

## ارتباط ویتامین D با ویروس پاپیلوماى انسانی: یک مطالعه

## مقایسه‌ای

سارا احسان‌زاده<sup>۱</sup>، زهره شیخان<sup>۲\*</sup>، دکتر فرح فرزانه<sup>۳</sup>، دکتر ملیحه نصیری<sup>۴</sup>، دکتر ناهید خداکرمی<sup>۵</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. مربی گروه مامایی، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات سلامت مردان و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۰۳

## خلاصه

**مقدمه:** سرطان دهانه رحم، چهارمین سرطان شایع در زنان و ویروس پاپیلوماى انسانی، شایع‌ترین عامل خطر آن می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و ویروس پاپیلوماى انسانی در زنان مراجعه کننده به بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مقایسه‌ای در سال ۱۳۹۹ بر روی ۱۴۰ زن مراجعه کننده به بیمارستان‌های وابسته دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انجام گرفت. گروه مورد زنان مبتلا به ویروس پاپیلوماى انسانی بودند و گروه شاهد در همان مراکز، زنان غیرمبتلا به این ویروس بر اساس گزارش پاپ‌اسمیر بر پایه مایع بودند. جمع‌آوری اطلاعات پرسشنامه از طریق مصاحبه و تکمیل پرسشنامه گزارش پاپ‌اسمیر و تعیین سطح سرمی ویتامین D انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) و آزمون‌های من‌ویتنی، تی مستقل، کای دو، دقیق فیشر و رگرسیون لوجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بر اساس نتایج رگرسیون لوجستیک با کنترل متغیرهای مداخله‌گر تحصیلات و مصرف قلیان، در گروه شاهد ۶۴ نفر (۹۱/۴۳٪) و گروه مورد ۷۰ نفر (۱۰۰٪) سطح ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۶ نفر (۸/۵۷٪) از گروه شاهد سطح ۲۹-۲۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر داشتند. بین سطح ویتامین D و ابتلاء به ویروس پاپیلوماى انسانی ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد (۰/۶۹-۴/۰۳،  $p < ۰/۰۰۱$ ،  $OR: ۰/۳$ ،  $CI: ۰/۹۵$ ). با هر ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر کاهش سطح ویتامین D، شانس ابتلاء به ویروس پاپیلوماى انسانی ۰/۳ افزایش می‌یافت ( $p < ۰/۰۰۱$ ).

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه سطح سرمی ویتامین D در زنان مبتلا به ویروس پاپیلوماى انسانی پایین‌تر بود، اما به دلیل محدودیت‌های پژوهش حاضر، تحقیقات وسیع‌تری در این زمینه نیاز می‌باشد. سطح مطلوب ویتامین D می‌تواند به حفظ و ارتقاء سلامت زنان کمک کند.

**کلمات کلیدی:** ایران، ویتامین D، ویروس پاپیلوماى انسانی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: زهره شیخان؛ مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲؛ پست الکترونیک: zsheikhan@gmail.com



و دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند. زنان غیرمبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی مراجعه کننده به همان مراکز نیز به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند.

حجم نمونه بر اساس سطح سرمی ویتامین D در دو گروه مورد و شاهد و انحراف معیار از مقاله ازگو و همکاران (۲۰۱۵) و با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۱/۹۶ خطای نوع دوم ۰/۸۴ و اندازه اثر ۰/۵۲ مشاهده شده و سطح معناداری ۰/۰۵ و توان ۰/۸۰، برابر ۵۹ نفر در نظر گرفته شد که با احتساب ۱۵٪ ریزش نمونه‌ها، ۷۵ نفر به هر گروه اختصاص داده شد (۲۰). دو گروه مورد و شاهد از نظر سن و تعداد زایمان همسان‌سازی شدند. جهت جمع‌آوری اطلاعات از پرسشنامه محقق‌ساخته که شامل ۲۷ سؤال جمعیت‌شناختی (سن، تحصیلات، محل تولد و ...)، ۱۲ سؤال بهداشت باروری (سن ازدواج، سن در اولین قاعدگی و ...) و ۲۱ سؤال ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی و ویتامین D (سابقه ابتلاء به بیماری آمیزشی، داشتن شریک جنسی جدید و ...) بود، استفاده شد. بررسی روایی پرسشنامه از طریق روایی محتوا با ارائه به ۱۰ نفر از اعضای محترم هیئت علمی گروه مامایی و بهداشت باروری انجام شد. پایایی پرسشنامه با روش آزمون مجدد سنجیده شد ( $r=0/84$ ). ثبت گزارش پاپ‌اسمیر بر پایه مایع توسط پژوهشگر انجام شد و جهت سنجش سطح سرمی ویتامین D، از روش کمیلومینسنس (Chemiluminescence) در دستگاه اتوماتیک لایسون (Liaison) و کیت مخصوص دستگاه لایسون (vitamin D Total Assay) در آزمایشگاه بیمارستان امام حسین (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی استفاده شد. از نظر سطح سرمی ویتامین D، ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر به عنوان کمبود<sup>۱</sup>، ۲۱-۲۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر ناکافی<sup>۲</sup> و ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و بیشتر به عنوان مطلوب<sup>۳</sup> در نظر گرفته شد.

