



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**HUMAN PAPİLLOMA VİRUS POZİTİF BULUNAN
HASTALARDA GENOTİP DAĞILIMI VE DİĞER CİNSEL
YOLLA BULAŞAN MİKROORGANİZMALAR İLE
BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MUSTAFA ŞEN

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1039.09



BALIKESİR
2025

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HUMAN PAPİLLOMA VİRUS POZİTİF BULUNAN
HASTALARDA GENOTİP DAĞILIMI VE DİĞER CİNSEL
YOLLA BULAŞAN MİKROORGANİZMALAR İLE
BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MUSTAFA ŞEN

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÜLHAN VARDAR-ÜNLÜ**

**İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CANDAN ÇİÇEK**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1039.09**

BALIKESİR

2025



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde **Mustafa ŞEN** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“HUMAN PAPİLLOMA VİRUS POZİTİF BULUNAN
HASTALARDA GENOTİP DAĞILIMI VE DİĞER CİNSEL
YOLLA BULAŞAN MİKROORGANİZMALAR İLE
BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/05/2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Gülhan VARDAR ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Prof. Dr. Sinem AKÇALI
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 28/07/2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi **beyan ederim.**

25/07/2025

MUSTAFA ŞEN

TEŞEKKÜR

Tez süreci boyunca bilgi ve deneyimleriyle çalışmama değer katan, yönlendirmeleriyle bana bilimsel bir vizyon kazandıran saygıdeğer danışmanlarım Prof. Dr. Gülhan VARDAR-ÜNLÜ ve Prof. Dr. Candan ÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Çalışmanın uygulanmasında emeği geçen ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Sinem AKÇALI ve Doç. Dr. Seyfi DURMAZ hocalarıma verdikleri emekler için teşekkür ederim.

Akademik olarak desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER, Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK, Dr. Öğretim Üyesi Neşe İNAL, Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ ve Dr. Öğretim Üyesi Yenal ÖZEL'e teşekkür ederim.

Tüm eğitim sürecinde verdikleri destek ve motivasyon için Burcu TORUN ve Turan TORUN'a ayrıca laboratuvar çalışma sürecinde özveri ile destek sağlayan Dr. Duygu ATEŞ, Moleküler Biyolog Zehranur GÜLAKMAN, Dr. Özcan SARBAT'a ve araştırma sürecinde bana yol arkadaşlığı yapan yüksek lisans arkadaşım Kutay DEMİREL'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana koşulsuz sevgi ve destek sunmuş olan ve artık aramızda olmayan sevgili annem Gülten ŞEN , sevgili babam Cumhuriyet ŞEN ve canım anneannem Emir Ayşe ÜÇOKLAR'a sonsuz minnet ve rahmetle..

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Human papillomavirus	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Taksonomik Sınıflandırma.....	4
2.1.3. Yapısı ve Fonksiyonel Özellikler.	5
2.1.4. Çoğalma Döngüsü	6
2.1.5. Epidemiyoloji	8
2.1.6. Hastalıklar.....	10
2.1.7. Laboratuvar Tanısı.....	12
2.1.8. Korunma ve Önlem	12
2.2. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık Etkenleri.....	13
2.2.1. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	14
2.2.2. <i>Treponema pallidum</i>	15
2.2.3. <i>Chlamydia trachomatis</i>	16
2.2.4. <i>Gardnerella vaginalis</i>	17
2.2.5. <i>Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis</i>	18
2.2.6. <i>Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum</i>	19
2.2.7. <i>Trichomonas vaginalis</i>	20
2.2.8. <i>Candida albicans</i>	21
2.2.9. Herpes Simpleks Virüs tip 1 ve Herpes Simpleks Virüs tip 2.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Servikal Sürüntü Örneklerinin Seçimi	24
3.2. Yüksek Riskli Human Papillomavirus Genotiplerinin Saptanması.....	24
3.3. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık Etkenlerinin Saptanması.....	26
3.4. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	27

3.5. Etik Kurul Onayı.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hasta Profili ve Klinik Başvuru Nedenleri.....	29
4.2. HPV Pozitif Bireylerde Genotip Dağılımı.....	30
4.3. HPV Genotiplerinin CYBH Etkenleri ile Görülme Sıklığı.....	32
4.4. Displazi Durumuna Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	33
4.5. HPV Genotipleri ile Yaş Grupları Arasındaki İlişkisi	33
4.6. HPV Genotipleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	34
4.7. HPV Genotipleri Arasındaki Benzerliğin Hiyerarşik Kümeleme Analizi ile İncelenmesi	35
4.7.1. Dice Benzerlik ve Uzaklık Matrisi (Isı Haritası)	36
4.7.2. Kümeleme Yapısı: Dendrogram Analizi	36
4.8. HPV Genotiplerinin Diğer CYBH Etkenleri ile Birlikteliğinin Değerlendirilmesi.....	38
4.8.1. Ki-kare Analizi Bulguları.....	38
4.8.2. Lojistik Regresyon Analizi Bulguları.....	38
5. TARTIŞMA.....	40
5.1. HPV Pozitiflik Oranları ve Bölgesel Farklılıklar.	40
5.2. Yüksek riskli HPV Genotip Dağılımının Değerlendirilmesi.....	42
5.3. HPV genotiplerinin Yaş ve Displazi ile İlişkisi	45
5.4. Genotipler Arası Korelasyon ve Kümeleme Bulgularının Yorumlanması.....	52
5.5. HPV ile CYBH Hastalık Etkenlerinin Birlikteliği.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR.....	69
ÖZGEÇMİŞ	83
EKLER	84
EK-1. Etik Kurul Belgesi.....	84
EK-2. HPV Genotiplerinin Birlikte Saptanma Sıklıklarına Göre Isı Haritası....	85
EK-3. HPV Genotipleri Arasında Pearson Korelasyon Katsayıları	86
EK-4. HPV Genotiplerinin Dice Benzerlik ve Uzaklık Matrisi (Isı Haritası).....	87
EK-5. HPV Genotipleri ile Cinsel Yolla Bulaşan Bakterilerin İlişkilerin Ki-kare Analiz Verileri	88
EK-6. HPV genotipleri ile CYBH diğer Etkenleri Arasındaki İlişkilerin Ki-kare Analiz Verileri.....	89

ÖZET

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS POZİTİF BULUNAN HASTALARDA GENOTİP DAĞILIMI VE DİĞER CİNSEL YOLLA BULAŞAN MİKROORGANİZMALAR İLE BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Human papillomavirus (HPV), dünya genelinde en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan biridir ve onkojenik potansiyeli nedeniyle servikal kanser taramalarında önemli bir yer tutmaktadır. Ancak HPV enfeksiyonlarına sıklıkla eşlik eden diğer CYBH etkenleri ve vajinal mikrobiyal bozulmalar, tanı süreçlerinde yeterince dikkate alınmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, HPV incelemesi için örnek veren bireylerde, eş zamanlı olarak diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBH) etkenleri ve vajinal enfeksiyon patojenlerinin varlığını değerlendirmek ve HPV genotipleri ile bu mikroorganizmalar arasındaki olası ilişkileri incelemektir.

Bu kesitsel nitelikteki çalışmada, HPV pozitif sonuçlara sahip 200 bireyden elde edilen servikal örnekler, HPV genotiplendirilmesine ek olarak 12 cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) etkeninin eş zamanlı tespiti amacıyla da multipleks PCR yöntemi ile analiz edildi. Bu etkenler arasında *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, Herpes Simpleks Virüs tip 1 (HSV-1) ve Herpes Simpleks Virüs tip 2 (HSV-2) yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen toplam 200 kadın hastanın servikal örneklerinin %88.5'i Ege Üniversitesi Hastanesi'nden, %11.5'i ise Balıkesir Üniversitesi Hastanesi'nden alındı. Klinik başvuru nedenleri incelendiğinde, %31.5'i semptomatik nedenlerle, %29'u rutin tarama amaçlı, %28'i displazi nedeniyle ve %5'i diğer nedenlerle başvurmuştur.

HPV pozitif hastalarda en sık rastlanan genotip HPV 16 (%33) olurken, bunu sırasıyla HPV 51 (%29), HPV 39 ve HPV 52 (%25.5), HPV 68 (%20), HPV 31, HPV 56 ve HPV 59 (%18.5) takip etmektedir. Diğer dikkat çeken genotipler arasında HPV

18 (%11), HPV 35 (%13.5) ve nadiren gözlemlenen genotipler HPV 33 (%4.5) ile HPV 58 (%5.5) yer almaktadır.

HPV ile birlikte saptanan diğer cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalar arasında en yaygın olanı *Gardnerella vaginalis* (%63.5) olup, bunu *Ureaplasma parvum* (%51.5), *Candida albicans* (%28.5) ve *Mycoplasma hominis* (%24) izledi. Daha düşük sıklıkta tespit edilen patojenler arasında *Chlamydia trachomatis* (%6), HSV 1/2 (%6), *Neisseria gonorrhoeae* (%1.5) ve *Ureaplasma urealyticum* (%2.5) belirlendi.

Bu bulgular, HPV enfeksiyonlarının yüksek sıklıkla eşlik eden bakteriyel ve fungal ajanlarla birlikte görüldüğünü ortaya koymakta ve tanı süreçlerinde yalnızca HPV değil, aynı zamanda diğer CYBH etkenlerinin de değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, HPV enfeksiyonlarının yönetiminde, sadece viral genotipleme değil; eşlik eden bakteriyel ve fungal enfeksiyonların da taranması önem arz etmektedir. Bu çalışma, HPV genotipleri ile bazı CYBH etkenleri arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı birliktelikleri ortaya koyarak, mikrobiyal ko-enfeksiyonların tanıs ve epidemiyolojik açıdan göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İnsan papilloma virüsü (HPV), Genotip dağılımı, Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), Multipleks PCR, Servikal örnekler

ABSTRACT

GENOTYPE DISTRIBUTION IN HUMAN PAPILLOMAVIRUS-POSITIVE PATIENTS AND ITS RELATIONSHIP WITH OTHER SEXUALLY TRANSMITTED MICROORGANISMS

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted infections (STIs) worldwide and holds a significant place in cervical cancer screening due to its oncogenic potential. However, other causative agents of STIs and vaginal microbial imbalances that frequently accompany HPV infections are often overlooked during diagnostic processes. The aim of this study was to evaluate the presence of other STIs agents and vaginal infection pathogens simultaneously in individuals who provided cervical specimens for HPV screening, and to explore the potential associations between HPV genotypes and these microorganisms.

In this cross-sectional study, cervical specimens obtained from 200 individuals with HPV-positive results were analyzed using multiplex PCR for the simultaneous detection of 12 sexually transmitted disease (STD) agents in addition to HPV genotyping. These pathogens include *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, Herpes simpleks virus type 1 (HSV-1), and herpes simpleks virus type 2 (HSV-2).

Of the 200 female patients included in the study, 88.5% of the cervical specimens were obtained from Ege University Hospital, and 11.5% from Balıkesir University Hospital. Analyzing the reasons for clinical admission, 31.5% presented due to symptomatic complaints, 29% for routine screening, 28% due to dysplasia, and 5% for other reasons.

The most common genotype in HPV-positive patients was HPV 16 (33%), followed by HPV 51 (29%), HPV 39 and HPV 52 (25.5%), HPV 68 (20%), HPV 31, HPV 56, and HPV 59 (18.5%). Other notable genotypes included HPV 18 (11%),

HPV 35 (13.5%), and the rarely observed genotypes HPV 33 (4.5%) and HPV 58 (5.5%).

The most prevalent co-infecting microorganism among HPV-positive patients was *Gardnerella vaginalis* (63.5%), followed by *Ureaplasma parvum* (51.5%), *Candida albicans* (28.5%), and *Mycoplasma hominis* (24%). Pathogens detected at lower frequencies included *Chlamydia trachomatis* (6%), Herpes simpleks virus 1/2 (6%), *Neisseria gonorrhoeae* (1.5%), and *Ureaplasma urealyticum* (2.5%). These findings demonstrate that HPV infections are frequently accompanied by bacterial and fungal agents, underscoring the need to evaluate not only HPV but also other causative agents of STIs in diagnostic processes.

Among other sexually transmitted microorganisms detected in association with HPV, the most common was *Gardnerella vaginalis* (63.5%), followed by *Ureaplasma parvum* (51.5%), *Candida albicans* (28.5%), and *Mycoplasma hominis* (24%). Among the pathogens detected at lower frequencies were *Chlamydia trachomatis* (6%), HSV 1/2 (6%), *Neisseria gonorrhoeae* (1.5%), and *Ureaplasma urealyticum* (2.5%). These findings demonstrate the high frequency of HPV infections with concomitant bacterial and fungal agents and emphasize the importance of evaluating not only HPV but also other STD agents in the diagnostic process.

In conclusion, effective management of HPV infections requires the screening of not only viral genotypes but also concomitant bacterial and fungal infections. This study reveals statistically significant associations between certain HPV genotypes and causative agents of STIs, emphasizing the importance of considering microbial co-infections from both diagnostic and epidemiological perspectives.

Keywords: *Human papillomavirus (HPV), Genotype distribution, Sexually transmitted infections (STIs), Multiplex PCR, Cervical samples*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
E	: Early (Erken) Gen/Protein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
HPV	: Human Papillomavirus (İnsan Papiloma Virüsü)
hrHPV	: High risk (Yüksek riskli) Human Papillomavirus
HSV 1	: Herpes Simpleks Virus Tip 1
HSV 2	: Herpes Simpleks Virus Tip 2
LCR	: Long Control Region
L	: Late (Geç) Gen/Protein
PAP:	: Papanicolaou
PCR	: Polymerase Chain Reaction
URR	: Upstream Regulatory Region (Yukarı Akış Düzenleyici Bölge)
VaIN	: Vaginal Intraepithelial Neoplasia (Vajinal İntraepitelyal Neoplazi)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü; DSÖ)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. HPV'nin Moleküler Şematik Yapısı.....	5
Şekil 2.2. Servikal Epitelde Yüksek Riskli HPV'lerin Çoğalma Döngüsü	7
Şekil 2.3. HPV'ye Bağlı Kanseler için Ülkeye Özgü Yaşa Standardize Edilmiş İnsidans Oranı (ASIR) – 100.000 Kişi-Yıl.....	9
Şekil 2.4. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Treponema pallidum</i> ve <i>Trichomonas vaginalis</i> Vaka İnsidansı	13
Şekil 3.1. PCR Tüplerinin Yerleşim Düzeni ve Sandart Kontrol Dağılımı.....	25
Şekil 4.1. HPV DNA Pozitif Vakaların Başvuru Nedenlerine Göre Dağılımı.	29
Şekil 4.2. HPV Genotipleri için Hiyerarşik Kümeleme.....	37
Şekil 4.3. HPV genotipleri ile CYBH Etkenleri Arasındaki İstatistiksel İlişkiler (χ^2 Değerleri ve p Düzeyleri).....	38

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Human Papillomavirus ile İlgili Bilimsel Bulgular.....	3
Tablo 2.2. Human Papillomavirus Cinsleri, Genotipleri ve Klinik Önemi.....	4
Tablo 2.3. HPV Genom Bölgeleri, Proteinleri ve Fonksiyonları.....	6
Tablo 2.4. Kanserojen Olan Human Papillomavirus Tipleri	10
Tablo 2.5. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyon Etkeni Mikroorganizmalar.....	14
Tablo 3.1. HPV Genotipleri ve CYBH Etkenlerinin Saptanmasında Kullanılan Kitler.....	24
Tablo 3.2. HPV Genotiplendirme için Real-Time PCR Döngü Aşamaları.....	26
Tablo 3.3. CYBH Tanısında Kullanılan Real-Time PCR Termal Döngü Protokolü.....	26
Tablo 4.1. HPV Genotiplerinin Dağılımı (n= 200)	30
Tablo 4.2. HPV Genotiplerine Eşlik Eden Genotip Sayısı Ve Tek Başına Görülme Sayıları.	31
Tablo 4.3. HPV Pozitif Hastalarda Diğer CYBH Etkeni Mikroorganizmaların Dağılımı.....	32
Tablo 4.4. Displazi Durumuna Göre HPV Pozitif Hastaların Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.5. HPV Genotip 51 Pozitifliği ile Yaş Grupları Arasındaki İlişki.....	34
Tablo 4.6. İstatistiksel Olarak Anlamlı HPV Genoti Korelasyonları.....	35
Tablo 5.1. Türkiye'de HPV Genotip Prevalans Çalışmaları.....	43
Tablo 5.2. Dünya'da HPV Genotip Prevalans Çalışmaları	45

1. GİRİŞ

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), enfekte bireylerin sağlığını olumsuz etkilemesinin yanı sıra sağlık sistemlerine ciddi ekonomik yük getiren küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, her gün dünya genelinde bir milyondan fazla kişi yeni bir CYBH etkeniyle enfekte olmaktadır. Bu enfeksiyonlar, yılda yaklaşık 374 milyon yeni vaka ile sonuçlanmakta ve sıklıkla belirtisiz seyrettikleri için tanı ve tedavide gecikmelere yol açmaktadır (WHO, 2024a). Tedavi edilmeyen veya geç tanı alan vakalarda kronik pelvik ağrı, pelvik inflamatuvar hastalık, dış gebelik, infertilite ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Bu patojenlerden biri olan Human Papillomavirus (HPV), zarf içermeyen, çift sarmallı DNA'ya sahip ve cinsel yolla en sık bulaşan virüslendir. Günümüzde 200'ün üzerinde HPV genotipi tanımlanmış olup, çoğu belirtisiz enfeksiyona neden olurken bazı türler kronik iltihaplanma ve bağışıklık baskılanması sonucu prekanseröz lezyonlara veya servikal kansere yol açabilmektedir (Bzhalava ve ark., 2015). HPV türleri, onkojenik potansiyellerine göre düşük riskli (HPV 6, 11, 42, 43, 44) ve yüksek riskli (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68) olarak sınıflandırılır. Özellikle HPV16 ve HPV18'in serviks kanseriyle güçlü ilişkisi bilinmektedir (Wei ve ark., 2024).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, HPV enfeksiyonlarının sıklıkla diğer cinsel yolla bulaşan patojenlerle birlikte (ko-enfeksiyon) görüldüğünü ortaya koymuştur (Park ve ark., 2021; Van Gerwen ve ark., 2022). HPV ile en sık birlikte bildirilen patojenler arasında *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Treponema pallidum* ve Herpes simpleks virüs (tip 1 ve 2) yer almaktadır. Bu etkenlerin çoğu benzer klinik belirtilere neden olduğundan, yalnızca semptomlara dayanarak ayırıcı tanı koymak çoğu zaman mümkün olmamakta, bu da yanlış tanı ve tedaviye yol açabilmektedir (Tuddenham ve ark., 2022; Nyirjesy ve ark., 2022).

Gelişen moleküler tanı teknolojileri sayesinde, son yıllarda multipleks PCR gibi yöntemler, aynı anda birden fazla patojeni yüksek duyarlılıkla tespit edebilme

kapasitesiyle ön plana çıkmıştır. Bu yöntemler, tanı sürecini hızlandırmakta, doğru ve hedefe yönelik tedaviye zamanında başlanmasını sağlayarak hasta prognozunu iyileştirmektedir (Pereyre ve ark., 2022; Park ve ark., 2021).

Bu tez çalışmasında, Ege ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakülteleri'nde arşivlenen HPV pozitif servikal sürüntü örneklerinde, 14 yüksek riskli HPV (hrHPV) genotipinin dağılımı multipleks real-time PCR yöntemi ile belirlendi ve aynı örneklerde 12 farklı CYBH etkeninin varlığı moleküler olarak araştırıldı. Ayrıca, hastaların klinik bulguları ve demografik verileriyle HPV genotipleri ve diğer patojenlerin ko-enfeksiyonları arasındaki olası ilişkiler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Elde edilen bulguların, HPV genotipleme ile birlikte CYBH ko-enfeksiyonlarının da rutin tarama stratejilerine dahil edilmesinin önemini vurgulaması ve bu yolla servikal kanserin önlenmesine yönelik tanı, tedavi ve korunma yaklaşımlarına yeni bir bakış açısı kazandırması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Human Papilloma Virüs

2.1.1. Tarihçe

HPV, antik dönemlerden günümüze kadar uzanan gözlemler ve modern virolojik gelişmelerle birlikte bilimsel anlamda tanımlanmıştır. İnsan sağlığı açısından yüksek öneme sahip bir virüsdür. HPV ile ilgili önemli bilimsel gelişmeler Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Human papillomavirus ile ilgili bilimsel bulgular.

Yıl	Araştırmacılar	Bilimsel Katkı / Gelişme	Kaynak
1842	Rigoni-Stern	Serviks kanserinin cinsel temasla ilişkili olabileceği ilk kez öne sürüldü.	Syrjänen ve Syrjänen, 2008
1891	Payne	Yaygın siğillerin bulaşıcı olduğu bildirildi.	Syrjänen ve Syrjänen, 2008
1907	Ciuffo	Siğillerin virüsle bulaşabileceği ilk kez deneysel olarak gösterildi.	Syrjänen ve Syrjänen, 2008, zur Hausen, 2009
1920'ler	—	Genital siğillerin ve larinks papillomatozisinin enfeksiyöz doğası doğrulandı.	Syrjänen ve Syrjänen, 2008
1933	Shope ve Hurst	Tavşanlarda Shope papilloma virüsü tanımlandı; virüslerin tümör oluşturabileceği gösterildi.	zur Hausen, 2009
1949	Strauss ve ark.	Elektron mikroskobu ile viral partiküller gösterildi.	Syrjänen ve Syrjänen, 2008
1965	Crawford; Klug ve Finch	HPV'nin çift sarmallı dairesel DNA yapısı tanımlandı.	Syrjänen ve Syrjänen, 2008
1967	Rowson ve Mahy	HPV kaynaklı çeşitli siğil ve papilloma türleri sistematik olarak tanımlandı.	Syrjänen ve Syrjänen, 2008
1974	zur Hausen ve ark.	Siğil ve serviks kanseri biyopsilerinde HPV DNA'sı araştırıldı.	zur Hausen, 2009
1976	Gissmann ve zur Hausen	HPV tip çeşitliliği ve tip-spesifik endonükleaz kalıpları tanımlandı.	zur Hausen, 2009
1982	Gissmann ve ark.; Zachow ve ark.	HPV 6 DNA'sı ve HPV DNA'sının anogenital neoplazmlarda varlığı gösterildi.	zur Hausen, 2009
1983–1984	Dürst ve ark.; Boshart ve ark.	HPV 16 ve 18'in servikal kanserle ilişkisi kanıtlandı.	zur Hausen, 2009
1985–1992	Schwarz; Werness; Dyson ve ark.	E6 ve E7 onkoproteinlerinin p53 ve pRB ile etkileşimi gösterildi.	Doorbar et al., 2015
2006–2014	WHO, IARC, üretici firmalar	Bivalan, quadrivalan ve nanovalan HPV aşılı geliştirildi ve kullanıma sunuldu.	Villa, 2006; Stanley, 2007
2008	Nobel Komitesi	Harald zur Hausen, HPV ve serviks kanseri ilişkisinin gösterilmesine katkılarından dolayı Nobel Fizyoloji/Tıp Ödülü'nü aldı.	zur Hausen, 2009

HPV'nin tarihçesi; antik dönemdeki siğil gözlemlerinden, virüsün moleküler yapısının tanımlanmasına, serviks kanseri ile ilişkisinin kurulmasından aşuların geliştirilmesine kadar birçok aşamayı içerir. HPV ile ilişkili ilk gözlemler Eski Yunan dönemine kadar uzanır. Genital bölgelerdeki siğil benzeri lezyonların cinsel temasla ilişkili olabileceği antik dönemlerde düşünülmüş, ancak bu lezyonların viral kaynaklı olduğu bilgisine ancak 20. yüzyıl başlarında ulaşılmıştır.

Bu tarihsel gelişmeler, HPV'nin sadece cilt siğilleriyle değil, aynı zamanda malignitelerle de bağlantılı olduğunu göstermiştir. Özellikle HPV tip 16 ve HPV18'in serviks kanseri ile ilişkisi, enfeksiyon etkenli kanser biyolojisine dair paradigma değişimine neden olmuştur. HPV'ye karşı geliştirilen aşular, bu enfeksiyöz ajanı kontrol altına almakta büyük rol oynamış ve halk sağlığına önemli katkı sağlamıştır.

2.1.2. Taksonomik Sınıflandırma

200'den fazla tanımlanmış HPV genotipi, viral genom yapıları ve epitel doku tropizmleri temel alınarak taksonomik olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.2). *Papillomaviridae* ailesi altındaki bu virüsler, genetik benzerliklerine göre başlıca beş cinse ayrılır: Alphapapillomavirus (α), Betapapillomavirus (β), Gammapapillomavirus (γ), Mupapillomavirus (μ) ve Nupapillomavirus (ν) (Bernard ve ark., 2010; de Villiers ve ark., 2013; Van Doorslaer ve ark., 2018).

Tablo 2.2. Human papillomavirus cinsleri, genotipleri ve klinik önemi.

HPV Cinsi	Genotip Sayısı	Örnek Genotipler	Klinik İlişki
Alphapapillomavirus (α)	~65	16, 18, 31, 6, 11	Yüksek riskli tipler (servikal, anal kanser); düşük riskli tipler (genital siğiller)
Betapapillomavirus (β)	~51	5, 8, 38	Kutanöz enfeksiyonlar; bazıları immünsüpresif bireylerde cilt kanseri ile ilişkili
Gammapapillomavirus (γ)	~79	4, 65, 95	Genellikle asemptomatik; bağışıklık düşüklüğünde aktifleşebilir
Mupapillomavirus (μ)	1	1	Plantar verruka (ayak tabanı siğili)
Nupapillomavirus (ν)	2	41, 63	Düşük patojenite; nadir kutanöz lezyonlarla ilişkili

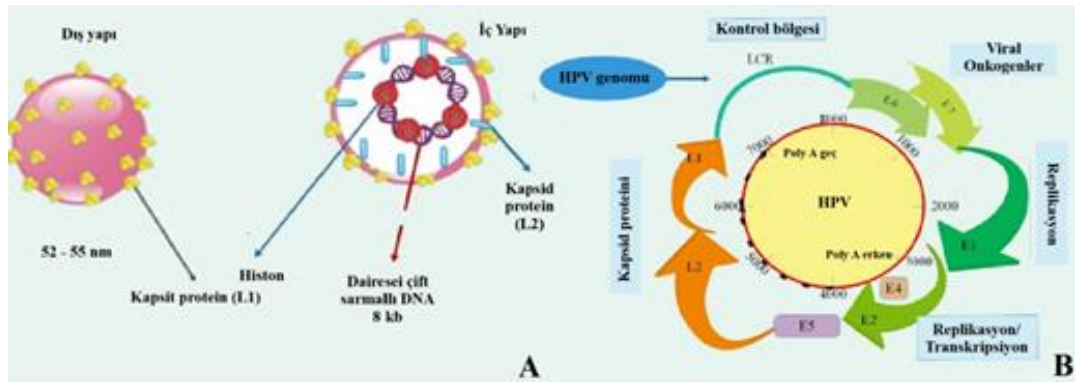
Bu sınıflandırma sadece filogenetik ilişkileri değil, klinik etkileri açısından da önemlidir. Özellikle α -papillomavirus cinsi, insanlarda kansere neden olabilen yüksek riskli HPV (hrHPV) genotiplerini içermektedir. β - ve γ -papillomavirus türleri

ise çoğunlukla belirtisiz enfeksiyonlara yol açar, ancak bağışıklık baskılandığında cilt lezyonları ve nadiren cilt kanseriyle ilişkilendirilebilir (Doorbar ve ark., 2012).

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC, 2007), 12 hrHPV genotipini (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) "Grup 1 Kanserojen" olarak sınıflandırmıştır. Bu genotipler özellikle serviks kanseri olmak üzere vulva, vajen, anüs, penis ve orofaringeal kanserlerle ilişkilidir. Düşük riskli türlerden HPV 6 ve HPV 11 ise genital siğil gibi iyi huylu lezyonlara neden olmaktadır (Egawa ve Doorbar, 2017). Bazı HPV genotiplerinin ise "olası" kanserojen olduğu belirtilmiş, bu özellikleri ek çevresel ya da genetik faktörlerle ilişkilendirilmektedir (IARC, 2007).

2.1.3. Yapısı ve Fonksiyonel Özellikleri

HPV, *Papillomaviridae* ailesine ait, zarfsız, çift sarmallı dairesel DNA içeren küçük bir virüstür (Şekil 2.1 A, B). Viral genom yaklaşık 8 kb uzunluğunda olup, kodlayan ve kodlamayan bölgeler içerir. Virüs partikülleri yaklaşık 52-55 nm çapındadır ve 72 pentamerik kapsomerden oluşan ikosahedral simetrik bir kapside sahiptir (Doorbar ve ark., 2015).



Şekil 2.1. (A, B). HPV'nin yapısı ve genomu. (Zolfi ve ark., 2025).

Genom üç ana bölgeye ayrılmıştır: (i) Erken Bölge (E): Viral döngü ve hücre transformasyonunda kritik olan genleri (E1, E2, E4, E5, E6, E7) kodlar. (ii) Geç Bölge (L): L1 ve L2 kapsid proteinlerini kodlar. (iii) Uzun Kontrol Bölgesi (URR/LCR): Viral gen transkripsiyonunu, DNA replikasyonunu düzenleyen ve replikasyon orijinini, transkripsiyon faktörü bağlama bölgelerini içeren kodlamayan bir bölgedir.

HPV'nin kanser yapıcı potansiyeli özellikle E6 ve E7 proteinlerinin tümör baskılayıcı proteinleri (p53 ve pRb) hedef almasıyla ortaya çıkar. E5 proteini de E6 ve E7 ile sinerjik olarak genom kararsızlığını ve tümör gelişimini artırır (de Sanjosé ve ark., 2018; McBride, 2022; Jin ve ark., 2024;). HPV gen bölgeleri, kodlanan proteinler ve bu proteinlerin biyolojik işlevleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.3).

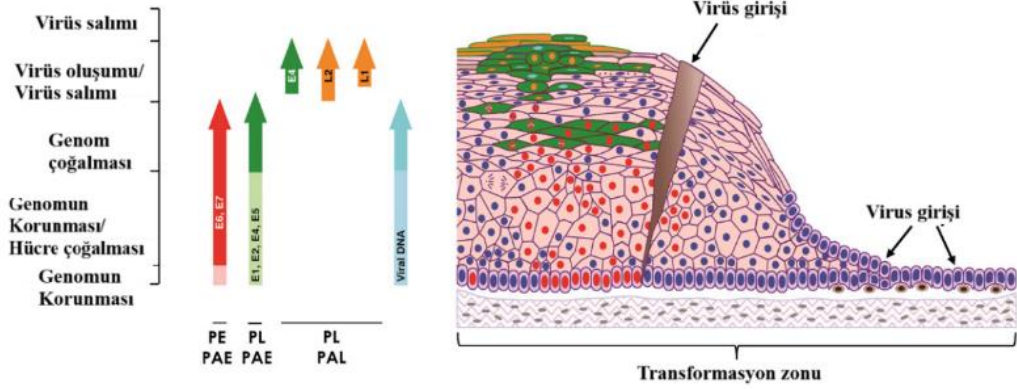
Tablo 2.3. HPV genom bölgeleri, proteinleri ve fonksiyonları.

