

# بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

ویروس پاپیلوماوی انسانی (HPV)

دکتر فاطمه باکوئی



## قسمت اول

آشنایی با نکات کلیدی در زمینه عفونت **HPV** در زنان و مردان

## مقدمه

- ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) ویروس DNA کوچک و دو رشته‌ای با بیش از 200 نوع (براساس توالی ژنومی) شناخته شده است.
- اکثر انواع HPV، اپیتلیوم پوست را آلوده می‌کنند و می‌تواند ایجاد زگیل‌های پوستی کند.
- عفونت پوستی با HPV نوع 1 و 2 با زگیل کف پا یا دست همراه است.
- حدود 40 نوع HPV اپیتلیوم مخاطی را آلوده می‌کنند.

## مقدمه (ادامه)

- ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) یک پاتوژن مقاربتی است که باعث بیماری آنوزنیتال و اوروفارنکس در مردان و زنان می شود.
- عفونت با HPV انواع 6 و 11 تقریباً 90 درصد زگیل های آنوزنیتال را ایجاد می کنند.
- عفونت ویروسی پایدار با ژنوتیپ های پرخطر HPV باعث تقریباً همه سرطان های دهانه رحم می شود.

## مقدمه (ادامه)

- ژنوتیپ‌های پرخطر HPV یا انواع 16 و 18 تقریباً 70 درصد از سرطان‌های دهانه رحم را در سراسر جهان ایجاد می‌کنند.
- انواع 31، 33، 45، 52 و 58 باعث ایجاد 20 درصد دیگر می‌شوند.
- انواع HPV 16 و 18 نیز باعث حدود 90 درصد سرطان‌های مقعد و بخش قابل توجهی از سرطان دهان و حلق، سرطان ولو و واژن و سرطان پنیس می‌شود.

## مقدمه (ادامه)

- در مطالعه‌ی سیستماتیکی شیوع HPV در مردان بین 1 تا 73 درصد بود. این طیف گسترده از شیوع به ترکیبی از عوامل، از جمله مکان‌های آناتومیک (نمونه پنیس (penile shaft)) از همه بیشتر 50% و نمونه مجرای ادرار و منی از همه کمتر 5% (نمونه برداری شده، تعداد نمونه‌های پردازش شده و روش‌های تشخیص استفاده شده نسبت داده شد.
- یک یافته ثابت در میان گروه‌های جمعیت شناختی، ارتباط افزایش فعالیت جنسی و ژنوتیپ‌های پرخطر HPV است.

## مقدمه (ادامه)

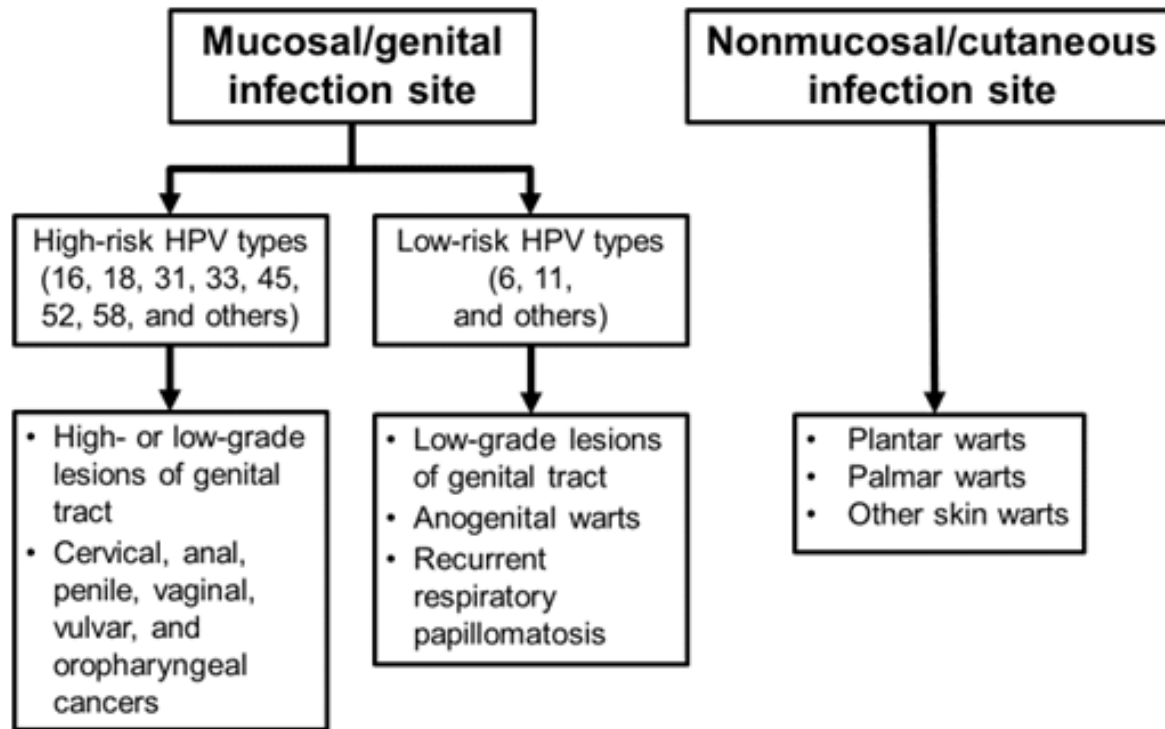
- عوامل مرتبط با عفونت شایع HPV در مردان عبارتند از عفونت HIV، رفتار جنسی فعلی و گذشته، تعداد شرکای جنسی، عدم استفاده از کاندوم، عفونت مقاربتی قبلی، نژاد، قومیت و وضعیت ختنه.
- مطالعات نشان می‌دهد که میزان پاکسازی HPV در مردان ختنه‌نشده کمتر از مردان ختنه‌شده کمتر است.

## مقدمه (ادامه)

- مردانی که با مردان رابطه جنسی دارند - بار عفونت آنوژنیتال HPV زیاد است.
- در یک متآنالیز 53 مطالعه مشاهده‌ای، شیوع تلفیقی برای عفونت مقعدی در مردان با هر نوع HPV 64 درصد و انواع HPV پرخطر (شایعترین نوع 16) 37 درصد بود.
- فراوانی در گروه‌های سنی مردان متفاوت نبود.



## Human Papillomavirus Types and Disease Association



# Occurrence بروز

● عفونت HPV در سراسر جهان بسیار شایع است.

● اکثر بزرگسالان فعال از نظر جنسی در طول زندگی خود به عفونت HPV مبتلا خواهند

شد، هر چند ممکن است از عفونت بی اطلاع باشند (بدون علامت و به طور خود به خود

برطرف می شوند).

● در عرض یکسال و تقریباً 90% آنها در عرض دو سال از عفونت پاک شده و ویروس از بین

می رود.

# انتقال Transmission

● HPV از طریق تماس نزدیک و پوست به پوست با یک فرد آلوده منتقل می شود.

● انتقال بیشتر حین رابطه جنسی واژینال ، مقعدی یا دهانی است (تماس دهانی- ژنیتال ،

غیرمقاربتی (Non coital) ، از نقاط دیگری نظیر حلق و دهان).

○ بنابراین مقاربت برای انتقال عفونت ضروری نیست (وجود آن در دختران باکره البته با فراوانی کمتر).

