



HPV Pozitif ve HPV Negatif Kadınlarda *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* Koinfeksiyonlarının Araştırılması

The Investigation of *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* Coinfections in HPV Positive and HPV Negative Women

Mehmet ÇİMENTEPE¹, Fesem BAŞARI², Serap ÖZEN¹, Melda Meral ÖCAL¹, Gökhan ÖZTÜRK¹, Mehmet Ali VARDAR³, Fügen YARKIN¹, Fatih KÖKSAL¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

² Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Makale atfı: Çimentepe M, Başarı F, Özen S, Öcal MM, Öztürk G, Vardar MA, Yarkin F, Köksal F. HPV pozitif ve HPV negatif kadınlarda *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* koinfeksiyonlarının araştırılması. FLORA 2019;24(3):190-8.

* Bu çalışma 2. Uluslararası Akdeniz Bilim ve Mühendislik Kongresi (2nd International Mediterranean Science and Engineering Congress; IMSEC 2017)'nde sözlü sunum olarak bildirilmiştir.

ÖZ

Giriş: Human papillomavirüs (HPV) servikal kanserin primer sebebidir. HPV ile birlikte *Chlamydia trachomatis* servikal intraepitelyal neoplazi gelişimi için potansiyel bir kofaktör olarak rol oynamaktadır. Ürogenital bölgede kommensal olarak bulunan *Ureaplasma urealyticum*'un ise ürogenital infeksiyonlara katkıda bulunduğu kabul edilmiştir. Bu çalışmanın amacı HPV pozitif ve HPV negatif kadınlarda *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyonlarının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Servikal sürüntü örnekleri 20-65 yaş arasındaki 300 kadından toplandı. HPV genotipleme için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) (Anatolia Geneworks, Turkey) testi kullanıldı. HPV pozitif (n= 200) ve HPV negatif (n= 100) kadınlarda *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* infeksiyonları in-house PCR testi ile tespit edildi.

Bulgular: HPV pozitif 200 kadında en baskın HPV genotipi HPV 16 (%53) olup, bunu HPV 18 (%30), HPV 68 (%10.5), HPV 56 (%10), HPV 45 (%9), HPV 52 (%6), HPV 39 (%5), HPV 51 (%5), HPV 66 (%3.5), HPV 35 (%2.5), HPV 58 (%2.5) ve HPV 33 (%1.5) izlemiştir. *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* HPV pozitif kadınlarda sırasıyla %11 (n= 22) ve %30.5 (n= 61) oranında, HPV negatif kadınlarda ise sırasıyla %8 (n= 8) ve %23 (n= 23) oranında bulunmuştur. *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyonu HPV pozitif kadınlarda %1.5 (3/200) oranındayken, HPV negatif kadınlarda %4 (4/100) oranında görülmüştür.

Sonuç: *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyonunun yüksek risk HPV pozitif kadınlarda oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Servikal kanser patogenezinde koinfeksiyonların rolünün anlaşılması için bu konuda kontrol grubunu da içeren daha ileri araştırmalar yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: *Chlamydia trachomatis*; *Ureaplasma urealyticum*; Human papillomavirüs (HPV); Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR)

Geliş Tarihi/Received: 27/09/2018 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 29/01/2019

©Telif Haklı 2019 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

ABSTRACT

The Investigation of *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* Coinfections in HPV Positive and HPV Negative Women

Mehmet ÇİMENTEPE¹, Fesem BAŞARI², Serap ÖZEN¹, Melda Meral ÖCAL¹, Gökhan ÖZTÜRK¹,
Mehmet Ali VARDAR³, Fügen YARKIN¹, Fatih KÖKSAL¹

¹Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

²Clinic of Medical Microbiology, Adana City Hospital, Adana, Turkey

³Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is the primary cause of cervical cancer. *Chlamydia trachomatis* together with HPV is a potential cofactor for the development of cervical intraepithelial neoplasia. *Ureaplasma urealyticum*, which is found commensally in the urogenital region, is considered to contribute to urogenital infections. The aim of this study was to investigate *C. trachomatis* and *U. urealyticum* coinfections in HPV positive and HPV negative women.

Materials and Methods: Cervical swab samples were collected from 300 females aged 20-65 years. Real-time PCR (Anatolia Geneworks, Turkey) test was used for HPV genotyping. *C. trachomatis* and *U. urealyticum* infections were detected by in-house PCR in HPV positive (n= 200) and HPV negative (n= 100) women.

Results: HPV 16 (53%) was the most dominant HPV genotype in 200 HPV positive women, followed by HPV 18 (30%), HPV 68 (10.5%), HPV 56 (10%), HPV 45 (9%), HPV 52 (6%), HPV 39 and HPV 51 (5%), HPV 66 (3.5%), HPV 35 and HPV 58 (2.5%), and HPV 33 (1.5%). *C. trachomatis* and *U. urealyticum* were detected to be 22 (11%) and 61 (30.5%), respectively in HPV positive women, while it was found to be 8 (8%) and 23 (23%), respectively in HPV negative women. *C. trachomatis* and *U. urealyticum* coinfection was found in 1.5% (3/200) of HPV positive women and 4% (4/100) of HPV negative women.