Bölge	Gen / Protein	Uzunluk	Fonksiyon / Özellik
Erken Bölge (E)	E1	~4.500 bp	DNA helikaz aktivitesi; viral DNA replikasyonunu başlatır
	E2		Viral DNA transkripsiyonunu baskılar; hücre proliferasyonunu durdurabilir
	E4		Cyclin B1/CDK1 nükleusa girişini engeller; G2 fazında hücre siklusunu durdurur; E1 ile kompleks oluşturarak sitoskeletonu parçalar
	E5		EGFR aktivasyonu, endositoz, Golgi asidifikasyonu ve hücreler arası iletişimi etkiler
	E6		E6-AP ile birlikte p53'ü yıkar; telomerazı aktive eder, kromozomal anormalliklere neden olur
	E7		pRb proteinini yıkar; E2F transkripsiyon faktörünün S fazına geçişini sağlar
Geç Bölge (L)	L1	~2.500 bp	Majör kapsid proteini; viral kapsidin temel yapısal elemanıdır; yüksek oranda korunmuştur
	L2		Minör kapsid proteini; genomun kapside taşınmasında görev alır; değişken yapıdadır
Kodlamayan Bölge	URR/LCR	~1.000 bp	Transkripsiyon faktörü bağlanma bölgeleri içerir; E1 ve E2 proteinleriyle bağ kurarak gen ekspresyonunu düzenler

2.1.4. Çoğalma Döngüsü

HPV'nin neden olduğu hastalık spektrumu, virüsün epiteldeki bulaşma ve çoğalma stratejilerine bağlıdır. En iyi karakterize edilen HPV tipleri, serviks kanseriyle ilişkili mukozal α -papillomavirüs grubuna aittir. Bu grubun önde gelen temsilcisi HPV16, özellikle ektoserviks ve servikal transformasyon zonuna belirgin tropizm gösterir (Şekil 2.2). Servikal transformasyon zonu, yassı ve kolumnar epitelin kesiştiği, rezerv hücreler açısından zengin ve HPV'ye en duyarlı bölgedir. HPV16'nın buradaki bazal epitel hücrelerine yerleşmesi, viral onkoproteinlerin (E6, E7) ifadesiyle birlikte servikal kanser öncülü lezyonların gelişimini tetikler (Brianti ve ark., 2017;

Van Doorslaer ve ark., 2018). Bu nedenle, HPV16'ya bağlı servikal karsinomların büyük çoğunluğu bu bölgede ortaya çıkmaktadır (Cox ve Palefsky, 2016).



Şekil 2.2. Servikal epitelde yüksek riskli HPV'lerin çoğalma döngüsü (Doorbar, ve ark.,2012).

HPV enfeksiyonunun başlaması için genellikle epitelyal bariyerde mikro hasar gerekir. Virüs bazal laminaya ulaşarak bazal hücreleri enfekte eder. Viral genom, bu hücrelerde düşük kopya sayılı episomal DNA olarak kalır. Bazal hücrelerin çoğalması ve farklılaşması sırasında, üst epitel tabakalarına doğru göç eden hücrelerde HPV'nin çoğalma döngüsünün farklı aşamaları aktifleşir. Bu süreçte gelişen prekanseröz lezyonlar Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) olarak adlandırılır ve hücresel atipi derecesine göre CIN1, CIN2, CIN3 şeklinde sınıflandırılır (Van Doorslaer ve ark., 2018; Mello ve Sundstrom, 2023).

Özellikle yüksek riskli HPV (hrHPV) tipleriyle ilişkili olan CIN 1 gibi düşük dereceli intraepitelyal lezyonlarda, epitelin alt tabakasındaki hücrelerde E6 ve E7 onkoproteinlerinin aktif ekspresyonu gözlenmektedir. Bu onkoproteinler, hücre döngüsünü düzenleyen p53 ve pRb gibi tümör baskılayıcı proteinleri hedef alarak kontrolsüz hücre çoğalmasını başlatır (Doorbar ve ark., 2012; Brianti ve ark., 2017). Epitelin orta katmanlarında, viral DNA'nın replikasyonu için gerekli olan hücresel faktörlerin ekspresyonu başlar ve bu katmanda viral E4 proteini de sentezlenir. Bu hücreler sıklıkla hücre döngüsünün S ve G2 fazlarında bulunur; E4 ekspresyonu ve devam eden çekirdek aktivitesi, viral genomun replikasyon yetkinliğini temsil eder. Genom amplifikasyonu, bu hücresel fazlarda en yüksek etkinliğe ulaşır (Van Doorslaer ve ark., 2018).

En üst katmanlara ulaşıldığında hücreler artık mitotik potansiyellerini kaybeder; ancak bu hücrelerin bir kısmında L1 ve L2 kapsid proteinleri sentezlenir. Böylece

çoğaltılmış viral DNA, kapsid proteinleri ile paketlenerek olgun virionlar oluşturulur. Hücrelerin deskamasyonu ile birlikte bu enfekte hücreler ortamdaki diğer hücrelerle ayrılır ve üretken enfeksiyon tamamlanmış olur (Brianti ve ark., 2017).

Ayrıca, serviks transformasyon zonu ve endoservikal bölgesinde, yalnızca yassı epitel hücrelerinin değil, aynı zamanda kolumnar epitel hücrelerinin, epitel rezerv hücrelerinin ve skuamo-kolumnar bileşke hücrelerinin de HPV tarafından enfekte edilebildiği bildirilmiştir. Bu bölgelerdeki enfeksiyonlar, farklı histolojik desenlerin gelişmesine yol açmakta ve bazı olgularda servikal adenokarsinom oluşumu ile ilişkili olabilmektedir (Xie ve ark., 2019; de Martel ve ark. 2020; Catalán-Castorena ve ark., 2024; Chen ve ark., 2025).

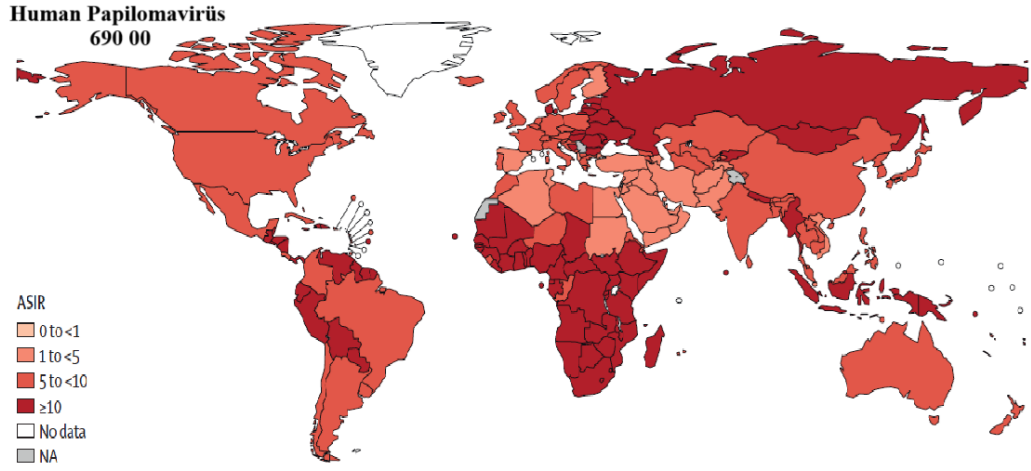
2.1.5. Epidemiyoloji

HPV kadınlarda en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan viral enfeksiyonlardan biri olup, servikal kanserlerin %90'ından fazlasında etiyolojik bir ajan olarak rol oynamaktadır (Kombe Kombe ve ark., 2021). hrHPV tipleri (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59), Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından insanlar için kanserojen olarak tanımlanmıştır. Bu tipler serviks başta olmak üzere vulva, vajen, anüs ve orofaringeal bölgeyi etkileyen malignitelerin temel nedenidir.

2007 yılında dünya genelinde yaklaşık 291 milyon kadının HPV ile enfekte olduğu tahmin edilmiştir (Bruni ve ark., 2023). Normal servikal sitolojiye sahip kadınlardaki HPV prevalansı 2007'de %10.4 iken, 2019'da %9.9'a gerilemiştir. Ancak bu oran bölgesel ve demografik farklılıklar gösterir. En yüksek prevalanslar Okyanusya (%30.9) ve Afrika'da (%21.1), en düşük oranlar ise Avrupa'da bildirilmiştir (Bruni ve ark., 2023).

HPV enfeksiyonu kadınlarda en sık 15-24 yaş aralığında görülür. Yaş ilerledikçe enfeksiyon oranları azalır, ancak Afrika ve Orta-Güney Amerika gibi bazı bölgelerde 45 yaş üstü kadınlarda ikinci bir enfeksiyon piki gözlenir (Bruni ve ark., 2023). Gelişmekte olan ülkelere HPV enfeksiyonları ve ilişkili kanserlerin yükü, gelişmiş ülkelere kıyasla çok daha yüksektir (Şekil 2.3). Bu fark, etkili servikal tarama sistemlerinin yetersizliği, aşılama programlarının eksikliği, sağlık hizmetlerine sınırlı erişim ve erken yaşta cinsel aktivite gibi faktörlere bağlıdır. Örneğin, Sahra Altı

Afrika'da serviks kanseri insidansı 100.000 kadında 75.3 iken, Asya'da 10.2'dir (ICO/IARC, 2023).



Şekil 2.3. HPV'ye bağlı kanserler için ÷lkeye özgü yaşa standardize edilmiş insidans oranı – 100.000 kişi-yıl (de Martel ve ark., 2020).

HPV genotip dağılımı da coğrafi farklılık göstermektedir. Dünya genelinde servikal kanserlerin yaklaşık %71'i HPV tip 16 ve 18'e atfedilmekle birlikte, bu iki genotipin prevalansı gelişmiş ÷lkelerde daha yüksek, gelişmekte olan ÷lkelerde ise daha düşük düzeylerde rapor edilmiştir. Afrika'ya özgü bazı HPV varyantlarının (örneğin HPV 16, 18, 33 ve 45) daha yüksek virölans potansiyeline sahip olduğu ve daha ciddi klinik tablolara yol açabildiği bildirilmektedir (Bruni ve ark., 2023).

Türkiye'de serviks kanseri önemli bir halk sağlığı sorunudur. ICO/IARC (2023) verilerine göre, Türkiye'deki invaziv serviks kanserlerinin yaklaşık %76.9'u HPV tip 16, 45 ve 18 ile ilişkilidir. Buna rağmen, Türkiye'de ulusal düzeyde bir HPV aşılama programı bulunmamakta ve 30-65 yaş arası kadınlar için önerilen 5 yılda bir HPV testine dayalı tarama programına düzenli katılım sınırlıdır (Bruni ve ark., 2023). Bu durum, hem aşılama hem de tarama stratejilerinin güçlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kadınlarda HPV enfeksiyonu yalnızca yaygınlık açısından değil, aynı zamanda genotip dağılımı, yaşa bağlı değişkenlik ve sağlık sistemlerinin etkinliği açısından bölgelere göre önemli farklılıklar göstermektedir. Bu durum, bölgeye özgü aşı ve tarama programlarının geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

2.1.6. Hastalıklar

HPV, dünya genelinde en yaygın cinsel yolla bulaşan viral etkenlerden biri olup, özellikle kadın sağlığı açısından önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Tablo 2.4. Kanserojen olan human papillomavirus tipleri.

HPV Kategorisi	HPV Genotipleri	İlişkili hastalık
Yüksek riskli veya onkojenik	6, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Servikal, anal, vajinal, vulvar, penil ve orofaringeal kanser ve ilişkili öncü lezyonlar
Düşük riskli türler	6, 11	Genital siğiller, tekrarlayan solunum papillomatozisi
Olası kanserojen	68 Serisi	Serviks kanseri (sınırlı kanıt düzeyi)
Olası kanserojen (deri tipleri)	5, 8	Epidermodisplazi verruciformis'ten etkilenen hastalarda cildin skuamöz hücreli karsinomu
Belirsiz kanserojen risk	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Nadiren prekanseröz/kanseröz lezyonlarla ilişkili (kanıt düzeyi düşük)

Günümüze kadar 200'ün üzerinde HPV tipi tanımlanmış olup, bunlardan yaklaşık 40'ının insan genital mukozasını enfekte etme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir (Schiffman ve ark., 2007). Tablo 2.4'de görüldüğü gibi bu tiplerin bir kısmı hrHPV grubu içerisinde sınıflandırılmakta ve başta serviks kanseri olmak üzere çeşitli anogenital ve orofaringeal malignitelerle güçlü bir şekilde ilişkilidir (Brianti ve ark., 2017; de Sanjosé ve ark., 2018; Mukherjee ve ark., 2023).

HPV, kadınlarda özellikle malign hastalıklar açısından son derece önemli bir patojendir. Dünya genelinde kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %5,2'sinin HPV ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Forman ve ark., 2012). HPV 16 ve 18 gibi hrHPV genotipleri, serviks kanserlerinin yaklaşık %70'inden sorumlu iken, HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler ise genital siğillerin %90'ından fazlasında etken olarak saptanmaktadır (Moscicki ve ark., 2004; Wei ve ark., 2023, CDC, 2023). Aşağıda, HPV'nin kadınlarda neden olduğu başlıca malign ve benign hastalıklar güncel literatür verileri ışığında sunulmaktadır.

Malign Hastalıklar

1- Serviks (rahim ağzı) kanseri: HPV ile en sık ilişkili malign hastalıktır. Vakaların neredeyse tamamında HPV DNA'sı saptanır (Walboomers ve ark., 1999). HPV 16 ve 18, vakaların yaklaşık %70'inden sorumludur (Arbyn ve ark., 2020).

DSÖ'ye göre her yıl yaklaşık 600.000 yeni vaka görülmekte ve 300.000'den fazla kadın bu hastalık nedeniyle ölmektedir (WHO, 2023a). Türkiye'de serviks kanseri kadınlarda en sık görülen 9. kanser türüdür (ICO/IARC, 2023).

2- Vajina kanseri: Nadirdir, vakaların yaklaşık %70'i HPV ile ilişkilidir (en sık HPV 16) (Saraiya ve ark., 2015). Türkiye'de insidans 100.000 kadında ~0.26'dır (ICO/IARC, 2023).

3- Vulva kanseri: Kadın genital sisteminin en nadir görülen malignitelerinden biri olmakla birlikte, son yıllarda HPV enfeksiyonu ile olan ilişkisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Vulvar kanserlerin yaklaşık %40-%70'inin hrHPV enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Alemany ve ark. 2014; Rakislova ve ark., 2017; Arbyn ve ark., 2020). Bu ilişki özellikle bazaloid ve verrüköz histolojik alt tiplerde belirgindir ve genç yaş grubundaki kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu tip lezyonlar genellikle HPV 16 başta olmak üzere α -papillomavirus grubuna ait hrHPV tipleri ile ilişkilidir.

4- Anal kanser: Kadınlarda nadir görülen bir diğer kanserin %90'ından fazlasında hrHPV tipleri, özellikle HPV 16 saptanmıştır (Frisch ve ark., 1997). Türkiye'de anal kanal kanserinin yıllık insidansı 100.000 kadın başına yaklaşık 0.29'dur (ICO/IARC, 2023).

5- Orofaringeal kanser: HPV enfeksiyonu, özellikle bademcik ve dil kökü gibi orofarinks bölgelerinde görülür. Bu bölgedeki kanserlerin %60-70'inde HPV DNA'sı, en sık HPV 16 olmak üzere, saptanmaktadır. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha düşük sıklıkta görülür (Perkins ve ark., 2023).

Benign Hastalıklar

1- Genital Siğiller (Kondiloma Aküminata): HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler, genital siğillerin başlıca etkenleridir ve bu lezyonların %90'ından fazlasında bu genotipler tespit edilmektedir (Manyere ve ark., 2020). Genellikle dış genital bölgede lokalize olan bu lezyonlar tekrarlayıcı nitelikte olabilir. Türkiye'de insidans yılda 100.000 kadında 97-131 arasındadır (Özgül ve ark., 2011).

2- Rekürren Respiratuvar Papillomatozis: HPV 6 ve 11 ile ilişkili nadir görülen bu durum, doğum sırasında enfekte anneden bebeğe bulaş yoluyla ortaya çıkabilmektedir. Kadınlarda doğrudan hastalık oluşturmamakla birlikte, anneden vertikal geçiş açısından klinik olarak önem taşımaktadır (Derkay ve Wiatrak, 2008).

Bu epidemiyolojik veriler, HPV enfeksiyonlarının kadın sağlığı üzerindeki etkisinin ciddiyetini ortaya koymaktadır. Özellikle HPV'ye karşı aşılama ve etkili tarama stratejilerinin yaygınlaştırılması, hastalık yükünün azaltılması açısından oldukça önemlidir.

2.1.7. Laboratuvar Tanısı

HPV'nin kültürde üretilmemesi, tanıda moleküler teknikleri zorunlu kılar. Bu teknikler genellikle L1 ve L2 kapsid proteinlerini veya E1 genini hedef alır. Serviks kanseri taramasında Papanicolaou (Pap) smear testi ve HPV DNA testi kullanılır. HPV DNA testleri, özellikle hrHPV tiplerinin saptanmasındaki yüksek duyarlılıklarıyla erken tanıda önemli rol oynar. Amerika Birleşik Devletleri'nde Pap smear birincil tarama olarak kullanılırken, HPV DNA testleri normal sitolojili bireylerde "ko-test" veya "refleks test" olarak uygulanır (Burd, 2016). HPV DNA testlerinin, servikal kanser taramasında sitolojiye kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Servikal sürüntü örnekleme ve moleküler HPV testlerinin entegrasyonu, erken tanı ve müdahale şansını artırır (Wang ve ark., 2023).

2.1.8. Korunma ve Önlem

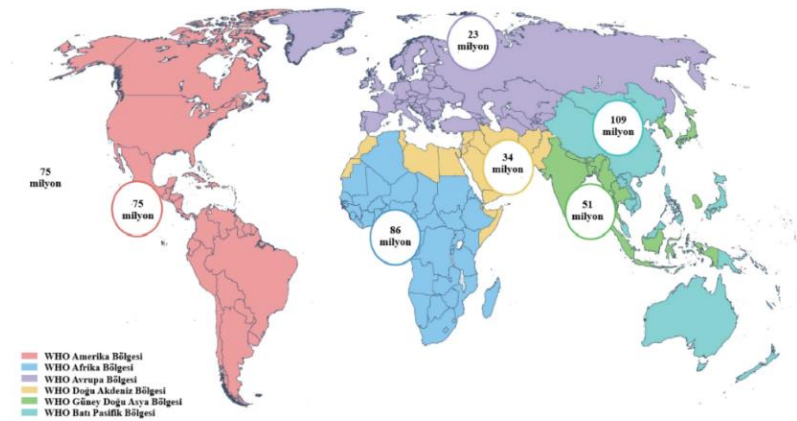
Aşılama, HPV'ye karşı en etkili korunma yöntemidir (Garland ve ark., 2016). Mevcut bivalan, quadrivalan ve nanovalan aşılar, en sık kansere neden olan HPV 16 ve 18'e karşı yüksek koruma sağlar (Schiller ve ark., 2012). Bu aşuların cinsel aktivite başlamadan önce (tercihen 9-14 yaş) uygulanması, en yüksek koruyuculuğu sağlar (Markowitz ve ark., 2014). DSÖ, 9-14 yaş arası kız çocuklarının rutin aşılmasını önermektedir (WHO, 2025). Bazı ülkelerde erkek çocuklarının da aşılmasını toplum bağışıklığını artırmak ve genital siğillerin yayılımını azaltmak için önerilmektedir (Drolet ve ark., 2019).

Aşılama dışında kondom kullanımı da HPV bulaş riskini azaltan etkili bir korunma yöntemidir; ancak kondomlar enfeksiyona karşı tam koruma

sağlamamaktadır (Winer ve ark., 2006). Amerikan Kanser Derneği, 2020 yılında güncellediği rehberde, HPV aşılmasının 9–12 yaşları arasında başlatılmasının, zamanında aşılanma oranlarını artırarak kanserden korunma etkisini maksimize edeceğini belirtmiştir. Ayrıca 27–45 yaş arası bireylerde aşımın etkinliğinin düşüklüğü ve klinik fayda potansiyelinin sınırlı olması nedeniyle bu yaş grubuna yönelik rutin aşılamayı desteklememektedir (Saslow ve ark., 2020). HPV enfeksiyonlarının önlenmesinde etkili bir diğer strateji, düzenli servikal kanser taramalarıdır (ACS ve ark., 2020). Pap yayma ve HPV DNA testleri ile CIN'lerin erken evrede tespiti mümkün olup, ilerleyici lezyonlar önlenebilmektedir (Ronco ve ark., 2014). Sigara kullanımının bırakılması, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan korunma konusunda farkındalığın artırılması da HPV ile ilişkili hastalıkların azaltılmasında önemli adımlardır (Vaccarella ve ark., 2017).

2.2. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık (CYBH) Diğer Etkenleri

CYBH'lar dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl, 15-49 yaş arası yetişkinlerde dört tedavi edilebilir CYBH'dan (klamidya, gonore, frengi, trikomoniyaz) en az biriyle yaklaşık 374 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir (WHO, 2023b; Torrone ve ark., 2021). Türkiye'de prevalans coğrafi bölge ve risk gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Bu enfeksiyonların çoğu erken evrelerde asemptomatik seyrettiğinden, tanı konulmasını zorlaştırarak bulaşma riskini ve komplikasyonları artırır. En yaygın CYBH etkenleri *C. trachomatis*, *C. albicans*, *T. vaginalis*, HPV olmak üzere diğerleri Şekil 2.4 ve Tablo 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* ve *Trichomonas vaginalis* vaka insidansı (Van Gerwen ve ark., 2022).

Tablo 2.5. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar.

Mikroorganizma Grubu	Mikroorganizma Örnekleri	Notlar
Parazitler	<i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Phthirus pubis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> oral-anal temasla bulaşabilir.
Mantarlar	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (alt türleri)	<i>Candida albicans</i> yalnızca fakültatif patojeniktir ve doğrudan STI yapmaz.
Bakteriler	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Ureaplasma parvum</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Klebsiella granulomatis</i> ,	<i>Mycoplasma</i> ve <i>Ureaplasma</i> genital enfeksiyon yapabilir. <i>Shigella</i> oral-anal temasla bulaşabilir.
Virüsler	HPV, HSV, HIV, HBV, HCV, Molluscum contagiosum virus, Monkeypox virus, Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Zika virus, Hepatit A virüsü (HAV)	EBV, CMV ve Zika cinsel temasla bulaşabilir. HAV oral-anal temasla bulaşır.

2.2.1. *Neisseria gonorrhoeae*

Neisseria gonorrhoeae, çoğunlukla polimorf çekirdekli hücrelerin yanında veya içinde bulunan gram negatif diplokok bakterilerdir. İnsanlar tek doğal konak olup ikinci en yaygın CYBH etkenidir. Dünyada en sık görülen cinsel yolla bulaşan bakteriyel hastalık etkenlerinden biridir. *N. gonorrhoeae* esas olarak genital mukozayı kolonize eder; ancak oküler, nazofaringeal ve anal mukozalarda da yerleşebilir (Lee ve ark., 2002). Gonore etkeni olan bu bakteriyle ilişkili 2020 yılı itibarıyla, 15–49 yaş grubunda 82.4 milyon yeni vaka bildirilmiştir (WHO, 2024b). Düşük gelirli ülkeler ve marjinal toplumlarda teşhis ve tedaviye erişim kısıtlı olduğundan, bu bölgelerde tedavi edilmeyen enfeksiyon yoğunluğu ve yıllık yeni vaka sayısı daha da yüksek olabilir. Birçok ülkede tedavi kolaylığı ve enfeksiyonların eksik kaydı göz önüne alındığında büyük ölçüde hafife alınmış olabilir. Erkeklerde üretral enfeksiyon asemptomatik olabilir. Kadınlarda birincil enfeksiyon endoservikste başlar ve üretra ile vajinaya ilerleyerek mukopürülan akıntıya neden olabilir. Enfeksiyon daha sonra uterus tüplerine yayılabilir ve salpenjit, fibrozis ile tüplerde tıkanıklık gibi komplikasyonlara yol açabilir. Kadınların %20'sinde kısırlık ortaya çıkar. Kronik gonokok servisi veya proktiti çoğunlukla asemptomatiktir. Ayrıca, doğum sırasında enfekte anneden bebeğe bulaşma, yeni doğanlarda körlüğe neden olabilir. Tedavi edilmemiş *N. gonorrhoeae* enfeksiyonları, enfeksiyöz artrit ve

endokardit gibi yaygın ve ciddi gonokok enfeksiyonlarına da yol açabilir (Little, 2006; Młynarczyk-Bonikowska ve ark., 2020, Vyth ve ark., 2016). Ayrıca, antimikrobiyal direncin yükselmesi, özellikle seftriakson gibi son tedavi seçeneklerine karşı direnç oranlarının bazı ülkelerde %5–40 arasında tespit edilmesi, gonore tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu bakterinin etken olduğu enfeksiyon tedavi gerektirebilecek diğer bakteriyel ya da viral enfeksiyonlarla birlikte görülebilir (de Coul ve ark., 2014). DSÖ tarafından önerilen tedavi yöntemleri, hem organizmanın tamamen ortadan kaldırılmasını hem de antimikrobiyal dirençli etkenin yayılmasını önlemeyi amaçlamaktadır.

N. gonorrhoeae'nin laboratuvar tanısı kültür ve moleküler yöntemler kullanılarak yapılabilir. Kültürde üreyen bakterinin tanımlanması MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry) ile yapılabilir. *N. gonorrhoeae*'nin genitoüriner örneklerde doğrudan saptanması için nükleik asit amplifikasyon testleri de bulunmaktadır. Ancak ilaç duyarlılığını belirlemek için bakteri kültürü gereklidir (Vyth ve ark., 2016).

2.2.2. *Treponema pallidum*

Treponema pallidum subsp. *pallidum* spiral şeklinde olan gram negatif bakteridir. *T. pallidum* ışık mikroskopunda görülmez ve kültürde üretilmez. Frengi (sifiliz) etkeni olup genellikle cinsel yolla bulaşır ancak konjenital sifilize de neden olabilir (Theel ve ark., 2020).

Tedavi edilmeyen sifilizin doğal seyri birincil, ikincil ve latent evrelere ayrılır. Birincil sifiliz, tipik olarak enfeksiyon bölgesinde kendiliğinden iyileşen ağrısız bir ülser (şankr) olarak görülür. Bunu *T. pallidum*'un sistemik yayılması izler ve sıklıkla yaygın makulopapüler döküntü ve tedavi olmaksızın iyileşen ikincil evreyi karakterize eden spesifik olmayan sistemik semptomlar görülür. Latent evre erken (<2 yıl süreli) ve geç (>2 yıl) olarak ayrılır ve hastalığın herhangi bir semptom göstermediği durumu ifade eder. Semptomatik hale geldiğinde (üçüncül), merkezi sinir sistemi (nörosifiliz), cilt, kemik (gumma) ve kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere hemen hemen her organı etkileyebilir. Bununla birlikte, nörosifiliz hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir.

T. pallidum subsp. *pallidum*'un patogen olanlarının kültürde üretilmemesi nedeniyle laboratuvar tanısında özel mikroskopi tekniklerinin yanısıra non-treponemal ve spesifik treponemal antijenlerin saptandığı serolojik yöntemler kullanılır. Ancak maliyeti düşük olan nontreponemal testlerin özgüllüğünün düşük olması ve treponemal testlerin hastalık aktivitesiyle zayıf korelasyonu nedeniyle sorunlar yaşanmaya devam etmektedir. Nükleik asit amplifikasyon testleri mikroskopik yöntemler kadar duyarlı ve özgül bulunmuş, buna rağmen cinsel yolla bulaşan diğer etkenlerin (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, Herpes simpleks virüsler) tanısında kullanıldığı kadar yaygın kullanıma girmemiştir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı bir test bulunmamaktadır. Polymerase Chain Reaction (PCR), özellikle genital ülserlerde *T. pallidum* için tek test olarak ya da bu ülserle neden olan diğer etkenlerin (örn. herpes simpleks virüsü) de saptanabileceği mültipleks testler şeklinde uygulanabilir (Satyaputra ve ark., 2021; Zarakolu, 2023; WHO, 2024b).

2.2.3. *Chlamydia trachomatis*

Tek doğal konağı insan olan *C. trachomatis* aerobik, zorunlu hücre içi, gram negatif bir bakteridir. Bu bakteriler canlı hücre ortamlarında çoğaltılabilen, diğer bakterilerden farklı olarak retiküler cisimcik ve elementer cisimcik olarak tanımlanan iki fazlı bir gelişim döngüsüne sahiptir. Elementer cisimcikler çevre şartlarına dayanıklı ancak çoğalma yeteneği olmayan bulaşıcı formlardır. Retiküler cisimcikler ise metabolik aktiviteye sahip olan bulaşıcı olmayan formlardır ve konak hücre içinde çoğalırlar (Witkin ve ark., 2017)

Bu bakteriler birçok kadında asemptomatik seyretmesine rağmen, genital bölgelerin yanı sıra anüs, gözler, boğaz ve lenf düğümleri gibi diğer bölgelerde de ortaya çıkabilir. Bakteri genital sisteme yayıldığında, endometrit, salpenjit, tubo-ovaryan apseler, pelvik peritonit perihepatit ve pelvik inflamatuvar hastalığa (PIH) neden olabilir. Kronik PIH tüp faktörü kısırlığı ve ektopik gebelik gibi daha ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Doğum sırasında tedavi edilmeyen klamidyal enfeksiyon dikey olarak bulaşabilir ve bebeklerde konjonktivit ve pnömoneye neden olabilir. Erkeklerde tedavi edilmeyen klamidyal enfeksiyonlar epididimo-orşite yol açabilir. *C. trachomatis* enfeksiyonları, insan cinsel ve üreme sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Dünya genelinde 15-49 yaş arası yetişkinlerde yaklaşık

128,5 milyon kişide bu enfeksiyonun görüldüğü tahmin edilmektedir (WHO, 2022). Ayrıca, serviks karsinomu edinme ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu riskinin artmasının aktif klamidy enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Pap yaymalarındaki sitolojik değişiklikler, bu bakterinin enfeksiyonları için güvenilir olmayan bir tarama yöntemi olarak değerlendirilmiştir. Endoservikal ve üretra sürüntülerden ürogenital enfeksiyonları tespit etmede hücre kültürleri, yüksek özgüllüğü nedeniyle, geçmişte "altın standart" olarak bildirilmiştir. Numunelerin toplanması, taşınması ve işleme alınmasında kurallara uyulması gerekmektedir.

Hücre kültürü, iş gücü yoğunluğu, uzun geri dönüş süresi ve maliyet açısından dezavantajlı olması nedeniyle günümüzde rutin olarak tercih edilmemektedir. Ancak ilaç direncinin incelenmesi ve cinsel istismar gibi yasal sonuçlar doğurabilecek durumlarda önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Antijen tespit yöntemlerinden doğrudan floresan antikor (DFA) testi, pozitif sonuçların doğrulanmasında kullanılmaktadır. Enzimli immün testler (EIA'lar) ise, düşük prevalansa sahip popülasyonlarda bile tanı amacıyla uygun bir tarama testidir. Klamidyal enfeksiyonların tanısında kullanılan diğer testlerden biri de mikro immünofloresan (MIF) testidir. Vajinal sürüntüler için nükleik asit amplifikasyon testlerinin geliştirilmesi, bu bakterinin tanısında önemli olmakla birlikte, ekonomik olmadığı için rutin laboratuvarlarda kullanılmamaktadır (Shetty ve ark., 2021).

2.2.4. *Gardnerella vaginalis*

Gardnerella vaginalis gram pozitif bir hücre duvarı bulunmasına rağmen gram değişken olan, spor oluşturmayan, küçük pleomorfik bir basildir. Doğal vajinal floranın bir bileşeni olan bu bakteri genital kültürlerden soyutlansa da kan, idrar ve farenks gibi diğer örneklerde de bulunur ve herhangi bir enfeksiyon belirtisi veya semptomu olmayan kadınlardan da soyutlanabilir. *G. vaginalis*, aşırı üremesi ve vajinal mikrobiyotada baskın tür haline gelmesi durumunda bakteriyel vajinoz (BV) ile ilişkilendirilebilir (Shvartsman ve ark., 2023; Redelinguys ve ark., 2020). Laboratuvar tanısında, kadınların vajinal örneklerinde en sık gözlenen mikroskopik bulgu, bakterilerle kaplı epitel hücreler olan ve 'ipucu hücreleri' (clue cells) olarak tanımlanan yapılardır. Bakteriler kültürde üretildiklerinde biyokimyasal özellikleri

ile tanımlanır (Abou Chacra ve ark., 2024). Nükleik asit amplifikasyon testleri olarak kantitatif real-time PCR kullanılmaktadır.