این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران با شماره IR.SBMU.PHARMACY.REC.1398.293

نشان داد که با کاهش هر ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر سطح ویتامین D، نسبت شانس ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی افزایش می‌یابد (۱۹). در مطالعه ازگو و همکاران (۲۰۱۶) نیز زنان مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی، سطح سرمی ویتامین D پایین‌تری داشتند (۲۰). ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی، کیفیت زندگی افراد را تحت تأثیر قرار داده و باعث تحمیل هزینه‌های مالی بر سیستم بهداشتی می‌شود (۲۱). جامعه ما در حال گذر از جامعه سنتی به جامعه مدرن می‌باشد، بنابراین بهداشت باروری توجه خاصی می‌طلبد. همچنین کشور ما دارای جمعیت جوانی است که ممکن است در معرض فعالیت‌های جنسی محافظت نشده قرار گیرند و از طرفی با توجه به شرایط اجتماعی که در معرض کمبود ویتامین D می‌باشد، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط سطح سرمی ویتامین D و ویروس پاپیلومای انسانی در زنان مراجعه کننده به بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انجام شد.

## روش کار

این مطالعه تحلیلی و مورد شاهدی از تیر ماه تا اسفند ماه سال ۱۳۹۹ در درمانگاه‌های زنان و انکولوژی بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران (آیت‌الله طالقانی و امام حسین (ع)) که بیماران مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی جهت درمان مراجعه می‌کردند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: متأهل بودن، عدم ابتلاء به بیماری سیستمیک، عدم مصرف داروهای سرکوب‌گر ایمنی، داشتن گزارش پاپ‌اسمیر بر پایه مایع حداکثر برای ۱۲ ماه گذشته، عدم مصرف داروهای شیمیایی و گیاهی به‌طور مداوم و عدم مصرف مکمل ویتامین D بود. همچنین شرکت‌کنندگان در صورت عدم پاسخ‌گویی به سؤالات پرسشنامه و انجام آزمایش ویتامین D از مطالعه خارج می‌شدند.

در این پژوهش نمونه‌گیری به‌صورت در دسترس و جمع‌آوری اطلاعات از طریق مصاحبه و ثبت گزارش پاپ‌اسمیر و تعیین سطح سرمی ویتامین D انجام شد.

گروه مورد در این مطالعه، زنان مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی بر اساس گزارش پاپ‌اسمیر بر پایه مایع

<sup>1</sup> Deficient

<sup>2</sup> Insufficient

<sup>3</sup> Sufficient

تصویب شده است. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) و روش‌های آمار توصیفی و آزمون‌های من‌ویتنی، تی مستقل، کای دو، دقیق فیشر و رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. دو متغیر مداخله‌گر (تحصیلات و قلیان کشیدن) با همسان‌سازی و آزمون رگرسیون لجستیک کنترل شدند. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۱۴۰ نفر (۷۰ نفر گروه شاهد و ۷۰ نفر گروه مورد) انجام شد. از نظر سطح تحصیلات، ۳۸