Conclusion: *C. trachomatis* and *U. urealyticum* coinfection was found at a relatively high rate in high-risk HPV positive female patients. In order to understand the role of coinfections in cervical cancer pathogenesis, further studies including a control group may be instructive.

Key Words: *Chlamydia trachomatis*; *Ureaplasma urealyticum*; Human papillomavirus (HPV); Real-time polymerase chain reaction (rt-PCR)

GİRİŞ

Human papillomavirüs (HPV) cinsel yolla bulaşan en yaygın patojenlerden biridir ve servikal kanser olgularının yaklaşık %100'ünde bulunur. HPV enfeksiyonlarının %70-90'ı gecicidir, genellikle klinik belirti görülmeden 6-12 ay içinde spontan olarak iyilesir. Olguların az bir oranında (< %10) ise persistant (kalıcı) HPV enfeksiyonu gelişir. HPV sadece epitel hücrelerini enfekte eder ve HPV genotipleri enfeksiyon yerine göre kütanöz ve mukozal HPV tipleri olmak üzere ikiye ayrılır. Genital yolu enfekte eden 40'tan fazla HPV genotipi tanımlanmıştır. Mukozal HPV tipleri servikal kanserle ilişkilerine göre HPV 6 ve 11, düşük riskli HPV tipleri (Low Risk; LR) olarak tanımlanırken daha geniş bir grup (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) yüksek riskli HPV tipleri (High Risk; HR) olarak

tanımlanmıştır. Servikal kanserli kadınlarda HPV prevalansının %90'ın üzerinde olduğu ve HPV 16 ve 18 tiplerinin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir^[1,2]. HR HPV epitel hücrelerinin çeşitli tiplerini enfekte edebilir, fakat uterusun serviksinde daha sık kansere sebep olur. Servikal kanser özellikle ektoserviksin skuamöz epitelyumu ve endoserviksin kolumnar epitelyumu arasındaki sınırdaki bulunan servikal transformasyon zonunda ortaya çıkar^[3,4].

HR HPV enfeksiyonunun servikal karsinogenezin başlaması için yeterli olamayacağı ve diğer kofaktörlerin de rol oynayabileceği vurgulanmıştır. Bu faktörler arasında erken cinsel aktivite başlangıcı (< 16 yaş), çoklu cinsel partnerler, sigara, gebelik, oral kontraseptifler, immünsüpresif, vitamin eksikliği, düşük sosyoekonomik durum ve bakteriyel vajinoz (BV), *Chlamydia trachomatis* ve

Trichomonas vaginalis, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) sayılabilir^[5].

C. trachomatis hem oküler hem de genital dokuları infekte edebilen zorunlu bir hücre içi bakteridir. *C. trachomatis* infeksiyonu epitel dokusuna zarar vererek ve pelvik inflamatuvar hastalığı (PİH) yol açarak kronik inflamasyona sebep olur. *C. trachomatis* zorunlu ve hücre içi patojen olmasından dolayı immün cevap gelişse bile konakta yaşamaya devam eder. Bu durum kronik hastalığın, doku hasarının, apoptoz direncinin oluşmasını etkiler. Ayrıca *C. trachomatis* infeksiyonunun asemptomatik olması, uzun süreli kalıcılığı, kronik iltihaplanma ve metaplazi indüklemeye yeteneği olması HR HPV infeksiyonunda potansiyel bir kofaktör olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. Çünkü *C. trachomatis* genital mukozaya zarar vererek HPV'nin kalıcılığı sağlayan viral klerensi etkiler ve onun onkojenitesini artırır. Böylece viral kalıcılığa ve kötü prognoza sahip lezyonların gelişme riskinin artmasına katkıda bulunur^[6,7]. HPV pozitif örneklerdeki *C. trachomatis* DNA prevalansının, HPV negatif örneklerle karşılaştırılması birçok çalışmada gösterilmiştir^[8,9]. *C. trachomatis* seropozitif hastaların *C. trachomatis* seronegatif hastalara göre skuamöz kanser gelişme riskinin iki kat daha fazla olduğu görülmüştür^[10]. *C. trachomatis* infeksiyonu varlığında servikal intraepitelyal neoplazi (SİN) bulunma yüzdesinin yüksek olduğu saptanmış ve invaziv kanser gelişiminde *C. trachomatis*'in G, I ve D serotiplerinin aktif rol aldığı belirtilmiştir^[11].

Ureaplasma urealyticum kadın genital bölgesinde yaygın olarak bulunur. Bu nedenle patojenik rolleri küçük bir popülasyonda araştırmak zor olabilir. *U. urealyticum*'un nongonokoksik üretrit, gebelik komplikasyonları ve doğum öncesi infeksiyonlar dahil olmak üzere bazı hastalıklarla ilişkili olduğu, sıklıkla normal floradan daha fazla olduğu görülmektedir. Anormal servikal sitolojili kadınlarda HPV, *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyonları birçok çalışmada bildirilmiştir. Ancak bu patojenlerin SİN'in doğal tarihinde spesifik rolüne ilişkin bilgiler kısıtlıdır^[12,13]. Bu sebepten dolayı bu çalışmada HPV pozitif ve negatif kadınlarda *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyonlarının araştırılması planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya 2015-2017 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar arasında, HPV DNA tarama testi sonrasında pozitif çıkan 200 örnek ile negatif çıkan 100 örnek dahil edildi. Servikal sürüntü örneği özel fırça ile alınıp fosfat tamponlu tuzlu su (Phosphate Buffered Saline; PBS) içerisine konuldu. Servikal hücre örnekleri 5000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Servikal sürüntü örneklerinde rt-PCR (Bosphore Yüksek Risk HPV Genotiplendirme Testi, Anatolia Geneworks, Turkey) testi kullanılarak HPV yüksek risk tipleri ve in-house PCR testi ile *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyon varlığı araştırıldı.