G. vaginalis'in ekotipleri hakkında 2017 yılında yapılan tek çalışmada, filogenetik yapı ve fonksiyonel gen analizinin birleşimine dayalı olarak, belirli işlevlerin/bazı genlerin kazanımı/kaybı ile ilişkili üç ekotip tanımlanmıştır (Cornejo ve ark., 2017). Genel olarak, bu çabalar *G. vaginalis* ile farklı durumlar (sağlık, asemptomatik BV ve semptomatik BV) arasındaki bağlantının tanımlanmasına katkıda bulunmuş ve böylece nihayetinde BV'nin doğru teşhisine yönelik yaklaşımları iyileştirmiştir.

2.2.5. *Mycoplasma genitalium* ve *Mycoplasma hominis*

Mycoplasma genitalium ve *Mycoplasma hominis* 'mikoplazma' olarak adlandırılan bakteri grubuna ait, gram pozitif bakterilerden evrimleşmiş, hücre duvarı olmayan ve *Mollicutes* sınıfına ait bakteri türlerini ifade eder. Hücre duvarlarının yokluğu, bu organizmaları beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençli hale getirir. Bu durum, mikoplazmaların Gram boyama yöntemiyle boyanamamalarına ve pleomorfik formlar geliştirmelerine neden olur. Mikoplazmalar, yaklaşık 500–1000 genle en küçük genomlardan birine sahip olan prokaryotik organizmalardır. Ayrıca, bu bakteriler beslenme açısından oldukça seçici olup, birçok türü prokaryotlar arasında benzersiz şekilde kolesterole bağımlıdır. *M. genitalium* enfeksiyonu doğrudan mukozal temas yoluyla gerçekleşir. Asemptomatik enfeksiyonlar sık görülür. Ancak, semptomatik vakalarda enfeksiyonun belirtileri kadın ve erkeklerde farklılık gösterebilir. Kadınlarda vajinal akıntı, dizüri, pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) ve servisit ile ilişkilidir. PIH karın ağrısı ve disparoni (ağrılı cinsel ilişki) gibi semptomlara neden olabilir. Ayrıca, enfeksiyon uzun vadede kısırlığa yol açabilecek komplikasyonlara neden olabilir. Erkeklerde ise klamidya ve gonokok dışı üretrit vakalarının %10-35'ine neden olur. Dizüri ve penil akıntı da sık görülen semptomlar arasındadır. *M. genitalium* enfeksiyonu, özellikle tedavi edilmediğinde ciddileşebilir. Kadınlarda kısırlığa, dış gebelik riskinin artmasına ve kronik pelvik ağrılara yol açabilir. Erkeklerde ise üretrit vakalarının devam etmesine ve nadiren de olsa epididimit (testislerin arkasındaki tüpün iltihabı) gibi komplikasyonlara neden olabilir (Gnanadurai ve Fifer, 2020; Roxby ve ark., 2019).

M. hominis sağlıklı bireylerin alt ürogenital sisteminde bulunan bir kommensal olmasına rağmen, genellikle bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde veya invaziv tıbbi işlemler sonrasında ortaya çıkar ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Hem genital hem de ekstragenital enfeksiyonlara neden olabilir. Klinik açıdan oldukça çeşitli enfeksiyonlarla ilişkilidir. Periprotetik enfeksiyonlar, septik artritis, dış ventriküler drenaja bağlı ventrikülit, kadın genital enfeksiyonları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, postoperatif menenjit, yenidoğan menenjiti, nakil sonrası enfeksiyonlar, intramedüller apse, pelvik apse, endokardit, mediastinit, postoperatif plevrit ve perikardit, patolojik gebelik, bakteriyel vajinoz ve piyelonefrit bu enfeksiyonlar arasında yer almaktadır (Waites ve ark., 2009; Jonduo ve ark., 2022). HIV pozitif bireylerde *M. hominis*, fırsatçı enfeksiyonlara neden olur (Khullar, ark., 2021).

Mikoplazmaların geleneksel kültür teknikleriyle mikrobiyolojik tanısı zordur; çünkü bu bakterilerin büyümesi özel koşullar gerektirir. Yavaş büyürler ya da *in vitro* olarak kültüre edilemezler. Genital mikoplazmalar için herhangi bir serolojik test standardize edilmemiştir ve tanı amaçlı kullanılmamaktadır. Mikrobiyolojik tanı, kültür yöntemlerinin zorlukları nedeniyle genellikle PCR ile gerçekleştirilmekte olup, bu yöntem bakterilerin enfeksiyonlardaki rollerinin her geçen gün daha iyi belgelenmesine olanak sağlamaktadır (Gómez Rufo ve ark., 2021; Waites ve ark., 2023).

2.2.6. *Ureaplasma parvum* ve *Ureaplasma urealyticum*

Ureaplasma urealyticum ve *Ureaplasma parvum*, yaygın olarak mikoplazmalar olarak adlandırılan Mollicutes sınıfının üyeleridir. Bu bakteriler, hücre duvarı olmayan en küçük serbest canlı organizmalar arasında yer alır ve morfolojik olarak sferik ya da kokobasil formundadırlar. *Ureaplasma*, sağlıklı bireylerin alt ürogenital ve solunum yollarında bulunur ve hastalığı olan bireylerden kolaylıkla izole edilebildiği için fırsatçı patojenler olarak kabul edilir. Bu bakteriler peptidoglikan hücre duvarını kaybetmek suretiyle gram pozitif bakterilerden evrimleşmişlerdir.

İnsanlara, cinsel temas yoluyla bulaşır; enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir (Yi ve ark., 2005; Volgmann ve ark., 2005). Ayrıca, anneden çocuğa *in utero* veya

doğum sırasında enfekte vücut sıvıları aracılığıyla perinatal yolla da geçebilir. Bu mikroorganizma, non-gonokokkal üretrit, pelvik inflamatuvar hastalık (PIH), prostatit, idrar taşları, jinekolojik hastalıklar, ölü doğum, infertilite ve yenidoğanlarda kronik akciğer hastalığı gibi çeşitli durumlarla ilişkilendirilmiştir. Non-gonokokkal üretritin nedenleri arasında *C. trachomatis* ve *M. genitalium*'un ardından gelmektedir. Bakteriyel vaginosis (BV) olan hastaların büyük bir kısmında soyutlanmasına rağmen, patojen olarak rolü hâlâ belirsizdir (Waites ve ark 2009). Ureaplazmaların tespiti için uygun örnekler arasında üretral sürüntü, idrar, endoservikal sürüntü ve endometriyal biyopsi yer almaktadır. Tanıda kültür yöntemi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, *Ureaplasma*'nın üreyebilmesi için üreye ihtiyaç duyması alışılmadık bir özelliktir. Ancak bu zor üreyen organizmaların soyutlanması serum, metabolik substrat ve maya ekstresi gibi büyüme faktörlerinin varlığını gerektirir.

Ureaplasma türlerinin tanısı için kullanılan serolojik test yöntemleri arasında mikroiimmünofloresan, metabolizma inhibisyonu ve EIA yer alır. Ancak *Ureaplasma*'nın sağlıklı insanlarda yaygın olması, bu organizmalara karşı antikor titrelerinin yorumlanmasını zorlaştırır. Ayrıca sağlıklı bireylerin alt ürogenital sistemlerinden alınan örneklerde PCR sonuçları genellikle pozitifdir. Gerçek zamanlı PCR ile belirlenen artan bakteri yükü, enfeksiyonun klinik bir göstergesi olarak daha değerlidir (Yi ve ark., 2005; Chan ve ark., 2023)

2.2.7. *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas vaginalis sadece trofozoit formu olan, insan ürogenital sistemine yerleşen kamçılı bir protozoondur. Hem kadınların hem de erkeklerin ürogenital sistemini enfekte eden *T. vaginalis*'in neden olduğu trikomoniyaz, en sık cinsel yolla bulaşır. *T. vaginalis*'in küresel yaygınlığı, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* ve *T. pallidum*'un toplam yaygınlığından daha yüksektir (Rowley ve ark., 2019). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 156 milyon yeni vaka bildirilmektedir (WHO, 2023c). *T. vaginalis* kadınların cinsel ve üreme sağlığı üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Genellikle kadınlarda alt genital bölgeyi vajina, üretra ve endoserviksi erkeklerde ise üretra ve prostatı enfekte eder. Kadınlarda enfeksiyon, muhtemelen aylarca hatta yıllarca sürebilir; ancak erkeklerde daha kısa, örneğin bir aydan az olabilir (Van Der Pol ve ark., 2005; Krieger ve ark., 1993). Kadınlarda uzun süreli

doğum sonrası ateş ve endometrit ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, erken membran rüptürü ve servikal hücre morfolojisinde sitolojik değişikliklerin sıklığında artışla da bağlantılıdır. Erkeklerde genellikle asemptomatik bir hastalık olmasına rağmen, nongonokokal üretrit vakalarının %5 ila %15'ini oluşturur.

Ayrıca epididimit, prostatit ve balanite neden olur. Trikomoniyaz semptomları diğer CYBH'ların semptomlarını taklit ettiğinden ve tespit yöntemleri kesin olmadığından tanısı zordur (Garber, 2005; Van Gerwen ve Muzny, 2019). Organizma günümüzde önemli ölçüde daha yüksek bir HIV bulaşma riskiyle de ilişkilendirilmektedir (Masha ve ark., 2019).

T. vaginalis'in laboratuvar tanısı genellikle vajinal, servikal, üretral veya prostatik salgılardan alınan örneklerde hareketli protozoonların mikroskop altında incelenmesiyle yapılır. Taze preparat hazırlanmasında örneğin sıcaklık ve nem hareketlilik için önemlidir ve maliyet etkin yöntem olsa da, düşük duyarlılık nedeniyle tanıda yetersizdir. *T. vaginalis*'in tespiti için hücre kültürü altın standart olarak kabul edilmektedir. Hücre kültürü hassas bir yöntem olup uygulaması emek yoğun ve pahalıdır. Düşük inokulum miktarıyla organizmanın üremesi gözlemlenebilir, ancak bakteri kontaminasyonu sık rastlanan bir sorundur. InPouch sistemi gibi yeni teknikler, kültür ve mikroskopiye birleştirilerek bu süreci kolaylaştırmıştır. *T. vaginalis* nükleik asit amplifikasyon testleri tanıda kullanılır. Antikor bazlı teknikler arasında kompleman fiksasyonu, hemaglutinasyon, jel difüzyonu, floresan antikor ve ELISA yer alır. Ancak bu yöntemler, aktif enfeksiyon ile geçmiş enfeksiyonu ayırt etmede kesin değildir. Nükleik asit amplifikasyon testleri tanıda sıklıkla kullanılmaktadır (Caliendo ve ark., 2005; Kissinger ve ark., 2022; Van Gerwen ve ark. 2023).

2.2.8. *Candida albicans*

Dimorfik bir maya olan bu mikroorganizma, insan ağız, gastrointestinal ve genital mukozal yüzeylerinde ve deride zararsız bir kommensal olarak bulunan fırsatçı bir patojendir. Vajinal maya kolonizasyonu olan kadınların çoğu asemptomatik olmasına rağmen, genellikle azalmış bağışıklık yeterliliği veya normal bakteriyel mikrofloranın bozulması ile fırsatçı bir patojen haline gelebilir. Oral pamukçuk veya vulvovajinal kandidiyazis (VVK) gibi mukozal enfeksiyonlara

neden olan bu mikroorganizma genellikle hayatı tehdit edici değildir. Birçok kişide VVK'ya özgü olan vajinal kaşıntı ve akıntı gibi belirtiler görülebilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda vajinal ağrı, şişlik, cinsel ilişki sırasında ağrı (disparoni), idrar yaparken yanma (dizüri) veya artmış vajinal akıntı gibi semptomlar da görülebilir (Nyirjesy ve ark., 2022; Lopes ve Lionakis, 2022).

Dünya genelinde VVK en yaygın vulvovajinal kaşıntı ve akıntı nedenlerinden biridir. HPV ile *C. albicans* birlikteliği sık görülmektedir (Gultekin ve Can, 2023; Bitew ve Abebaw, 2018). Özellikle HIV ile enfekte hastalarda bağışıklık baskılanmasının sentinel semptomu olabilir. Çok daha ciddi olanı, yüksek ölüm oranları ile ilişkili olan kandidemidir (Nyirjesy ve ark., 2022). Vajinal mantar enfeksiyonlarının teşhisinde mikroskopi ve klinik şüphe uzun yıllardır kullanılmasına rağmen, kültür hâlâ teşhiste altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu yöntemlerin bazı dezavantajları vardır. Mikroskopi ve klinik teşhis genellikle düşük duyarlılığa sahipken, maya kültürleri en az 48-72 saat sürdüğü için teşhis ve tedavi sürecinde gecikmelere yol açabilir. Günümüzde CYBH tanısında moleküler testlerin giderek daha yaygın hale gelmesiyle birlikte, birçok ticari firma VVK için moleküler testler geliştirmiştir (Akinosoglou ve ark., 2024).

2.2.9. Herpes Simpleks Virüs Tip 1 ve Herpes Simpleks Virüs Tip 2

Herpes Simpleks Virüsü tip 1 ve 2 (HSV-1 ve HSV-2) ikosahedral bir kapsidi olan zarflı, büyük, doğrusal çift sarmallı bir DNA genoma sahip virüslerdir. Her iki virüsün bulaşması yakın temas yoluyla gerçekleşir ve yaşam boyu süren bir enfeksiyonla sonuçlanır. Çoğu kişi HSV-1'i yaşamın erken dönemlerinde orolabial mukoza yoluyla edinirken, HSV-2 enfeksiyonları genelde cinsel yolla bulaşır (Batteiger ve Rietmeijer, 2024). HSV'nin neden olduğu hastalıklar arasında uçuk, genital herpes, herpes stromal keratit (HSK), egzama herpetikum, yenidoğanda yaygın hastalık, menenjit ve herpes simpleks ensefaliti (HSE) bulunur (Zhu ve Viejo-Borbolla, 2021). Dünya genelinde 50 yaşın altındaki yaklaşık 3.8 milyon kişide (%64.2), ağız uçuklarının başlıca nedeni olan HSV-1 enfeksiyonu, 15-49 yaş aralığındaki yaklaşık 519.5 milyon kişide (%13.3), genital herpesin başlıca nedeni olan HSV-2 enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2024c).

Çoğu immünokompetan bireyde HSV hafif ve kendiliğinden iyileşen bir hastalığa neden olur. Ancak, HSV enfeksiyonu aynı zamanda tam olarak anlaşılabilen nedenlerle belirli bireylerde yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Genital herpesin klinik semptomları arasında ateş, kas ağrısı, kaşıntı, baş ağrısı, miyalji vb. bulunur. Başlangıçta papüller belirir; ardından ülserlere dönüşecek kabarcıklar ve lezyonlar görülür. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar genital herpesin HIV edinme ve bulaştırma riskiyle pozitif bağlantılı olduğunu göstermiştir (Looker ve ark., 2020). Yüksek HSV-2 seroprevalansı normalde çoğunlukla HIV enfeksiyonlu bireyle birlikte görülür. HSV-2 enfeksiyonu, cinsel yolla HIV edinme ve bulaşma oranını ve riskini artırır (Freeman ve ark., 2006; Zhu ve Viejo-Borbolla, 2021).

Genital herpes, genital lezyonlarda doğrudan hücre dizilerinde viral tespit yoluyla teşhis edilebilir. PCR veya diğer NAAT teknolojilerine dayanan HSV DNA tespiti, viral kültürden daha hassas ve hızlıdır (Wald ve ark., 2006). Tip-spesifik immünoglobulin G antikor testi gibi serolojik deneyler, HSV enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisini değerlendirir. Bu testler, HSV maruziyetine yanıt olarak üretilen antikorları tespit eder ve yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonları ayırt edebilir (Kim ve ark., 2024).

Sonuç olarak, CYBH ların takibinde ko-enfeksiyonların dinamiğinin iyi anlaşılması, korunma, tanı ve tedavi süreçlerinin doğru, etkin yöntemlerle yönetilmesi bakımından çok önemli bilgiler sağlayacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Servikal Sürüntü Örneklerinin Seçimi

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2021-Aralık 2024 tarihleri arasında Balıkesir ve Ege Üniversiteleri Hastanelerinin Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran hastalardan alınan servikal sürüntü örneklerini kapsamaktadır. Katılımcıların menstrüasyon döneminde olmaması, son 72 saat içinde vajinal ilaç/dezenfektan kullanmamış olması ve son 24 saatte cinsel ilişkiye girmemiş olması şartı aranmıştır. Aynı hastadan birden fazla örnek bulunması durumunda, yalnızca bir örnek çalışmaya dahil edilerek veri tekrarı önlenmiştir.

Çalışmada, her iki merkezin Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında HPV DNA pozitifliği saptanmış, 18 yaş ve üzeri 200 kadın hastaya ait arşivlenmiş servikal sürüntü örnekleri kullanıldı. HPV pozitifliği, ve Ege ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılan moleküler testlerle doğrulandı. Hastaların demografik bilgileri, klinik başvuru nedenleri ve sitopatolojik bulguları (displazi varlığı gibi), ilgili merkezlerin elektronik sağlık kayıt sistemlerinden elde edildi.

3.2. Yüksek Riskli Human Papillomavirus Genotiplerinin Saptanması

Bu çalışmada, HPV DNA pozitif servikal sürüntü örneklerinden yüksek riskli HPV (hrHPV) genotiplerinin ve CYBH etkenlerinin tanımlanması amacıyla gerçek-zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (real-time PCR) yöntemi ile Tablo 3.1’de belirtilen ticari kitler kullanılarak moleküler analizler gerçekleştirildi.

Tablo. 3.1. HPV genotipleri ve CYBH etkenlerinin saptanmasında kullanılan kitler.

Yapılan işlemler	Kullanılacak Kitler
PCR ile yüksek riskli HPV genotiplerinin belirlenmesi *	HPV Genotypes 14 Real-Time Quant (NLM- Diagnostics, İtalya) Kiti**
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık etkenlerinin saptanması	care GENETM STD-12 (Wells Bio, Güney Kore) Kiti**

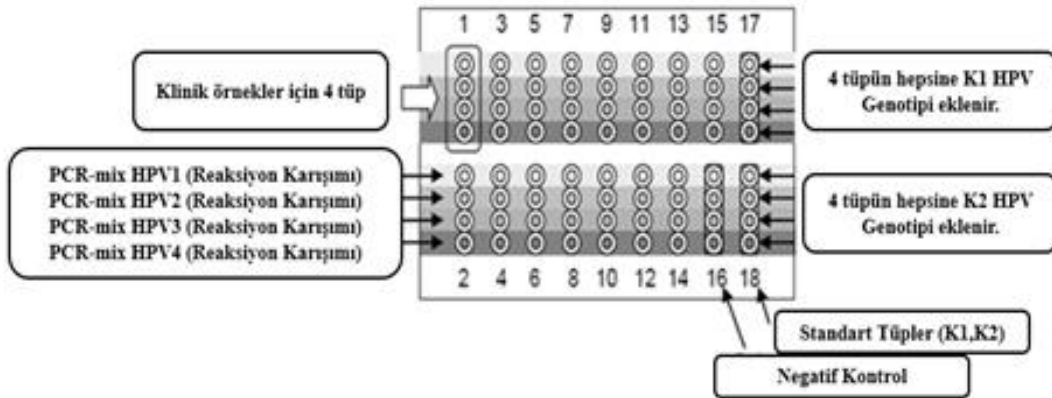
*İlk taramada HPV pozitif olan 200 örnek seçildi.

**Çalışmada RotorGene Q Real-Time PCR (Qiagen, Almanya) cihazı kullanıldı.

Gerçek zamanlı PCR ile HPV genotiplendirmesi amacıyla daha önce izole edilen nükleik asit örnekleri, Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM real-time PCR cihazı (Qiagen, Almanya) ile analiz edildi. HPV DNA’sı pozitif bulunan bu örnekler, yüksek riskli

genotiplerin ayrıntılı tiplendirilmesi amacıyla, 14 farklı hrHPV tipini (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) eş zamanlı olarak saptamak üzere tasarlanan HPV Genotypes 14 Real-TM Quant (NLM Diagnostics, İtalya) multipleks real-time PCR kiti ile çalışıldı.

Her hasta için dört ayrı primer-prob seti (HPV1: Tipler 16/18/31; HPV2: 39/45/59; HPV3: 33/35/56/68; HPV4: 51/52/58/66) hazırlandı (Şekil 3.1). Reaksiyon karışımları, 10 µL PCR miks (sete özgü), 5 µL PCR buffer ve 10 µL hasta DNA'sı içerecek şekilde 25 µL final hacminde ayarlandı. Kontrol olarak üreticinin sağladığı K2 HPV Genotype pozitif kontrol ve negatif kontrol (nükleazsız su) her çalışmada yer almıştır. Kit bileşenleri -20 °C'den çıkarıldıktan sonra tamamen çözdürülüp vortekslendikten sonra kısa süre santrifüj edilerek kullanıma hazır hale getirildi. Reaksiyonlar, Rotor-Gene Q 5plex cihazında, üretici firma tarafından önerilen termal döngü protokolüyle gerçekleştirildi ve floresan sinyal ölçümleri FAM, HEX (JOE), CY5 ve Quasar705 kanallarından alındı (Şekil 3.1; Tablo 3.2). Bu yöntemlerle elde edilen genotiplendirme sonuçları, HPV genotip dağılımının belirlenmesi ve olası ko-enfeksiyon ilişkilerinin analizinde kullanıldı.



Şekil 3.1. PCR tüplerinin yerleşim düzeni ve standart kontrol dağılımı.

Cinsel yolla bulaşan diğer patojenlerin moleküler olarak tespitinde, izole edilen DNA örnekleri careGENE™ STD-12 Multiplex Real-Time PCR Kiti (Wells Bio, Güney Kore) kullanılarak Real-Time PCR cihazı (Qiagen, Almanya) ile analiz edildi. Bu kit, *C. albicans*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *N. gonorrhoeae*, *G. vaginalis*, *T. pallidum*, *T. vaginalis*, *U. parvum*, *U. urealyticum*, HSV-1 ve HSV-2

olmak üzere toplam 12 temel CYBH etkenini eş zamanlı saptayacak şekilde tasarlanmıştır.

Tablo 3.2. HPV genotiplendirme için real-time PCR döngü aşamaları.

Adım	Sıcaklık °C	Süre	Döngü Sayısı	Açıklama
1	95	15 dakika	1	Başlangıç denatürasyonu
	95	5 saniye	5	
	60	20 saniye		
	72	15 saniye		
3	95	5 saniye	40	Amplifikasyon döngüsü *Floresan sinyali bu aşamada alınır.
	60	20 saniye		
	72	15 saniye		

*Tespit (Yeşil), Joe (Sarı)/Hex, Rox (Turuncu) ve Cy5 (Kırmızı) kanallarında yapıldı.

3.3. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık Etkenlerinin Tespiti

Kit, üç farklı primer/probe seti içermektedir: **Set A** (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*), **Set B** (*T. pallidum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *T. vaginalis*), **Set C** (*C. albicans*, *G. vaginalis*, HSV-1, HSV-2). Her reaksiyon 20 µL hacminde hazırlanarak (10 µL 2X tampon + 5 µL set probu + 5 µL DNA) Rotor-Gene Q cihazında, üretici firma tarafından belirtilen termal döngü adımlarına göre çalışıldı (Tablo 3.3). Hazırlık aşamasında kit bileşenleri (-20 °C'den çıkarıldıktan sonra) çözdürüldü, vortekslendi ve spin edilerek tüp kapaklarında biriken sıvı dibe çöktürüldü. Sonuçların değerlendirmesinde, floresan sinyal ölçümleri FAM, HEX, CY5, ROX ve Quasar705 kanallarında ölçülerek eşik döngü (Ct) değeri ≤ 38 olan örnekler pozitif kabul edildi. Pozitif kontroller (A, B ve C) ve negatif kontrol her çalışmada dahil edildi.

Tablo 3.3. CYBH tanısında kullanılan real-time PCR termal döngü protokolü

Aşama	Sıcaklık °C	Süre	Döngü Sayısı	Açıklama
Başlangıç aktivasyonu	96	15 dakika	1 döngü	Enzim aktivasyonu ve başlangıç denatürasyonu
Denatürasyon	94	30 saniye		DNA çift sarmalının ayrılması
Eşleşme ve uzama	60	1 dakika	40 döngü	Primer bağlanması ve ürün sentezi

Amplifikasyon ve genotiplendirme sonuçları, Rotor-Gene Q Series Software v2.3.1 yazılımı ile analiz edilmiş, floresan sinyal yoğunlukları eşik değerlerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.4. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin dağılım özellikleri hem görsel (histogram, Q–Q plot) hem de analitik yöntemlerle (Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri) değerlendirildi, parametrik test koşullarını sağlayan değişkenlerde parametrik testler uygulandı.

Displazi varlığına göre yaş ortalamaları arasındaki fark, bağımsız örneklem için t-testi (Student's t-test) ile analiz edildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile test edilerek, $p > 0.05$ olması durumunda "*equal variances assumed*" varsayımı kabul edildi. t-testi sonuçları, %95 güven aralığı ile birlikte değerlendirildi ve gruplar arası ortalama farkların istatistiksel anlamlılığı raporlandı.

Yaş grupları (<26 ve ≥ 26 yaş), klinik durum, HPV genotipleri ve CYBH'larda saptanan mikroorganizma varlığı gibi iki kategorik değişken arasındaki ilişkiler, Pearson Ki-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca HPV genotiplerinin birbirleriyle olan ilişkisini incelemek amacıyla Pearson korelasyon analizi uygulandı. Bu analizde her bir genotip "var" ve "yok" şeklinde ikili (dikotom) kategorik değişken olarak kodlandı ve bu doğrultuda korelasyon katsayıları ile birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyleri içeren bir korelasyon matrisi oluşturuldu.

HPV genotipleri ile CYBH etkenleri arasındaki ilişkiler öncelikle Ki-kare testi ile değerlendirilmiş; bu testte anlamlı bulunan eşleşmeler için lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi. Gözlenen ve beklenen frekanslar karşılaştırılmış, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışmada yer alan 14 farklı HPV genotipi, "var" ve "yok" şeklinde ikili (binary) biçimde kodlanarak hiyerarşik kümeleme analizine tabi tutuldu. Benzerlik ölçütü olarak, ikili veriler için uygunluğu literatürde tanımlanmış olan Dice benzerlik katsayısı kullanıldı. Elde edilen benzerlik skorlarından 1 – Dice katsayısı formülüyle uzaklık matrisi oluşturuldu.

Kümeleme işlemi, Average Linkage (Between Groups) yöntemi ile aglomeratif (birleştirici) yaklaşımla gerçekleştirildi. SPSS kümeleme modülü içerisinde

/MATRIX IN komutu ile oluşturulan benzerlik matrisi analize dahil edilmiştir, proximity matrix, agglomeration schedule ve dendrogram çıktıları değerlendirildi. Dendrogram grafiği, HPV genotiplerinin benzerlik düzeyine göre küme yapısını görsel olarak sunmuş ve yorumlanmasına olanak sağlandı. Ayrıca, genotipler arası uzaklık matrisi bir ısı haritası (heatmap) ile görselleştirildi.

Analizlerin tüm aşamalarında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi. Bulgular, hem görsel grafiklerle hem de detaylı tablo formatları ile desteklenerek sunuldu.

3.5. Etik Kurul Onayı

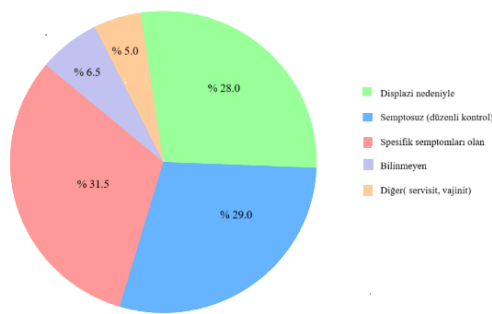
Bu çalışmanın etik kurul onayı 28.01.2025 tarihinde Balıkesir Üniversitesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Etik Kurul karar numarası 2025/33).

4. BULGULAR

4.1. Hasta Profili ve Klinik Başvuru Nedenleri

Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların illere göre dağılımı incelendiğinde, 177 hastanın (%88.5) İzmir ilinden, 23 hastanın (%11.5) ise Balıkesir ilinden olduğu belirlenmiştir. Bu durum, servikal örneklerin büyük çoğunluğunun İzmir'den temin edildiğini göstermektedir.

Hastaların klinik başvuru nedenleri incelendiğinde, başvuruların büyük ölçüde semptomatik nedenlere dayandığı belirlenmiştir. Toplam 63 hasta (%31.5), HPV taraması amacıyla spesifik klinik semptomlar (örneğin vajinal akıntı, kaşıntı, kanama vb.) nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurmuştur. Bunu, herhangi bir klinik semptom göstermeyen ancak düzenli kontrol veya takip kapsamında başvuran 58 hasta (%29) izlemektedir. Ayrıca, servikal sitoloji veya kolposkopik inceleme sonucunda displazi saptanması nedeniyle başvuran 56 kadın (%28) olduğu tespit edildi. "Diğer" kategorisinde değerlendirilen 10 hastanın (%5) ise başvuru kayıtlarında jinekolojik muayene sırasında genel enfeksiyon bulgularının (örn. servisit veya vajinit) yer aldığı görülmüştür. Ayrıca başvuru nedeni bilgisi eksik olan 13 hasta %6,5 oranında temsil edilmiştir (Şekil 4.1). Bu dağılım, çalışmaya dahil edilen bireylerin önemli bir kısmının tarama değil, şikâyet temelli başvurularla sağlık hizmeti aldığına işaret etmektedir.



Şekil 4.1. HPV DNA pozitif vakaların başvuru nedenlerine göre dağılımı.

Bazı analizlerde, özellikle displazi varlığı ile yaş arasındaki ilişkiyi inceleyen istatistiksel değerlendirmelerde, örneklem büyüklüğü 200 değil, 187 birey olarak ele alınmıştır. Bu durum, ilgili değişkenlere ait verilerin bazı hastalarda eksik olması nedeniyle analiz dışı bırakılmalarından kaynaklanmaktadır.

4.2. HPV Pozitif Bireylerde Genotip Dağılımı

Çalışmaya dâhil edilen HPV DNA pozitif kadın hastalara ait örneklerde tespit edilen genotiplerin dağılımı incelendiğinde, en sık saptanan genotipin HPV 16 olduğu belirlendi. Toplam 66 bireyde (%33.0) pozitif olarak saptanan HPV 16, çalışmadaki en yaygın tip olarak öne çıkmaktadır. HPV 16'yı sırasıyla HPV 51 (%29.0, 58 kişi), HPV 39 (%25.5, 51 kişi) ve HPV 52 (%25.5, 51 kişi) izlemektedir. Bunun yanı sıra, HPV 68 (%20.0; 40 kişi), HPV 31 (%18.5; 37 kişi), HPV 56 (%18.5; 37 kişi) ve HPV59 (%18.5; 37 kişi) pozitiflik oranlarıyla dikkati çeken diğer yüksek riskli genotipler arasında yer almaktadır.

Servikal kanser ile ilişkili bir diğer hrHPV olan HPV18, 22 hastada pozitif saptanmış olup, toplam örneklerin %11.0'ini oluşturmaktadır. Ayrıca, nispeten daha düşük sıklıkta tespit edilen genotipler arasında HPV 35 (%13.5; 27 kişi), HPV 58 (%5.5; 11 kişi) ve HPV 33 (%4.5; 9 kişi) yer almaktadır. Bu bulgular, HPV 16'nın baskınlığı ile birlikte, birden fazla yüksek riskli genotipin toplumda eş zamanlı olarak dolaşımında olduğunu göstermektedir. Tüm genotiplerin dağılımına ilişkin ayrıntılı veriler Tablo 4.1'de sunulmaktadır.

