



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Σ. ΚΑΛΑΝΤΑΡΙΔΟΥ



**«ΜΟΡΙΑΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ
ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΡΘΕΝΗ Ι. ΧΡΗΣΤΟΥ

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥ - ΜΑΙΕΥΤΗΡΑ

ΑΘΗΝΑ 2021



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ:

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΣΙΑΣΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

Πρόοδος ορισμού και εκπόνησης της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής:

- Αρχική αίτηση: 09/2015
- Ορισμός τριμελούς επιτροπής: 10/2015
- Ορισμός θέματος: 6/10/2015
- Κατάθεση Α' προόδου: 12/2016
- Κατάθεση Β' προόδου: 12/2017
- Αλλαγή μέλους Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 09/2017
- Κατάθεση Γ' προόδου: 6/2018
- Ορισμός επταμελούς επιτροπής: 12/2020
- Παρουσίαση ενώπιον Εξεταστικής Επιτροπής: 04/2021

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ(επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)
2. ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΤΣΙΟΔΡΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
3. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΧΡΕΛΙΑΣ, ΑΝΑΠΛ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
2. ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΤΣΙΟΔΡΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
3. ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΧΡΕΛΙΑΣ, ΑΝΑΠΛ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
4. ΣΟΦΙΑ ΚΑΛΑΝΤΑΡΙΔΟΥ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
- 5.ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
- 6.ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
- 7.ΒΡΑΧΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΑΝΑΠΛ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΗΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

Επίθετο, όνομα: **Παρθένης Χρήστος**
Ημερομηνία γέννησης: 20 Νοεμβρίου 1981
Εθνικότητα: Ελληνική
Κινητό τηλέφωνο: 0030 6977578962
E-Mail: **parthenischris@yahoo.de**

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Σχολική εκπαίδευση:

09.1987-07.1993 Δημοτικό σχολείο
09.1993-07.1999 Γυμνάσιο, λύκειο

Πανεπιστημιακή εκπαίδευση:

09.1999 – 08.2006 **Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθήνας (Ε.Κ.Π.Α.)**
Βαθμός πτυχίου «Λίαν Καλώς»

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ -ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

07.2020-Σήμερα Επικουρικός Επιμελητής Γ.Ν. Έλενα Βενιζέλου
06.2020 Απόκτηση Άδειας εκτέλεσης Υπερήχων μετά από εξετάσεις
Υπουργείου Υγείας
03.2020-06.2020 Συνεργάτης τμήματος Υπερήχων Μαιευτηρίου ΛΗΤΩ
Συνεργάτης Γυναικολογικού/Μαιευτικού τμήματος ΓΑΙΑ
11.2019 Ολοκλήρωση απαιτούμενης εξειδίκευσης στην Ιατρική
Εμβρύου και απόκτηση **Diploma in Fetal Medicine (FMF)**

- 07.2019 Απόκτηση άδειας άσκησης ιατρικού επαγγέλματος (GMC)
Στην Αγγλία
- 06.2017–11.2019 **Research fellow**, Harris Birthright Research Center in **Fetal Medicine at Kings College Hospital, Prof K. Nicolaidis**
- 10.2016–05.2017 **Ειδικευμένος Γυναικολόγος Μαιευτήρας**
Γ Μ/Γ Κλινική, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ
- 10.2016 Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στην Γυναικολογία
Μαιευτική
- 08.2012–08.2016 **Ειδικευόμενος ιατρός στην**
Γ Μαιευτική/Γυναικολογική Κλινική, ΠΓΝΑ
ΑΤΤΙΚΟΝ
- 09.2015 Έναρξη διδακτορικής διατριβής με θέμα *«Μοριακή*
Επιδημιολογία και Μικροβιολογία Σεξουαλικά
Μεταδιδόμενων Νοσημάτων».
- 2012–2014 **Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα σπουδών «Παθολογία της**
Κόησης» Γ Μ/Γ Κλινική, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ
- 12.2011 – 05.2012 Ειδικευόμενος ιατρός στην γυναικολογική- μαιευτική
Κλινική του νοσοκομείου
HELIOS KLINIKUM DUISBURG, Γερμανία
- 06.2011-11.2011 Ειδικευόμενος ιατρός στην γυναικολογική- μαιευτική
κλινική του νοσοκομείου St Josef KRANKENHAUS
Moers, Γερμανία
- 10.2010 - 02.2011 Φιλοξενούμενος ιατρός στην γυναικολογική- μαιευτική

κλινική του νοσοκομείου Sana Krankenhaus Gerresheim,
Düsseldorf Γερμανία (Διευθυντής Dr. Taghavi)

- 28.02.2011 Απόκτηση άδειας άσκησης ιατρικού επαγγέλματος στην
Γερμανία.(Approbation)
- 05.2009 - 06.2010 **Υπηρεσία υπαίθρου**, αγροτικός ιατρός,
Π.Ι. Δομβραΐνας, Γ.Ν.ΘΗΒΑΣ
- 11.2007 - 12.2008 **Ειδικευόμενος ιατρός γενικής χειρουργικής** στηνΑ
Χειρουργική Κλινική στο 401 Γενικό Στρατιωτικό
Νοσοκομείο Αθήνας
- 11.2006- 11.2007 Ιατρός άνευ ειδικότητας κατά τη διάρκεια της
στρατιωτικής θητείας.

Ξερόγλωσσες δημοσιεύσεις σε indexed περιοδικά

1. Prenatal diagnosis of fetal hemivertebra in the first trimester.
Case reports in perinatal medicine. DOI 10.1515/crpm-2018-0050.
Parthenis C, Michalitsi V, Chlapoutaki C, Souka A.
2. The association between sexually transmitted infections, human papillovirus
and cervical cytology abnormalities among women in Greece.
International Journal of Infectious Diseases doi: 10.1016/j.ijid.2018.06.001.
Epub 2018 Jun 11.
Parthenis C, Panagopoulos P, Margari N, Kottaridi C, Spathis A, Pouliakis A,
Konstantoudakis S, Chrelias G, Chrelias C, Papantoniou N, Panayiotides I,
Tsiodras S.
3. The utility of artificial neural networks and classification and regression trees
for the prediction of endometrial cancer in postmenopausal women.
Public Health doi: 10.1016/j.puhe.2018.07.012. Epub 2018 Aug 24

Pergialiotis V, Pouliakis A, **Parthenis C**, Damaskou V, Chrelias C,
Papantoniou N, Panayiotides I.

4. Correlation of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratio with hormonal and metabolic parameters in women with PCOS

Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation doi: 10.1515/hmbci-2017-0073.

Pergialiotis V, Trakakis E, **Parthenis C**, Hatziagelaki E, Chrelias C,
Thomakos N, Papantoniou N.

5. Upper limb vascular occlusion in the recipient of a monochorionic twin pair

The Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine doi:
10.3109/14767058.2014.937694.

Parthenis C, Koleskas D, Spanoudaki C, Delivoria V, Souka A.

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ/ POSTERS

1. Συγγενής διαφραγματοκλήλη, Παρθένης X, Καπετανάκη Α., Βαρβαρίγος Ι., Κονδυλιός Α. 30ο Ετήσιο συνέδριο Συνεχιζόμενη εκπαίδευση παιδίατρο, 12-14/02/2021 Ιωάννινα
2. Προγεννητική Διάγνωση Συνδρόμου Koolen de Vries, Σίμου Μ, Παναγόπουλος Π, **Παρθένης X**, Παπαντωνίου Ν. Γ Μαιευτική Κλινική, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ, 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, 13-15 Οκτωβρίου 2017, Αθήνα
3. Η αξία της τεχνητής νοημοσύνης με τη βοήθεια δένδρων ταξινόμησης και παλινδρόμησης (CART) ως εναλλακτικό μη επεμβατικό μοντέλο πρόβλεψης του καρκίνου του ενδομητρίου σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Περγιαλιώτης Β, Πουλιάκης Α, **Παρθένης X**, Δαμάσκου Β, Τσακίρακη Ζ, Σπάθης Α, Καρακίτσος Π, Παναγιωτίδης Ι. ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ, 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, 15,16 Σεπτεμβρίου 2017, Αθήνα

4. Η προβλεπτική αξία του κλινικού ιστορικού στη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου με τη χρήση ανάλυσης πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης. Περγιαλιώτης Β, Δαμάσκου Β, **Παρθένης Χ**, Πουλιάκης Α, Γουλούμη Α.Ρ, Καρακίτσος Π, Παναγιωτίδης Ι, Χρέλιας Χ. ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ, 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, 15,16 Σεπτεμβρίου 2017, Αθήνα
5. HPV DNA test και συσχέτιση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, Παναγόπουλος Π, **Παρθένης Χ**, Καρακίτσος Π, Τσιόδρας Σ, Κοταρίδη Χ, Μαγκανά Μ, Τριβλή Α, Πουλιάκης Α, Χριστοδουλάκη Χ, Παπαντωνίου Ν, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ, 9^ο Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, 01-02 Απριλίου 2017, Κρήτη
6. Μοριακή Επιδημιολογία σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, Παναγόπουλος Π, **Παρθένης Χ**, Καρακίτσος Π, Τσιόδρας Σ, Κοταρίδη Χ, Μαγκανά Μ, Τριβλή Α, Πουλιάκης Α, Χριστοδουλάκη Χ, Παπαντωνίου Ν, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ, 9^ο Παγκρήτιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, 01-02 Απριλίου 2017, Κρήτη, **Βραβείο Καλύτερης Εργασίας.**
7. Συσχέτιση των Δεικτών PLR και NLR με τους ορμονικούς και μεταβολικούς δείκτες σε ασθενείς με PCOS. Β.Περγιαλιώτης, **Χ.Παρθένης**, Ε.Χατζηαγγελάκη, Ι.Σαλλούμ, Π.Παναγόπουλος, Χ.Χρέλιας, Ν.Παπαντωνίου, Ε.Τρακάκης. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής ενδοκρινολογίας 11-12 Φεβρουαρίου 2017, Αθήνα
8. Ινομυωματώδης μήτρα και θρόμβωση της αριστερής κοινής λαγονίου και κοινής μηριαίας φλέβας. Μία σπάνια κλινική εκδήλωση **Π. Σκάρπας, Κ Μιγκλή, Χ. Παρθένης, Κ. Παλιαλέξης, Ν. Παπαντωνίου, Γ Μ/Γ Κλινική ΑΤΤΙΚΟΝ, 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 28-31 Μαΐου 2015, Βόλος.**
9. Οξεία σκωληκοειδίτιδα στην εγκυμοσύνη, (Ελεύθερη ανακοίνωση/ Βόλος 2015) **Παρθένης Χ**, Π. Σκάρπας, Π. Βασιλείου, Ι. Ρήγος, Ν. Παπαντωνίου. Γ Μαιευτική Κλινική, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ, **13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, 28-31 Μαΐου 2015, Βόλος**
10. Επιθηλιοειδές μεσοθηλίωμα πεζωκότα κατά την κύηση - Αναφορά περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Ι. Γραμματικάκης, Ν. Ευαγγελινάκης, **Χ. Παρθένης**, Κ. Μίγκλη, Π. Σκάρπας, Χ. Χρέλιας, Δ.

Κασσάνος, Γ Μαιευτική Κλινική, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ, 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής, 2-4 Μαΐου 2014, Ιωάννινα.

11. Μελέτη αναπαραγωγιμότητας της μέτρησης του εμβρυϊκού όγκου με τρισδιάστατη υπερηχογραφία στο πρώτο τρίμηνο: Επίδραση του μεγέθους του εμβρύου και της γωνίας περιστροφής με χρήση λογισμικού Vocall.
Παπαστεφάνου, Δ. Κάππου, Α. Σούκα, Α. Πιλάλης, Γ. Θεοδώρου, **Χ. Παρθένης**, Χ. Χρέλιας, Δ. Κασσάνος, Γ Μαιευτική Κλινική, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ, 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής, 2-4 Μαΐου 2014, Ιωάννινα.
12. Κύηση και τετραλογία Fallot. Γραμματικάκης Ι, **Παρθένης Χ**, Ευαγγελινάκης Ν, Σκάρπας Π, Κασσάνος Δ. 24η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, Κυλλήνη, 30 Μαΐου – 1 Ιουνίου 2014
13. Κύηση και κακότητες μελάνωμα. Γραμματικάκης Ι, **Παρθένης Χ**, Ευαγγελινάκης Ν, Χρέλιας Χ, Κασσάνος Δ. Διημερίδα Νεώτερα Δεδομένα στην Εμβρυϊκή Υπερηχογραφία και στην Ιατρική Εμβρύου, 24η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, Κυλλήνη, 30 Μαΐου – 1 Ιουνίου 2014
14. Κύηση και δεξιοκαρδία. **Παρθένης Χ**, Γραμματικάκης Ι, Μίγκλη Κ, Τρακάκης Ε, Κασσάνος Δ. 24η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, Κυλλήνη, 30 Μαΐου – 1 Ιουνίου 2014
15. «Κύηση κατά την εφηβεία και περιγεννητική έκβαση: αναδρομική μελέτη 57 περιπτώσεων», Ν. Ευαγγελινάκης, Ι. Γραμματικάκης, **Χ. Παρθένης**, Κ. Μίγκλη, Ι. Παπαπαναγιώτου, Π. Σκάρπας, 40ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 14-17 Μαΐου 2014
16. Διοσκουρίδης : Ο μεγάλος Έλληνας θεμελιωτής της Φαρμακολογίας
Ι. Γραμματικάκης, Ι. Παπαπαναγιώτου, **Χ. Παρθένης**, Κ. Μίγκλη, Χ. Ευτυχιάδης, Γ Μ/Γ «Αττικόν», 40ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 14-17 Μαΐου 2014
17. Μελέτη της επίδρασης της επισκληριδίου αναισθησίας στη διάρκεια του τοκετού, στην επίπτωση του επεμβατικού τοκετού και το βραχυπρόθεσμο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Ι. Γραμματικάκης, Ν. Ευαγγελινάκης,

- Χ.Παρθένης**, Κ.Μίγκλη, Π.Σκάρπας, Δ.Κασσάνος, "Γ Μ/Γ «Αττικόν», 40ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο , Αθήνα, 14-17 Μαΐου 2014
18. Σεμινάριο Μεταπτυχιακής Εκπαίδευσης στην Παθολογία της Κύησης, **Παρουσίαση Περιστατικών**, 27-28 Σεπτεμβρίου 2013, Κρήτη
19. 9^η Διακλινική Ημερίδα, 'Γ Μ/Γ και 'Γ Παιδιατρική Κλινικής, Αιματολογικά προβλήματα στην κύηση, στρές στην Μονάδα Νεογνών, Εξαιρετικές ιδιότητες μητρικού γάλακτος, **Διάλεξη ΑΝΑΙΜΙΑ**, 7 Δεκεμβρίου 2013, ΑΤΤΙΚΟΝ, Αθήνα
20. «Εγκεφαλικές διαμαρτίες διάπλασης του εμβρύου: αγενεσίαμεσολοβίου- αναφορά περίπτωσης», Σιούτης Δ, Παντατοσάκης Ε, **Παρθένης Χ**, Παπαπαναγιώτου Ι, Ευαγγελινάκης Ν, Γραμματικάκης Ι, 39ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 22-25 Μαΐου 2013

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ- ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ

1. **Advances in Fetal Medicine Course** 7-8 December 2019, London, UK
2. **18th World Congress in Fetal Medicine**, 25-29 June 2019 Alicante, Spain
3. **Advances in Fetal Medicine Course** 1-2 December 2018, London, UK
4. **17th World Congress in Fetal Medicine**, 24-28 June 2018 Athens, Greece
5. **Advances in Fetal Medicine Course** 2-3 December 2017, London, UK
6. **16th World Congress in Fetal Medicine**, 25-29 June 2017 Ljubljana, Slovenia
7. Συμπόσιο «Υπερηχογραφική Αξιολόγηση Εμβρύου 1^{ου} και 3^{ου} τριμήνου», 17-18 Μαρτίου 2017, Αθήνα, ΑΤΤΙΚΟΝ Νοσοκομείο
8. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, 11-12 Φεβρουαρίου 2017, Αθήνα
9. Πανελλήνιο Συνέδριο Ουρογυναικολογίας, 22-23 Απριλίου 2017, Αθήνα
10. 16^η Ημερίδα Κλινικής Μικροβιολογίας, Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα, 23 Ιανουαρίου 2016, Αθήνα

11. Συνέδριο Screening στην Κύηση, 19-20 Μαρτίου 2016, ΑΤΤΙΚΟΝ, Αθήνα
12. Θέματα Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, 9 Απριλίου 2016, Αθήνα
13. 15^η Ημερίδα Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας, Αντιμετώπιση Της Γυναικείας Υπογονιμότητας, 14 Μαΐου 2016, Αθήνα
14. Δημερίδα «Πρόωρος τοκετός Από το Α έως το Ω», 17-18 Δεκεμβρίου 2016, Αθήνα
15. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογίας και Μαιευτικής, 28-31 Μαΐου 2015, Βόλος
16. EUROSON 2015, 27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, November 6-8, Athens, Greece
17. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής. 2-4 Μαΐου 2014, Ιωάννινα
18. 24^η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας. 30 Μαΐου-1 Ιουνίου 2014 Κυλλήνη
19. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, 25-27 Ιανουαρίου 2013, Αθήνα
20. 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα 2-3 Φεβρουαρίου 2013
21. Δημερίδα Νεώτερα Δεδομένα στην Εμβρυική Υπερηχογραφία και στην Ιατρική Εμβρύου, Αθήνα, 12-13 Οκτωβρίου 2013, ΑΤΤΙΚΟΝ
22. 1ο Σεμινάριο Μεταπτυχιακής Εκπαίδευσης στην Παθολογία της Κύησης. Παρουσίαση περιστατικών. Κρήτη, 27-28 Σεπτεμβρίου 2013
23. Νεώτερα Δεδομένα στην Εμβρυική Υπερηχοκαρδιογραφία και στην Ιατρική Εμβρύου, 12-13 Οκτωβρίου 2013, ΑΤΤΙΚΟΝ, Αθήνα
24. 9^η Διακλινική Ημερίδα Αιματολογικά Προβλήματα στην Κύηση, Στρες στην Μονάδα Νεογνών, Εξαιρετικές Ιδιότητες Μητρικού Γάλακτος, παρουσίαση με θέμα Αναιμία στην Κύηση. Αθήνα, 7 Δεκεμβρίου 2013, ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ)
25. 10ο Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου. 09.06.2012, Αθήνα
26. 7η Ημερίδα Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας "Η υπογονιμότητα στο ζευγάρι". 9 Ιουνίου 2012, Αθήνα

27. **Advanced Life Support in Obstetrics (ALSO)**.12.05-13.05.2012
Αθήνα
28. Ημερίδα:"Η υπερηχογραφία σήμερα"23.01.2010, Αθήνα
29. Advanced Cardiac Life Support (ACLS) Course, 15.05 -17.05.2009, Αθή
30. 35^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο,05.05 - 09.05.2009 , Αθήνα
31. 2nd International Meeting "DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS-
THE LAPAROSCOPIC CHALLENGE" 13.12 - 14.12.2008 , Αθήνα
32. Advanced Trauma Life Support(ATLS) Course, 04.04 - 05.04.2008,
Πάτρα
33. 8th State of the Art, Interdisciplinary Review Course on thoracic, critical
care and emergency medicine, 07.05 - 09.05.2004, Αθήνα

Μέλος Επιστημονικών Εταιρειών

1. Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
2. Ιατρικός Σύλλογος Αγγλίας (GMC)
3. Ελληνική Εταιρεία Οικογενειακού Προγραμματισμού

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά Certificate in Advanced English

Γερμανικά B2 Niveaustufe am Sprachforum Heinrich Heine, Düsseldorf

Γνώσεις H/Y MS Office, MS Windows Vista Visual Basic, Internet

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Περικλή Παναγόπουλο, τον Επίκουρο Καθηγητή αλλά κυρίως φίλο, που στάθηκε δίπλα μου από την πρώτη στιγμή αυτής της προσπάθειας. Ήταν εκείνος που αφουγκράστηκε την επιθυμία μου να εισχωρήσω κι εγώ περισσότερο στα μονοπάτια της έρευνας και της επιστήμης. Με καθοδηγούσε πάντοτε σε όλα τα βήματα μεθοδικά και με υπομονή από την πρώτη κιόλας στιγμή που βρεθήκαμε στο Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας για να συνομιλήσουμε με τον εξαίρετο Καθηγητή κ. Καρακίτσο.

Ο κ. Καρακίτσος υπήρξε ξεχωριστή φυσιογνωμία, καθοδηγητής και δάσκαλος όλων μας σε αυτή την προσπάθεια δυστυχώς μόνο για λίγο μιας και η μοίρα είχε αποφασίσει άλλα σχέδια για εκείνον. Η παρουσία του επιβλητική κάθε φορά που μας έδινε οδηγίες γεμάτες γνώσεις και θέληση για εξέλιξη και πρόοδο των νέων ιατρών.

Ευχαριστώ τον κ. Χαράλαμπο Χρέλια, που ενίσχυε με το δικό του ξεχωριστό τρόπο την προσπάθεια μου. Τον θεωρώ τον «ιατρικό πατέρα» που μου δίδαξε από την πρώτη μέρα που παρουσιάστηκα στο νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ, την Μαιευτική και τη Γυναικολογία. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ήταν πάντοτε πρόθυμος και παραμένει πρόθυμος να με βοηθήσει σε κάθε επαγγελματικό μου βήμα δίνοντας ανεκτίμητης αξίας συμβουλές και λύσεις.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Σωτήριο Τσιόδρα που συνεχώς καθοδηγούσε την προσπάθεια μας, δίνοντας μας οδηγίες και μελετώντας τα στατιστικά δεδομένα της εργασίας μας. Με την καθοριστικής σημασίας βοήθεια του έγινε η συγγραφή της εργασίας που έγινε αποδεκτή σε ένα από τα πιο αξιόλογα ξενόγλωσσα περιοδικά. Παρόλο που το πρόγραμμα του ήταν ιδιαίτερα βαρύ και πολυάσχολο τον τελευταίο χρόνο λόγω της πανδημίας Covid19 εκείνος στάθηκε δίπλα μου και στη συγγραφή της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ τον Δρα Αβραάμ Πουλιάκη γιατί πάντα ήταν εκεί, συμπαραστάτης και πάντα έτοιμος να μου εξηγήσει τα αυτονόητα. Ευχαριστώ την συνεργάτιδα του Εργαστηρίου Διαγνωστικής Κυτταρολογίας ΕΚΠΑ, ιατρό κυτταρολόγο κα. Νίκη Μάργαρη, καθώς και τους βιολόγους του Εργαστηρίου Δρα Χριστίνα Κοτταρίδη και Δρα Άρη Σπάθη για την συμβολή τους στη διάγνωση και στην εκτέλεση των τεχνικών μοριακών διερεύνησης.