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındı.

Servikal sürüntü örneklerinden viral DNA eldesi için yapılan ekstraksiyon, Magnesia Viral Nucleic Acid Extraction Kit EP (Anatolia Geneworks, Turkey) ile Magnesia 16 (Anatolia Geneworks, Turkey) otomatize nükleik asit izolasyon cihazında yapıldı. DNA ekstraktları PCR işleminde kullanılmak üzere -20°C'ye kaldırıldı.

HPV Genotiplendirme Testi Bosphore HPV Genotyping High Risk Kit v1 (Anatolia Geneworks, Turkey) kullanılarak Montania 4896 rt-PCR cihazında (Anatolia Geneworks, Turkey) yapıldı. HPV rt-PCR test kiti içerisinde PCR Master Mix 1 (HPV 16, 18, 31), PCR Master Mix 2 (HPV 56, 58, 51), PCR Master Mix 3 (HPV 45, 35, 39), PCR Master Mix 4 (HPV 68, 39, 66) ve PCR Master Mix 5 (HPV 33, 52) olmak üzere bes adet mix bulunmaktadır. Çalışma kit protokolüne göre yapıldı.

HPV PCR amplifikasyonu ilk denatürasyonda 95°C'de 14:30 dakika ve ardından her siklus 95°C'de 30 saniye, 53°C'de 1:30 dakika ve 72°C'de 20 saniyede (Floresan veri alınan Fam, Hex, Texas Red ve Cy5 kanalları) 40 siklustan oluşan protokolde gerçekleştirildi ve son olarak 22°C'de 5 dakika inkübasyonda bekletildi.

C. trachomatis tespiti için kriptik plazmid üzerinde yer alan 241 bp'lik bölgeyi tanıyan KL1

(5' TCCGGAGCGAGTTACGAAGA 3') ve KL2 (5' AATCAATGCCCCGGGATTGGT 3') primerleri ve *U. urealyticum* tespiti için 247 bp'lik bölgeyi tanıyan UR1 (5'-GAGTGTAGTAGGGAGTTGGG-GAACTC-3') ve UR2 (5'-TCTTGCGAATGTAC-TACCCAGGCACA-3') primerleri kullanılarak PCR testi yapıldı. PCR reaksiyon karışımı 10X Taq Buffer'dan (KCl, Tris HCl pH= 8.3) 2.5 µL, 100 mM deoksiniükleotid trifosfat setinden (dNTP) 2 µL, 25 mM MgCl₂'den 1.5 µL, her bir primerden (50 pmol) 0.25 µL, distile su 13.3 µL ve 0.2 µL Taq DNA polimeraz (5U/µL) (Thermo Scientific) eklenerek hazırlandı. Her bir PCR mix tüplerine 5 µL DNA eklenerek thermal cycler cihazında (MJ Mini Personal Thermal Cycler, Bio Rad) amplifikasyon gerçekleştirildi. *C. trachomatis* için reaksiyon 95°C'de 5 dakika ve 40 siklus olmak üzere 95°C'de 30 saniye, 56°C'de 30 saniye ve 72°C'de 1 dakika son aşamada 72°C'de 1 dakika, *U. urealyticum* için reaksiyon 94°C'de 1 dakika ve 45 siklus olmak üzere 94°C'de 30 saniye, 58°C'de 30 saniye ve 72°C'de 1 dakika ve son aşamada 72°C'de 7 dakika olmak üzere ısı döngüsü programında çalıştırıldı. Amplifikasyon sonucu elde edilen DNA fragmanlarının analizi için agaroz jel elektroforezi kullanıldı. PCR ürünleri; 5 µL etidyum bromid çözeltisi içeren %1.8'lik agaroz jelde, 100 V elektrik akımının uygulandığı elektroforez işleminden sonra Visible&Ultraviolet Transilluminatör (Bio-İmaging Systems) jel görüntüleme sistemiyle değerlendirildi.