Tablo 4.1. HPV genotiplerinin dağılımı (n=200).

Genotip	Yok		Var	
	Sayı	%	Sayı	%
HPV 16	134	67.0	66	33.0
HPV 18	178	89.0	22	11.0
HPV 31	163	81.5	37	18.5
HPV 33	191	95.5	9	4.5
HPV 35	173	86.5	27	13.5
HPV 39	149	74.5	51	25.5
HPV 45	176	88.0	24	12.0
HPV 51	142	71.0	58	29.0
HPV 52	149	74.5	51	25.5
HPV 56	163	81.5	37	18.5
HPV 58	189	94.5	11	5.5
HPV 59	163	81.5	37	18.5
HPV 66	178	89.0	22	11.0
HPV 68	160	80.0	40	20.0

Bazı olgularda birden fazla genotipinin aynı anda saptanmış olması nedeniyle, tabloda sunulan genotip pozitiflik oranlarının toplamı %100'ü aşmaktadır. Bu durum, HPV enfeksiyonlarının sıklıkla ko-enfeksiyon şeklinde seyrettiğini ve

bireylerin aynı anda birden fazla hrHPV genotipi ile enfekte olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle her bir genotip için verilen oranlar birbirinden bağımsız olarak, genotipin çalışmadaki genel sıklığını temsil etmektedir. Başka bir ifadeyle, oranlar hasta bazlı değil, genotip bazlı dağılımı yansıtmaktadır.

Ancak Tablo 4.1, her genotipin pozitiflik durumunu genel hatlarıyla yansıtsa da, aynı bireyde birden fazla genotipin birlikte bulunabileceğini net bir biçimde göstermemektedir. Bu kapsamda yapılan ileri analizlerde, birçok olguda HPV genotiplerinin eş zamanlı olarak bulunduğu gözlemlendi. Bu durumu daha açık bir biçimde ortaya koymak amacıyla hazırlanan Tablo 4.2’de, her bir HPV genotipinin başka kaç farklı genotiple birlikte tespit edildiği (ek genotip sayısı) ve kaç olguda tek başına bulunduğu ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

Böylece HPV enfeksiyonlarının da özellikle HPV 16, HPV 51 ve HPV 52 gibi genotiplerin birçok farklı genotiple eş zamanlı enfeksiyon oluşturduğu gösterildi. Aynı veriler, çalışmanın Ek’2 de yer alan ısı haritası biçiminde de görselleştirilmiş olup, ko-enfeksiyon paternlerinin daha net biçimde anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Bu bulgular, servikal enfeksiyonun dinamik doğasına ve klinik olarak izlenmesi gereken hrHPV genotip kombinasyonlarına dikkat çekmektedir.

Tablo 4.2. HPV genotiplerine eşlik eden genotip sayısı ve tek başına görülme sayıları.

Genotip	Birlikte Ek Genotip Sayısı							Tek başına		
	0	1	2	3	4	5	6	7	Sayı	%
HPV 16	14.0	17.0	15.0	10.0	6.0	2.0	2.0	0.0	66.0	33.0
HPV 18	3.0	2.0	5.0	6.0	3.0	1.0	2.0	0.0	22.0	11.0
HPV 31	6.0	4.0	12.0	8.0	4.0	3.0	0.0	0.0	37.0	18.5
HPV 33	1.0	1.0	3.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	9.0	4.5
HPV 35	2.0	7.0	6.0	6.0	3.0	2.0	1.0	0.0	27.0	13.5
HPV 39	14.0	17.0	12.0	3.0	3.0	1.0	1.0	0.0	51.0	25.5
HPV 45	2.0	6.0	5.0	4.0	4.0	3.0	0.0	0.0	24.0	12.0
HPV 51	4.0	11.0	18.0	10.0	7.0	5.0	3.0	0.0	58.0	29.0
HPV 52	3.0	9.0	13.0	8.0	10.0	5.0	3.0	0.0	51.0	25.5
HPV 56	4.0	8.0	10.0	4.0	4.0	4.0	3.0	0.0	37.0	18.5
HPV 58	3.0	0.0	4.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0	11.0	5.5
HPV 59	6.0	10.0	7.0	4.0	4.0	3.0	3.0	0.0	37.0	18.5
HPV 66	3.0	3.0	8.0	3.0	5.0	0.0	0.0	0.0	22.0	11.0
HPV 68	6.0	9.0	8.0	7.0	6.0	2.0	2.0	0.0	40.0	20.0

4.3. HPV Genotiplerinin CYBH Etkenleri ile Görülme Sıklığı

Çalışmaya dâhil edilen HPV DNA pozitif kadın hastalarda, eş zamanlı olarak saptanan cinsel yolla bulaşan mikroorganizmaların dağılımı değerlendirildiğinde, hasta bazlı oranlama yapılmasında güçlük yaşandığı görüldü. Bunun temel nedeni, bazı olgularda birden fazla mikroorganizmanın eş zamanlı olarak bulunabilmesidir. Bu nedenle her bir mikroorganizmaya ilişkin verilen oranlar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Sunulan yüzdeler, her bir patojenin toplam 200 HPV DNA pozitif hasta içerisindeki görülme sıklığını yansıtmakta olup; bu veriler, mikroorganizmaların bireysel dağılımını göstermektedir. Bununla birlikte, eşlik eden enfeksiyonların karmaşık yapısı nedeniyle çoklu etkenlerin birlikte görülme durumu sayısal olarak tam anlamıyla ifade edilememektedir.

Bu çalışmada en sık izole edilen etkenin *G. vaginalis* olduğu belirlendi. Toplam 127 olguda (%63.5) *G. vaginalis* pozitifliği saptandı. İkinci sıklıkta tespit edilen etken *U. parvum* olup, 103 hastada (%51.5) pozitif bulunmuştur. *C. albicans* ise 57 hastada (%28.5) tespit edilmiş olup, bu durum, HPV enfeksiyonu ile vajinal kandidiyazis arasında anlamlı bir birliktelik olabileceğini düşündürmektedir. HPV ile daha sık görülen bu patojenlere, 48 olguda (%24.0) pozitif saptanan *M. hominis* ile her biri 12 hastada (%6.0) pozitif bulunan *C. trachomatis* ve HSV 1-2 eklenmiştir.

Nispeten daha düşük oranlarda saptanan etkenler arasında *U. urealyticum* (n = 5; %2.5) ve *N. gonorrhoeae* (n = 3; %1.5) yer almakta olup, bu ajanların HPV pozitif bireylerde sınırlı dağılım gösterdiği görüldü.

Tablo 4.3. HPV pozitif hastalarda diğer CYBH etkeni mikroorganizmaların dağılımı.

Mikroorganizma	Yok		Var	
	Sayı	%	Sayı	%
<i>Candida albicans</i>	143	71.5	57	28.5
<i>Chlamydia trachomatis</i>	188	94.0	12	6.0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	73	36.5	127	63.5
<i>Mycoplasma genitalium</i>	200	100.0	0	0.0
<i>Mycoplasma hominis</i>	152	76.0	48	24.0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	197	98.5	3	1.5
<i>Ureaplasma parvum</i>	97	48.5	103	51.5
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	195	97.5	5	2.5
<i>Treponema pallidum</i>	200	100.0	0	0.0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	200	100.0	0	0.0
HSV 1-2	188	94.0	12	6.0

Ayrıca, *M. genitalium*, *T. pallidum* ve *T. vaginalis* gibi diğer önemli cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalara çalışmaya dâhil edilen hiçbir hastada saptanmadı. Bu bulgular, HPV pozitif hastalarda bazı fırsatçı ve eşlik eden enfeksiyonların yaygınlığını ortaya koymakta olup, tanı ve izlem süreçlerinde çoklu etkenlerin birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Söz konusu mikroorganizmaların dağılımı Tablo 4.3'te görülmektedir.

4.4. Displazi Durumuna Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

HPV DNA pozitifliği saptanan bireylerde, displazi varlığına göre yaş ortalamaları karşılaştırılmış ve gruplar arasındaki fark bağımsız örneklem için t-testi (Independent Samples t-test) ile analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, displazi saptanan bireylerin yaş ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksek ($\bar{X} = 44.86$; $SS = 11.60$) iken, displazi bulunmayan grubun yaş ortalaması daha düşüktür ($\bar{X} = 34.18$; $SS = 10.79$).

Tablo 4.4. Displazi durumuna göre HPV pozitif hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

Grup	Sayı (187)	Ortalama Yaş (\bar{X})	Standart Sapma (SS)	Ortalama Farkı	%95 GA Ortalamaların Farkı	p değeri
Displazi Yok	131	34.18	10.79	-10.69	-14.17-7.21	<0.001
Displazi Var	56	44.86	11.60			

* Verilerin eksik olması nedeniyle 13 hasta analiz dışı bırakılmıştır.

İki grup arasındaki yaş ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($t = -6.064$; $p < 0.001$). Ortalama fark -10.69 birim olarak hesaplanmış ve bu farkın %95 güven aralığı [-14.17; -7.21] olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgular, displazi saptanan bireylerin yaş ortalamasının anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu ve yaşın displazi gelişimiyle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. İlgili veriler Tablo 4.4'te sunulmuştur.

4.5. Genotipler ile Yaş Grupları Arasındaki İlişkisi

Çalışmada HPV genotiplerinin yaş grupları ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan istatistiksel analizler sonucunda, yalnızca HPV 51 ile yaş grubu arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu amaçla, hastalar yaşlarına göre <26 yaş ve ≥ 26 yaş olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. HPV genotip 51 pozitifliği ile yaş grupları arasındaki ilişki.

Yaş Grubu	HPV51 Negatif		HPV51 Pozitif		Toplam		Ki-kare (χ^2)	p değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
<26	17	48.6	18	51.4	35	100		
≥26	115	75.2	38	24.8	153	100		
Toplam	132	170.2	56	29,8	188	100	9.631	0.002

HPV 51 pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, <26 yaş grubundaki bireylerin %51.4'ünde HPV 51 pozitifliği tespit edilmiştir. Buna karşılık, ≥26 yaş grubundaki bireylerin yalnızca %24.8'inde HPV 51 pozitifliği gözlenmiştir. İki değişken arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi ile değerlendirilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(1) = 9.631$; $p = 0.002$). Elde edilen bu bulgular, HPV 51 enfeksiyonunun daha çok genç yaş grubundaki bireylerde görüldüğünü ve yaş ilerledikçe pozitiflik oranının azaldığını ortaya koymaktadır. Bu durum, yaşın HPV 51 ile enfekte olma olasılığı üzerinde etkili bir değişken olabileceğine işaret etmektedir.

4.6. HPV Genotipleri Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

HPV genotiplerinin birbiriyle olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen Pearson korelasyon analizi sonuçlarına göre, genotipler arasında genel olarak zayıf düzeyde korelasyonlar tespit edildi (Ek 3). Analiz kapsamında elde edilen bulgular, genotiplerin çoğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını ortaya koydu. Ancak bazı genotip çiftleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$), fakat düşük düzeyde pozitif korelasyonlar gözlemlendi.

Bu sonuçlar, HPV genotiplerinin çoğunlukla bağımsız şekilde dağılım gösterdiğini, ancak belirli genotip kombinasyonlarının birlikte görülebilme olasılığının hafif düzeyde arttığını göstermektedir. Bu tür korelasyonlar, ko-enfeksiyon dinamiklerinin ve viral etkileşimlerin daha ileri düzeyde araştırılması açısından dikkat çekici olabilir.

HPV genotipleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen Pearson korelasyon analizi sonuçlarına göre, genotip çiftleri arasında genel olarak zayıf düzeyde korelasyonlar saptandı. Analizlerde, istatistiksel olarak anlamlı

bulunan korelasyonlar sınırlı sayıda olup, bu ilişkiler de düşük düzeyli pozitif korelasyonlar olarak yorumlandı.

Tablo 4.6'de görüldüğü gibi özellikle, HPV 31 ile HPV 52 arasında $r = 0.164$, $p = 0.020$; HPV 33 ile HPV 56 arasında $r = 0.145$, $p = 0.040$; HPV 33 ile HPV 52 arasında $r = 0.150$, $p = 0.034$ ve HPV 18 ile HPV 68 arasında $r = 0.144$, $p = 0.042$ olarak hesaplanan korelasyonlar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bunun dışında kalan tüm HPV genotip çiftleri arasında yapılan karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmadı ($p \geq 0.05$).

Tablo 4.6. İstatistiksel olarak anlamlı HPV genotip korelasyonları.

Genotip Çifti	Korelasyon Katsayısı (r)	p Değeri
HPV 31 ↔ HPV 52	0.164	0.020
HPV 33 ↔ HPV 56	0.145	0.040
HPV 33 ↔ HPV 52	0.150	0.034
HPV 18 ↔ HPV 68	0.144	0.042

Tablo 4.6'de görüldüğü gibi özellikle, HPV 31 ile HPV 52 arasında $r = 0.164$, $p = 0.020$; HPV 33 ile HPV 56 arasında $r = 0.145$, $p = 0.040$; HPV 33 ile HPV 52 arasında $r = 0.150$, $p = 0.034$ ve HPV 18 ile HPV 68 arasında $r = 0.144$, $p = 0.042$ olarak hesaplanan korelasyonlar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bunun dışında kalan tüm HPV genotip çiftleri arasında yapılan karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmadı ($p \geq 0.05$).

Bu bulgular, HPV genotiplerinin büyük çoğunluğunun birbirinden bağımsız şekilde dağıldığını ve yalnızca bazı sınırlı genotip çiftleri arasında zayıf düzeyde birlikte görülme eğilimi olduğunu ortaya koymaktadır.

4.7. HPV Genotipleri Arasındaki Benzerliğin Hiyerarşik Kümeleme Analizi ile İncelenmesi

HPV DNA pozitifliği saptanan 200 bireyden elde edilen ve "var/yok" şeklinde ikili (binary) biçimde kodlanan 14 farklı HPV genotipine ait veriler üzerinde hiyerarşik kümeleme analizi gerçekleştirildi. Verilerin ikili yapıda olması nedeniyle benzerlik ölçütü olarak Dice benzerlik katsayısı, kümeleme algoritması olarak ise Average Linkage (Ortalama Bağlantı) yöntemi tercih edildi.

4.7.1. Dice Benzerlik ve Uzaklık Matrisi (Isı Haritası)

Elde edilen Dice benzerlik katsayılarına dayanarak genotip çiftleri arasındaki 1 - Dice formülüne göre türetilen uzaklık değerleriyle, görsel olarak bir ısı haritası ile de sunulan, bir uzaklık matrisi oluşturulmuştur. Bu görselleştirme sayesinde genotipler arası benzerlik dereceleri renk yoğunluğu ile ifade edilerek, kümeleme eğilimlerinin daha net şekilde izlenebilmesi mümkün olmuştur (Ek 4).

Analiz sonucunda, en yüksek benzerlik değeri, HPV 51 ile HPV 52 arasında saptanmış ve Dice katsayısı 0.404 olarak hesaplandı. Bu, $1 - 0.404 = 0.596$ uzaklık değeri ile ifade edilmiş olup, ısı haritasında açık renkli hücre ile temsil edildi. Bu bulgu, söz konusu iki genotipin çalışmaya katılan bireylerde birlikte görülme eğiliminin diğer genotiplere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

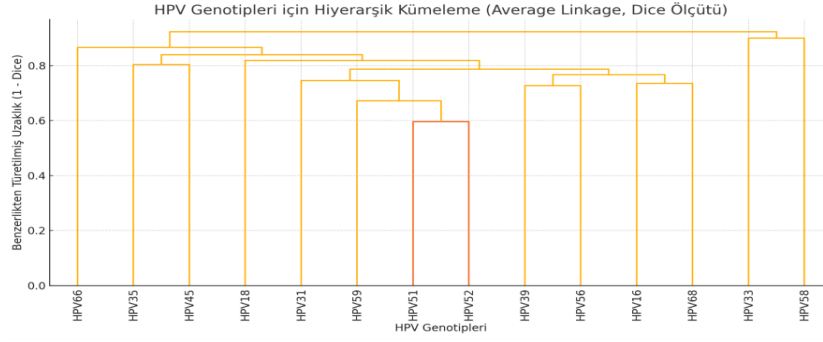
En düşük benzerlik değeri ise HPV 18 ile HPV 33 arasında bulunmuş ve Dice katsayısı 0.000 olarak hesaplanmıştır. Buna karşılık gelen uzaklık değeri 1.000 olup, bu ilişki ısı haritasında en koyu mavi tonla yansıtılmıştır. Bu durum, bu iki genotipin çalışmada birlikte pozitif saptanmadığını göstermektedir.

Genel olarak, HPV genotipleri arasındaki Dice benzerlik katsayılarının 0.000 ile 0.404 aralığında değiştiği görülmüştür. Bu bulgu, genotipler arasında yüksek düzeyde farklılık ve sınırlı düzeyde eşleşme bulunduğuna işaret etmekte olup, hiyerarşik kümeleme sonucunda oluşan gruplar arası ayrımın belirgin olduğunu desteklemektedir.

Bu analiz, HPV genotiplerinin bireylerde birlikte görülme eğilimlerini anlamaya yönelik güçlü bir istatistiksel yöntem olup, ko-enfeksiyon yapılarının değerlendirilmesi, epidemiyolojik modellemeler ve aşı stratejilerinin planlanması açısından değerli bilgiler sağlamaktadır.

4.7.2. Kümeleme Yapısı: Dendrogram Analizi

HPV genotipleri arasındaki benzerlikleri görselleştirmek amacıyla oluşturulan dendrogram, Dice uzaklık matrisine dayalı olarak gerçekleştirildi (Şekil 4.2). Average linkage yöntemi ile yapılan hiyerarşik kümeleme sonucunda, genotiplerin benzerlik düzeylerine göre üç ana kümeye ayrıldığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4.2. HPV genotipleri için hiyerarşik kümeleme.

Kümeler ve birleşme mesafeleri aşağıda detaylandırılmıştır:

Küme 1 (Yüksek Benzerlik Kümesi): Bu kümeye HPV 51, HPV 52, HPV 59 ve HPV 31 genotipleri dahildir. Analizde en erken birleşen genotipler bu kümede yer aldı. Özellikle HPV 51 ile HPV 52, dendrogramda ilk birleşen genotip çifti olarak öne çıktı. Bu ikiliyi sırasıyla HPV 59 ve HPV 31 izledi. Bu durum, söz konusu dört genotipin çalışmaya katılan bireylerde birlikte enfekte etme eğilimlerinin belirgin olduğunu ve benzer dağılım karakteristiklerine sahip olduklarını düşündürmektedir. Bu bulgular, korelasyon analizindeki anlamlı birlikteliklerle de desteklenmektedir.

Küme 2 (Orta Düzey Benzerlik Kümesi): Bu kümede HPV 16, HPV 56, HPV 39 ve HPV 68 genotipleri yer aldı. Bu kümedeki genotipler, ilk kümeye kıyasla daha yüksek Dice uzaklıkları ile bir araya geldi. HPV 16, hem HPV 39 (uzaklık: 0.76) hem de HPV 56 (uzaklık: 0.81) ile orta düzeyde benzerlik göstermekte olup, HPV 68 de bu gruba yakın uzaklık değerleriyle dahil oldu. Bu küme, benzer enfeksiyon profili taşıyan, ancak ilk gruptaki kadar belirgin ortak varyasyon göstermeyen genotipleri içermektedir.

Küme 3 (Düşük Benzerlik Kümesi): Bu gruba HPV 18, HPV 33, HPV 35, HPV 45, HPV 58 ve HPV 66 genotipleri dahildir. Bu gruptaki genotiplerin diğer kümelere kıyasla daha yüksek Dice uzaklık değerlerine sahip olduğu ve dendrogramda en geç aşamada birleştiği gözlemlendi. Özellikle HPV 18 ile HPV 33 arasında tespit edilen Dice benzerlik katsayısının 0.000 olması, bu iki genotipin çalışma popülasyonunda birlikte pozitif olarak saptanmadığını ve oldukça izole enfeksiyon profillerine sahip olduklarını göstermektedir. Bu durum, HPV 18'in

analizde en düşük benzerliğe sahip genotiplerden biri olarak tekilleştiğini ortaya koymaktadır.

4.8. HPV Genotiplerinin CYBH Etkenleri ile Birlikteliğinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada her bir HPV genotipi ile belirli CYBH etkenleri arasındaki ilişki Pearson Ki-kare (χ^2) testi ile incelenmiş ve anlamlı bulunan eşleşmeler için lojistik regresyon analizleri gerçekleştirildi (Ek 5 ve Ek 6).

4.8.1. Ki-kare Analizi Bulguları

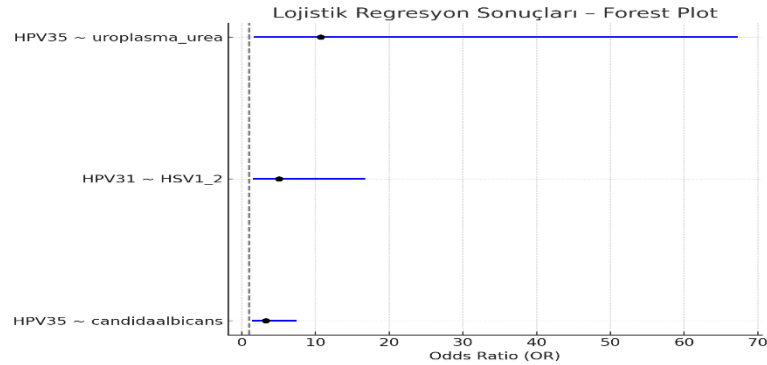
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda aşağıdaki eşleşmelerde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı:

HPV35 ile *C. albicans* arasında anlamlı ilişki: $\chi^2 = 7.081$, $p = 0.008$

HPV31 ile HSV1/2 arasında anlamlı ilişki: $\chi^2 = 6.326$, $p = 0.012$

HPV35 ile *U. urealyticum* arasında anlamlı ilişki: $\chi^2 = 5.851$, $p = 0.016$

Bu sonuçlara göre, belirli HPV genotiplerinin bazı mikroorganizmalarla istatistiksel olarak anlamlı birliktelik gösterdiği belirlendi. Bu bulgular Şekil 4.3'te gösterildi.



Şekil 4.3. HPV genotipleri ile CYBH etkenleri arasındaki istatistiksel ilişkiler (χ^2 değerleri ve p düzeyleri)

4.8.2. Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

Ki-kare testinde anlamlı bulunan eşleşmeler üzerinde yapılan ileri düzeyde lojistik regresyon analizleri aşağıdaki sonuçları ortaya koymaktadır:

C. albicans enfeksiyonu olan bireylerde HPV35 görülme olasılığı 3.26 kat yüksek bulundu ($p = 0.005$; %95 güven aralığı: 1.420–7.466).

HSV1/2 pozitif bireylerde HPV31 görülme olasılığı 5.07 kat artmaktadır (p = 0.008; %95 güven aralığı: 1.533–16.737).

U. urealyticum taşıyan bireylerde HPV35 saptanma olasılığı 10.69 kat daha fazladır (p = 0.012; %95 güven aralığı: 1.698–67.260).

Bu bulgular, belirli HPV genotiplerinin bazı cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalarla birlikte enfeksiyon oluşturma eğiliminde olabileceğini göstermektedir.

5. TARTIŞMA

HPV, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında en yaygın ve klinik açıdan en dikkate alınan viral etkenlerden biridir. Her ne kadar çoğu bireyde enfeksiyon bağışıklık sistemi tarafından kendiliğinden elimine edilebilse de, bazı vakalarda persiste eden HPV enfeksiyonu, onkojenik süreçlerin başlamasına neden olarak ciddi sağlık sonuçları doğurabilmektedir (Bruni ve ark., 2023; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2025). Özellikle yüksek riskli genotiplerin kalıcılığı ile CIN ve invaziv servikal kanser gelişimi arasındaki kuvvetli ilişki, çok sayıda epidemiyolojik ve moleküler çalışmada ortaya konmuştur (Reuschenbach ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2023). Bu durum, HPV enfeksiyonunun erken tanısı ve takibinin halk sağlığı açısından taşıdığı önemi daha da artırmaktadır. Nitekim günümüzde, toplum temelli koruyucu sağlık stratejilerinin temel yapı taşlarından biri olarak HPV genotiplendirmesine dayalı tarama programları öne çıkmaktadır. Güncel serviks kanseri tarama rehberleri, Papanicolaou (Pap) testi ile birlikte HPV genotiplendirme testlerinin bir arada kullanılmasını önermektedir. Bu kombine yaklaşımın servikal kanser morbidite ve mortalitesini anlamlı ölçüde azalttığı çeşitli bilimsel kanıtlarla desteklenmiştir (Witt ve ark., 2024).

5.1. HPV Pozitiflik Oranları ve Bölgesel Farklılıklar

Bu çalışmada, 2021-2024 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF) ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dallarına bağlı laboratuvarlara Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerinden gönderilen klinik örnekler, HPV varlığı açısından incelenmiş ve pozitif saptanan olguların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Çalışmanın temel amacı; yüksek riskli genotiplerin tanımlanması, bu genotiplerin hasta özellikleriyle olan ilişkilerinin ortaya konulması, genotiplerin birbirlerine göre kümelenme ve birliktelik davranışlarının değerlendirilmesi ve yüksek riskli genotiplerin displazi gelişimindeki rolünün incelenmesidir. Ayrıca, HPV pozitif olgularda eş zamanlı saptanan cinsel yolla bulaşan mikroorganizmaların varlığı ile yüksek riskli genotipler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının araştırılması da hedeflendi. Bu kapsamda, belirli bir zaman diliminde HPV pozitifliği saptanmış hasta grubu retrospektif olarak analiz edildi.

Çalışmada değerlendirilen olguların büyük kısmını, semptomatik olarak başvuran ve daha önce HPV pozitifliği tespit edilmiş bireylerden oluşan Ege Üniversitesi kökenli hastalar oluşturdu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde servikal displazinin ileri evrelerine yönelik değerlendirme yapılan hastaların yeniden servikal örnekleri alınarak laboratuvara gönderildiği; bu nedenle HPV pozitiflik oranlarının bu merkezde %20-30 düzeyinde (Türkiye ortalamasının üzerinde) olduğu belirlendi. Buna karşın, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başvuru genellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyon belirtileri üzerine gerçekleştiğinden, HPV pozitiflik oranının ulusal verilerle daha uyumlu seyrettiği görüldü. Türkiye genelinde HPV enfeksiyonu prevalansı, yapılan çalışmalara ve kullanılan tanı yöntemlerine göre değişiklik göstermektedir. Genel olarak %5-10 aralığında bildirilmekle birlikte; bazı bölgesel çalışmalarda bu oran %10'un üzerine çıkabilmektedir (Bruni ve ark., 2023).

Türkiye'de HPV enfeksiyonu sıklığı, çalışılan popülasyona ve kullanılan tanı yöntemine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Örneğin, Samsun ilinde gerçekleştirilen geniş ölçekli bir çalışmada, yüksek riskli genotiplerin yaygınlığı ve dağılımı ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Taşkın ve ark. (2022), 5.406 kadından alınan servikal örneklerde yüksek riskli genotiplerin pozitifliğini %9.17 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada HPV 16 (%28.6) ve HPV 18 (%9.7) en sık saptanan genotipler olurken, geriye kalan büyük kısmı diğer yüksek riskli genotipler oluşturmaktadır. Bu bulgular, Türkiye'nin Karadeniz bölgesinde hrHPV enfeksiyonlarının dikkat çekecek düzeyde olduğunu ve HPV tip dağılımında bölgesel farklılıklar olabileceğini göstermektedir. Alacam ve Bakır (2021) tarafından İstanbul'da yürütülen bir diğer çalışmada, servikal sürüntü örneklerinde HPV pozitifliği %25.2 olarak bulunmuş ve bu oran genç yaş gruplarında daha yüksek tespit edilmiştir. Bu oran, Türkiye genelinde %5-10 arasında bildirilen ortalama prevalansın üzerinde olup, özellikle büyük şehirlerde daha yüksek riskli genotiplerin yayılımı söz konusu olabilir. Bu farklılıkların; örneklem büyüklüğü, hedef popülasyon ve PCR temelli genotipleme tekniklerinin duyarlılığı gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Alacam ve Bakır, 2021). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün (2025) verilerine göre Türkiye'de serviks kanseri insidansı yüz binde 4.5 olup, yıllık yaklaşık 2.374 yeni vaka bildirilmektedir. Servikal kanserlerin neredeyse tamamı hrHPV genotipleriyle ilişkilidir. Uluslararası Kanser Araştırma

Ajansı (IARC) ise HPV'nin kadın kanserlerinin %5-10'undan sorumlu olduğunu bildirmektedir (Bruni ve ark., 2023).

5.2. Yüksek Riskli HPV Genotip Dağılımının Değerlendirilmesi

Servikal sürüntü örnekleri, HPV genotipleme çalışmalarında en yaygın ve klinik olarak en anlamlı örnek tipidir. Serviks mukozasından alınan bu örnekler, özellikle hrHPV genotiplerinin belirlenmesinde etkili ve güvenilir sonuçlar sağladıkları için tercih edilmektedir. Kadınlarda CIN ve servikal kanser gelişiminde belirleyici rol oynayan bu genotiplerin, servikal epitelyumda kronik persistan enfeksiyon oluşturarak malign dönüşüme zemin hazırladığı bilinmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda yalnızca servikal sürüntü örnekleri üzerinden HPV DNA genotip dağılımı analizi yapıldı. Bu yaklaşım, ulusal serviks kanseri tarama programlarının bilimsel altyapısını güçlendiren temel veri kaynaklarından biri olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda elde edilen HPV genotip dağılımı, Türkiye'de son yıllarda gerçekleştirilen epidemiyolojik araştırmalarla büyük ölçüde örtüşmektedir. Özellikle çalışmaya dahil edilen HPV pozitif hastaların genotip dağılımı incelendiğinde, en sık saptanan genotipin HPV 16 (%33) olduğu görülmüştür. Toplam 66 hastada HPV 16'nın pozitif olarak bulunması, bu genotipin servikal karsinomlarla en yüksek ilişkiye sahip tiplerden biri olduğu göz önünde bulundurulduğunda klinik açıdan dikkat çekicidir. HPV16'nın yüksek oranda olması, hem ulusal hem de uluslararası literatürdeki verilerle tutarlıdır. HPV16, servikal kanser vakalarının yarısından fazlasında izole edilen en yaygın ve yüksek onkojenik riske sahip tip olarak tanımlanmakta olup, aşılama temel hedef olarak ön planda yer almaktadır (Clifford ve ark., 2003; Walboomers ve ark., 1999). Türkiye genelinde yapılan çok merkezli çalışmalarda da HPV16'nın ilk sırada yer aldığı gösterilmiştir (Gultekin ve ark., 2018; Alışkan ve ark., 2023; Fındık ve ark., 2019).

Türkiye ve dünyada servikal sürüntü örnekleriyle yapılan çalışmaların sonuçları Tablo 5.1 ve 5.2'de özetlenmiştir. Veriler, HPV genotip dağılımının bölgesel farklılıklar gösterdiğini ve çok merkezli epidemiyolojik araştırmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu tezde yalnızca 2018 sonrası yayımlanan güncel çalışmalar değerlendirilmiş, böylece hem tanı teknolojilerindeki ilerlemeler hem de güncel yayılım eğilimleri yansıtılmıştır. Tablo 5.2'deki veriler, klasik yüksek riskli tipler olan HPV 16 ve 18'in yanı sıra, aşılama kapsamı dışında kalan HPV 51 ve 31 gibi tiplerin

bölgesel yaygınlığını da ortaya koymaktadır. Bu durum, aşı içeriklerindeki antijen tiplerinin (genotip/serotip), yerel/bölgesel olarak yaygın olanlardan seçilebilmesinin ancak ulusal aşı üretimi ile olabileceğini hatırlatmaktadır.