نفر (۵۴/۲۸٪) از زنان گروه مورد و ۲۹ نفر (۴۱/۴۲٪) از زنان گروه شاهد دیپلم بودند که اختلاف آماری معناداری داشتند ( $p < ۰/۰۰۱$ ). در گروه مورد ۵۶ نفر (۸۰٪) خانه‌دار، ۶۷ نفر (۹۵/۷۲٪) ازدواج دائم و ۶۱ نفر (۸۷/۱۵٪) سیگار نمی‌کشیدند. در گروه شاهد ۵۵ نفر (۷۸/۵۸٪) خانه‌دار، ۷۰ نفر (۱۰۰٪) ازدواج دائم و ۶۸ نفر (۹۷/۱۸٪) سیگار نمی‌کشیدند، ۶۲ نفر از گروه مورد (۸۸/۵۷٪) و ۶۸ نفر (۹۷/۱۵٪) از زنان گروه شاهد قلیان مصرف نمی‌کردند که بین دو گروه اختلاف آماری معناداری مشاهده شد ( $p = ۰/۰۴۸$ ). مقایسه مشخصات جمعیت‌شناختی دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

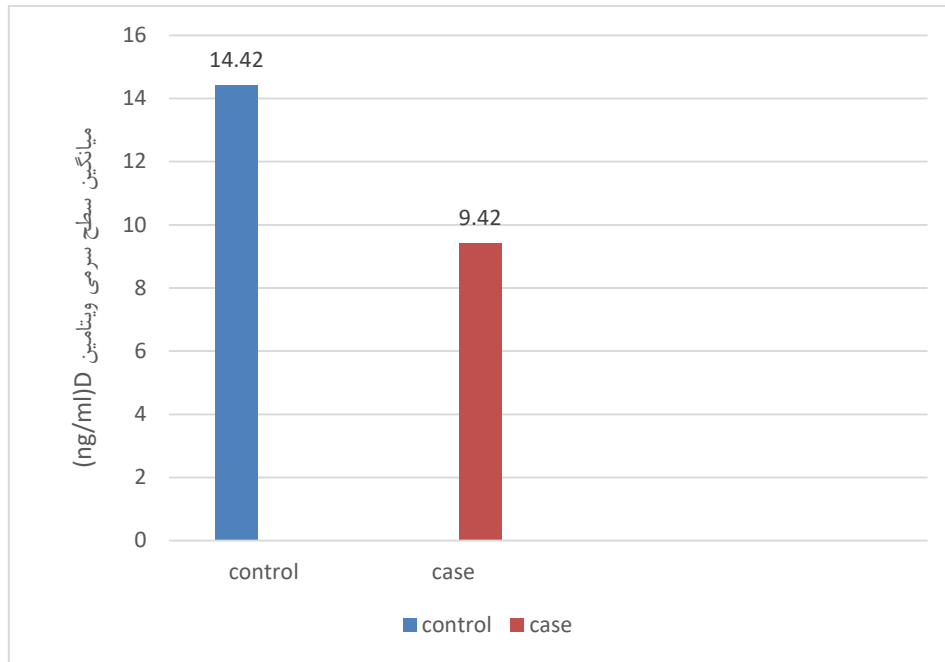
جدول ۱- خصوصیات جمعیت‌شناختی و بارداری گروه مورد و کنترل

گروه	زنان مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی (گروه مورد)	زنان غیرمبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی (گروه کنترل)	معنی‌داری
سن (سال)	۳۳/۹۲ ± ۹/۷۹	۳۳/۸۵ ± ۹/۸۰	* < ۰/۹۶۶
سن اولین قاعدگی (سال)	۱۲/۸۴ ± ۱/۳۵	۱۳/۱۱ ± ۱/۳۸	* ۰/۲۴۴
سن ازدواج	۲۰/۴۸ ± ۴/۰۹	۲۱/۸۷ ± ۵/۲۶	* ۰/۳۴۶
سن اولین بارداری	۲۳/۷۴ ± ۳/۸۲	۲۳/۶۵ ± ۴/۹۲	* ۰/۹۱۹
تعداد زایمان	۱/۲۱ ± ۰/۹۱	۱/۲۱ ± ۰/۹۱	** ۰/۳۹۳
تعداد سقط	۰/۱۲ ± ۰/۳۷	۰/۲۱ ± ۰/۴۴	** ۰/۱۱۷
تحصیلات	کمتر از متوسطه	(۱۷/۱)۱۲	*** < ۰/۰۰۱
تعداد (درصد)	متوسطه	(۲/۹)۲	
	دیپلم و بالاتر	(۲/۸)۵۶	
کشیدن قلیان	نمی‌کشد	(۹۷/۲)۶۸	**** ۰/۰۴۸
تعداد (درصد)	گهگاهی می‌کشد	(۲/۸)۲	