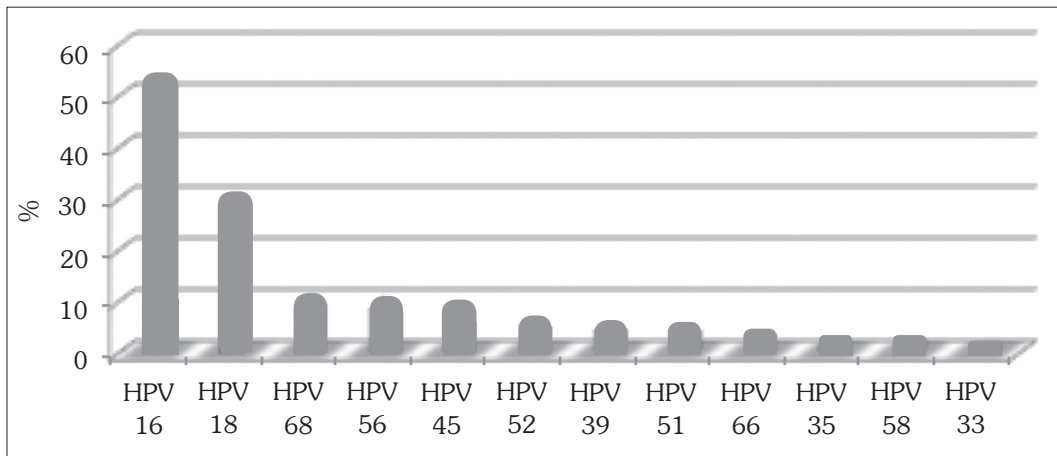
BULGULAR

Çalışmamızda, kadınlarda onkogenik HPV genotiplerinin dağılımının tespiti ve in-house PCR ile *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyon varlığının tespiti için 300 kadın çalışmaya dahil edilmiştir.

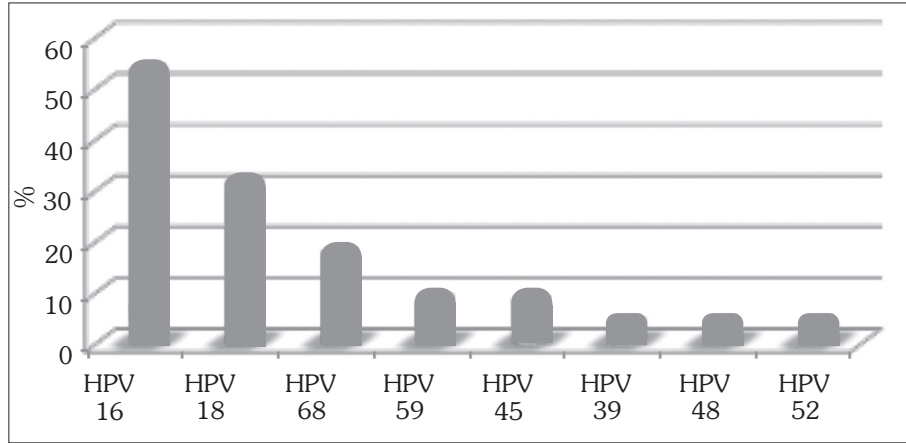
HPV genotipleme rt-PCR testi sonrası olguların 200 (%67)'ü HPV pozitif, 100 (%33)'ü HPV negatif olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda tekli veya multipl infeksiyondan sorumlu HPV genotiplerinin dağılımı; %53 (106/200) HPV 16, %30 (60/200) HPV 18, %10.5 (21/200) HPV 68, %10 (20/200) HPV 56, %9 (18/200) HPV 45, %6 (12/200) HPV 52, %5 (10/200) HPV 39, %5 (10/200) HPV 51, %3.5 (7/200) HPV 66, %2.5 (5/200) HPV 35, %2.5 (5/200) HPV 58 ve %1.5 (3/200) HPV 33 olarak bulunmuştur (Şekil 1).

C. trachomatis infeksiyonu HPV pozitif kadınların 22 (%11)'inde, HPV negatif kadınların 8 (%8)'inde görülmüştür. *C. trachomatis* pozitif 22 kadın hastada tekli veya multipl infeksiyondan sorumlu HPV genotiplerinin dağılımı; %54.5 (12/22)'i HPV 16, %32 (7/22)'si HPV 18, %18 (4/22)'i HPV 68, %9 (2/22)'u HPV 59 ve HPV 45, %4.5 (1/22)'i HPV 39, HPV 48 ve HPV 52 olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).

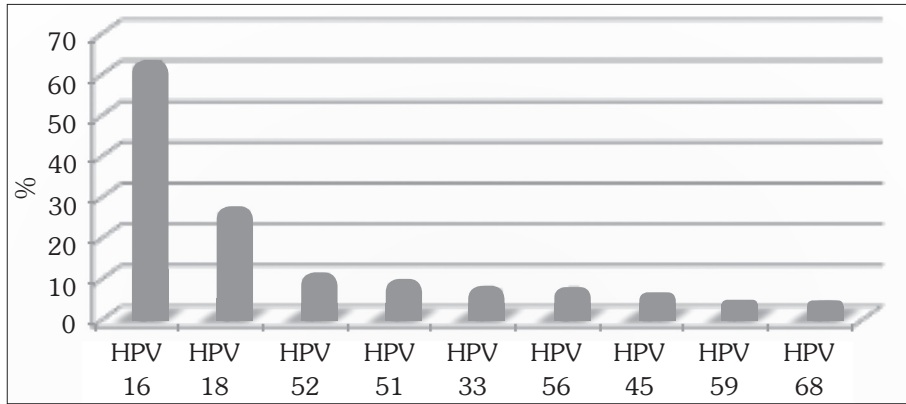
U. urealyticum infeksiyonu HPV pozitif kadınlarda %30.5 (61/200) oranında, HPV negatif kadınlarda %23 (23/100) oranında tespit edilmiştir. *U. urealyticum* pozitif 61 kadın hasta tekli veya



Şekil 1. Human papillomavirüs (HPV) pozitif kadınlarda tekli veya multipl infeksiyon şeklinde HPV genotiplerinin dağılımı.