Tablo 5.1. Türkiye'de yapılmış HPV genotip prevalans çalışmaları (2018-2024).

Yazar	Yıl	Yer	Örnek Sayısı	En Sık Görülen Genotipler	Yüksek Risk Oranı (%)
Gültekin ve ark.	2018	Tüm Ülke	1.000.000	16, 51, 31, 52, 18	3.5
Gültekin ve ark.	2020	Tüm Ülke	4.099.230	16, 51, 31, 52, 56, 18	4.3
Aydemir ve ark.	2020	Sakarya	226	16, 11, 39, 59, 52, 66	13.2
Öztürk ve ark.	2020	İstanbul	840	16, 18, 31, 33, 35, 39	29.6
Çalışkan ve ark.	2021	Düzce	409	59, 16, 33, 52, 51	26.2
Vural ve Polat	2021	İstanbul	4.879	16, 31, 52, 51, 33, 45	10,8
Alacam ve Bakir	2021	İstanbul	2.285	16, 39, 51, 31, 66, 68	36.3
Alışkan ve ark.	2023	Adana	2.329	16, 68, 56, 52, 51, 31	45.4
Erkinüresin ve ark.	2023	Bursa	510	16, 51, 31, 56, 52, 58	82.9

Ancak bu çalışmada, diğer bir servikal kanser ile ilişkili olan HPV tip 18 hastalarda oldukça düşük oranda (%11) saptanmıştır. HPV tip 16'yı sıklık sırasına göre, HPV 51, 39 ve 52 izlemektedir. Ayrıca HPV 68, 31, 56, 59 tipleri de pozitiflik oranlarıyla diğer çalışmalardan farklı olup oldukça dikkat çekicidir.

İzmir bölgesini kapsayan diğer bir çalışmada (Nalça Erdin ve ark., 2024), 371 kadın hastanın servikal sürüntü örneklerinde HPV DNA varlığı retrospektif olarak değerlendirilmiş ve %40.4 oranında pozitiflik saptanmıştır. Çalışmada yalnızca hrHPV genotiplerine odaklanılmış olup en sık tespit edilen genotipler sırasıyla HPV 16 (%45.3), HPV 56 (%17.3), HPV 18 (%12.0) ve HPV 51 (%12.0) olmuştur. Bu bulgular, HPV 16'nın Türkiye'de ve dünya genelinde en yaygın hrHPV genotip olduğu yönündeki var olan literatürü destekler niteliktedir. Ayrıca HPV 18 oranı çalışma verimize yakın bulunmuştur. Bununla birlikte, sitolojik olarak normal bulunan örneklerin %37'sinde de hrHPV genotiplerinin varlığı, sitolojiye ek olarak HPV DNA testinin de tarama programlarında yer almasının önemini vurgulamaktadır. hrHPV genotiplerindeki bu çeşitlilik ve artış diğer çalışmalarda da servikal displazi açısından incelenmeli ve aşı geliştirme stratejilerine yol gösterici olmalıdır.

Benzer şekilde, çalışmamızda HPV 52, HPV 31, HPV 39, HPV 56, HPV 68 ve HPV 59 gibi hrHPV genotiplerinin de anlamlı oranlarda tespit edilmiş olması, Türkiye'deki HPV epidemiyolojisinin yalnızca HPV16 ve 18'e indirgenemeyeceğini göstermektedir. Özellikle HPV 31, çalışmamızda %18,5 oranında izlenmiş olup, bu

oran Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda da sıkça rapor edilmiştir (Gultekin ve ark., 2020; Güner ve ark., 2022). HPV 31'in, servikal intraepitelyal lezyonlarla olan ilişkisi dikkate alındığında, bu genotipin de tarama ve önleyici stratejilerde öncelikli olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tespit edilen bir diğer dikkat çekici genotip olan HPV35, %13.5 oranında saptanmıştır. HPV35'in ülkemizde genellikle daha düşük oranlarla bildirildiği göz önüne alındığında, bu bulgu özellikle önemlidir.

HPV genotiplerinin bölgesel dağılımını ortaya koyan çalışmalar, hem etkili tarama stratejilerinin belirlenmesi hem de aşılama programlarının yerel gereksinimlere göre optimize edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda, Alışkan ve ark. (2023) Adana ilinde gerçekleştirdikleri yedi yıllık hastane temelli çalışmada, 2329 kadının servikal yayma örnekleri analiz edilmiş ve HPV pozitiflik oranı %45.4 olarak saptanmıştır. Bu oran, Türkiye'deki diğer bölgesel çalışmalara kıyasla oldukça yüksek bulunmuş ve kullanılan iki farklı PCR test sisteminin (biri 34, diğeri 14 genotipi hedefleyen) duyarlılık farklılıklarının bu sonuca katkı sağlamış olabileceği belirtilmiştir. En sık tespit edilen genotiplerin HPV 16 (%14.2), HPV 68 (%8.2) ve HPV 56 (%8.2) olması, bu bölgede hrHPV genotiplerinin baskın olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle HPV 16 ve 18'in, servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN 1-3) ve ASC-US (önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler) ile ilişkili bulunması, genotiplerin klinik yönetimdeki önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Ayrıca çalışmada HPV pozitif vakaların %44.1'inde birden fazla genotipin saptanması ise ko-enfeksiyonların bölgesel düzeyde oldukça yaygın olduğunu göstermekte ve moleküler tanı yöntemlerinin yüksek duyarlılıkla çoklu tiplere yönelik tasarlanmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

Türkiye'de Erkinüresin ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmada büyük çoğunluğu (%92.1) 30-59 yaş aralığında olan bireyler yer almakta olup, bu yaş grubunun HPV taramaları açısından öncelikli hedef popülasyon olduğu teyit edilmiştir. En sık tespit edilen genotipin HPV16 (%29.2) olduğu; bunu sırasıyla HPV51 (%13.1), HPV56 (%11), HPV31 (%9.2), HPV52 (%8.4) ve HPV68 (%8.2) genotiplerinin izlediği belirtilmiştir. HPV18 sıklığı genel olarak düşük gözükse de skuamöz hücreli karsinomlu olguların %25'inde ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon olgularının %11'inde pozitif bulunmuş; bu da malign

dönüşümdeki etkisinin devam ettiğini göstermektedir. Bu bulgular, çalışmamızda olduğu gibi HPV16'nın servikal malignitelerin etiolojisinde başlıca sorumlu genotip olduğunu bir kez daha ortaya koyarken, HPV51 ve HPV56'nın da dikkate değer sıklıkta görülmesi dikkat çekicidir.

Tablo 5.2. Dünyada yapılmış HPV genotip prevalans çalışmaları (2020-2024).

Yazar	Yıl	Yer	Örnek Sayısı	En Sık Görülen Genotipler	Yüksek Risk Oranı (%)
Molina-Pineda ve ark.	2020	Meksika	3.000	16, 59, 66, 52, 51, 31	12.1
Zhang ve Zhang	2023	Çin	110.927	16, 58, 52, 33, 53,18	16.9
Liu ve ark.	2023	Çin	38 056	16, 52, 58, 53, 68	23.6
Letafati ve ark.	2024	İran	382	16, 51, 39, 59, 66, 56	50.9
Ahmadi ve ark.	2025	İran	3.960	16, 52, 31, 53	32.9
Ma ve ark.	2025	Çin	48.474	52, 16, 58, 53,59, 56	15.7
Tsakogiannis ve ark.	2025	Yunanistan	3.500	16, 31, 66, 56, 51,58	8.8

Çalışmamızda %29 oranla ikinci en sık saptanan HPV51 genotipi, İstanbul ve Anadolu'nun çeşitli bölgelerindeki verilerle uyumlu bulunmuş olup (Gultekin ve ark., 2020; Vural ve Polat, 2021; Guner ve ark., 2022), mevcut bivalan ve kuadrivalan aşılardan dışında bulunmaktadır. Ayrıca, sıklığı azalmış olsa da ileri lezyonlarla olan ilişkisini sürdüren HPV18'in de tarama ve aşılama programlarında öncelikli takibi önemini korumaktadır. Bu veriler, daha geniş kapsama sahip aşılardan geliştirilmesi ve genotip temelli tarama yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır.

5.3. HPV Genotiplerinin Yaş ve Displazi ile İlişkisi

Çalışmamızda HPV DNA pozitifliği saptanan toplam 200 kadın birey değerlendirmeye alınmış olmasına rağmen, bazı analizlerde (özellikle displazi varlığı ile yaş ilişkisini irdeleyen istatistiksel değerlendirmelerde), örneklem büyüklüğü 187 birey olarak analiz edilmiştir. Bu fark, ilgili değişkenlere (yaş, displazi vb.) ait verilerin bazı hastalarda eksik olması nedeniyle analiz dışı bırakılmalarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle HPV pozitif bireylerin hem yaş aralığı hem de displazili bireylerin yaş ortalaması anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.001$) bulunmuştur. Bu durum, çalışmanın veriye dayalı sağlamlığı açısından gerekli bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada HPV pozitif bireylerin ortalama yaşının 35,6 olması, enfeksiyonun genç erişkin yaş grubunda yaygın olduğunu desteklemektedir. Cinsel aktivitenin başlamasıyla birlikte HPV bulaş riski artmakta, bu nedenle özellikle 20'li yaşlar

enfeksiyonun en sık görüldüğü dönem olarak öne çıkmaktadır. Mo ve ark. (2024) tarafından yapılan geniş kapsamlı çalışmada, HPV pozitifliğinin en yüksek olduğu yaş grubunun ≤ 20 olması, enfeksiyonun erken yaşlarda edinildiğini göstermektedir. Buna karşın, >60 yaş grubunda da anlamlı pozitiflik oranlarının bildirilmesi, bu yaşlarda enfeksiyonun kalıcılığına veya latent enfeksiyonun yeniden aktive olmasına işaret edebilir. Haddadi ve ark. (2024) tarafından İran'da yapılan çalışmada ise HPV pozitifliğinin en sık 21–30 ve 31–40 yaş gruplarında görülmesi, bu yaş aralığının hem aktif cinsel yaşam dönemi olması hem de bağışıklık sisteminin HPV ile mücadelede farklı düzeylerde etkili olabilmesiyle açıklanabilir. Bu bulgular, HPV enfeksiyonunun yaşla ilişkili dağılımının toplumdan topluma değişiklik gösterebildiğini, ancak genel olarak genç erişkin yaş grubunun en riskli dönem olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, elde edilen veriler HPV tarama programlarının genç erişkin dönemde başlamasının önemini desteklemekte; ileri yaşlarda da HPV pozitifliğinin göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Zhou ve ark. (2024) çalışmasında, HPV enfeksiyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı ayrıntılı olarak analiz edilmiş ve özellikle 21-30 yaş aralığındaki kadınlarda enfeksiyon oranının en yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, HPV'nin genç erişkin çağında cinsel yolla bulaşma sıklığının yüksekliği ve bağışıklık sisteminin bu yaş grubunda virüsü tamamen temizlemekte her zaman yeterli olamamasıyla ilişkilendirilmektedir. Aynı çalışmada, ileri yaş gruplarında HPV pozitiflik oranlarının anlamlı şekilde azaldığı rapor edilmiştir. Bu durum, HPV'nin yaşamın erken dönemlerinde edinilen, ancak bağışıklık sistemi tarafından zamanla baskılanarak eliminasyon eğilimi gösteren bir enfeksiyon ajanı olduğunu desteklemektedir. Zhou ve ark. (2024), aynı zamanda yaşın yanı sıra vajinal mikrobiyota kompozisyonunun da HPV'nin kalıcılığında belirleyici bir faktör olduğunu ortaya koyarak, genç yaş grubunda *Lactobacillus* spp. eksilmesinin HPV ile daha güçlü korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Bu sonuçlara göre çalışmamızda 30 yaş altı bireylerde HPV pozitifliğinin yüksek bulunması, Zhou ve ark. (2024) verileriyle örtüşmekte ve yaşın HPV enfeksiyonu açısından başlıca belirleyici faktörlerden biri olduğunu teyit etmektedir.

Wang ve ark. (2025), Çin'in Linyi bölgesinde gerçekleştirdikleri çalışmada, HPV 16'nın tüm yaş gruplarında baskın genotip olduğunu, ancak 45 yaş üzeri kadınlarda HPV 52, HPV 58 ve HPV 59 gibi diğer tiplerin daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Bu grupta genotip çeşitliliğinin artması, yaşla birlikte bağışıklığın zayıflamasına ve

enfeksiyonların daha kalıcı hale gelmesine bağlanmaktadır. Ayrıca, sunulan çalışmada 26-45 yaş grubunda servikal kanser oranlarında azalma, 56-65 yaş grubunda ise artış saptanmıştır. Bu durum, genç yaşta uygulanan HPV aşılarının etkili olduğunu, ancak ileri yaş gruplarında aşılama ve tarama programlarının yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu nedenle, özellikle 45 yaş üstü kadınlar için daha kapsamlı tarama ve aşılama stratejileri geliştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Wang ve ark., 2025).

Ayrıca genotipler ve yaş grupları arasındaki ilişki incelendiğinde, sadece HPV51 pozitifliği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2(1) = 9.631, p = 0.002$). Katılımcılar <26 yaş ve ≥ 26 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldığında, <26 yaş grubundaki bireylerin %51.4'ünde HPV51 pozitifliği saptanırken, ≥ 26 yaş grubunda bu oran %24.8'e düşmüştür. Bu durum, HPV51 enfeksiyonunun özellikle genç yaş grubunda daha yaygın olduğunu göstermektedir. Diğer tipler arasında bu çalışmada yaş ile ilgili bir ilişki saptanmamasına rağmen, bu bulgu tarama ve koruyucu sağlık hizmetlerinde yaş grubu temelli önceliklendirme yapılmasının önemine işaret etmektedir.

Letafati ve ark. nın (2024) İran'da yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yaş ortalamasının yaklaşık 34 olduğu kadınlarda HPV51'in HPV 16'dan sonra ortama en sık görülen genotip olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde Bowden ve ark. (2022), tarafından Birleşik Krallık'ta yürütülen geniş kapsamlı prospektif kohort çalışmada da HPV51'in, özellikle 20-22 yaş arası aşılammış kadınlarda yüksek oranda (%11.1) saptandığı bildirilmiştir. HPV51'in mevcut bivalan, kuadrivalan ve nanovalan aşılardan hedeflemediği bir hrHPV genotipi olması nedeniyle, bu genotipin genç yaş grubundaki bireylerde yaygınlığı halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır.

Molina-Pineda ve ark. (2020), Meksika'da yürüttükleri çalışmada rutin kontrol amacıyla başvuran kadınlardan elde edilen 3000 servikal örneği hrHPV açısından taramış, pozitif toplam 364 örnekten, 71'i CIN 1, 96'sı servikal kanser ve 197'si diğer pozitif örnekler olmak üzere 300'ünü genotiplendirme için değerlendirmeye almıştır. Çalışmada HPV genotip dağılımı üç grup arasında anlamlı farklar göstermiştir. En sık tespit edilen HPV genotipleri sırasıyla HPV16 (%22.0), HPV59 (%18.0), HPV66 (%16.3), HPV52 ve HPV51 olmuştur. Enfeksiyonların %67.3'ünde birden fazla HPV tipi bulunmuş, bu durum asemptomatik kadınlarda çoğul enfeksiyonların yaygın

olduğunu ortaya koymuştur. CIN 1 grubunda çoğul hrHPV oranı %77.5'e yükselmiş olup, en sık rastlanan genotipler HPV16 ve HPV66 (%23.7) olmuştur. Ayrıca HPV6, HPV53 ve HPV59 genotipleri de yaygın şekilde saptanmış ve düşük dereceli lezyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Servikal kanser grubunda ise hrHPV oranı ise %75.7'si tek genotipli olmak üzere en sık tespit edilen tipler HPV16 (%50), HPV18 (%18.9) ve HPV59 (%14.9) olmuştur. Özellikle HPV59'un bu grupta yüksek oranda görülmesi, yalnızca düşük dereceli lezyonlarla sınırlı kalmayıp bazı popülasyonlarda servikal karsinogenezde rolü olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmalar arasında en kapsamlı olanlardan biri Zhang ve Zhang (2023) tarafından Çin'in kuzeydoğusunda yürütülen ve 110.927 kadını kapsayan büyük ölçekli epidemiyolojik araştırmadır. Söz konusu çalışmada kadınlardan elde edilen veriler doğrultusunda HPV enfeksiyonunun genel prevalansı %16.95 olarak rapor edilmiştir. Bu oran, Asya-Pasifik bölgesindeki bazı diğer çalışmalarda bildirilen oranlarla kıyaslandığında orta seviyede bir yaygınlığa işaret etmektedir. Özellikle HPV16, HPV58 ve HPV52 gibi hrHPV genotiplerin baskınlığı, bu bölgede serviks kanseri tarama programlarında bu genotiplere özel dikkat gösterilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. En yaygın tespit edilen altı genotipin beşi yüksek risk grubuna ait olup, HPV16'nın hem tekli hem de çoklu enfeksiyonlarda en sık rastlanan tip olması, bu genotipin invaziv servikal lezyonlar açısından öncelikli hedef olması gerektiğini vurgulamaktadır.

Chen ve ark. (2023) tarafından Çin'in Wenzhou bölgesinde 164.137 aşılammamış kadının dahil edildiği geniş kapsamlı bir çalışmada, 2015-2020 yılları arasında HPV enfeksiyonunun prevalansı ve genotip dağılımı incelenmiştir. Bu geniş kapsamlı analizde, HPV enfeksiyonunun yaşa bağlı dağılımında çift tepe (bimodal) bir model gözlemlenmiştir. İlk enfeksiyon zirvesi, 10-19 yaş grubunda %44.65 oranında tespit edilmiştir. Bu yüksek oranın, cinsel aktivitenin başlamasıyla birlikte HPV ile temasın artması sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. İkinci enfeksiyon zirvesi ise 60-69 yaş grubunda %27.35 oranında gözlemlenmiştir. Bu artış, bağışıklık sistemindeki yaşa bağlı zayıflama ve latent HPV enfeksiyonlarının reaktivasyonu ile ilişkilendirilebilir. Genotip dağılımına bakıldığında, HPV 16'nın prevalansının yaşla birlikte azalma eğiliminde olduğu, HPV 52'nin ise 30-39 ve 60-69 yaş gruplarında iki zirve ile bimodal bir dağılım sergilediği belirlenmiştir.

Bu bulgular, HPV tarama ve aşılamalarının yaş gruplarına göre stratejik olarak planlanması gerektiğini göstermektedir. Özellikle genç yaş grubunda aşılanmanın önemi vurgulanırken, ileri yaş grubunda da düzenli tarama programlarının sürdürülmesi gerektiği önerilmektedir. Ayrıca, çalışmada jinekolojik hastalığı olan kadınlarda HPV enfeksiyon oranının sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, jinekolojik hastalığı olan bireylerde düzenli servikal taramaların önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda HPV pozitif olan hastaların %30'unda servikal bölgede displazi saptanmıştır. Displazi saptananlarda yaş ortalamasının (44.86 ± 11.60) anlamlı şekilde daha yüksek olması ($p < 0.001$), yaşın displazi gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, daha önceki epidemiyolojik çalışmalarda da ileri yaşla birlikte servikal epiteldeki immün değişikliklerin prekanseröz lezyon gelişimini kolaylaştırabileceğini savunan görüşlerle uyumludur (Clifford ve ark., 2003). Ayrıca çalışmamızda displazi ile belirli bir HPV genotipi ve çoklu HPV genotipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum kontrole gelen hastaların hangilerinin displazi kontrolüne geldiğinin kaydı olmadığı için olabilir. Bu da çalışmanın sınırlılığını oluşturmaktadır.

Daha önce yapılan araştırmalarda displazi ve servikal kanser olgularında en sık saptanan genotip HPV 16 olmuştur. Dünya genelinde HPV genotiplerinin invaziv servikal kanser üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı biçimde ele alan en kapsamlı çalışmalardan biri olan Wei ve ark. (2024) tarafından yapılan derlemede, atfedilebilir oran (AO), bir hastalık vakasının oluşmasında belirli bir risk faktörünün (bir HPV genotipinin) sorumlu olduğu oranı ifade eder. Bu derlemede, 121 ülkeden elde edilen 111.902 HPV pozitif invaziv servikal kanser vakası ile 2.755.734 normal servikal sitoloji örneği üzerinden HPV genotiplerine atfedilebilir oranları hesaplanmıştır. Bulgular, HPV16'nın %61.7 ile küresel düzeyde en büyük atfedilebilir orana sahip olduğunu ve bunu HPV18 (%15.3), HPV45 (%4.8), HPV33 (%3.8), HPV58 (%3.5), HPV31 ve HPV52'nin (her ikisi %2.8) izlediğini göstermiştir. Türkiye'de HPV51'in yüksek sıklığına rağmen, küresel analizde HPV51'in sadece %1.4'lük bir atfedilebilir orana sahip olması, bu genotipin yaygın olmasına karşın invaziv kanser etiolojisindeki katkısının sınırlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca Wei ve ark. (2024), HPV16 ve 18'in tüm dünya bölgelerinde invaziv servikal kanserinin üçte ikisinin

fazlasından sorumlu olduğunu bildirmiş; fakat Afrika'da HPV35'in daha yüksek katkısı (AO %3.6) nedeniyle, bölgesel farklılıkların önemine dikkat çekmiştir.

Kesic ve ark. (2023) Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği önderliğinde yayımladığı, çok uluslu uzman görüşlerine dayanan konsensus bildirisi, HPV'nin vajinal intraepitelyal neoplazi (VaIN) gelişimindeki belirleyici rolünü vurgulamaktadır. Farklı Avrupa ülkeleri ile ABD'den araştırmacıların katkısıyla hazırlanan çalışmada, özellikle yüksek dereceli VaIN (VaIN 2/3) olgularında HPV16, HPV33 ve HPV45 genotiplerinin en sık saptanan ve onkojenik potansiyeli yüksek tipler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, çalışmada laktobasil düzeylerinde azalma ve mikrobiyota dengesizliğinin, HPV enfeksiyonunun kalıcılığını ve lezyon gelişimini artırabileceği ifade edilmiştir. Bu bulgular, HPV genotip dağılımının yalnızca servikal değil, aynı zamanda vajinal prekanseröz lezyonların gelişimi açısından da izlenmesi gerektiğini ve HPV'ye karşı geliştirilen aşılarda VaIN gibi lezyonların önlenmesinde de rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Kesic ve ark., 2023).

Günümüzde, servikal kanserin önlenmesinde en etkili yaklaşımlar arasında, profilaktik HPV aşılama ve HPV DNA temelli tarama programları yer almaktadır. Bu iki yaklaşım hem morbidite hem de mortalite oranlarını anlamlı düzeyde azaltma potansiyeline sahiptir. ABD'de 2008-2022 yılları arasında yürütülen geniş kapsamlı epidemiyolojik analizlerde, 20-24 yaş grubunda taranan kadınlar arasında CIN2+ lezyonlarında %79, CIN3+ lezyonlarında ise %80 oranında azalma bildirilmiştir (Gargano ve ark., 2025). Benzer şekilde, İngiltere'de ulusal aşı programı kapsamında 12-13 yaşlarında aşılanan kadınlarda servikal kanser insidansı %87 oranında azalmış ve HPV aşılama'nın gerçek yaşam etkisini kanıtlamıştır (Falcaro ve ark., 2024). Ayrıca diğer bir araştırmada HPV aşılama'nın yaygınlaşmasıyla birlikte servikal lezyonlarla ilişkili genotiplerin dağılımı değişmektedir. Kann ve ark. (2020) tarafından İsveç'te yürütülen büyük ölçekli bir vaka-kontrol çalışmasında, aşı hedefli HPV16/18 tiplerinin CIN lezyonlarında nadiren tespit edildiği (%2.4 ve %0.8) ve aşı kapsamı dışında kalan tiplerin, özellikle HPV31, 33, 42, 45, 51, 52, 56, 59 ve 66'nın baskın hale geldiği bildirilmiştir. Bu durum, aşılama'ya rağmen tarama programlarının devam etmesi gerektiğini ve yeni nesil aşılarda yaygınlaştırılmasının önemini göstermektedir.

HPV DNA temelli tarama testlerinin, geleneksel Papanicolaou sitolojisine kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiş ve DSÖ tarafından ilk

basamak tarama yöntemi olarak önerilmiştir (WHO, 2021). Bu değişim, pek çok ülkede tarama aralıklarının beş yıla kadar uzatılmasına olanak tanımış ve sağlık sistemlerinde maliyet etkinlik açısından da önemli avantajlar sağlamıştır.

Ayrıca Hanft ve ark. (2025) tarafından yapılan çalışmada, HPV'nin yalnızca servikal kanser değil, aynı zamanda anogenital ve orofaringeal kanserler gibi çeşitli malignitelerin gelişiminde de önemli bir etken olduğu vurgulanmaktadır. HPV tip 16 ve 18'in küresel servikal kanser yükünün yaklaşık %70'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Öte yandan Ma ve ark. nın (2025) Zigong bölgesinde 48.474 kadının retrospektif olarak değerlendirildiği geniş kapsamlı çalışmasında, HPV enfeksiyon oranının %20.11 olduğu ve en sık tespit edilen yüksek riskli tiplerin HPV 52, HPV16, HPV53 ve HPV58 olduğu belirlenmiştir. Bu veriler, bölgesel farklılıklara rağmen HPV 16'nın küresel düzeyde baskınlığını sürdürdüğünü, ancak HPV 52 ve 58 gibi tiplerin de bazı coğrafi alanlarda öne çıktığını göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada enfeksiyon dağılımının yaşa bağlı olarak çift modlu (bimodal) bir patern izlediği ve 20 yaş altı ile 50 yaş üzeri kadınlarda enfeksiyon oranlarının anlamlı düzeyde arttığı ortaya konmuştur.

DSÖ'nün servikal kanserle mücadeleye yönelik küresel stratejisi, 2020 yılında ilan edilen "90-70-90" hedefleriyle somut bir çerçeve kazanmıştır. Bu hedefler, 15 yaşına kadar kız çocuklarının %90'ının HPV aşısı ile bağışıklanmasını, 35 ve 45 yaşlarında kadınların %70'inin servikal kanser taramasından geçirilmesini ve servikal hastalık tanısı alan bireylerin %90'ının etkin şekilde tedavi edilmesini öngörmektedir (WHO, 2025). Bu hedefler, yalnızca hastalık yükünü azaltmayı değil, aynı zamanda toplumun her düzeyinde önleyici sağlık hizmetlerinin yaygınlaştırılmasını amaçlamaktadır. Çalışmamızda HPV genotip dağılımı, yaş ve displazi ile ilişkili bulgular, bu küresel stratejinin yerel düzeydeki yansımalarının değerlendirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Özellikle aşı kapsayıcılığının düşük olduğu ya da tarama programlarının yetersiz işlediği bölgelerde, hrHPV genotiplerinin ve eşlik eden displazi oranlarının dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Dolayısıyla elde edilen veriler, DSÖ'nün eliminasyon hedeflerine ulaşılabilmesi için ulusal sağlık politikalarının bölgesel düzeyde güçlendirilmesi gerektiğini de ortaya koymaktadır.

5.4. Genotipler Arası Korelasyon ve Kümeleme Bulgularının Yorumlanması

Çalışmada tiplendirme sonucu elde edilen hrHPV genotipleri arasında bir korelasyon olup olmadığı, bazı tiplerin birlikte görülme eğilimi olup olmadığı araştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, genel olarak HPV genotipleri arasında zayıf düzeyde korelasyonlar bulunduğu, bazı genotip çiftleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, ancak düşük düzeyde pozitif korelasyonlar olduğu saptanmıştır. Özellikle HPV 31 ile 52, HPV 33 ile 56 ve HPV 33 ile 52, HPV 18 ile 68 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik tespit edilmiştir. Bu bulgular, bazı HPV genotiplerinin birlikte bulunma eğiliminde olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, korelasyon katsayılarının düşük düzeyde olması bu ilişkilerin klinik olarak anlamlı olmadığını düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlar, HPV genotiplerinin birbirlerinden bağımsız dağılım gösterdiği yönündeki literatür bulgularını büyük ölçüde desteklemektedir (Luo ve ark., 2023).

Bu çalışmada, 14 farklı HPV genotipinin var/yok şeklinde ikili olarak kodlanmış verileri üzerinde gerçekleştirilen hiyerarşik kümeleme analizi, genotipler arasındaki benzerlikleri ortaya koymuştur. Analiz sonucunda, genotipler üç ana kümede toplanmıştır:

Küme 1: HPV51, HPV52, HPV59, HPV31

Küme 2: HPV56, HPV39, HPV16, HPV68

Küme 3: HPV33, HPV58, HPV66, HPV35, HPV45, HPV18

Bu kümeleme yapısı, HPV genotiplerinin birlikte enfekte etme eğilimleri ve potansiyel biyolojik benzerlikleri hakkında önemli ipuçları sunmaktadır.

HPV51, HPV52 ve HPV59'un Yüksek Benzerliği: HPV51, HPV52 ve HPV59'un aynı kümede yer alması, bu genotiplerin birlikte enfekte etme eğiliminde olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda hrHPV genotiplerinin yalnız başına değil, sıklıkla çoklu enfeksiyonlar şeklinde bir arada saptandığı gösterilmiştir. Bu durum, enfeksiyonun seyrini ve olası malign transformasyon riskini etkileyebilecek önemli bir faktördür. Nitekim, Gallegos-Bolaños ve ark. (2017) tarafından Meksika'da yürütülen geniş ölçekli bir çalışmada, bazı yüksek riskli HPV genotiplerinin tek başlarına değil, bir arada bulunmaları

durumunda enfeksiyonun kalıcılığı ve malign transformasyon riskinin artabileceği belirtilmektedir. Bu bağlamda, çoklu HPV enfeksiyonlarının değerlendirilmesi, yalnızca viral yük açısından değil, aynı zamanda prognozun belirlenmesi bakımından da önemlidir. HPV 51 ve 52 genotiplerinin CIN ve invaziv servikal kanser vakalarında yüksek sıklıkla saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada HPV 16 (%31.3) ve 18 (%14.6)'in ardından en yaygın genotipler arasında HPV51 (%12.5) ve HPV52 (%10.4) yer almıştır. Bulgular, yalnızca HPV 16 ve 18'e odaklanan tarama ve aşılama stratejilerinin bazı hrHPV genotiplerini gözden kaçırabileceğini göstermektedir. Ayrıca HPV51 ve HPV52 gibi tiplerin birlikte bulunduğu vakalarda bağışıklık sisteminin viral eliminasyon kapasitesinin azalabileceği ve dolayısıyla enfeksiyonun daha uzun süre devam ederek kanserleşme riskini artırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, çoklu hrHPV enfeksiyonlarının tespiti, tarama programlarının hassasiyetinin artırılması açısından kritik öneme sahiptir.

HPV16'nın Geçişsel Konumu: HPV16'nın hem Küme 1 hem de Küme 2 ile benzerlik göstermesi, bu genotipin merkezi ve geçişsel bir konumda yer aldığını ortaya koymuştur. HPV16'nın bu özelliği, onun yüksek onkojenik potansiyeli ve diğer genotiplerle birlikte enfekte edebilme kapasitesi ile ilişkilendirilebilir. HPV16'nın diğer yüksek riskli genotiplerle birlikte enfekte etme eğilimi gösterdiği ve bu durumun CIN gelişiminde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (Kong ve ark., 2023).

HPV18'in İzole Konumu: HPV18'in düşük benzerlik düzeyleri göstermesi ve geç kümelenmesi, bu genotipin çalışmamızda yer alan diğer tiplerle birlikte enfekte etme olasılığının sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, HPV18'in daha özgün bulaş paternine sahip olabileceğini ortaya koymakta ve ileri düzey filogenetik analizlerle desteklenmelidir. Wentzensen ve ark. (2009), HPV18'in servikal lezyon gelişiminde HPV16 kadar baskın olmamakla birlikte, özellikle adenokarsinomlarla ilişkili önemli bir risk faktörü olduğunu, tekli enfeksiyonlarla daha sık görüldüğünü ve CIN3+ gelişiminde anlamlı katkısı bulunduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, HPV18'in aşı programlarındaki önemini pekiştirmektedir.