\* آزمون تی مستقل، \*\* آزمون من‌ویتنی، \*\*\* آزمون کای اسکور، \*\*\*\* تست دقیق فیشر

شایع‌ترین نوع ویروس گزارش شده در زنان مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی، نوع ۶ و ۱۱ بود که در ۵۲ نفر (۷۴/۳٪) از زنان گروه مورد مشاهده شد. ۲۱ نفر (۳۰٪) زگیل داشتند که ۱۹ نفر (۲۷/۱۴٪) در ناحیه دستگاه تناسلی خارجی بود. ۱۵ نفر (۲۱/۴۴٪) آنان فقط یک زگیل داشتند. میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱۴/۴۲ و ۹/۴۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود و دو گروه از نظر سطح سرمی ویتامین D

تفاوت آماری معنی‌داری داشتند ( $p < ۰/۰۰۱$ ). پس از کنترل دو متغیر مداخله‌گر تحصیلات و کشیدن قلیان، بر اساس رگرسیون لجستیک با کاهش هر ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر سطح سرمی ویتامین D، نسبت شانس ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی ۰/۳ افزایش می‌یافت ( $OR: ۰/۳, CI: ۰/۹۵, p < ۰/۰۰۱, ۰/۶۹-۴/۰۳$ ). نمودار ۱ مقایسه میانگین سطح سرمی ویتامین D در دو گروه مورد و شاهد را نشان می‌دهد.



نمودار ۱- مقایسه میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد و شاهد

## بحث

در این مطالعه ارتباط آماری معنی‌داری بین ویروس پاپیلومای انسانی و سطح سرمی ویتامین D مشاهده شد. با کاهش هر ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر سطح سرمی ویتامین D، ۰/۳ شانس ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی افزایش می‌یافت. در مطالعه ازگو و همکاران (۲۰۱۶) دو گروه از نظر سطح سرمی ویتامین D تفاوت معناداری داشتند (۲۰)، اما در مطالعه گودرزی و همکاران (۲۰۲۰) مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران با و بدون زگیل پوستی اختلاف آماری معنی‌داری نداشت (۱۸). تروجا و همکاران (۲۰۲۰) به این نتیجه رسیدند که غلظت سرمی بالای ویتامین D با خطر بالاتر ابتلاء به HPV پرخطر همراه است (۲۲). مطالعه مورد شاهدهی هوسونو و همکاران (۲۰۱۰) در ژاپن، کاهش خطر نئوپلازی دهانه رحم با مصرف ویتامین D را گزارش کرد (۲۳). اخیراً نتایج مطالعه کارآزمایی بالینی کومار و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که اثرات طولانی‌مدت مصرف مکمل ویتامین D بر پسریت نئوپلازی داخل اپی‌تلیال درجه ۱ دهانه رحم (CIN1<sup>۱</sup>) مؤثر بوده است. محققین پسریت چشمگیر CIN1 را در زنان مصرف کننده ویتامین D

برای ۶ ماه نسبت به گروه مصرف کننده پلاسبو گزارش کردند (۲۴). در مطالعه واحدپور و همکاران (۲۰۱۷) مصرف یک دوز ۵۰ هزار واحدی مکمل ویتامین D هر ۲ هفته برای مدت ۶ ماه در بیماران با CIN1 در مقایسه با زنانی که پلاسبو مصرف می‌کردند، موجب پسریت بیشتر ضایعات ویروس پاپیلومای انسانی شد (۲۵). در مطالعه اسکالت اوبینگ و همکاران (۲۰۱۴) درمان با کرم واژینال ویتامین D، ۳ شب در هفته برای مدت ۶ ماه، اثرات ضد دیسپلازی در گروه CIN1 داشت، اما در گروه CIN2 اثری مشاهده نشد (۲۶). در مطالعه شیم و همکاران (۲۰۱۶)، سطح پایین‌تر ویتامین D با افزایش نسبت شانس عفونت HPV پرخطر مشاهده شد. ویتامین D در تنظیم بیان پپتیدهای آنتی‌میکروبیال (AMPs)<sup>۲</sup> که در حفاظت از میزبان در برابر پاتوژن‌ها نقش دارد، دخالت دارد (۱۹). به نظر می‌رسد اگر سطح سرمی ویتامین D کمتر از میزان مطلوب باشد، تولید AMP نیز محدود می‌شود (۲۷). تنظیم AMP توسط ویتامین D به‌عنوان مکانیسم این ارتباط پیشنهاد شده است (۲۸-۳۰). تولید ناقص این پپتیدها با افزایش قابلیت و حساسیت عفونت‌های مشخص مرتبط است

