

Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in a Population of Iranian Men

Maryam Shahi¹,
Seyyed Ali Akbar Shamsian^{2,3},
Mohammad Ghodsi⁴,
Azam Shafaei⁵

¹ PhD in Molecular Medicine, Blood Borne Infections Research Center, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Razavi Khorasan Branch, Mashhad, Iran

² Professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Iranian Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Mashhad Branch, Iran

⁴ PhD in Cell and Developmental Biology, Blood Borne Infections Research Center, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Razavi Khorasan Branch, Mashhad, Iran

⁵ MSc in Clinical Biochemistry, Blood Borne Infections Research Center, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Razavi Khorasan Branch, Mashhad, Iran

(Received April 27, 2022 ; Accepted August 2, 2022)

Abstract

Background and purpose: Human papillomavirus (HPV) often infects humans through sexual contact. Men are carriers of the HPV virus and inadvertently transmit the virus to their sexual partners while being asymptomatic. In many countries strategies are focused on controlling the virus in women and the role of men is ignored. The aim of this study was to determine the prevalence of HPV infection and its common genotypes in men in order to facilitate designing and implementing national prevention programs.

Materials and methods: In this cross-sectional study, PCR and hybridization methods were used to determine 37 different HPV genotypes. The participants included 188 men attending Central Laboratory of Academic Center for Education, Culture, and Research, Mashhad Branch between autumn 2020 and winter 2021.

Results: In this study, 56.9% of the total population were infected with at least one of the HPV genotypes. Overall, 26 different HPV high-risk and low-risk genotypes were identified. The most common low-risk genotypes were HPV6 (50.5%), 11 (15%), 42 and 91 (11.2%). The most common high-risk genotype was HPV66 (9.3%).

Conclusion: Men play an important role in transmitting the virus and are considered as the reservoir of HPV infection. The prevalence of HPV was high in current population, therefore, HPV screening in men can be very helpful in preventing the spread of infection.

Keywords: human papillomavirus, prevalence, genotype

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (212): 147-154 (Persian).

Corresponding Author: Azam Shafaei - Blood Borne Infections Research Center, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Razavi Khorasan Branch, Mashhad, Iran. (E-mail: Azam.shafaei@gmail.com)

بررسی شیوع ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) و انواع ژنوتایپ های آن در مردان ایرانی

مریم شاهی¹
سید علی اکبر شمسیان^{2,3}
محمد قدسی⁴
اعظم شفائی⁵

چکیده

سابقه و هدف: ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، غالباً از طریق رابطه جنسی انسان را آلوده می‌کند. مردان ناقل ویروس HPV هستند و ویروس را ناخواسته به شریک جنسی خود منتقل می‌کنند در حالی که خود اکثراً بدون علامت هستند. استراتژی بسیاری از کشورها، بر کنترل ویروس در زنان متمرکز است و نقش مردان نادیده گرفته شده است. هدف از طراحی این مطالعه، آگاهی از میزان شیوع عفونت HPV و ژنوتایپ‌های شایع آن در مردان به منظور تسهیل طراحی و اجرای برنامه‌های ملی پیشگیری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی از روش PCR و هیبریداسیون جهت تعیین 37 ژنوتایپ مختلف HPV استفاده شد. افراد مورد مطالعه 188 مرد بودند که در فاصله پاییز 1399 تا زمستان 1400 به آزمایشگاه مرکزی جهاد دانشگاهی مشهد مراجعه کرده بودند.

یافته‌ها: 56/9 درصد از کل جمعیت مورد مطالعه، حداقل به یکی از ژنوتایپ‌های HPV آلوده بودند. در کل 26 ژنوتایپ مختلف HPV اعم از پرخطر و کم خطر شناسایی شد. متداول‌ترین ژنوتایپ‌ها در این پژوهش، به ترتیب ژنوتایپ 6 (50/5 درصد)، 11 (15 درصد)، 42 و 91 (11/2 درصد) همگی از گروه کم‌خطر بودند. شایع‌ترین ژنوتایپ گروه پرخطر، ژنوتایپ 66 (9/3 درصد) بود.

استنتاج: آقایان نقش مهمی در انتقال ویروس ایفا می‌کنند و به عنوان مخزن عفونت محسوب می‌شوند. با توجه به شیوع بالای HPV در جمعیت مورد مطالعه، غربالگری عفونت HPV در مردان جهت پیشگیری از انتشار عفونت می‌تواند بسیار کمک‌کننده باشد.

