



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

RUTİN HPV TARAMASINDA
HPV POZİTİF OLAN İNFERTİL KADIN HASTALARIN
İKİ YILLIK FERTİLİTE ORANLARININ
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan TÜREDİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

RUTİN HPV TARAMASINDA

HPV POZİTİF OLAN İNFERTİL KADIN HASTALARIN

İKİ YILLIK FERTİLİTE ORANLARININ

DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan TÜREDİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat MUHCU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum, her zaman yol gösteren ve en iyi şekilde yetişmem için çaba gösteren klinik şefimiz Prof. Dr. Murat MUHCU'ya,

Bilgisi, tecrübesi ve iletişimi ile bize her zaman örnek olmuş değerli hocalarım Doç. Dr. Cem Yalçinkaya, Doç. Dr. Ayşe Keleş ve Doç. Dr. İbrahim Kale'ye

Tezimin hazırlanmasında büyük yardımı ve emeği olan, asistanlık sürecimde desteğini esirgemeyen Op. Dr. Mehtap YÜCEDAĞ'a,

Her koşulda tecrübelerini bizlerle paylaşan tüm uzman abi ve ablalarım,

İyi günde kötü günde dostluklarını benden esirgemeyen eş kıdemlerime,

Sevgili eşim Ebe Didem TÜREDİ'ye ve beni yetiştiren aileme sevgi saygı ve minnet ile teşekkürlerimi sunarım

Dr. Serkan Türedi

Haziran 2024

İstanbul

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İNFERTİLİTE	3
2.1.1 Prevalans ve Etkileyen Faktörler	3
2.1.2 İnfertilite Nedenleri	4
2.1.3 İnfertilite Değerlendirmesinin Zamanlaması	5
2.1.4 İnfertilite Değerlendirmesi	8
2.1.5 Tedavi	9
2.2 HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS	12
2.2.1 Virüslerin Yapısı	13
2.2.2 HPV Enfeksiyonunda Virüsün Yaşam Döngüsü	13
2.2.3 HPV Enfeksiyonunda İmmün Yanıt	15
2.2.4 HPV Aşıları	15
2.2.5 HPV Enfeksiyonunun Tanısında Kullanılan Moleküler Testler	16
2.2.6 HPV ve İnfertilite	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER ve ZAMANI.....	18

3.2. ARAŞTIRMA AMAÇLARI	18
3.2.1. Primer Amaç.....	18
3.2.2. Sekonder Amaçlar	18
3.3. EVREN VE ÖRNEKLEM.....	18
3.4. ARAŞTIRMA KRİTERLERİ	18
3.4.1. Dahil Edilme Kriterleri	18
3.4.2. Dahil Edilmeme Kriterleri.....	18
3.5. ARAŞTIRMA İŞLEYİŞİ	19
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
3.7. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ.....	19
3.8 ETİK KURUL ONAYI	20
3. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	27
6.SONUÇ	31
7.KAYNAKÇA	32

KISALTMALAR

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HPV: İnsan papilloma virüsü, Human Papillomavirus

HR HPV: Yüksek Riskli İnsan Papilloma Virüsü, High Risk Human Papillomavirus

IUI: İntrauterin İnseminasyon, Intrauterin Insemination

IVF: In-vitro Fertilizasyon

ORF: Açık Okuma Çerçevesini, Open-Reading Frames

PCR: Polimeraz Zinciri Reaksiyonu, Polymerase Chain Reaction

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnfertilite Değerlendirilmesinin Endikasyonları ve Zamanlaması

Tablo 2: İnfertilite Özgeçmiş Değerlendirmesi

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü'nün Anovulasyon Sınıflandırması

Tablo 4: HPV Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 5: HPV'ye Göre Olguların Ortalama Siklus Sayıları

Tablo 6: IUI'a ve HPV'ye Göre Grupların Değerlendirilmesi

Tablo 7: Smear Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 8: Smear Sonucuna Göre Olguların Ortalama Siklus Sayıları

Tablo 9: Vajinal Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 10: Vajinal Kültür Sonuçlarına Göre Olguların Ortalama Siklus Sayıları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: HPV Enfeksiyonunun Neden Olduğu Anormal Epitel Farklılaşmasının Şematik Gösterimi.



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız, kadınlarda servikal HPV enfeksiyonu ile kadın infertilitesi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı sonrasında araştırmanın düzenlendiği kliniğin infertilite polikliniği fiziki hasta dosyaları ve kliniğin elektronik bilgi yönetim sistemindeki hasta dosyaları; HPV PCR, pap-smear sonucu, vajinal kültür sonucu, hastaya verilen ovulasyon indüksiyonu tedavisi döngüleri, hastaya uygulanan intrauterin inseminasyon döngüleri ve hastaların gebelik sonuçları açısından tarandı. Ulaşılan kayıtlar araştırma kriterleri açısından değerlendirildi ve uygun olan vakalar çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen kadınların sosyodemografik, obstetrik-jinekolojik ve genel tıbbi özellikleri kaydedildi. HPV sonucuna, pap-smear sonucuna ve vajinal kültür sonucuna göre hastalar gruplara ayrıldı ve gebelik sonuçlarına göre kıyaslandı. HPV tanısı için ‘Aptima-Panther System’ kullanılarak HPV tip 18, 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 araştırıldı. Ultrasonda gestasyonel sac görülen hastalar gebe kabul edildi, ‘beta human chorionic gonadotropin’ testi pozitif olup gestasyonel sac izlenmeyen hastalar gebe kabul edilmedi.

01.01.2018-01.06.2023 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran infertilite tanısı almış ve rutin HPV-DNA taranmış kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Erkek faktörü tespit edilen kadınlar, bilateral tubal tıkanıklığı olan kadınlar ve AMH değeri 1.1’in altında olan kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 755 hastanın 27’si (%3,5) HPV pozitif, 728’i (%96,5) HPV negatif idi. HPV pozitif hastalardan 6 kişi HPV tip 16, 18 kişi HPV HR, 2 kişi HPV 16 ve HPV HR, 1 kişi de HPV 16, HPV18 ve HPV HR tespit edildi. İnsan papilloma virüs pozitif olan grupta gebelik elde edilen hasta oranı (27 hastadan 6’sı %22), HPV negatif olan gruptan (728 hastadan 297’si %40) daha düşük olarak saptandı fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.053$). Grupların yaş ortalamaları ($p=0,096$), ortama klomifen

sitrat verilen siklus sayıları ($p=0,198$), ortalama gonadotropin verilen siklus sayıları ($p=0,325$), ortalama ovülasyon indüksiyonu sayıları ($p=0,704$), ortalama IUI yapılan siklus sayıları ($p=0,862$), IUI yapılan hasta oranları ($p=0,398$), nulligravid hasta oranları($p=0,521$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu.

Hastalar IUI yapılma durumuna göre ayrı gruplarda da değerlendirildi. IUI yapılan hastalarda HPV pozitif ve HPV negatif olanların gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,315$). IUI yapılmayan hastalarda ise HPV pozitif olanların gebelik oranı, HPV negatif olanların gebelik oranlarına kıyasla istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0.031$).

Hastaların smear sonucuna göre gebelik oranları karşılaştırıldığında anormal sitoloji bulgusu olan ve normal sitolojisi olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,208$). Hastaların vajinal kültür sonucuna göre gebelik oranları karşılaştırıldığında kültürde üreme olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,910$).

Sonuç: Çalışmamızda, HPV pozitif infertil popülasyon ile HPV negatif infertil popülasyonun ovulasyon indüksiyonu ve IUI tedavisi sonrası, iki yıl içindeki gebelik sonuçları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Hastalar IUI yapılma durumuna göre ayrı gruplarda da değerlendirildi. IUI yapılan hastalarda gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. IUI yapılmayan hastalarda ise HPV pozitif olanların gebelik oranı, daha düşüktü. Servikal sitoloji ve vajinal kültür ile gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Fertilite, İnfertilite, HPV, Ovülasyon indüksiyonu, IUI

ABSTRACT

Aim: Our aim in this study is to investigate the relationship between cervical HPV infection and female infertility in women.

Material and Method: After ethics committee approval, the physical patient files of the infertility polyclinic of the clinic where the research was conducted and the patient files in the electronic information management system of the clinic were examined in terms of HPV PCR, pap-smear result, vaginal culture result, ovulation induction treatment cycles given to the patient, intrauterine insemination cycles applied to the patient and pregnancy outcomes of the patients. scanned. The accessed records were evaluated in terms of research criteria and suitable cases were included in the study. Sociodemographic, obstetric-gynecological and general medical characteristics of the included women were recorded. Patients were divided into groups according to HPV result, pap-smear result and vaginal culture result and compared according to pregnancy results. For HPV diagnosis, HPV types 18, 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68 were investigated using the 'Aptima-Panther System'. Patients with a gestational sac on ultrasound were considered pregnant; patients with a positive 'beta human chorionic gonadotropin' test but no gestational sac were not considered pregnant.

Female patients who applied to the Gynecology and Obstetrics Polyclinic of our hospital between 01.01.2018 and 01.06.2023, were diagnosed with infertility and had routine HPV-DNA screening, and were included in the study. Women with male factor detected, women with bilateral tubal obstruction, and women with AMH value below 1.1 were excluded from the study.

Results: Of the 755 patients included in the study, 27 (3.5%) were HPV positive and 728 (96.5%) were HPV negative. Among HPV positive patients, HPV type 16 was detected in 6 people, HPV HR in 18 people, HPV 16 and HPV HR in 2 people, and HPV 16, HPV18 and HPV HR in 1 person. The rate of patients achieving pregnancy in the human papillomavirus positive group (6 out of 27 patients, 22%) was found to be lower than the HPV negative group (297 out of 728 patients, 40%),

but there was no statistically significant difference between the two groups ($p=0.053$). Average age of the groups ($p=0.096$), average number of cycles in which clomiphene citrate was administered to the medium ($p=0.198$), average number of cycles in which gonadotropin was administered ($p=0.325$), average number of ovulation inductions ($p=0.704$), average number of cycles in which IUI was administered ($p=$ There were no statistically significant differences between the rates of patients who underwent IUI (0.862), the rates of patients who underwent IUI ($p=0.398$), and the rates of nulligravid patients ($p=0.521$).