<sup>2</sup> Anti Microbial Peptides

<sup>1</sup> Cervical Intraepithelial Neoplasia 1

(۱۹). سلول‌های اندوتلیال در واژن و دهانه رحم در پاسخ به پاتوژن‌ها، AMP را تولید می‌کنند (۳۱، ۳۲). AMP ممکن است فاز ابتدایی عفونت HPV را با حذف هجوم ویروس مسدود کند (۳۳).

باک و همکاران (۲۰۰۶) گزارش کردند که پپتیدهای آنتی میکروبیال مشخص در برابر عفونت HPV محافظت می‌کند؛ حتی قبل از آنکه عفونت بر سلول‌های هدف اثر بگذارد (۳۴). از آنجایی که HPV پاسخ‌های التهابی را سرکوب می‌کند و از پاسخ‌های سیستم ایمنی جلوگیری می‌کند، این نوع از دفاع ذاتی غیراختصاصی قبل از تأثیر عفونت بر سلول‌ها در برابر HPV عمل می‌کند. علاوه بر آن ویتامین D موانع فیزیکی برای مقابله با باکتری‌ها و ویروس‌ها را در پوست، مجاری تنفسی و ادراری و تناسلی از طریق تنظیم و افزایش پروتئین‌ها در اتصالات سلولی نزدیک<sup>۱</sup>، فاصله‌دار شده اتصالات<sup>۲</sup> را موجب می‌شود. بنابراین ویتامین D کافی از نفوذ HPV در لایه بازال از طریق ایجاد موانع موکوسی قوی، جلوگیری می‌کند (۳۵-۳۷). بالعکس کمبود ویتامین D ممکن است با افزایش شیوع عفونت HPV از طریق افزایش آسیب‌پذیری نفوذ HPV و کاهش توانایی میزبان برای پاکسازی ویروس همراه باشد (۱۹).

دیاز و همکاران (۲۰۱۵) طی تحقیقاتی که انجام دادند، اثر ضدنئوپلازی ویتامین D را از طریق افزایش بیان P21<sup>۳</sup> و P72<sup>۴</sup> که در توقف چرخه سلولی نقش دارند، توجیه کردند. همچنین این ویتامین اثر کاهنده بر بیان سیکلین‌ها دارد که موجب تحریک چرخه سلولی می‌شوند (۳۸). ویتامین D در فرآیند مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ژنتیکی که آپوپتوز نامیده می‌شود نیز نقش دارد که این نقش را با کاهش پروتئین‌های ضد آپوپتوزی از جمله Bcl-2<sup>۵</sup> و Bcl-XL<sup>۶</sup> ایفا می‌کند (۳۹، ۴۰).

در این مطالعه همسران زنان مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی دارای تحصیلات کمتر از دیپلم بیشتری نسبت به

همسران زنان گروه شاهد بودند. مطالعه پریت و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که فقر، درآمد پایین و پایین بودن میزان تحصیلات، از علل افزایش انواع سرطان‌هاست و حتی مانع از درمان آنها می‌شود (۴۱). سینق و همکاران (۲۰۱۲) دریافتند، در بسیاری از کشورها از جمله ایران، میزان فقر، کاهش شاخص توسعه انسانی، میزان سواد، شهرنشینی و هزینه‌های بهداشتی، عوامل بروز و افزایش مرگومیر زنان ناشی از سرطان دهانه رحم هستند (۴۲). همچنین در این مطالعه، مصرف قلیان در زنان مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی بیشتر بود. دخانیات حاوی ترکیبات اکسیدانت قوی مانند رادیکال‌های اکسیژن، ازت و آلدئیدهای فرار می‌باشند که می‌توانند آسیب جدی به پروتئین و آنزیم‌های حیاتی بدن وارد کنند و آسیب به پروتئین سلول‌ها می‌تواند شرایط را برای فعالیت میکروارگانیسم‌ها از جمله ویروس پاپیلومای انسانی فراهم سازد (۴۳).