Δεν υπάρχουν λόγια που να μπορούν να εκφράσουν τις ευχαριστίες και τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου, που στέκεται δίπλα μου κάθε στιγμή και βιώνει κάθε άγχος, χαρά, απογοήτευση και προσπάθεια σαν δικό της αγώνα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<u>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	23
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	24
Ιστολογία τραχήλου μήτρας.....	31
Ο ΙΟΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ	
Η δομή του HPV DNA.....	35
Φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης.....	39
ΧΛΑΜΥΔΙΑ	
Παθοφυσιολογία.....	66
Κλινικές εκδηλώσεις.....	72
Θεραπεία.....	77
ΜΥΚΟΠΛΑΣΜΑΤΑ- ΟΥΡΕΑΠΛΑΣΜΑΤΑ	
Παθοφυσιολογία.....	80
Κλινικές εκδηλώσεις.....	84
Θεραπεία.....	92
ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ (NAATs)	94
<u>II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	98
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	100
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	100
Συλλογή υλικού.....	102
Μεθοδολογία.....	102
Στατιστική ανάλυση	104
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
Αναλυτική παράθεση αποτελεσμάτων.....	105
Πίνακες.....	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ	114
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	119
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	120
SUMMARY	121
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	123
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	137
Άδεια επιστημονικού συμβουλίου Π.Ν.ΑΤΤΙΚΟΝ.....	138
Δημοσίευση άρθρου σε ξενόγλωσσο περιοδικό.....	139
Βράβευση ανακοίνωσης.....	157

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ) αποτελούν σημαντικό πρόβλημα για την Δημόσια Υγεία. Με τον όρο ΣΜΝ αναφερόμαστε κυρίως στην σύφιλη, στη γονόρροια, στις χλαμυδιακές λοιμώξεις, στον έρπητα των γεννητικών οργάνων, στις λοιμώξεις από τριχομονάδα, στη βακτηριακή κόλπωση, στις λοιμώξεις από τον HPV, στις ηπατίτιδες και φυσικά στην HIV λοίμωξη, που μεταδίδονται με την σεξουαλική επαφή. Αντί του όρου ΣΜΝ συχνά χρησιμοποιούμε τον όρο Σεξουαλικά Μεταδιδόμενες Λοιμώξεις για να συμπεριλάβουμε επίσης και τα άτομα που δεν έχουν συμπτώματα.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization WHO), παγκοσμίως πάνω από ένα εκατομμύριο θεραπεύσιμες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις συμβαίνουν κάθε μέρα. Για το 2016, υπήρχαν περίπου 376 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις των τεσσάρων θεραπεύσιμων λοιμώξεων δηλ. χλαμύδια , γονόρροια, σύφιλη και τριχομονίαση.^{1}

STI	Αριθμός (εκατομμύρια)
<i>Χλαμύδια</i>	127
<i>Γονόρροια</i>	87
<i>Σύφιλη</i>	6
<i>Τριχομονίαση</i>	156
Σύνολο	376

Πηγή Rowley et al 2018

Το 2016 ο WHO παρουσίασε την Global Health Sector Strategy on STIs 2016-2021. Το σχέδιο αυτό οραματίζεται ότι μέχρι το 2030, οι ρυθμοί συγγενούς σύφιλης θα μειωθούν λιγότερο από 50 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις στο 80% των χωρών και η εμφάνιση των λοιμώξεων από *T.pallidum* (σύφιλη) και *N.gonorrhoea* (γονόρροια) θα έχουν μειωθεί κατά 90% παγκοσμίως μεταξύ 2018 και 2030.

Όσον αφορά την HPV λοίμωξη, παγκοσμίως, περίπου 280.000 γυναίκες πεθαίνουν από καρκίνο τραχήλου μήτρας κάθε χρόνο. Το 89,5% των

θανάτων αυτών οφείλονται σε 9 συγκεκριμένους High Risk HPV ιούς. Ο εμβολιασμός των νέων κοριτσιών από 9 έως 14 χρονών εναντίον του HPV αποτελεί πρωταρχική προληπτική στρατηγική. Ογδόντα πέντε από τις 194 (44%) χώρες έχουν βάλει στο Εθνικό Σύστημα Εμβολιασμού τους, το εμβόλιο έναντι του HPV. Σκοπός του WHO με την STI Global Strategy αποτελεί το 70% των χωρών να εισαγάγουν το εμβόλιο κατά του HPV στο Εθνικό Σύστημα επίσης μέχρι το 2020. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι χώρες

που δεν έχουν ενσωματώσει το εμβόλιο αυτό έχουν επίσης αυξημένο αριθμό HIV περιπτώσεων. Αυτό το γεγονός ενισχύει την άποψη ότι γυναίκες με HIV λοίμωξη έχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμμένουσες HPV λοιμώξεις οι οποίες με την σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν σε καρκίνο τραχήλου μήτρας. {1}

Έχοντας υπόψη μας ότι η γονόρροια αποτελεί ένα από τα πιο κοινά STIs παγκοσμίως, με 87 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις το 2016, η έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα. Η μη αποτελεσματική αντιμετώπιση της γονόρροιας οδηγεί σε πυελική φλεγμονώδη νόσο (PID) με αρνητικές συνέπειες για την γονιμότητα της γυναίκας, όπως έκτοπη κύηση και υπογονιμότητα. Επίσης αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης HIV και τον κίνδυνο αρνητικού γεννητικού αποτελέσματος λόγω κάθετης μετάδοσης από την μητέρα στο παιδί. Η μεγαλύτερη συχνότητα της γονόρροιας θα αυξήσει τον αριθμό των ασυμπτωματικών περιπτώσεων που θα συνεισφέρουν με τη σειρά τους στην εξάπλωση της ασθένειας. {1}

Σύμφωνα με το CDC (Centers for Disease Control and Prevention) των ΗΠΑ τα χλαμύδια αποτελούν την πιο συχνή αναφερόμενη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη στις ΗΠΑ. Το 2018, 1.758.668 περιπτώσεις χλαμυδιακών λοιμώξεων αναφέρθηκαν στο CDC από 50 πολιτείες αλλά υπολογίζεται ότι συμβαίνουν κάθε χρόνο 2,86 εκατομμύρια λοιμώξεις. Μεγάλος αριθμός περιπτώσεων δεν καταγράφεται γιατί τα περισσότερα άτομα με χλαμύδια δεν έχουν συμπτώματα και δεν αναζητούν έλεγχο και θεραπεία.

Σχεδόν τα 2/3 των λοιμώξεων αφορούν νέα άτομα μεταξύ 15 και 24 χρονών. Υπολογίζεται ότι μια στις 20 σεξουαλικά ενεργές γυναίκες ηλικίας 14 με 24 έχουν χλαμύδια. {2}

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Το Γραφείο HIV λοίμωξης και Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ είναι υπεύθυνο για την επιδημιολογική επιτήρηση των ΣΜΝ. Το 2009 αναπτύχθηκε το νέο σύστημα επιτήρησης για όλα τα υποχρεωτικώς δηλούμενα ΣΜΝ και συλλέγει, με ατομικά δελτία δήλωσης και συγκεντρωτικά δελτία εργαστηριακής δήλωσης, τα δεδομένα για τη γονόρροια, τη σύφιλη και τις χλαμυδιακές λοιμώξεις. Η δήλωση των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων σύφιλης, γονόρροιας, συγγενούς σύφιλης και αφροδίσιου λεμφοκοκκιάματος είναι υποχρεωτική από το 1950 ενώ για τις χλαμυδιακές λοιμώξεις η δήλωση είναι υποχρεωτική από το 2011 έτσι ώστε να υπάρχει εναρμόνιση με τα ευρωπαϊκά δεδομένα και επίπεδα.

ΒΑΚΤΗΡΙΑ	ΙΟΙ	ΠΡΩΤΟΖΩΑ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>HIV I, II</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>HTLV II</i>	<i>Phthirus pubis</i>
<i>Treponema pallidum</i>	<i>Herpes Simplex</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>HPV</i>	
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	<i>HBV</i>	
<i>Ureaplasma parvum</i>	<i>MCV</i>	
<i>Calymnatobacterium granulomatis</i>		

Πίνακας με νοσήματα μεταδιδόμενα στους ενήλικες κυρίως με την σεξουαλική επαφή. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Πάντοτε σύμφωνα με το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ το 2016 είχαμε 12.702 εξετάσεις για χλαμυδιακές λοιμώξεις σε 47 από τα 132 Δημόσια νοσοκομεία του κράτους. Από τις 722 δηλώσεις χλαμυδιακών λοιμώξεων ως το τέλος του 2016 οι 569 πληρούσαν τον ορισμό του κρούσματος. Από τα 104 κρούσματα που δηλώθηκαν το 2016 τα 97 ήταν γυναίκες και 7 άντρες. Η μετάδοση είναι κυρίως ετεροφυλική. Η κύρια ηλικιακή ομάδα που προσβάλλεται είναι αυτή των ατόμων μεταξύ 25 με 34 χρονών. Οι νέες διαγνώσεις τα έτη 2015 και 2016 βρίσκονται στα ίδια επίπεδα, πιο χαμηλά όμως από τα ποσοστά της περιόδου 2013-2014, αλλά υψηλότερα κατά 50% από το 2012. {3}

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Το επιθήλιο του τραχήλου

Το τμήμα του τραχήλου που προβάλλει μέσα στον αυλό του κόλπου ονομάζεται εξωτράχηλος, ενώ το υπόλοιπο αποτελεί τον ενδοτράχηλο.

Ο εξωτράχηλος καλύπτεται από μη κερατινοποιούμενο πολύστιβο επιθήλιο, που συνέχεται με αυτό των κολπικών θόλων. Όπως το κολπικό πλακώδες επιθήλιο, έτσι και το εξωτραχηλικό είναι πλούσιο σε γλυκογόνο στην αναπαραγωγική ηλικία και υφίσταται αλλαγές στην διάρκεια του έμμηνου κύκλου υπό την επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Πριν την εμμηναρχή και μετά την εμμηνόπαυση, το επιθήλιο έχει λιγότερες στιβάδες και είναι πολύ λεπτότερο, τα κύτταρα του περιέχουν λιγότερο γλυκογόνο και είναι σχετικώς μικρότερα.

Ο ενδοτραχηλικός σωλήνας επενδύεται από μονόστιβο κυλινδρικό βλεννοπαραγωγό επιθήλιο. Επιμήκεις ή εγκάρσιες ιστολογικές τομές του τραχήλου δίνουν την εντύπωση ύπαρξης αδενικών δομών (ενδοτραχηλικών βλεννωδών αδενίων), που εκτείνονται μέσα στο υποκείμενο στρώμα. Αυτές οι δομές αποτελούν στην πραγματικότητα βαθιές εγκολπώσεις του επιφανειακού επιθηλίου από τις οποίες προέρχονται σωληνώδεις σχηματισμοί

με τυφλή απόληξη. Έτσι παρατηρείται μια εκτεταμένη επιφάνεια για την παραγωγή της τραχηλικής βλέννης, η οποία εκκρίνεται στον ενδοτραχηλικό αυλό. Πριν την εφηβεία και μετά την εμμηνόπαυση, η ποσότητα τραχηλικής βλέννης ελαττώνεται σε μεγάλο βαθμό.

Η μεταφορά της ενδοτραχηλικής βλέννης στον αυλού του κόλπου διευκολύνεται από τα λίγα κροσσωτά κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται διάσπαρτα ανάμεσα στα βλεννοεκκριτικά ενδοτραχηλικά κύτταρα, ειδικά στο εσωτερικό άκρο κοντά στη συμβολή με το ενδομήτριο.

Και τα δύο είδη των προηγούμενων κυττάρων έχουν λεπτές μικρολάχνες, οι οποίες είναι ορατές μόνο στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

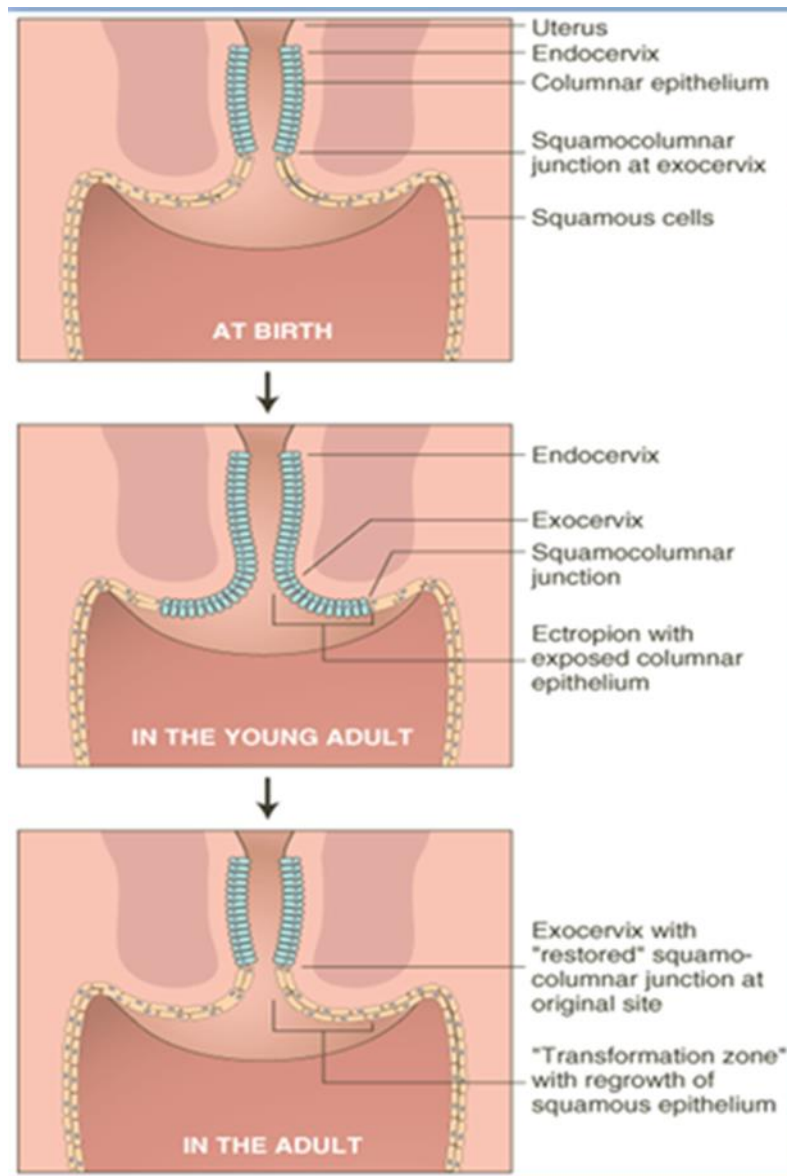
Η *πλακοκυλινδρική συμβολή* (squamocolumnar junction) του τραχήλου αποτελεί το σημείο όπου το κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχηλικού σωλήνα συναντάται με το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου. Αυτή η περιοχή του τραχηλικού επιθηλίου είναι η συνηθέστερη θέση ανάπτυξης διάφορων παθολογικών αλλοιώσεων.

Αρχικά στο έμβρυο η ανωτέρω συμβολή βρίσκεται στην περιοχή του έξω στομίου του τραχήλου αλλά η ακριβής θέση της κατά την γέννηση φαίνεται ότι επηρεάζεται από την ενδομήτρια δράση των ορμονών της μήτρας. Περίπου κατά την εφηβεία, η ορμονική επίδραση προκαλεί την επέκταση του κυλινδρικού επιθηλίου προς τον εξωτράχηλο, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του εκτροπίου ή τραχηλικής διάβρωσης, γεγονός που ενισχύεται από την πρώτη εγκυμοσύνη, ειδικά όταν αυτή συμβαίνει λίγο μετά την εμμηναρχή.

Πριν την εφηβεία, το pH του κόλπου και του τραχήλου είναι αλκαλικό, αλλά στην συνέχεια η βακτηριδιακή διάσπαση του γλυκογόνου του κολπικού και τραχηλικού πλακώδους επιθηλίου δημιουργεί ένα όξινο περιβάλλον, με pH περίπου 3. Η έκθεση του ευαίσθητου κυλινδρικού επιθηλίου του εκτροπίου στο μετεφηβικό όξινο περιβάλλον του κόλπου επάγει την πλακώδη μετάπλαση αυτού και τη δημιουργία πλέον μιας ζώνης μετάπτωσης (αντί του σημείου συμβολής) του ενδοτραχηλικού κυλινδρικού προς το εξωτραχηλικό πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Γι αυτό, η πλακοκυλινδρική συμβολή έχει ποικίλο μέγεθος η θέση της όμως είναι κοντά στο έξω στόμιο. Στις μεγαλύτερες γυναίκες είναι πιθανό το σημείο της συμβολής να βρεθεί μέσα στον ενδοτραχηλικό σωλήνα.

Η ζώνη μετάπτωσης (εικόνα 4) αποτελείται από μεταπλαστικό πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο εντοπίζεται στην περιοχή όπου πριν υπήρχε κυλινδρικό επιθήλιο.

Μια σχεδόν σταθερή συνέπεια της πλακώδους μετάπλασης κοντά στο έξω στόμιο είναι η απόφραξη του αυλού μερικών ενδοτραχηλικών αδενίων, με επακόλουθο η βλέννα που παράγεται μέσα στις κρύπτες να μην μπορεί να απεκκριθεί, να συσσωρεύεται, και να συμπυκνώνεται, με συνέπεια διάταση και δημιουργία σφαιρικών κύστεων. Αυτές επενδύονται από αποπλατυσμένα ενδοτραχηλικά βλεννοεκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα. Οι κυστικοί σχηματισμοί ονομάζονται θυλάκια του Naboth. Άλλη συνέπεια των επιθηλιακών μεταβολών είναι η ανάπτυξη αλλοιώσεων οι οποίες σταδιακά μπορούν να οδηγήσουν σε καρκίνωμα (εικόνα 5).{4}, {5}



Εικόνα 4 Φαίνεται η ζώνη μετάπτωσης στις διάφορες φάσεις ηλικίας(κατά την γέννηση, στην εφηβεία και κατά την ενήλικη ζωή)(Embryology Moore, Persaud, Shiota 2009)



Εικόνα 5 Φαίνεται η ζώνη μετάπτωσης κατά την λήψη test Παπανικολάου.(Atlas of Colposcopy 2009)

HPV

Δομή του γενετικού υλικού του HPV

Ο ιός HPV είναι το πιο συχνό σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα στις ΗΠΑ. Η βιολογία του ιού έχει μελετηθεί εκτεταμένως και η σύνδεση του με κακοήθειες είναι επιβεβαιωμένη, ειδικά με τον καρκίνο του γεννητικού και πρωκτικού σωλήνα (τράχηλος μήτρας, κόλπος, αιδοίο, πέος, ορθό) καθώς επίσης κεφαλής και τραχήλου.

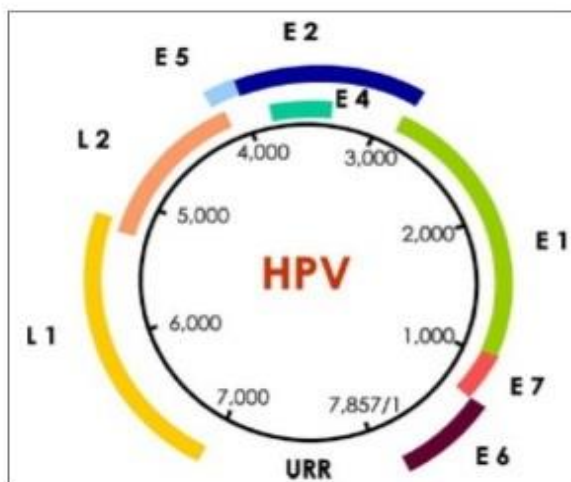
Ο HPV (human papilloma virus) είναι ένας μικρός διπλής έλικας DNA (δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ) ιός της οικογένειας Papilloma viridae με περίπου 7900 ζεύγη βάσεων. **{6}** Ο HPV διαθέτει καψίδιο με κυκλικό γονιδίωμα, με διάμετρο 52-55 nm. Το γενετικό του υλικό περιβάλλεται από κυβοειδές εικοσαεδρικό καψίδιο το οποίο με τη σειρά του αποτελείται από 72 καψομερίδια.

Υπάρχουν πάνω από 200 διαφορετικοί τύποι οι οποίοι μπορούν να χωριστούν σε δερματικούς και βλεννογονικούς ανάλογα τον τροπισμό. Η επιδημιολογία και η σχέση με τις λοιμώξεις θα μελετηθούν σε αυτή την ενότητα.

Το γονιδίωμα του ιού αποτελείται από τρία διαφορετικά μέρη

1. Τη μη κωδικοποιούσα άνω ρυθμιστική περιοχή URR (upstream regulatory region) που ρυθμίζει την αντιγραφή και μεταγραφή του DNA.
2. Την πρώιμη (early) περιοχή που κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες E1 έως E7. Η E1 είναι ελικάση που βοηθάει στην έναρξη της αντιγραφής του DNA. Η E2 είναι μεταγραφικός παράγοντας και αναστολέας του υποκινητή των E6 και E7. Η E5 είναι ογκογονίδιο το οποίο αλληλοεπιδρά με EGFR και προκαλεί την καταστολή των MHC I/II γονιδίων του ξενιστή ενώ τα E6, E7 είναι ογκογονίδια.

3. Η όψιμη (late) περιοχή η οποία είναι υπεύθυνη για τις δομικές πρωτεΐνες L1 και L2 του καψιδίου. Οι πρωτεΐνες αυτές εκφράζονται στα τελικά στάδια του κύκλου του ιού. {8}



- E1-E7 = “Early” genes (nonstructural)
- L1, L2 = Capsid genes
- URR = upstream regulatory region
- **E6 & E7** proteins play major role in immortality & malignant transformation of infected cells
- **E5** has role, but not required to maintain cancer phenotype

Munoz et al. 2006.

ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

Η ενεργός HPV προκαλεί χαρακτηριστικές κυτταρικές αλλοιώσεις όπως για παράδειγμα αύξηση του κυτταρικού πυρήνα, πολυπυρήνωση, υπερχρωμασία, και περιπυρινική, κυτταροπλασματική άλω {9}. Αυτές οι αλλαγές συμβαίνουν 2 με 8 μήνες μετά την πρωτολοίμωξη της γυναίκας {10}.

Αυτά τα κυτταρολογικά ευρήματα είναι επίσης τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά των χαμηλού βαθμού πλακωδών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (LSIL) και των άτυπων πλακωδών κυττάρων μη καθορισμένης σημασίας (ASCUS).

Η επίλυση της φλεγμονής συσχετίζεται με την υποχώρηση των κυτταρολογικών αλλαγών. Σχετίζεται με το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι του HPV και την στρατολόγηση των μακροφάγων Natural Killer καθώς και την ενεργοποίηση CD4+T{11,12,13}λεμφοκυττάρων. Στις περισσότερες γυναίκες η ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι μια κυρίαρχη διαδικασία οπότε η φλεγμονή παραμένει λανθάνουσα ή καταστέλλεται γρήγορα. Ωστόσο η παραγωγή των αντισωμάτων μπορεί να πάρει μήνες ή να μην παραχθούν ποτέ{14}.

ΟHPV είναι ένας επιθηλιοτρόπος ιός, από την στιγμή που το επιθήλιο θα προσβληθεί ο ιός μπορεί να επιμείνει στο κυτταρόπλασμα ή μπορεί να εισχωρήσει στο γονιδιακό υλικό του ξενιστή. Όταν ο ιός δεν ενσωματώνεται το αποτέλεσμα είναι η χαμηλού βαθμού βλάβη. Αλλά όταν ο ιός ενσωματωθεί στο ανθρώπινο γένωμα μπορεί να έχουμε την εμφάνιση υψηλού βαθμού αλλοιώσεων μέχρι και καρκίνου{15}.