Patients were also evaluated in separate groups according to whether IUI was performed. There was no significant difference between the pregnancy rates of HPV-positive and HPV-negative patients who underwent IUI ($p=0.315$). In patients who did not undergo IUI, the pregnancy rate of HPV positive patients was statistically lower than the pregnancy rate of HPV negative patients ($p = 0.031$).

When the pregnancy rates of the patients were compared according to their vaginal culture results, no significant difference was found between patients with and without growth in the culture ($p = 0.910$). However, patients with positive cultures had more ovulation induction cycles ($p=0.17$) and IUI cycles ($p=0.22$) on average.

Conclusion: In our study, no significant difference was observed between the pregnancy outcomes of the HPV-positive infertile population and the HPV-negative infertile population within two years after ovulation induction and IUI treatment. Patients were also evaluated in separate groups according to whether IUI was performed. No significant difference was found between pregnancy rates in patients who underwent IUI. In patients who did not undergo IUI, the pregnancy rate of those who were HPV positive was lower. No significant relationship was found between cervical cytology and vaginal culture and pregnancy outcomes.

Keyword: Fertility, Infertility, HPV, Ovulation induction, IUI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan papilloma virüsü (Human Papillomavirus: HPV), dünya genelinde cinsel yolla bulaşan en yaygın virüslerden biridir(1,2). Mevcut bilimsel literatür HPV'nin rahim ağzı kanseri başta olmak üzere kanserlerle olan ilişkisine odaklanma eğilimindedir. Ancak HPV enfeksiyonunun, insan sağlığını diğer yönlerden de etkileyebileceği bilinmektedir. Son bulgular gösteriyor ki, HPV enfeksiyonu fertilitiyi etkileyebilmekte ve yardımcı üreme teknolojilerinin etkinliğini değiştirebilmektedir (3–5) .

İnsan papilloma virüsünün sperm enfeksiyonları, erkek fertilitisini azaltabilmektedir ve bu azalma anti-sperm antikorlarıyla ilişkilendirilir(6). HPV virionlarının, spermatozoalara bağlanabilmesi, sadece sperm parametreleri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda bu spermilerin oluşturdukları gametleri de etkileyebilir(7–10). Çünkü in vitro deneyler, hem sperm hücrelerinin HPV virionlarını yumurtaya aktarabileceğini hem de transfer edilen HPV virionlarının enfekte embriyoların gelişiminin aşamaya özgü olarak durmasına sebep olduğunu gösterdi (11,12).

Geçici HPV enfeksiyonu olan kadın hastalarda, HPV testinde ilk pozitif sonuç ile viral yükün maksimuma ulaştığı sonuç ve viral yükün maksimuma ulaştığı sonuç ile HPV negatif ölçüm arasındaki median ay sayısı, sırayla 15,7 ay ve 11,9 aydır (13). Bu süreler HPV tipinden bağımsızdır. Çiftlerde, aktif HPV enfeksiyonunun ilk kez hangi partnerden başladığına bakılmaksızın, partnerlerin bağışıklık kazanması ve HPV'nin virion üretiminin sonlanması 48 aya kadar sürebilir. Bu uzun dönem boyunca HPV virüsünün kendisi ve bu virüslere karşı bağışıklık yanıtı fertilitiyi etkileyebilir(14–18).

Çiftlerin HPV enfeksiyonunun, infertiliteye ve abortus riskinde artmaya neden olduğu uzun zamandan beri gözlemlenmektedir. Yüz altı denekten oluşan bir çalışma, HPV negatif kadınlara (89'un 51'i, %57,0, $P < 0,02$) kıyasla HPV pozitif kadınların gebelik oranının daha düşük olduğunu (17'den 4'ü, %23,5) gösterildi (19). Ayrıca, intrauterin inseminasyon (IUI) yapılan 590 kadından, HPV pozitif olanların

gebelik oranı , HPV negatif olanlara kıyasla altı kat daha azdı (20). Başka bir çalışmada gebeliklerin takibinde, HPV ile enfekte olanlarda enfekte olmayan çiftlere göre daha yüksek bir abortus oranı görüldü (%62,5'e karşı %16,7) (21). Bu veriler, erkekte, kadında ve embriyodaki HPV enfeksiyonunun infertilitede büyük rol oynadığına işaret etmektedir.

Bu çalışma, kadınlarda servikal HPV enfeksiyonu ile kadın infertilitesi arasındaki ilişkinin araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışma kapsamında infertilite tanısı ile takip edilen hastaların servikal HPV sonuçları, aldıkları tedaviler ve 2 yıllık gebelik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların servikal sitolojileri ve vajinal kültür sonuçları da değerlendirmeye alındı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNFERTİLİTE

Fertilite, klinik gebelik yaşama yeteneğidir (22). Çiftlerin çoğunda, gebe kalma girişiminden itibaren ilk altı adet siklusu süresince gebelik elde edilir (23,24). İnfertilite, kadın veya erkek bireyin, düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik bir gebelik oluşturmaması, üreme yeteneğinin bireysel olarak ya da çift olarak bozulmasıyla karakterize bir hastalıktır. Tıbbi geçmişi, cinsel geçmişi, üreme geçmişi, yaş, fiziksel bulgular ve tanı testlerine dayanarak bir yıldan az sürede fertilite müdahaleleri başlatılabilir. İnfertilite, işlev bozukluğuna neden olan engellilik durumudur(22).

2.1.1 Prevalans ve Etkileyen Faktörler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1990 ile 2021 yılları arasında toplanan küresel verilere dayanarak, yaklaşık 6 yetişkinden 1'inin hayatında en az bir kez infertilite yaşadığını tahmin etmektedir (25). Tahminlere göre yüksek gelirli ülkelerdeki yetişkinlerde yüzde 17,8'inde, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki yetişkinlerde ise yüzde 16,5'inde infertilite görülmektedir. Kullanılan tanı kriterleri, coğrafi bölge ve demografik faktörler gibi dahil edilen çalışma değişkenlerine bağlı olarak elde edilen infertilite prevalansları değişiklik göstermektedir.

Kadınlarda infertilite prevalansı genellikle yaşa bağlı olarak artar. 20-24 yaş aralığındaki kadınlarda infertilite oranları en düşük iken (yaklaşık yüzde 3), 35 ila 39 yaşlarındaki kadınlarda en yüksek oranlarda görülür (yaklaşık yüzde 5,5) (26). İnfertilite oranının yaşa bağlı artmasının nedenleri arasında azalan yumurtalık rezervinin, jinekolojik hastalıkların, tıbbi komorbiditelerin ve enfeksiyonların ortak etkisi yer alır.

İrk yada etnik köken ile infertilite prevalansı arasında bir ilişki olsa da (27), muhtemelen bu gerçek bir ilişkiden ziyade sosyoekonomik dezavantaj gibi altta yatan durumlardan kaynaklanmaktadır (28).

Kadınlarda, tüm yaş gruplarında, doğum yapmamış bireylerin infertilite yaşama olasılıkları, daha önce hamileliği olanlara göre daha yüksektir. Amerika

Birleşik Devletleri Ulusal Aile Gelişimi Araştırması'ndan (US National Survey of Family Growth) elde edilen verilerin analizinde, doğum yapmamış bireylerin doğum yapmış bireylerle karşılaştırıldığında iki kattan fazla infertilite prevalansına sahip olduğu görülmüştür (yüzde 13'e karşı yüzde 6) (27). 35 ila 39 yaşları arasındaki doğum yapmamış bireylerde infertilite prevalansı, doğum yapmış emsallerine kıyasla neredeyse dört kat daha fazlaydı (yüzde 27,2'ye karşılık yüzde 7).

Üreme sağlığı hizmetlerine erişim arttıkça infertilite prevalansı azalmaktadır, bu muhtemelen jinekolojik hastalık ve enfeksiyonların, daha iyi teşhis, tedavisi ile sağlanmaktadır (27).

2.1.2 İnfertilite Nedenleri

Dünya Sağlık Örgütü İnfertilitenin Teşhisi ve Tedavisi Görev Grubu, standart tanı kriterlerini kullanarak, 8500 infertil çift üzerinde bir çalışma gerçekleştirdi ve infertiliteye neden olabilecek tıbbi durumları saptamaya çalıştı (29). Gelişmiş ülkelerde infertil çiftlerin yüzde 37'sinde kadın kaynaklı infertilite, yüzde 8'inde erkek kaynaklı infertilite, yüzde 35'inde hem erkek hem de kadın kaynaklı infertilite rapor edildi. Bu çalışmada, infertilitenin öncelikle kadın partnerdeki bozukluklardan kaynaklandığının varsayılmasının yanlış bir yaklaşım olduğunu gösterilmektedir.

İnfertiliteye neden olan bazı durumlar kolayca teşhis alabilir. Örneğin azoospermi, uzun süreli amenore veya bilateral tüp tıkanıklığı gibi durumlar. Ancak, çoğu çiftte durum o kadar net değildir: sperm sayısı azalmış olabilir ama azospermi yoktur, oligomenore ile seyrek ovulasyon döngüleri olabilir ama amenore yoktur veya kadında kısmi tüp tıkanıklığı olabilir. Bu sebeple, belirtilen mutlak infertilite faktörleri dışında, anormal bir bulgunun bir çiftin infertilitesinin tek ve kesin sebebi olduğu söylenemez.

İnfertil çiftteki anormal bir bulgu ile infertilitenin gerçek nedeni arasındaki belirsiz bir nedensel ilişki olduğundan, infertilite nedenlerinin sıklığını kesin olarak tahmin etmek zordur. Bununla birlikte, infertilite nedenlerinin bulunma sıklığını yaklaşık olarak tahmin etmek hasta yönetiminde yol göstericidir. Popülasyona dayalı bir çalışma aşağıdaki sonuçları bildirdi (30):

- Erkek faktörü – yüzde 26
- Ovulatuvar disfonksiyon – yüzde 21
- Tubal hasar – yüzde 14
- Endometriozis – yüzde 6
- Koital sorunlar – yüzde 6
- Servikal faktör – yüzde 3
- Açıklanamayan – yüzde 28

Bazı çiftlerin birden fazla sorunu olması nedeniyle yukarıdaki çalışmada infertilitenin tüm nedenlerine ilişkin toplamın yüzde 100'den fazla olduğu dikkate alınmalıdır. İnfertilitenin birincil veya ikincil olmasına bakılmaksızın bu faktörlerin sıklığı benzerdir ve gelişmiş ülkelerde son 25 yılda pek fazla değişmedi (31).