از محدودیت‌های این مطالعه، عدم ابراز برخی اطلاعات شخصی بود. پیشنهاد می‌شود سطح سرمی ویتامین D در زنان مبتلا به سرطان‌های زنان به‌ویژه سرطان دهانه رحم بررسی گردد.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه ارتباط قطعی بین میزان ویتامین D و ابتلاء به ویروس پاپیلومای انسانی مشاهده نشد، اما با توجه به اثبات نقش ویتامین D در جلوگیری از سرطان‌ها، می‌توان آن را در سرطان‌های زنان بررسی نمود. پیشنهاد می‌شود اندازه‌گیری ویتامین D در تمامی زنان انجام شده و موارد کمبود آن اصلاح گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که امکان انجام این تحقیق را فراهم کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

<sup>1</sup> Tight Junction

<sup>2</sup> Gap Junction

<sup>3</sup> Protein 21

<sup>4</sup> Protein72

<sup>5</sup> B-cell lymphoma2

<sup>6</sup> B-cell lymphoma-extra large

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 2015; 136(5):E359-86.
2. Bruni LB, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary report 2015; 20140822.
3. Kohan S, Taeri K. Effect of educational intervention based on perceived benefits and barriers on human papillomavirus inoculation in vulnerable women: Application of health belief model. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(7):78-87.
4. Pouide E, Arefian E, Deldar AA. Evaluation of Human Papilloma Virus (HPV) genotypes diversity in oral cancer lesions of patients in Imam Khomeini Hospital. *Pathobiology Research* 2016; 19(2):19-27.
5. Salehifar D, Lotfi R, Akbari KM. Knowledge about cervical cancer, human papilloma virus and attitude towards acceptance of vaccination among female students. *Payesh* 2015; 14(2):217-26.
6. Chen AA, Gheit T, Franceschi S, Tommasino M, Clifford GM. Human papillomavirus 18 genetic variation and cervical cancer risk worldwide. *Journal of virology* 2015; 89(20):10680-7.
7. Hajibagheri K, Abaszade A, Afrasiabian S, Verdi F, Roshani D, Abdi F, et al. Frequency of human papilloma virus genotypes Among woman with genitalia lesion, Sanandaj, Iran. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2018; 23(4):46-52.
8. Frumovitz M, Goff B, Falk S. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate* [internet]; 2011.
9. Hoshmndi K, Hoveizi E, Gooraninejad S, Tabandeh M. Comparison of the apoptotic effects of TPSF small molecule and hydroalcoholic extract of *Ziziphus spina-christi* on cervical cancer cells. *KAUMS Journal (FEYZ)* 2020; 24(1):21-30.
10. Asgarlou Z, Tehrani S, Asghari E, Arzanlou M, Naghavi-Behzad M, Piri R, et al. Cervical cancer prevention knowledge and attitudes among female university students and hospital staff in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 2016; 17(11):4921.
11. Mobini Kesheh M, Kafashi A, Bagheri G, Shahkarami MK, Mohamadi M, Nadji SA. Identification of human papillomavirus type 16 among thinprep samples from 11 provinces of Iran. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(72):22-8.
12. Didarloo A, Khalkhali HR, Ghorbani B. Relationship between health belief model and human papillomavirus vaccine intent among female students of Urmia university of medical sciences. *Nursing And Midwifery Journal* 2020; 17(11):897-906.
13. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews* 2003;16(1):1-7.
14. Peluso M, Munnia A, Risso GG, Catarzi S, Piro S, Ceppi M, Giese RW, Brancato B. Breast fine-needle aspiration malondialdehyde deoxyguanosine adduct in breast cancer. *Free radical research* 2011; 45(4):477-82.
15. Nabatchian F, Ashteeani M, Noroozi A. The Effect of Combined Vitamin Supplements Compared with Single Vitamins D3, A, E in Reducing Oxidative Stress in Female Mice with Breast Cancer. *Payavard-Salamat* 2016; 10(2):119-32.
16. Bochen F, Balensiefer B, Körner S, Bittenbring JT, Neumann F, Koch A, et al. Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients—prevalence, prognostic value and impact on immune function. *Oncoimmunology* 2018; 7(9):e1476817.
17. Ness RA, Miller DD, Wei LI. The role of vitamin D in cancer prevention. *Chinese journal of natural medicines* 2015; 13(7):481-97.
18. Goodarzi A, Farshidzadeh M, Roohaninasab M, Atefi N, Behrangi E. Assessment of serum vitamin D level in patients with cutaneous warts: a case-control study. *Iranian Journal of Dermatology* 2020; 23(2):64-71.
19. Shim J, Perez A, Symanski E, Nyitray AG. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and human papillomavirus cervicovaginal infection in women in the United States. *The Journal of infectious diseases* 2016; 213(12):1886-92.
20. Özgü E, Yılmaz N, Başer E, Güngör T, Erkaya S, İbrahim Yakut H. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions?. *Journal of experimental therapeutics & oncology* 2016; 11(3).
21. Malakouti J, Mirghafourvand M, Gorbani M, Salehi Poormeher H, Poursad Shahrak S, Jafari Shabiri M. Incidence of Human Papilloma Virus (HPV) infection and its relevant factors among women referring to Alzahra Therapeutic-Educational Center of Tabriz, September 2013 to March 2014. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 18(185):16-22.
22. Troja C, Hoofnagle AN, Szpiro A, Stern JE, Lin J, Winer RL. Serum concentrations of emerging vitamin D biomarkers and detection of prevalent high-risk HPV infection in mid-adult women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2020; 29(7):1468-74.
23. Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K, Suzuki T, Kawase T, et al. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *European journal of clinical nutrition* 2010; 64(4):400-9.