Ένας σημαντικός παράγοντας στα πρώιμα στάδια της προσβολής είναι η ευαισθησία στον ογκογόνο ιό η οποία καθορίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή{16}. Η ενσωμάτωση του ιού στο γενετικό υλικό του ανθρώπου οδηγεί στην διάσπαση των E1 και E2 πρωτεϊνών καθώς και στην

απώλεια ρύθμισης της μεταγραφής των E6 και E7 με συνέπεια την υπερέκφραση αυτών των ογκοπρωτεϊνών {17}. Η E6 πρωτεΐνη του HPV συνδέεται με το p53 και προκαλεί την κυτταρική αποδόμηση του p53 ενώ η E7 αλληλεπιδρά με την Rb πρωτεΐνη (Retinoblastoma protein) η οποία οδηγεί στην διάσπαση από τον μεταγραφικό παράγοντα E2F και προώθηση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου{18,19}. Η απενεργοποίηση αυτών των δύο κύριων καταστολέων γονιδίων, p53 και Rb, θεωρείται καθοριστική για την μετάλλαξη των κυττάρων του ξενιστή.

Η παρουσία εξωκυττάρια της πρωτεΐνης E7 ενεργοποιεί τραχηλικά ενδοθηλιακά κύτταρα με υπερπαραγωγή ιντερλευκινών 6 και 8, δύο κυττοκίνες που σχετίζονται με την εξέλιξη των CIN 2,3 αλλοιώσεων σε εμφανή κακοήθεια σε περισσότερο από 80% των περιπτώσεων καρκίνου{20,21}.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ρόλος της πρωτεΐνης p53

Στα φυσιολογικά κύτταρα η πρωτεΐνη p53 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της κυτταρικής ανάπτυξης ελέγχοντας τον κυτταρικό κύκλο από την φάση G0/G1 στην S φάση και λειτουργεί ως καταστολέας όγκων εμποδίζοντας την

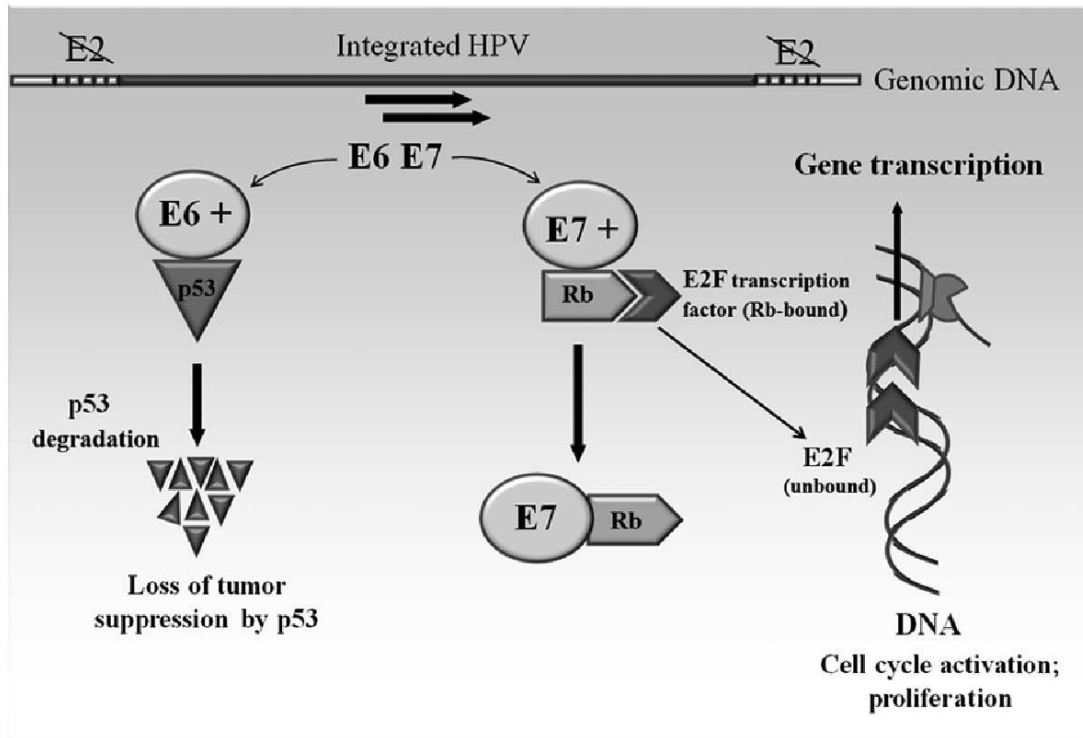
κυτταρική ανάπτυξη μετά από χρωμοσωμικές βλάβες και επιτρέποντας στα ένζυμα που διορθώνουν το DNA να λειτουργήσουν{22,23,24,25}. Η σύνδεση της πρωτεΐνης E6 στην p53 έχει σαν αποτέλεσμα την απενεργοποίηση αυτής από τη στιγμή που επάγει την αποδόμηση της. Συγκεκριμένα το ισχυρό σύμπλοκο που δημιουργείται από τη σύνδεση της E6 high Risk HPV με την p53 του κυττάρου ξενιστή οδηγεί στην αποικοδόμηση της p53 μέσω μηχανισμού που ελέγχεται από την ουβικουΐνη. Έτσι έχουμε ανεξέλεγκτους κυτταρικούς κύκλους, με μια αντιαποπτωτική επίδραση, επιτρέποντας τη συσσώρευση χρωμοσωμικών μεταλλάξεων χωρίς διόρθωση του DNA{26,27}. Σαν επακόλουθο υπάρχει χρωμοσωμική αστάθεια στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από high Risk HPV. Η αλληλεπίδραση της E6 με την p53 μπορεί επίσης να επηρεάζει την ρύθμιση της Src οικογένειας των κινασών της τυροσίνης, παίζοντας κάποιον ρόλο στην ενεργοποίηση μιτωτικής δραστηριότητας στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από HPV{28}.

Ρόλος της Rb πρωτεΐνης (Retino blastoma protein)

Η Rbπρωτεΐνη αναστέλλει το φαινόμενο της θετικής ρύθμισης της ανάπτυξης και προκαλεί κυτταρική απόπτωση σε περιπτώσεις βλάβης του DNA{29}. Ένας από τους ρόλους της Rb είναι να συνδέεται και να καθιστά ανενεργό τον παράγοντα E2F. Ο παράγοντας E2F ελέγχει την σύνθεση του DNA και προωθεί την S φάση του κυτταρικού κύκλου. Η E7 πρωτεΐνη επιδρά

με την πρωτεΐνη Rb μέσω ενός E2F/Rb πρωτεϊνικού συμπλέγματος. Όταν η E7 συνδέεται με την Rb, η E2F απελευθερώνεται και επιτρέπει στην κυκλίνη A να προωθήσει τον κυτταρικό κύκλο **{30,31}**. Η αλληλεπίδραση της E7 με την Rb μπορεί να επιτρέψει σε κύτταρα με βλάβες στο DNA να προσπερνούν την G1 φάση που φυσιολογικά αναστέλλεται από την p53**{32}**. Αυτές οι διαδικασίες επιτρέπουν ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη με χρωμοσωμική αστάθεια με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση κακοήθειας.

Άλλες πρωτεΐνες του HPV που συμμετέχουν στην κακοήθη μετάλλαξη των κυττάρων είναι η E1 (ρυθμίζει την αντιγραφή του DNA και διατηρεί τον ιό σε μορφή επισώματος), η E2 (συνεργάζεται με την E1, επηρεάζει την αντιγραφή του ιϊκού DNA, μειώνει την έκφραση των E6 και E7) και η E5**{33}**. Το γονιδιακό υλικό του HPV υπάρχει σε δύο μορφές. Κυρίως βρίσκεται σε μια κυκλική μορφή επισώματος που αντιγράφεται αυτόνομα έξω από το γενετικό υλικό του ξενιστή κυττάρου αλλά μέσα στον πυρήνα του ξενιστή. Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες που σχετίζονται με την ανάπτυξη υψηλού βαθμού πλακωδών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων (HGSIL) και καρκίνου, το επίσωμα ενσωματώνεται στο γενετικό υλικό του ξενιστή. Ακολουθεί αλλαγή στο παράγωγο του E2 γονιδίου με αυξημένη έκφραση των E6 και E7 ογκοπρωτεϊνών. Σε μια μελέτη η ανάπτυξη από την E2 σταμάτησε σε HeLa κύτταρα με την καταστολή του promoter των E6 και E7**{34}**.



Branislav Ruttkay-Nedecky et al doi.org/10.3892/ijo.2013.2105

ΑΘΑΝΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

In vitro αθανατοποίηση ανθρωπίνων κυττάρων μπορεί να συμβεί στο εργαστήριο με τις HPV E6 και E7 ογκοπρωτεΐνες αλλά η συνεργική αλληλεπίδραση μεταξύ των E6 και E7 ενισχύει την αποτελεσματικότητα της αθανατοποίησης. Υπάρχουν δυο υποθέσεις για το πώς μπορεί να συμβαίνει η διαδικασία από την αθανατοποίηση στην ανάπτυξη κακοήθειας

α) Υπάρχουν κάποια στοιχεία σύμφωνα με τα οποία μια ξεχωριστή αλληλουχία μηνυμάτων μεταξύ των κυττάρων μπλοκάρει την εξέλιξη των αθάντων κυττάρων προς την κακοήθεια{35}. Η μεταγραφή ογκογονιδίων ή η έκφραση ιικών ογκογονιδίων μπορεί να ρυθμίζονται μέσω υποδοχέων ρετινοϊκού οξέος {36} ή από κυτοκίνες όπως ο transforming growth factor beta{37,38}, interferon alpha{39} και tumor necrosis factor alpha{40}.

β) Αλλαγές στο γενετικό υλικό του ξενιστή (π.χ. μεταλλάξειςp53) μπορεί να αλληλοεπιδρούν με ιικές ογκοπρωτείνες επιτρέποντας τη εξέλιξη από την αθανατοποίηση στην κακοήθεια{41}.Εναλλακτικά γενετικά μη τροποποιημένα κύτταρα με high Risk HPV φλεγμονή μπορεί να μπλοκάρονται από ενδοκυττάριο έλεγχο ιικών ογκοπρωτεϊνών{42}.

Παθοφυσιολογία

Ο HPV είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για τις προ καρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις στον τράχηλο της μήτρας{43,44}.Η συσχέτιση μεταξύ HPV και καρκίνου τραχήλου μήτρας είναι ισχυρή και αποδεδειγμένη αλλά υπάρχουν κι άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες όπως συμπεριφορά, σεξουαλική ζωή και κοινωνικό οικονομικό επίπεδο που επηρεάζουν την πορεία μιας HPV λοίμωξη. Οι δύο πιο σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν την ανάπτυξη high grade CIN και Ca τραχήλου είναι ο υπότυπος του HPV και η επιμονή του ιού (εμμένουσα φλεγμονή). Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα και η κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να παίζουν ρόλο.

Υπάρχουν πάνω από 100 διαφορετικοί τύποι HPV. Περίπου 40 τύποι είναι ειδικοί για το επιθήλιο του γεννητικού συστήματος και του ορθού. Οι ιοί HPV χωρίζονται σε ιούς χαμηλού και υψηλού κινδύνου (Low Risk and High Risk HPV)

Low Risk HPV τύποι όπως 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 και 81 προκαλούν χαμηλού βαθμού βλάβες CIN1 και καλοήθεις κονδυλωματώδεις αλλοιώσεις γεννητικών οργάνων{45,46}. Συνολικά οι HPV 6 και 11 είναι υπεύθυνοι για το 10% των χαμηλού βαθμού βλαβών και για το 90% των κονδυλωμάτων γεννητικών οργάνων.

High Risk HPV τύποι όπως 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 και 58 σχετίζονται ισχυρά με high grade βλάβες (CIN2,3) εμμένουσα φλεγμονή και εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνο (αν και μπορεί να σχετίζονται επίσης και με low grade βλάβες). Οι HPV 16 και 18 προκαλούν το 25% των χαμηλόβαθμων βλαβών, το 50-60% των υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και το 70% των τραχηλικών καρκίνων{47}.

Human papillomavirus: High- and low-risk types for causing cervical cancer

High-risk (oncogenic or cancer-associated) types
Common types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Low-risk (non-oncogenic) types
Common types: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Data from: Centers for Disease Control and Prevention. National Cancer Institute Factsheet. Human papillomavirus and cancer: Questions and answers. Available at: www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV (Accessed on June 11, 2012).

Ο HPV παίζει ρόλο πρωταρχικά στους δύο πιο κοινούς ιστολογικούς τύπους τραχηλικού καρκίνου : το πλακώδες (69% των τραχηλικών καρκίνων) και το αδενοκαρκίνωμα (25% των τραχηλικών καρκίνων){48}. Οι υπό τύποι του HPV που σχετίζονται με το πλακώδες καρκίνωμα διαφέρουν από εκείνους που σχετίζονται με το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Σε μια διεθνή μελέτη με πάνω από 30,000 περιπτώσεις καρκίνου η συμμετοχή των υποτύπων HPV ήταν η εξής{49}

- Πλακώδες καρκίνωμα : HPV 16 (59%), HPV 18 (13%), 58 (5%), 33 (5%), 45 (4%)
- Αδενοκαρκίνωμα : HPV 16 (36%), 18 (37%), 45 (5%), 31 (2%), 33 (2%)

Ηλικία και διάρκεια φλεγμονής

Οι περισσότερες HPV λοιμώξεις του τραχήλου της μήτρας είναι παροδικές και συμβαίνουν κυρίως σε νεαρές γυναίκες. Η εμμένουσα φλεγμονή από ογκογόνο HPV ιό είναι καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη υψηλού βαθμού αλλοίωσης και καρκίνου{50,51}, ενώ η κάθαρση από την HPV λοίμωξη σηματοδοτεί την υποστρόφη της CIN αλλοίωσης{52}.

Πάνω από το 50% των καινούριων HPV προσβολών υποχωρούν μεταξύ 6 με 18 μήνες και 80 με 90% θα υποχωρήσουν μέσα σε 2 με 5 χρόνια {53-58}. Δεν είναι ξεκάθαρο ακόμη αν οι HPV θετικές γυναίκες που μετατρέπονται σε HPV αρνητικές πραγματικά εξαφανίζουν τον ιό από το σώμα τους ή παραμένει σε αδρανή κατάσταση σε χαμηλό επίπεδο.

Η ηλικιακή κατανομή του HPV φάνηκε από μια μελέτη με γυναίκες από 14 μέχρι 59 χρονών (n=1921) και η συνολική συχνότητα ήταν 26,8%.

Ο ρυθμός εύρεσης του ιού ηλικιακά ήταν{59} :

14 με 19 χρονών	24,5%
20 με 24 χρονών	33,8%
25 με 29 χρονών	27,4%
30 με 39 χρονών	27,5%
40 με 49 χρονών	25,2%
50 με 59 χρονών	19,6%

Ο λόγος για τον οποίο μια HPV λοίμωξη επιμένει σε κάποιες γυναίκες ενώ σε κάποιες άλλες όχι δεν είναι πλήρως κατανοητός. Εμμένουσα HPV λοίμωξη ορίζεται εκείνη που επιμένει για τουλάχιστον 6 με 12 μήνες. Όσο περισσότερο επιμένει μια HPV λοίμωξη τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας. Σε μια προοπτική πληθυσμιακή-cohort μελέτη το 21% των ασθενών με προσβολή από υψηλού κινδύνου HPV και επιμονή της λοίμωξης πάνω από 12 μήνες ανέπτυξαν CIN 2 ή κάτι χειρότερο σε ένα follow up πάνω από 30 μήνες {55}. Σε μια άλλη μελέτη με γυναίκες μεταξύ 13 και 24 χρονών με CIN 2, 38% είχαν υποστροφή μέσα σε 1 χρόνο, 63% μέχρι τον δεύτερο χρόνο και 68% μέχρι τον τρίτο χρόνο{60}.

Η πιθανότητα επιμονής του ιού σχετίζεται με διάφορους παράγοντες :

- Μεγαλύτερη ηλικία. 50% των high risk HPV λοιμώξεων επιμένουν σε γυναίκες μεγαλύτερες από 55 χρονών σε αντίθεση με τις γυναίκες κάτω των 25 χρονών όπου το αντίστοιχο ποσοστό είναι 20%{47}.
- High Risk HPV τύποι. Οι υψηλού κινδύνου HPV ιοί έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να επιμείνουν σε αντίθεση με τους Low Risk ιούς{57}.

Σεξουαλική μετάδοση

Ο HPV μεταδίδεται με την σεξουαλική επαφή. Ο καρκίνος τραχήλου μήτρας και οι προ καρκινικές αλλοιώσεις σχεδόν δεν υπάρχουν σε γυναίκες χωρίς

σεξουαλικές επαφές{61}. Η πιθανότητα προσβολής από τον ιό σχετίζεται με τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων. Τουλάχιστον 75% με 80% των σεξουαλικά ενεργών γυναικών θα έρθουν σε επαφή με έναν τύπο του ιού HPV μέχρι την ηλικία των 50{62}. Η HPV λοίμωξη του τραχήλου και του κατώτερου γεννητικού συστήματος είναι ασυμπτωματική και είναι μονάχα κλινικά εμφανής όταν αναπτύσσονται κονδυλώματα ή νεοπλασματικές βλάβες.

ΤΡΑΧΗΛΙΚΗ ΖΩΝΗ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ

Η ζώνη μετάπλασης του τραχήλου της μήτρας θεωρείται ως το σημείο καρκινογένεσης μετά την προσβολή από κάποιον ογκογόνο ιό HPV. Οι όροι ζώνη μετάπτωσης και πλακοκυλινδρική συμβολή συχνά χρησιμοποιούνται ταυτόσημα στην βιβλιογραφία. Εντούτοις αποτελούν δύο διαφορετικές οντότητες. Η πλακοκυλινδρική συμβολή είναι η περιοχή όπου το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου συναντά το κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου.

Η τραχηλική ζώνη μετάπτωσης είναι μια δυναμική ζώνη μετάπλασης κατά την διάρκεια ζωής μιας γυναίκας και ιστολογικά είναι η περιοχή που το ενδοτραχηλικό επιθήλιο έχει αντικατασταθεί από μεταπλαστικό πολύστιβο πλακώδες. Για αυτό τον λόγο η συμβολή είναι μέρος της ζώνης μετάπλασης

αλλά η ζώνη μετάπλασης περιλαμβάνει μεγαλύτερη περιοχή και όχι μόνο την συμβολή. Κάποιες μελέτες προτείνουν ότι η πρωτογενής περιοχή καρκινογένεσης από HPV δεν είναι ολόκληρη η ζώνη μετάπλασης, αλλά ένας μικρός πληθυσμός από κυβοειδή κύτταρα στην συμβολή {63}. Αυτή η ομάδα κυττάρων έχει μια χαρακτηριστική γονιδιακή έκφραση παρόμοια με αυτή που ανευρίσκεται σε high grade CIN και καρκινώματα.

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1. Καταστολή ανοσοποιητικού συστήματος

Λοίμωξη από HIV. Η εμφάνιση CIN είναι αυξημένη στις γυναίκες με HIV λοίμωξη{64,65}. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με την μεγαλύτερη επικράτηση του HPV σε αυτές τις γυναίκες (64% vs 27% σε γυναίκες χωρίς HIV).

Ο κίνδυνος συνύπαρξης HPV λοίμωξης και CIN αυξάνεται με την μείωση του αριθμού των CD4 και την αύξηση του ιικού φορτίου HIV{66}. Αυτό φάνηκε από μια μελέτη όπου οι οροθετικοί ασθενείς ήταν πιο πιθανό να είναι συνεχώς θετικοί για HPV σε μια περίοδο πάνω από 6 χρόνια σε αντίθεση με γυναίκες οροαρνητικές (79 vs 48%) καθώς επίσης ότι ένα μεταγενέστερο θετικό HPV test ήταν πιο πιθανό σε αυτές με αριθμό CD4 μικρότερο από 200/microL. από ότι σε αυτές με αριθμό CD4 μεγαλύτερο από 200/microL (93 vs 48%){64}.

Επιπλέον ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένας από τους πιο κοινούς καρκίνους που σχετίζονται με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (AIDS){67}.

Θεραπείες καταστολής ανοσοποιητικού συστήματος. Γυναίκες με χρόνιες καταστάσεις που απαιτούν μακράς διάρκειας ανοσοκαταστολή βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης CIN {68}. Αυτή η συσχέτιση έχει περιγραφεί σε ασθενείς μεταμοσχεύσεων και σε γυναίκες με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο {69,70}.

2. Κάπνισμα

Το κάπνισμα και ο HPV έχουν συνεργική δράση στην ανάπτυξη CIN και τραχηλικού καρκίνου. Συγκρινόμενοι με HPV αρνητικούς μη καπνιστές, μια μελέτη ανέφερε ότι ο κίνδυνος CIN2,3 με κάπνισμα μόνο, HPV λοίμωξη μόνο και την συνύπαρξη και των δύο παραγόντων ήταν περίπου 2 φορές, 15 φορές και 66 φορές αντιστοίχως{71}. Σε άλλη μελέτη με HPV θετικές γυναίκες , ο κίνδυνος για τραχηλικό καρκίνο στις καπνίστριες ήταν 2 με 4 φορές μεγαλύτερος από ότι στις μη καπνίστριες{72}.

Τα παράγωγα του καπνού όπως η νικοτίνη συσσωρεύονται στην τραχηλική βλέννα προκαλώντας βλάβες στο τραχηλικό επιθήλιο και μειώνοντας την τοπική ανοσία{73}.

3. Το σύμπλεγμα των ερπητοϊών και τα Χλαμύδια

Η λοίμωξη με χλαμύδια, ερπητοϊούς ή άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα μπορεί να είναι δείκτης έκθεσης σε HPV.Εναλλακτικά αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα κι έτσι να διευκολύνεται η επιμονή του ογκογόνου HPV{74}.

4. Από του στόματος αντισυλληπτικά

Η μακροχρόνια χρήση από του στόματος αντισυλληπτικά έχει αναφερθεί ως συνεργικός παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη τραχηλικού καρκίνου σε γυναίκες με HPV λοίμωξη {75}. Μπορεί επίσης να αποτελεί δείκτη έκθεσης σε HPV. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται με την διακοπή χρήσης αυτών και μετά την πάροδο δέκα χρόνων ο κίνδυνος επιστρέφει στα ίδια επίπεδα με εκείνες που δεν λάμβαναν αντισυλληπτικά χάπια{76}.

ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ ΚΑΙ ΙΣΤΙΚΟΣ ΤΡΟΠΙΣΜΟΣ HPV

Διαφορετικοί τύποι HPV διαθέτουν τάση να προσβάλλουν διαφορετικά μέρη του σώματος και έτσι σχετίζονται με διαφορετικές ασθένειες.

- Επιδερμίδα. Συγκεκριμένοι HPV ιοί έχουν προτίμηση να προσβάλλουν δερματικό επιθήλιο και βρίσκονται σε πελματιαία κονδυλώματα, σε κοινά κονδυλώματα, σε επίπεδα κονδυλώματα και σε των κρεοπωλών (butchers) κονδυλώματα.

Οι τύποι 1,2 και 4 σχετίζονται με πελματιαία και κοινά κονδυλώματα, οι τύποι 3 και 10 με τα επίπεδα κονδυλώματα ενώ τα butchers κονδυλώματα με τους τύπου 7 και 2{77,78}.

- Γεννητικό σύστημα και ορθό. Υπάρχουν ιοί με προτίμηση το επιθήλιο του γεννητικού συστήματος και του ορθού. Κοινά σημεία φλεγμονής αποτελούν το πέος, το όσχεο, το περίνεο, το ορθό, ο κόλπος και ο τράχηλος της μήτρας. Πάνω από 40 διαφορετικοί τύποι μπορούν να προσβάλλουν το γεννητικό σύστημα. Έτσι έχουμε την εμφάνιση

1. Γεννητικά κονδυλώματα (condyloma acuminatum). Πρόκειται για καλοήθεις βλάβες που προκαλούνται συνήθως από τον HPV 6 και 11.