# انتقال (ادامه) Transmission

● مطالعات جدید نشان می‌دهد که عفونت HPV معمولاً بلافاصله پس از اولین فعالیت

جنسی رخ می‌دهد.

○ هرچند که در این نوع انتقال، انتقال از زنان به مردان شایع‌تر از انتقال از مردان به زنان

می‌باشد.

# انتقال (ادامه) Transmission

در یک مطالعه آینده‌نگر

- تلقیح خودبخودی از یک محل بدن به محل دیگر ممکن است رخ دهد.
- راههای غیرجنسی انتقال نظیر وسایل پزشکی (مثل پروب واژینال سونوگرافی) کمتر شایع است.
- به ندرت، انتقال عمودی HPV از مادر آلوده برای نوزاد او می‌تواند بشود به نام پاپیلوماتوز تنفسی عودکننده با شروع جوانی

juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis

# Temporal Pattern الگوی زمانی

هیچ تغییر فصلی شناخته شده‌ای در عفونت HPV وجود ندارد.

# دوره انتقال Communicability

- HPV در هر دو حالت عفونت‌های حاد و مزمن قابل انتقال است.

- انتقال آن را می‌توان بالا فرض کرد، چون تعداد زیادی از عفونت‌های جدید هر سال رخ می‌دهد.

- بعد از تماس یک فرد با یک ژنوتایپ از HPV و پاکسازی آن، فرد احتمالاً به آن ژنوتایپ خاص ایمنی پیدا می‌کند.

# دوره انتقال (ادامه) Communicability

- بنابراین عفونت مجدد می‌تواند با تایپ جدیدی از HPV و در یک رابطه جدید رخ دهد.
- خطر عفونت مجدد (re-infection) با یک تایپ خاص HPV نادر است.



# Risk Factors عوامل خطر

- عوامل خطر عفونت HPV در درجه اول به رفتار رابطه جنسی مربوط می‌شود، از جمله تعداد بیشتر شرکای جنسی دوره زندگی، میزان فعالیت جنسی یک فرد و رابطه جنسی اخیر.
- سایر عوامل خطر، از جمله سن کمتر در شروع جنسی، تعداد بیشتر بارداری، عوامل ژنتیکی، سیگار کشیدن و عدم ختنه شریک مرد در نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک کمتر مطرح است.

# پیامد عفونت HPV

- عفونت با انواع کم خطر یا غیرسرطان زا ، مانند انواع 6 یا 11 ، می تواند باعث ناهنجاری های خوش خیم یا با درجه پایین سلول های دهانه رحم ، زگیل های آنژنییتال و پاپیلوم های دستگاه تنفسی شود.
- بیش از 90 درصد موارد زگیل های آنژنییتال ناشی از HPV کم خطر (انواع 6 یا 11) است.

## پیامد عفونت HPV (ادامه)

- انواع پرخطر یا انکوژن HPV به عنوان عوامل سرطان‌زا در ایجاد سرطان دهانه رحم و سایر سرطان‌های آنژنییتال عمل می‌کنند.
- انواع پرخطر (از جمله انواع 16، 18 و سایر) می‌توانند باعث بروز ناهنجاری‌های سلول‌های دهانه رحم با درجه پایین، ناهنجاری‌های سلول‌های دهانه رحم با درجه بالا که پیش‌ساز سرطان و سرطان آنژنییتال هستند.

## پیامد عفونت HPV (ادامه)

● انواع پرخطر HPV در 99 درصد از پیش‌سرطانی‌های دهانه رحم (cervical precancers) تشخیص داده می‌شود.

○ نوع 16 علت تقریباً 50 درصد سرطان دهانه رحم در سرتاسر جهان است.

○ حدود 66 درصد از سرطان‌های دهانه رحم با انواع 16 و 18 (با هم) هستند.

○ پنج نوع پرخطر دیگر، 31، 33، 45، 52 و 58، مسئول 15 درصد دیگر سرطان دهانه رحم و 11 درصد

از تمام سرطان‌های مرتبط با HPV هستند.

## پیامد عفونت HPV (ادامه)

- عفونت با نوع پرخطر HPV برای ایجاد سرطان دهانه رحم ضروری در نظر گرفته می‌شود ، اما به خودی خود برای ایجاد سرطان کافی نیست.
- اکثریت قریب به اتفاق در زنان مبتلا به عفونت HPV ، حتی با انواع پرخطر HPV ، سرطان ایجاد نمی‌کنند.
- توجه داشته باشید که ابتلا به ویروس HPV به معنی ابتلا صد در صد به سرطان نمی‌باشد ، بلکه احتمال ابتلا را بیشتر کرده و باید غربالگری‌ها را به صورت روتین انجام داده و بررسی های لازمه را به عمل آورد.

## پیامد عفونت HPV (ادامه)

- علاوه بر سرطان دهانه رحم ، عفونت HPV پرخطر با سرطان‌های آنژئییتال کمتر شایع ، مانند سرطان ولو ، واژن ، پنیس و مقعد نیز همراه هستند.
- این انواع HPV نیز می‌توانند باعث سرطان دهان و حلق (oropharyngeal) می‌شود.

## پاتوژنز

- عفونت HPV در اپیتلیوم پایه رخ می دهد.
- با اینکه بروز عفونت زیاد است ، اکثر عفونت ها در طی یک یا دو سال خود به خود برطرف می شوند.
- نسبت کمی از افراد آلوده به طور مداوم آلوده می شوند.
- عفونت پایدار مهمترین عامل خطر برای ایجاد سرطان دهانه رحم است.

## پاتوژنز (ادامه)

خطر تداوم عفونت و پیشرفت آن به سمت ضایعات پیش کانسری بر اساس تایپ HPV و نیز فاکتورهای میزبان متغیر است .