Bu çalışmada elde edilen kümeleme yapısı, HPV genotipleri arasındaki potansiyel yapısal, epidemiyolojik ve biyolojik ilişkilerin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle, birlikte kümelenen genotiplerin ortak bulaş yolları, konak savunma mekanizmaları ve onkojenik potansiyelleri hakkında hipotezler

geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca, bu bulgular, tanısal testlerin kombinasyonlarının oluşturulması ve aşı geliştirme stratejilerinde genotip seçiminin belirlenmesi gibi halk sağlığı müdahalelerinde de önemli çıkarımlar sunmaktadır.

Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve analizlerin yalnızca ikili (var/yok) veriler üzerinden gerçekleştirilmiş olması bulunmaktadır. Gelecek çalışmalarda, daha büyük ve çeşitli popülasyonlar üzerinde benzer analizlerin yapılması ve klinik verilerle desteklenmiş ileri analizlerin gerçekleştirilmesi, elde edilen bulguların genellenebilirliğini artıracaktır. Diğer genotip kombinasyonlarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p \geq 0.05$). Bu sonuçlar, bazı yüksek riskli genotiplerin birlikte görülme eğilimini ortaya koysa da, bu birlikteliklerin genel popülasyonda zayıf ve sınırlı sayıda olduğunu göstermektedir.

Özetle, genotipler arasında bazı birliktelikler ortaya çıkmakla birlikte, düşük korelasyon katsayıları ko-enfeksiyonların rastlantısal ya da ortak risk faktörlerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle HPV tarama, aşı ve takip stratejilerine; özellikle sık görülen genotip çifti kombinasyonlarına duyarlı, daha iyi hedeflenmiş yaklaşımlar eklenmesi faydalı olabilir. İleride yapılacak çalışmalarda bu kombinasyonların servikal lezyon progresyonuna etkisi daha detaylı incelenmelidir.

Genotipler arası zayıf korelasyonlar ve üç ana küme şeklinde ortaya çıkan yapısal ayrışma, HPV enfeksiyonlarının bireyler arasında rastlantısal ya da konak savunma mekanizmalarına göre şekillendiğini düşündürmektedir. Özellikle HPV51, HPV52, HPV59 ve HPV31'in birlikte kümelenmesi, bu genotiplerin eş zamanlı enfeksiyon gösterme eğiliminde olduğunu desteklemektedir. HPV18'in diğer genotiplerle olan benzerliğinin çok düşük olması, bu tipin izole seyirli enfeksiyonlara yol açabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, çalışmanın bazı sınırlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve analizlerin yalnızca genotiplerin varlığına göre ikili değişkenler üzerinden gerçekleştirilmiş olması, genotipler arası ilişkilerin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Gelecekte, daha geniş popülasyonlarda kantitatif HPV yüklerinin ve klinik verilerin entegre edildiği, filogenetik ve ağ temelli analizlerin kullanıldığı çalışmalarla bu bulguların genellenebilirliği ve biyolojik anlamı daha net biçimde ortaya konabilecektir.

5.5. HPV ile CYBH Hastalık Etkenlerinin Birlikteliği

HPV enfeksiyonları çoğunlukla yalnızca viral bir patoloji kapsamında ele alınmakta; bu durum, enfeksiyonun diğer mikrobiyal ajanlarla olan muhtemel etkileşimlerinin göz ardı edilmesine neden olmaktadır. Oysa CYBH etkenlerinin aynı konakta eş zamanlı olarak bulunabilme potansiyeli, enfeksiyonun tanı sürecini, klinik gidişatını ve tedavi planlamasını doğrudan etkileyebilecek bir faktördür. Bu çalışmada, HPV ile birlikte saptanan eşlikçi mikroorganizmalar, enfeksiyonun yalnızca viral bazlı değil, aynı zamanda vajinal mikrobiyal dengenin bozulmasıyla şekillenen çok faktörlü bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmada öne çıkan ko-enfeksiyon ilişkileri şunlardır:

C. *albicans* ile HPV35 ilişkisi (p=0.008): Lojistik regresyon analizinde *Candida* enfeksiyonu olan bireylerde HPV35 pozitifliği 3.26 kat daha fazla bulunmuştur. Bu durum, *Candida*'nın epitelyal savunma bariyerini zayıflatıcı etkisi ile HPV enfeksiyonuna zemin hazırladığı görüşünü destekleyebilir.

HSV1-2 ile HPV31 ilişkisi (p=0.012): HSV'nin epitel hücre bütünlüğünü bozarak HPV'nin penetrasyonunu kolaylaştırabileceği yönündeki hipotezlerle örtüşmektedir.

U. *urealyticum* ile HPV35 ilişkisi (p=0.016): Bu birlikteliğin 10.69 kat artmış olması, eş zamanlı enfeksiyonların immün baskılanma veya mikrobiyal sinerji yoluyla HPV enfeksiyonunu tetikleyebileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Son yıllarda HPV enfeksiyonlarının yalnızca viral yük ile değil, aynı zamanda vajinal mikrobiyota ve metabolik ortamla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen HPV pozitif hastalarda eş zamanlı olarak cinsel yolla bulaşan mikroorganizmaların varlığı da incelenmiştir. En sık eşlik eden mikroorganizmanın *G. vaginalis* (%63.5) olduğu görülmüştür. *G. vaginalis* vajen flora elemanlarından biridir. Kadınların dönemlerine ve vajenin asitlik derecesine göre saptanma oranları değişmekle birlikte çoğu zaman patojen olarak kabul edilmemektedir (Kairys ve ark., 2023). Zhou ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada, HPV enfeksiyonu olan bireylerde *G. vaginalis* başta olmak üzere anaerobik bakterilerin anlamlı şekilde arttığı ve bu durumun vajinal laktat seviyelerinde azalma ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, bu bakteriyel dengesizliğin CIN ile de korele olduğu bildirilmiştir. Bu

bulgular, *G. vaginalis*'in yalnızca fırsatçı bir flora elemanı değil, HPV'nin kalıcılığını ve progresyonunu destekleyen bir mikrobiyal ortamın anahtarı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ikinci sıklıkta pozitif bulunan patojen olan *U. parvum* (%51.5), sağlıklı kadın genitoüriner sisteminde sıklıkla bulunabilir, bu nedenle bireylerde patojenik rollerinin kanıtlanması zordur (Leli be ark., 2018; Valasoulis ve ark., 2023). Brezilya'da Noma ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, hrHPV ile *U. parvum* arasında anlamlı bir ilişki saptanmış; *U. parvum* pozitif olan kadınlarda düşük dereceli servikal lezyon görülme riskinin 5 kat arttığı bildirilmiştir. Ayrıca hrHPV genotipleri ile *U. parvum* ko-enfeksiyonu durumunda bu riskin daha da arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, *U. parvum*'un HPV'ye bağlı lezyon gelişiminde eşlik eden bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da HPV ile birlikte *U. parvum* saptanan olgularda bu ilişki desteklenmiştir. Drago ve ark. (2016) da *U. parvum*'un HPV'nin servikal karsinogenez sürecinde yer alabileceğini, HPV proteinlerinin ekspresyonunu doğrudan etkileyebileceğini veya kalıcı bir inflamatuvar süreci uyararak dolaylı olarak etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir.

C. albicans, sağlıklı kadınların %20-30'unda asemptomatik olarak vajinal florada bulunur. Ancak bu denge bozulduğunda vulvovajinal kandidiyazis (VVC)'e neden olabilir (Cauchie ve ark., 2017). Çalışmamızda *C. albicans* 57 hastada (%28.5) pozitif saptanmıştır. HPV enfeksiyonları ile vajinal kandidiyazis arasındaki olası birliktelik, son yıllarda klinik açıdan dikkat çekici bulunmuş ve bazı çalışmalarda HPV pozitif bireylerde *C. albicans*'ın daha sık saptandığı bildirilmiştir. Zhang ve ark. (2024) gerçekleştirdiği çalışmada, HPV ile enfekte kadınların anlamlı bir kısmında eş zamanlı olarak *C. albicans* varlığı gösterilmiş ve bu ko-enfeksiyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, kandidalara bağlı gelişen lokal vajinal inflamasyonun, HPV'nin konak bağışıklık sistemi tarafından elimine edilmesini zorlaştırarak viral kalıcılığı artırabileceğini ve dolayısıyla servikal lezyon gelişimini kolaylaştırabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca epitel bariyer bütünlüğünün bozulması, sitokin ekspresyonunun artışı ve bağışıklık yanıtlarının modülasyonu gibi mekanizmalar da bu etkileşimde rol alabilir. Bu bulgular, *C. albicans*'ın yalnızca fırsatçı bir patojen olarak değil, aynı zamanda HPV enfeksiyonunun persiste olmasında ve premalign değişikliklere ilerlemesinde potansiyel bir katkı unsuru

olabileceğini göstermektedir. Nitekim HPV ile birlikte saptanan kandidiyazis olgularının klinik açıdan daha dikkatli izlenmesi gerektiği önerilmektedir.

Bu çalışmada *M. hominis*, HPV ile birlikte en sık saptanan cinsel yolla bulaşan patojenlerden biri olmuş ve HPV pozitif bireylerin %24'ünde tespit edilmiştir. Bu oran, bazı çalışmalarda bildirilen bulgularla benzerlik göstermektedir. Örneğin Valasoulis ve ark. (2023), *M. hominis* prevalansını % 21.6 olarak bildirmiş ve HPV enfeksiyonu ile anlamlı ilişkisini ortaya koymuştur. Benzer şekilde Magana-Contreras ve ark. (2015), HPV pozitif kadınlarda *M. hominis* oranını % 27.3 olarak bildirmiş ve bu değer HPV negatif gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu belirtmiştir. Ahmed ve ark. (2021) ise *M. hominis*'in özellikle yüksek riskli HPV tipleri ile birlikte görüldüğünü ve bu ko-enfeksiyonun servikal displazi gelişiminde etkili olabileceğini vurgulamıştır. Zonta ve ark. (2024) da *M. hominis*'in CIN 2 ve üzeri lezyonlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ve bu birlikteliğin HPV'nin onkogenik potansiyelini artırabileceğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda elde edilen oran, hem daha önce yapılan araştırmalar sonucunda bildirilen verilerle tutarlılık göstermekte hem de *M. hominis*'in HPV enfeksiyonlarında yalnızca eşlik eden bir mikroorganizma değil, aynı zamanda hastalığın patogeneze katkı sağlayabilecek bir etken olabileceğini desteklemektedir.

Diğer cinsel yolla bulaşan etkenler incelendiğinde, oldukça az sayıda HPV enfeksiyonuna eşlik ettikleri görülmüştür. *C. trachomatis* %6, HSV 1-2 %6, *N. gonorrhoeae* %1.5 ve *U. urealyticum* %2.5 oranında saptanmıştır. *M. genitalium*, *T. pallidum*, *T. vaginalis* ise çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde saptanmamıştır. Cinsel yolla bulaşan etkenler arasında en sık rastlanan *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae*'nin düşük oranlarda bulunmasının nedeni, hastaların çoğunluğunun EÜTF kaynaklı olmasından dolayı olabilir. EÜTF'ye başvuran HPV pozitif hastaların, bu tanıyı doğrulamak ve ileri tetkik amacıyla gelmeleri nedeniyle bu etkenlerin az görüldüğü sonucuna varılmıştır.

Ayrıca istatistiksel analizler, bazı HPV genotipleri ile belirli mikroorganizmalar arasında anlamlı düzeyde ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle HPV35 ile *C. albicans* arasında anlamlı korelasyon bulunmuş; *Candida* pozitif bireylerde HPV35 saptanma olasılığının yaklaşık 3.3 kat daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (p=0.005). Benzer şekilde, HPV31 ile HSV1/2 arasında anlamlı bir birliktelik saptanmış ve HSV

pozitif bireylerde HPV31 görülme oranı 5 kat artmıştır ($p = 0.008$). Ayrıca, HPV35 ile *U. urealyticum* birlikteliği en belirgin korelasyonu göstermiş olup, bu mikroorganizmayla enfekte bireylerde HPV35 varlığının 10 kattan fazla arttığı gözlemlenmiştir ($p = 0.012$).

Bu bulgular, HPV'nin yalnızca bağımsız bir viral enfeksiyon olarak değil, mikrobiyal çevreyle etkileşim hâlinde gelişen karmaşık bir enfeksiyon süreci olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Ko-enfeksiyonların, vajinal bağışıklık yanıtı, inflamasyon seviyesi ve epitel bariyer bütünlüğü üzerinde oluşturabileceği etkiler dikkate alındığında, HPV enfeksiyonunun kalıcılığı ve malign dönüşüm potansiyeli üzerindeki rolleri daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle, HPV pozitif bireylerde mikrobiyolojik taramanın yalnızca viral etkenlerle sınırlı kalmayıp, geniş spektrumlu tanı yaklaşımlarını içermesi önerilmektedir.

CYBH tedavi edilebilir olmalarına rağmen küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Son yıllarda görülme sıklığında gözlenen artış, özellikle asemptomatik enfeksiyonların yaygınlığı ile ilişkilidir. DSÖ' nün 2020 yılı verilerine göre, dünya genelinde bildirilen vaka sayısı 128 milyon *C. trachomatis*, 82 milyon *N. gonorrhoeae* ve 7 milyon *T. pallidum* enfeksiyonu olarak kaydedilmiştir. Aynı bireyde birden fazla CYBH etkeninin eş zamanlı bulunması sık görülen bir durumdur; örneğin frengi veya bel soğukluğu olan bireylerde klamidya ko-enfeksiyonuna sıkça rastlanmaktadır. Birçok CYBH semptom göstermeden seyredebildiğinden, tedavi edilmeyen olgular bulaş kaynağı hâline gelerek toplumda enfeksiyonun yayılımını artırabilmektedir.

Ko-enfeksiyonların epidemiyolojik profili, yapılan çalışmaların yürütüldüğü coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Hindistan, Avustralya, Portekiz, Hollanda ve Güney Kore gibi ülkelerde bildirilen veriler, eş zamanlı CYBH prevalansının %7 ila %47 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır. Rutin mikrobiyolojik testlerin sınırlı duyarlılığı nedeniyle, PCR gibi moleküler yöntemler, CYBH tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar bu testlerin tedavi kararlarını doğrudan nasıl etkilediğine dair sınırlı veri olsa da, PCR temelli sonuçların daha etkili antimikrobiyal seçimlerini mümkün kıldığı ve bölgesel tanı-tedavi algoritmalarının oluşturulmasına katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir.

Gholizadeh ve ark. nın (2023) derlemesinde, HPV enfeksiyonunun hem erkek hem de kadın fertilitasını olumsuz etkilediğini ve bu etkinin sperm motilitesinin azalması, akrozom reaksiyonunun bozulması ve trofoblast hücre implantasyonunun baskılanması yoluyla gerçekleştiğini belirtilmişlerdir. Aynı çalışmada *G. vaginalis*'in aşırı çoğalması sonucu gelişen bakteriyel vajinozisin, vajinal mikrobiyotanın dengesini bozarak kadın fertilitasını etkilediği; *G. vaginalis*'nin ürettiği sialidaz enzimi aracılığıyla HPV ve diğer cinsel yolla bulaşan virüslerin epitel dokulara girişini kolaylaştırabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, *G. vaginalis* ve HPV'nin eş zamanlı enfeksiyonlarının infertiliteye katkıda bulunabileceği, ancak bu mekanizmanın henüz tam olarak aydınlatılmadığı vurgulanmıştır.

Günümüzde, kadınlara yönelik servikal sürüntü örnekleri üzerinden hrHPV saptaması sık kullanılan bir tarama uygulamasıdır. Bununla birlikte, bu örneklerde diğer CYBH etkeninin varlığının belirlenmesine ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Bölgesel sosyodemografik farklılıklar ve zaman içerisindeki enfeksiyon dağılımındaki değişiklikler, bu alanda yapılan araştırmaların önemini daha da artırmaktadır. Ayrıca, bir bireyde birden fazla CYBH etkeninin bulunması, hem tanı hem de tedavi sürecini daha karmaşık hâle getirmektedir.

Bu çalışma, yalnızca HPV genotiplerinin belirlenmesini değil, aynı zamanda eş zamanlı olarak sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) etkenlerinin tespitini de amaçlamıştır. Elde edilen veriler, tekrarlayan enfeksiyonların tanımlanmasına, prevalansın netleştirilmesine ve risk faktörlerinin daha doğru belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, bireyselleştirilmiş tedavi planlamasını desteklemenin yanı sıra, halk sağlığı düzeyinde etkili tarama ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesine katkı sunmaktadır.

Pereyre ve ark. nın (2022) çalışmasında, 425 klinik örnekten elde edilen 77 servikovajinal örnekte CYBH etkenlerin yanı sıra vajinal flora üyelerinin yaygınlığı da incelenmiştir. Bulgular, *C. trachomatis* (%9.1), *M. genitalium* (%3.9), *N. gonorrhoeae* (%2.6) ve *T. vaginalis* (%2.6) gibi klasik CYBH ajanlarının yanı sıra, *U. parvum* (%49.4), *M. hominis* (%19.5) ve *U. urealyticum* (%9.1) gibi flora üyelerinin de yüksek oranda bulunduğunu göstermektedir. Bu etkenlerin bazılarının normal mikrobiyota elemanı olabileceği göz önünde bulundurulsa da, ko-enfeksiyon durumunda bu ajanların klinik anlamlılığı artmakta ve tanı sürecine doğrudan etki

etmektedir. Bu nedenle çoklu PCR sistemlerinin eş zamanlı ve duyarlı tanı kabiliyeti, hem tanı süresini kısaltmakta hem de tedavi planlamasına yönelik değerli bilgiler sağlamaktadır.

Ağar ve Şahin Aker (2023) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, 129 kadın birey asemptomatik ve genital siğil varlığına göre iki gruba ayrılmış, HPV genotipleri ile birlikte CYBH etkenlerinin dağılımı ayrıntılı olarak analiz edilmiştir. Genital siğil grubunda HPV tip 6, 11 ve 61 baskınken, asemptomatik bireylerde HPV tip 53, 31 ve 16 daha yaygın bulunmuştur. En dikkat çekici bulgulardan biri, HPV pozitif bireylerde %63.9 oranında eş zamanlı CYBH etkenlerinin tespit edilmesi ve bu oranın HPV negatif bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır. Özellikle *U. parvum*'un her iki grupta da en sık saptanan patojen olması ve HPV pozitif bireylerde %53.7 oranında izole edilmesi, HPV enfeksiyonunun bu bakteri ile olan güçlü ilişkisini ortaya koymuştur. Hatta HPV taşıyıcılarda *U. parvum* enfeksiyon riskinin 6.96 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu veriler, HPV enfeksiyonlarının tek başına değerlendirilmemesi, eşlik eden genital enfeksiyonların tanısallara dâhil edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Park ve ark. nın (2021) Güney Kore'de 2019 yılında gerçekleştirdiği geniş kapsamlı epidemiyolojik analizde, 172.973 bireyden elde edilen örneklerde 12 farklı CYBH etkeni araştırılmış ve 275.296 pozitif sonuç incelenmiştir. Bu çalışmada, araştırmamızda olduğu gibi kadınlarda en sık tespit edilen patojen *G. vaginalis* olurken, onu *U. parvum*, *C. albicans* ve *U. urealyticum* izlemiştir. Ayrıca, kadın bireylerin erkeklere kıyasla daha yüksek enfeksiyon oranlarına sahip olduğu belirtilmiş, bu durum genital anatomik yapı farklılıkları ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma, kadın hastaların %67.59'unun iki veya daha fazla patojenle enfekte olduğunu, bazı bireylerde ise sekiz farklı patojenin eş zamanlı saptandığını bildirmiştir. Yaş grubu analizlerinde ise *C. albicans* ve HSV-1 enfeksiyonlarının yaşla birlikte arttığı, buna karşın *M. hominis* ve *N. gonorrhoeae* enfeksiyonlarının yaşla azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, yaşa ve patojene özgü tarama stratejilerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilir.

Benzer şekilde, Bui ve ark. (2023) Vietnam'da yürüttüğü çalışmada, 535 servikovajinal örnek multiplex real-time PCR yöntemiyle analiz edilmiş ve örneklerin %99.4'ünde en az bir CYBH etkeni saptanmıştır. Tek enfeksiyon etkeni %37.8

oranında gözlenirken, %46.4'ünde iki patojenin ve %15'ten fazlasında üç ya da daha fazla patojenin birlikte bulunduğu bildirilmiştir. En sık gözlenen kombinasyon *G. vaginalis* ve *C. albicans* ikilisi olup, bazı örneklerde beş farklı patojenin aynı anda saptandığı rapor edilmiştir. Bu çalışma, ko-enfeksiyonların tanı sürecinde göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamakta ve düşük maliyetli, yüksek duyarlılığa sahip tanı yöntemlerinin gelişmekte olan ülkelerde uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Hernández-Rosas ve ark. (2021), Meksika'da yürüttükleri prospektif çalışmada 377 asemptomatik kadından elde ettikleri servikovajinal örneklerde, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, HSV, *Mycoplasma spp.* ve *C. trachomatis* gibi etkenleri değerlendirmiştir. Hastaların %46.4'ü en az bir etken açısından pozitif bulunmuş; en sık tespit edilen patojen *Ureaplasma spp.* (%29.4) olmuştur. Çalışma, asemptomatik bireylerde dahi CYBH yaygınlığının yüksek olduğunu ortaya koymuş ve multipleks PCR tabanlı testlerin erken tanı ve maliyet etkinlik açısından önemine dikkat çekmiştir.

Latorre-Millán ve ark. (2025) tarafından yapılan çalışmada, hrHPV enfeksiyonu nedeniyle takip edilen 254 kadında, HPV ile eş zamanlı majör CYBH etkenlerinin prevalansı değerlendirilmiştir. HPV pozitifliği %38.6, CYBH etkelerinin pozitifliği ise genel olarak %4.3 olarak bulunmuştur. HPV pozitif bireylerde CYBH etkenlerinin oranı %5.1 iken, HPV negatif bireylerde bu oran %3.8 olarak saptanmıştır. En dikkat çekici bulgu, kalıcı Hr-HPV pozitifliği olan 25–34 yaş grubundaki kadınlarda CYBH etkenlerinin oranının %20'ye ulaşmış olmasıdır. Bu sonuçlar, özellikle genç yaş grubunda HPV ile birlikte diğer CYBH etkenlerinin de taranmasının önemini ortaya koymaktadır.

Lu ve ark. (2023) Haikou bölgesinde gerçekleştirdikleri çalışmada, HPV ile *C. trachomatis*, *U. urealyticum* ve *N. gonorrhoeae* enfeksiyonları arasındaki ko-enfeksiyonları değerlendirmiştir. HPV pozitif bireylerde *C. trachomatis*, (%13.8), *U. urealyticum* (%78.2) ve *N. gonorrhoeae* (%1.45) oranlarının, HPV negatif bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (tüm $p < 0.001$). Genç kadınlarda (15–20 yaş aralığında) HPV (%33.3), *C. trachomatis*, (%22.6) ve *U. urealyticum* (%77.5) oranlarının en yüksek seviyeye ulaşmış olması, bu yaş grubunda tarama ve eğitim stratejilerinin önceliklendirilmesi gerektiğini

göstermektedir. Çalışma, HPV'nin ko-enfeksiyonlarla birlikte enfeksiyon kalıcılığı ve servikal lezyon gelişimine zemin hazırlayabileceğini öne sürmektedir.

Gultekin ve Can (2023) tarafından Diyarbakır'da gerçekleştirilen çalışmada ise, hrHPV ve *C. albicans* birlikteliği değerlendirilmiş; hrHPV pozitif kadınların %59.4'ünde *C. albicans* enfeksiyonu tespit edilmiştir. Özellikle HPV 16 pozitif olguların %73'ünde *Candida* pozitifliğinin saptanmış olması, bu fungal ajanın HPV ile birlikte lezyon progresyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda gelişen tanı teknolojileri sayesinde, tekli patojenlere odaklanan testlerin yerini çoklu enfeksiyonları aynı anda saptayabilen sendromik panel sistemleri almaktadır. Bu doğrultuda, Ma ve ark. (2022) gerçekleştirdiği çalışmada geliştirilen ChapterDx HPV STI NGS paneli, hem HPV hem de diğer CYBH etkenlerini yüksek duyarlılıkla saptamıştır. 274 örnek üzerinden yapılan değerlendirmede, örneklerin %49.3'ünde HPV ile birlikte en az bir CYBH etkeni saptanmış; en sık eşlik eden patojenler *U. parvum*, *M. hominis* ve *C. trachomatis* olmuştur. Ayrıca, düşük riskli HPV tiplerinin bazı servikal lezyonlu bireylerde tespit edilmesi, mevcut HPV sınıflandırmalarının yeniden değerlendirilmesini gerektirebilir. Bu çalışma, özellikle ko-enfeksiyon oranının yüksek olduğu popülasyonlarda, yeni jenerasyon dizileme tabanlı sendromik panellerin erken tanı ve izlemde güçlü bir araç olabileceğini göstermektedir.

hrHPV enfeksiyonlarının gelişiminde mikrobiyal ko-enfeksiyonların etkisi Kim ve ark. (2018) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, asemptomatik cinsel olarak aktif bireylerde yapılan taramalarda, yüksek yoğunlukta koloni oluşturan *U. urealyticum* enfeksiyonunun, HPV enfeksiyonu ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, *U. urealyticum* varlığının HPV enfeksiyonunun persiste olmasında veya servikal hücresel değişikliklerin tetiklenmesinde potansiyel bir kofaktör olabileceğini düşündürmektedir.

Naldini ve ark. nın (2019) gerçekleştirdiği meta-analiz, HPV ve *C. trachomatis* enfeksiyonlarının karşılıklı etkileşimini sistematik olarak inceleyen ilk çalışmalardan biridir. Toplam 48 çalışmanın dâhil edildiği analizde, *C. trachomatis* pozitif kadınlarda hrHPV enfeksiyonu ise 2.32 kat (%95 GA: 2.02–2.65) artmış olarak bulunmuştur. Aynı şekilde, HPV pozitif kadınlarda *C. trachomatis* enfeksiyonu olasılığı da 2.23 kat (%95 GA: 1.70–2.92) artmıştır. Bu veriler, HPV ve *C. trachomatis*

enfeksiyonlarının birbirinin varlığını kolaylaştırabileceğini ve benzer bulaşma yolları ile risk faktörlerini paylaştığını göstermektedir. Meta-analiz kapsamında, HPV genotiplerinin farklı sınıflandırılması ve çalışmalardaki popülasyon heterojenliği gibi metodolojik sınırlılıkların da sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Son yıllarda HPV enfeksiyonunun vajinal mikrobiyota üzerindeki etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Özellikle ko-enfeksiyonların, hem HPV'nin kalıcılığı hem de servikal displazi gelişimi üzerindeki etkileri dikkat çekicidir. Santella ve ark. (2022)'nin yürüttüğü kapsamlı çalışmada, HPV pozitif kadınlarda mikrobiyal çeşitliliğin arttığı ve *G. vaginalis*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus* gibi oportunistik patojenlerin yanı sıra *Lactobacillus* spp. oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, HPV enfeksiyonunun eubiyotik dengede bozulmaya neden olduğunu ve özellikle *G. vaginalis* gibi anaerobik bakterilerin baskın hale geldiğini ortaya koymaktadır.

Ayrıca, *Candida* ve *Ureaplasma* türleri gibi diğer vajinal flora elemanlarıyla birlikte görülen HPV ko-enfeksiyonları, immün yanıtın zayıflamasına ve epitel bütünlüğünün bozulmasına yol açarak, HPV'nin kalıcılığını ve displastik dönüşüm riskini artırabilir. Çalışmamızda da benzer şekilde, HPV ile birlikte *C. albicans* ve *U. urealyticum* ko-enfeksiyonlarının saptanması, Santella ve ark. (2022) tarafından bildirilen mikrobiyal değişimlerle örtüşmektedir. Bu durum, yalnızca HPV'nin varlığı değil, aynı zamanda eşlik eden mikrobiyal bileşenlerin de enfeksiyonun seyri ve sonuçları üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla HPV enfeksiyonlarının tedavisinde sadece viral etkenin değil, eşlik eden bakteriyel ve fungal floraların da dikkate alınması gerektiği açıktır. Mikrobiyota dengesinin bozulduğu ortamlarda HPV'nin daha kalıcı hale gelmesi ve CIN riskinin artması, probiyotik gibi mikrobiyota düzenleyici stratejilerin terapötik potansiyelini gündeme getirmektedir (Santella ve ark., 2022).

Bu literatür bulguları birlikte değerlendirildiğinde, HPV enfeksiyonlarının yönetiminde yalnızca viral genotiplendirmeye dayalı yaklaşımların yetersiz kalabileceği; eş zamanlı CYBH etkenlerinin tanımlanmasının enfeksiyonun kalıcılığı, tedavi başarısı ve olası neoplastik dönüşüm riskinin öngörülmesi açısından kritik olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, tarama programlarının sendromik panel testlerle

desteklenmesi ve ko-enfeksiyonların sistematik olarak değerlendirilmesi, halk sağlığı düzeyinde daha etkili kontrol stratejileri geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada birçok hastada birden fazla HPV genotipinin ve/veya eş zamanlı cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBH) etkeninin birlikte saptanması, enfeksiyonun doğal seyri ve onkojenik potansiyelin değerlendirilmesinde önemli bir değişken olarak öne çıkmaktadır. Ancak çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle, bu hastaların uzun dönem klinik takibi yapılamamıştır. Oysa Bonde ve ark. (2021), aynı genotipin persistanlığının (SGTP) yüksek dereceli servikal lezyon gelişimiyle güçlü şekilde ilişkili olduğunu vurgulamış ve bu tür genotiplerin takibinin, klinik yönetim ve risk sınıflandırması açısından kritik önemde olduğunu belirtmiştir. Dolayısıyla, ileriye dönük izlem çalışmalarında, çoklu enfeksiyon taşıyan bireylerin düzenli olarak takip edilmesi, HPV'nin klinik sonuçlarını daha doğru biçimde ortaya koyabilecektir.

Bununla birlikte, HPV'nin onkojenik potansiyele ulaşma süreci yalnızca viral faktörlere indirgenememekte; konak bağışıklık yanıtı, vajinal mikrobiyota dengesi ve özellikle eş zamanlı CYBH varlığı gibi çeşitli dışsal ve içsel faktörler bu süreçte belirleyici rol oynamaktadır (Norenhag ve ark., 2020). HPV'nin konak mukozasına tutunması, enfeksiyonun persistansı ve transformasyonel displaziye evrilmesi gibi patogenez aşamalarında, *U. urealyticum*, *C. albicans* ve HSV gibi mikroorganizmalarla gelişen ko-enfeksiyonların etkisi özellikle dikkat çekicidir (Kim ve ark., 2018).

Bu çalışmada, HPV genotiplendirmesinin yanı sıra, HPV ile olası ko-enfeksiyon ilişkilerini daha kapsamlı şekilde değerlendirmek amacıyla, hem ülseratif hem de non-ülseratif genital enfeksiyon etkenlerini kapsayan özgün bir multipleks PCR yöntemi uygulanmıştır. Bu kapsamda, HPV pozitif bireylerde yaygın CYBH etkenlerinin eş zamanlı saptanması hedeflenmiş, bu şekilde HPV enfeksiyonu ile sıklıkla birlikte seyreden patojenlerin dağılımına dair özgün ve klinik olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. HPV enfeksiyonları, diğer genital patojenlerle dinamik bir etkileşim içinde olduğu için, yalnızca HPV genotiplendirmesine dayalı yaklaşımlar, ko-enfeksiyonların yol açtığı risk artışını gözden kaçırabilir.

