر ۳۳/۵ میلیون زن ۱۵ ساله و بالاتر است که در معرض خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم هستند. برآوردهای کنونی نشان می دهد که هر ساله ۱۰۵۶ زن به سرطان دهانه رحم تشخیص داده می شوند و ۶۴۴ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست می دهند. سرطان دهانه رحم به عنوان چهاردهمین سرطان شایع در بین زنان در ایران و دهمین سرطان شایع در بین زنان ۱۵ تا ۴۴ ساله است. تخمین زده می شود که حدود ۲/۸ درصد از زنان در جمعیت عمومی در یک زمان معین دارای عفونت HPV16 یا HPV18 در دهانه یا گردن رحم هستند و ۵۸/۶ درصد از سرطان های مهاجم دهانه رحم به HPV16 یا HPV18 نسبت داده می شود.

آزمایش پاپ اسمیر یا پاپ (Papanicolaou test; Pap test) زمانی تنها غربالگری سرطان دهانه رحم بوده است. این

عفونت ناشی از ویروس پاپیلومای انسانی (Human papillomavirus; HPV) یک بیماری مقاربتی یا منتقله جنسی (Sexually transmitted disease; STD) است که عامل اصلی سرطان دهانه رحم (cervical cancer) در زنان است. پاپیلوما ویروس انسانی، ایتیلوم تناسلی را آلوده می کند و از طریق تماس پوست به پوست پخش می شود. برخی از گونه های HPV باعث ایجاد زگیل تناسلی می شوند، اما عفونت های HPV اغلب هیچ علامتی ایجاد نمی کنند. در نتیجه، افراد آلوده اغلب از ناقل بودن خود آگاه نیستند و انتقال نا آگاهانه اتفاق می افتد. بروز عفونت HPV به ویژه در بین جوانان به سرعت در حال افزایش است.

سویه های HPV تناسلی بر اساس پتانسیل سرطان زایی یا انکوژنیک و توانایی القای تومورهای مرتبط با ویروس به دو گروه (کم خطر و پرخطر) تقسیم می شوند: ۱. سویه های کم خطر (۶، ۱۱، ۱۳، ۱۷، ۱۸، ۲۰، ۲۲، ۳۰، ۳۲، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴) با زگیل تناسلی کوندیلوماتا (*Condylomata acuminata*) و تغییرات دهانه رحم با درجه پایین مانند دیسپلازی خفیف همراه هستند. ضایعات ناشی از عفونت کم خطر HPV پتانسیل کمی برای پیشرفت دارند و خطر سرطان زایی نداشته و یا خطر سرطان زایی کم دارند، و ۲. سویه های پرخطر (۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۴۹، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ و ۶۸) که با نئوپلازی داخل اپیتلیال همراه هستند و احتمال پیشرفت آنها به ضایعات شدید و سرطان دهانه رحم بیشتر است. عفونت های تناسلی با HPV، شایع ترین عفونت های مقاربتی در سراسر جهان هستند که بسته به منطقه جهان، منبع جمعیت و روش تشخیص تا ۹۰ درصد زنان فعال جنسی را تحت تأثیر قرار می دهند و ممکن است با سایر عفونت های STD مانند نایسریا گونورهه (*Neisseria gonorrhoeae*) و کلامیدیا

آزمایش، سلول های غیرطبیعی دهانه رحم را قبل از سرطانی شدن تشخیص می دهد. غربالگری سرطان دهانه رحم در حال حاضر شامل آزمایش HPV نیز می شود. در برخی موارد، پزشک ممکن است انجام همزمان تست پاپ و تست HPV را توصیه کند. پزشک تنها در صورتی ممکن است آزمایش HPV را تجویز کند که فرد به احتمال زیاد عفونت پرخطر داشته باشد. نتایج هر دو تست پاپ و HPV به پزشک تصور واضحتری از خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم در فرد میدهد. نتایج منفی هر دو آزمایش نشان دهنده خطر بسیار پایین ایجاد ضایعات پیش سرطانی دهانه رحم در چند سال آینده است.