واژه‌های کلیدی: ویروس پاپیلومای انسانی، شیوع، ژنوتایپ

مقدمه

ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، ویروسی کوچک با DNA دو رشته‌ای است که غالباً از طریق رابطه جنسی انسان را آلوده می‌کند (1). انواع مختلف ویروس پاپیلوما براساس ساختار ژنومیک و هم‌چنین گرایش به بافت

مؤلف مسئول: اعظم شفائی - مشهد: سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مرکز تحقیقات عفونت‌های منتقله از خون E-mail: Azam.shafaei@gmail.com

1. دکترای تخصصی پزشکی مولکولی (Ph.D)، مرکز تحقیقات عفونت‌های منتقله از خون، جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد، ایران

2. استاد، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

3. سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد، ایران

4. دکترای تخصصی زیست شناسی - سلولی تکوینی، مرکز تحقیقات عفونت‌های منتقله از خون، سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد، ایران.

5. کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات عفونت‌های منتقله از خون، سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: 1401/2/7 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/2/26 تاریخ تصویب: 1401/5/11

شیوع بالای HPV در مردان، نقش آن‌ها در این عفونت نادیده گرفته شده است (11-13). آگاهی از میزان شیوع عفونت HPV و ژنوتایپ‌های شایع آن در مردان، طراحی و اجرای برنامه‌های ملی پیشگیری و درمان ناباروری و سرطان در زنان و مردان را تسهیل خواهد کرد.

هدف از این مطالعه، بررسی شیوع ویروس پاپیلومای انسانی و ژنوتایپ‌های شایع آن و ارتباط شیوع HPV با سن با روش هیبریداسیون در مردان مراجعه‌کننده به آزمایشگاه مرکزی جهاد دانشگاهی مشهد در فاصله زمانی پاییز 1399 تا زمستان 1400 بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی بر روی مردان مراجعه‌کننده به آزمایشگاه مرکزی جهاد دانشگاهی مشهد انجام شده است که در فاصله پاییز 1399 تا زمستان 1400 جهت انجام تست HPV به آزمایشگاه مرکزی جهاد دانشگاهی مشهد مراجعه کردند. روش نمونه‌گیری، غیر احتمالی آسان بود. تعداد افراد مورد مطالعه، بر اساس مقاله‌ای که در سال 2021 توسط سهرابی و همکاران در تهران انجام شده است (14)، با اطمینان 95 درصد و دقت یک دهم شیوع، حجم نمونه 109 نفر محاسبه شد. با توجه به در اختیار داشتن تعداد نمونه بالاتر به منظور افزایش شانس بررسی تعداد نمونه‌ی بیش‌تر و حذف سوگرایی در انجام مطالعه، تمامی افراد واجد شرایط نمونه‌گیری HPV (عدم شستشو در روز نمونه‌گیری و نداشتن تماس جنسی تا دو روز قبل از آزمایش) که 188 نفر بودند، وارد مطالعه شدند.

این مطالعه با تایید کمیته اخلاق (کد اخلاق: IR.ACECR.GDM.REC.1400.083) در پژوهش‌های زیست پزشکی انجام شده است. حداقل سن افراد مورد مطالعه 17 سال و حداکثر سن 66 سال بود. از نمونه DNA (LBC (Liquid base cytology) برای استخراج DNA جهت انجام تست HPV هیبریداسیون استفاده شد. استخراج DNA با کیت Dyna Bio از کمپانی تکاپوزیست