2.1.3 İnfertilite Değerlendirmesinin Zamanlaması

İnfertilite uzmanları arasındaki genel görüşe göre, 12 ay boyunca korunmasız ve sık cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen çiftlerde infertilite değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ayrıca tıbbi öyküye göre, muayene bulgularına göre ve 35 yaş üstü kadınlarda bu değerlendirme daha erken yapılması önerilmektedir. (32) (Tablo 1). Prospektif kohort çalışmaları bu zamana kadar doğurganlıkta önemli bir azalmanın meydana geldiğini gösterdiğinden, bazı otoriteler altı ay korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebe kalamayan çiftlerde infertilite araştırması başlatılmasını önermişlerdir (24,33,34).

Tablo 1: İnfertilite Değerlendirilmesinin Endikasyonları ve Zamanlaması

Çocuk sahibi olamadıkları için yardım arayan çiftler için infertilite değerlendirmesi endikedir.
1. Değerlendirmeye 12 ay boyunca korunmasız ve sık cinsel ilişkiden sonra başlayın:
İnfertilite açısından risk faktörü olmayan 35 yaş altı kadınlar
2. Altı ay boyunca korunmasız ve sık cinsel ilişkiden sonra değerlendirmeye başlayın:
35 ila 40 yaş arası kadınlar
3. Altı aydan kısa süre korunmasız ve sık cinsel ilişkiye rağmen başvuru üzerine değerlendirmeye başlayın:
40 yaş üstü kadınlar
Oligomenore/amenoresi olan kadınlar
Kemoterapi, radyoterapi veya ileri evre endometriozis öyküsü olan kadınlar
Bilinen veya şüphelenilen rahim/tüp hastalığı olan kadınlar
Erkek partnerinde kasık veya testis ameliyatı öyküsü, yetişkin kabakulak, iktidarsızlık veya diğer cinsel işlev bozuklukları, kemoterapi ve/veya radyasyon öyküsü veya başka bir partnerde infertilite öyküsü olan kadınlar

İnfertilitenin ilk değerlendirmesinin zamanlaması, kadın partnerin yaşının yanı sıra çiftin özgeçmişine de bağlıdır (Tablo 2).

Tablo 2: İnfertilite Özgeçmiş Değerlendirmesi

Erkek	Kadın
İnfertilite süresi	İnfertilite süresi
Diğer ilişkilerde fertilité	Aynı veya farklı bir partnerle daha önce yaşanan gebeliklerin (dış gebelik ve düşükler dahil) sayısı ve sonucu
Testis cerrahisi ve kabakulak öyküsü dahil olmak üzere tıbbi ve cerrahi öykü	Pelvik inflamatuvar hastalık, fibroidler, endometriozis, servikal displazi öyküsü dahil jinekolojik öykü; rahim ağzı, yumurtalık, rahim, fallop tüpü, pelvis veya karın ameliyatı; Rahim içi araç kullanımı, diğer doğum kontrol yöntemi kullanımı, rahim anomalileri.
	Adet öyküsü (menarş yaşı, adet süresi ve düzenliliği), molimina veya vazomotor semptomların varlığı (sıcak basması), dismenore
	Saç büyümesinde, vücut ağırlığında veya meme akıntısında değişiklikler
	Diğer tıbbi ve cerrahi öykü
İlaçlar	İlaçlar
Kemoterapi veya radyasyon geçmişi	Kemoterapi veya radyasyon geçmişi
Sigara, alkol, esrar ve diğer uyuşturucu kullanımı; çevresel ve mesleki maruziyetler	Sigara, alkol, esrar ve diğer uyuşturucu kullanımı; çevresel ve mesleki maruziyetler
Cinsel işlev bozukluğu veya iktidarsızlık	Egzersiz ve diyet öyküsü
Cinsel ilişki sıklığı, kayganlaştırıcı kullanımı (sperm için toksik olabilir)	Cinsel ilişki sıklığı, kayganlaştırıcı kullanımı (sperm için toksik olabilir). Endometriozisi düşündüren derin disparenoninin varlığı.
Önceki infertilite testleri ve tedavileri	Önceki infertilite testleri ve tedavileri
Ailede doğum kusurları, zihinsel engellilik veya üreme başarısızlığı öyküsü	Ailede doğum kusurları, zihinsel engellilik veya üreme başarısızlığı öyküsü
	Pelvis veya karın ağrısı, tiroid hastalığının belirtileri

Kadın partnerde erken ovaryan yetmezliğe ilişkin risk faktörleri (geçmişte kapsamlı yumurtalık ameliyatı, sitotoksik ilaçlara veya pelvik radyasyon tedavisine maruz kalma, otoimmün hastalık, sigara içme, ailede erken menopoz/erken yumurtalık yetmezliği öyküsü), ileri evre endometriozis veya bilinen/şüphelenilen uterus/tubal hastalık varsa değerlendirme derhal başlatılır (35). Bazı durumlar aynı zamanda erkek partnerin erken değerlendirilmesinin başlatılması için de gösterge olabilir. Bu durumlar arasında tedavi gerektiren testis travması öyküsü, yetişkin kabakulak, iktidarsızlık veya diğer cinsel işlev bozuklukları, kemoterapi/radyasyon öyküsü veya başka bir partnerde infertilite öyküsü yer alır.

Risk faktörleri olmayan ve 12 aydan daha kısa bir süre gebelik girişiminde bulunan genç çiftler için, idrarda ovulasyon testi yardımı ile planlı cinsel ilişkide bulunulmaları tavsiye edilebilir. Bu öneri çiftin özel koşullarına uyacak şekilde değiştirilebilir. Ayrıca, ideal bir vücut kitle indeksine ulaşmak, sigarayı bırakmak ve alkole maruziyeti sınırlamak da dahil olmak üzere, doğurganlığı artırabilecek yaşam tarzı faktörlerinde değişiklik yapılmasını öneriyoruz.

2.1.4 İnfertilite Değerlendirmesi

Çiftin infertilitesine katkıda bulunan birden fazla faktörün olabileceği unutulmamalıdır; bu nedenle tam bir özgeçmiş ve fizik muayeneyi de içeren eksiksiz bir ilk değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme, eğer mevcutsa, infertilitenin en yaygın nedenlerini tespit edilmesini sağlar. Her iki partnerin değerlendirmesi eş zamanlı olarak gerçekleştirilir (35). Hem primer hem de sekonder infertilite için aynı yaklaşım kullanılmaktadır.

İnfertilitesi olan çiftlerin çoğunda aşağıdaki testler faydalıdır:

- Erkek faktörlerini değerlendirmek için semen analizi.
- Adet öyküsü, ovulasyondan önce idrarda luteinize edici hormon artışının değerlendirilmesi ve/veya ovulasyonu değerlendirmek için luteal faz progesteron düzeyi.
- Histerosalpingo-kontrast-sonografi veya histerosalpingografi yarımı ile tüp açıklığını ve uterin kaviteyi değerlendirmek.

- Yumurtalık rezervinin 3. gün serum folikül uyarıcı hormon ve estradiol seviyeleri, anti-müllerian hormon ve/veya antral folikül sayımı ile değerlendirilmesi.
- Tiroit uyarıcı hormon.
- Prolaktin

Seçilmiş çiftlerde aşağıdaki ek testler gerekli olabilir:

- Rahim miyomlarını ve yumurtalık kistlerini değerlendirmek için pelvik ultrason veya manyetik rezonans.
- Endometriozis veya diğer pelvik patolojiyi tanımlamak için laparoskopi.

İnfertilitenin tanınması, değerlendirilmesi ve tedavisi çoğu çift için streslidir. Klinisyen, çiftin depresyonunu, öfkesini, kaygısını ve evlilik uyumsuzluğunu içerebilecek duygusal durumunu göz ardı etmemelidir.

2.1.5 Tedavi

İnfertilitenin nedeni belirlendikten sonra geri döndürülebilir etiyolojileri düzeltmeye ve geri döndürülemez faktörlerin üstesinden gelmeye yönelik tedavi uygulanabilir. Çifte aynı zamanda sigarayı bırakmaya, aşırı kafein, alkol tüketimini azaltmaya ve koitus planlaması için ovulasyon testi kullanımına yönelik yaşam tarzı değişiklikleri konusunda da danışmanlık verilir.

İnfertilite tedavisine yönelik mutlak kontrendikasyonlar; hamileliğe kontrendikasyon oluşturan durumlar, doğurganlığı arttırmak için kullanılan ilaçların veya ameliyatların kullanımına ilişkin kontrendikasyonlardır. İnfertilite tedavisinin ebeveynin çocuk yetiştirme yeteneği, şiddetli obezite, yaşam tarzı sorunları (tütün kullanımı, alkol tüketimi) gibi diğer nedenlerle kısıtlanmasının etiği tartışmalıdır. Ebeveynin medeni durumu, cinsel yönelimi ve HIV durumu doğurganlık tedavisini reddetmek için kullanılmamalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü yumurtlama bozukluklarını üç gruba ayırmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü'nün Anovulasyon Sınıflandırması

DSÖ sınıf 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon
Bu kadınların serum folikül uyarıcı hormon (FSH) ve östrojen konsantrasyonları düşüktür. Gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) hipotalamik salgısının azalması veya hipofizin GnRH'ye tepkisizliği nedeniyle düşük serum östradiol konsantrasyonları vardır.
DSÖ sınıf 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon
Bu kadınlar normal miktarda gonadotropin ve östrojen salgılayabilirler. Ancak siklusun foliküler fazı sırasında FSH sekresyonu normalin altındadır. Bu grup polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınları içerir.
DSÖ sınıf 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon
Başlıca nedenleri prematür ovarian yetmezlik (erken menopoza nedeniyle yumurtalık foliküllerinin yokluğu) ve yumurtalık direncidir (foliküler form).
Hiperprolaktinematik anovulasyon
Bu kadınlar anovulatuardır çünkü hiperprolaktinemi gonadotropini ve dolayısıyla östrojen sekresyonunu inhibe eder. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir.