مردان بعنوان مخزن (Reservoir)

و یا حامل (Vector) عفونت

HPV نقش بازی می کنند،

بنابراین غربالگری مردان

می تواند نقش مهمی

در پیشگیری از ابتلای

زنان به سرطان دهانه

رحم داشته باشد. اگر

عفونت HPV در مردان

جوان بدون علامت

به عنوان یک عفونت

پایدار برای مدت طولانی

حفظ شود، ممکن است یک

عامل خطر برای سلامت شرکای جنسی

باشد بنابراین نیاز به مدیریت اولیه دارد. نرخ شیوع

عفونت HPV در مردان فعال جنسی از یک تا ۸۲/۹ درصد در

جوامع مختلف گزارش شده است که بدلیل تفاوت در مکان

آناتومیک و روش نمونهبرداری و روش آزمایش میباشد. علاوه

بر این، شیوع عفونت HPV در میان مردان آسیایی کمتر از

مردان آفریقا، اروپا و ایالات متحده گزارش شده است. شیوع

عفونت HPV مردان بسته به منطقه و قومیت متفاوت گزارش

شده است. در مردان، HPV با سرطانهای آلت تناسلی، مثانه،

ریه و اوروفارنکس مرتبط است. از آنجاییکه عفونت HPV از

طریق فعالیت جنسی منتقل میشود، افزایش شیوع عفونت

HPV در مردان ممکن است باعث عفونت دائمی HPV در

شرکای جنسی زن شود و در نتیجه بر بروز سرطان دهانه رحم

تأثیر بگذارد. شیوع عفونت HPV در سرطان دهانه رحم بسیار

بیشتر از سرطان آلت تناسلی (Penile cancer) مردان میباشد.

ناحیه تبدیل محل اتصال سنگفرشی به ستونی در گردن رحم

که در آن تومورهای داخل اپیتلیال گردن رحم بوجود می آید،

مستعد ابتلا به عفونت HPV است. با اینحال، گزارشهایی مبنی بر شیوع کمتر عفونت HPV در مردان نسبت به زنان وجود دارد، زیرا مجرای ادرار و آلت تناسلی با بافت اپیتلیال سنگفرشی پوشیده شده است و مانند زنان منطقه تغییر شکلی وجود ندارد. همچنین شناخته شده است که عفونت HPV انکوژنیک در مردان مبتلا به تومورهای داخل اپیتلیال آلت تناسلی با تومورهای داخل اپیتلیال گردن رحم در همسران زن آنها ارتباط زیادی دارد. این نشان میدهد که عفونت HPV میتواند از طریق رابطه جنسی منتقل شود و اگر مردان عفونت HPV پرخطر بدون علائم بالینی (بدون علامت)

داشته باشند میتواند تأثیر نامطلوبی بر

پیشگیری از سرطان دهانه رحم

در زنان داشته باشد.

براساس گزارش هاشیوع

عفونت HPV در مردانی

که شریک جنسی زن

مبتلا به STD و یا

ویروس نقص ایمنی

انسانی دارند، بالا

است. علاوه بر این،

شیوع عفونت HPV در

میان مردان آسیایی کمتر از

مردان آفریقا، اروپا و ایالات متحده

گزارش شده است. شیوع عفونت HPV

مردان بسته به منطقه و قومیت، متفاوت گزارش شده

است. مردان مبتلا به عفونت HPV اغلب بدون علامت هستند،

که میتواند تعداد عفونتهای بدون علامت را افزایش دهد زیرا آنها

مخزن HPV و ناقل عفونت هستند.

نود درصد عفونت های HPV توسط دستگاه ایمنی سازگاری

یا تطبیقی (Adaptive immunity system) میزبان کنترل

می شوند، در نتیجه در فاز نهفته (Latent phase) باقی می ماند

و در طول زمان غیرقابل تشخیص و بدون علامت می شوند.