اپیتلیال انسان، طبقه‌بندی می‌شوند. تاکنون بیش از 200 ژنوتایپ مختلف برای این ویروس شناسایی شده است (2). برخی از ژنوتایپ‌های ویروس پاپیلوما از قبیل ژنوتایپ 16 و 18 می‌توانند باعث بروز سرطان شوند که به آن‌ها انواع پرخطر گفته می‌شود، در حالی که برخی دیگر از ژنوتایپ‌ها عموماً باعث ایجاد علایم خفیف همچون زگیل‌های تناسلی می‌شوند که به آن‌ها انواع کم‌خطر گفته می‌شود مانند ژنوتایپ 6 و 11 (3،4). ویروس HPV در اکثر موارد علامت یا بیماری خاصی ایجاد نمی‌کند و پس از 1-2 سال، خود به خود از بدن انسان پاک می‌شود. در تعداد کمی از موارد، عفونت پایدار شده و به سمت جراحات پرتوپلاستیک و در نهایت سرطان دهانه رحم پیشروی می‌کند (2). تاکنون در بیش‌تر کشورها، مطالعات مربوط به ویروس HPV بر جمعیت زنان، متمرکز بوده است (5). نویسندگان این مقاله نیز در سال 98 مطالعه‌ای بر روی جمعیت زنان مراجعه‌کننده به آزمایشگاه جهاد دانشگاهی با هدف بررسی شیوع آلودگی با ویروس HPV و همچنین بررسی ارتباط ژنوتایپ‌های مختلف با نتایج تست پاپ اسمیر انجام دادند که شیوع عفونت HPV در زنان 26/5 درصد گزارش شد (6). شیوع، ژنوتایپ‌های شایع، ریسک فاکتورها و عوارض ناشی از ویروس HPV در مردان، به اندازه زنان مورد بررسی قرار نگرفته است (7). در برخی مطالعات بیان شده است که ابتلا به ویروس HPV، پارامترهای اسپرم از قبیل عملکرد آکروزوم را کاهش داده و از این رو منجر به ناباروری مردان می‌شود (8،9). در برخی مطالعات از مردان به عنوان ناقل ویروس HPV یاد شده است، زیرا مردان مبتلا، ویروس را ناخواسته به شریک جنسی خود منتقل می‌کنند، در حالی که اکثراً بدون علامت هستند (10). با وجود این که ویروس HPV هر دو جنس زن و مرد را آلوده می‌کند، در بسیاری از کشورها حتی کشورهای توسعه یافته که برنامه واکسیناسیون زنان علیه ویروس HPV در حال انجام است، واکسیناسیون مردان با چالش‌های بسیار زیادی همراه بوده است و علی‌رغم

پروب های ژنوتایپ های مختلف بر روی آن ها گذاشته شده، برای انجام هیبریداسیون برده شد، و مراحل دناچوراسیون، هیبریداسیون، شستشو و کنژوگه با استرپتاویدین پروکسیداز و اضافه کردن سوبسترای پروکسیداز (TMB) روی استرپ صورت گرفت، در نهایت ژنوتایپ های شناسایی شده به صورت یک نوار آبی رنگ روی استرپ ها نمایان می شوند (تصویر شماره 1). در این کیت جهت کنترل مرحله PCR از ژن های GADPH و β -globine استفاده شده است که در صورت انجام درست PCR، باید به صورت باند در قسمت بالای استرپ مشاهده شود، همچنین جهت کنترل مرحله هیبریداسیون باند دیگری در بالای هر استرپ وجود دارد.

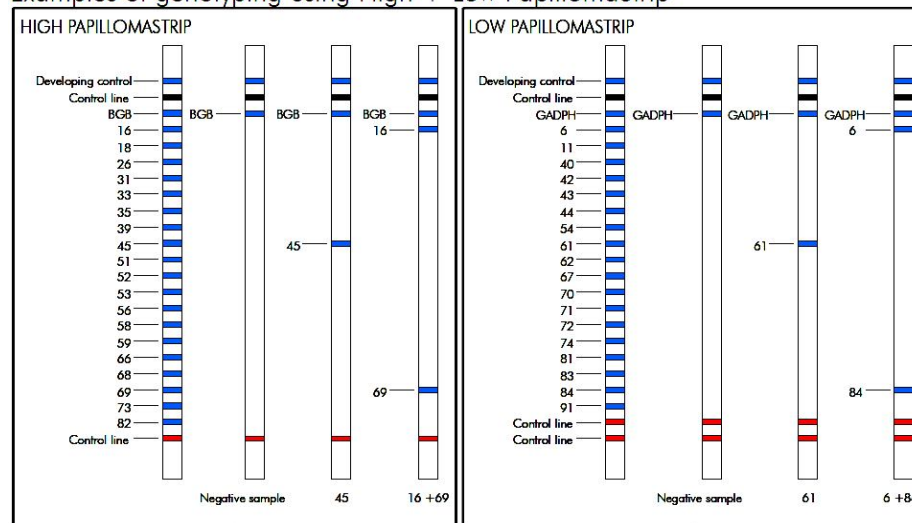
نتایج به دست آمده با نرم افزار SPSS 16 از نظر آماری بررسی شد. جهت بررسی نتایج مطالعه از آزمون رگرسیون لجستیک استفاده شد. مقدار P value کم تر از 0/05 از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد

یافته ها و بحث

در مطالعه حاضر، جمعیت مورد مطالعه (188 مرد)، با رنج سنی 17-66 سال از لحاظ ابتلا به 37 ژنوتایپ

به روش ستونی و طبق پروتکل کیت انجام شد. به این صورت که: نمونه بیمار به همراه پروتیناز و بافر لیزکننده آماده داخل کیت به مدت ده دقیقه در 56 درجه سانتی گراد قرار گرفت و سپس بعد از مخلوط شدن با اتانول مطلق روی ستون برده شد و بعد از دوبار شستشو با محلول های شستشوی داخل کیت، بافر رهاسازی جهت استخراج DNA اضافه شد و DNA تخلیص شده به دست آمد. نمونه DNA استخراج شده تا زمان انجام تست در فریزر منفی 20 درجه سانتی گراد نگهداری شد. جهت تعیین ژنوتایپ ویروس از کیت Opegen کمپانی Operon اسپانیا استفاده شد. روش کیت هیبریداسیون با توانایی شناسایی 37 ژنوتایپ HPV بود. این ژنوتایپ ها عبارت اند از: 19 ژنوتایپ با خطر متوسط یا بالا (16)، 18، 26، 31، 33، 35، 39، 45، 51، 52، 53، 56، 58، 59، 66، 68، 69 و 73 و 82 و 18 ژنوتایپ کم خطر (6)، 11، 40، 42، 43، 44، 54، 61، 67، 70، 71، 72، 74، 81، 83، 91/84. جهت انجام روش هیبریداسیون ابتدا DNA استخراج شده در دو میکروتیوب مجزا با پرایمر ژنوتایپ های کم خطر و پرایمر ژنوتایپ های پرخطر PCR شد. سپس محصول های PCR به صورت جداگانه روی استرپ های مخصوص ژنوتایپ کم خطر و پرخطر که

Examples of genotyping using High + Low PapillomaStrip



تصویر شماره 1: نمونه های ژنوتایپینگ با استرپ های کم خطر و پرخطر ویروس پاپیلوما ی انسانی (HPV)

مختلف HPV با روش PCR و هیبریداسیون بررسی شدند. 107 نفر از کل جمعیت مورد مطالعه 56/9 درصد حداقل به یکی از ژنوتایپ‌های HPV آلوده بودند و در کل 26 ژنوتایپ مختلف HPV اعم از پرخطر و کم خطر شناسایی شد. میانگین سنی مردان HPV مثبت $31/92 \pm 8/16$ سال و میانگین سنی مردان HPV منفی $32/49 \pm 9/36$ سال بود، بین سن و ابتلا به عفونت HPV با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک، تفاوت معنی داری یافت نشد ($P=0/05$). میانگین سنی در کل جمعیت مورد مطالعه $32/17 \pm 8/68$ سال بود. در نمودار شماره 1، شیوع ژنوتایپ‌های مختلف شناسایی شده در مطالعه حاضر که فراوانی بزرگ‌تر یا مساوی پنج (≥ 5) داشتند، در عفونت‌های تک ژنوتایپی و چند ژنوتایپی HPV نشان داده شده است. همان‌طور که در نمودار مشاهده می‌شود، شایع‌ترین عفونت تک ژنوتایپ، ژنوتایپ 6 از گروه کم خطر می‌باشد. ابتلا به انواع عفونت‌های ویروس پاپیلوما‌ی انسانی در (جدول شماره 1) نشان داده شده است. در مطالعه‌ای که در سال 2015 در تهران انجام شد، مشابه مطالعه ما، شیوع عفونت چند ژنوتایپی کم خطر نسبت به عفونت چند ژنوتایپی پرخطر بیش تر بود (4).