2. Πλακώδης ενδοεπιθηλιακή βλάβη και καρκίνος κόλπου, αιδοίου, τραχήλου, ορθού ή και πέους. Περίπου 15 HPV τύποι σχετίζονται με καρκίνο και είναι γνωστοί ως high Risk ή καρκινογόνοι ιοί{79}. Ο HPV 16 είναι ο πιο κοινός ιός και σχετίζεται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου{80,81}. Η παρουσία της τραχηλικής ζώνης μετάπτωσης δεν είναι απαραίτητη για τους high Risk ιούς να προσβάλλουν το γυναικείο γεννητικό σύστημα. Σαν αποτέλεσμα, η συχνότητα εμφάνισης των ογκογόνων ιών στον κόλπο είναι ίδια τόσο στις γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή όσο και σε αυτές που δεν έχουν{72}.
- Άλλες δερματικές επιφάνειες. Ο ιός HPV 16 μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου, και σχετίζεται με πλακώδες καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας. Φλεγμονή του αναπνευστικού επιθηλίου με HPV 6 και 11 έχει παρατηρηθεί ιδιαίτερα σε παιδιά και βρέφη{82}.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ

Συμβατικό επίχρισμα για Test Παπανικολάου

Η λήψη του Test Παπανικολάου γίνεται είτε με σπάτουλα Ayre για την λήψη υλικού από τον εξωτράχηλο και χρήση ψήκτρας για τον ενδοτράχηλο είτε με ψήκτρα τύπου Broom με την οποία έχουμε ταυτόχρονη λήψη υλικού τόσο από τον εξωτράχηλο όσο κι από τον ενδοτράχηλο.

Τα ληφθέντα κύτταρα επιστρώνονται απευθείας σε πλακίδιο με τη χρήση δεύτερης πλάκας έτσι ώστε να επιτευχθεί μονοεπίπεδη στρώση κυττάρων. Ακολουθεί η μονιμοποίηση με ισοπροπανόλη ή αιθανόλη πριν την εφαρμογή της χρώσης Παπανικολάου.

Κυτταρολογία υγρής φάσης

Σύγχρονη τεχνική των τελευταίων χρόνων, που αποσκοπεί στην αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας του συμβατικού Test Παπανικολάου. Η Thin Prep® είναι τεχνική αυτού του είδους αναγνωρισμένη από τον Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων των Η.Π.Α. (FDA).

Χρησιμοποιείται ένα υγρό μέσο συντήρησης των κυττάρων που συλλέγονται τόσο από τον εξωτράχηλο όσο κι από τον ενδοτράχηλο με ειδικό βουρτσάκι (συσκευή cervex). Όλο το υλικό αποστέλλεται στο Εργαστήριο και γίνεται επεξεργασία με ειδικό μηχάνημα. Το μονιμοποιητικό διάλυμα προκαλεί

αιμόλυση και βλεννόλυση. Μετά, πάλι με τη βοήθεια μηχανήματος, τα κύτταρα επιστρώνονται σε πλακίδιο σε μονή στιβάδα (αποφεύγεται έτσι η αλληλοεπικάλυψη των κυττάρων) και κατόπιν μικροσκοποούνται.

Η τεχνική αυτή, επειδή μεσολαβεί μια φάση διατήρησης των κυττάρων σε υγρό, λέγεται διεθνώς LBC (Liquid Based Cytology). Στην Ελλάδα έχει επικρατήσει ο όρος Κυτταρολογία Υγρής Φάσης. Τα κύτταρα, εντός του υλικού αυτού μπορούν να διατηρηθούν για αρκετές εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου. Ο πυρήνας, η κατανομή της χρωματίνης, το πυρήνιο και η πυρηνική μεμβράνη γίνονται πολύ περισσότερο διακριτά σε σχέση πάντοτε με τη συμβατική μέθοδο. Σημαντικό στοιχείο αποτελεί η μεγάλη ευκρίνεια και η μείωση των πλακιδίων που απαιτούνται για εξέταση γεγονός που οδηγεί σε μείωση του συνολικού διαγνωστικού χρόνου του εργαστηρίου.

Το υλικό που απομένει στο ειδικό δοχείο συλλογής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για περαιτέρω έρευνα, π.χ. με μοριακές τεχνικές ανίχνευσης γενετικού υλικού (NAAT π.χ. για χλαμύδια, ουρεάπλάσμα)

Σύγκριση χαρακτηριστικών Thin Prep με συμβατικό επίχρισμα.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	Thin Prep	Συμβατικό επίχρισμα
Ερυθρά αιμοσφαίρια	Μειωμένα	Παρόντα σε αριθμό που δυσκολεύουν τη διάγνωση
Λευκά αιμοσφαίρια	Μειωμένα	Παρόντα σε αριθμό που δυσκολεύουν τη διάγνωση
Κυτταρική μονιμοποίηση	Άριστη	
Κυτταρικότητα	Επαρκής	Επαρκής
Υπόστρωμα καθαρό	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Αρχιτεκτονική	Διατηρείται	Διατηρείται
Κύτταρα του ενδοτραχήλου	Σε αθροίσεις	Σε αθροίσεις και μεμονωμένα
Νέκρωση	Σε αθροίσεις	Διάχυτη
Βλέννη	Μειωμένη	Άφθονη
Αξιολόγηση επιχρίσματος	Εύκολο μετά από ειδική εκπαίδευση	Σχετικά δύσκολη
Artifacts	ΟΧΙ	ΣΥΧΝΑ
Κυτταρικό μέγεθος/σχήμα	Μικρότερο, αποστρογγυλεμένο	Μεγαλύτερο, με σχήμα ανάλογο της επίστρωσης
Συμπληρωματικές τεχνικές	ΝΑΙ	Συνήθως ΟΧΙ

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

Τα ευρήματα της κυτταρολογίας τραχήλου μήτρας μπορούν να χωριστούν σε

1. Άτυπα πλακώδη κύτταρα (atypical squamous cells ASC)
2. Χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση πλακώδους επιθηλίου (low grade squamous intraepithelial lesions LSIL)
3. Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση πλακώδους επιθηλίου (high grade squamous intraepithelial lesions HSIL)
4. Άτυπα αδενικά κύτταρα (atypical glandular cells AGC)
5. Διηθητικό καρκίνωμα τραχήλου

Χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση του πλακώδους επιθηλίου (LSIL)

Τα κλασσικά κυτταρολογικά κριτήρια αφορούν την παρουσία κυττάρων με ευρεία ανώμαλη περιπυρηνική άλω (κοιλοκύτταρα), την παρουσία υπερκεράτωσης, παρακεράτωσης, δυσκεράτωσης και την παρουσία κυττάρων της επιπολής και της διάμεσης στιβάδας με δυσκαρυωτικούς πυρήνες. Η σχέση πυρήνα με κυτταρόπλασμα είναι τουλάχιστον $\frac{1}{3}$. Τα κύτταρα διατάσσονται μεμονωμένα ή σε αθροίσεις, διατηρώντας όμως τα κυτταροπλασματικά τους όρια.

Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση του πλακώδους επιθηλίου (HSIL)

Τα κυτταρολογικά κριτήρια για την κατηγορία αυτή περιλαμβάνουν την παρουσία μικρών κυττάρων της διάμεσης στιβάδας με χαρακτήρες πλακώδους μετάπλασης και έντονη δυσκαρύωση. Ανάλογα με τη βαρύτητα της αλλοίωσης, η σχέση πυρήνα προς κυτταρόπλασμα κυμαίνεται από $\frac{2}{3}$ έως $\frac{3}{4}$. Τα κύτταρα διατάσσονται είτε μεμονωμένα, είτε σε σφιχτούς συγκυτιακούς σωρούς.

Άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιόριστης σημασίας(ASCUS)

Επιχειρείται η περιγραφή κυτταρολογικών χαρακτηριστικών που υποδηλώνουν, χωρίς να αποδεικνύουν, διάγνωση ενδοεπιθηλιακής αλλοίωσης του πλακώδους επιθηλίου. Στο επίχρισμα μπορεί να ανιχνεύονται κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου με ευμεγέθεις μεν υπερχρωματικούς πυρήνες, αλλά ομοιογενή κατανομή της χρωματίνης και σχέση πυρήνα προς κυτταρόπλασμα $< \frac{1}{3}$.

Άτυπα πλακώδη κύτταρα στα οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί υψηλόβαθμη αλλοίωση(ASC-H)

Στην κατηγορία αυτή μπορεί να ενταχθούν επιχρίσματα με κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου με ανισομεγέθεις βαθυχρωματικούς πυρήνες, αλλά ασάφεια κυτταροπλασματικών ορίων.

Πρέπει να τονιστεί πως μολονότι η κατηγορία ASC-H γενικά έχει πολύ χαμηλή διαγνωστική αναπαραγωγικότητα τόσο μεταξύ διαφορετικών, όσο και

από τον ίδιο κυτταρολόγο, εντούτοις εντάχθηκε στο σύστημα Bethesda προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων του Pap Test.

Πλακώδες καρκίνωμα

Στα επιχρίσματα αναγνωρίζονται κύτταρα που διατάσσονται μεμονωμένα, σε χαλαρούς σωρούς ή συγκυτιακές αθροίσεις. Τα κύτταρα χαρακτηρίζονται από έντονα ανισομεγέθεις, υπερχρωματικούς πυρήνες, αδροκοκκώδη και ανώμαλα κατανεμημένη χρωματίνη και ευδιάκριτα πυρήνια.

Στην περίπτωση κερατινοποιημένου καρκινώματος, αν και αναγνωρίζονται κύτταρα ποικίλου μεγέθους και σχήματος, χαρακτηριστικά είναι αυτά με μορφή «γυρίνου», με πυρήνες ανωμάλου σχήματος. Η παρουσία νέκρωσης συνοδεύεται από έντονα βαθυχρωματικούς πυρήνες.

Στο μη κερατινοποιημένο καρκίνωμα παρατηρείται χαρακτηριστικά «βρώμικο υπόστρωμα» που αντιστοιχεί σε θέσεις οροϊνώδους υλικού αναμεμιγμένου με ινώδη στοιχεία, κυτταροπλασματικά και πυρηνικά ράκη και ενεργά κύτταρα του καρκινώματος.

Ατυπα αδενικά κύτταρα (AGC)

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τα επιχρίσματα με κύτταρα που διατάσσονται σε συμπαγείς αθροίσεις, με μικρού βαθμού πυρηνική αλληλοεπικάλυψη. Οι πυρήνες συνήθως παρουσιάζουν σχετικά ομοιόμορφη

κοκκιώδη κατανομή χρωματίνης και σπάνια ξεφεύγουν από τα όρια των κυτταρικών αθροίσεων.

Άτυπα αδενικά κύτταρα η παρουσία των οποίων συνηγορεί υπέρ νεοπλασίας

Στην κατηγορία αυτή περιγράφονται κύτταρα του αδενικού επιθηλίου που διατάσσονται σε συμπαγείς τρισδιάστατους σωρούς. Οι πυρήνες παρουσιάζουν σχετικά ανώμαλα κατανεμημένη αδροκοκκώδη χρωματίνη, ευδιάκριτα χρωμόκεντρα ή και υποσημεινόμενα πυρήνια. Στην περιφέρεια αυτών των ομάδων οι πυρήνες, συνήθως, δίνουν την εντύπωση φτερού.

Αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS)

Στα επιχρίσματα αυτά αναγνωρίζονται άφθονα άτυπα αδενικά κύτταρα. Διατάσσονται σε πυκνούς τρισδιάστατους σωρούς αυξημένης κυτταρικότητας και στην περιφέρεια αναγνωρίζονται πυρήνες με σαφή σχηματισμό «φτερού». Επίσης αναγνωρίζονται άτυπα κύτταρα σε ροζετοειδείς σχηματισμούς και σε πασσαλοειδή διάταξη, δίνοντας την εικόνα ψευδοπολύστιβου επιθηλίου. Οι πυρήνες, με ποικιλία μεγέθους και σχήματος, παρουσιάζουν αδροκοκκώδη κατανομή της χρωματίνης, χρωμόκεντρα και ευδιάκριτα πυρήνια.

Αδενοκαρκίνωμα

Τα κύτταρα στα επιχρίσματα αυτής της κατηγορίας διατάσσονται μεμονωμένα ή σε τρισδιάστατες αθροίσεις. Τα κύτταρα είναι αδενικού τύπου με έντονη διαταραχή της σχέσης πυρήνα προς κυτταρόπλασμα. Στον πυρήνα παρατηρείται αδροκοκκώδης ανώμαλη κατανομή της χρωματίνης και ευδιάκριτα πυρήνια. Σπάνια, αναγνωρίζονται στο υπόστρωμα και θέσεις νεκροβίωσης.

ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Οι αλλοιώσεις ταξινομούνται σε CIN 1, 2 και 3 αν και υπάρχει πλέον η τάση να αναφέρονται σαν χαμηλού βαθμού (LSIL - CIN1) και υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (HSIL - CIN 2 και 3). Οι παθολογικές αλλοιώσεις δεν εξελίσσονται γραμμικά, αλλά συνθέτουν ένα συνεχές φάσμα μίας ευρύτερης παθολογικής οντότητας. Η εγγενής δυσκολία να διακριθεί η αμιγής HPV λοίμωξη από τις CIN1 αλλοιώσεις στο επίπεδο, μη κονδυλωματώδες επιθήλιο, δημιουργεί προβλήματα ταξινόμησης αυτού του είδους των βλαβών.

Οι ιστολογικοί χαρακτήρες που συνεκτιμώνται είναι:

A. η διαφοροποίηση των κυττάρων: στο φυσιολογικό ιστό τα κύτταρα διαφοροποιούνται και ωριμάζουν προς την επιφάνεια, γεγονός που οδηγεί σε φυσιολογική στιβάδωση. Στις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες παρατηρείται απώλεια στιβάδωσης του επιθηλίου και παρουσία αδιαφοροποίητων, άωρων κυττάρων. Το ποσοστό του επιθηλίου, το οποίο καταλαμβάνεται από τα κύτταρα αυτά, καθοδηγεί και τη διαβάθμιση της δυσπλασίας.

B. η παρουσία ανωμαλιών του πυρήνα: όπως αύξηση του μεγέθους του, συνεπώς και αύξηση της σχέσης πυρήνα/ κυτταροπλάσματος, ανωμαλίες στο σχήμα, πυρηνικός βαθυχρωματισμός και πύκνωση της χρωματίνης.

Γ. η αναγνώριση μιτωτικής δραστηριότητας: στο φυσιολογικό επιθήλιο οι μιτώσεις που παρατηρούνται είναι λίγες σε αριθμό και περιορίζονται στα παραβασικά κύτταρα. Στις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες καταλαμβάνουν το 1/3, τα 2/3 και τα 3/3 του πάχους του επιθηλίου αντίστοιχα στις CIN1, 2 και 3.

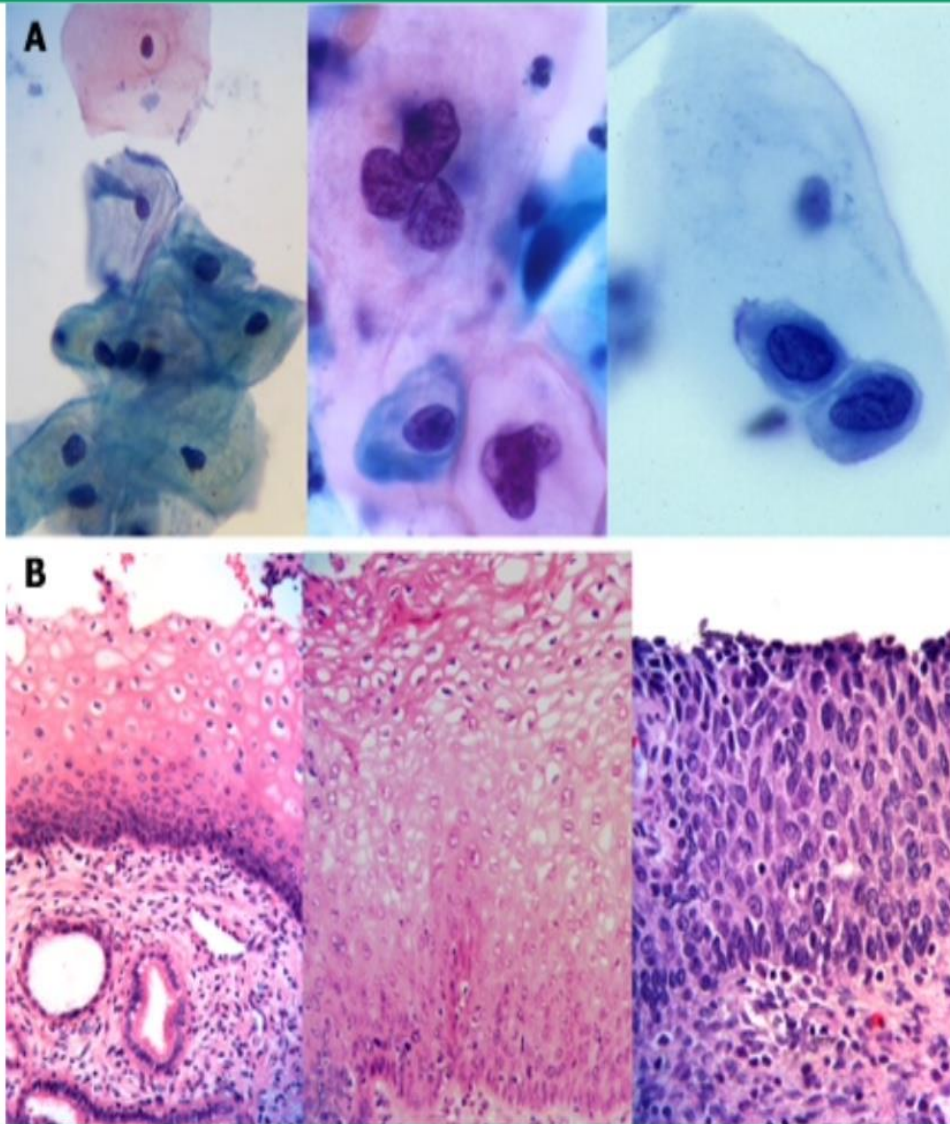
CIN I είναι χαμηλού βαθμού βλάβη. Αναφέρεται σε ήπιες κυτταρικές αλλαγές στο κατώτερο 1/3 του επιθηλίου. Η επίδραση του HPV με την παρουσία ήπιας ατυπίας και κοιλοκυττάρων είναι συχνή. Σπάνια συναντάμε ανώμαλες μορφές κυττάρων.

CIN II θεωρείται υψηλού βαθμού αλλοίωση. Αναφέρεται σε ενδιάμεσου βαθμού άτυπες κυτταρικές αλλοιώσεις που εντοπίζονται στα βασικά 2/3 του επιθηλίου (ενδιάμεσου τύπου δυσπλασία) με διατήρηση της επιθηλιακής ωρίμανσης. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία σε αυτήν την κατηγορία αλλοιώσεων.

CIN III είναι υψηλού βαθμού αλλοίωση. Αναφέρεται σε σοβαρού βαθμού άτυπες κυτταρικές αλλοιώσεις μεγαλύτερες σε έκταση από τα 2/3 του πάχους του επιθηλίου και περιλαμβάνει επίσης ολικού πάχους αλλοιώσεις (προηγουμένως αυτές οι βλάβες ήταν γνωστές ως carcinoma in situ).

Συνήθως οι βλάβες CIN 2 και CIN 3 ταξινομούνται μαζί ως CIN 2/3.

Comparison of normal, low grade and high grade lesions by cervical cytology findings and histology from colposcopically directed biopsies



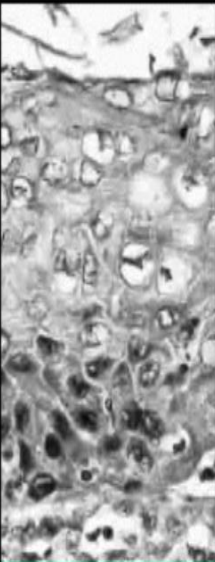
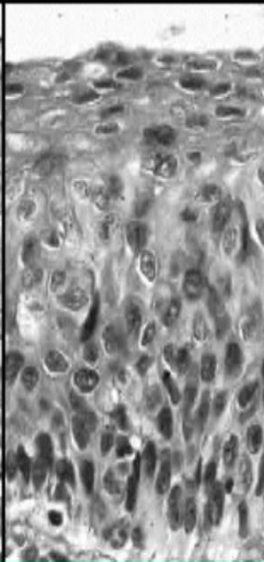
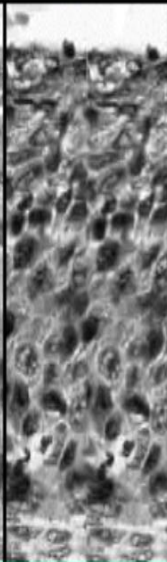
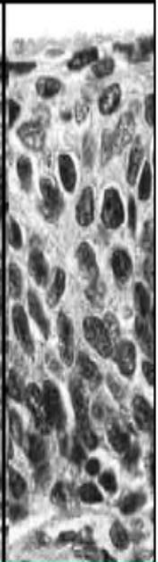
(A) Normal, low-grade, and high-grade cervical cytology.

(B) Cervical intraepithelial neoplasia I, II, III.

(A) Reproduced with permission from Christopher Crum, MD. Copyright © Christopher Crum, MD.

(B) Reproduced with permission from: Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M (Eds). *Colposcopy Principles and Practice*, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2002. Copyright © 2002 Elsevier.

Terminology and histology of cervical intraepithelial neoplasia

LAST System ^[1]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL	
Bethesda Classification System ^[2]	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
Histologic images					

Terminology regarding cytologic and histologic precancerous changes of the uterine cervix. The corresponding terminology from the previous classification systems is shown. Images of the histologic correlates for each category are also shown.

LAST: lower anogenital squamous terminology; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesions; CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

* CIN 2 that is p16-positive is classified as HSIL. CIN 2 that is p16-negative is classified as LSIL.

References:

1. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:76.
2. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114.

ΧΛΑΜΥΔΙΑ

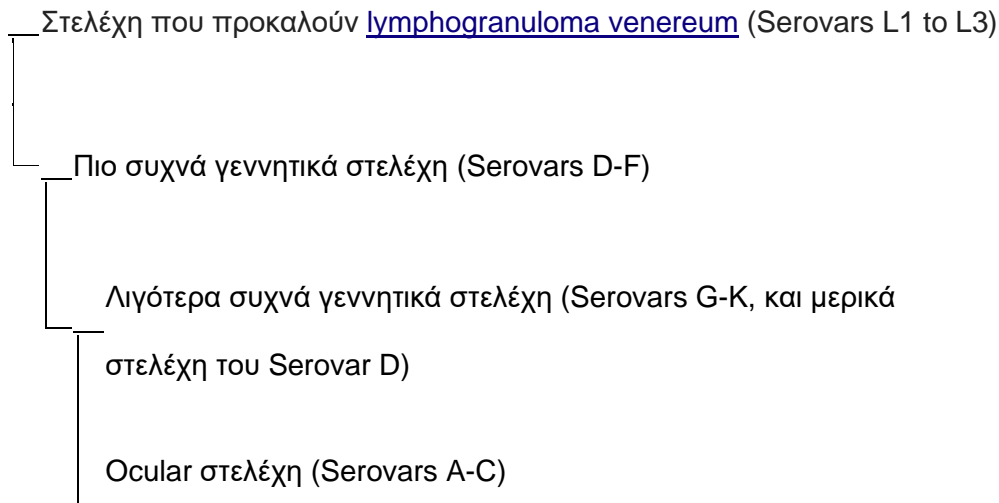
Τα χλαμύδια είναι μικρά, ακίνητα, Gram αρνητικά αποστρογγυλεμένα ή ωοειδή, υποχρεωτικά ενδοκυττάρια βακτήρια. Πολλαπλασιάζονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων που τα φιλοξενούν και σχηματίζουν χαρακτηριστικά έγκλειστα ορατά με το κοινό μικροσκόπιο.