Şekil 2. *Chlamydia trachomatis* infeksiyonu görülen kadınlarda human papillomavirüs (HPV) genotiplerinin dağılımı.



Şekil 3. *Ureaplasma urealyticum* infeksiyonu görülen kadınlarda human papillomavirüs (HPV) genotiplerinin dağılımı.

multipl infeksiyondan sorumlu HPV genotipleri değerlendirildiğinde, %62 (38/61) HPV 16, %26 (16/61) HPV 18, %9.9 (6/61) HPV 52, %8.1 (5/61) HPV 51, %6.5 (4/61) HPV 33 ve HPV 56, %5 (3/61) HPV 45, %3.2 (2/61) HPV 59 ve HPV 68 saptanmıştır (Şekil 3).

HPV ve *C. trachomatis* pozitif 22 hastanın 2 (%9)'ünde düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) saptanırken, 18 (%82)'i normal bulunmuş, önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (AS-CUS) ise hiçbir hastada görülmemiştir. HPV pozitif ve *C. trachomatis* infeksiyonu görülmeyen 8 (%100) hastada ise HSIL, LSIL ve AS-CUS görülmemiştir. HPV pozitif ve *U. urealyticum* infeksiyonu görülen 61 hastanın

4 (%6.5)'ünde LSIL, 9 (%14.8)'unda HSIL ve 3 (%5)'ünde AS-CUS tespit edilirken, 45 (%73.7)'i normal olarak değerlendirilmiştir. HPV pozitif ve *U. urealyticum* infeksiyonu görülmeyen 23 hastanın 1 (%4.3)'i LSIL ve HSIL pozitif, 21 (%91.4)'i normal bulunmuş olup AS-CUS ise hiçbir hastada rapor edilmemiştir (Tablo 1).

Öte yandan *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyonu, HPV pozitif kadınlarda %1.5 (3/200) oranında, HPV negatif kadınlarda %4 (4/100) oranında bulunmuştur.

İstatistiksel analiz Fisher Exact Programına göre yapılmıştır. Analiz sonucunda HPV pozitif ve negatifliği ile *C. trachomatis* ($p= 0.5438$) ve *U. urealyticum* ($p= 0.3549$) infeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 1. HPV pozitif hastalarda görülen *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* infeksiyonları ile sitopatolojik sonuçlar arasındaki ilişki

Sitolojik tanı	<i>C. trachomatis</i> (+) n (%)	<i>C. trachomatis</i> (-) n (%)	<i>U. urealyticum</i> (+) n (%)	<i>U. urealyticum</i> (-) n (%)
LSIL	2 (9)	0	4 (6.5)	1 (4.3)
HSIL	2 (9)	0	9 (14.8)	1 (4.3)
AS-CUS	0	0	3 (5)	0
Normal	18 (82)	8 (100)	45 (73.7)	21 (91.4)
Toplam	22 (100)	8 (100)	61 (100)	23 (100)

HPV: Human papillomavirüs, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, AS-CUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler.

TARTIŞMA

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve komplikasyonlar, önemini her geçen gün arttıran bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. *C. trachomatis*, *U. urealyticum* ve HPV gibi patojenlerin büyük ölçüde asemptomatik olmaları ve buna bağlı olarak hastalığın tedavi edilememesi durumunda re-infeksiyon ve re-aktivasyon tekrar oluşmakta ve ortaya çıkan komplikasyonlar sonucu infertilite başta olmak üzere ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Bu infeksiyon etkenlerinin doğru, hızlı ve ucuz bir şekilde tanımlanmaları için, teknolojideki gelişmelere bağlı olarak her geçen gün yeni yöntemler geliştirilmektedir^[14].

HPV, rahim servikal kanserlerinin birincil nedeni olarak düşünülmektedir. Serviks kanserlerinde HPV'nin (22 ülkede) küresel prevalansı %99.7'dir. Bu yüzden hemen hemen tüm servikal kanserlerde HPV infeksiyonu vardır. HPV infeksiyonu başladıktan sonra, serviksin skuamöz hücreli karsinomu (SHK), prekürsör lezyon olan skuamöz intraepitelyal lezyonun (SIL) uzun bir evresinde gelişir. Ancak, birçok HPV infeksiyonu geçicidir ve infeksiyondan sadece küçük bir kısmı devam ederek HSIL ve invaziv kansere ilerler ki bu da diğer yardımcı faktörlerin HPV infeksiyonundan sonra kanser oluşumuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir^[15]. Servikal SHK insidansını azaltmak için, sadece sitolojik tarama yoluyla SIL'ı teşhis ve tedavi etmek önemli değil, aynı zamanda HPV kalıcılığına, SIL'a ve SHK'ye geçişte rol oynayan yardımcı faktörleri keşfetmek ve bunları ortadan kaldırmak önemlidir.