جدول شماره 1: توزیع فراوانی انواع عفونت‌های ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) در مردان مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی جهاد دانشگاهی مشهد از پاییز 1399 تا زمستان 1400

انواع عفونت‌های HPV		تعداد (درصد)
ابتلا به انواع عفونت‌های ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV)		
منفی HPV		
تک ژنوتایپ کم خطر	81 (43/1)	
تک ژنوتایپ پرخطر	52 (27/7)	
بیشتر از یک ژنوتایپ کم خطر	11 (5/9)	
بیشتر از یک ژنوتایپ پرخطر	7 (3/7)	
ژنوتایپ پرخطر و ژنوتایپ کم خطر	2 (1/1)	
کل بیماران	35 (18/6)	
	188 (100)	

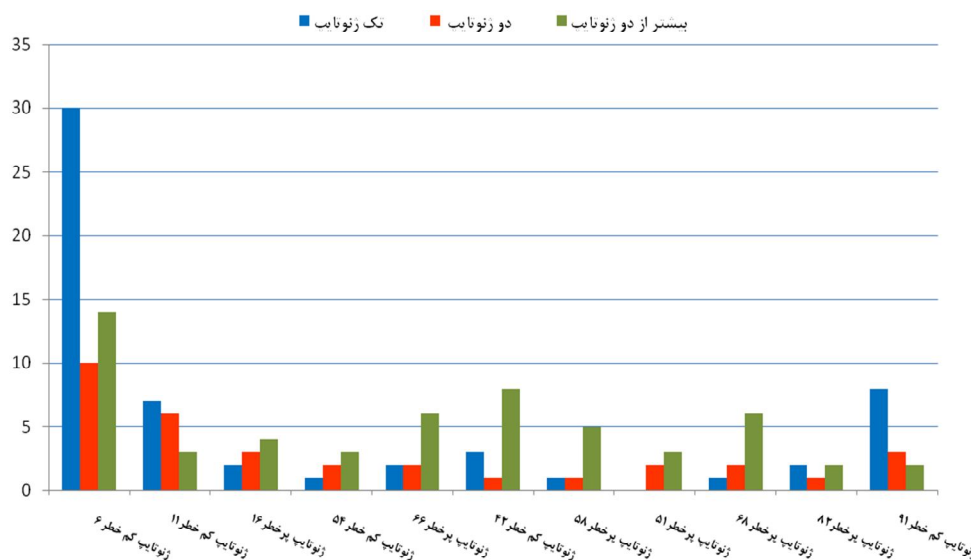
متداول‌ترین ژنوتایپ‌ها در پژوهش حاضر به ترتیب، ژنوتایپ 6 با شیوع 50/5 درصد (54/107)، ژنوتایپ 11 با شیوع 15 درصد، ژنوتایپ‌های 42 و 91 با شیوع 11/2 درصد همگی از گروه کم خطر بودند. شایع‌ترین ژنوتایپ گروه پرخطر، ژنوتایپ 66 با شیوع 9/3

درصد در رتبه چهارم متداول‌ترین ژنوتایپ‌ها قرار دارد. پس از آن ژنوتایپ‌های 16 و 68 از گروه پرخطر با شیوع 8/4 درصد مشاهده شدند که این نشان می‌دهد ژنوتایپ‌های کم خطر در مردان شایع‌تر از ژنوتایپ‌های پرخطر می‌باشند.

در مطالعه‌ای که نویسندگان این مقاله بر روی جمعیت زنان مراجعه کننده انجام دادند، شیوع HPV در زنان 26/5 درصد گزارش شد که در مقایسه با جمعیت مورد مطالعه در پژوهش حاضر (آقایان) شیوع کم‌تری را نشان می‌داد و در زنان نیز مشابه مردان ژنوتایپ 6، شایع‌ترین ژنوتایپ بود ولی بر خلاف آقایان دومین ژنوتایپ شایع، ژنوتایپ 16 از دسته پرخطر بود (6).

در مطالعه‌ای که در سال 2015 در تهران بر روی 483 مرد مراجعه کننده به کلینیک عفونت‌های منتقله جنسی انجام شد، 55/7 درصد به HPV مبتلا بودند و مشابه مطالعه ما شیوع بالایی را نشان می‌داد (4). در مطالعه دیگری که در سال 2020 در تهران فقط ژنوتایپ‌های پرخطر HPV را در مردان مراجعه کننده بررسی کرده بود، 20 درصد از جمعیت مورد مطالعه به ژنوتایپ‌های پرخطر مبتلا بودند (15). در مطالعه‌ای که در چین در سال 2020 انجام شد، شیوع HPV در 1044 مرد پرخطر، 54/31 درصد گزارش شد که مشابه مطالعه ما شیوع نسبتاً بالایی را نشان می‌داد (16).