Τα χλαμύδια έχουν ταξινομηθεί στην τάξη Chlamydiales, την οικογένεια Chlamydiaceae με ένα γένος, τα Chlamydia. Το γένος Chlamydia περιλαμβάνει τέσσερα είδη

1. Χλαμύδιο του τραχώματος (***Chlamydia trachomatis***)
2. Χλαμύδιο της πνευμονίας (***Chlamydia pneumoniae***)
3. Χλαμύδιο της ψιττάκωσης (***Chlamydia psittaci***)
4. Χλαμύδιο *pecorum*

Τα δύο πρώτα είναι είδη είναι παθογόνα για τον άνθρωπο και μερικές φορές το *C.psittaci* είναι παθογόνο για τον άνθρωπο{83}.

Τα *Chlamydia trachomatis* χωρίζονται σε 18 οροτύπους (serovars) με βάση μονοκλωνικά αντισώματα



Διακρίνουμε δυο διαφορετικούς τύπους του μικροοργανισμού. Το στοιχειώδες σωματίο (elementary body) και το δικτυωτό ή αρχικό σωματίο (reticulate initial body).

Το στοιχειώδες σωματίο έχει διάμετρο 200 με 300nm, είναι ιδιαίτερο λοιμογόνο και προσαρμοσμένο στην εξωκυττάρια επιβίωση. Το κυτταρικό τοίχωμα είναι ανάλογο των Gram αρνητικών βακτηρίων.

Το δικτυωτό ή αρχικό σωματίο έχει διάμετρο 600 με 1000nm και είναι ελάχιστα λοιμογόνο. Αυτό παριστά τον ενδοκυττάρια αναπαραγωγικό τύπο και δεν επιζεί εξωκυττάρια. Διαιρείται με διχοτόμηση για να σχηματίσει στοιχειώδη σωματίδια και οι ομάδες των στοιχειωδών σωματίων σχηματίζουν τα έγκλειστα.

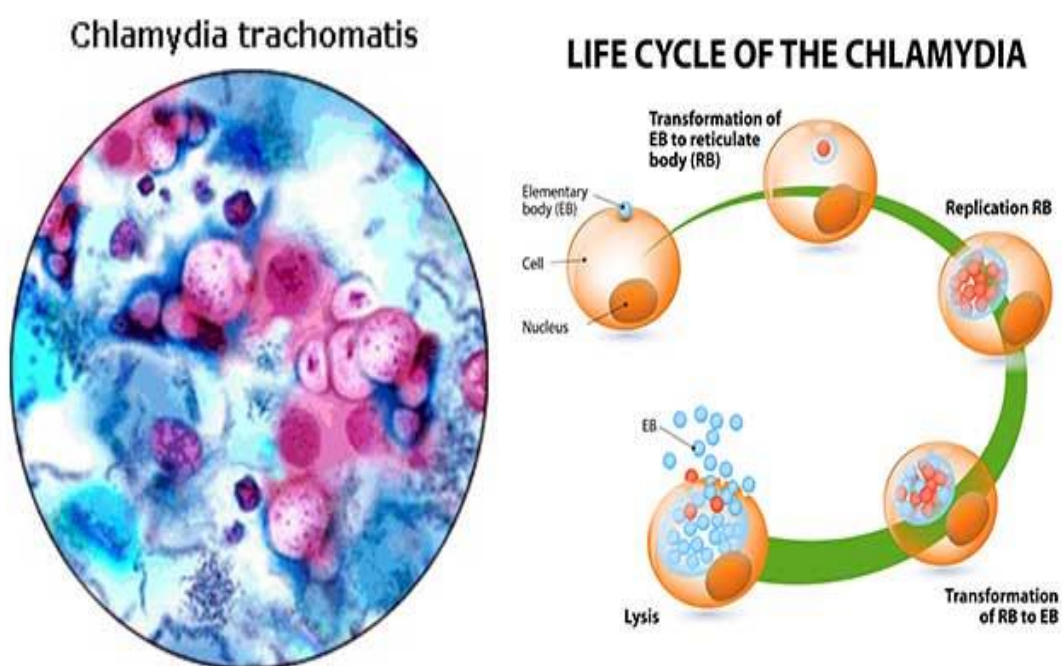
Τα χλαμύδια έχουν ριβοσώματα που δεν υπάρχουν στους ιούς και ένζυμα με μια καθορισμένη ενζυμική ικανότητα χωρίς καμία από τις μεταβολικές αντιδράσεις να έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενέργειας. Τα χλαμύδια είναι ενεργά παράσιτα και χρησιμοποιούν τριφωσφορική αδενοσίνη και τριφωσφορική γουανοσίνη των κυττάρων που τα φιλοξενούν. Τα χλαμύδια δεν αναπτύσσονται σε κοινά θρεπτικά υλικά αλλά μόνο ενδοκυττάρια γιατί δεν διαθέτουν τους απαραίτητους μηχανισμούς και κάνουν χρήση παραγόντων των κυττάρων ξενιστών με σκοπό την παραγωγή των απαραίτητων χλαμυδιακών πρωτεϊνών και λιπιδίων{84}.

Κύκλος ανάπτυξης χλαμυδίων

Ο κύκλος ανάπτυξης των χλαμυδίων είναι διφασικός και ίδιος για όλα τα είδη χλαμυδίων. Το μικρό λοιμογόνο στοιχειώδες σωματίο έρχεται σε επαφή και διαπερνά το τοίχωμα των κυττάρων και μετατρέπεται στο μεταβολικά ενεργό δικτυωτό σωματίο μέσα σε 6 με 8 ώρες. Η είσοδος γίνεται με τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Τα δικτυωτά σωματίδια ξαναοργανώνονται σε στοιχειώδη σωματίδια και μέσα σε 2 με 3 μέρες το φαγόσωμα διογκώνεται και κατόπιν το κύτταρο που έχει προσβληθεί σπάζει και απελευθερώνονται τα καινούρια στοιχειώδη σωματίδια που έχουν σχηματιστεί. Η απελευθέρωση των σωματιδίων αυτών σηματοδοτεί την έναρξη μια καινούριας διαδικασίας αντιγραφής από τη στιγμή που μόνο η μορφή του στοιχειώδους σωματιδίου είναι αυτή που μπορεί να προσβάλλει νέα επιθηλιακά κύτταρα. Ο χρόνος επώασης της συμπτωματικής νόσου κυμαίνεται από 5 μέχρι 14 ημέρες μετά την προσβολή. Παρόλα αυτά δεν είναι ξεκάθαρο το χρονικό διάστημα που

ένας ασυμπτωματικός ασθενής μπορεί να κουβαλάει τα χλαμύδια. Ο μεγάλος κύκλος ζωής των χλαμυδίων δικαιολογεί το γεγονός ότι μόνο οι θεραπείες με φάρμακα που έχουν μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής ή η παρατεταμένη χρονικά θεραπεία με αντιβιοτικά μπορεί να αντιμετωπίσει τα χλαμύδια.

Τα χλαμύδια δεν μπορούν να καλλιεργηθούν σε τεχνητά μέσα και για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται καλλιέργειες ιστών . Επιτυχής ανάπτυξη έχει παρατηρηθεί σε νεφρικά κύτταρα πιθήκου, HeLa, L, και McCoy. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των χλαμυδιακών οργανισμών είναι ότι η ανοσία δεν είναι μακράς διάρκειας κι έτσι η επαναλοίμωξη ή η εμμένουσα φλεγμονή είναι κάτι κοινό{84}.



Source, Online microbiology notes

Μετάδοση

Στις περισσότερες χώρες οι λοιμώξεις από *C.trachomatis* ανάμεσα στους ενήλικες και στους έφηβους είναι σχεδόν όλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες. Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι δύσκολο να καθορισθεί.

Σε μια μελέτη με 290 ετερόφυλα ζευγάρια, 76% των ανδρών στις γυναικείες περιπτώσεις λοίμωξης και το 77% των γυναικών στις ανδρικές περιπτώσεις λοίμωξης ήταν θετικοί στην λοίμωξη από *Chlamydia* {85}. Δυστυχώς δεν υπάρχουν στοιχεία για την πιθανότητα μετάδοσης μετά από έκθεση από συμπτωματικούς vs ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Αποτελεί την πιο συχνή αναφερόμενη βακτηριακή φλεγμονή στις ΗΠΑ. Το 2018, 1.758.668 χλαμυδιακές λοιμώξεις είχαν αναφερθεί στο CDC (Centers for Disease Control and Prevention) αντανακλώντας ένα incidence rate 539.9 περιπτώσεις /100.000 ανθρώπους {86}. Ο συνολικός ρυθμός σε γυναίκες και άντρες αυξήθηκε κατά 11.4 και 37.8% αντιστοίχως από το 2014 μέχρι το 2018. Παρόλα αυτά ο ρυθμός φλεγμονής ανάμεσα σε γυναίκες παραμένει περίπου διπλάσιος σε σχέση με τους άντρες (693 vs 381 περιπτώσεις /100.000 ανθρώπους)(ΕΙΚΟΝΑ)..

Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό της παγκόσμιας επιδημιολογίας των *C.trachomatis* είναι ο Σουηδικός νέος τύπος που αναφέρθηκε πρώτη φορά το 2006 στην Σουηδία. Αυτός ο τύπος περιείχε μια μετάλλαξη που εμπόδιζε την

ανίχνευση του χλαμυδίου ακόμη και με μοριακές τεχνικές (Nucleic acid amplification testing NAAT) {87}.

Συλλοιμώσεις

Συν λοιμώσεις των *C.trachomatis* με άλλα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα έχουν συχνά αναφερθεί ανάμεσα σε high risk γυναίκες και άντρες. Για παράδειγμα σε μια μελέτη με άντρες με ουριθρίτιδα 35% αυτών με *C.trachomatis* ήταν επιπλέον μολυσμένοι με *Mycoplasma genitalium* {88}. Σε συγκεκριμένους high risk πληθυσμούς όπως π.χ. έφηβοι σε κέντρα κράτησης ανηλίκων, έχουν αναφερθεί ρυθμοί συνλοίμωξης με *Neisseria gonorrhoeae* 50%{89,90}. Η *Trichomoniasis* είναι εμφανής στις σεξουαλικά ενεργές γυναίκες και μπορεί να μεταδίδεται μαζί με τα χλαμύδια. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την σημαντικότητα εύρεσης κι άλλων σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν *C.trachomatis*.

Επιβαρυντικοί παράγοντες

- *Νεαρή ηλικία.* Άτομα μικρότερα από 25 χρονών έχουν την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης χλαμυδίων. Κάποιοι ερευνητές πιστεύουν ότι η μείωση στη συχνότητα εμφάνισης με την πάροδο της ηλικίας μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη μερικής ανοσίας μέσω των περιοδικών επαναλαμβανόμενων εκθέσεων στα χλαμύδια καθώς επίσης και στην αλλαγή συμπεριφοράς{91,92}.

- Καινούριος ερωτικός *σύντροφος* ή περισσότεροι από ένας το τελευταίο τρίμηνο. Αυτός είναι ένας επιβαρυντικός παράγοντας γενικά για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.
- *Ιστορικό* προηγούμενης λοίμωξης με *C.trachomatis*. Αυτός είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για νέα φλεγμονή προφανώς επειδή δηλώνει άτομα υψηλού κινδύνου για επαναλοίμωξη από προηγούμενους σεξουαλικούς συντρόφους που δεν έλαβαν θεραπεία ή από νέο ερωτικό σύντροφο{93}.
- Μη συνεχής χρήση προφυλακτικού.
- Χαμηλό κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο.
- Προηγούμενο ιστορικό λοίμωξης με κάποιο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα του γεννητικού συστήματος.

Κλινικά σύνδρομα

- Τραχηλίτιδα. Στις γυναίκες ο τράχηλος της μήτρας είναι το πιο κοινό όργανο που προσβάλλεται και ένα ποσοστό αυτών μπορεί να έχουν και λοίμωξη της ουρήθρας{94}. Αν δεν δοθεί θεραπεία η λοίμωξη μπορεί να εξαπλωθεί στο ανώτερο γεννητικό σύστημα προκαλώντας πυελική φλεγμονώδη νόσο (Pelvic Inflammatory Disease PID) με συνέπειες υπογονιμότητα και χρόνια κοιλιακό άλγος.

Η παρουσία εκτροπίου στον τράχηλο (η παρουσία κυλινδρικού επιθηλίου και στην εξωτερική επιφάνεια του τραχήλου) έχει επιδημιολογικά συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εντόπισης χλαμυδιακής λοίμωξης. Κάποιοι ερευνητές αναφέρουν και συσχέτιση ανάπτυξη τραχηλικής νεοπλασίας{95-98}.

Η πλειοψηφία (τουλάχιστον 85%) των γυναικών με τραχηλίτιδα λόγω χλαμυδίων δεν έχουν κανένα σύμπτωμα. Αλλά ακόμα κι αν εμφανιστούν δεν είναι ειδικά κι εύκολα μπορούν να μπερδευτούν με εικόνα κολπίτιδας ή παθολογία γεννητικής οδού όπως αλλαγή στις κολπικές εκκρίσεις, μεσοκυκλική κολπική αιμόρροια και αιμορραγία μετά την επαφή.

- Σύνδρομο με Δυσουρία και Πυουρία λόγω ουρηθρίτιδας. Μελέτες διαλογής για C.trachomatisόσο στον τράχηλο όσο και στην ουρήθρα που γίνονται σε STIκλινικές αναφέρουν ότι το 50% έχουν και στα δυο σημεία και 25% μόνο στο ένα από τα δυο{94}.

Οι περισσότερες από αυτές τις γυναίκες δεν αναφέρουν κάποιο ειδικό σύμπτωμα απλά κάποια συμπτώματα χαρακτηριστικά λοίμωξης του ουροποιητικού όπως συχνουρία και δυσουρία. Η ανάλυση ούρων δείχνει πυουρία αλλά δεν εμφανίζονται οργανισμοί στην Gramχρώση ή στην βακτηριακή καλλιέργεια. Αυτός ο συνδυασμός της πυουρίας χωρίς την παρουσία βακτηρίων στα ούρα σε σεξουαλικά ενεργές

γυναίκες θα πρέπει να διεγείρει την υποψία χλαμυδιακής λοίμωξης της ουρήθρας.

- Πυελική Φλεγμονώδης Νόσος. Τα χλαμύδια μπορούν να ακολουθήσουν ανοδική πορεία από τον τράχηλο προς την μήτρα, τους αγωγούς και τις ωθήκες όπου εκεί μπορεί να προκαλέσουν PID{99-102}. Σε μερικές μελέτες με γυναίκες που εξετάστηκαν σε STI κλινικές, 2 με 4.5% ανέπτυξαν PID με κλινικά συμπτώματα τις επόμενες δυο εβδομάδες μεταξύ της διάγνωσης των χλαμυδίων και του follow up {103}.

Συμπτώματα της PID αποτελούν το κοιλιακό και πυελικό άλγος καθώς επίσης και η ευαισθησία του τραχήλου και της μήτρας κατά την μετακίνηση. Η PID λόγω χλαμυδίων σχετίζεται ισχυρά με υπογονιμότητα, έκτοπη εγκυμοσύνη και χρόνια πυελικό άλγος όταν συνδυάζεται με PID από gonorrhoea.

- Fitz Hugh Cytis Syndrome. Περιστασιακά οι ασθενείς με χλαμύδια αναπτύσσουν περιηπατίτιδα, μια φλεγμονή της ηπατικής κάψουλας και των επιφανειών του περιτοναίου. Σχετίζεται με πόνο στο άνω δεξιό κοιλιακό τεταρτημόριο ή με πλευριτικό πόνο αλλά δεν συνοδεύεται από παθολογική ηπατική βιοχημεία.

- Επιπλοκές κύησης. Οι πιο σημαντικές επιπλοκές είναι η έκτοπη κύηση, η πρόωρη ρήξη των υμένων, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση ελλιποβαρών νεογνών {104,105}. Μεταξύ 3913 εγκύων στην Ολλανδία όπου έγινε έλεγχος για *C. trachomatis*, ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες ήταν υψηλότερος σε αυτές με χλαμυδιακή λοίμωξη (adjusted odds ratio 4.35, 95% CI 1.3-15.2).

Διάγνωση χλαμυδιακών λοιμώξεων

Στις διαγνωστικές τεχνικές περιλαμβάνονται οι μοριακές τεχνικές εύρεσης γενετικού υλικού (Nucleic Acid Amplification Testing NAAT), καλλιέργειες, εντοπισμός αντιγόνων. Λόγω της μεγάλης ευαισθησίας και ειδικότητας που διαθέτουν οι τεχνικές NAAT θεωρούνται διαγνωστική τεχνική διαλογής.

- Μοριακές τεχνικές (NAAT). Στηρίζονται στην εύρεση αλληλουχιών DNA ή RNA των *C. trachomatis* χρησιμοποιώντας την PCR (Polymerase Chain Reaction), transcription mediated amplification (TMA), ή strand displacement amplification (SDA). Αυτές οι τεχνικές αποτελούν σήμερα το gold standard {106}.

Το υλικό που απαιτείται εξαρτάται από το είδος του συνδρόμου.

Για το ουρογεννητικό σύστημα ή για λόγους screening επιλέγουμε κολπικό swab, η συλλογή του οποίου μπορεί να γίνει κι από την ίδια την ασθενή. Επίσης το υλικό που συλλέγεται για τον τακτικό γυναικολογικό έλεγχο (Test Pap υγρής κυτταρολογίας) μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Τα πρώτα πρωινά ούρα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν αλλά ενδέχεται να βρίσκουν 10% λιγότερες φλεγμονές σε σύγκριση με τα κολπικά swab{106}. Η συλλογή των ούρων που θα χρησιμοποιηθούν για NAAT θα πρέπει να έχει γίνει χωρίς πλύσιμο της γεννητικής περιοχής.

- Γρήγορες τεχνικές εύρεσης στηριζόμενες σε NAAT τεχνικές έχουν αναπτυχθεί. Το XPertC trachomatis/N.gonorrhoeae (CT/NG) assay είναι μια NAAT τεχνική που μπορεί να δώσει αποτελέσματα για μια λοίμωξη από χλαμύδια ή N. gonorrhoeae μέσα σε 90 λεπτά{107}.
- Καλλιέργειες. Ένας αριθμός διαφόρων κυτταρικών σειρών έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη των χλαμυδίων. Συνήθως χρησιμοποιούνται τα κύτταρα McCoy και HeLa. Τα μειονεκτήματά τους είναι η τιμή του και η εμπειρία/γνώση που απαιτείται.
- Εντοπισμός αντιγόνων. Ο εντοπισμός αντιγόνων απαιτεί επεμβατικές τεχνικές όπως η λήψη υλικού από τον τράχηλο. Η ευαισθησία της

συγκεκριμένης μεθόδου είναι μεταξύ 80-95% συγκρινόμενη με τις καλλιέργειες.

- Genetic Probe μέθοδοι. Απαιτούν επεμβατικές τεχνικές με τη λήψη υλικού από τον τράχηλο και την ουρήθρα. Η ευαισθησία τους είναι περίπου 80%. Το κύριο πλεονέκτημα τους είναι το χαμηλό κόστος.

Δοκιμασία διαλογής (screening test) σε ποιους και πότε

Επειδή η πλειοψηφία των χλαμυδιακών φλεγμονών είναι ασυμπτωματικές, routine screening με NAAT τεχνικές θα πρέπει να γίνονται σε σεξουαλικά ενεργή άτομα με υψηλό ρίσκο και με επιπλοκές από χλαμύδια **{108}**. Στις ΗΠΑ σύμφωνα με τον CDC (Centers for Disease Control and Prevention) οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες < 25 χρόνων θα πρέπει να ελέγχονται κάθε χρόνο για χλαμυδιακές φλεγμονές. Μετά την ηλικία των 25 χρόνων το screening θα πρέπει να βασίζεται σε κριτήρια συμπεριφοράς του κάθε ατόμου.

Θεραπεία

Η θεραπεία των ασθενών με C.trachomatis προστατεύει από επιπλοκές του αναπαραγωγικού συστήματος, την εξάπλωση των

χλαμυδίων και μειώνει τις πιθανότητες επαναλοίμωξης. Η θεραπεία των εγκύων συνήθως εμποδίζει την μετάδοση

Των χλαμυδίων στο νεογνό κατά τον τοκετό. Η θεραπεία θα πρέπει να δίνεται άμεσα σε όλες τις περιπτώσεις διάγνωσης φλεγμονής. Η καθυστέρηση χορήγησης αυτής συνδέεται με αυξημένη συχνότητα επιπλοκών.

Συνιστώμενα σχήματα αποτελούν τα εξής

Azithromycin 1 g από του στόματος σε μια μόνο δόση

ή

Doxycycline 100 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες

Εναλλακτικά σχήματα

Erythromycin base 500 mg από του στόματος 4 φορές την ημέρα για 7 ημέρες

ή

Erythromycin ethylsuccinate 800 mg από του στόματος 4 φορές την ημέρα για 7 ημέρες

ή

Levofloxacin 500 mg από του στόματος μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες

ή

Ofloxacin 300 mg από του στόματος δυο φορές την ημέρα για 7 ημέρες

Για να ελαχιστοποιήσουμε την μετάδοση της φλεγμονής θα πρέπει οι ασθενείς να απέχουν από σεξουαλικές δραστηριότητες για 7 ημέρες όταν λαμβάνουν τη μονή δόση του αντιβιοτικού ή μέχρι την συμπλήρωση της θεραπείας αν λάβουν το άλλο αντιβιοτικό επταήμερο σχήμα καθώς και μέχρι την εξαφάνιση των συμπτωμάτων. Άτομα με χλαμυδιακή λοίμωξη θα πρέπει να ελέγχονται επίσης για HIV, GC, και syphilis{109}.

Παρακολούθηση (Follow-Up)

Επανελέγχος 3 με 4 εβδομάδες μετά την συμπλήρωση της θεραπείας δεν συνιστάται στις περιπτώσεις που έχουν δοθεί τα συνιστώμενα σχήματα ή τα εναλλακτικά αυτών εκτός κι αν η συμμόρφωση του ασθενή δεν είναι σίγουρη, τα συμπτώματα επιμένουν ή υπάρχει υποψία επαναλοίμωξης. Επιπλέον η χρήση NAAT τεχνικών σε λιγότερο από 3 εβδομάδες μετά την συμπλήρωση της θεραπείας δεν

ενδείκνυται διότι η συνεχής παρουσία νεκρών οργανισμών μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα{110}.

Οι περισσότερες εμμένουσες φλεγμονές μετά από θεραπείες δεν είναι αποτέλεσμα αποτυχίας των θεραπειών αλλά αποτέλεσμα επαναλοίμωξης από νέο σύντροφο γεγονός που τονίζει την αναγκαιότητα για σωστή και έγκαιρη ενημέρωση. Ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τρεις μήνες μετά την θεραπεία ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς πιστεύουν ότι οι σύντροφοι τους έλαβαν ορθή θεραπεία.

ΜΥΚΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

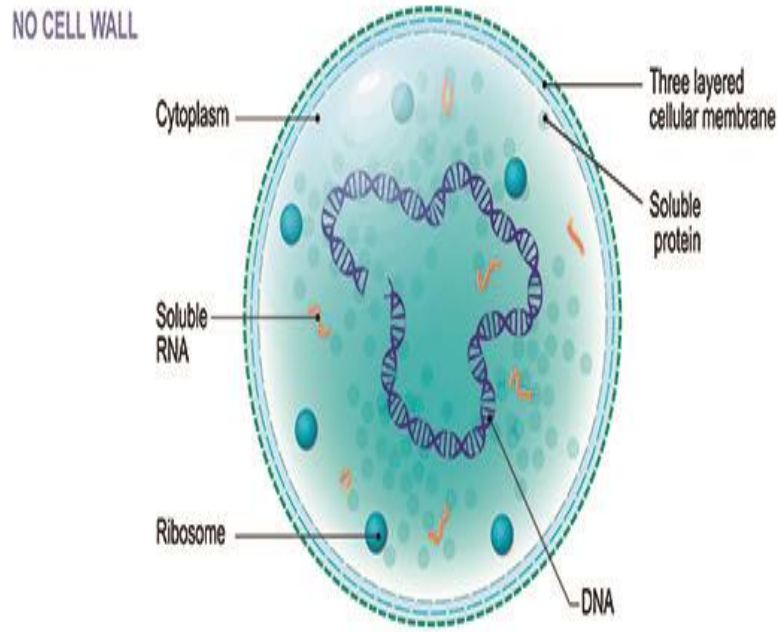
Ο όρος μυκοπλάσματα χρησιμοποιείται ευρέως και αναφέρεται σε κάθε οργανισμό της τάξης των Mollicutes, ο οποίος περιλαμβάνει 8 γένη (Mycoplasma, Ureaplasma, Acholeplasma, Anaeroplasm, Entomoplasma, Spiroplasma και Asteroleplasma). Υπάρχουν πάνω από 200 διαφορετικά είδη Mycoplasma. Δεκατέσσερα είδη Mycoplasma, ένα Acholeplasma και δύο Ureaplasma έχουν απομονωθεί από ανθρώπους.

Μόνο έξι είδη, 5 από τα οποία κατοικούν στο ουρογεννητικό σύστημα, θεωρούνται παθογόνα για τον άνθρωπο{111}

- ***M.hominis***
- ***M.genitalium***
- ***Mycoplasma fermentans***
- ***Ureaplasma***
 - 1.*Ureaplasma urealyticum*
 - 2.*Ureaplasma parvum*
- ***M.pneumoniae***

Το *Mycoplasma amphoriforme* έχει εντοπισθεί στο αναπνευστικό σύστημα ανθρώπων με έλλειψη αντισωμάτων και χρόνια βρογχίτιδα ή βρογχιεκτασία αλλά ο πραγματικός ρόλος του ως παθογόνο δεν έχει καθοριστεί ακόμα.

Τα *Mycoplasmas* και τα *Ureaplasmas* είναι οι μικρότεροι οργανισμοί που ζουν ελεύθερα. Δεν διαθέτουν κυτταρικό τοίχωμα και αυτός είναι ο λόγος που δεν μπορούμε να τα δούμε με χρώση Giemsa. Τα είδη των *Mycoplasmas* χρησιμοποιούν γλυκόζη, αργινίνη ή και τα δύο για μεταβολικούς σκοπούς. Τα *Ureaplasmas* είναι μοναδικά διότι υδρολύουν ουρία.



Παρόλο που το *M.hominis* και τα *Ureaplasma ssp* φυσιολογικά υπάρχουν σε κατάσταση προσκόλλησης στο βλεννογόνο επιθηλιακών κυττάρων της ουρογεννητικής οδού, μπορούν να βρεθούν και σε σημεία και να προκαλέσουν φλεγμονή όταν υπάρχει λύση του βλεννογόνου ή όταν υπάρχει ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή όπως για παράδειγμα στα πρόωρα νεογνά και στους ανοσοκατασταλμένους.

Το *M.hominis* και τα *Ureaplasma* διαθέτουν επιφανειακές πρωτεΐνες που διευκολύνουν την σύνδεση τους με τα κύτταρα του ξενιστή. Τα *Ureaplasmas* μπορούν να προσκολληθούν σε ερυθροκύτταρα, σε λευκά αιμοσφαίρια ακόμα και σε σπερματοζωάρια. Τα *Ureaplasmas* παράγουν IgA πρωτεάση που αποδομεί τις ανοσοσφαιρίνες και απελευθερώνουν αμμωνία μέσω ουρεολυτικής δραστηριότητας{112,113}.

Φυσιολογικός αποικισμός

Το *M.hominis* και τα *Ureaplasma spp* είναι μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του γεννητικού συστήματος πολλών σεξουαλικά ενεργών ανδρών και γυναικών{114}. Το ποσοστό των γυναικών με αποικισμό του κόλπου με αυτούς τους οργανισμούς αυξάνεται μετά την εφηβεία αναλογικά με τον αριθμό των ερωτικών συντρόφων. Οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες για αποικισμό{115}. Μέχρι την ενηλικίωση, πάνω από το 80% των υγιών γυναικών έχουν *Ureaplasma spp* και 50% έχουν *M.hominis* στις τραχηλικές και κολπικές εκκρίσεις τους.

Νεογνά που είναι αποικισμένα με *Mycoplasma* και *Ureaplasma spp* προφανώς έχουν εκτεθεί κατά το πέρασμα τους από το γεννητικό κανάλι σε φυσιολογικό τοκετό μιας και ο αποικισμός είναι λιγότερο συχνός σε νεογνά μετά από καισαρική τομή.

Συσχέτιση με ασθένειες

Τα *M.hominis* και *Ureaplasma srr* έχουν συσχετισθεί με διάφορες φλεγμονές του ουροποιητικού συστήματος και με επιπλοκές της εγκυμοσύνης αλλά ο ακριβής ρόλος αυτών των οργανισμών είναι δύσκολο να καθοριστεί για τους εξής λόγους{115}

- Πολλοί υγιείς ασυμπτωματικοί ενήλικες έχουν αποικισμό με *M.hominis* και *Ureaplasma*.
- Τα *Mycoplasmas* σπάνια είναι ο μοναδικός οργανισμός που απομονώνεται από ένα δείγμα του ουρογεννητικού συστήματος. Έτσι είναι δύσκολο να ξεχωρίσεις αν είναι ο αιτιολογικός παράγοντας ή απλώς συνυπάρχει.
- Ο εντοπισμός αυτών των οργανισμών είναι παραδοσιακά δύσκολος και πολύπλοκος.

Κολπίτιδα και bacterial vaginosis. Mollicutes δεν προκαλούν φλεγμονώδη αιδοιοκολπίτιδα, όμως το βακτηριακό φορτίο των *M.hominis* και *Ureaplasma srr* είναι μεγαλύτερο σε γυναίκες με bacterial vaginosis. Έχει προταθεί ότι το *M.hominis* δρα συνεργικά με άλλα παθογόνα π.χ. *Gardnerella vaginalis*. Η ισχυρή σύνδεση της bacterial vaginosis με τον πρόωρο τοκετό αυξάνει επίσης την πιθανότητα ότι αυτοί οι οργανισμοί μπορεί να παίζουν έναν αιτιολογικό ρόλο.

Πυελική φλεγμονώδης νόσος. Παρόλο που το *M. hominis* είναι κοινό μικρόβιο του γυναικείου ουρογεννητικού συστήματος, ανάμεσα και στις γυναίκες με PID, ο ρόλος του στην PID είναι αμφιλεγόμενος. Σε μια μελέτη *M. Hominis* απομονώθηκε σε 4 από τα 50 δείγματα που πάρθηκαν απευθείας από τους αγωγούς γυναικών με σαλπινγίτιδα σε αντίθεση με κανένα δείγμα από την ομάδα ελέγχου {116}. Σημαντικές αυξήσεις και μειώσεις των τίτλων αντισωμάτων για *M. hominis* παρατηρήθηκαν σε 9 από τις 16 γυναίκες με σαλπινγίτιδα που είχαν θετική καλλιέργεια για *M. hominis* στο κατώτερο γεννητικό σύστημα. Κανένα από τα *M. Hominis* και *Ureaplasma* δεν προκαλούν τραχηλίτιδα.

Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα. *Ureaplasma spp* συνδέεται με μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα σε μερικές μελέτες. Σε μια μετα-ανάλυση μελετών με 1507 μη γονοκοκκικές ουρηθρίτιδες και 1223 άτομα ελέγχου, το *U. Urealyticum* ήταν πιο συχνό στους άνδρες με μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα (NGU) {117}. Δεν υπάρχουν δεδομένα ότι το *M. hominis* προκαλεί NGU.

Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος. *M. hominis* ενδέχεται να είναι υπεύθυνο για πάνω από 5% των περιπτώσεων οξείας πυελονεφρίτιδας, ειδικότερα στις περιπτώσεις που έχει προηγηθεί χρήση κάποιου ιατρικού οργάνου ή υπάρχει απόφραξη {118}.

Το *Ureaplasma spp* δε φαίνεται να προκαλεί πυελονεφρίτιδα. Στις γυναίκες δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι το *M. hominis* είναι αιτία του ουρηθρικού συνδρόμου αλλά το *Ureaplasma* μπορεί να συμμετέχει **{119}**.

Λοιμώξεις σχετικές με την κύηση

M. hominis και *Ureaplasma* βρίσκονται συχνά στο αμνιακό υγρό γυναικών με αυτόματο πρόωρο τοκετό, πρόωρη ρήξη των υμένων, χαμηλό βάρος γέννησης, αποβολή και ενδομήτριο θάνατο **{120}**.

Απομόνωση *Ureaplasma spp* αλλά όχι *M. hominis* από το χόριο και το άμνιο έχει συνεχώς συσχετισθεί με ιστολογική χοριοαμνιονίτιδα και είναι αντιστρόφως σχετιζόμενη με το βάρος γέννησης, την πρόωρη ρήξη υμένων και την παρουσία άλλων βακτηρίων. Αυτοί οι μικροοργανισμοί μπορεί να εισβάλουν στην αμνιακή κοιλότητα όταν οι μεμβράνες είναι ανέπαφες και να πυροδοτήσουν μια φλεγμονώδη αντίδραση. Τα *Ureaplasmas* είναι μεταξύ των πιο κοινών μικροοργανισμών που ανευρίσκονται σε πλακούντες με φλεγμονή **{121}**.

Σε μια μελέτη με ασυμπτωματικές έγκυες γυναίκες που είχαν κάνει αμνιοπαρακέντηση στο 2^ο τρίμηνο της κύησης ο εντοπισμός *Ureaplasmas* με PCR είχε συσχετισθεί με υψηλότερο ρυθμό πρόωρων τοκετών **{122}**. Ο

αποικισμός της μητέρας με Ureaplasma έχει συνδεθεί με χαμηλό βάρος γέννησης, νεογνική βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ενδοκοιλιακή αιμορραγία και νεκρωτική εντεροκολίτιδα, καταστάσεις που σχετίζονται με προωρότητα.

Ο ρόλος αυτών των μικροοργανισμών στην γυναικεία υπογονιμότητα είναι αμφιλεγόμενος και καμία συνάφεια δεν έχει αποδεχθεί. Σε μια μελέτη οι ρυθμοί αποικισμού ήταν μεγαλύτεροι σε υπογόνιμες γυναίκες σε σχέση με τις γόνιμες, αλλά δεν φάνηκε να επηρεάζει τους ρυθμούς εγκυμοσύνης στην invitroγονιμοποίηση. Κάποιες άλλες μελέτες ότι η θεραπεία έγκυων γυναικών με κίνδυνο πρόωρου τοκετού με αντιμικροβιακά εναντίον Mycoplasma και Ureaplasma σχετίζεται με επιμήκυνση της εγκυμοσύνης και έτσι προτείνεται ότι αυτοί οι μικροοργανισμοί είναι υπεύθυνοι για επιπλοκές κατά την κύηση.

Mycoplasma genitalium

Το Mycoplasma genitalium περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1981 αφού απομονώθηκε από δείγματα που πάρθηκαν από την ουρήθρα δύο αντρών με μη γονοκοκκική ουριθρίτιδα. Αποτελεί μέρος της οικογένειας Mycoplasmataceae και της ομοταξίας Mollicutes. Δεν διαθέτει κυτταρικό τοίχωμα και δεν γίνεται ορατό με χρώση Giemsa. Το γενομικό του υλικό αποτελείται από 580 kilobases και το M.genitalium είναι το μικρότερο γνωστό βακτήριο που αυτοαντιγράφεται. Η γενομική του δομή είναι παρόμοια με εκείνη του πιο γνωστού και μεγαλύτερου παθογόνου Mycoplasma pneumoniae που αποτελεί αιτία άτυπης βακτηριακής πνευμονίας.

Η καλλιέργεια του *M.genitalium* είναι ιδιαίτερος δύσκολη από τη στιγμή που ο οργανισμός απαιτεί έναν με δύο μήνες για να αναπτυχθεί. Η invitroανάπτυξη του οργανισμού μπορεί να ενισχυθεί με την ταυτόχρονη καλλιέργεια θηλαστικών κυττάρων αλλά ακόμα και κάτω από τις καλύτερες συνθήκες μόνο το 50% των δειγμάτων από μολυσμένους ασθενείς θα έχουν θετικές καλλιέργειες. Η καλλιέργεια είναι απίθανο να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του *Mycoplasma genitalium*.

Παθοφυσιολογία

Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ότι το *M.genitalium* προκαλεί νόσο έξω από το ουρογεννητικό σύστημα{123,124}. Μελέτες σε άρρενα και θήλεα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα, στα οποία υπήρχε φλεγμονή του γεννητικού συστήματος τους με εμβολιασμό του *M.genitalium*, βοήθησαν στην κατανόηση της παθογένειας. Η βασική παθογενετική διαδικασία των μυκοπλασματικών λοιμώξεων βασίζεται στην έντονη προσκόλληση τους σε κύτταρα του ξενιστή. Η προσκολλητικότητα διακρίνεται από ειδικό κυτταροτροπισμό. Μετά την είσοδο του στο κύτταρο ξενιστή επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή επηρεάζοντας την έκφραση των λεμφοκυττάρων και κυττοκινών. Η καταστροφή των ιστών γίνεται με έκκριση μυκοπλασματικών τοξινών και επικίνδυνων μεταβολιτών όπως hydrogen peroxide. Οι περισσότερες λοιμώξεις από *M.genitalium* στις γυναίκες εξαφανίζονται σε 6 μήνες αλλά κάποιες επιμένουν για περίπου ένα χρόνο.

Επιδημιολογία

Παγκοσμίως η συχνότητα του *M.genitalium* υπολογίζεται σε 1 με 4% μεταξύ αντρών και 1 με 6.4% μεταξύ γυναικών{125,126}. Σε μελέτες από τις ΗΠΑ η συχνότητα του *M.genitalium* είναι περίπου 1%μεταξύ των νέων ενηλίκων στον γενικό πληθυσμό ενώ της *Neisseria gonorrhoeae* είναι 0.4% και των *Chlamydia trachomatis* 2.3%{127}.Υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης του *M.genitalium*, μεταξύ 4 και 38%, έχουν αναφερθεί μεταξύ ασθενών σε κλινικές υπεύθυνες για την μελέτη σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων.

Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με λοίμωξη από *M.genatalium* φαίνεται να αποτελούν οι ίδιοι με αυτούς για χλαμύδια. Αυτοί περιλαμβάνουν την νεαρή ηλικία (μικρότερη των 20 ετών), το κάπνισμα, κίτρινη ή μαύρη φυλή, πρόσφατη σεξουαλική επαφή και ο αυξημένος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων.

Σύνδρομα

Μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα στους άντρες. Σχετίζεται ισχυρά με οξεία μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα. Τα κύρια χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι η δυσουρία, ο κνησμός και πυώδη ή μη πυώδη έκκριση από την ουρήθρα. Συχνά είναι και ασυμπτωματικές αυτού του είδους οι λοιμώξεις.

Τραχηλίτιδα. Το *M.genitalium* αναγνωρίζεται ως ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα στις γυναίκες. Υπάρχουν κάποιες μελέτες και στοιχεία που συσχετίζουν το *M.genitalium* με τραχηλίτιδα. Συνήθως η λοίμωξη δεν συνοδεύεται από συμπτώματα κι αν υπάρχουν είναι κυρίως κολπικές εκκρίσεις, κνησμός, δυσουρικά ενοχλήματα και πυελικό άλγος {128,129}.

Πυελική φλεγμονώδης νόσος. Το *M.genitalium* μπορεί να εισέλθει από το κατώτερο στο ανώτερο γεννητικό σύστημα μετά την σεξουαλική επαφή. Η κλινική εκδήλωση μπορεί να περιλαμβάνει ήπιο μέχρι σοβαρού βαθμού πυελικό πόνο, κοιλιακό άλγος, ανώμαλες κολπικές εκκρίσεις και αιμορραγία. Αν και η πυελική φλεγμονώδης νόσο συσχετίζεται με υπογονιμότητα, δεν είναι ξεκάθαρο αν το *M.genitalium* οδηγεί σε υπογονιμότητα λόγω επίδρασης στους ωαγωγούς, με διάφορες μελέτες να έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα {130}.

Καλλιέργεια

Με εξαίρεση το *M. Hoministo* οποίο μερικές φορές αναπτύσσεται σε συνηθισμένα βακτηριακά μέσα εργαστηρίου, οι υπόλοιποι μικροοργανισμοί απαιτούν εξειδικευμένες τεχνικές. Καλλιέργειες και NAATs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό τους. *M. Hominis* και *Ureaplasmas* αναπτύσσονται συχνά σε broth cultures μέσα σε 24 με 48 ώρες. Η απομόνωση *M. Hominis* ή *Ureaplasma spp* σε οποιαδήποτε ποσότητα από μια περιοχή του σώματος, στείρα μικροβίων, είναι διαγνωστική, ειδικά σε νεογνά ή σε ανοσοκατασταλμένους.

Τα απαραίτητα κλινικά δείγματα θα πρέπει ιδανικά να διατηρούνται σε broths εξειδικευμένα θρεπτικά υλικά καλλιέργειας πριν να στεγνώσουν.

Διάγνωση

Τα διαγνωστικά τεστ διαλογής για την ανίχνευση του *M. genitalium* αποτελούν τα NAATS. Στις ΗΠΑ δυο NAATs έχουν πάρει έγκριση από τον FDA για αυτό τον σκοπό {131}. Το υλικό που χρειάζεται για τις εξετάσεις αυτές είναι κολπικά swab, ενδοτραχηλικά swab και ούρα (τα πρώτα 10ml ούρων χωρίς να έχει προηγηθεί καθαρισμός της περιοχής, ιδανικά η ασθενής δε θα πρέπει να έχει κενώσει την ουροδόχο κύστη τις τελευταίες δυο ώρες). Οι παραδοσιακές μικροβιολογικές μέθοδοι για την διάγνωση των βακτηρίων δεν είναι κλινικά

χρήσιμοι στην διάγνωση του *M.genitalium* λόγω έλλειψης κυτταρικού τοιχώματος και μεγάλου κύκλου ζωής.

Θεραπεία

Γενικά τα *Mycoplasmas* είναι ευαίσθητα στις μακρολίδες (ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) και στις τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη) αλλά το *M.genitalium* είναι εξαίρεση. Παρόλο που *in vitro* οργανισμός φαίνεται να είναι ευαίσθητος στις τετρακυκλίνες, η κλινική θεραπεία αποτυγχάνει μεταξύ 30 και 40%. Η αντίσταση του στην αζιθρομυκίνη οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο 23S ribosomal RNA ενώ η αντίσταση του στην μοξιφλοξασίνη (φλουοροκινολόνες) οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια *parC* και *gyrA*{132}.

Σχήμα αντιβίωσης για Mycoplasma/Ureaplasma

Moxifloxacin 400mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες

ή

Azithromycin 1g την 1^η ημέρα και 500mg μια φορά την ημέρα από τη 2^η έως και την 4^η ημέρα.

Το *Mycoplasma hominis* είναι ευαίσθητο σε

1. Τετρακυκλίνες (doxycycline) Παρόλα αυτά σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών έχει παρατηρηθεί αντίσταση 15 με 40%.