Çalışmamızda 300 servikal sürüntü örneğinden 200'ü HPV pozitif, 100'ü HPV negatif bulunmuş-

tur. HPV genotiplerinin dağılımını incelediğimizde tekli ve multipl infeksiyon şeklinde en yaygın görülen HPV tipi %53 oranıyla HPV 16 olup bunu HPV 18 (%30), HPV 68 (%10.5), HPV 33 (%10), HPV 45 (%9), HPV 52 (%6), HPV 38 (%5), HPV 51 (%5), HPV 66 (%3.5), HPV 35 (%2.5), HPV 58 (%2.5) ve HPV 33 (%1.5) izlemiştir. Fındık ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dominant olarak %18.7 oranında HPV 16, %12.5 oranında HPV 30'lar tespit edilmiştir. Multipl HR HPV infeksiyonu da 11 (%22.9) olguda bulunmuştur^[16]. Yüce ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en baskın tip HPV 16 %11.9 (n= 106) oranında olup bunu sırasıyla HPV 31 %4.4 (n= 39), HPV 51 %4.4 (n= 39), HPV 33 %2 (n= 18), HPV 52 %1.2 (n= 11), HPV 18 %1.1 (n= 10), HPV 68 %1.1 (n= 10), HPV 56 %0.7 (n= 6), HPV 39 %0.6 (n= 5), HPV 58 %0.4 (n= 4), HPV 35 %0.3 (n= 3), HPV 59 %0.3 (n= 3), HPV 66 %0.2 (n= 2), HPV 45 %0.1 (n= 1) ve HPV 53 %0.1 (n= 1) izlemiştir^[17]. Salcedo ve arkadaşları HPV pozitif örneklerin %39.4'ünde HPV 16 bulmuşlar, bunu %7.5 ile HPV 18, %7.1 ile HPV 31, %4.9 ile HPV 59 ve %3.2 ile HPV 58 izlemiştir^[18]. Bu oranların farklı olmasının birçok sebebi olabilir. Bu sebepler arasında erken yaşta cinsel aktivite veya çoklu cinsel partner, çevresel, kültürel veya genetik faktörler gibi coğrafik varyasyonlar, yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve en önemlisi ise aşılama programları sayılabilir^[19].

Yüksek riskli HPV ile infekte kadınlarda invaziv servikal kanser gelişimindeki rolüyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. *C. trachomatis*'in HSIL ve SHK ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bir taraftan,

C. trachomatis infeksiyonu koruyucu bir hücre (Th1) immün yanıtın proinflamatuvar hücre (Th2) immün yanıtı geçişe neden olur ve HPV lezyonlarının temizlenmesini olumsuz şekilde etkiler. Kronik servikal inflamasyon konak hücre aracılı bağışıklığın azaltılması yoluyla ve serbest radikallerin artan ürünü sayesinde HPV kalıcılığını etkiler. Diğer bir taraftan, *C. trachomatis* infeksiyonu epitel hücrelerin değişime uğramasına sebep olarak HPV'ye duyarlılığı artırır ve HPV'nin hücrelere girişini kolaylaştırır. *C. trachomatis* infeksiyonu ile infekte kadınların %70-75'i asemptomatiktir. HR HPV pozitif kadınlarda *C. trachomatis* infeksiyonunun tedavi edilmesi sadece PİH'e ve infertiliteye karşı değil, aynı zamanda servikal kanser gelişiminin engellenmesi açısından da önemlidir^[20].

HPV pozitif 200 hastada in-house PCR yöntemini kullanarak *C. trachomatis* infeksiyonu, çalışmamıza dahil edilen HPV pozitif kadınların 22 (%11)'inde, HPV negatif kadınların 8 (%8)'inde görülmüştür. *C. trachomatis* pozitif 22 kadında tekli veya multipl infeksiyon şeklinde bakıldığında, numunelerin %54.5 (12/22)'inde HPV 16, %32 (7/22)'inde HPV 18, %18 (4/22)'inde HPV 68, %9 (2/22)'unda HPV 59 ve HPV 45, %4.5 (1/22)'inde HPV 39, HPV 48 ve HPV 52 tespit edilmiştir. HPV ve *C. trachomatis* pozitif 22 hastanın %9'unda HSIL ve LSIL gözlemlenirken %82'si normal bulunmuş, AS-CUS ise hiçbir hastada görülmemiştir. Kim ve arkadaşları, HPV pozitif ve negatif kadınlarda *C. trachomatis* varlığını sırasıyla %4 (27/663) ve %2 (7/337) oranında tespit etmişlerdir. *C. trachomatis* kolonizasyonu LSIL sitolojili kadınlarda %4, HSIL sitolojili kadınlarda %4.5 ve AS-CUS sitolojili kadınlarda %2 oranında saptanmıştır^[21]. Barros ve arkadaşları HPV pozitif hastalarda *C. trachomatis* infeksiyonunu %27.4 (31/131) oranında, HPV negatif kadınlarda %16.7 (3/13) oranında tespit etmişlerdir. *C. trachomatis* infeksiyonu görülen HPV pozitif kadınlarda en baskın genotip %51.6 oranında HPV 16 olup bunu %13 ile HPV 35, %6.4 ile HPV 18 ve HPV 52 izlemiştir. *C. trachomatis* kolonizasyonu LSIL sitolojili kadınlarda %25, HSIL sitolojili kadınlarda %29.3 ve AS-CUS sitolojili kadınlarda %12.5 oranında bulunmuştur^[22]. Verteramo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, *C. trachomatis* infeksiyonu HPV pozitif kadınlarda %14 oranında, HPV negatif kadınlarda