در مطالعه‌ای که در چین در سال 2020 بر روی 1044 مرد انجام شد نیز ژنوتایپ 6، شایع‌ترین عفونت تک ژنوتایپ بود (16). در مطالعه‌ای که در کرمان در سال 2013 بر روی 410 بیمار انجام شد، مشابه مطالعه ما، شایع‌ترین ژنوتایپ‌ها در آقایان ژنوتایپ‌های 6 و 11 بود (17). در مطالعه‌ای که در سال 2015 در تهران بر روی 483 مرد انجام شد، نیز مشابه مطالعه ما ژنوتایپ 6 شایع‌ترین بود و پس از آن ژنوتایپ 11 و 16 شایع‌ترین بود (4). در مطالعاتی که در کشور چین بر روی مردان انجام شده است مشابه کشور ما شایع‌ترین ژنوتایپ کم خطر، ژنوتایپ 6 بوده است و شایع‌ترین ژنوتایپ‌های پرخطر،



نمودار شماره 1: توزیع فراوانی ژنوتایپ های مختلف ویروس پاپیلوما ی انسانی (HPV) در عفونت های تک ژنوتایپی و چند ژنوتایپی مردان مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی جهاد دانشگاهی مشهد از پاییز 1399 تا زمستان 1400

محسوب می شود و نبودن اطلاعات کافی و وجود ریسک فاکتورهای مختلف تاثیر به سزایی در انتشار عفونت دارد (22).

از محدودیت های این مطالعه می توان به عدم دسترسی به اطلاعات دموگرافیک و ریسک فاکتورهای مختلف در جمعیت مورد مطالعه اشاره کرد. از آنجایی که آقایان نقش مهمی در انتقال ویروس ایفا می کنند و به عنوان مخزن عفونت محسوب می شوند و همین طور در خانم ها سلول های دهانه رحم بسیار مستعد ابتلا به عفونت HPV هستند، بنابراین نتیجه گیری می شود غربالگری عفونت HPV در مردان جهت پیشگیری از انتشار عفونت و پیشگیری از سرطان هم در مردان و هم زنان می تواند بسیار کمک کننده باشد (23-25).

سپاسگزاری

بدین وسیله از همکاری مسئولین محترم سازمان جهاد دانشگاهی خراسان رضوی که ما را در انجام این طرح یاری رساندند، صمیمانه تشکر می شود.

ژنوتایپ های 16 و 52 گزارش شده است (16، 18). در مطالعاتی که در کشورهای برزیل و اکوادور انجام شده است نیز ژنوتایپ 6، شایع ترین ژنوتایپ در مردان گزارش شده است (19، 20). در مطالعه ای که در سال 2016 در کروواسی بر روی 1342 مرد انجام شد بر خلاف مطالعه ما، ژنوتایپ های پرخطر (72/44) درصد نسبت به ژنوتایپ های کم خطر (86/28) درصد شیوع بالاتری را نشان دادند (21). در مطالعه حاضر، بالاترین میزان ابتلا به HPV در رده سنی 37-46 (3/63 درصد) و کم ترین میزان ابتلا در رده سنی 57-66 (3/33 درصد) مشاهده شد. در مطالعه ای که در سال 2020 در تهران انجام شد، بالاترین میزان شیوع در رده سنی 30-40 سال مشاهده شد (4) اما در مطالعه ای که در سال 2020 در چین انجام شده است بر خلاف مطالعه ما بالاترین درصد ابتلا به HPV در بالاترین رده سنی (≥ 61) مشاهده شد (16). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شیوع HPV در جمعیت مورد مطالعه بالاست. عفونت HPV در جمعیت مردان جوان کشور یک مشکل بهداشت عمومی