○ افراد با کاهش سطح سیستم ایمنی مانند ابتلا به بیماری HIV

○ افراد سیگاری

○ افراد با تغذیه نادرست و رژیم‌های غذایی بشدت محدود شونده

○ درگیری واژن با عفونت‌هایی نظیر کلامیدیا ، HSV و غیره

○ HPV 16 بیش از سایر تایپ‌های پرخطر تمایل به تداوم (persistence) و پیشرفت به

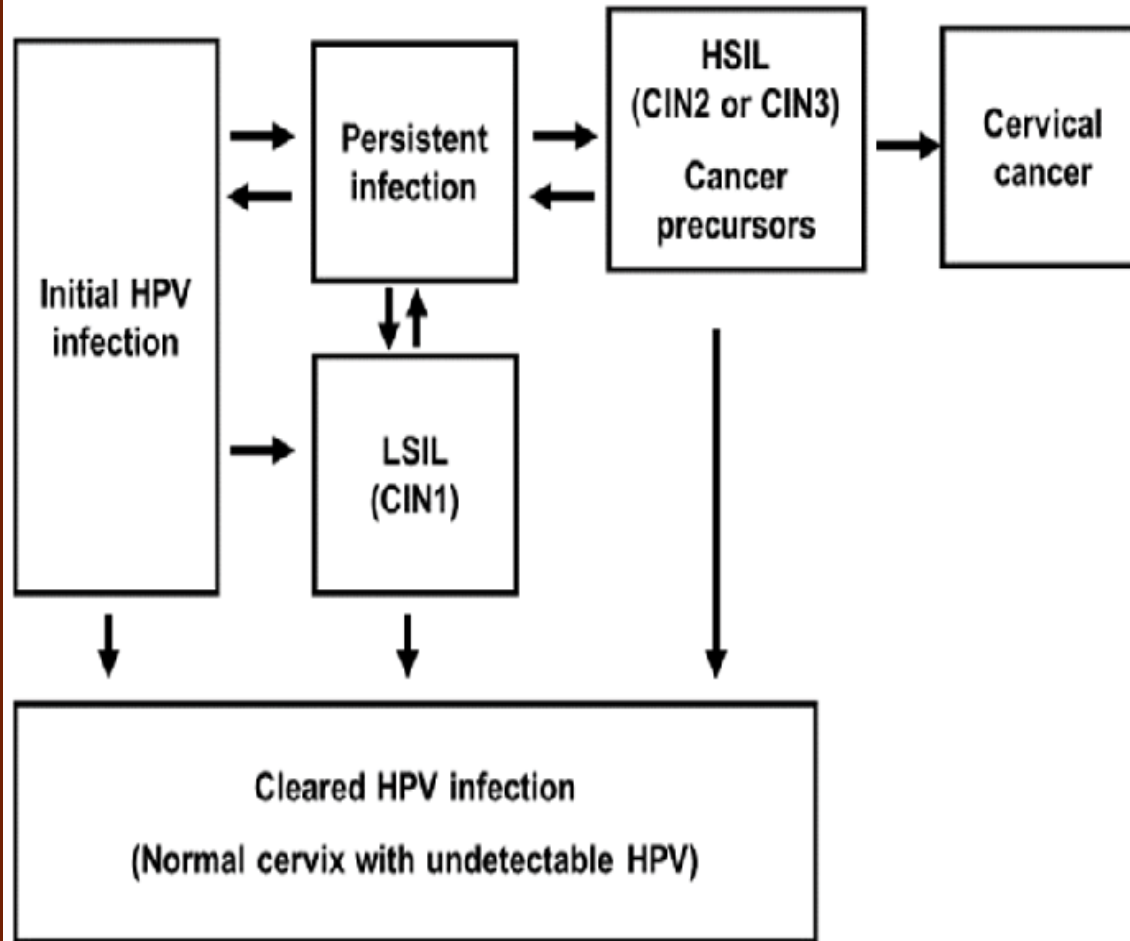
سمت کانسر دارد .



## پاتوژنز (ادامه)

- در زنان ، ضایعات داخل اپیتلیال سنگفرشی (SIL) دهانه رحم از طریق غربالگری قابل تشخیص است.
- ضایعات داخل اپیتلیال سنگفرشی درجه پایین (LSIL) اغلب پسرفت می کنند.
- ضایعات داخل اپیتلیال سنگفرشی درجه بالا (HSIL) پیش زمینه سرطان محسوب می شوند.
- اگر شناسایی نشود و بدون درمان ، چنین پیش سازهای سرطان می توانند طی سال ها یا دهه ها بعد به سرطان دهانه رحم پیشرفت کنند

# Pathogenesis of HPV Infection and Cervical Cancer



## پاتوژنز (ادامه)

- HSIL مقعدی به عنوان یک پیش‌ساز سرطان مقعد شناسایی شده است ، HSIL ولو به عنوان یک پیش‌ساز سرطان ولو و HSIL واژن به عنوان پیش‌ساز سرطان واژن شناسایی شده است.
- عفونت با یک نوع HPV ، از عفونت با یک نوع دیگر جلوگیری نمی‌کند.
- در افراد آلوده به HPV که اپیتلیوم مخاطی عفونی می‌شود ، 5٪ تا 30٪ آلوده به انواع چندگانه ویروس هستند.

## ویژگی های بالینی

- اکثر عفونت های HPV بدون علامت هستند و در نتیجه علایم بالینی ندارند.
- تظاهرات بالینی عفونت HPV عبارتند از زگیل های آنوژنیتال ، پاپیلوماتوز تنفسی مکرر ، پیش سازهای سرطان دهانه رحم (نئوپلازی داخل اپیتلیال گردن رحم) ، و سرطان ها از جمله دهانه رحم ، مقعد ، واژن ، ولو ، پنیس و سرطان اوروفارنکس.

## ویژگی های بالینی (ادامه)

- متوسط دوره کمون 3 ماهه دارد.
- زگیل ها اغلب بر لابیا و فورشت خلفی قرار دارند.
- ابتدا ضایعات منفرد هستند. اگر درمان نشوند ، رشد می کنند و به هم متصل می شوند.
- در سرویکس اکثرا صاف هستند که فقط با کولپوسکوپی می توان مشاهده کرد.
- انواع 16-18-31-33 و 35 انواع HPV هستند که زگیل های صاف ایجاد می کنند.

## HPV Clinical Features

- Most HPV infections are asymptomatic and result in no clinical disease
- Clinical manifestations of HPV infection include:
  - Anogenital warts
  - Recurrent respiratory papillomatosis
  - Cervical cancer precursors (HSIL)
  - Cancer (cervical, anal, vaginal, vulvar, penile, and oropharyngeal cancer)



## قسمت دوم

آشنایی با نکات کلیدی در زمینه تشخیص و درمان پاپیلوماویروس

## تست آزمایشگاهی

● HPV با روش‌های مرسوم کشت نمی‌شود. عفونت با تشخیص HPV DNA از نمونه‌های

بالینی شناسایی می‌شود.

● حساسیت و ویژگی تست تشخیصی HPV به‌طور قابل‌توجهی تحت تأثیر ناحیه آناتومیک

نمونه‌برداری شده و همچنین روش جمع‌آوری نمونه قرار می‌گیرد.

● چندین آزمایش HPV توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تایید شده است و تا 14 نوع

پرخطر HPV، 16، 18، 31، 33، 35، 39، 45، 51، 52، 56، 58، 59، 66، 68

شناسایی می‌کند.



## تست آزمایشگاهی (ادامه)

● نتایج آزمون در صورت وجود هر ترکیبی از این انواع HPV شناسایی شده، مثبت گزارش می‌شوند.

● تست‌های خاص به طور خاص انواع HPV 16 و/یا 18 را شناسایی می‌کنند.

● این آزمایش‌ها برای استفاده در زنان به عنوان بخشی از غربالگری سرطان دهانه رحم (co-test with cytology) یا به عنوان اداره غربالگری اولیه (مدیریت نتایج غیرطبیعی سیتولوژی دهانه رحم در تست پاپانیکولائو) هستند.

● تست‌های HPV برای استفاده در مردان نه از نظر بالینی اندیکاسیون دارند و نه تایید شده‌اند.

## تست آزمایشگاهی (ادامه)

- در مطالعات اپیدمیولوژیک و تحقیقات پایه‌ای HPV معمولاً از روش‌های تقویت اسیدنوکلئیک (nucleic acid amplification methods) استفاده می‌کنند که نتایج اختصاصی می‌دهد.
- اغلب در مطالعات اپیدمیولوژیک با هدف ژنتیکی از روش‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (polymerase chain reaction (PCR) استفاده می‌شود.