2. Κλινδαμυκίνη

3. Φλουοροκινολόνες (levofloxacin, moxifloxacin)

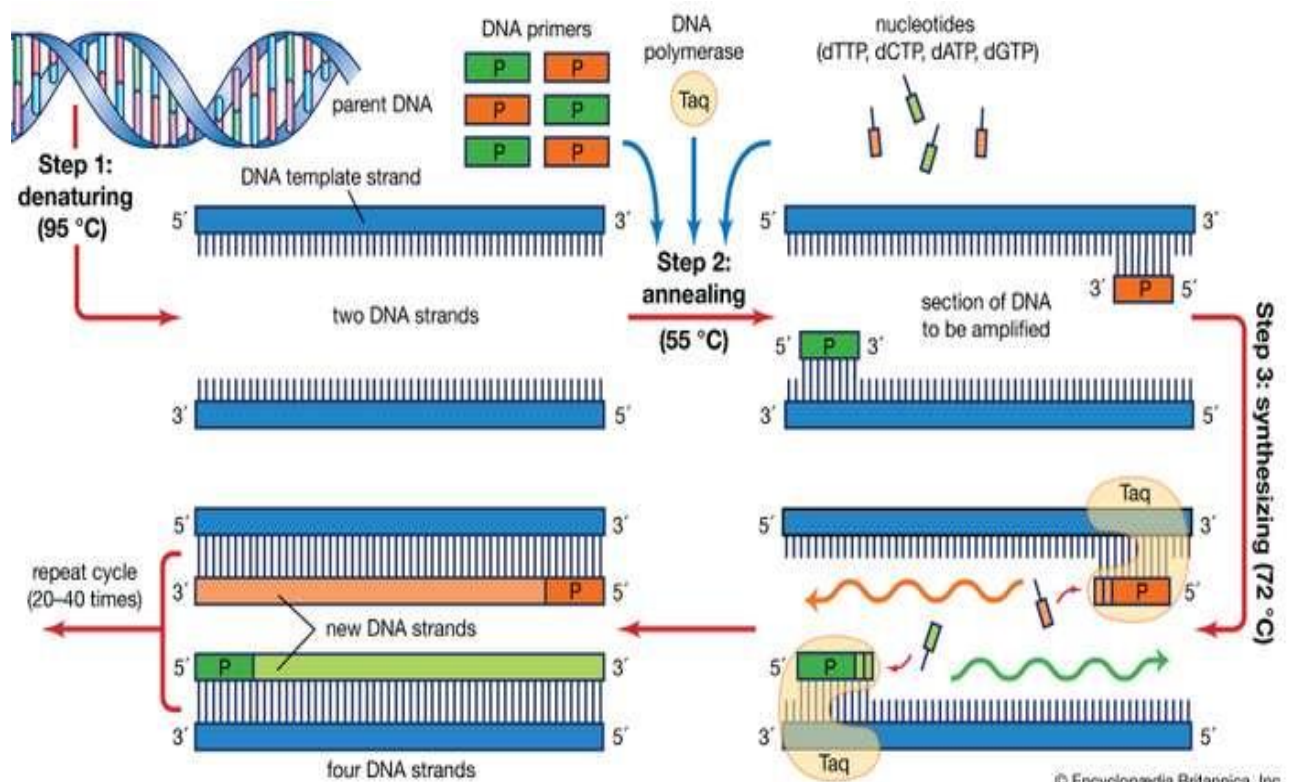
Μοριακές τεχνικές ενίσχυσης (NAATs)

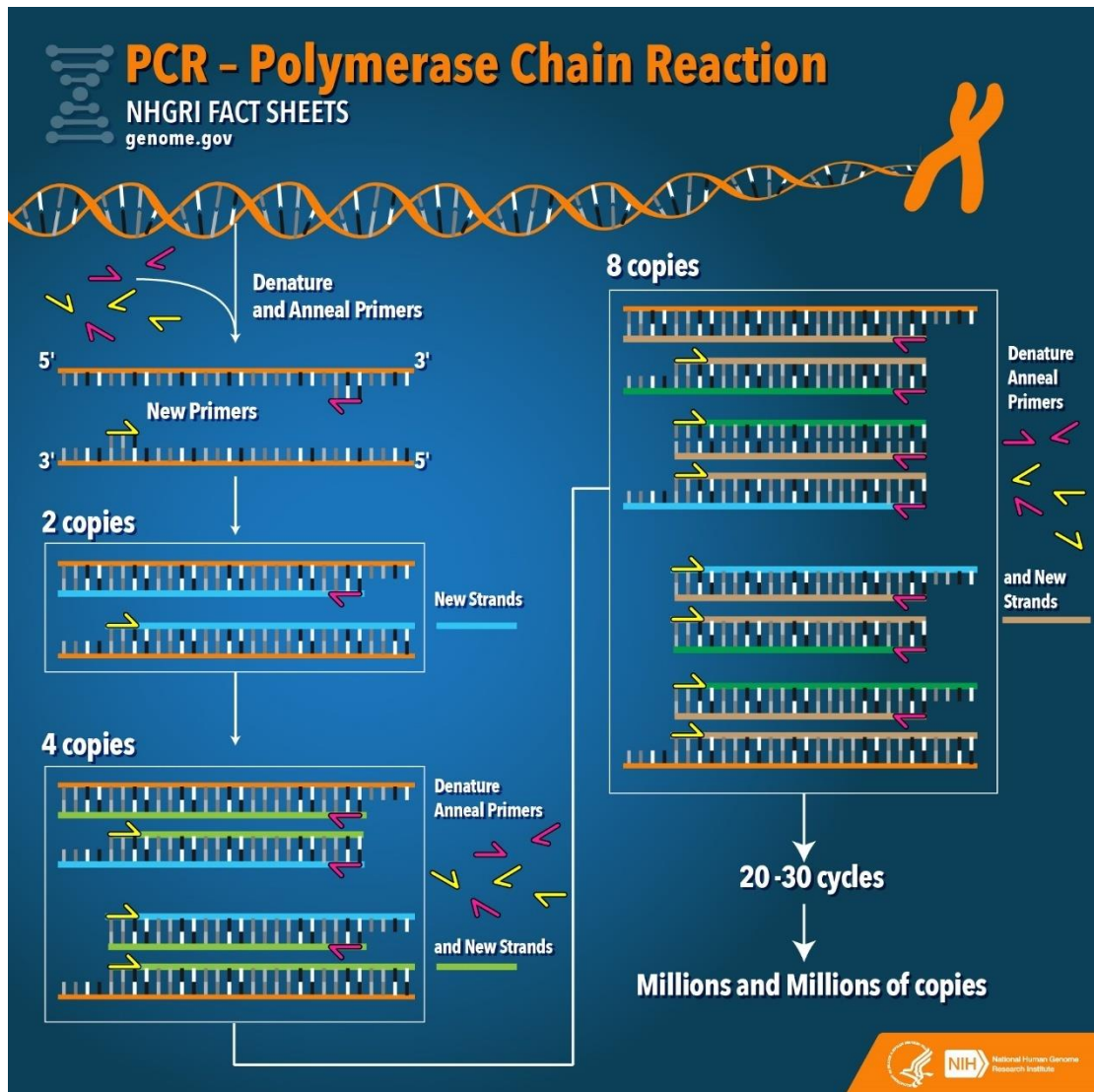
Οι τεχνικές που στηρίζονται στα νουκλεϊκά οξέα αποτελούν τις πιο αξιόλογες αναλυτικές μεθόδους στον χώρο εντοπισμού των μικροοργανισμών όπως για παράδειγμα των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Αποτελούνται κυρίως από τρία μέρη, την εξαγωγή του γενετικού υλικού, την ενίσχυση και τον εντοπισμό του προϊόντος. Τα νουκλεϊκά οξέα, δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ και ριβονουκλεϊκό οξύ, είναι βιομακρομόρια που ανευρίσκονται σε όλους τους οργανισμούς. Αποτελούν σημαντικούς βιοδείκτες για ιατρικές μελέτες.

Η τεχνολογία ενίσχυσης των νουκλεϊκών οξέων έχει ανοίξει νέες προοπτικές στη μικροβιακή διάγνωση και τυποποίηση με αποτέλεσμα η ανάπτυξη των μικροοργανισμών να μην είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση τους. Η απομόνωση της θερμοσταθερής DNA πολυμεράσης και η εφεύρεση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction PCR) έχουν απλοποιήσει την invitro ενίσχυση του DNA.

Η βασική τεχνική της PCR περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενους κύκλους ενίσχυσης επιλεγμένων αλληλουχιών νουκλεϊκών οξέων. Χρειάζεται ένα ζεύγος συνθετικών ολιγονουκλεοτιδικών εκκινήτων (primers) που είναι συμπληρωματικά με τα δυο αντίθετα άκρα της επιλεγμένης περιοχής. Η διαδικασία ξεκινά με ένα δίκλωνο μόριο DNA και κάθε κύκλος αντίδρασης

αρχίζει με βραχεία θέρμανση για να διαχωριστούν οι δυο κλώνοι. Μετά τον διαχωρισμό των κλώνων, η θερμοκρασία του μείγματος της αντίδρασης ελαττώνεται οπότε οι εκκινητές που βρίσκονται σε περίσσεια μπορούν να υβριδιστούν με τις συμπληρωματικές προς αυτούς αλληλουχίες στους δυο κλώνους του DNA. Στη συνέχεια το μείγμα επωάζεται με την DNA πολυμεράση και τα τέσσερα τριφωσφορικά δεοξυριβονουκλεοτίδια, οπότε έχουμε σύνθεση DNA. Τα νεοσχηματισμένα κλάσματα λειτουργούν ως εκμαγεία και μέσα σε λίγους κύκλους το επικρατέστερο DNA είναι παρόμοιο με την αλληλουχία που περιορίζεται μεταξύ των εκκινήτων στο αρχικό εκμαγείο. Η αυτοματοποίηση της όλης διεργασίας επιτρέπει να κλωνοποιείται ένα κλάσμα DNA μέσα σε λίγες ώρες χωρίς την παρουσία κυττάρων αν συγκριθεί με τις παλαιότερες τεχνικές.





Το τρίτο στάδιο των τεχνικών αυτών γίνεται με την τεχνική του υβριδισμού που προϋποθέτει την ύπαρξη ενός ειδικού νουκλεϊκού οξέος που αποκαλείται ανιχνευτής (probe). Υπάρχουν διάφορες τεχνικές υβριδοποίησης όπως

- Φθορίζων εντοπισμένος υβριδισμός
- Υβριδισμός ιχνηθέτη σε ταινία

- Μικροσυστοιχίες.

Οι DNA μικροσυστοιχίες (microarrays) αποτελούνται από μια σειρά ακινητοποιημένων DNA ανιχνευτών οργανωμένων σε ομοιογενείς τύπους κυκλικού σχήματος και διατεταγμένων κανονικά σε ένα στερεό υπόστρωμα, όπως μια γυάλινη πλάκα, ή ένα χίρπυριτίου. Οι ιχνηθέτες μπορεί να είναι DNA μόρια μήκους έως αρκετών χιλιάδων βάσεων ή μικρά συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια. Οι νουκλεϊκοί στόχοι του δείγματος συχνά επισημαίνονται με φθορίζουσες χρωστικές. Μετά την υβριδοποίηση στη μικροσυστοιχία, οι μη δεσμευμένοι στόχοι απομακρύνονται με διαδοχικές πλύσεις. Στη συνέχεια οι υβριδισμένοι στόχοι ανιχνεύονται με μικροσκόπιο φθορισμού.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία οι σεξουαλικά μεταδιδόμενοι μικροοργανισμοί περιλαμβάνουν παθογόνα όπως βακτήρια, μυκοπλάσματα, χλαμύδια, μύκητες και πρωτόζωα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ειδικές λοιμώξεις ή να διαθέτουν συνεργική δράση στην εμφάνιση πολυπαραγοντικών συνδρόμων. Οι επιπτώσεις αυτών των λοιμώξεων όπως για παράδειγμα η υπογονιμότητα, η στειρότητα, οι αυτόματες αποβολές καθώς και η εμφάνιση νεοπλασιών μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μελέτη του επιπολασμού των ΣΜΝ αποτελεί αναγκαιότητα στη σύγχρονη εποχή όπου παρατηρείται αυξητική τάση.

Με βάση τα παραπάνω, προχωρήσαμε στον σχεδιασμό μιας προοπτικής μελέτης παρατήρησης του επιπολασμού, τόσο της HPV λοίμωξης στα πλαίσια του ελέγχου διαλογής για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στο υλικό κυτταρολογίας υγρής φάσης (Thin Prep), όπως επίσης και στην ανίχνευση χλαμυδίων, μυκοπλασμάτων και ουρεαπλάσμάτων με μοριακές τεχνικές (NAATs). Σκοπός της μελέτης αποτελεί η καταγραφή του επιπολασμού των συγκεκριμένων λοιμώξεων σε σεξουαλικά ενεργές Ελληνίδες και η χρησιμοποίηση των δεδομένων/αποτελεσμάτων για τη δημιουργία προγραμμάτων ενημέρωσης και πρόληψης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη και Overview

Όλες οι σεξουαλικά ενεργές γυναίκες ηλικίας μεταξύ 18 και 45 χρονών που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία του Γυναικολογικού Τμήματος του τριτοβάθμιου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ για έλεγχο ρουτίνας του τραχήλου της μήτρας με Test Pap το χρονικό διάστημα από Οκτώβριο του

2015 μέχρι τον Οκτώβριο του 2016 ήταν κατάλληλες για την συγκεκριμένη μελέτη. Οι συγκεκριμένες γυναίκες δεν είχαν λάβει ποτέ στη ζωή τους αγωγή για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (ΣΜΝ). Εκείνες που είχαν λάβει αποκλείονταν από τη μελέτη. Στην περίπτωση εύρεσης κάποιου ΣΜΝ ή κάποιας άλλης παθολογίας ακολουθούσε η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας ή παρακολούθηση (follow up). Το πρωτόκολλο της μελέτης είχε προηγουμένως την έγκριση Της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας και ήταν σύμφωνο με την Διακήρυξη του Ελσίνκι. Αρχικά υπήρχε η ενημέρωση των γυναικών με ενημερωτικό φυλλάδιο και ακολουθούσε η γραπτή συναίνεση αυτών που επιθυμούσαν να συμμετέχουν στην έρευνα. Κατόπιν ακολουθούσε η λήψη του υλικού και η επεξεργασία αυτού.

Κυτταρολογία/Papanicolaou Test

Έγινε λήψη υλικού τόσο από τον ενδοτράχηλο όσο κι από τον εξωτράχηλο με ειδική ψήκτρα για κυτταρολογία υγρής φάσης (Liquid Based Cytology, Thin Prep Papanicolaou Test){133}. Τα Thin Prep φιαλίδια (CytocInc. Boxborough, MA, USA) που περιείχαν τα κυτταρικά δείγματα επεξεργάστηκαν για την προετοιμασία μόνης στιβάδας πλακιδίων χρησιμοποιώντας τον επεξεργαστή Thin Prep 2000 Automated Slide Processor (CytocInc.) ακολουθώντας τις

οδηγίες του κατασκευαστή. Τα πλακίδια εξετάστηκαν και τα κυτταρολογικά ευρήματα καταγράφηκαν με βάση το σύστημα ταξινόμησης Bethesda 2009 {134} ως εξής a) σε φυσιολογικά όρια WNL, b) άτυπα πλακώδη κύτταρα ακαθόριστης σημασίας ASCUS, c) χαμηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή βλάβη LGSIL, d) άτυπα πλακώδη κύτταρα με μεγάλη πιθανότητα για κακοήθεια ASC-H, e) υψηλού βαθμού πλακώδης ενδοεπιθηλιακή βλάβη HGSIL, f) πλακώδες καρκίνωμα SCC ή αδενοκαρκίνωμα ADC. Οι κυτταρολογικές εξετάσεις έγιναν από δύο διαφορετικούς κυτταρολόγους με εμπειρία στην διαγνωστική αλλοιώσεων τραχήλου μήτρας. Επιπλέον η μεθοδολογία της κυτταρολογίας υγρής φάσης ενισχύει την ακρίβεια της διάγνωσης {1}. Το εναπομείναν βιολογικό υλικό στο φιαλίδιο του Thin prep χρησιμοποιήθηκε για HPV τυποποίηση και για ανίχνευση ΣΜΝ.

HPV Τυποποίηση

Με μια εμπορικά διαθέσιμη συσκευή που εντοπίζει τους 35 πιο κοινούς τύπους HPV έγινε η τυποποίηση HPV στα δείγματα (CLART2 HPV Kit Genomica, Coslada, Madrid, Spain). Οι ειδικοί τύποι HPV είναι 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 και 89.

Προσδιορισμός ΣΜΝ

Τα δείγματα εξετάστηκαν για ΣΜΝ χρησιμοποιώντας DNA microarray σύστημα (CLART STIs DNA Arrays Assay, Genomica) για τον εντοπισμό και γενετικό καθορισμό των παθογόνων που προκαλούν ΣΜΝ. Οι μικροοργανισμοί που εντοπίζονται με τη συγκεκριμένη συσκευή είναι τα *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum/parvum* (*Ureaplasma spp*), *Mycoplasma hominis*, *Candida spp* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. Guilliermondii*), *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* και *Herpes simplex Virus 1 και 2 (HSV 1/2)* .

Έγινε εξαγωγή DNA από 200μl δείγμα τραχήλου για κυτταρολογία υγρής φάσης (Thin prep). Ο εντοπισμός έγινε από ειδική PCRενίσχυσης του κάθε μικροοργανισμού στο δείγμα, από ένα θραύσμα μεταξύ 100 και 550 βάσεων, χρησιμοποιώντας biotinylated εκκινητές. Μετά την ενίσχυση ακολούθησε υβριδοποίηση με ειδικούς ανιχνευτές οι οποίοι ακινητοποιήθηκαν σε συγκεκριμένες θέσεις της microarrayλωρίδας. Μετά από επώαση με streptavidin peroxidase conjugate, προσθήκη τετραμεθυλοβενζιδίνης οδήγησε στην εμφάνιση ενός αδιάλυτου προϊόντος το οποίο κατακρημνίσθηκε στις περιοχές υβριδοποίησης στην microarrayλωρίδα. Τα αποτελέσματα επεξεργάστηκαν από microarrayαναλυτή χρησιμοποιώντας λογισμικό του κατασκευαστή, το οποίο επιτρέπει τον πλήρη αυτοματοποιημένο εντοπισμό και μετάφραση των αποτελεσμάτων, δίνοντας μια πλήρη και ειδική διάγνωση

της κάθε ανάλυσης σε αναφορά. Έλεγχος της ενίσχυσης έγινε σε κάθε σωλήνα ενίσχυσης για να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα της κυτταρολογίας αναλύθηκαν αφού χωρίστηκαν σε χαμηλού βαθμού (LSIL, ASCUS) και υψηλού βαθμού (ASCH, HSIL, SCCκαι ADC) βλάβες. Η συσχέτιση του HPV ή των ΣΜΝ με τις αλλοιώσεις αυτές εξετάσθηκαν με Chi-square ανάλυση και τα relevant odds ratios(ORs) υπολογίστηκαν από τα contingency tables. Υπήρξε περαιτέρω ανάλυση των γυναικών με low-grade βλάβες vs high grade βλάβες με LR-HPV, HR-HPVή συνδυασμός LR/HR-HPVλοιμώξεις. Επιπλέον, η ανάλυση διαχωρίστηκε σε διάφορες ηλικιακές ομάδες, συγκεκριμένα οι ομάδες αυτές ήταν 18-25, 26-30 και 31-45 χρονών. Το IBB SPSS Statistics for Windows έκδοση 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων. Το $p\text{-value} < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό και όλα τα testsήταν two tailed.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΑΡΑΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Τριακόσιες σαράντα πέντε γυναίκες αξιολογήθηκαν. Ο μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού της μελέτης ήταν 33.2+_7.2 χρόνια. Η μεγάλη πλειοψηφία (n=230, 66.7%) των γυναικών που εξετάστηκαν ήταν στην μεγαλύτερη ηλικιακά ομάδα δηλαδή μεταξύ 31 και 45 ετών.

Αποτελέσματα κυτταρολογίας

Συνολικά, 37 (10.7%) γυναίκες είχαν μη φυσιολογική κυτταρολογία (**Πίνακας 1**) ASCUS (n=8) ή LSIL (n=29) και δεν υπήρχαν υψηλότερου βαθμού κυτταρολογικές βλάβες (π.χ. ASC-H, HSIL, SCC ή ADC) σε αυτό τον πληθυσμό. Η μη φυσιολογική κυτταρολογία ήταν πιο συχνή στις νεότερες ηλικιακές ομάδες <30 χρονών (p=0.09).

Πίνακας 1. Κατανομή των κυτταρολογικών ευρημάτων κατά ηλικία για ολόκληρο τον πληθυσμό των ασθενών κατά HPV και άλλων ΣΜΝ πλην του HPV. Δεν εντοπίστηκαν περιπτώσεις με HGSIL

	Total, n=345	WNL n=308 (89.3%)	ASC-US n=8 (2.3%)	LSIL n= 29 (8.4%)
STI(+), n (%)	82/345 (23.8)	75 (21.7)	1(0.3)	6(1.7)
STI(-), n (%)	263/345 (76.2)	233(67.5)	7(2.0)	23(6.7)
HPV (+), n (%)	61/345 (17.7)	43 (12.5)	3 (0.9)	15 (4.3)
HPV (-), n (%)	284/345 (82.3)	265 (76.8)	5 (1.4)	14 (4.1)
HPV(+)/STI(+), n (%)	22/345 (6.4)	18 (5.2)	0 (0)	4(1.2)
HPV (+) / STI(-), n (%)	39/345 (11.3)	25 (7.2)	3 (0.9)	11 (3.2)*
HPV (-) / STI(+), n (%)	60/345 (17.4)	57 (16.5)	1 (0.3)	2 (0.6)
HPV (-) / STI(-), n (%)	224/345 (64.9)	208 (60.3)*	4 (1.2)	12 (3.5)

* Denotes statistical significance ($p < 0.01$) for correlation of STI or HPV detection with age group.

Αποτελέσματα HPV τυποποίησης

Ο ιός HPV ανιχνεύθηκε σε 61 από τις 345 γυναίκες (17.7%) (**Πίνακες 1 και 2**). Είκοσι έξι διαφορετικοί τύποι HPV βρέθηκαν, με τους HPV 16 (10/61 γυναίκες, 16.4%), HPV 51 (9/61 γυναίκες, 14.8%) και HPV 53 (5/61 γυναίκες, 8.2%) να είναι οι πιο συχνοί. Μια πλήρης λίστα των HPV τύπων που εντοπίστηκαν και οι ηλικίες των σχετικών γυναικών, καθώς επίσης οι ηλικίες των γυναικών για τις διάφορες ομάδες των HPV status (π.χ. μονήρης ή πολλαπλή λοίμωξη, High Risk μόνο, Low Risk μόνο ή συνδυασμός αυτών) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**.

Μεταξύ των 61 γυναικών με HPV λοίμωξη, 46 (75.4%) είχαν μονήρη HPV λοίμωξη (ηλικία 33.1+₋6.8 χρόνια), ενώ 15 (24.6%) παρουσίασαν πολλαπλούς γονότυπους (ηλικία 32.2+₋6.7). High Risk HPV ανιχνεύτηκαν σε 53 από τις 61 γυναίκες που ήταν θετικές για HPV λοίμωξη (86.9%) και Low Risk HPV βρέθηκαν σε 17 από τις 61 (27.9%). High Risk HPV ιοί εντοπίστηκαν πιο συχνά στην ειδική ηλικιακή ομάδα μεταξύ 26 και 30 ετών ($p=0.06$). Οι γυναίκες που ήταν θετικές για λοίμωξη HPV είχαν μικρότερο μέσο όρο ηλικίας (32.9+₋6.8 έτη) σε σύγκριση με τις γυναίκες που ήταν αρνητικές για HPV λοίμωξη. (**Πίνακας 3.**)

Πίνακας 2. Κατανομή της ηλικίας για ολόκληρο τον πληθυσμό των ασθενών κατά HPV και άλλων ΣΜΝ πλην του HPV.

	Total, n=345	Age 18-25yrs, n = 65 (18.8%)	Age 26-30yrs, n = 50 (14.5%)	Age 31-45 yrs, n = 230(66.7%)
STI (+), n (%)	82 (23.8)	20 (30.8)	12(24.0)	50(21.7)
STI (-), n (%)	263(76.2)	45(69.2)	38(76.0)	180(78.3)
HPV (+), n (%)	61(17.7)	9 (13.8)	13 (26.0)	39 (17.0)
HPV (-), n (%)	284(82.3)	56 (86.2)	37 (74.0)	191 (83)
HPV(+)/ STI (+), n (%)	22 (6.4)	7 (10.8)	3 (6.0)	12(5.2)
HPV (+) / STI (-), n (%)	39 (11.3)	2 (3.1)	10 (20.0)*	27 (11.7)*
HPV (-) / STI (+), n(%)	60 (17.4)	13(20.0)	9 (18.0)	38 (16.5)
HPV (-) / STI (-), n (%)	224 (64.9)	43 (66.2)	28 (56.0)	153(66.5)
Chlamydia (+), n (%)	5 (1.4)	1 (1.5)	1 (2.0)	3 (1.3)
Ureaplasma (+), n (%)	63 (18.3)	19 (29.2)*	10 (20.0)	34 (14.8) *
Mycoplasma (+), n (%)	21 (6.1)	2 (3.1)	3 (6.0)	16 (7.0)
Mixed STI, n (%)	7 (2.0)	2 (3.1)	2 (4.0)	3 (1.3)

* Denotes statistical significance ($p < 0.01$) for correlation of STI or HPV detection with abnormal cytology.