Folikül uyarıcı hormon: FSH, Gonadotropin salgılayan hormonun: GnRH, polikistik over sendromu: PCOS

Ovarian yetmezlik ile ilgisi olmayan oligoovulasyon genellikle ovulasyon indüksiyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Bu kadınlar neredeyse normal çiftlerinkine eşdeğer doğurganlığa ulaşırlar (yani bir adet döngüsünde yüzde 15 ila 25 gebelik elde etme olasılığı) (36).

Seçilen ovulasyon indüksiyonu yöntemi, anovulasyonun altında yatan nedene ve her bir kadına uygulanan her yöntemle ilişkili etkinlik, maliyet, risk ve potansiyel komplikasyonlara dayanmalıdır. Seçenekler şunlardır:

- Ağırlık modülasyonu
- Klomifen sitrat
- Aromataz inhibitörleri (letrozol)

- Gonadotropin tedavisi
- Metformin veya diğer insülin duyarlılaştırıcı ajanlar
- Laparoskopik yumurtalık diatermisi
- Bromokriptin veya diğer dopamin agonisti (yalnızca hiperprolaktinemi ve anovulasyon durumlarında)
- Yardımcı üreme teknolojisi

Bu yaklaşımların çoğu DSÖ sınıf 2 hastaları için etkilidir. DSÖ sınıf 1 hastaları yaşam tarzı değişikliği veya gonadotropinleri içeren tedaviye en iyi yanıt verir. Bazı DSÖ sınıf 3 hastaları gonadotropin tedavisine ve in-vitro fertilizasyona (IVF) yanıt verir, ancak başarısız olanlar oosit bağışına ihtiyaç duyar.

İdeal vücut ağırlığının çok üstünde veya altında olan kadınlar, ovulasyon bozukluğuna ve infertiliteye eğilimlidir (37). Bu kadınlarda kilo modülasyonu doğurganlığı artırabilir.

Klomifen sitrat, gonadotropin salınımını artıran hem östrojen antagonisti hem de agonist etkileri olan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. DSÖ sınıf 2'deki oligoovulatuvar kadınlarda ovulasyonu teşvik etmek ve fertilitiyi artırmak için etkili bir yöntemdir.

Klomifen ile başarısız olan anovulatuvar DSÖ 2 hastaları, aromataz inhibitörlerine daha iyi yanıt verebilir. Bu ajanlar klomifene göre daha az folikül üretimi ve daha düşük östradiol seviyelerine neden olur, dolayısıyla çoğul gebelik riskinin azalmasını sağlar. Ayrıca daha kısa yarı ömürlüdür (5 güne karşı 50 saat), bu da endometriyum ve servikal mukus üzerinde antiöstrojen etkilerinin azalmasına neden olur. Polikistik over sendromlu hastalarda çok merkezli, randomize, çift-kör bir çalışma, ovulasyonu ve canlı doğumu indüklemeye letrozolün klomifenden üstün olduğunu gösterdi (38).

Gonadotropin tedavisi, klomifen tedavisi ile ovulasyon gerçekleşmeyen veya gebe kalmayan normogonadotropik (DSÖ sınıf 2) anovulatuvar kadınlarda ayrıca hipogonadotropik (DSÖ sınıf 1) anovulatuvar kadınlarda tedavi olarak kullanılır. Klomifenle karşılaştırıldığında gonadotropinlerle tedavi, yakın hormonal ve

sonografik izleme gerektirir, pahalıdır ayrıca genellikle daha yüksek çoğul gebelik riski taşır.

İnsülin direnci, polikistik over sendromlu kadınlarda yaygın olarak görülür. Hiperinsülineminin metformin ile düzeltilmesi, polikistik over sendromlu anovulatuvar kadınlarda faydalı olabilir, çünkü adet döngüsünde bir artışa ve spontan ovulasyon artmasına neden olur. Bromokriptin gibi dopamin agonistleri, hiperprolaktinematik anovulasyonu olan kadınlar için tercih edilen tedavi yöntemidir.

Diğer tedavilerle gebe kalamayan oligoovulatuvar kadınlar için IVF gibi yardımcı üreme teknikleri düşünülebilir. IVF, oosit oluşturmak için yumurtalık stimülasyonu, oosit alımı, in vitro tohumlama ve elde edilen embriyoların uterusu transferi adımlarından oluşur. IVF iki taraflı tüp tıkanıklığına bağlı infertilitenin birinci basamak tedavisidir.

Uterin anomali bulunması tek başına cerrahi müdahale için bir endikasyon değildir çünkü infertilite ile kesin ilişkili olan bir uterin anomali yoktur (39). Bununla birlikte, infertilite tanılı ve tekrarlayan gebelik kaybı durumunda; submukoz fibroid, endometrial polip, septat uterus veya uterus sineşisi keşfedildiğinde, nedensel bir ilişki olabileceğinden cerrahi düzeltme düşünülmelidir.

Açıklanamayan infertilite vakalarında tedavi stratejileri ampiriktir. Klomifen yada letrozol ile IUI tedavisi, düşük maliyet ve düşük yan etki riski nedeniyle başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Hasta IUI ile klomifen veya letrozol sonrasında gebe kalamıyorsa, IUI ile gonadotropin enjeksiyonları veya yardımcı üreme teknolojileri kullanılabilir.

2.2 HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

Papillomavirüsler küçük, zarfsız, epitelyotropik, çift sarmallı Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) virüsleridir. Yüksek omurgalılarda türe özgü olarak mukozal epiteli ya da kutanöz epiteli enfekte eder ve hücresel proliferasyonu indükler. HPV 200'den fazla türü tanımlanmış olup bunların yaklaşık yarısı genital sistemi enfekte etmektedir. Tüm papillomavirüslerde çift sarmallı dairesel bir DNA genomu, yaklaşık sekiz açık okuma çerçevesini (Open-Reading Frames: ORF'ler) kodlar. Benzer

şekilde, tüm papillomavirüsler zarfsız bir ikosahedral kapside sahiptir. HPV dünya çapında en sık cinsel yolla bulaşan enfeksiyon hastalığıdır.

2.2.1 Virüslerin Yapısı

Papillomavirüsler küçük, zarfsız, ikosahedral DNA virüsleridir ve çapı 52-55 nm'dir. Virüs, hücresel histonlara bağlanan ve 72 pentamerik kapsomerden oluşan bir protein kapsid ve yaklaşık 8000 baz çiftinden oluşan tek bir çift sarmallı DNA molekülünden oluşur. Kapsid, her ikisi de viral olarak kodlanan iki yapısal protein içerir. Bunlar L1 ve L2 olarak adlandırılır. L2 55 kDa boyutundadır ve toplam viral proteinin %80'ini oluşturur.

Tüm HPV tiplerinin genomları, tamamı tek bir DNA zincirinden kopyalanan yaklaşık sekiz ORF içerir. ORF üç fonksiyonel bölüme ayrılabilir: viral replikasyon için gerekli proteinleri (E1-E7) kodlayan erken (early: E) bölge; viryon birleşimi için gerekli olan yapısal proteinleri (L1-L2) kodlayan geç (late: L) bölge; ve viral DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu için gerekli olan elemanları içeren uzun kontrol bölgesi (long control region) olarak adlandırılan, büyük ölçüde kodlamayan bir kısım (40).

HPV'nin E1 ve E2 proteinleri, replikasyonun orijinini tanıyan faktörler olarak görev yapar. E2 proteini aynı zamanda viral gen transkripsiyonunun ana düzenleyicisidir. İsminin aksine E4'ün, virüsün yaşam döngüsünün geç evrelerinde yer aldığı ve E5'in hem erken hem de geç evrelerde işlev görebileceği düşünülüyor. E6 ve E7 proteinleri, sırasıyla p105Rb ve p53 olmak üzere hücre döngüsünün bir dizi negatif düzenleyicisini hedef alır. Viral yaşam döngüsü sırasında E6 ve E7, viral epizomların stabilizasyonunu kolaylaştırır ve farklılaşan hücreleri S fazına yeniden girmeleri için uyarır. L1 ve L2 proteinleri, yeni viryonların üretimi sırasında viral genomun etrafında ikosahedral kapsidler oluşturan kapsomerlerde bir araya gelir (40).

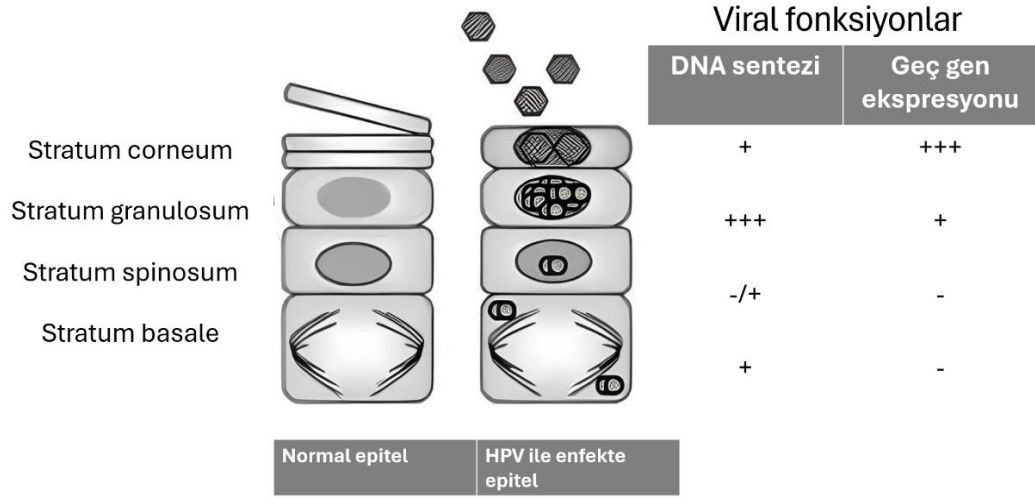
2.2.2 HPV Enfeksiyonunda Virüsün Yaşam Döngüsü

HPV'nin en sık bulaş yolu cinsel yolla bulaştır. Fakat bunun dışında kontamine yüzeylerden, cilt lezyonlarından ve doğum kanalından olmak üzere direkt veya indirekt olarak bulaş görülebilmektedir.