بیماران مبتلا به عفونت نهفته بعنوان مخزن HPV عمل میکنند

که بزرگترین مانع برای کنترل عفونت است. از آنجائیکه

پاکسازی ویروسی HPV به سیستم ایمنی میزبان بستگی دارد،

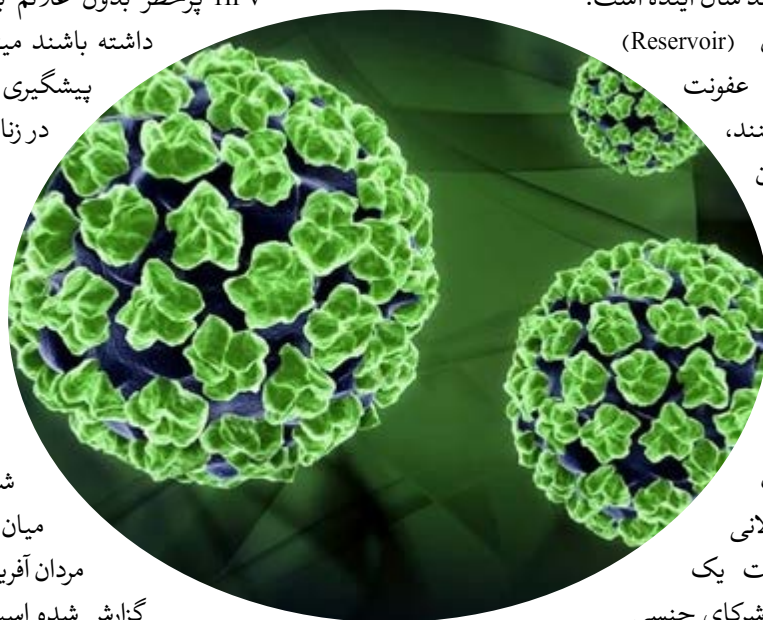
مشخص نیست که عفونت تا چه مدت ممکن است ادامه

یابد. یکی دیگر از مشکلات مهم در تشخیص HPV در بیماران

بدون علامت، ماهیت خود ویروس است. ویروس HPV مانند

سایر ویروسها، ویرمی ایجاد نمیکند و عفونت ناشی از آن با

التهاب بسیار کم همراه است، بنابراین اثربخشی تشخیصی



آزمایش‌های سرولوژیکی قابل بحث است. «ویرمی یا ویرمیا وضعیتی است که در آن ویروس‌ها وارد جریان خون شده و در نتیجه به سایر قسمت‌های بدن دسترسی خواهند داشت.»

آزمایش‌های تکثیر اسیدنوکلئیک مانند واکنش زنجیره ای پلیمرز (Polymerase chain reaction; PCR) در حال حاضر به عنوان استاندارد طلایی برای تعیین ژنوتیپ HPV استفاده می‌شود. بر اساس مطالعات در صورت عدم وجود یک ضایعه کلینیکی عفونت HPV، مهم‌ترین استراتژی قابل اعتماد برای تشخیص ناقل بودن مردان انجام HPV DNA testing است.

مناطق نمونه‌گیری HPV در مردان عبارتند از: سطح آلت تناسلی (Penile surface)، حفره حشفی یا حفره پوستی نزدیک به سر آلت (The glans/ Coronal sulcus=Preputial cavity)، ختنه‌گاه (Glans) و یا همان پوست ختنه‌گاه (Prepuce)، کیسه بیضه (Scrotum)، ترشحات مجرا (Urethra)، مایع منی، ادرار، پوست دور مقعد و کانال مقعد. روش انتخابی هنگام آزمایش HPV در مردان، نمونه سواب آلت تناسلی (Penile swab) است. برای آزمایش شیوع عفونت HPV، بررسی اندام‌های تناسلی مردانه، مانند ساقه آلت تناسلی، گلن و کیسه بیضه، بیشتر از نمونه‌های ادرار گزارش شده است. با اینحال، برای تشخیص عفونت HPV در نمونه آلت تناسلی، سلول‌ها باید با مالش کل آلت تناسلی، شیار تاج و پوست ختنه‌گاه با استفاده از سواب پنبه‌ای یا برس جمع‌آوری شوند. اکثر مردان بدون علامت تمایلی به انجام این آزمایش‌های دست و پاگیر ندارند، که تعیین دقیق شیوع عفونت HPV در مردان را دشوار می‌کند. در آقایان بسته به جایگاهی که زائده‌های زگیل وجود دارند نوع نمونه‌گیری متفاوت است. اگر ضایعه در نواحی پوستی باشد با یک جسم استریل تیز، لایه‌های انتهایی پوست را تراشیده و در محیط انتقالی تلقیح می‌شود. گاهی اوقات، پزشک ممکن است از یک سواب یا برس برای جمع‌آوری نمونه‌ای از سلول‌ها یا ترشحات مجرای ادرار استفاده کند. بیمار در روز انجام آزمایش نباید آلت تناسلی