## تست آزمایشگاهی (ادامه)

بطورکلی روش‌های FDA approved به یکی از سه صورت زیر است:

○ مثبت از نظر دو ژنوتایپ 16 و یا 18 (و گاهی 45)

○ مثبت از نظر سایر ژنوتایپ‌های پرخطر (و امکان تفکیک ژنوتایپ‌ها وجود ندارد و هرگاه در برگه‌ای سایر

ژنوتایپ‌های پرخطر مثل 31, 33, و غیره گزارش شود نشان دهنده آن است که روش فوق مورد تایید

FDA نمی باشد)

○ منفی از نظر همه موارد گزارش می‌شود و هیچ ژنوتایپ کم خطر گزارش نمی‌شود (چرا که هیچ ارزیابی در

پیگیری کانسرها ندارد). بنابراین روش‌هایی که سایر ژنوتایپ‌ها را گزارش می‌کند به احتمال زیاد تاییدیه

FDA را ندارد و خیلی نباید به جوابش تکیه کرد.

# HPV DNA testing

- از بین روش‌های FDA approved فقط دو روش Cobas HPV و Aptima در ایران وارد شده است و باید در برگه جواب به آن اشاره شود.
- 8 تا 12 روز بعد از رابطه جنسی می‌شود آزمایش داد که نتایج قابل اعتمادی داشته باشد.

## مدیریت پزشکی

- برای عفونت HPV بدون علامت ، هیچ درمان اختصاصی مورد نیاز یا توصیه نمی شود.
- مدیریت پزشکی برای درمان تظاهرات بالینی خاص مرتبط با بیماری های HPV توصیه می شود ، به عنوان مثال ، زگیل های آنوژنیال ، ضایعات پیش سرطانی یا سرطان ها.

## مدیریت پزشکی (ادامه)

توجه به نکات ذیل به خصوص در موارد عود زگیل مهم است:

- تجویز واکسن (واکسن حداقل جلوی آلوده شدن به سایر ژنوتایپ‌های شایع HPV جلوگیری می‌گیرد)
- عدم استعمال دخانیات
- انجام تست از ترشحات واژن و دهانه رحم برای تشخیص عفونت‌های کلامیدیا ، HSV.....
- فاکتورهای تغذیه ای غنی از فولات
- بررسی ناقل بودن همسر

## درمان

- انواع مختلفی از درمان‌های موثر برای زگیل‌های تناسلی وجود دارد.
- بدون درمان ، زگیل‌های آنوژنیال ممکن است به طور خودبه‌خود برطرف شوند ، باقی بمانند یا پیشرفت کنند (گسترش یا بزرگ شوند و درمان را دشوارتر کنند).
- تخمین زده می‌شود که تقریباً یک سوم زگیل‌های آنوژنیال بدون درمان در عرض چهارماه پسرفت می‌کنند.
- نمی‌توان پیش‌بینی کرد که کدام زگیل آنوژنیال بدون درمان برطرف می‌شود.

## درمان (ادامه)

- بهترین روش واحد برای درمان زگیل‌های تناسلی وجود ندارد.
- انتخاب درمان باید بطور فردی و براساس در نظرگرفتن عواملی مانند وسعت بیماری ، ترجیح بیمار ، هزینه ، عوارض جانبی و در دسترس بودن درمان باشد.



## درمان (ادامه)

- عفونت HPV می تواند پس از برداشتن موفقیت آمیز زگیل های آنوژنیتال باقی بماند و حتی اگر زگیل ها دیگر قابل مشاهده نباشند ، ممکن است به افراد دیگر منتقل شود.
- مشخص نیست که آیا ریشه کن کردن زگیل های آنوژنیتال در مردان باعث کاهش انتقال آتی HPV می شود یا خیر.

## درمان (ادامه)

- همه بیماران باید تحت درمان قرار گیرند.

- بنابراین ، به تعویق انداختن درمان توصیه نمی شود.

- با توجه به عدم قطعیت در مورد رفع و اثرات منفی روانی-اجتماعی و جسمی زگیل‌های

تناسلی (مانند خارش ، درد ، خونریزی ، تداخل با دفع ، مدفوع ، و عملکرد جنسی) ،

اکثر بیماران مایل به درمان هستند.

## درمان (ادامه)

- گزینه‌های اصلی درمانی برای زگیل‌های خارجی را می‌توان به درمان‌های کاربردی بیمار (داروهای موضعی مورد استفاده بیمار) و درمان‌های تجویز شده توسط پزشک تقسیم کرد.
- بیمارانی که با درمان‌های کاربردی بیمار درمان می‌شوند، باید بتوانند تمام زگیل‌های تناسلی را شناسایی کرده و به آنها دسترسی داشته باشند و باید مایل باشند چند هفته یا بیشتر از درمان پیروی کنند.

## درمان (ادامه)

● خط اول درمان‌های کاربردی بیمار عبارتند از:

- Imiquimod ایمیکوئیمود
- Podophyllotoxin پودوفیلوتوکسین
- Sinecatechins سینکاتچینز

## درمان (ادامه)

● درمان‌های خط اولی که توسط پزشک تجویز می‌شود عبارتند از:

- Cryotherapy
- Trichloroacetic acid (TCA) تری کلرواستیک اسید
- Surgical removal (excision, electrosurgery, or laser)

## درمان (ادامه)

● مکانیسم‌های اثر این مداخلات شامل

○ خواص ضدتکثیر (پودوفیلوتوکسین)،

○ اثرات تعدیل‌کننده ایمنی (ایمیکویمود و سینکاتچینز)

○ اثرات تخریبی/مخرب (کرایوتراپی، TCA، برداشتن جراحی، الکتروسرجری و لیزر)

است.

## درمان (ادامه)

- **رویکرد کلی** - انتخاب یک درمان خط اول برای CA خارجی باید فردی باشد و با توجه به عواملی مانند تعداد ، اندازه و محل زگیل انجام می شود.
- با توجه به ترجیح بیمار ؛ ملاحظات هزینه ؛ اثرات نامطلوب ؛ مهارت پزشک ؛ و در دسترس بودن درمان ، هیچ درمان واحدی را به عنوان استاندارد مراقبت مطرح نکرده است.

## اندازه زگیل های تناسلی

- اگرچه بیماران مبتلا به زگیل های مجاری تناسلی کوچک یا چندگانه (مثلاً کمتر از 1 سانتی متر) ممکن است به طور موثر با هر یک از درمان های خط اول تجویز شده توسط بیمار یا پزشک درمان شوند ،
- اما درمان های مخرب تحت نظر پزشک (به علت نتایج سریع در مقایسه با درمان موضعی طولانی مدت) اغلب مورد پسند قرار می گیرند.



## اندازه زگیل های تناسلی

● کرایوتراپی یک درمان معمولی خط اول است ، چون یک روش درمانی در دسترس و قابل تحمل است ، به

راحتی قابل اجرا است و نیازی به بیهوشی ندارد.

● جراحی الکتریکی یک گزینه مطلوب دیگر برای درمان زگیل تناسلی کوچک است.

● با این حال ، الکتروسرجری ممکن است بیشتر از کرایوتراپی منجر به زخم شود.

● کرایوتراپی و الکتروسرجری ممکن است منجر به **دیسکرومی موضعی پوست** شوند.