Türkiye'de HPV 51/52/39/31 gibi aşısız genotiplerin yaygınlığı ve genç popülasyondaki agresif seyir, tarama/aşılama stratejilerinin yerel

verilerle desteklenmesini zorunlu kılmaktadır. Ko-enfeksiyon odaklı tanı algoritmaları, servikal kanser önleme programlarının etkinliğini artırabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

A. TEMEL BULGULAR VE SONUÇLAR

1. Yüksek Ko-enfeksiyon Prevalansı:

HPV-DNA (+) kadınların %63.5'inde *G. vaginalis*, %51.5'inde *U. parvum*, %28.5'inde *C. albicans* ve %24'ünde *M. hominis* tespit edildi. Ayrıca klasik CYBH etkenlerinden *C. trachomatis* (%6), HSV1/2 (%6), *N. gonorrhoeae* (%1.5) ve *U. urealyticum* (%2.5) gibi patojenler de pozitif bulunmuştur.

Bu bulgular, HPV enfeksiyonlarının sıklıkla diğer genital mikrobiyota dengesizlikleri ve CYBH'larla birlikte seyrettiğini gösterir. Ko-enfeksiyonlar, servikal inflamasyonu artırarak HPV persistansını kolaylaştırabilir.

2. HPV Genotip Dağılımında Bölgesel Farklılıklar:

En yaygın genotipler: HPV16 (%33), HPV51 (%29), HPV39 (%25.5), HPV52 (%25.5). HPV51, HPV52 ve HPV39 gibi mevcut ikili ve dörtlü aşılarda kapsanmayan genotiplerin yüksek prevalansı, Türkiye'ye özgü epidemiyolojik bir özelliktir.

3. HPV-Patojen İlişkilerinde Kritik Korelasyonlar:

HPV35 + *C. albicans*: Candida varlığında HPV35 riski 3.26 kat artıyor ($p = 0.005$).

HPV31 + HSV1/2: HSV pozitifliğinde HPV31 riski 5.07 kat yükseliyor ($p = 0.008$).

HPV35 + *U. urealyticum*: Bu kombinasyonda HPV35 riski 10.69 kat artıyor ($p = 0.012$).

Bu sinerjik etkileşimler, enfeksiyonun kronikleşmesi ve prekanseröz lezyon gelişimini tetikleyebilir.

4. Yaşa Bağlı Epidemiyolojik Desenler:

HPV51: <26 yaş grubunda anlamlı yüksek (%51.4 vs ≥ 26 yaş %24.8; $*p^*=0.002$).

Displazi: Displazili hastaların yaş ortalaması (44.86) displazisizlere (34.18) göre anlamlı yüksek ($*p^*<0.001$).

5. HPV Ko-Enfeksiyon Dinamikleri:

Küme 1 (HPV51/52/59/31): En sık birliktelik gösteren grup.

Küme 3 (HPV18/33/35/45/58/66): En düşük benzerlik; HPV18-HPV33 hiç birlikte görülmedi.

B. BİLİMSEL VE KLİNİK ÖNERİLER

1. Tanısal Algoritmaların Revizyonu:

HPV taramasında yalnızca genotiplendirme yerine multipleks PCR panelleri (HPV + 12 CYBH etkeni) kullanılmalı.

Çalışmada *G. vaginalis* (%63.5) ve *U. parvum* (%51.5) gibi ajanların yüksek pozitifliği, mikrobiyota dengesizliğinin HPV progresyonundaki rolünü vurgular. Ko-enfeksiyonların atlanması, yanlış risk sınıflandırmasına yol açabilir.

2. Servikal Tarama Protokollerinde İyileştirme:

HPV pozitif bireylerde rutin olarak CYBH paneli eklenmeli; özellikle HPV35/HPV31 pozitif olgularda *C. albicans* ve HSV taraması düşünülmeli

HPV35 ile *C. albicans/U. urealyticum* arasındaki güçlü ilişki (3.26-10.69 kat risk), bu patojenlerin biyofilm oluşumu veya immün modülasyon yoluyla onkojenezi destekleyebileceğini düşündürür.

3. Tarama Programlarının Entegrasyonu:

HPV taraması ile *C. albicans*, *G. vaginalis* ve *Ureaplasma spp.* taramaları tek bir protokolda birleştirilebilir.

4. HPV Aşı Stratejilerinin Yerelleştirilmesi:

Mevcut aşılarda Türkiye'de sık görülen ancak kapsanmayan genotipleri içerecek şekilde güncellenmesi; ulusal aşı üretim stratejinin, yerelde baskın genotipleri içerecek HPV aşılarını da kapsayacak şekilde güncellenmesi; bölgesel HPV genotip dağılım verilerini (bu çalışma gibi) temel alarak aşı temin politikalarının revize edilmesi

HPV51'in genç popülasyondaki yüksek prevalansı (%51.4 <26 yaş) ve HPV52/58'in önemli payı (toplam %31), bölgesel aşı içeriğinin epidemiyolojik verilere dayandırılması gerektiğini kanıtlar.

5. Risk Sınıflandırmasında Yeni Parametreler:

Displazi riski hesaplamada, yaş + HPV genotip kümesi + ko-enfeksiyon durumu kombinasyonu kullanılmalı.

Displazili hastaların ileri yaşta olması (ortalama 44.86) ve Küme 1 genotiplerinin (HPV51/52/59/31) agresif kümelenmesi, multifaktöryel risk değerlendirmesini zorunlu kılmaktadır.

6. Genç Popülasyonda Proaktif Müdahale:

<26 yaş grubunda yıllık HPV/CYBH taraması ve aşılamanın okul tabanlı yaygınlaştırılması.

HPV51'in gençlerde dominant olması ve asemptomatik başvuruların yüksekliği (%29), erken müdahale için kritik bir pencere sunabilir.

7. Klinik İzlemede Kişiselleştirilmiş Yaklaşım:

HPV31+HSV veya HPV35+*U. urealyticum* pozitif bireylerde 3 aylık kolposkopi takibi ve antiviral/antimikrobiyal profilaksi önerilebilir.

Bu kombinasyonlardaki yüksek risk artışı (5.07-10.69 kat), standart protokollerin yetersiz kalabileceğine işaret edebilir.

8. Veri Tabanı Oluşturulması:

HPV genotip-CYBH etkileşimlerini izlemek için ulusal sürveyans sistemi kurulabilir.

KAYNAKLAR

- Abou Chacra, L., Drouet, H., Ly, C., Bretelle, F., & Fenollar, F. (2024). Evaluation of Various Diagnostic Strategies for Bacterial Vaginosis, Including a New Approach Based on MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Microorganisms*, 12(1), 111. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010111>
- Ağar E., & Şahin Aker S. (2023). Association of HPV and sexually transmitted infections among patients with genital warts and asymptomatic individuals: a cross-sectional study. *European journal of gynaecological oncology*, 44 (4), 145-155. <https://doi.org/10.22514/ejgo.2023.048>
- Ahmadi, K., Armat, R., Shahbazi, B., Sasani, E., Azad, A., Gharibi, Z., & Gouklani, H. (2025). Prevalence and genotype distribution of HPV infection among women in 2021-2023 in southern Iran: The rising trend of HPV infection among women. *BMC women's health*, 25(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03668-5>
- Ahmed, J., Rawre, J., Dhawan, N., Khanna, N., & Dhawan, B. (2021). Mycoplasma hominis: An under recognized pathogen. *Indian journal of medical microbiology*, 39(1), 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.020>
- Akinosoglou, K., Schinas, G., Papageorgiou, D., Polyzou, E., Massie, Z., Ozcelik, S., Donders, F., Donders, G. (2024). Rapid Molecular Diagnostics in Vulvovaginal Candidosis. *Diagnostics* 14, 2313. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14202313>
- Alacam, S., & Bakir, A. (2021). Human Papillomavirus Prevalence and Genotype Distribution in Cervical Swab Samples in Istanbul, Turkey. *The Journal of infection in developing countries*, 15(08), 1190–1196. <https://doi.org/10.3855/jidc.14663>
- Aleman, L., Saunier, M., Tinoco, L., Quirós, B., Alvarado-Cabrero, I., Alejo, M., Joura, E. A., Maldonado, P., Klaustermeier, J., Salmerón, J., Bergeron, C., Petry, K. U., Guimerà, N., Clavero, O., Murillo, R., Clavel, C., Wain, V., Geraets, D. T., Jach, R., Cross, P., ... HPV VVAP study group (2014). Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 50(16), 2846–2854. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.018>
- Alışkan, H. E., Ögüç Şanlı, Ö., Aka Bolat, F., Alkaş Yağınç, D., & Toprak, U. (2023). Adana İlinde insan papilloma virüs (HPV) genotip prevalansı ve dağılımının belirlenmesi: 2014–2021 yılları arası hastane temelli bir çalışma. *Mikrobiyoloji bülteni*, 57(1), 119–133. <https://doi.org/10.5578/mb.20239910>
- Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., & Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet. Global health*, 8(2), e191–e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- Aydemir, Ö., Terzi, H. A., Köroğlu, M., Turan, G., Altındış, M., & Karakeçe, E. (2020). Servikal örneklerde human papillomavirüs pozitifliği ve genotip dağılımı. *Türk hijyen ve deneysel biyoloji dergisi*, 77(1), 33–40. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.68984>
- Batteiger, T. A., & Rietmeijer, C. A. (2024). Herpes Simplex Virus: A Practical Guide to Diagnosis, Management, and Patient Counseling for the Primary Care Clinician. *The Medical clinics of North America*, 108(2), 311–323. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.08.016>
- Bernard, H. U., Burk, R. D., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., & de Villiers, E. M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>

- Bitew, A., ve Abebaw, Y. (2018). Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern. *BMC women's health*, 18(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0607-z>
- Bonde, J., Bottari, F., Iacobone, A. D., Cocuzza, C. E., Sandri, M. T., Bogliatto, F., Khan, K. S., Ejegod, D. M., Gary, D. S., & Andrews, J. C. (2021). Human papillomavirus same genotype persistence and risk: A Systematic Review. *Journal of lower genital tract disease*, 25(1), 27–37. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000573>
- Bowden, S. J., Ellis, L. B., Kyrgiou, M., Fiander, A. N., & Hibbitts, S. (2022). High prevalence of HPV 51 in an unvaccinated population and implications for HPV vaccines. *Vaccines*, 10(10), 1754. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101754>
- Brianti, P., De Flammineis, E., & Mercuri, S. R. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *The new microbiologica*, 40(2), 80–85.
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Collado, J. J., Gómez, D., Muñoz, J., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2023). *Human papillomavirus and related diseases in the world: Summary Report 10 March 2023*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- Bui, H. T. V., Bui, H. T., Chu, S. V., Nguyen, H. T., Nguyen, A. T. V., Truong, P. T., Dang, T. T. H., & Nguyen, A. T. V. (2023). Simultaneous real-time PCR detection of nine prevalent sexually transmitted infections using a predesigned double-quenched TaqMan probe panel. *PloS one*, 18(3), e0282439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282439>
- Burd E. M. (2016). Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clinical microbiology reviews*, 29(2), 291–319. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-15>
- Bzhalava, D., Eklund, C., & Dillner, J. (2015). International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*, 476, 341–344. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>
- Caliendo, A. M., Jordan, J. A., Green, A. M., Ingersoll, J., Diclemente, R. J., & Wingood, G. M. (2005). Real-time PCR improves detection of *Trichomonas vaginalis* infection compared with culture using self-collected vaginal swabs. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 13(3), 145–150. <https://doi.org/10.1080/10647440500068248>
- Cauchie, M., Desmet, S., & Lagrou, K. (2017). *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Research in microbiology*, 168(9-10), 802–810. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.005>
- Catalán-Castorena, O., Garibay-Cerdenares, O. L., Illades-Aguilar, B., Rodríguez-Ruiz, H. A., Zubillaga-Guerrero, M. I., Leyva-Vázquez, M. A., Encarnación-Guevara, S., & Alarcón-Romero, L. D. C. (2024). The role of HR-HPV integration in the progression of premalignant lesions into different cancer types. *Heliyon*, 10(15), e34999. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34999>
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2023). Human papillomavirus (HPV). <https://www.cdc.gov/hpv/parents/about-hpv.html>
- Chan, J. L., Cerón, S., Horiuchi, S. M., Yap, J. P., Chihuahua, E. G., Tsan, A. T., Kamau, E., & Yang, S. (2023). Development of a Rapid and High-Throughput Multiplex Real-Time PCR Assay for *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* Species. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 25(11), 838–848. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.07.004>
- Chen, Q., Qu, W., Zhao, Y., Shu, L., Wang, Y., & Chen, X. (2023). The prevalence of HPV among 164,137 women in China exhibited some unique epidemiological characteristics. *Infectious agents and cancer*, 18(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s13027-023-00553-4>

- Chen, H., Wang, Q., Kang, M., Huang, W., Zhang, H., Li, J., Xu, D., Zhao, L., Wu, B., Lin, X., Li, L., Zheng, Y., Niu, Y., Zhou, J., Huang, D., & Yan, P. (2025). HPV-associated squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in distinct cervical sites: a case report. *BMC infectious diseases*, 25(1), 732. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11114-y>
- Clifford, G. M., Smith, J. S., Plummer, M., Muñoz, N., & Franceschi, S. (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *British journal of cancer*, 88(1), 63–73. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600688>
- Cornejo, O. E., Hickey, R. J., Suzuki, H., & Forney, L. J. (2017). Focusing the diversity of *Gardnerella vaginalis* through the lens of ecotypes. *Evolutionary applications*, 11(3), 312–324. <https://doi.org/10.1111/eva.12555>
- Cox J.T. & Palefsky J.M. (2016). Recommendations for the use of human papillomavirus vaccines. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 16). <https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination>
- Çalışkan, E., Coşkun, S. K., Öztürk, C. E., Cangür, Ş., & Önail, B. (2021). Analysis of HPV genotypes and liquid-based cervical cytology: Results from a tertiary academic center in Northwestern Turkey. *Japanese journal of infectious diseases*, 74(1), 69–72. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.072>
- de Coul, E. L., Warning, T. D., Koedijk, F. D., & Dutch STI clinics (2014). Sexual behaviour and sexually transmitted infections in sexually transmitted infection clinic attendees in the Netherlands, 2007-2011. *International journal of STD & AIDS*, 25(1), 40–51. <https://doi.org/10.1177/0956462413491736>
- de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet. Global health*, 8(2), e180–e190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
- de Sanjosé, S., Brotons, M., & Pavón, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 47, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
- de Villiers E. M. (2013). Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 445(1-2), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.023>
- Derkey, C. S., & Wiatrak, B. (2008). Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *The Laryngoscope*, 118(7), 1236–1247. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816a7135>
- Derkey, C. S., & Bluher, A. E. (2019). Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngologic clinics of North America*, 52(4), 669–679. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.011>
- Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30 Suppl 5, F55–F70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>
- Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., & Murakami, I. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology*, 25 Suppl 1(Suppl Suppl 1), 2–23. <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>
- Drago, F., Herzum, A., Ciccarese, G., Dezzana, M., Casazza, S., Pastorino, A., Bandelloni, R., & Parodi, A. (2016). Ureaplasma parvum as a possible enhancer agent of HPV-induced cervical intraepithelial neoplasia: Preliminary results. *Journal of medical virology*, 88(12), 2023–2024. <https://doi.org/10.1002/jmv.24583>

- Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., Brisson, M., & HPV Vaccination Impact Study Group (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *394*(10197), 497–509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)
- Egawa, N., & Doorbar, J. (2017). The low-risk papillomaviruses. *Virus research*, *231*, 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.12.017>
- Erkinüresin, T., Kartal, E., Üstünyurt, E., Demirci, H., Kilitçi, A., & Önal, B. (2023). Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus Types and Their Association with Cervical Squamous Cell Carcinoma, and High- and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Turkish Women. *Iranian journal of public health*, *52*(3), 612–621. <https://doi.org/10.18502/ijph.v52i3.12144>
- Falcaro, M., Castañón, A., Ndlela, B., & Sasieni, P. (2024). Association between HPV vaccination and cervical screening policy changes and cervical cancer incidence and grade-3 cervical intraepithelial neoplasia incidence in England, 2006-2020: a population-based trends analysis. *The Lancet regional health. Europe*, *49*, 101157. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101157>
- Findik, S., Findik, S., Abuoğlu, S., Cihan, F. G., Ilter, H., & Iyisoy, M. S. (2019). Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey. *International journal of clinical and experimental pathology*, *12*(4), 1391–1398.
- Forman, D., de Martel, C., Lacey, C. J., Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., Plummer, M., & Franceschi, S. (2012). Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, *30* Suppl 5, F12–F23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>
- Freeman, E. E., Weiss, H. A., Glynn, J. R., Cross, P. L., Whitworth, J. A., & Hayes, R. J. (2006). Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS (London, England)*, *20*(1), 73–83. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000198081.09337.a7>
- Frisch, M., Glimelius, B., van den Brule, A. J., Wohlfahrt, J., Meijer, C. J., Walboomers, J. M., Goldman, S., Svensson, C., Adami, H. O., & Melbye, M. (1997). Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *The New England journal of medicine*, *337*(19), 1350–1358. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711063371904>
- Gallegos-Bolaños, J., Rivera-Domínguez, J. A., Presno-Bernal, J. M., & Cervantes-Villagrana, R. D. (2017). High prevalence of co-infection between human papillomavirus (HPV) 51 and 52 in Mexican population. *BMC cancer*, *17*(1), 531. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3519-7>
- Garber G. E. (2005). The laboratory diagnosis of *Trichomonas vaginalis*. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, *16*(1), 35–38. <https://doi.org/10.1155/2005/373920>
- Gargano, J. W., Stefanos, R., Dahl, R. M., Castilho, J. L., Bostick, E. A., Niccolai, L. M., Park, I. U., Blankenship, S., Brackney, M. M., Chan, K., Delikat, E. L., Ehlers, S., Barrera, K. G., Kurtz, R., Meek, J. I., Whitney, E., Vigar, M., Unger, E. R., Markowitz, L. E., & HPV-IMPACT Working Group (2025). Trends in Cervical Precancers Identified Through Population-Based Surveillance - Human Papillomavirus Vaccine Impact Monitoring Project, Five Sites, United States, 2008-2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *74*(6), 96–101. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7406a4>
- Garland, S. M., Kjaer, S. K., Muñoz, N., Block, S. L., Brown, D. R., DiNubile, M. J., Lindsay, B. R., Kuter, B. J., Perez, G., Dominiak-Felden, G., Saah, A. J., Drury, R., Das, R., & Velicer, C. (2016). Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *63*(4), 519–527. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw354>

- Gholizadeh, O., Yekanipour, Z., Kivi, S., Farahbod, F., Aqayinejad, M., Tasoujzade, Y., Yasamineh, S., Amini, P., Akbarzadeh, S., Hajiesmaeili, M., & Poortahmasebi, V. (2023). Review of the evidence of the effects of human papillomavirus infection and Gardnerella vaginalis, and their co-infection on infertility. *Microbial pathogenesis*, 175, 105980. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.105980>
- Gnanadurai, R., & Fifer, H. (2020). *Mycoplasma genitalium*: A Review. *Microbiology (Reading, England)*, 166(1), 21–29. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000830>
- Gómez Rufo, D., García Sánchez, E., García Sánchez, J. E., & García Moro, M. (2021). Implicaciones clínicas de las especies del género Mycoplasma [Clinical implications of the genus Mycoplasma]. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 34(3), 169–184. <https://doi.org/10.37201/req/014.2021>
- Gultekin, M., Zayifoglu Karaca, M., Kucukyildiz, I., Dundar, S., Boztas, G., Semra Turan, H., Hacikamiloglu, E., Murtuza, K., Keskinkilic, B., & Sencan, I. (2018). Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *International journal of cancer*, 142(9), 1952–1958. <https://doi.org/10.1002/ijc.31212>
- Gultekin, M., Dundar, S., Keskinkilic, B., Turkyilmaz, M., Ozgul, N., Yuce, K., & Kara, F. (2020). How to triage HPV positive cases: Results of four million females. *Gynecologic oncology*, 158(1), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.698>
- Gultekin, E. O. & Can, B. (2023). Prevalence of *Candida albicans* in High-Risk Human Papillomavirus-Positive Women: A Study in Diyarbakır Province, Turkey. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 2023, 9945561. <https://doi.org/10.1155/2023/9945561>
- Guner, A. E., Sabirli, S., Kavak, S., Kural, K., & Karateke, A. (2022). HPV prevention in women aged 30-65 in Istanbul: Effect of early diagnosis of cervical cancer. *Northern clinics of Istanbul*, 9(4), 304–310. <https://doi.org/10.14744/nci.2022.74507>
- Haddadi, M., Atefmehr, L., Motlaghzadeh, S., Hejami, F., Elyasi, F. S., Zafarian, N., Taghiabadi, Z., Aboofazeli, A., Yarahmady, H., Modaresi, P., Dadgar, A., Arbabinia, M., Naderisemiromi, M., Najafpour, S., Sharifi, A., Gholami, A., Mamandi, A., & Letafati, A. (2024). Prevailing of HPV-16 and 52 genotype in 2022-2023 in Sanandaj, Iran. *Virology journal*, 21(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02373-3>
- Hanft, W., Stankiewicz Karita, H., Khorsandi, N., Vohra, P., & Plotzker, R. (2025). Sexually transmitted human papillomavirus and related sequelae. *Clinical microbiology reviews*, 38(1), e0008523. <https://doi.org/10.1128/cmr.00085-23>
- Hernández-Rosas, F., Rey-Barrera, M., Conejo-Saucedo, U., Orozco-Hernández, E., Maza-Sánchez, L., Navarro-Vidal, E., López-Vera, Y., Ascencio-Gordillo, M. D. C., & de León-Bautista, M. P. (2021). Monitoring Sexually Transmitted Infections in Cervicovaginal Exfoliative Samples in Mexican Women. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(12), 1618. <https://doi.org/10.3390/pathogens10121618>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2007). *Human papillomaviruses* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 90). Lyon, France: IARC. publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Human-Papillomaviruses-2007
- ICO/IARC HPV Information Centre. (2023). *Turkey: Human papillomavirus and related cancers, fact sheet 2023*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. <https://www.hpvcentre.net>
- Jin, J., Li, S., Huang, H., Li, J., Lyu, Y., Ran, Y., Chang, H., & Zhao, X. (2024). Development of human papillomavirus and its detection methods (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 28(4), 382. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12671>

- Jonduo, M. E., Vallely, L. M., Wand, H., Sweeney, E. L., Egli-Gany, D., Kaldor, J., Vallely, A. J., & Low, N. (2022). Adverse pregnancy and birth outcomes associated with *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, *12*(8), e062990. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062990>
- Kairys, N., Carlson, K., & Garg, M. (2023). *Gardnerella vaginalis*. In StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved January 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459350/>
- Kann, H., Hortlund, M., Eklund, C., Dillner, J., & Faust, H. (2020). Human papillomavirus types in cervical dysplasia among young HPV-vaccinated women: Population-based nested case-control study. *International journal of cancer*, *146*(9), 2539–2546. <https://doi.org/10.1002/ijc.32848>
- Kesic, V., Carcopino, X., Preti, M., Vieira-Baptista, P., Bevilacqua, F., Bornstein, J., Chargari, C., Cruickshank, M., Erzenoglu, E., Gallio, N., Gultekin, M., Heller, D., Joura, E., Kyrgiou, M., Madić, T., Planchamp, F., Regauer, S., Reich, O., Esat Temiz, B., Woelber, L., Zodzika, J., Stockdale, C. (2023). The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, *33*(4), 446–461. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004213>
- Khullar, S., Rawre, J., Yadav, D., Khanna, N., & Dhawan, B. (2021). Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, and Ureaplasma spp. Coinfection in an HIV-Positive Homosexual Man. *Journal of laboratory physicians.*, *13*(4), 380–383. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731119>
- Kim, S. I., Yoon, J. H., Park, D. C., Lee, D. S., Lee, S. J., Choe, H. S., Kim, J. H., Park, T. C., & Lee, S. J. (2018). Co-infection Of *Ureaplasma urealyticum* And Human Papilloma Virus In Asymptomatic Sexually Active Individuals. *International journal of medical sciences*, *15*(9), 915–920. <https://doi.org/10.7150/ijms.26523>
- Kim, W. B., Lee, S. J., Bae, S., Ku, J. Y., Oh, T. H., Oh, M. M., Yang, S. O., & Choi, J. B. (2024). Korean sexually transmitted infection guidelines 2023 revision, guideline update of viral infections: Genital herpes and anogenital warts. *Investigative and clinical urology*, *65*(1), 9–15. <https://doi.org/10.4111/icu.20230275>
- Kissinger, P. J., Gaydos, C. A., Seña, A. C., Scott McClelland, R., Soper, D., Secor, W. E., Legendre, D., Workowski, K. A., & Muzny, C. A. (2022). Diagnosis and Management of Trichomonas vaginalis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *74*(Suppl_2), S152–S161. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac030>
- Kombe Kombe, A. J., Li, B., Zahid, A., Mengist, H. M., Bounda, G. A., Zhou, Y., & Jin, T. (2021). Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in public health*, *8*, 552028. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
EKLE
- Kong, L., Xiao, X., Xu, T., Wan, R., & Chen, F. (2023). Immediate histologic correlation in patients with different HPV genotypes and ages: a single center analysis in China. *BMC cancer*, *23*(1), 1211. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11697-2>
- Krieger, J. N., Verdon, M., Siegel, N., & Holmes, K. K. (1993). Natural history of urogenital trichomoniasis in men. *The Journal of urology*, *149*(6), 1455–1458. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36414-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36414-5)

- Latorre-Millán, M., Tristancho-Baró, A., Burillo, N., Ariza, M., Milagro, A. M., Abad, P., Baquedano, L., Borque, A., & Rezusta, A. (2025). HPV-Associated Sexually Transmitted Infections in Cervical Cancer Screening: A Prospective Cohort Study. *Viruses*, *17*(2), 247. <https://doi.org/10.3390/v17020247>
- Lee, J. S., Choi, H. Y., Lee, J. E., Lee, S. H., & Oum, B. S. (2002). Gonococcal keratoconjunctivitis in adults. *Eye (London, England)*, *16*(5), 646–649. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700112>
- Leli, C., Mencacci, A., Latino, M. A., Clerici, P., Rassa, M., Perito, S., Castronari, R., Pistoni, E., Luciano, E., De Maria, D., Morazzoni, C., Pascarella, M., Bozza, S., & Sensini, A. (2018). Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, *51*(2), 220–225. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.05.004>
- Letafati, A., Noroozi, M., Fallah, T., Farahani, A. V., Nasiri, M. M. B., Pourmoein, H., Sadeghi, Z., Ardekani, O. S., Heshmatipour, K., Nodeh, S. Y., Alipour, M., Sadeghipoor, S., Azhar, I. R., & Parsania, M. (2024). Distribution of HPV genotypes in Mashhad, Iran: insights from a 2022-2023 study. *Virology journal*, *21*(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02518-4>
- Little J. W. (2006). Gonorrhoea: update. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, *101*(2), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.05.077>
- Liu, M., Zhang, X., Guo, L., Sun, W., & Jiang, X. (2023). HPV prevalence and genotype distribution among 38 056 women in Weifang, China: a cross-sectional study. *BMJ open*, *13*(9), e073332. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073332>
- Looker, K. J., Welton, N. J., Sabin, K. M., Dalal, S., Vickerman, P., Turner, K. M. E., Boily, M. C., & Gottlieb, S. L. (2020). Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: a population attributable fraction analysis using published epidemiological data. *The Lancet. Infectious diseases*, *20*(2), 240–249. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30470-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30470-0)
- Lopes, J. P., & Lionakis, M. S. (2022). Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*, *13*(1), 89–121. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019950>
- Lu, Z., Zhao, P., Lu, H., & Xiao, M. (2023). Analyses of human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, and co-infections in a gynecology outpatient clinic in Haikou area, China. *BMC women's health*, *23*(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02259-6>
- Luo, Q., Zeng, X., Luo, H., Pan, L., Huang, Y., Zhang, H., & Han, N. (2023). Epidemiologic characteristics of high-risk HPV and the correlation between multiple infections and cervical lesions. *BMC infectious diseases*, *23*(1), 667. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08634-w>
- Ma, Z., Gharizadeh, B., Cai, X., Li, M., Fellner, M. D., Basiletti, J. A., Correa, R. M., Colucci, M. C., Baldoni, G., Vacchino, M., Galarza, P., Picconi, M. A., & Wang, C. (2022). A comprehensive HPV-STI NGS assay for detection of 29 HPV types and 14 non-HPV sexually transmitted infections. *Infectious agents and cancer*, *17*(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00420-8>
- Ma, X., Wu, C., Wu, T., Yu, X., & Song, L. (2025). Genotypic analysis of human papillomavirus in cervical exfoliated cells from women in Zigong. *Virology journal*, *22*(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02652-7>
- Magaña-Contreras, M., Contreras-Paredes, A., Chavez-Blanco, A., Lizano, M., De la Cruz-Hernandez, Y., & De la Cruz-Hernandez, E. (2015). Prevalence of sexually transmitted pathogens associated with HPV infection in cervical samples in a Mexican population. *Journal of medical virology*, *87*(12), 2098–2105. <https://doi.org/10.1002/jmv.24278>
- Manyere, N. R., Dube Mandishora, R. S., Magwali, T., Mtisi, F., Mataruka, K., Mtede, B., Palefsky, J. M., & Chirenje, Z. M. (2020). Human papillomavirus genotype distribution in genital warts among

women in Harare-Zimbabwe. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(6), 830–836. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1673710>

Markowitz, L. E., Dunne, E. F., Saraiya, M., Chesson, H. W., Curtis, C. R., Gee, J., Bocchini, J. A., Jr, Unger, E. R., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 63(RR-05), 1–30.

Masha, S. C., Cools, P., Sanders, E. J., Vaneechoutte, M., & Crucitti, T. (2019). *Trichomonas vaginalis* and HIV infection acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted infections*, 95(1), 36–42. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053713>

McBride A. A. (2022). Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *Nature reviews. Microbiology*, 20(2), 95–108. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00617-5>

Mello, V., & Sundstrom, R. K. (2023, August 8). *Cervical intraepithelial neoplasia*. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544371/>

Młynarczyk-Bonikowska, B., Majewska, A., Malejczyk, M., Młynarczyk, G., & Majewski, S. (2020). Multiresistant *Neisseria gonorrhoeae*: a new threat in second decade of the XXI century. *Medical microbiology and immunology*, 209(2), 95–108. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00651-4>

Mo, B., Ye, Y., Yu, M., Tong, X., Cao, H., Du, C., Luo, J., & Xie, C. (2024). Prevalence and genotype distribution of HPV combined with cervical pathological results in women from Sichuan, China: A cross-sectional study based on post-vaccination period 2019 to 2023. *Cancer medicine*, 13(16), e70148. <https://doi.org/10.1002/cam4.70148>

Molina-Pineda, A., López-Cardona, M. G., Limón-Toledo, L. P., Cantón-Romero, J. C., Martínez-Silva, M. G., Ramos-Sánchez, H. V., Flores-Miramontes, M. G., de la Mata-González, P., Jave-Suárez, L. F., & Aguilar-Lemarroy, A. (2020). High frequency of HPV genotypes 59, 66, 52, 51, 39 and 56 in women from Western Mexico. *BMC infectious diseases*, 20(1), 889. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05627-x>

Moscicki, A. B., Shiboski, S., Hills, N. K., Powell, K. J., Jay, N., Hanson, E. N., Miller, S., Canjura-Clayton, K. L., Farhat, S., Broering, J. M., & Darragh, T. M. (2004). Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet (London, England)*, 364(9446), 1678–1683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17354-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17354-6)

Mukherjee, A. G., Ramesh Wanjari, U., Valsala Gopalakrishnan, A., Jayaraj, R., Katturajan, R., Kannampuzha, S., Murali, R., Namachivayam, A., Evan Prince, S., Vellingiri, B., Dey, A., & Renu, K. (2023). HPV-associated cancers: insights into the mechanistic scenario and latest updates. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 40(8), 212. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02085-8>

Nalça Erdin, B., Çetin Duran, A., Ögüt, S., & Koyuncuoğlu, M. (2024). Evaluation of HPV-DNA prevalence and genotype distribution and cytological examination results in cervical samples. *FLORA*, 29(3), 342–349.