%5.4 oranında görülmüştür. HPV pozitif kadınlarda en baskın tip %14.5 oranıyla HPV 16 olup, bunu %9.1 ile HPV 58, %5 ile HPV 31, %3 ile HPV 18, HPV 33 ve HPV 52, %2 ile HPV 51 ve HPV 56, %1.1 ile HPV 59, %1 ile HPV 35 ve %0.3 ile HPV 45 izlemiştir^[23]. Kalaycı ve arkadaşlarının çalışmasında *C. trachomatis* infeksiyonu HPV pozitif kadınlarda %4.3 (2/46) oranında saptanırken, HPV negatif kadınlarda saptanmamıştır^[24]. *C. trachomatis* infeksiyonu görülen HPV pozitif hastalarda en çok HPV 16 genotipi baskın olup, yüksek riskli HPV genotiplerinde *C. trachomatis* koinfeksiyonun olması servikal kanserin patogeneziye katkıda bulunabilir. *Chlamydia* infeksiyonunun asemptomatik olması ve buna bağlı olarak da tedavi edilmemesi durumunda farklı klinik sonuçların oluşmasını sağlar. Ayrıca cinsel aktivite, cinsel partner sayısı, kondom kullanımı, düşük eğitim ve sosyoekonomik düzeyler, bölgesel farklılıklar, erken tanı ve tedavinin uygulanması *C. trachomatis* infeksiyonunun prevalansını etkileyebilir^[25].

U. urealyticum üretrit, vajinit, servisit, spontan düşük ve infertilitenin sık görülen sebebi olup, vajinal kolonizasyon kadınlarda %40-80 arasında görülür. *U. urealyticum* infeksiyonunun HR HPV ve servikal kanserin patogenezi ile ilişkili olduğu, hem hücresel anomalileri başlatmada hem de viral kalıcılığında rol oynayabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir^[20,26].

U. urealyticum infeksiyonu HPV pozitif kadınlarda %30.5 (61/200) oranında, HPV negatif kadınlarda %23 (23/100) oranında tespit edilmiştir. *U. urealyticum* infeksiyonu HSIL sitolojili grupta %14 (7/61), LSIL sitolojili grupta %6.5 (4/61) ve AS-CUS grupta %4.9 (3/61) oranındayken, normal servikal sitolojili grupta %75.4 oranında görülmüştür. Kim ve arkadaşları HPV pozitif ve negatif kadınlarda *U. urealyticum* varlığını sırasıyla %23.3 ve %20.1 oranında tespit etmişlerdir. *U. urealyticum* kolonizasyonu LSIL sitolojili kadınlarda %30, HSIL sitolojili kadınlarda %20 ve AS-CUS sitolojili kadınlarda %21.5 oranında saptanmıştır^[21]. Kalaycı ve arkadaşlarının çalışmasında, *U. urealyticum* infeksiyonu HPV pozitif kadınlarda 43 (%93.4) kişide bulunurken, HPV negatif kadınlarda 37 kişide (%80.4) tespit edilmiştir^[24]. Farag ve arkadaşları *U. urealyticum* infeksiyonunu HPV pozitif hasta-

larda %39.3 oranında, HPV negatif hastalarda %21.3 oranında tespit etmişlerdir. *U. urealyticum* kolonizasyon oranları HSIL, LSIL ve AS-CUS pozitif kadınlarda sırasıyla %57.5, %36.5 ve %30.4 olarak bulunmuştur^[13]. Verteramo ve arkadaşları çalışmalarında *U. urealyticum* infeksiyonu oranlarını HPV pozitif kadınlarda %36, HPV negatif kadınlarda %24.8 olarak rapor etmişlerdir^[23]. Her ne kadar bu tür ilişkiyi araştırmak için sınırlı sayıda yayın mevcut olsa da, elde edilen ve literatürdeki sonuçlar *U. urealyticum*'un rahim ağzının prekanseröz ve kanserli lezyonlarının gelişiminde HPV ile etkileşime giren önemli bir kofaktör olabileceğini düşündürmektedir^[13].

Çalışmamızda *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyonu HPV pozitif kadınlarda %1.5 (3/200) oranında, HPV negatif kadınlarda %4 (4/100) oranında bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ise HPV pozitif iki hastada hem *C. trachomatis* hem de *U. urealyticum* koinfeksiyonu görülmüştür^[24]. Denks ve arkadaşları HPV pozitif kadınlarda *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* koinfeksiyon oranını %1 olarak tespit etmişlerdir^[27].