24. Kumar S, Biswas M, Jose T. HPV vaccine: Current status and future directions. *medical journal armed forces india* 2015; 71(2):171-7.
25. Vahedpoor Z, Jamilian M, Bahmani F, Aghadavod E, Karamali M, Kashanian M, et al. Effects of long-term vitamin D supplementation on regression and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hormones and Cancer* 2017; 8(1):58-67.
26. Schulte-Uebbing C, Schlett S, Craiut ID, Antal L, Olah H. Chronical cervical infections and dysplasia (CIN I, CIN II): Vaginal vitamin D (high dose) treatment: A new effective method?. *Dermato-endocrinology* 2014; 6(1):e983684.
27. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-3.
28. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PloS one* 2011; 6(10):e25333.
29. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *The journal of immunology* 2007; 179(4):2060-3.
30. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *International Journal of Infectious Diseases* 2013; 17(12):e1121-4.
31. Frew L, Makieva S, McKinlay AT, McHugh BJ, Doust A, Norman JE, et al. Human cathelicidin production by the cervix. *PloS one* 2014; 9(8):e103434.
32. Horne AW, Stock SJ, King AE. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. *Reproduction* 2008; 135(6):739-49.
33. Iwasaki A. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2010; 10(10):699-711.
34. Buck CB, Day PM, Thompson CD, Lubkowski J, Lu W, Lowy DR, et al. Human  $\alpha$ -defensins block papillomavirus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006; 103(5):1516-21.
35. Stanley MA. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian Journal of Medical Research* 2009; 130(3):266-76.
36. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R, Adams JS. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal  $1\alpha$ -hydroxylase. *Molecular and cellular endocrinology* 2004; 215(1-2):31-8.
37. Herfs M, Hubert P, Moutschen M, Delvenne P. Mucosal junctions: open doors to HPV and HIV infections?. *Trends in microbiology* 2011; 19(3):114-20.
38. Díaz L, Díaz-Muñoz M, García-Gaytán AC, Méndez I. Mechanistic effects of calcitriol in cancer biology. *Nutrients* 2015; 7(6):5020-50.
39. Campbell MJ, Gombart AF, Kwok SH, Park S, Koeffler HP. The anti-proliferative effects of  $1\alpha, 25$  (OH)  $2D_3$  on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression. *Oncogene* 2000; 19(44):5091-7.
40. Kizildag S, Ates H, Kizildag S. Treatment of K562 cells with  $1, 25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$  induces distinct alterations in the expression of apoptosis-related genes BCL2, BAX, BCLXL, and p21. *Annals of hematology* 2010; 89(1):1-7.
41. Pruitt SL, Shim MJ, Mullen PD, Vernon SW, Amick III BC. Association of area socioeconomic status and breast, cervical, and colorectal cancer screening: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2009; 18(10):2579-99.
42. Singh GK, Azuine RE, Siahpush M. Global inequalities in cervical cancer incidence and mortality are linked to deprivation, low socioeconomic status, and human development. *International Journal of MCH and AIDS* 2012; 1(1):17-30.
43. Peterson LA, Urban AM, Hecht SS. Carcinogenic effects of cigarette smoke on the respiratory tract. *Comprehensive Toxicology* 2010; 8:351-77.