خود را بشوید و تا دو روز قبل از انجام آزمایش نیز نباید تماس جنسی داشته باشد. نمونه‌گیری در عفونت با HPV بسیار مهم است، چرا که این ویروس به صورت موضعی یا لوکال (یعنی در محل ثابت) عفونت ایجاد می‌کند و اگر در تعیین محل نمونه‌گیری یا بیوپسی دقت کافی به کار گرفته نشود موجب نتایج منفی کاذب می‌گردد. بطور کلی وقتی بیوپسی زگیل با نمونه برداری از ساقه آلت تناسلی، شیار تاجی، کیسه بیضه و مجرای ادرار خارجی ترکیب می‌شود، میزان تشخیص به ۹۹ درصد نزدیک می‌شود. نمونه‌برداری ادرار در حال حاضر در تشخیص عفونت‌های مقاربتی استفاده می‌شود و می‌تواند یک روش نمونه‌گیری کمتر تهاجمی در مردان برای تشخیص HPV ارائه دهد. تجزیه و تحلیل شیوع عفونت HPV در نمونه‌های آلت تناسلی، مجرای ادرار و ادرار نشان داده که نمونه از آلت تناسلی بیشترین شیوع و نمونه ادرار کمترین شیوع را داشت. بنابراین گزارش شده است که نمونه‌های جمع‌آوری شده از ناحیه خارجی دستگاه تناسلی مردان میزان تشخیص HPV بالاتری را نشان می‌دهند. با این حال اکثر مردان بدون علائم بالینی به آزمایش نمونه‌های آلت تناسلی و مجرای ادرار رضایت نمی‌دهند و نگرانی در مورد ادامه عفونت STD، از جمله عفونت HPV وجود دارد. نمونه ادرار نمونه مفیدی برای آزمایش غربالگری و بررسی وجود عفونت HPV در مردان است. نمونه ادرار، ساده‌ترین و راحت‌ترین نمونه غربالگری برای بیماران مبتلا به HPV در نظر گرفته می‌شود و می‌توان آنرا به راحتی از طریق یک روش غیر تهاجمی بدست آورد. بر اساس برخی مطالعات، حدود ۱۲ تا ۱۵ میلی لیتر اولین ادرار صبحگاهی نیاز است. بر پایه مطالعات گسترده بر روی نمونه‌های ادرار بیماران آزمایشگاه پاتوبیولوژی و ژنتیک آینده، تنها ۱ تا ۲ میلی لیتر از اولین قسمت ادرار صبحگاهی در تشخیص ویروس HPV کافی است.

بر اساس مستندات، اولین نمونه ادرار تخلیه شده مردان با ضایعات آلت تناسلی یا شریک جنسی HPV مثبت، DNA



دارد که به امیدوارکننده ترین ابزاری تبدیل شود که می تواند احتمالات را در تغییر غربالگری پیشگیری از سرطان تناسلی و دهانه رحم افزایش دهد و همچنین در نظارت و مدیریت پیش سرطان دستگاه تناسلی و نظارت واکسیناسیون نقش بسزایی داشته باشد.

منابع:

1. Jin H., Kim D., H., Lee K. E. Human papillomavirus prevalence in urine samples of asymptomatic male sexual partners of women with sexually transmitted diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18(21), 11706.
2. Rezaee Azhar I., Yaghoobi M., Mossalaeie M. M., Kollae Darabi A., Nejadeh A.H., et.al. Prevalence of human papilloma virus (HPV) genotypes between outpatient's males and females referred to seven laboratories in Tehran, Iran. *Infectious Agents and Cancer* (2022) 17:7.
3. Giovannelli L., Migliore M. C., Capra G., Caleca M. P., Belavia C., et al. Seminal sampling for diagnosis of human papillomavirus infection in men. *JCM*. 45(1):248-51.
4. Yang H., Luo Z-Y., Lin F., Li L-J., Lu M., Xie L-X., et.al. Comparison of urine and genital samples for detecting human papillomavirus (HPV) in clinical patients. *Obstet Gynecol Int*. 2023 Mar 27:2023:7483783.
5. Weaver B. A., Feng O., Holmes K. K., Kiviati N., Lee S-K., et.al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *J Infect Dis*. 2004 Feb 15; 189(4):677-85.
6. Pattyn J., Van Keer S., Téblick L., Van Damme P., Vorsters A. HPV DNA detection in urine samples of women: "an efficacious and accurate alternative to cervical samples? *Expert Rev Anti Infect Ther*. (17 (2019):755-7.
7. Leeman A., Del Pino M., Molijn A., Rodriguez A., Torne A., de Koning M., et al. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable with a smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population. *BJOG*. (124 (2017):1356-63.
8. Hyunwoo Jin H., Kim D. H., Lee K. E. Human Papillomavirus Prevalence in Urine Samples of Asymptomatic Male Sexual Partners of Women with Sexually Transmitted Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov; (21)18 11706.
9. Pattyna J., Keera S. V., Biesmans S., Ieven M., Vanderborght Ch., et al. Human papillomavirus detection in urine: Effect of a first-void urine collection device and timing of collection. *J of Virological Methods*. 264 (2019) 23-30.
10. Golijowa C. D., Perez L. O., Smithb J. S., Abbaa M. Human papillomavirus DNA detection and typing in male urine samples from a high-risk population from Argentina. *J Virol Methods*. 2005 Mar; 124(1-2):217-20.