Papillomavirüsler oldukça epitelyotropiktir; spesifik olarak derinin çok katlı epiteli, anogenital sistem ve ağız boşluğunda enfeksiyonlar oluştururlar. Viral yaşam döngüsü, enfekte olmuş epitel hücresinin farklılaşmasıyla bağlantılıdır. Yaşam döngüsünün, muhtemelen yaralanma bölgesinde açığa çıkan bazal epitel hücrelerinin enfeksiyonu ile başlatıldığı düşünülmektedir. Bazal membran üzerindeki varsayılan HPV reseptörleri alfa-integrinler, lamininler ve anneksin A2'dir. Reseptörlere bağlanan HPV, hücrelere endositoz yoluyla girer. Daha sonra HPV, genomunun epizomal kopyalarının konakçı kromatinine bağlanması ve konakçı DNA ile birlikte replike edilmesiyle enfekte hücrede onu öldürmeden varlığını sürdürür. Yeni bir araya getirilmiş viral parçacıklar, pul pul dökülen hücrelerle birlikte salınır. Virüs bazal epitel hücrelerini enfekte ettiği anda bulaşıcıdır.

Bazal hücreler çok katlı epitelin çoğalan hücresel bileşenini oluşturur. Normalde, bazal hücreler bölündüğünde, bazal membranla temasını kaybeden ve suprabazal bölgeye göç eden yeni hücre, hücre döngüsünden çekilir ve terminal farklılaşma yoluna girer. Ancak, HPV pozitif keratinositlerinde ve servikal epitel hücrelerinde, suprabazal hücreler hücre döngüsünden çekilmez, DNA ve hücre proliferasyonu moleküllerinin sentezine devam eder (Şekil 1). Bölünen epitel hücrelerinde HPV'lerin replikasyonu, hücre döngüsünün bozulmasına, hücre çoğalmasına, sonunda ölümsüzleşmeye neden olur ve enfekte hücrenin malign transformasyonuna sonrasında kanser gelişimine neden olabilir.

Kronik HPV enfeksiyonunun doğrudan patojenik etkileri şunlardır: poliploidi şeklinde genomik instabilitenin indüksiyonu, kromozomal heterozigotluk kaybı, mikrosatellit instabilitesi, HPV DNA'nın tam uzunlukta veya fragmanlar halinde enfekte hücrenin genomuna entegrasyonu ve buna neden olan mutasyonların kazanılması veya malign transformasyona yatkınlık oluşturmaları.



Şekil 1: HPV Enfeksiyonunun Neden Olduğu Anormal Epitel Farklılaşmasının Şematik Gösterimi.

2.2.3 HPV Enfeksiyonunda İmmün Yanıt

İnsan papilloma virüsü konak immün cevabından kaçtığı için, virüse verilen immün yanıt, tipik olarak diğer virüslere göre daha geçtir. Buna rağmen çoğu papillomavirüs enfeksiyonu 12 ay içinde iyileşir. HPV'ye karşı oluşturulan bağışıklıkta hücresel bağışıklığın etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin tedavisiz gerileyen siğiller, T lenfosit aktivasyonu ile ilişkilidir. HIV enfeksiyonu gibi hücresel immün yetmezlikler, geniş HPV lezyonlarının oluşmasına neden olabilir. HPV ile ilişkili aktif veya düzelen hastalığı olan bireylerin lezyonlarında ve kanında HPV'ye özgü bağışıklık tepkileri gözlemlendi (41). Major kapsid proteini olan L1'e karşı antikor yanıtı enfeksiyondan 6 ay sonra tespit edilebilir ve HPV enfeksiyonu iyileşmiş kişilerde 5 yıl sonrasında bile ölçülebilir. Bu nedenle L1 antikorunun varlığı, geçmiş veya mevcut enfeksiyonu gösterebilir (42). Doğal olarak oluşmuş L1'e özgü antikor yanıtının yeni enfeksiyona karşı koruyup korumadığı net değildir.

2.2.4 HPV Aşıları

İnsan papilloma virüs aşıları, virüsün L1 kapsid proteinine benzer moleküller içerir. Bunlar HPV'ye karşı güçlü nötralize edici antikor yanıtını uyandırır. Bu

antikorların, çok katlı epitelin bazal hücre tabakasına ulaşmadan önce HPV'yi bloke ettiği düşünülmektedir (43).

Günümüzde üç adet HPV aşısı mevcuttur. Bunlar; HPV 6,11,16 ve 18' e benzer viral parçacıklar içeren dörtlü (Merck, Whitehouse Station,NJ USA-GARDASIL®) HPV aşısı, HPV 16 ve 18 virüs benzeri parçacıklar içeren ikili (GlaxoSmithKline,Rixensart, Belçika-CERVARIX®) HPV aşısı ve HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58 virüslerine benzer parçacıklar içeren dokuzlu (CERVARIX-9®) HPV aşısıdır.

2.2.5 HPV Enfeksiyonunun Tanısında Kullanılan Moleküler

Testler

HPV tanısında kullanılan testler üç başlık altında incelenir. Bunlar: nükleik asit hibridizasyon çalışmaları (Southern blot, In situ hibridizasyon), sinyal amplifikasyon çalışmaları (Hibrid Capture® 2) ve Nükleik Asit amplifikasyon çalışmalarıdır (Microarray, Real Time-PCR). Fakat rutinde için iki ana yöntem kullanılmaktadır. Bunlar polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR) ve hibrid yakalama (Hybrid Capture-HC) teknikleridir.

PCR, nükleik asitlerin in-vitro koşullarda enzimatik olarak çoğaltılması için geliştirilmiş bir tüp sistemidir. Hedef DNA'nın seçici olarak amplifikasyonunu sağlar. PCR işleminin sonunda hedef DNA logaritmik olarak amplifiye edilir ve 30 döngüden sonra 1 milyonun üzerinde kopya üretilir.

2.2.6 HPV ve İnfertilite

İnsan papilloma virüsünün erkek genital sistemine ana giriş yolu penis mukozasıdır. Erkek genital sistemine de HPV virionları penisin sünnet derisi, skrotum, glans penis, üretra, duktus deferens, epididim ve testis dahil olmak üzere perianal bölgeye ayrıca dış genital bölgeye lokalize olur. HPV sıklıkla meni/seminal sıvıda tespit edilir. İnfertiliteye ilişkin yapılan 31 vaka kontrol çalışmasının meta-analizi, semende virüs lokalizasyonu durumunda HPV'nin doğurganlık üzerindeki olumsuz etkisini gösterdi. Genel popülasyonda ve doğurganlık kliniğine başvuran kişilerin spermalarında HPV DNA'sı %11,4 ve %20,4; olup, semende HPV DNA pozitif olan erkeklerde infertilite riskinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir (44). Sperm hücresinden oosite HPV transferi gösterildi, bunu iyi

tanımlanmış bir mekanizması, HPV kapsid proteini L1 ile sindekan-1 arasındaki etkileşimi içermektedir. Hem HPV E6/E7 genleri ile transfekte edilmiş sperm hem de HPV L1 kapsid proteinine maruz kalan sperm, oosite nüfuz etme ve virüs/viral genleri oositlere aktarma kapasitesine sahiptir (11).

Yayınlanmış veriler HPV enfeksiyonunun kadınlarda infertiliteye büyük oranda dahil olduğunu göstermektedir (19,20). 106 denekten oluşan bir çalışma, HPV negatif kadınlara (89'un 51'i, %57,0, $P < 0,02$) kıyasla HPV pozitif kadınların gebelik oranının daha düşük olduğunu (17'den 4'ü, %23,5) gösterdi (19). Gomez LM ve arkadaşları ekstravillöz trofoblasttaki HPV enfeksiyonunun, plasentanın uterus duvarına invazyonunu etkileyebilecek hücre ölümüne neden olduğunu gösterdi (45). Son zamanlarda, in situ hibridizasyon, endometriyumu çevreleyen plasental villus mezenkim hücrelerinde, ancak ağırlıklı olarak trofoblast hücrelerinde HPV DNA'yı tanımladı (46). İmplantasyon süreci sırasında istilacı ekstravillöz trofoblastlar anne rahmine göç eder ve damarlarını invaze eder; bu invazyondaki başarısızlıklar tekrarlayan düşükler de dahil olmak üzere gebelik komplikasyonlarıyla sonuçlanır (47).

Hofbauer hücrelerinde de HPV DNA tespit edildi (46). Hofbauer hücreleri, ilk trimesterde vaskülogenez ve anjiyogenez de dahil olmak üzere plasenta gelişiminde önemli bir rol oynar. Hofbauer hücrelerinin HPV ile enfekte olması, plasental villöz büyüme ve doku yeniden yapılanmasını etkileyen kronik inflamasyonla sonuçlanabilir.

HPV enfeksiyonunun neden olduğu oksidatif stres, çeşitli viral proteinlerin, özellikle de HR HPV tiplerine ait olanların aktivitesinden kaynaklanmaktadır. HPV enfeksiyonundaki oksidatif stres, DNA'nın (ve ayrıca proteinlerin ve lipidlerin) oksidasyonuna yol açarak; bazal tabakanın epitel hücrelerine, HPV ile enfekte sperm hücrelerine, oositlere ve embriyolara zarar verir. HPV16 DNA'sı (sadece HPV18, 31 veya 33 değil) ile transfekte edilmiş blastosistlerde genomik DNA'da önemli parçalanma görülmektedir (48).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER ve ZAMANI

Retrospektif olan araştırma İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tek merkezli olarak gerçekleştirildi.

3.2. ARAŞTIRMA AMAÇLARI

3.2.1. Primer Amaç

İnfertilite tanısı alan kadın hastaların rutin HPV-DNA taramasında, HPV pozitif olanların, HPV negatif olanlara göre iki yıllık fertilite oranlarının retrospektif olarak değerlendirilerek HPV enfeksiyonun kadın fertilitesi üzerinde etkili olup olmadığının araştırılmasıdır.

3.2.2. Sekonder Amaçlar

İnfertilite tanılı hastalarda pap-smear ve vajinal kültür sonucunun tedavi başarısına etkisinin incelenmesidir.