● این خطر در بیماران با رنگدانه های متوسط تا تیره پوست بیشتر است

# ترجیحات بیمار

- برخی از بیماران ترجیح می دهند زگیل ها را به صورت خصوصی در خانه درمان کنند.
- درحالی که برخی دیگر ترجیح می دهند از دوره های درمانی طولانی مرتبط با درمان های کاربردی بیمار اجتناب کنند و **نتایج سریع درمان های ابلیتیو** تجویز شده توسط پزشک را ترجیح می دهند.
- شایان ذکر است ، بیماران با اختلالات بینایی ، شناختی یا فیزیکی که توانایی آنها را برای شناسایی ، درمان و رسیدن به همه زگیل ها محدود می کند ، کاندیدای مناسبی برای درمان های کاربردی بیمار نیستند.

## هزینه

- هزینه درمان‌های موضعی برای برخی از بیماران گران است.
- از میان درمان‌های کاربردی خط اول بیمار، پودوفیلوتوکسین کم‌هزینه‌ترین است.

## عوارض جانبی

● عوارض جانبی احتمالی درمان‌ها باید با بیماران بررسی شود.

● واکنش‌های التهابی موضعی از عوارض جانبی رایج پودوفیلوتوکسین، ایمیکویمود و سینکاتچینز هستند.

● عوارض جانبی سیستمیک ممکن است از درمان با ایمیکویمود، رزین پودوفیلین رخ دهد.

● درمان‌های فرسایشی که توسط پزشک تجویز می‌شود می‌تواند منجر به اسکار و بدرنگی شود.

## مهارت پزشک و در دسترس بودن درمان

رویه‌هایی مانند کرایوتراپی ، برداشتن جراحی ، الکتروسرجری و لیزر درمانی به پزشکان آموزش دیده برای انجام این روش و تجهیزات مناسب نیاز دارند.

## درمان ترکیبی

- ترکیبی از درمان‌های اعمال شده توسط بیمار و درمان‌های تجویز شده توسط پزشک برای افزایش پاسخ به درمان اغلب در بالین استفاده می‌شود (به عنوان مثال ، استفاده از یک درمان موضعی کاربردی بیمار در بین جلسات درمان تحت درمان توسط پزشک).
- با این حال ، اطلاعات در مورد اثربخشی و ایمنی این روش محدود است.

## درمان ترکیبی (ادامه)

● یک کارآزمایی تصادفی که کرایوتراپی به تنهایی را با کرایوتراپی و به دنبال آن درمان با پماد

سینکاتچینز را در 42 بیمار مبتلا به زگیل‌های آنوژنیتال مقایسه کرد، کاهش بیشتری در تعداد

زگیل‌های آنوژنیتال با درمان ترکیبی نشان داد.

● در مقابل، یک کارآزمایی تصادفی که کرایوتراپی به همراه پودوفیلوتوکسین را با کرایوتراپی به تنهایی

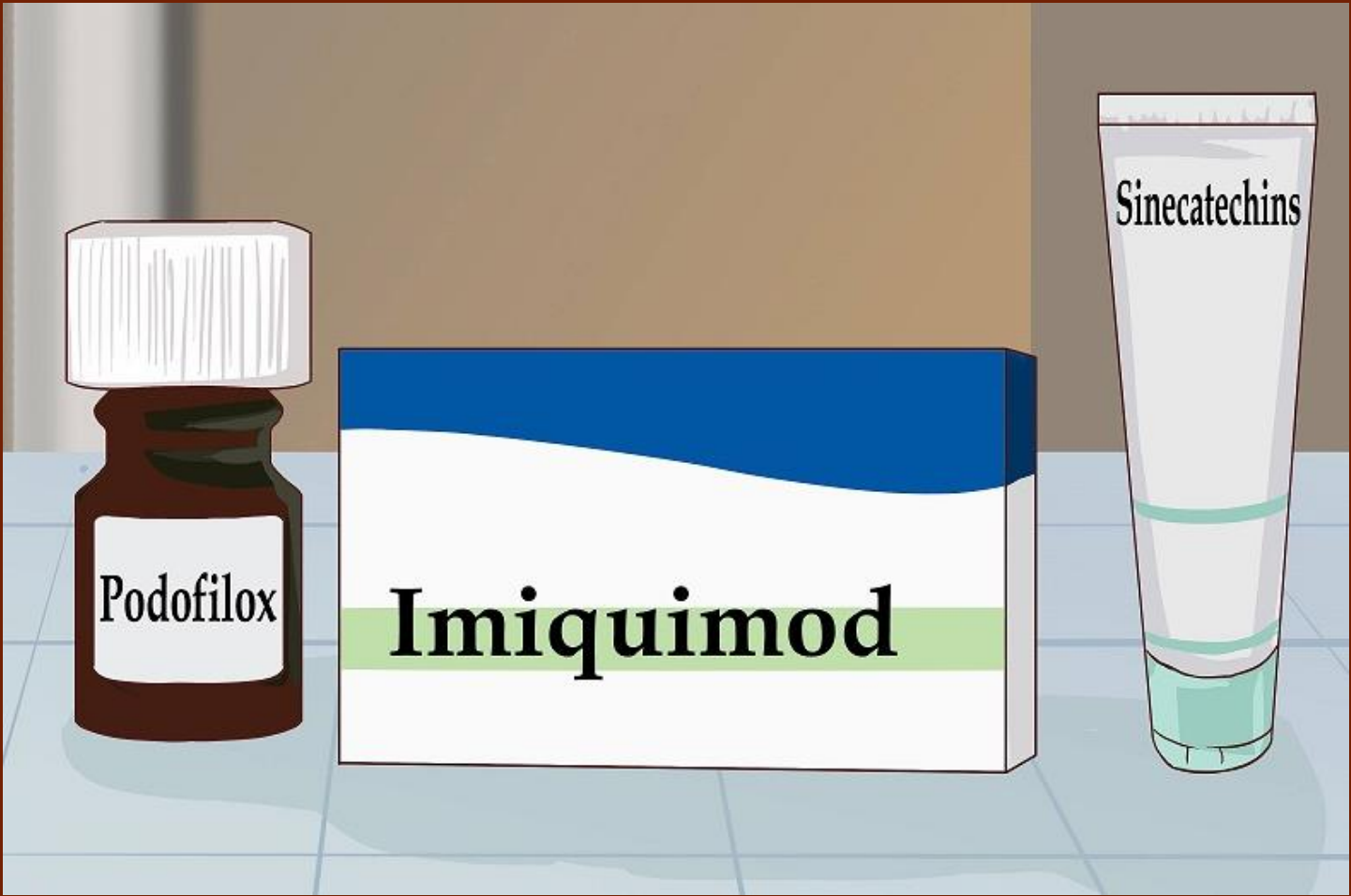
در 140 بیمار مبتلا به زگیل‌های تناسلی مقایسه کرد، تفاوت آماری معنی‌داری در میزان کلیرانس پیدا

نکرد.

## بیماران سرکوب شده سیستم ایمنی

- رویکرد درمان در بیماران نقص ایمنی با رویکرد بیماران دارای سیستم ایمنی متفاوت نیست.
- با این حال ، درمان زگیل در بیماران دچار نقص ایمنی کمتر موفقیت آمیز است.
- دوره‌های درمانی طولانی‌تر و پیگیری دقیق‌تر ممکن است لازم باشد.