HPV بالای (۷۳٪) را نشان داد. مطالعه دیگری گزارش کرد که شیوع عفونت HPV در نمونه های ادرار جمع آوری شده از بیماران مبتلا به سرطان پروستات تا ۵۰ درصد بود. شیوع بالاتر عفونت HPV را در نمونه های ادرار جمع آوری شده از مردان مبتلا به اورتریت (Urethritis) نسبت به نمونه های جمع آوری شده از مردان سالم گزارش کرد. در مطالعه دیگری نشان داده شد که عفونت پرخطر HPV از طریق تماس جنسی به مجرای ادرار انتهایی منتقل می شود و ویروس از طریق مجرای ادرار به اپیتلیوم مجاری ادراری مثانه مهاجرت می کند و منجر به سرطان مثانه می شود. به دلیل اینکه میزان تشخیص HPV-16 در نمونه های مجرای ادرار بیشتر از نمونه های آلت تناسلی بود، اهمیت استفاده از نمونه های مجرای ادرار علاوه بر نمونه های آلت تناسلی برای نظارت بر عفونت HPV مورد تأکید قرار گرفت. نکات کلیدی برای بهبود تشخیص DNA پاپیلوما در ادرار عبارتند از:

- ۱) جمع آوری اولین قسمت ادرار (First-void urine; FV urine) ادرار صبحگاهی به جای ادرار تصادفی یا میانی، زیرا جریان اولیه ادرار بیشترین غلظت را دارد و بیشتر بقایای سلولی لایه برداری شده از واژن، دهانه رحم و رحم را جمع می کند. در حال حاضر، در مورد تعریف FV، سردرگمی وجود دارد، که باید به جریان اولیه ادرار اشاره کند، اما گاهی اوقات به عنوان اولین ادرار در روز تعریف می شود.
- ۲) استفاده از یک محیط نگهداری برای جلوگیری از تخریب HPV DNA در طول استخراج و ذخیره سازی
- ۳) حجم کافی ادرار
- ۴) بازیابی HPV DNA
- ۵) وجود نشانگرهای زیستی مرتبط با HPV (مانند HPV DNA) در ادرار زنان بر این واقعیت استوار است.
- ۶) مخاط و بقایای سلول های لایه برداری شده از اندام های تناسلی زنانه (از جمله دهانه رحم) در اطراف دهانه مجرای ادرار (Urethra) بین لایه های کوچک (Small labia) تجمع یافته و با جریان ادرار شسته میشوند. در نتیجه، جریان اولیه ادرار (FV) به طور قابل توجهی حاوی DNA انسانی و HPV DNA بیشتری نسبت به ادرار تصادفی یا متوسط است.

تشخیص عفونت HPV و ویروس پاپیلوما از اهمیت ویژه ای برخوردار است و تشخیص زود هنگام عفونت می تواند باعث تسهیل و تسریع فرآیند درمان شده و از انتقال احتمالی آن به شریک جنسی نیز جلوگیری کند. تشخیص HPV ادرار به دلیل هزینه های کم ناشی از دور زدن ویزیت پزشکان، ماهیت غیرتهاجمی، و مشخصات قابل قبول مطلوب، این پتانسیل را