3.3. EVREN VE ÖRNEKLEM

Araştırma evrenini Ocak 2018 ve Haziran 2022 tarihleri arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurmuş infertilite polikliniği takibine alınmış vakalar oluşturmaktadır. Örneklem hesabına gidilmemiş olup tüm vakalara ulaşılmaya çalışıldı.

3.4. ARAŞTIRMA KRİTERLERİ

3.4.1. Dahil Edilme Kriterleri

01.01.2018-01.06.2022 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran infertilite tanısı almış ve rutin HPV-DNA taranmış kadın hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.4.2. Dahil Edilmeme Kriterleri

Erkek faktörü tespit edilen kadınlar, bilateral tubal tıkanıklığı olan kadınlar ve Anti Müllarian Hormon değeri 1.1'in altında olan kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

3.5. ARAŞTIRMA İŞLEYİŞİ

Etik kurul onayı sonrasında araştırmanın düzenlendiği kliniğin infertilite polikliniği fiziki hasta dosyaları ve kliniğin elektronik bilgi yönetim sistemindeki hasta dosyaları; HPV PCR, pap-smear sonucu, vajinal kültür sonucu, hastaya verilen ovulasyon indüksiyonu tedavisi döngüleri, hastaya uygulanan intrauterin inseminasyon döngüleri ve hastaların gebelik sonuçları açısından tarandı. Ulaşılan kayıtlar araştırma kriterleri açısından değerlendirildi ve uygun olan vakalar çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen kadınların sosyodemografik, obstetrik-jinekolojik ve genel tıbbi özellikleri kaydedildi. HPV sonucuna, pap-smear sonucuna ve vajinal kültür sonucuna göre hastalar gruplara ayrıldı ve gebelik sonuçlarına göre kıyaslandı. HPV tanısı için ‘Aptima-Panther System’ kullanılarak HPV tip 18, 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68 araştırıldı. Ultrasonda gestasyonel sac görülen hastalar gebe kabul edildi, ‘beta human chorionic gonadotropin’ testi pozitif olup gestasyonel sac izlenmeyen hastalar gebe kabul edilmedi. IVF ile elde edilmiş gebelikler dahil edilmedi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test ve Fisher’s Exact test kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.7. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Araştırmanın planlanması, uygulanması, verilerin değerlendirilmesi ve yazılması sürecinde herhangi bir kurum, kuruluş, kişi veya kişiler ile herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır. Bu araştırma için herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan finansal destek alınmadı.

3.8 ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21/12/2023 tarihinde ve B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/547 barkod numarası ile alınan onay ile yapıldı (EK 1)



3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 755 hastanın 27'si (%3,5) HPV pozitif, 728'i (%96,5) HPV negatif idi. HPV pozitif hastalardan 6 kişide HPV 16, 18 kişide HPV HR, 2 kişide HPV 16/HR, 1 kişide de HPV 16/18/HR tespit edildi.

Tablo 4: HPV Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		HPV Sonuç		
		Negatif	Pozitif	p
Yaş	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> (Min-Maks)	29 ± 5,5 29 (18-47)	30,8 ± 3,9 32 (23-39)	0,096*
Klomifen Sitrat Verilen Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> (Min-Maks)	1,8 ± 1,2 2 (0-6)	1,5 ± 1,1 1 (0-4)	0,198**
Gonadotropin Verilen Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> (Min-Maks)	0,7 ± 0,8 0 (0-3)	0,9 ± 0,9 1 (0-3)	0,325**
Toplam Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> (Min-Maks)	2,5 ± 1,3 2 (1-8)	2,3 ± 1,3 2 (0-5)	0,704**
IUI Yapılan Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan</i> (Min-Maks)	1,1 ± 1,0 1 (0-8)	1,1 ± 1,0 1 (0-5)	0,862**
		n (%)	n (%)	
Gravida Grup	Nulligravida	449 (61,7)	15 (55,6)	0,521***
	Multigravida	279 (38,3)	12 (44,4)	
IUI Yapılma Durumu	Yapıldı	563 (77,3)	19 (70,4)	0,398***
	Yapılmadı	165 (22,7)	8 (29,6)	
Gebelik Durumu	Var	297 (40,8)	6 (22,2)	0,053***
	Yok	431 (59,2)	21 (77,8)	
Siklus Sayısına Göre Gebelik Durumu	Var	297(16,5)	6(9,5)	0,137***
	Yok	1496(83,5)	57(90,5)	

*Independent t test; **Man Whitney U test; ***Chi-Square test

Olguların yaş değişkeni incelendiğinde, yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.096). HPV Pozitif olan grubun yaşı (ort:31,6), HPV negatif olan grubun yaşından (ort:29) daha yüksek olarak saptandı (Tablo 4).

Olguların Klomifen Sitrat verilen siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.198). HPV pozitif

gruba 40 siklus (Ort: 1,5) verilirken HPV negatif gruba 1295 siklus (Ort: 1,8) verildi (Tablo 4).

Olguların Gonadotropin verilen siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.325$). HPV pozitif gruba 23 siklus (Ort: 0,9) verilirken HPV negatif gruba 498 siklus (Ort: 0,7) verildi (Tablo 4).

Olguların toplam siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.704$). HPV pozitif gruba 63 siklus (Ort: 2,3) verilirken HPV negatif gruba 1793 siklus (Ort: 2,5) verildi (Tablo 4).

Olguların IUI yapılan siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.862$). HPV pozitif gruba 19 hastaya 31 siklus (Ort: 1,1) verilirken HPV negatif gruba 563 hastaya 799 siklus (Ort: 1,1) verildi (Tablo 4).

Olguların gravida grup dağılımı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.521$). HPV Pozitif olan grupta nulligravid hasta oranı (27 hastadan 15'i %55), HPV negatif olan gruptan (728 hastadan 449'u %61) daha düşük olarak saptandı (Tablo 4).

Olguların IUI yapılma durumu incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.398$). HPV Pozitif olan grupta IUI yapılan hasta oranı (27 hastadan 19'u %70), HPV negatif olan gruptan (728 hastadan 563'ü %77) daha düşük olarak saptandı (Tablo 4).

Olguların gebelik durumu incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.053$). HPV Pozitif olan grupta gebelik elde edilen hasta oranı (27 hastadan 6'sı %22), HPV negatif olan gruptan (728 hastadan 297'si %40) daha düşük olarak saptandı (Tablo 4).

Olguların ovülasyon indüksiyonu siklus sayılarına göre gebelik durumu incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.137$) (Tablo 4). HPV pozitif olguların gebelik oranı (1793 siklusta 297, %16,5) HPV negatif olguların gebelik oranından (63 siklusta 6, %9,5) daha düşüktür.

Tablo 5: HPV'ye Göre Olguların Ortalama Siklus Sayıları

			Hpv (-) Gebe Değil	Hpv (-) Gebe	Hpv (+) Gebe Değil	Hpv (+) Gebe	p
Toplam	Tedavi	<i>Ort±Ss</i>	2,5 ± 1,4	2,3 ± 1,2	2,5 ± 1,4	1,8 ± 0,8	0,228*
Siklusu		<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (1-8)	2 (1-8)	2 (0-5)	2 (1-3)	

*Kruskall Wallis Test

Olguların ortalama siklus sayısı açısından gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 5).

Tablo 6: IUI'a ve HPV'ye Göre Grupların Değerlendirilmesi

				Gebelik Durumu				
				Yok		Var		
				n	%	n	%	p
IUI	Yapılmadı	Hpv	Negatif	80	48,5	85	51,5	0,031*
Yapılma		Sonuç	Pozitif	7	87,5	1	12,5	
Durumu	Yapıldı	Hpv	Negatif	351	62,3	212	37,7	0,315*
		Sonuç	Pozitif	14	73,7	5	26,3	

*Chi-Square test

Olguların IUI yapılma durumu incelendiğinde, IUI yapılmayan HPV negatif ve pozitif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0.031$). HPV pozitif olgularda gebelik oranı (8 hastadan 1'i, %12,5), HPV negatif olguların gebelik oranından (165 hastadan 85'i, %51,5) daha düşüktür (Tablo 6).

IUI yapılan HPV negatif (563 hastadan 212'si, %37,7) ve HPV pozitif (19 hastadan 5'i, %26,3) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.315$) (Tablo 6).

Tablo 7: Smear Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Smear Sonuç		
		Negatif	Pozitif	p
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	29 ± 5,5	31,6 ± 3,8	0,001*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	29 (18-47)	32 (24-39)	
Klomifen Sitrat Verilen Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	1,8 ± 1,2	1,5 ± 0,9	0,302**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-6)	1 (0-3)	
Gonado Tropin Verilen Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,9	0,255**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-3)	0 (0-3)	
Toplam Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	2,5 ± 1,3	2,1 ± 1,2	0,164**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (1-8)	2 (0-5)	
Iui Yapılan Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	1,1 ± 1,0	1,0 ± 1,0	0,161**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-8)	1 (0-5)	
		n (%)	n (%)	
Gravida Grup	Nullgravida	447 (61,2)	17 (68)	0,494***
	Multigravida	283 (38,8)	8 (32)	
IUI Yapılma Durumu	Yapıldı	568 (77,8)	14 (56)	0,011***
	Yapılmadı	162 (22,2)	11 (44)	
Gebelik Durumu	Var	296 (40,5)	7 (28)	0,208***
	Yok	434 (59,5)	18 (72)	

*Independent t test; **Man Whitney U test; ***Chi-Square test

Servikal sitolojide 755 hastada 25 tanesinde anormal sitoloji saptanmıştır. 25 anormal sitolojiden 19 tanesinde önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US)(%76), 2 tanesinde yüksek riskli lezyonların dışlanamadığı atipik hücreler (ASC-H)(%8), 4 tanesinde düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)(%16) tespit edildi.

Olguların yaş değişkeni incelendiğinde, yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0.001). Olguların Klomifen Sitrat verilen siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.302). Olguların Gonadotropin verilen siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.255). Olguların toplam siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.164). Olguların IUI yapılan siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.161). Olguların gravida grup dağılımı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.494). Olguların IUI yapılma durumu incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0.011). Smear pozitif olgularda negatife göre daha az IUI yapılma durumu gerçekleşmiştir. Olguların gebelik durumu incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.208) (Tablo 7).