SONUÇ

HPV pozitif ve negatif kadınlarda *C. trachomatis* infeksiyonunun görülmesi ve ilgi çekici bir şekilde *U. urealyticum* ile kolonizasyon hızının yüksek olması çalışmanın önemini arttırmıştır. *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* infeksiyonunun yüksek risk HPV pozitif kadınlarda oldukça yüksek oranda bulunması servikal kanserin patogenezinde bir kofaktör olarak rol oynayabileceği hipotezini gündeme getirmektedir. *U. urealyticum* infeksiyonu HPV pozitif kadınlar arasında anlamlı bir ilişki olmasa da yaygın bir şekilde görülmüştür. Bu veriler, cinsel yolla bulaşan hastalıkların taranmasının, farklı cinsel yolla bulaşan mikroorganizmaların aynı anda varlığını ortaya çıkarmak için önemli olabileceğini vurgulamıştır. Servikal kanser patogenezinin daha iyi anlaşılması için servikal kanser taramasında HPV ile birlikte *C. trachomatis* ve *U. urealyticum* infeksiyonunun da araştırılması yol gösterici olabilir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MÇ, MAV, FY, FK

Analiz/Yorum: MÇ, FB, SÖ, MMÖ, GÖ

Veri sağlama: MÇ, SÖ, MMÖ

Yazım: MÇ, GÖ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MÇ, FY, FK

Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

- Schlichte MJ, Guidry J. Current cervical carcinoma screening guidelines. *J Clin Med* 2015;4:918-32.
- Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol* 2016;7:54-86.
- Horner P. The case for further treatment studies of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infection. *Sex Transm Infect* 2006;82:340-3.
- McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372:1-9.
- Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol* 2000;3:11-6.
- Girgis SA, Kassem NN, Eltohamy OS. Chlamydia trachomatis and human papilloma virus (HPV) infection in Egyptian Patients with Invasive Cancer Cervix-A Case Control Study. *Int J Curr Microbiol App* 2015;4:937-49.
- Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosalvez J, Fernandez JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril* 2008;90:328-34.
- Golijow CD, Abba MC, Mouron AS, Laguens RM, Dulout FN, Smith JS. Chlamydia trachomatis and human papillomavirus infections in cervical disease in Argentine women. *Gynecol Oncol* 2005;96:181-6.
- Finan RR, Tamim H, Almawi WY. Identification of Chlamydia trachomatis DNA in human papillomavirus (HPV) positive women with normal and abnormal cytology. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:168-71.
- Smith JS, Munoz N, Herrero R, et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* 2002;85:324-31.
- Fischer N. Chlamydia trachomatis infection in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:247-50.
- Kong F, Ma Z, James G, Gordon S, Gilbert GL. Species identification and subtyping of Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum using PCR-based assays. *J Clin Microbiol* 2000;38:1175-9.
- Elhadi Farag MA, Anwar Morad AV, Sahar Mohamed Fayed AA, Zain Eldin AK. Association between genital mycoplasma and cervical squamous cell atypia. *Middle East Fertility Society Journal* 2013;18:241-5.

14. Deluca GD, Basiletti J, Schelover E, Vásquez ND, Alonso JM, Marín HM, et al. *Chlamydia trachomatis* as a probable cofactor in human papillomavirus infection in aboriginal women from northeastern Argentina. *Braz J Infect Dis* 2011;15:567-72.
15. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
16. Fındık D, Türk Dağı H, Arslan U, Fındık Y. Servikal örneklerde human papillomavirüs sıklığı ve genotip dağılımı. *Genel Tıp Der* 2012;22:116-20.
17. Yuce K, Pinar A, Salman MC, Alp A, Sayal B, Dogan S, et al. Detection and genotyping of cervical HPV with simultaneous cervical cytology in Turkish women: a hospital-based study. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:203-8.
18. Salcedo M, Pina-Sanchez P, Vallejo-Ruiz V, Monroy-Garcia A, Aguilar-Lemarroy A, Cortes-Gutierrez EI, et al. Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican institute for social security. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:10061-66.
19. Orozco-Colín A, Carrillo-García A, Méndez-Tenorio A, Ponce-de-León S, Mohar A, Maldonado-Rodríguez R, et al. Geographical variation in human papillomavirus prevalence in Mexican women with normal cytology. *Int J Infect Dis* 2010;14:1082-7.
20. Zhang D, Li T, Chen L, Zhang X, Zhao G, Liu Z. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in Beijing, China. *PLoS One* 2017;12:1-11.
21. Kim HS, Kim TJ, Lee IH, Hong SR. Associations between sexually transmitted infections, high-risk human papillomavirus infection, and abnormal cervical Pap smear results in OB/GYN outpatients. *J Gynecol Oncol* 2016;27:1-11.
22. da Silva Barros NK, Costa MC, Alves RR, Villa LL, Derchain SF, Zeferino LC, et al. Association of HPV infection and *Chlamydia trachomatis* seropositivity in cases of cervical neoplasia in Midwest Brazil. *J Med Virol* 2012;84:1143-50.
23. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J, et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis* 2009;12;9:16.
24. Kalaycı HÖ. HPV tanısı konmuş hastalarda genitoüriner sisteminde *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoblasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* sıklığının araştırılması. Samsun 2012 Uzmanlık Tez Çalışması.
25. Afrasiabi S, Moniri R, Samimi M, Khorshidi A, Mousavi SGA. The prevalence of endocervical *chlamydia trachomatis* infection among young females in Kashan, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2015;8:1-4.
26. Xiaolei C, Taot H, Zongli S, Hongying Y. The role of *ureaplasma urealyticum* infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35:571-5.
27. Denks K, Spaeth EL, Jöers K, Randoja R, Talpsep T, Ustav M, et al. Coinfection of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and human papillomavirus among patients attending STD clinics in Estonia. *Scand J Infect Dis* 2007;39:714-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mehmet ÇİMENTEPE

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adana-Türkiye

E-posta: mehmet_cimentepe@hotmail.com