# Imiquimod

## پماد آلدرا ( امیکویمود ، زیکلارا ، آلدرا )

- یک داروی تعدیل کننده ایمنی است که پاسخ ایمنی به زگیل را افزایش می دهد.
- **امیکویمود** یک القاکننده قدرتمند سیتوکین است که تولید اینترفرون آلفا ، فاکتور نکروز تومور و اینترلوکین را تحریک می کند. کرم 5% و کرم 3/75% برای درمان زگیل های تناسلی استفاده می شود.
- میزان پاکسازی از کارآزمایی های تصادفی سازی شده برای کرم 5 درصد از 35 تا 75 درصد متغیر است.
- میزان عود از 6 تا 26 درصد متغیر است.

# Imiquimod روش مصرف

- بیماران باید سه بار در هفته (به عنوان مثال ، دوشنبه ، چهارشنبه ، جمعه) تا زمانی که زگیل‌های آنورثیتال پاک شوند یا حداکثر تا 16 هفته ، کرم 5% را روی زگیل‌های آنورثیتال استفاده کنند.
- یک لایه نازک از کرم 5% باید روی هر زگیل مالیده شود و تا زمانی که کرم قابل مشاهده نباشد ، مالیده شود.
- کرم 5% باید قبل از ساعات معمول خواب استفاده شود و به مدت 6 تا 10 ساعت روی پوست بماند و پس از آن کرم را با شستن محل با آب و صابون ملایم پاک کنید.

# Imiquimod روش مصرف

● رژیم متفاوتی برای کرم 3/75% استفاده می شود.

● بیماران باید یک لایه نازک از کرم 3/75% را روی زگیل های آنوژنیتال یک بار در روز به مدت هشت هفته بمالند.

● کرم باید قبل از ساعات خواب معمولی استفاده شود و پس از هشت ساعت با آب و صابون ملایم شسته شود.

# Imiquimod عوارض جانبی

- واکنش‌های التهابی موضعی، از جمله قرمزی، تحریک، سفتی، زخم، فرسایش و وزیکول‌ها با استفاده از کرم 5% رایج است.
- در صورت لزوم ممکن است به دلیل ناراحتی بیمار یا شدت واکنش، یک دوره استراحت چند روزه داده شود.
- پس از فروکش کردن واکنش، درمان ممکن است از سرگرفته شود.

# Imiquimod عوارض جانبی

- علاوه بر این ، هیپوپیگمانتاسیون ممکن است در محل درمان ایجاد شود.
- علائم شبه آنفولانزا به ندرت رخ می دهد.
- موارد نادر ویتیلیگو و انحنای برگشت پذیر آلت تناسلی ثانویه به ادم در ارتباط با درمان **امیکویمود** گزارش شده است.
- **امیکویمود** می تواند کاندوم و دیافراگم واژن را ضعیف کند.
- در حالی که **امیکویمود** روی پوست است ، باید از تماس جنسی خودداری شود.

# پودوفیلوتوکسین Condyline , Warticon

پودوفیلوتوکسین یک داروی ضد میتوتیک است که می تواند از خانواده های گیاهی سنتز یا خالص شود.

فرم موجود: محلول یا ژل 0/05 درصد و کرم 0/15 درصد نیز موجود است.

یک بررسی سیستماتیک از کارآزمایی های تصادفی سازی شده و کنترل شده ، نرخ کلیرانس را از 45 تا 83 درصد با

استفاده از محلول پودوفیلوتوکسین 0/05 درصد برای سه تا شش هفته و 43 تا 70 درصد با استفاده از کرم

پودوفیلوتوکسین 0/15 درصد به مدت چهار هفته نشان داد.

میزان عود بین 13 تا 100 درصد متغیر است

## پودوفیلوتوکسین (ادامه)

- تجویز: بیماران باید دو بار در روز به مدت سه روز متوالی از پودوفیلوتوکسین استفاده کنند ، سپس برای چهار روز متوالی از مصرف خودداری کنند. این دوره یک هفته‌ای ممکن است تا چهار بار تکرار شود تا زمانی که زگیل‌ها دیگر قابل مشاهده نباشند.
- ناحیه‌ای که پودوفیلوتوکسین روی آن اعمال می‌شود نباید دارای ضایعات یا زخم باز باشد.



## پودوفیلوتوکسین (ادامه)

پودوفیلوتوکسین باید یک تا چهار ساعت پس از استفاده شسته شود تا تحریک موضعی به حداقل برسد.

در صورت امکان ، پزشک باید اولین درمان را برای نشان دادن مکان‌های صحیح برای کاربرد و تکنیک مناسب اعمال کند.

هنگامی که پودوفیلوتوکسین روی پوست وجود دارد ، باید از رابطه جنسی اجتناب شود.

## پودوفیلوتوکسین (ادامه)

- عوارض جانبی: در بررسی بالینی، عوارض جانبی موضعی محلول یا ژل 0/05 درصد پودوفیلوتوکسین، عمدتاً خفیف یا متوسط بود و در طول دوره درمان افزایش پیدا نکرد.
- واکنش‌های شدید اغلب در طول دو هفته اول درمان رخ می‌دهد.
- عوارض جانبی رایج شامل درد موضعی، التهاب، فرسایش، سوزش یا خارش است.

# Sinecatechins (Veregen)

- پماد **سینکاتچینز** بخشی خالص شده از عصاره آبی برگ چای سبز است و از مخلوطی از کاتچین و سایر اجزای چای سبز تشکیل شده است.
- پماد **سینکاتچینز** در فرمولاسیون های 10% و 15% موجود است.
- فقط پماد 15% در ایران موجود است.
- مکانیسم اثر سینکاتچینز بر زگیل های تناسلی به طور کامل شناخته نشده است.
- برخی مطالعات: سینکاتچینز ژن های مرتبط با آپوپتوز را تنظیم می کنند و ژن های دخیل در پاسخ پیش التهابی به عفونت ویروس پاپیلوما ی انسانی را تعدیل و تنظیم می کنند.
- برخی مطالعات: آنها همچنین ضدتکثیر ، ضد رگ زایی و مهمتر از همه ضد ویروسی مستقیم هستند.

# Sinecatechins (ادامه)

● در مطالعات ، حداکثر تا 16 هفته نشان داد که 55 ، 54 و 35 درصد از بیماران در طول درمان به پاکسازی کامل همه زگیل ها دست یافتند.

● میزان عود پس از کلیرانس کامل در طول یک دوره پیگیری 12 هفته ای کم بود و در حد 7 درصد از مردان و زنان رخ داد.

# Sinecatechins (ادامه)

- **روش مصرف:** پماد سینکاتچینز 15% سه بار در روز روی زگیل‌های تناسلی تا پاکسازی کامل حداکثر تا 16 هفته استفاده می‌شود.
- بیماران باید یک رشته تقریباً 0/5 سانتی‌متری از پماد را با استفاده از انگشتان روی هر زگیل بمالند.
- پماد باید روی زگیل‌ها مالیده شود تا از پوشش کامل اطمینان حاصل شود و لایه نازکی از پماد روی زگیل‌ها باقی بماند.