Naldini, G., Grisci, C., Chiavarini, M., & Fabiani, R. (2019). Association between human papillomavirus and chlamydia trachomatis infection risk in women: a systematic review and meta-analysis. *International journal of public health*, 64(6), 943–955. <https://doi.org/10.1007/s00038-019-01261-w>

Noma, I. H. Y., Shinobu-Mesquita, C. S., Suehiro, T. T., Morelli, F., De Souza, M. V. F., Damke, E., Da Silva, V. R. S., & Consolaro, M. E. L. (2021). Association of High-Risk Human Papillomavirus and *Ureaplasma parvum* Co-Infections with Increased Risk of Low-Grade Squamous Intraepithelial Cervical Lesions. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 22(4), 1239–1246. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.4.1239>

- Norenhag, J., Du, J., Olovsson, M., Verstraelen, H., Engstrand, L., & Brusselaers, N. (2020). The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *127*(2), 171–180. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15854>
- Nyirjesy, P., Brookhart, C., Lazenby, G., Schwebke, J., & Sobel, J. D. (2022). Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *74*(Suppl_2), S162–S168. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1057>
- Ozturk, E., Ince, O., Karaca, I., Demirayak, G., Comba, C., Alay, I., Erdogan, V. S., Karaca, S. Y., & Ozdemir, I. A. (2020). The impact of concurrent HPV infections on the presentation of high grade cervical intraepithelial lesions. *Ginekologia Polska*, *91*(6), 324–330. <https://doi.org/10.5603/GP.a2020.0002>
- Ozgul, N., Tuncer, M., Abacioglu, M., & Gultekin, M. (2011). Estimating prevalence of genital warts in Turkey: survey among KETEM-affiliated gynecologists across Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, *12*(9), 2397–2400.
- Park, H. J., Kim, Y. T., Moon, J. Y., Jin, C. E., Ko, K. H., Lee, S. H., Min, O., Je, Y. S., Lee, M., Lee, S., Kim, Y. J., & Lee, K. R. (2021). Trend Analysis of the Profiles of 12 Sexually Transmitted Disease Pathogens in the Republic of Korea in 2019. *Inquiry : a journal of medical care organization, provision and financing*, *58*, 469580211065684. <https://doi.org/10.1177/00469580211065684>
- Pereyre, S., Caméléna, F., Hénin, N., Berçot, B., & Bébéar, C. (2022). Clinical performance of four multiplex real-time PCR kits detecting urogenital and sexually transmitted pathogens. *Clinical microbiology and infection : The official publication of the european society of clinical microbiology and infectious diseases*, *28*(5), 733.e7–733.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.028>
- Perkins, R. B., Wentzensen, N., Guido, R. S., & Schiffman, M. (2023). Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA*, *330*(6), 547–558. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13174>
- Rakislova, N., Saco, A., Sierra, A., Del Pino, M., & Ordi, J. (2017). Role of Human Papillomavirus in Vulvar Cancer. *Advances in anatomic pathology*, *24*(4), 201–214. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000155>
- Redelinghuys, M. J., Geldenhuys, J., Jung, H., & Kock, M. M. (2020). Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *10*, 354. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>
- Reuschenbach, M., Valente, S., Takyar, J., Dhawan, A., Hall, A., Agrawal, N., Ghelardi, A., Del Pino, M., Nowakowski, A., & Sabale, U. (2024). Treatment characteristics, HPV genotype distribution and risk of subsequent disease among women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, *300*, 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.06.030>
- Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J. F., Arbyn, M., Kitchener, H., Segnan, N., Gilham, C., Giorgi-Rossi, P., Berkhof, J., Peto, J., Meijer, C. J. L. M., & International HPV Screening Working Group. (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*, *383*(9916), 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
- Rowley, J., Vander Hoorn, S., Korenromp, E., Low, N., Unemo, M., Abu-Raddad, L. J., Chico, R. M., Smolak, A., Newman, L., Gottlieb, S., Thwin, S. S., Broutet, N., & Taylor, M. M. (2019). Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, *97*(8), 548–562P. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.228486>

- Roxby, A. C., Yuhas, K., Farquhar, C., Bosire, R., Mbori-Ngacha, D., Richardson, B. A., Totten, P. A., & John-Stewart, G. (2019). Mycoplasma genitalium infection among HIV-infected pregnant African women and implications for mother-to-child transmission of HIV. *AIDS (London, England)*, *33*(14), 2211–2217. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002335>
- Santella, B., Schettino, M. T., Franci, G., De Franciscis, P., Colacurci, N., Schiattarella, A., & Galdiero, M. (2022). Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. *Journal of medical virology*, *94*(9), 4478–4484. <https://doi.org/10.1002/jmv.27837>
- Saraiya, M., Unger, E. R., Thompson, T. D., Lynch, C. F., Hernandez, B. Y., Lyu, C. W., Steinau, M., Watson, M., Wilkinson, E. J., Hopenhayn, C., Copeland, G., Cozen, W., Peters, E. S., Huang, Y., Saber, M. S., Altekruse, S., Goodman, M. T., & HPV Typing of Cancers Workgroup (2015). US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *Journal of the National Cancer Institute*, *107*(6), djv086. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv086>
- Saslow, D., Andrews, K. S., Manassaram-Baptiste, D., Smith, R. A., Fontham, E. T. H., & American Cancer Society. (2020). Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA: a cancer journal for clinicians*, *70*(4), 274–280. <https://doi.org/10.3322/caac.21616>
- Satyaputra, F., Hendry, S., Braddick, M., Sivabalan, P., & Norton, R. (2021). The Laboratory Diagnosis of Syphilis. *Journal of clinical microbiology*, *59*(10), e0010021. <https://doi.org/10.1128/JCM.00100-21>
- Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C., & Wacholder, S. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet (London, England)*, *370*(9590), 890–907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0)
- Schiller, J. T., Castellsagué, X., & Garland, S. M. (2012). A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, *30*(Suppl 5), F123–F138. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.108>
- Shetty, S., Kouskouti, C., Schoen, U., Evangelatos, N., Vishwanath, S., Satyamoorthy, K., Kainer, F., & Brand, A. (2021). Diagnosis of Chlamydia trachomatis genital infections in the era of genomic medicine. *Brazilian journal of microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, *52*(3), 1327–1339. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00533-z>
- Shvartsman, E., Hill, J. E., Sandstrom, P., & MacDonald, K. S. (2023). *Gardnerella* Revisited: Species Heterogeneity, Virulence Factors, Mucosal Immune Responses, and Contributions to Bacterial Vaginosis. *Infection and immunity*, *91*(5), e0039022. <https://doi.org/10.1128/iai.00390-22>
- Stanley M. (2007). Prophylactic HPV vaccines. *Journal of clinical pathology*, *60*(9), 961–965. <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.040568>
- Syrjänen, S., & Syrjänen, K. (2008). The history of papillomavirus research. *Central European journal of public health*, *16 Suppl*, S7–S13. <https://doi.org/10.21101/cejph.b0040>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2025). *Türkiye Kanser İstatistikleri 2020*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2020.pdf
- Taskin, M. H., Nursal, A. F., Oruc, M. A., & Kariptas, E. (2022). Genotype Distribution and Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus Infection among Women in Samsun Province of Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, *23*(7), 2477–2482. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.7.2477>
- Theel, E. S., Katz, S. S., & Pillay, A. (2020). Molecular and Direct Detection Tests for *Treponema pallidum* Subspecies *pallidum*: A Review of the Literature, 1964-2017. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *71*(Suppl 1), S4–S12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa176>

- Torrone, E. A., Lewis, F. M. T., Kirkcaldy, R. D., Bernstein, K. T., Ryerson, A. B., de Voux, A., Oliver, S. E., Quilter, L. A. S., & Weinstock, H. S. (2021). Genital Mycoplasma, Shigellosis, Zika, Pubic Lice, and Other Sexually Transmitted Infections: Neither Gone Nor Forgotten. *Sexually transmitted diseases*, 48(4), 310–314. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001367>
- Tsakogiannis, D., Zografos, E., Tzioga, L., Zografos, C. G., Zagouri, F., & Bletsas, G. (2025). Prevalence and Genotype Distribution of High-Risk HPV Genotypes Among Women in Greece: A Retrospective Analysis of 3500 Women. *Cancers*, 17(8), 1267. <https://doi.org/10.3390/cancers17081267>
- Tuddenham, S., Hamill, M. M., Ghanem, K. G. (2022). Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. *JAMA*, 327(2), 161–172. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23487>
- Valasoulis, G., Pouliakis, A., Michail, G., Magaliou, I., Parthenis, C., Margari, N., Kottaridi, C., Spathis, A., Leventakou, D., Ieronimaki, A. I., Androutsopoulos, G., Panagopoulos, P., Daponte, A., Tsiodras, S., & Panayiotides, I. G. (2023). Cervical HPV Infections, Sexually Transmitted Bacterial Pathogens and Cytology Findings-A Molecular Epidemiology Study. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(11), 1347. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111347>
- Van Der Pol, B., Williams, J. A., Orr, D. P., Batteiger, B. E., & Fortenberry, J. D. (2005). Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *The Journal of infectious diseases*, 192(12), 2039–2044. <https://doi.org/10.1086/498217>
- Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H. U., Chan, P. K. S., DeSalle, R., Dillner, J., Forslund, O., Haga, T., McBride, A. A., Villa, L. L., Burk, R. D., & Ictv Report Consortium (2018). ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *The Journal of general virology*, 99(8), 989–990. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001105>
- Van Gerwen, O. T., & Muzny, C. A. (2019). Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-1666. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19972.1>
- Van Gerwen, O. T., Muzny, C. A., & Marrazzo, J. M. (2022). Sexually transmitted infections and female reproductive health. *Nature microbiology*, 7(8), 1116–1126. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01177-x>
- Van Gerwen, O. T., Opsteen, S. A., Graves, K. J., & Muzny, C. A. (2023). Trichomoniasis. *Infectious disease clinics of North America*, 37(2), 245–265. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.001>
- Villa L. L. (2006). Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine*, 24 Suppl 1, S23–S28. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.09.001>
- Volgmann, T., Ohlinger, R., & Panzig, B. (2005). *Ureaplasma urealyticum*-harmless commensal or underestimated enemy of human reproduction? A review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 273(3), 133–139. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0030-1>
- Vural, G., & Polat, N. (2021). Human Papilloma Virus Frequency and Genotypes; Evaluation of the 4879 Screenings Made with Polymerase Chain Reaction and Chip Array Between 2001 and 2019 in Istanbul. *Şişli Etfal Hastanesi tıp bülteni*, 55(2), 232–236. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.67355>
- Vyth, R., Leval, A., Eriksson, B., Ericson, E. L., Marions, L., & Hergens, M. P. (2016). Gonorrhoea Diagnostic and Treatment Uncertainties: Risk Factors for Culture Negative Confirmation after Positive Nucleic Acid Amplification Tests. *PloS one*, 11(5), e0155017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155017>
- Waites, K. B., Schelonka, R. L., Xiao, L., Grigsby, P. L., & Novy, M. J. (2009). Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 14(4), 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.11.009>

- Waites, K. B., Crabb, D. M., Ratliff, A. E., Geisler, W. M., Atkinson, T. P., & Xiao, L. (2023). Latest Advances in Laboratory Detection of *Mycoplasma genitalium*. *Journal of clinical microbiology*, *61*(3), e0079021. <https://doi.org/10.1128/jcm.00790-21>
- Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., Snijders, P. J., Peto, J., Meijer, C. J., & Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*, *189*(1), 12–19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)
- Wald A. (2006). Genital HSV-1 infections. *Sexually transmitted infections*, *82*(3), 189–190. <https://doi.org/10.1136/sti.2006.019935>
- Wang, J., Elfström, K. M., Lagheden, C., Eklund, C., Sundström, K., Sparén, P., & Dillner, J. (2023). Impact of cervical screening by human papillomavirus genotype: Population-based estimations. *PLoS medicine*, *20*(10), e1004304. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004304>
- Wang, Y., Hou, H., Dong, G., Zhang, H., Zhang, X., Zhou, Y., Xue, M., Wang, Z., Geng, J., & Liu, L. (2025). Age-related distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical squamous cell carcinoma from Linyi, China, 2015–2023. *Virology journal*, *22*(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02790-y>
- Wei, X., Zhang, J., Mei, Y., Dai, Q., Yang, X., & Wang, X. (2023). Prevalence and genotype distribution of HPV6/11/16/18 infections among 180,276 outpatient females from a Women's and Children's Central Hospital, 2015–2021, Chengdu, China. *Scientific reports*, *13*(1), 22249. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48222-1>
- Wei, F., Georges, D., Man, I., Baussano, I., & Clifford, G. M. (2024). Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet (London, England)*, *404*(10451), 435–444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01097-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01097-3)
- Wentzensen, N., Schiffman, M., Dunn, T., Zuna, R. E., Gold, M. A., Allen, R. A., Zhang, R., Sherman, M. E., Wacholder, S., Walker, J., & Wang, S. S. (2009). Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *International journal of cancer*, *125*(9), 2151–2158. <https://doi.org/10.1002/ijc.24528>
- WHO (World Health Organization). (2021). *Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34370424>
- WHO (World Health Organization). (2022). *Chlamydia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chlamydia>
- WHO (World Health Organization). (2023a). *Cervical cancer*. <https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer>
- WHO (World Health Organization). (2023b). *Sexually transmitted infections (STIs)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-%28stis%29>
- WHO (World Health Organization). (2023c). *Trichomoniasis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trichomoniasis>
- WHO (World Health Organization). (2024a). *Sexually transmitted infections (STIs)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
- WHO (World Health Organization). (2024b). *Gonorrhoea (Neisseria gonorrhoeae infection)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/gonorrhoea-%28neisseria-gonorrhoeae-infection%29>

- WHO (World Health Organization). (2024c). *Herpes simplex virus*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- WHO (World Health Organization). (2025). *Cervical cancer elimination initiative*. <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>
- Winer, R. L., Hughes, J. P., Feng, Q., O'Reilly, S., Kiviat, N. B., Holmes, K. K., & Koutsky, L. A. (2006). Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 354(25), 2645–2654. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053284>
- Witkin, S. S., Minis, E., Athanasiou, A., Leizer, J., Linhares, I. M. (2017). Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen. *Clinical and vaccine immunology CVI*, 24(10), e00203-17. <https://doi.org/10.1128/CVI.00203-17>
- Witt, C. E., Sutton, E. F., Stansbury, A. M., Winters, A. N., Konur, L. C., Luo, M., Cameron, J. E., & Ogden, B. (2024). Characterization of High-Risk-Other Human Papillomavirus Genotypes in Papanicolaou Tests, High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, and Cervical Cancer. *Ochsner journal*, 24(3), 179–183. <https://doi.org/10.31486/toj.24.0018>
- Xie, F., Zhang, L., Zhao, D., Wu, X., Wei, M., Zhang, X., Wu, X., Fang, H., Xu, X., Yang, M., & Qi, D. (2019). Prior cervical cytology and high-risk HPV testing results for 311 patients with invasive cervical adenocarcinoma: a multicenter retrospective study from China's largest independent operator of pathology laboratories. *BMC infectious diseases*, 19(1), 962. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4614-y>
- Yi, J., Yoon, B. H., & Kim, E. C. (2005). Detection and biovar discrimination of *Ureaplasma urealyticum* by real-time PCR. *Molecular and cellular probes*, 19(4), 255–260. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2005.04.002>
- Zarakolu P. (2023). Sifilisin Laboratuvar Tanısında Güncel Gelişmeler [Recent Advances in Laboratory Diagnosis of Syphilis]. *Mikrobiyoloji bülteni*, 57(1), 141–155. <https://doi.org/10.5578/mb.20239912>
- Zhang, H., & Zhang, S. (2023). Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among female outpatients in Northeast China: a population-based survey of 110,927 women. *Archives of gynecology and obstetrics*, 308(1), 35–41. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06653-7>
- Zhang, Y., Ni, Z., Wei, T., & Liu, Q. (2023). Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia-- a systematic review and meta-analysis. *BMC women's health*, 23(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02360-w>
- Zhang, Y., Chen, L., Li, H., Zhuang, Y., Xie, Q., Li, W., Yang, X., Zheng, X., Suyu, L., & Yi, H. (2024). Unveiling the hidden link: fungi and HPV in cervical lesions. *Frontiers in microbiology*, 15, 1400947. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1400947>
- Zhou, Y. X., Ma, X. H., Wang, T. T., Qu, X. L., & Zhang, X. Q. (2024). Analysis of age-specified and genotype distribution of HPV multiple infections in the Chinese population. *Scientific reports*, 14(1), 2678. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53271-1>
- Zhu, S., & Viejo-Borbolla, A. (2021). Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*, 12(1), 2670–2702. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1982373>
- Zolfi, E., Khaleghi Mehr, F., Emtiazi, N., & Moradi, Y. (2025). A review of the carcinogenic potential of human papillomavirus (HPV) in urological cancers. *Virology journal*, 22(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02682-1>
- Zonta, M. A., Liljander, A., Roque, K. B., Schillert, A., Kai, M., Dos Santo, F. A., de Freitas, G. P., Soane, M., Cavalari, M., Janaudis, G., & Shio, M. T. (2024). Prevalence of sexually transmitted infections and human papillomavirus in cervical samples from incarcerated women in São Paulo, Brazil:

a retrospective single-center study. *Frontiers in public health*, 12, 1353845. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1353845>

zur Hausen H. (2009). Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*, 384(2), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Mustafa ŞEN
Eğitim	
Lise	Selma Yiğitalp Lisesi (2003)
Lisans	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü (2005-2009)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2023-)
Doktora	-
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	İyi derecede
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti

EKLER

EK-1. Etik Kurul Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 08.02.2025-E.483433



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

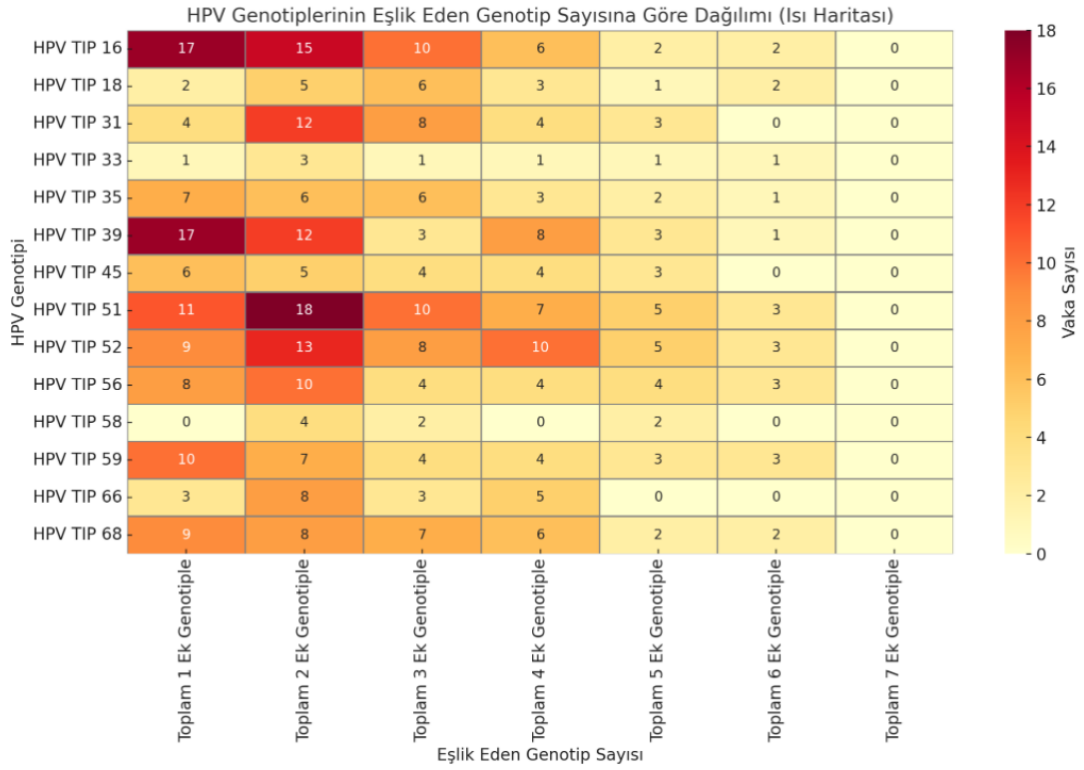
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Human Papilloma Virus Pozitif Bulunan Hastalarda Genotip Dağılımı ve Diğer Cinsel Yolla Bulaşan Mikroorganizmalar ile Birlikteliğinin Araştırılması
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Balıkesir Üniversitesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir
	TELEFON	(0266) 612 14 18
	FAKS	(0 266) 612 14 17
	E-POSTA	sb.etikkurulu@balikesir.edu.tr
KARAR BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAUN Tıp Fakültesi
	VARSA İDARI SORUMLU ÜNVANI, ADI-SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ (TÜBİTAK vb kaynaklardan destek alanlar için) ÜNVANI, ADI-SOYADI	
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Prof. Dr. Candan ÇİÇEK Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi- Tıbbi Mikrobiyoloji Mustafa ŞEN BAUN Sağlık Bilimleri Enstitüsü- Tıbbi Mikrobiyoloji
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif
	Karar No: 2025/33	Tarih: 28/01/2025
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve UYGUN BULUNMUŞ olup usulüne uygun gerçekleştirilmesinde bilimsel ve etik sakınca OLMADIĞINA oy birliğiyle karar verilmiştir. Araştırmanın tüm süreçlerinde ilgili kurum, kuruluş ve kişilerden gereken izinlerin alınmasından araştırmacılar sorumludur.	

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı	Adı-Soyadı	Görevi	Araştırma ile İlişkisi		İmza
			VAR	YOK	
Prof. Dr.	Sibel ERGÜN	Başkan		X	
Prof. Dr.	Özkan IŞIK	Üye		X	
Doç. Dr.	Hilmi BOLAT	Üye		X	
Doç. Dr.	Selda YÖRÜK	Üye		X	
Doç. Dr.	Sevde AKSU	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Emrah ÖZDEMİR	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Mehmet ÖZÜÇLİ	Üye		X	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi	Oğuzhan KORKUT	Üye		X	

EK-2. HPV Genotiplerinin Birlikte Saptanma Sıklıklarına Göre Isı Haritası

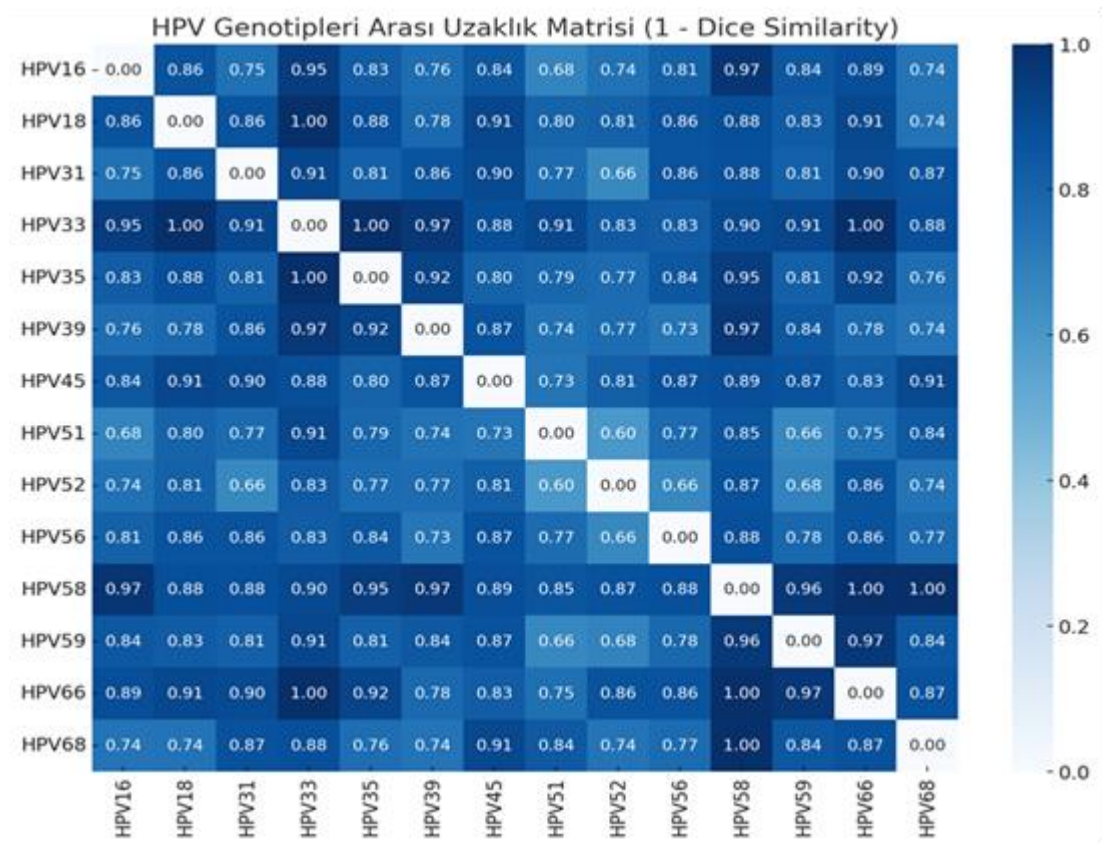


EK-3. HPV genotipleri arasında Pearson korelasyon katsayıları

		Human Papillomavirus Genotipleri													
		16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	66	68
Human Papillomavirus Genotipleri	16	1.0	-0.04	0.02	-0.05	-0.03	-0.07	-0.03	0.02	-0.04	-0.06	-0.12	-0.12	-0.08	0.02
	18	-0.04	1.0	-0.04	-0.08	-0.06	0.09	-0.03	0.06	0.05	-0.06	0.06	0.04	-0.02	0.14*
	31	0.02	-0.04	1.0	0.02	0.04	-0.1	-0.06	0.01	0.16*	-0.06	0.05	0.01	-0.04	-0.08
	33	-0.05	-0.08	0.02	1.0	-0.09	-0.07	0.07	0.02	0.15*	0.15*	0.05	0.02	-0.08	0.07
	35	-0.03	-0.06	0.04	-0.09	1.0	-0.13	0.08	0.04	-0.07	0.08	-0.09	0.04	-0.05	0.07
	39	-0.07	0.09	-0.1	-0.07	-0.13	1.0	-0.04	-0.02	-0.03	-0.02	-0.05	-0.02	0.09	0.07
	45	-0.03	-0.03	-0.06	0.07	0.08	-0.04	1.0	0.14	0.03	0.02	0.02	0.15*	-0.02	-0.07
	51	0.02	0.06	0.01	0.02	0.04	-0.02	0.14	1.0	0.18*	-0.01	0.01	0.13	0.1	-0.1
	52	-0.04	0.05	0.16*	0.15*	-0.07	-0.03	0.03	0.18*	1.0	0.16*	0.06	0.06	0.02	-0.05
	56	-0.06	-0.06	-0.06	0.15*	0.08	-0.02	0.02	-0.01	0.16*	1.0	0.05	0.04	0.0	0.05
	58	-0.12	0.06	0.05	0.05	-0.09	-0.05	0.02	0.01	0.06	0.05	1.0	-0.06	-0.08	-0.12
	59	-0.12	0.04	0.01	0.02	0.04	-0.02	0.15*	0.13	0.06	0.04	-0.06	1.0	-0.13	-0.05
	66	-0.08	-0.02	-0.04	-0.08	-0.05	0.09	-0.02	0.1	0.02	0.0	-0.08	-0.13	1.0	-0.02
	68	0.02	0.14*	-0.08	0.07	0.07	0.07	-0.07	-0.1	-0.05	0.05	-0.12	-0.05	-0.02	1.0

Her hücre, iki genotip arasındaki korelasyon katsayısını temsil etmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan korelasyonlar ($p < 0.05$) yıldız (*) simgesi ile işaretlenmiştir. Korelasyon analizinde genotiplerin varlığı "1", yokluğu "0" olarak kodlanmıştır.

EK 4. HPV genotiplerinin Dice benzerlik ve uzaklık matrisi (ısı haritası)



EK 5. HPV Genotipleri ile cinsel yolla bulaşan *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. pallidum* ve *G. vaginalis* İlişkilerin Ki-kare analiz verileri

HPV Genotipi	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Gardanella vaginalis</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Ureaplasma parvum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Treponema pallidum</i>
16	0.0 (1.0)	0.655 (0.419)	0.0 (1.0)	1.661 (0.197)	0.367 (0.944)	0.024 (0.878)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)
18	0.0 (1.0)	1.344 (0.246)	0.0 (1.0)	0.17 (0.68)	0.0 (1.0)	0.141 (0.707)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)
31	0.305 (0.581)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)	0.346 (0.556)	0.007 (0.934)	0.041 (0.84)	0.45 (0.502)	0.0 (1.0)
33	0.003 (0.954)	0.39 (0.952)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)	0.6 (0.439)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)
35	0.0 (1.0)	0.339 (0.566)	0.0 (1.0)	0.0 (0.992)	0.026 (0.872)	2.215 (0.137)	5.851 (0.016)	0.0 (1.0)
39	1.136 (0.287)	0.089 (0.766)	0.0 (1.0)	0.229 (0.632)	0.0 (1.0)	0.806 (0.369)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)
45	0.003 (0.956)	1.667 (0.198)	0.0 (1.0)	0.786 (0.375)	0.063 (0.802)	0.868 (0.351)	0.019 (0.889)	0.0 (1.0)
51	0.0 (1.0)	4.661 (0.031)	0.0 (1.0)	1.706 (0.191)	0.652 (0.419)	3.082 (0.079)	0.899 (0.343)	0.0 (1.0)
52	0.09 (0.746)	2.446 (0.093)	0.0 (1.0)	2.619 (0.106)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)
56	0.046 (0.834)	2.295 (0.097)	0.0 (1.0)	0.477 (0.499)	0.007 (0.934)	0.041 (0.84)	0.45 (0.502)	0.0 (1.0)
58	0.044 (0.834)	0.39 (0.952)	0.0 (1.0)	0.39 (0.532)	0.0 (1.0)	1.297 (0.255)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)
59	0.305 (0.581)	1.42 (0.707)	0.0 (1.0)	0.346 (0.556)	0.007 (0.934)	1.576 (0.209)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)
66	0.1 (1.0)	0.062 (0.804)	0.0 (1.0)	1.38 (0.24)	0.963 (0.326)	0.005 (0.942)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)

EK 6. HPV genotipleri ile CYBH diğer etkenleri arasındaki ilişkilerin

Ki-kare analiz verileri

HPV Genotipi	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	HSV 1-2
16	0.011 (0.918)	0.0 (1.0)	0.117 (0.732)
18	0.013 (0.908)	0.0 (1.0)	1.261 (0.261)
31	1.421 (0.233)	0.0 (1.0)	6.326 (0.012)
33	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)	0.003 (0.954)
35	7.081 (0.008)	0.0 (1.0)	0.0 (1.0)
39	0.138 (0.711)	0.0 (1.0)	0.968 (0.325)
45	1.272 (0.259)	0.0 (1.0)	0.003 (0.956)
51	7.57 (0.006)	0.0 (1.0)	0.0 (0.99)
52	0.12 (0.729)	0.0 (1.0)	0.968 (0.325)
56	0.622 (0.43)	0.0 (1.0)	0.305 (0.581)
58	0.88 (0.348)	0.0 (1.0)	0.044 (0.834)
59	2.546 (0.111)	0.0 (1.0)	3.057 (0.085)
66	0.379 (0.588)	0.0 (1.0)	0.029 (0.864)
68	0.002 (0.969)	0.0 (1.0)	0.321 (0.941)



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık
Binası
Cağıs Yerleskesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