Tablo 8: Smear Sonucuna Göre Olguların Ortalama Siklus Sayıları

		Smear (-) Gebe Değil	Smear (-) Gebe	Smear (+) Gebe Değil	Smear (+) Gebe	p
Toplam	<i>Ort±Ss</i>	2,6 ± 1,4	2,3 ± 1,2	2,2 ± 1,3	1,9 ± 0,7	0,129*
Tedavi						
Siklusu	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (1-8)	2 (1-8)	2 (0-5)	2 (1-3)	

*Kruskall Wallis Test

Olguların toplam siklus sayısı açısından gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 9: Vajinal Kültür Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Vajinal Kültür Sonuç		
		Negatif	Pozitif	p
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	29,1 ± 5,5	28,6 ± 5,2	0,435*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	29 (18-47)	28 (18-43)	
Klomifen Sitrat Verilen Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	1,7 ± 1,2	2,2 ± 1,2	0,000**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-6)	2 (0-6)	
Gonado Tropin Verilen Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,9	0,351**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-3)	0 (0-3)	
Toplam Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	2,4 ± 1,3	2,8 ± 1,5	0,017**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-8)	3 (1-8)	
Iui Yapılan Siklus Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	1,1 ± 1,0	1,0 ± 1,0	0,322**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-8)	1 (0-8)	
		n (%)	n (%)	
Gravida Grup	Nullgravida	416 (62,2)	48 (55,8)	0,253***
	Multigravida	253 (37,8)	38 (44,2)	
IUI Yapılma Durumu	Yapıldı	511 (76,4)	71 (82,6)	0,200***
	Yapılmadı	158 (23,6)	15 (17,4)	
Gebelik Durumu	Var	268 (40,1)	35 (40,7)	0,910***
	Yok	401 (59,9)	51 (59,3)	

*Independent t test; **Man Whitney U test; ***Chi-Square test

Vajinal kültürde 755 hastadan 86'sında üreme oldu. 86 hastanın 41'inde bakteriyel vajinit, 39'unda kandida vajiniti, 7'sinde atipik vajinit tespit edildi. İnfertilite tedavisine vajinit tedavisinden sonra başlandı. Atipik vajinit gürülen hastaların hiçbirisi HPV pozitif değildi.

Olguların yaş değişkeni incelendiğinde, yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0.435). Olguların Klomifen

Sitrat verilen siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0.000$). Vajinal kültürü sonucu pozitif olan hastaların Klomifen Sitrat verilen siklus sayısı, negatif sonuca sahip hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. Olguların Gonado Tropin verilen siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.351$). Olguların toplam siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0.017$). Vajinal kültürü sonucu pozitif olan hastaların toplam siklus sayısı, negatif sonuca sahip hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. Olguların IUI yapılan siklus sayısı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0.322$). Vajinal kültürü sonucu pozitif olan hastaların IUI yapılan siklus sayısı, negatif sonuca sahip hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. Olguların gravida grup dağılımı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.253$). Olguların IUI yapılma durumu incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.200$). Olguların gebelik durumu incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.910$) (Tablo 9).

Tablo 10: Vajinal Kültür Sonuçlarına Göre Olguların Ortalama Siklus Sayıları

		Vajinal Kültür (-) Gebe Değil	Vajinal Kültür (-) Gebe	Vajinal Kültür (+) Gebe Değil	Vajinal Kültür (+) Gebe	p
Toplam	<i>Ort±Ss</i>	2,5 ± 1,3	2,3 ± 1,1	2,9 ± 1,5	2,7 ± 1,5	0,026*
Tedavi Siklusu	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-8)	2 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-8)	

*Kruskall Wallis Test

Olguların toplam siklus sayısı açısından gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Vajinal Kültür (+) Gebe Değil olan olguların toplam siklus sayısı Vajinal Kültür (-) Gebe Değil olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen 755 hastadan 27 tanesi HPV pozitifdir (%3,5). HPV pozitif hastaların oran olarak düşük olmasının nedenleri olarak, incelenen popülasyonda HPV görülme sıklığının düşük olması ve bazı HPV pozitif hastaların infertilite tedavisinden vaz geçmeleri olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma sonuçlarındaki gebelik oranlarının yüksek olmasının nedeni; erkek faktörü, bilateral tubal tıkanıklık, düşük over rezervi gibi dahil edilmeme kriterlerinden dolayı, ovülasyon indüksiyonu ve IUI ile gebe kalma ihtimali düşük olan hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.

İnsan papilloma virüs pozitif olan grupta gebelik elde edilen hasta oranı (27 hastadan 6'sı %22), HPV negatif olan gruptan (728 hastadan 297'si %40) daha düşük olarak saptandı fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.053$). Grupların yaş ortalamaları ($p=0,096$), ortama klomifen sitrat verilen siklus sayıları ($p=0,198$), ortalama gonadotropin verilen siklus sayıları ($p=0,325$), ortalama ovülasyon indüksiyonu sayıları ($p=0,704$), ortalama IUI yapılan siklus sayıları ($p=0,862$), IUI yapılan hasta oranları ($p=0,398$), nulligravid hasta oranları ($p=0,521$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar yoktu.

Olguların ovülasyon indüksiyonu siklus sayılarına göre gebelik durumu incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.137$).

Hastalar IUI yapılma durumuna göre ayrı gruplarda da değerlendirildi. IUI yapılan hastalarda HPV pozitif ve HPV negatif olanların gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,315$). IUI yapılmayan hastalarda ise HPV pozitif olanların gebelik oranı, HPV negatif olanların gebelik oranlarına kıyasla istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0.031$).

Bu sonuçlar geçmiş literatürle kısmen uyumlu olsa da iki yıllık süreçte HPV'nin kadın infertilitesi üzerine bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Hastaların smear sonucuna göre gebelik oranları karşılaştırıldığında anormal sitoloji bulgusu olan ve normal sitolojisi olan hastalar arasında anlamlı fark

bulunmadı($p=0,208$). Fakat normal sitolojisi olan grupta IUI yapılan hastaların oranı daha yüksekti (%77'ye karşı %56, $p=0,011$). Hastaların vajinal kültür sonucuna göre gebelik oranları karşılaştırıldığında kültürde üreme olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,910$). Fakat kültürde üreme olan hastalara ortalamada daha fazla ovülasyon indüksiyonu siklusu ($p=0,17$) ve IUI siklusu ($p=0,22$) uygulandığı görüldü. Homojen hasta grupları elde edilemediği için smear ve vajinal kültür sonuçlarının infertilite üzerindeki etkisi üzerine yorum yapmak doğru olmayacaktır.

Literatürdeki çalışmalarda çalışmamızın aksine HPV'nin fertilite ile ilgili olduğunu göstermektedir. Çalışmalar HPV enfeksiyonun; sperm hücrelerini, trofoblastları, zigotu ve plasentayı etkileyerek, infertiliteye ve spontan abortusa neden olabileceğini göstermektedir.

Lee ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları prospektif kohort çalışmasında 153 gebenin 37'sinde HPV tespit ettiler. Doğumda, HPV tespit edilen 8 yenidoğanın 7'si HPV pozitif anneden doğduğu görüldü, HPV tespit edilen 5 plasentanın tamamı ise HPV pozitif annelere aitti. Bu sonuçlar HPV'nin serviksten, fetüs ve plasentaya vertikal geçişi lehine yorumlanmıştır (49).

Lyu ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları meta analizde toplamda 5194 erkeğin dahil olduğu 31 çalışma incelendi. Semende HPV pozitifliği olan erkeklerde kısırlılık riskinin anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($OR = 2,93$, %95 CI = 2,03-4,24) (44).

Hermonat ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları çalışmada, fetal materyallerde HPV'yi incelediler ve isteğe bağlı kürtajlardan elde edilen materyali bir kontrol grubu olarak dahil ettiler. Çalışmada HPV'nin, kontrol grubuna göre spontan abortus grubunun gebelik ürünlerinde yüksek oranda bulunduğu görüldü. Bu sonuçlarla, HPV'nin en azından bazı spontan abortuslarda etiyolojik ajan olabileceği sonucuna varıldı (14). 1998 yılında arşivdeki parafine gömülü doku örneklerini değerlendiren ekip, sinsityotrofoblastların HPV'nin baskın hücresel hedefi olduğu belirledi (50).

Gomez ve arkadaşları 2008 yılında HPV'nin plasenta enfeksiyonu ile spontan erken doğumla arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir vaka kontrol çalışması yaptı. Spontan preterm doğum vakalarından, 37 haftada altı doğumla sonuçlanan ciddi preeklampsi vakalarından ve 37. haftada doğum yapan kontrol hastalarından alınan plasentaların ekstravillöz trofoblast bölgesinde HPV DNA'sı araştırıldı. HPV, spontan preterm doğumlardan elde edilen plasentalarda, kontrollerden elde edilen plasentalara göre daha sık tespit edildi ($P = 0.03$). Ayrıca HPV-16 genomunu içeren bir plazmit (pAT-HPV-16) ile transfeke edilmiş ekstravillöz trofoblast hücreleri kullanılarak apoptoz ve istila analizleri gerçekleştirildi. Transfeke edilmiş hücrelerde apoptoz oranları, transfeke edilmemiş hücrelere veya boş bir plazmid ile transfeke edilmiş hücrelere göre 3 ila 6 kat daha fazlaydı (45). Ekstravillöz trofoblastlarda HPV enfeksiyonu hücre ölümüne neden olur ve plasantanın uterus duvarına invazyonunu azaltabilir. Bu nedenle, HPV enfeksiyonu plasental fonksiyon bozukluğuna neden olabilir ve spontan erken doğum da dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir.

Ambühl ve arkadaşları 2017 yılında gerçekleştirdikleri prospektif vaka kontrol çalışmasında dört grubun plasentasında HPV araştırdı: miadında doğum ($n = 103$), spontan erken doğum ($n = 69$), isteğe bağlı kürtaj ($n = 54$) ve spontan abortus ($n = 44$). Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca HPV'nin hücresel hedefi, in situ hibridizasyon kullanılarak belirlendi. HPV'ye ait DNA, trofoblast hücrelerinde, Hofbauer hücreleri de dahil olmak üzere plasental villus mezenşimi hücrelerinde ve endometriyumunun bazı kısımlarında tanımlandı (46).