# Sinecatechins (ادامه)

- بیماران باید قبل و بعد از استفاده دست‌های خود را بشویند.
- شستن پماد قبل از درمان بعدی ضروری نیست.
- پماد سینکاتچینز ممکن است کاندوم و دیافراگم را ضعیف کند.
- هنگامی که پماد روی پوست است باید از تماس جنسی خودداری شود.

# Sinecatechins (ادامه)

- عوارض جانبی: واکنش‌های موضعی پوست (به عنوان مثال ، اریتم) در محل درمان مکرر دیده می‌شود.
- درمان باید تا زمانی ادامه یابد که شدت واکنش پوستی موضعی قابل قبول باشد.

# کرایوتراپی

- کرایوتراپی شامل استفاده از نیتروژن مایع برای ایجاد آسیب بافتی با تشکیل کریستال‌های یخ است که منجر به اختلال در غشای سلولی و مرگ سلولی می‌شود.
- این درمان را می‌توان برای زگیل‌های آنژنیتال منفرد یا چندگانه استفاده کرد و برای زگیل‌های کوچک مؤثرتر است.
- نرخ موفقیت درمان از کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده بین 44 تا 75 درصد است.



## جراحی الکتریکی

● زگیل‌های آنوژنی‌تال را می‌توان با کوتر الکتریکی از بین برد.

● زگیل‌ها خشک می‌شوند و یا رها می‌شوند تا بیفتند یا کوتاه شوند.

● برای به حداقل رساندن اسکار باید مراقب عمق الکتروکوتر باشد.

● میزان کلیرانس بالا (94 تا 100 درصد) در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده گزارش شده

است، اما عود ممکن است.

○ اگرچه این نرخ‌های کلیرانس بیشتر از کرایوتراپی گزارش شده‌اند، اما الکتروسرجری به احتمال زیاد **منجر**

به بدرنگی و اسکار دائمی می‌شود.

## تری کلرواستیک اسید

- TCA یک عامل سوزاننده نسبتاً ارزان است که زگیل‌ها را از طریق انعقاد شیمیایی پروتئین از بین می‌برد.
- درمان TCA برای زگیل‌های کوچک مناسب است ، زیرا توانایی آن برای نفوذ به پوست ممکن است محدود باشد.
- نرخ پاکسازی گزارش شده در کارآزمایی‌های تصادفی شده بین 56 تا 81 درصد است.

## تری کلرواستیک اسید (ادامه)

- مقدار کمی از TCA مستقیماً با یک اپلیکاتور نوک پنبه‌ای روی زگیل‌ها اعمال می‌شود تا خشک شود.
- یک دوره درمانی معقول برای TCA یک بار در هفته به مدت سه تا چهار هفته یا هر دو هفته به مدت 8 تا 10 هفته است.
- از معایب TCA می‌توان به نیاز به جلسات درمانی متعدد و بروز احساس سوزش در محل مصرف که چند دقیقه طول می‌کشد، اشاره کرد. TCA باید با دقت اعمال شود، زیرا استفاده بیش از حد می‌تواند منجر به آسیب به بافت‌های مجاور شود.

## برداشتن جراحی

- برداشتن جراحی برای بیمارانی که زگیل‌های آنوژنی‌تال اگزوفیتیک بزرگ (مثلاً بیش از 1 سانتی‌متر) دارند ، بسیار سودمند است.
- برداشتن تا عمق درم سطحی کافی است.
- برای برداشتن زگیل‌های وسیع یا حجیم ممکن است نیاز به برش‌های گسترده‌تر تحت بیهوشی عمومی باشد.

## برداشتن جراحی (ادامه)

- از معایب اکسیژیون جراحی می‌توان به نیاز به بی‌حسی موضعی و ایجاد اسکار در محل اکسیژیون اشاره کرد.
- محل جراحی ممکن است تقریباً یک تا چهار هفته دردناک و حساس باشد.
- اگرچه میزان موفقیت بالایی برای برداشتن (89 تا 100 درصد) در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده گزارش شده است ، عود در یک سوم بیماران ایجاد شد.

## لیزر درمانی

لیزرهای دی اکسید کربن ، لیزرهای اصلی هستند که برای از بین بردن زگیل های تناسلی استفاده می شوند.

● میزان پاکسازی و عود پس از درمان با لیزر CO<sub>2</sub> بسیار متفاوت است.

○ 84 درصد درمان

○ میزان عود تا 77 درصد

● عوارض بالقوه شامل درد مداوم ، شقاق مقعد و جای زخم است.

## درمان‌های دیگر

● رزین پودوفیلین و 5-فلوئورواوراسیل موضعی می‌توانند برای زگیل‌های خارجی تناسلی موثر باشند ، اما به دلیل عوارض جانبی به عنوان درمان‌های خط اول توصیه نمی‌شوند.



## قسمت سوم

آشنایی با نکات کلیدی در زمینه پیشگیری از پاپیلوماویروس



# پیشگیری Prevention

- محدود کردن تعداد شرکای جنسی مادام العمر و به تاخیر انداختن سن اولین آمیزش ، خطر ابتلا به عفونت را کاهش می دهد.
- بهترین راه برای پیشگیری از زگیل های تناسلی ، واکسیناسیون قبل از شروع فعالیت جنسی است.

# پیشگیری (ادامه) Prevention

- واکسن HPV از سرطان دهانه رحم و سایر سرطان‌های منتسب به HPV ایجاد می‌شوند.
- قبل از انجام واکسیناسیون انجام تست HPV DNA ضرورت ندارد.
- در نتیجه واکسیناسیون HPV در افراد مثبت می‌تواند محافظت در برابر انواع عفونت HPV که هنوز به دست نیامده است ، را فراهم کند (تا سن 26 سالگی).

# پیشگیری (ادامه) Prevention

- با استفاده مداوم و صحیح از موانع فیزیکی مانند کاندوم انتقال HPV را می‌توان کاهش داد (اما نه حذف ، حدود 70%).
- عفونت HPV ممکن است از طریق تماس با پوست آلوده که توسط کاندوم پوشانده نشده است ، منتقل شود.

# پیشگیری (ادامه) Prevention

- فاکتورهای تغذیه‌ای: غذاهای غنی از فولات، نقش مهمی در پیشگیری از ابتلاء به عفونت با HPV16 و دیسپلازی دهانه رحم دارد.
- نظیر مارچوبه، لوبیا قرمز، بروکلی، عدس، بامیه، کلم دکمه‌ای، نخود فرنگی، نخود ایرانی، آووکادو، اسفناج، پرتقال، گواوا، مانگو، موز، انار، کاهو، گل کلم، کلم و ماش.

# پیشگیری (ادامه) Prevention

تنها کانسر مرتبط با HPV که برای آن غربالگری توصیه شده است ، کانسر دهانه رحم است که غربالگری بر مبنای انجام تست پاپ اسمیر (بررسی سیتولوژی دهانه رحم) به همراه آزمایش بررسی HPV استوار است که به انجام همزمان این دو تست اصطلاحاً Co-test گفته می شود.

در غربالگری HPV باید به خاطر داشت که هیچ یک از تست های غربالگری دارای حساسیت (sensitivity) صددرصد نبوده و بنابراین قادر به حذف کامل خطر ابتلا به کانسر سرویکس نمی باشد.