References

1. Brianti P, De Flammis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol* 2017; 40(2): 80-85.
2. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 47: 2-13.
3. Fischer S, Bettstetter M, Becher A, Lessel M, Bank C, Krams M, et al. Shift in prevalence of HPV types in cervical cytology specimens in the era of HPV vaccination. *Oncol lett* 2016; 12(1): 601-610.
4. Salehi-Vaziri M, Sadeghi F, Bokharaei-Salim F, Younesi S, Alinaghi S, Monavari SH, et al. The prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in the genital tract of males in Iran. *Jundishapur J microbiol* 2015; 8(12): e21912.
5. Daley EM, Vamos CA, Thompson EL, Zimet GD, Rosberger Z, Merrell L, et al. The feminization of HPV: How science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation. *Papillomavirus Res* 2017; 3: 142-148.
6. Shahi M, Shamsian SAA, Ghodsi M, Shafaei A. Prevalence of Different Human Papillomavirus Genotypes and Their Relationship with Pap Smear Test Results in Mashhad, Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2021; 31(200): 149-155 (Persian).
7. Dutkiewicz SA, Rezner A, Rezner W, Chalasinski J. Genital Human Papillomavirus (HPV) Infections in Men as a Factor for the Development of Cervical Cancer. *Human Papillomavirus-Research in a Global Perspective: IntechOpen*; 2016.
8. Moghimi M, Zabihi-Mahmoodabadi S, Kheirkhah-Vakilabad A, Kargar Z. Significant correlation between high-risk HPV DNA in semen and impairment of sperm quality in infertile men. *Int J Fertil Steril* 2019; 12(4): 306-309.
9. Jeršovienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human papillomavirus and infertility. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(7): 377.
10. Rodríguez-Álvarez MI, Gómez-Urquiza JL, Ahmed H-E, Albendín-García L, Gómez-Salgado J. Prevalence and risk factors of human papillomavirus in male patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public health* 2018; 15(10): 2210.
11. Fuller KM, Hinyard L. Factors associated with HPV vaccination in young males. *J Community Health* 2017; 42(6): 1127-1132.
12. Spînu AD, Anghel RF, Marcu DR, Iorga DL, Cherciu A, Mischianu DLD. HPV vaccine for men: Where to? *Exp Ther Med* 2021; 22(5): 1266.
13. Grandahl M, Nevéus T. Barriers towards HPV vaccinations for boys and young men: a narrative review. *Viruses* 2021; 13(8): 1644.
14. esting in Iranian men: An epidemiological update. *J Family Med Prim Care* 2021; 10(11): 4314-4315.
15. Davarmanesh M, Jazayeri SM, Dezfulian M, Gharavi MJ. High risk genotype distribution of human papillomavirus (HPV) according to age groups in Iranian asymptomatic men. *Infect Agent Cancer* 2020; 15(1): 29.
16. Yin W-G, Yang M, Peng L, Liu Y-M, Cheng B, Xuan S-X, et al. Male papillomavirus infection and genotyping in the Qingyuan area. *Virol J* 2020; 17(1): 155.
17. Afshar RM, Mollaie HR, Fazlalipour M, Arabzadeh SA. Prevalence and type distribution of human papillomavirus infection using the

- INNo-Lipa assay, Kerman, Southeast Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14(9): 5287-5291.
18. Xu Y, Zhang Y, Fan X, Zhang G, Dian Z, Sun Y. Prevalence and Genotypes of Human Papillomavirus among Men in Yunnan Province, China. Jap J Infect Dis 2021; 74(4): 280-284.
 19. Freire MP, Pires D, Forjaz R, Sato S, Cotrim I, Stiepcich M, et al. Genital prevalence of HPV types and co-infection in men. Int Braz J Urol 2014; 40(1): 67-71.
 20. Muentes GDG, García MAM, Galárraga RIB, Ollague K, Wachter CV, Cabezas JCR. Frequency and distribution of HPV genotypes in 800 genital samples of Ecuadorian men and women from the city of Guayaquil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2019; 61: e41.
 21. Profozić Z, Meštrović T, Savić I, Profozić V. Prevalence of HPV Infection in Croatian Men during a 12-year Period: a Comparative Study of External Genital and Urethral Swabs. Cent Eur J public Health 2016; 24(4): 321-325.
 22. Motazedian N, Sayadi M, Beheshti S. Genital Warts Among Men Attending a Dermatology Clinic: Risk Factors and Knowledge. International Journal of High Risk Behaviors and Addiction 2020; 9(3): In Press.
 23. Georgousakis M, Jayasinghe S, Brotherton J, Gilroy N, Chiu C, Macartney K. Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. Lancet Infect Dis 2012; 12(8): 627-634.
 24. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health 2020; 8(2): e180-e190.
 25. Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, Boga JA, Villa L, Pérez-Castro S, et al. Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. PloS ONE 2013; 8(1): e54375.