Ferraez ve arkadaşları 2013 yılında, Meksika'da, 281 kadın hasta ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında servikal HPV enfeksiyonu ile spontan abortuslar arasında bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşılar (51).

Henneberg ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada 2, 4 ve 8 hücreli fare embriyolarını HPV tip 16, tip 18 veya DQA1'den (kontrol) DNA fragmanlarına maruz bırakıldı ve embriyolar 12 saat süreyle inkübe edildi. HPV 16 ve 18, iki hücreli embriyo gelişimini inhibe etti. Fakat, HPV DNA'nın maruz kalan 4 ve 8 hücreli embriyolar HPV inhibisyonundan daha az etkilendi (12). HPV'nin, embriyonun gelişimini aşamaya özgü olarak durdurabileceği gösterildi.

Calinisan ve arkadaşları 2002 yılında dişi fareler üzerinde HPV DNA'sının blastokist evresindeki embriyonik hücrelerde DNA bütünlüğüne etkisini araştırdı. HPV tip 16'nin embriyonik hücrelerde apoptozu başlattığı görüldü (48). HPV ile enfekte embriyonik hücrelerin ölümü, infertiliteye ve spontan abortuslara neden olabilir.

Menge ve arkadaşları 1982 yılında 689 çiftin serum örneklerini inceledi ve erkeklerde %21,6 kadınlarla %31,1 oranlarında antisperm antikorları tespit etti (52). Gerola ve arkadaşları 2013 yılında HPV ve antisperm antikorları arasındaki ilişkiyi araştırdı. HPV semen enfeksiyonu olan infertil erkeklerde yüksek oranda antisperm antikorları görüldü (6). Antisperm antikorları, HPV ile ilişkili infertilitenin bir mekanizması olarak gösterildi.

Spandorfer ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları prospektif çalışmada IVF tedavisi gören 106 hastanın 17'sinde (%16,0) HPV tespit edildi. HPV pozitif kadınlarda, HPV negatif kadınlara (89'da 51, %57,0; $P < .02$) kıyasla gebelik oranında azalma görüldü (17'de 4, %23,5) (19). Bu çalışmalara göre HPV'nin yardımcı üreme tekniklerinin sonucu olumsuz şekilde değiştirdiği gösterildi.

Depuydt ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada IUI tedavisi gören 351 hastanın 35'inde HPV tespit edildi. HPV pozitif kadınların IUI'den sonra hamile kalma olasılığı altı kat daha az bulundu (%1,87'ye karşılık %11,36; $p = 0,0041$) (20). Fakat bizim çalışmamızda IUI yapılan hastalarda, HPV negatif ve HPV pozitif gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Araştırmanın eksik ve zayıf noktaları olarak; HPV pozitif katılımcı sayısının az olması, tek merkezli çalışma olması, retrospektif çalışma olması, gruplar arasında tedavi verilen siklus sayılarının eşit olmaması, bazı hastalara siklus sonunda IUI yapılırken bazı hastalara gün aşırı koit önerilmiş olması, ovülasyon indüksiyonu için verilen tedavinin değişkenlik göstermesi söylenebilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda, HPV pozitif infertil popülasyon ile HPV negatif infertil popülasyonun ovulasyon indüksiyonu ve IUI tedavisi sonrası, iki yıl içindeki gebelik sonuçları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Hastalar IUI yapılma durumuna göre ayrı gruplarda da değerlendirildi. IUI yapılan hastalarda gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunamadı. IUI yapılmayan hastalarda ise HPV pozitif olanların gebelik oranı, daha düşüktü. Servikal sitoloji ve vajinal kültür ile gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunamadı.



7.KAYNAKÇA

1. Pagliusi SR, Garland SM. International standard reagents for HPV detection. *Dis Markers*. 2007;23(4):283-96.
2. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 16 Aralık 2004;23(5):569-78.
3. Gizzo S, Ferrari B, Noventa M, Ferrari E, Patrelli TS, Gangemi M, vd. Male and Couple Fertility Impairment due to HPV-DNA Sperm Infection: Update on Molecular Mechanism and Clinical Impact—Systematic Review. *BioMed Res Int*. 25 Mart 2014;2014:e230263.
4. Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Mex)*. 27 Temmuz 2018;54(4):50.
5. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol*. Mayıs 2008;109(2 Suppl):S15-21.
6. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Barzon L, Foresta C. Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil Steril*. Ocak 2013;99(1):125-131.e2.
7. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, vd. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertil Steril*. Şubat 2010;93(3):802-6.
8. Pérez-Andino J, Buck CB, Ribbeck K. Adsorption of Human Papillomavirus 16 to Live Human Sperm. *PLoS ONE*. 09 Haziran 2009;4(6):e5847.
9. Kaspersen MD, Larsen PB, Ingerslev HJ, Fedder J, Petersen GB, Bonde J, vd. Identification of Multiple HPV Types on Spermatozoa from Human Sperm Donors. *PLoS ONE*. 29 Mart 2011;6(3):e18095.
10. Rintala M a. M, Grénman SE, Pöllänen PP, Suominen JJO, Syrjänen SM. Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen. *Int J STD AIDS*. Kasım 2004;15(11):740-3.
11. Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, vd. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PloS One*. 07 Mart 2011;6(3):e15036.
12. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J Assist Reprod Genet*. Haziran 2006;23(6):255-9.

13. Depuydt CE, Criel AM, Benoy IH, Arbyn M, Vereecken AJ, Bogers JJ. Changes in type-specific human papillomavirus load predict progression to cervical cancer. *J Cell Mol Med*. Aralık 2012;16(12):3096-104.
14. Hermonat PL, Han L, Wendel PJ, Quirk JG, Stern S, Lowery CL, vd. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Genes*. 1997;14(1):13-7.
15. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, vd. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril*. Nisan 2011;95(5):1845-8.
16. Skoczyński M, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Aralık 2011;90(12):1402-5.
17. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM, Shields KE, Korn S, vd. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*. Aralık 2009;114(6):1170-8.
18. Matovina M, Husnjak K, Milutin N, Ciglar S, Grce M. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. *Fertil Steril*. Mart 2004;81(3):662-9.
19. Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing in vitro fertilization and association with outcome. *Fertil Steril*. Eylül 2006;86(3):765-7.
20. Depuydt CE, Verstraete L, Berth M, Beert J, Bogers JP, Salembier G, vd. Human Papillomavirus Positivity in Women Undergoing Intrauterine Insemination Has a Negative Effect on Pregnancy Rates. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(1):41-6.
21. Garolla A, Engl B, Pizzol D, Ghezzi M, Bertoldo A, Bottacin A, vd. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril*. Ocak 2016;105(1):65-72.e1.
22. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, vd. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. Eylül 2017;108(3):393-406.
23. Slama R, Hansen OKH, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis Allemand L, vd. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod Oxf Engl*. Mayıs 2012;27(5):1489-98.
24. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod Oxf Engl*. Eylül 2003;18(9):1959-66.

25. Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021 [Internet]. [a.yer 14 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978920068315>
26. Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging*. 02 Aralık 2019;11(23):10952-91.
27. Snow M, Vranich TM, Perin J, Trent M. Estimates of infertility in the United States: 1995-2019. *Fertil Steril*. Eylül 2022;118(3):560-7.
28. Willis MD, Orta OR, Ncube C, Wesselink AK, Doan LN, Kirwa K, vd. Association Between Neighborhood Disadvantage and Fertility Among Pregnancy Planners in the US. *JAMA Netw Open*. 01 Haziran 2022;5(6):e2218738.
29. Conception WSG on RA in MA, Organization WH. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990] [Internet]. World Health Organization; 1992 [a.yer 15 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://iris.who.int/handle/10665/38679>
30. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, vd. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J Clin Res Ed*. 14 Aralık 1985;291(6510):1693-7.
31. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, vd. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod Oxf Engl*. Aralık 2009;24(12):3096-107.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. Mart 2014;101(3):633-4.
33. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. Mart 2003;79(3):577-84.
34. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod Oxf Engl*. Ağustos 2004;19(8):1689-92.
35. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. Ağustos 2012;98(2):302-7.
36. Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med*. 17 Kasım 1983;309(20):1201-6.

37. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* Eylül 1990;4(3):419-39.
38. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, vd. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 10 Temmuz 2014;371(2):119-29.
39. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61(2):157-62.
40. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene.* 11 Ağustos 2003;22(33):5201-7.
41. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet.* 2013;382(9895):889-99.
42. Einstein MH, Studentsov YY, Ho GYF, Fazzari M, Marks M, Kadish AS, vd. Combined human papillomavirus DNA and human papillomavirus-like particle serologic assay to identify women at risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 01 Ocak 2007;120(1):55-9.
43. Zhao Q, Modis Y, High K, Towne V, Meng Y, Wang Y, vd. Disassembly and reassembly of human papillomavirus virus-like particles produces more virion-like antibody reactivity. *Virol J.* 22 Şubat 2012;9:52.
44. Lyu Z, Feng X, Li N, Zhao W, Wei L, Chen Y, vd. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 09 Kasım 2017;17(1):714.
45. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod Oxf Engl.* Mart 2008;23(3):709-15.
46. Ambühl LMM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, Jørgensen A, Blaakaer J, Dybkaer K, vd. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Ekim 2017;96(10):1188-96.
47. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front Immunol.* 2018;9:2597.
48. Calinisan JH, Chan SR, King A, Chan PJ. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. *J Assist Reprod Genet.* Mart 2002;19(3):132-6.

49. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, vd. Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout Pregnancy: A Prospective Study. PLoS ONE [Internet]. 2013 [a.yer 30 Mayıs 2024];8(6). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681772/>
50. Hermonat PL, Kechelava S, Lowery CL, Korourian S. Trophoblasts are the preferential target for human papilloma virus infection in spontaneously aborted products of conception. Hum Pathol. Şubat 1998;29(2):170-4.
51. Conde-Ferrázquez L, Chan May A de A, Carrillo-Martínez JR, Ayora-Talavera G, González-Losa M del R. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Ekim 2013;170(2):468-73.
52. Menge AC, Medley NE, Mangione CM, Dietrich JW. The incidence and influence of antisperm antibodies in infertile human couples on sperm-cervical mucus interactions and subsequent fertility. Fertil Steril. Ekim 1982;38(4):439-46.