## قسمت چهارم

آشنایی با نکات کلیدی در زمینه پاپیلوماویروس و بارداری

## بارداری

● زمانی که در بارداری با زگیل‌های تناسلی مواجه می‌شوند ، سه مسئله مهم به وجود می‌آیند:

○ وخیم شدن بیماری در حالت باردار

○ انتخاب درمان ایمن و موثر

○ انتقال عمودی بالقوه به جنین

## بارداری (ادامه)

- گزارش‌هایی از بدتر شدن سریع زگیل‌های آنوژیتال در زنان باردار وجود دارد.
- بارداری با کاهش ایمنی سلولی همراه است که ممکن است منجر به بدتر شدن عفونت ویروسی شود.
- تعداد کمی از مطالعات ویروس پاپیلومای انسانی را در بارداری ارزیابی کرده‌اند و بیشتر آنها افزایش شیوع را نشان داده‌اند.



## بارداری (ادامه)

- اندیکاسیون‌های درمان زگیل‌های آنوژنیتال در زنان باردار مشابه مواردی است که برای زنان غیرباردار وجود دارد.
- علاوه بر این ، ضایعاتی که به طور بالقوه کانال زایمان را مسدود می‌کنند (واژن و پرینه) باید درمان شوند تا از عوارض زایمان طبیعی جلوگیری شود.
- درمان ممکن است خطر انتقال عمودی را کاهش ندهد.

## بارداری (ادامه)

- گزینه‌های درمانی در بارداری محدود است ، زیرا پودوفیلین ، پودوفیلوتوکسین ، اینترفرون و FU به دلیل آسیب احتمالی جنین منع مصرف دارند.
- با توجه به کمبود اطلاعات در مورد استفاده از ایمیکیمود یا سینکاتچینز در بارداری ، این داروها معمولاً توصیه نمی‌شوند.

## بارداری (ادامه)

- TCA هیچ جذب سیستمیک و هیچ اثر جنینی شناخته شده‌ای ندارد.
- بنابراین ، این روش درمانی ترجیحی برای زنان باردار است.
- در صورت استفاده از TCA در نیمه دوم بارداری ، بالاترین میزان کلیرانس را دارد و میزان عود کمتر است.

## بارداری (ادامه)

- کرایوآبلیشن نیز یک درمان ایمن و موثر برای استفاده در بارداری در نظر گرفته می شود.
- البته ترجیح داده می شود ، درمان TCA انجام شود ، زیرا عوارض جانبی کمتری نسبت به کرایوآبلیشن دارد.

## بارداری (ادامه)

- برخی مطالعات استفاده از لیزر در حاملگی را برای ضایعات حجیم و بالقوه انسدادی با میزان موفقیت 90 تا 100 درصد توصیف کرده‌اند.
- خطر عود زگیل زمانی که درمان تا سه ماهه سوم به تعویق بیفتد کمترین میزان را نشان می‌دهد.
- عوارض جانبی قابل توجه دیگر، هنگام استفاده از لیزر درمانی در بارداری شامل انقباضات زودرس و زایمان زودرس است، اما ارتباط علت و معلولی آن ثابت نشده است.

## بارداری (ادامه)

### انتقال عمودی و نحوه زایمان

- نحوه انتقال HPV از مادر حامله به جنین (ترنس پلاسنتال ، پری ناتال یا حین زایمان) مشخص نیست .
- خطر انتقال HPV از مادر به کودک در حین زایمان بسیار اندک است و در این موارد حتی اگر نوزاد به ویروس آلوده شده باشد به راحتی می تواند آن را از بدن خود پاک کند
- نوزاد تولد یافته از مادر مبتلا به زگیل تناسلی معمولا دچار عوارض مرتبط با عفونت HPV نمی شود .

## بارداری (ادامه)

### انتقال عمودی و نحوه زایمان

- HPV می‌تواند در کودکان خردسال به صورت بیماری مخاطی، ملتحمه یا حنجره ظاهر شود.

- پاپیلوماتوز تنفسی با شروع نوجوانی، شدیدترین پیامد است، اگرچه نادر است.

- کودکان معمولاً در 2 تا 5 سالگی به این بیماری مبتلا می‌شوند و ممکن است در طول زندگی خود به چندین عمل جراحی نیاز داشته باشند

## بارداری (ادامه)

● بعید است درمان ضایعات قابل مشاهده ، ویروس HPV را ریشه کن کند ، به ویژه ویروس در قسمت فوقانی واژن و کانال اندوسرویکال ، در نتیجه احتمال انتقال حتی پس از درمان نیز وجود دارد.



## بارداری (ادامه)

برخی مطالعات نشان می‌دهد که زایمان سزارین ممکن است از عفونت نوزاد محافظت کند، اما داده‌های دیگر این نتیجه را محدود می‌کند.

● عفونت نوزادی به دنبال زایمان سزارین با غشاهای پاره نشده نیز توصیف شده است.

● تشخیص **DNA HPV** در بافت جفت و خون بند ناف، صرف نظر از نحوه زایمان، نشان می‌دهد که انتقال عمودی ممکن است قبل از زایمان اتفاق بیفتد.

● یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر بزرگ هیچ مزیت محافظتی از زایمان سزارین بر میزان عفونت **JRP** نوزادان پیدا نکرد.

## بارداری (ادامه)

- با توجه به این داده‌ها و همچنین عوارض احتمالی زایمان سزارین و این واقعیت که **زایمان سزارین** انتخابی برای جلوگیری از انتقال **HPV** ثابت نشده است ، پیشنهاد می‌شود برای زنان مبتلا به زگیل تناسلی به دلیل پیشگیری از **JRP** یا انتقال عمودی ، زایمان سزارین انجام نشود.
- در صورتی که **زگیل‌های واژن یا ولو کانال زایمان را مسدود کنند** ، زایمان سزارین توصیه می‌شود ، زیرا ممکن است ضایعات خونریزی کنند یا در حین زایمان واژینال باعث دیستوشی شوند.

## بارداری (ادامه)

- برای زنان باردار با علائم آزاردهنده زگیل ولو یا واژن ، درمان با TCA به جای کرایوآبلیشن پیشنهاد می شود.
- برای درمان ضایعات بالقوه انسدادی ، لیزر درمانی پیشنهاد می شود.
- این درمان ها هیچ اثر شناخته شده ای بر جنین ندارند.

## واکسیناسیون در دوران بارداری

- استفاده از واکسن HPV در دوران بارداری توصیه نمی‌شود.
- اگر بعد از شروع واکسن مشخص شود که فردی باردار است ، سری باقیمانده سریال باید به بعد بارداری به تعویق بیفتد.
- اگر یک دوز واکسن در طول دوره بارداری تزریق شده باشد ، نیازی به مداخله نیست.
- آزمایش بارداری قبل از واکسیناسیون مورد نیاز نیست.
- افرادی که در دوران شیردهی هستند ، می‌توانند واکسن HPV دریافت کنند.

## **HPV Vaccination During Pregnancy**

- Initiation of the vaccine series should be delayed until after completion of pregnancy
- If a woman is found to be pregnant after initiating the vaccination series, remaining dose(s) should be delayed until after the pregnancy
- If a vaccine dose has been administered during pregnancy, there is no indication for intervention
- Women vaccinated during pregnancy should be reported to the manufacturer
- Pregnancy testing is not needed before vaccination

سپاسگزار از توجه شما