Πίνακας 3. Τύποι HPV που εντοπίστηκαν και το δυναμικό κινδύνου αυτών (υψηλού ή χαμηλού ρίσκου), παράλληλα με την ηλικία των γυναικών (mean, standard deviation, and range (minimum-maximum))

HPV	HR/LR	Number	Age, years Mean±SD (min-max)
HPV6	LR	5	32.4 ± 10.4 (20-44)
HPV11	LR	1	44
HPV16	HR	10	33 ± 5.6 (25-44)
HPV18	HR	3	32.7 ± 5 (28-38)
HPV31	HR	4	34 ± 11.3 (19-45)
HPV33	HR	1	29
HPV35	HR	4	38 ± 5.5 (31-44)
HPV39	HR	2	34 ± 7.1 (29-39)
HPV42	LR	1	24
HPV44	LR	2	30 ± 7.1 (25-35)
HPV51	HR	9	30.1 ± 4.8 (23-38)
HPV52	HR	3	30 ± 6.6 (23-36)
HPV53	HR	5	29.7 ± 5.4 (22-40)
HPV54	LR	1	35
HPV58	HR	2	36.5 ± 4.9 (33-40)
HPV59	HR	4	27 ± 3.9 (22-31)
HPV61	LR	1	31
HPV62	LR	2	26.5 ± 2.1 (25-28)
HPV66	HR	4	33 ± 3.7 (19-42)
HPV68	HR	1	25
HPV70	LR	4	39.2 ± 6.2 (30-45)
HPV81	LR	1	35
HPV82	HR	1	33
HPV83	LR	1	33
HPV84	LR	2	37.5 ± 4.9 (34-41)
HPV85	HR	1	40
HPV positive (any type, single or mixed)	-	61	32.9 ± 6.8 (19-45)
HPV negative	-	287	33.4 ± 7.4 (18-45)
Women with HR infection	-	53	32.6 ± 6.5 (19-45)
Women with LR infection	-	17	32.5 ± 7.3 (20-44)
Women with simultaneous HR-LR infection	-	9	30.6 ± 5.6 (23-38)
Women with single HPV infection	-	46	33.1 ± 6.8 (19-44)
Women with multiple HPV infection	-	15	32.2 ± 6.7 (22-45)

Αποτελέσματα ΣΜΝ

Ογδόντα δύο από τις 345 γυναίκες (23.8%) βρέθηκαν θετικές για ΣΜΝ. **(Πίνακες 1,2 και 4)**. Από τις 65 γυναίκες στην ηλικιακή ομάδα των 18-25 χρονών, 20 (30.8%) είχαν ΣΜΝ. Η εύρεση ΣΜΝ ήταν χαμηλότερη στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες(12/50 γυναίκες (24%) μεταξύ 26-30 χρονών και 50/230 γυναίκες (21.7%) στην ομάδα 31-45 ετών). **(Πίνακας 2)**

C. Trachomatis ανιχνεύθηκε σε 5 (6.1%) από τις γυναίκες που είχαν ΣΜΝ (n=82) και Mycoplasma spp σε 21 (25.6%) γυναίκες, ενώ Ureaplasma spp εντοπίστηκε σε 63 (76.8%) γυναίκες **(Πίνακας 2)**. Δεν βρέθηκαν περιπτώσεις με λοιμώξεις από T. vaginalis, T. pallidum, H. Ducreyi ή HSV- 1/2. Επτά από τις 82 (8.5%) γυναίκες με ΣΜΝ είχαν πολλαπλή φλεγμονή, είτε με Mycoplasma spp (n=6) είτε με C. trachomatis/Mycoplasma spp (n=1), έτσι η συλλοίμωξη Mycoplasma spp/ Ureaplasma spp ήταν η πιο συχνή περίπτωση. Είκοσι εννιά από τις 115 γυναίκες (25.2%) ηλικίας <30 ετών είχαν Ureaplasma spp, συγκρινόμενες με τις 34 από τις 230 γυναίκες (14.8%) ηλικίας > 30 ετών (OR 1.9, 95% όρια αξιοπιστίας confidence interval (CI) 1.1-3.4, p=0.026).

Πίνακας 4. Κατανομή ειδικών ΣΜΝ (άλλων πλην του HPV) σύμφωνα με την HPV θετικότητα (low or high risk or both low/high risk genotypes) και του κυτταρολογικού status. Δεν εντοπίστηκαν περιπτώσεις με *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* και *Herpes simplex virus types I and II*.

	High-risk HPV (+) n=53	Low risk HPV (+) n = 17	Mixed High/Low HPV (+), n=9	Total with other than HPV STI, n=82
<i>Chlamydia trachomatis</i> (+), n (%)	2/53 (3.8)	2/17 (11.8)*	2/9 (22.2)*	5/82 (6.1)
<i>Mycoplasma spp</i> (+), n (%)	3/53 (5.7)	0/17 (0)	0/9 (0)	21/82 (25.6)
<i>Ureaplasma spp</i> (+), n (%)	16/53 (30.2)*	5/17 (29.4)	2/9 (22.2)	63/82 (76.8)
Mixed infections (+), n %	2/53 (3.8)	0/17 (0)	0/9 (0)	7/82 (8.5%)

* Denotes statistical significance ($p < 0.01$) for correlation of specific STI with HPV detection.

Συσχέτιση κυτταρολογίας με HPV

Η παρουσία LSIL ήταν ισχυρά συνδεδεμένη με την παρουσία των High Risk HPV ιών (OR 7.1, 95% CI 3.1-15.8, $p < 0.001$). Μεταξύ των γυναικών με

HPV λοίμωξη, 43 από τις 61 (70.5%) είχαν κυτταρολογικά ευρήματα μεταξύ των φυσιολογικών ορίων. LSIL και ASCUS βρέθηκαν σε 15/61 (24.6%) και σε 3/61 (4.9%) των HPV θετικών γυναικών, αντιστοίχως. Δεκατέσσερις από τις 284 (4.9%) HPV αρνητικές γυναίκες είχαν LSIL. Από τις 29 γυναίκες με LSIL, 14 (48.3%) δεν είχαν HPV λοίμωξη και 15 (51.7%) είχαν HPV λοίμωξη.

Συσχέτιση των ΣΜΝ με HPV

Εξήντα γυναίκες (17.4%) ήταν θετικές για ένα ΣΜΝ χωρίς την παρουσία HPV, ενώ 22 γυναίκες (6.4%) ήταν θετικές και για ΣΜΝ καθώς και για HPV, με μια σταδιακή μείωση positivity rates στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 2). HPV θετικές/ΣΜΝ αρνητικές γυναίκες ήταν κυρίως πάνω από την ηλικία των 25 χρονών ($p=0.01$).

Δεκαέξι από τις 63 (25.4%) γυναίκες που βρέθηκαν θετικές για Ureaplasma spp, είχαν έναν High Risk HPV (OR 2.3, CI 1.2-4.4, $p=0.02$), ενώ 5 από τις 63 (7.9%) είχαν Low Risk HPV (OR 1.9, 95% CI 0.66-5.7, $p=0.2$) (Πίνακες 2 και 4). Για τα υπόλοιπα ΣΜΝ, τα νούμερα ήταν πολύ χαμηλά για σημαντικές συγκρίσεις (**Πίνακας 4**), με ευρεία όρια αξιοπιστίας. Η εύρεση C. Trachomatis συσχετίζεται με την παρουσία Low Risk HPV (OR 14.4, 95% CI 2.2-93.0, $p=0.02$) και συνδυασμό Low Risk και High Risk HPV (OR 31.7, 95% CI 4.5-220.6, $p=0.02$) (Πίνακας 4) αλλά όχι με High Risk HPV.

Συσχέτιση των ΣΜΝ με HPV και την κυτταρολογία

Μόνο 7 από τις 82 γυναίκες (8.5%) με ΣΜΝ είχαν κυτταρολογία συμβατή με ASCUS (n=1) ή LSIL (n=6). HPV θετικότητα μόνο (χωρίς την συνύπαρξη ΣΜΝ) ήταν υψηλά συνδεδεμένοι με μη φυσιολογική κυτταρολογία (OR 6.9, 95% CI 3.2-15.0, $p < 0.001$) (**Πίνακας 1**). Γυναίκες που ήταν αρνητικές τόσο για HPV όσο και για ΣΜΝ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για φυσιολογική κυτταρολογία (OR 0.36, 95% CI 0.18-0.73, $p < 0.01$) (**Πίνακας 1**).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης συμπίπτουν με αυτά πολλών άλλων προηγούμενων μελετών{135}, {136}. Μεταξύ των ποικίλων ΣΜΝ, τα πιο κοινά που ανευρίσκονται σε συνδυασμό με HPV είναι HIV και τα χλαμύδια{137}, παρόλα αυτά M. Hominis και U. Urealyticum έχουν βρεθεί επίσης να συνυπάρχουν με HPV λοίμωξη {136}, {137}. Οι λοιμώξεις με U. Urealyticum έχουν δείξει να είναι πιο συχνές από ότι αυτές που οφείλονται σε C. trachomatis, σε πολλές μελέτες. Σε μια μεγάλη μελέτη με 1218 παντρεμένες γυναίκες στην Κίνα, U. Urealyticum ήταν το πιο συχνό ευρισκόμενο παθογόνο, παρόν σε 35.5% των γυναικών που εξετάστηκαν {136}. Σε μια άλλη μελέτη από την Ιταλία, οι λοιμώξεις από U.urealyticum/U. Parvum εντοπίστηκαν σε 33.3% από τις 309 γυναίκες που εξετάστηκαν και επιπλέον ήταν συχνά και στατιστικά σημαντικά συνδεδεμένες με λοίμωξη από HPV {138}. Σε μια άλλη μελέτη και πάλι από την Ιταλία, οι λοιμώξεις με Mycoplasma spp συσχετίζονταν με τον εντοπισμό HPV {139}. Σε μια μελέτη, στη Γερμανία, που εξέταζε το κατά πόσο είναι αποδεκτή η λήψη δείγματος από τον κόλπο και τον τράχηλο από την ίδια την γυναίκα, εντοπίστηκαν υψηλές συχνότητες εμφάνισης Ureaplasma {140}. Το density της λοίμωξης με Ureaplasma spp προτάθηκε ότι παίζει ρόλο σε μια άλλη επιδημιολογική αναφορά όπου η παρουσία C. Trachomatis συσχετίζονταν με HPV λοίμωξη{141}. Σε μια άλλη μελέτη από το Μεξικό που ανέλυσαν έναν πληθυσμό με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ΣΜΝ, 57.7%, το πιο συχνό παθογόνο που εντοπίστηκε ήταν και πάλι το Ureaplasma spp. Επιπλέον ο εντοπισμός High Risk HPV συσχετίζονταν με πολλαπλά , πλην του HPV,

παθογόνα και με την παρουσία *Gardnerella vaginalis*{142}, παθογόνο που δεν μελετήθηκε στην συγκεκριμένη μελέτη. Μια μελέτη από την Κορέα με 799 γυναίκες ανέφερε σημαντικά υψηλούς ρυθμούς εμφάνισης HPV λοίμωξης στην ομάδα με που ήταν θετική για ΣΜΝ{143}.

Η πρόσφατη βιβλιογραφία φαίνεται να επιβεβαιώνει την συσχέτιση της HPV λοίμωξης με τον εντοπισμό άλλων ΣΜΝ, εύρημα που πιθανόν να εξηγείται από τη συλλοίμωξη ταυτόχρονα ή όχι , κατά την σεξουαλική ζωή μιας γυναίκας που έχει μολυνθεί. Πράγματι, η παρουσία ενός από αυτά τα παθογόνα θα πρέπει να εγείρει υποψίες για την παρουσία των άλλων, όπως προτείνεται από μελέτες που είναι αντίθετες στην παρούσα μελέτη. Σε μια cross sectional μελέτη με 181 γυναίκες από την Παραγουάη, οι λοιμώξεις με *T. Vaginalis* και *C. Trachomatis* ήταν πιο συχνές από ότι αυτές που οφείλονταν σε *Ureaplasma spp* {144}. Σε μια άλλη μελέτη από την Εσθονία, η παρουσία *C. Trachomatis* συσχετιζόταν με High Risk HPV, ειδικά σε γυναίκες πάνω από 41 χρονών αλλά επίσης και με λοίμωξη από *U. Urealyticum* {145}. Στην ίδια μελέτη, η λοίμωξη από *U. Urealyticum* δεν συσχετιζόταν με HPV {145}. Τελικά, μια μελέτη με 350 γυναίκες (sex workers) στην Κένυα {146}, ανέφερε τη συσχέτιση λοίμωξης με *C.trachomatis* με εμμένουσα High Risk HPV λοίμωξη και για αυτό το λόγο με κίνδυνο ανάπτυξης τραχηλικών βλαβών.

Ο ρόλος των ΣΜΝ πλην του HPV, σαν συν παράγοντες στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας εξαιτίας της λοίμωξης από HPV αποτελεί θέμα

διαφωνιών, απαιτώντας περαιτέρω μελέτη και έρευνα. Φαίνεται ότι η ανοσοκαταστολή, π.χ. σε μια HIV λοίμωξη, μπορεί να ενισχύει την πρόοδο των προκαρκινικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με HPV και για αυτό τον λόγο η εξέταση διαλογής (screening test) θα πρέπει να είναι συχνή **{147}**. Τα περισσότερα από τα ΣΜΝ συσχετίζονται με μια φλεγμονώδη ανταπόκριση/διαδικασία, η οποία φαίνεται να διευκολύνει την είσοδο του ιού HPV, καθώς επίσης και την παραμονή και επιμονή της λοίμωξης **{148}**, **{149}**. Ανοσολογικές αντιδράσεις (τοπικές και συστηματικές) εξαιτίας μιας HPV λοίμωξης ή λόγω μιας άλλης λοίμωξης από ένα άλλο ΣΜΝ ενδέχεται να έχει επίδραση στην επιδεκτικότητα/ευαισθησία των γυναικών σε άλλα παθογόνα. Επιπλέον μπορεί να οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα εκκαθάρισης του HPV από τον τράχηλο της μήτρας. Αυτό είναι αλήθεια, ιδιαίτερα για τους High Risk HPV γονότυπους και στην εξέλιξη των προκαρκινικών αλλοιώσεων **{150}**.

Η βιολογική επίδραση της λοίμωξης από *U. Urealyticum* στην εξέλιξη και στο τελικό αποτέλεσμα της HPV λοίμωξης δεν έχει ακόμη πλήρως ξεκαθαρίσει. Μπορεί να έχει μια συνεργική επίδραση στην ανάπτυξη της σχετιζόμενης με HPV τραχηλικής δυσπλασίας, ξεκινώντας κυτταρικές αλλαγές. Επιπλέον, μπορεί να επηρεάζει την επιμονή του ιού **{149}**, **{151}**, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Ο ρόλος της τοπικής φλεγμονής μπορεί να είναι σημαντικός. Στο πλαίσιο αυτό, πειραματικές, σε μη ανθρώπινα όντα, φλεγμονές συσχετίζονται με την παρουσία *Ureaplasma spp* στο αμνιακό υγρό με υψηλά επίπεδα προ φλεγμονωδών κυτοκινών που πιθανόν συνεισφέρουν σε πρόωρο τοκετό **{152}**. Υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών έχουν βρεθεί σε γυναίκες αποικισμένες με *Ureaplasma spp* όπως φαίνεται σε

πρόσφατη μελέτη από τη Βραζιλία {153}. Είναι επίσης ενδιαφέρον, στην ίδια μελέτη, ότι το φορτίο αυτών των μικροοργανισμών δεν ήταν σημαντικά συνδεδεμένο με κλινικά σημεία και συμπτώματα λοίμωξης του γεννητικού συστήματος.

Παρόμοιες συσχετίσεις όσον αφορά τη σχέση μεταξύ της εξέλιξης των HPV λοιμώξεων σε προκαρκινικές και καρκινικές βλάβες με άλλα ΣΜΝ μπορεί να είναι αληθείς. Παρόλου που φαίνεται να υπάρχει υψηλού επιπέδου συμφωνία μεταξύ ΣΜΝ (πλην του HPV) και του εντοπισμού HPV, η πιθανή συνέργεια στην πρόκληση προκαρκινικών αλλοιώσεων, είναι υποθετική στην καλύτερη περίπτωση, όπως φάνηκε στο παρελθόν για την Bacterial vaginosis {154}, {155}. Επιπλέον δεδομένα απαιτούνται για να ενισχύσουν αυτόν τον συσχετισμό, τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο. Τέτοιου είδους συσχετίσεις μπορεί να επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες όπως την ακριβή πορεία της φλεγμονής, πολλαπλές λοιμώξεις, την σεξουαλική συμπεριφορά των συντρόφων, τη δημιουργία φλεγμονώδους περιβάλλοντος στην περιοχή του τραχήλου και την διάρκεια της φλεγμονής καθώς κι από την πιθανή συνέργεια μεταξύ ειδικών HPV γονοτύπων και ΣΜΝ, όπως επίσης κι από άλλα μη σωστά καθορισμένα, προς το παρόν, χαρακτηριστικά πληθυσμών π.χ. γενετική προδιάθεση για καρκινογένεση.

Αυτή η μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, δεν υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση των κυτταρολογικών ευρημάτων των LSIL και ASCUS, από τη στιγμή που η standard πρακτική διαχείρισης αυτών των βλαβών είναι η

κολποσκόπηση και/ή παρακολούθηση (follow up). Δεν ήταν δυνατό να παρθούν βιοψίες από τον τράχηλο ειδικά από γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Επιπλέον, αυτή η μελέτη δεν εξέτασε μια υπόθεση και μια αιτιώδη συσχέτιση για το ρόλο του HPV και των ΣΜΝ συλλοιμώξεων στην ανάπτυξη τραχηλικών αλλοιώσεων. Ο σκοπός ήταν ο εντοπισμός σημαντικών συσχετίσεων που μπορούν με τη σειρά τους να πυροδοτήσουν περαιτέρω έρευνα σε αυτό το πεδίο. Παρόλα αυτά, οι σχέσεις που εντοπίστηκαν και το προφίλ των γυναικών που εξετάστηκαν μπορεί να έχουν πρακτική χρησιμότητα στην καθημερινή πρακτική του γυναικολόγου. Τέλος, ο πληθυσμός που μελετήθηκε (n=345), ειδικά σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν τραχηλική βλάβη (n=37), ήταν περιορισμένος και για αυτό δεν μπορούσε να δώσει επιβεβαιωμένη στατιστική σημαντικότητα για όλες τις εξετάσεις που διενεργήθηκαν. Αυτό αποτελεί ένα κοινό πρόβλημα στην πλειοψηφία των διαθέσιμων μελετών σε αυτό το πεδίο **{138}, {142}, {146}, {156}, {157}** και νέες πολυκεντρικές μελέτες είναι απαραίτητες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε αυτήν την μοριακή επιδημιολογική cohort μελέτη γυναικών από την Αθήνα, ο εντοπισμός ΣΜΝ όπως για παράδειγμα *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp* και *Ureaplasma spp* ή/και HPV ήταν συχνός. Το *Ureaplasma spp* ήταν το πιο συχνό ευρισκόμενο παθογόνο, ακολουθούμενο από το *Mycoplasma spp* και το *C. Trachomatis*.

Ο εντοπισμός του HPV και των άλλων ΣΜΝ ήταν σπάνιος σε γυναίκες με φυσιολογική κυτταρολογία τραχήλου . Στον πληθυσμό αυτής της μελέτης που αποτελεί πληθυσμό με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης *Ureaplasma spp*, υπήρχε συσχέτιση αυτού του συγκεκριμένου παθογόνου με λοίμωξη από High Risk HPV, εύρημα που απαιτεί περαιτέρω έρευνα και διευκρίνιση. Η HPV θετικότητα χωρίς συνακόλουθα ΣΜΝ συσχετιζονταν με μη φυσιολογική κυτταρολογία, ενώ η φυσιολογική κυτταρολογία συσχετιζονταν με την απουσία τόσο των HPV όσο και των ΣΜΝ. Περίπου μια σε κάθε τέσσερις γυναίκες με *Ureaplasma spp*, είχε υψηλού κινδύνου HPV λοίμωξη, εύρημα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο

Σκοπός: Η διερεύνηση και η διάγνωση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (ΣΜΝ) συμπεριλαμβανομένου και του HPV και η παρουσία κυτταρολογικών αλλαγών στον τράχηλο σε μια cohort μελέτη με σεξουαλικά ενεργές γυναίκες στον ελλαδικό χώρο.

Υλικό και μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε κυτταρολογία τραχήλου μήτρας και μοριακή τυποποίηση HPV και άλλων ΣΜΝ για 345 ενεργά σεξουαλικά γυναίκες ηλικίας μεταξύ 18 και 45 ετών (mean 33.2±7.2years) που προσήλθαν σε γυναικολογική κλινική για έλεγχο διαλογής ρουτίνας. Μελετήθηκε η συσχέτιση του HPV και άλλων ΣΜΝ με την κυτταρολογική εικόνα.

Αποτελέσματα: HPVεντοπίστηκε σε 61 γυναίκες (17.7%) και άλλα ΣΜΝ σε 82 (23.8%). Το *Ureaplasma spp* ήταν το πιο συχνά εντοπιζόμενο παθογόνο, το οποίο βρέθηκε σε 63 (18.2%) γυναίκες και ακολούθησαν το *Mycoplasma spp* (21 γυναίκες, 25.6%) και το *Chlamydia trachomatis* (πέντε γυναίκες, 6.1%). Η HPV θετικότητα μόνο (with no co-presence of STI) συσχετίστηκε με μη φυσιολογική κυτταρολογία (odds ratio 6.9, $p<0.001$), ενώ γυναίκες που ήταν αρνητικές τόσο για HPVόσο και για τα άλλα ΣΜΝ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν φυσιολογική κυτταρολογία τραχήλου μήτρας (odds ratio 0.36, $p<0.01$). Δεκαέξι από τις 63 (25.4%) γυναίκες οι οποίες ελέγχθηκαν θετικές για *Ureaplasma spp*, είχαν high-risk HPVτύπο (odds ratio 2.3, $p=0.02$).

Συμπεράσματα: Σε έναν πληθυσμό με αυξημένη εμφάνιση του *Ureaplasma spp*, υπήρχε συσχέτιση αυτού του συγκεκριμένου παθογόνου με υψηλού

κινδύνου (HighRisk) HPV λοίμωξη, εύρημα που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση και μελέτη.

SUMMARY

Objective: To investigate the diagnosis of sexually transmitted infections (STIs) with human papillomavirus (HPV) infection and the presence of cytological changes in the cervix in a cohort of sexually active women in Greece.

Methods: Cervical cytology testing and the molecular typing of HPV and other STIs were performed for 345 sexually active women aged between 18 and 45 years (mean 33.2 ± 7.2 years) visiting a gynaecology clinic for routine cervical screening. The association of HPV and STI detection with cytological findings was investigated.

Results: HPV was detected in 61 women (17.7%) and STIs in 82 (23.8%). Ureaplasmaspp was the most frequently detected pathogen, which was found in 63 (18.2%) women, followed by Mycoplasma spp (21 women, 25.6%) and Chlamydia trachomatis (five women, 6.1%). HPV positivity only (with no co-presence of STI) was associated with an abnormal cytology (odds ratio 6.9, $p < 0.001$), while women who were negative for both HPV and STIs had a higher probability of a normal cytology (odds ratio 0.36, $p < 0.01$). Sixteen out of the 63 (25.4%) women who tested positive for Ureaplasmaspp, harboured a high-risk HPV type (odds ratio 2.3, $p = 0.02$).

Conclusions: In a population with a high prevalence of Ureaplasmaspp, there was an association of this pathogen with high-risk HPV infection, a finding that needs further elucidation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rowley J, VanderHoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Global and Regional Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2016. WHO Bulletin. June 2019.
2. Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention
3. eody.gov.gr/disease/sexoyalikos-metadidomena-nosimata/
4. Εμβρυολογία Ρωξάνη Αγγελοπούλου 2004
5. Έγχρωμη κλινική εμβρυολογία Moore Persaud Shiota
6. Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. J Clin Pathol 1997; 50:625.
7. Quan, M.B. and R.L. Moy, The role of human papillomavirus in carcinoma. J Am Acad Dermatol, 1991. 25(4)
8. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11:1048.
9. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. Adv Anat Pathol 2007; 14:1.
10. Association of Reproductive Health Professionals. Clinical Proceedings. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer, Association of Reproductive Health Specialists, Washington, DC March 2001.
11. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis 2000; 181:1911.
12. Bontkes HJ, de Gruijl TD, Walboomers JM, et al. Immune responses against human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in a cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia. II. Systemic but not local IgA responses correlate with clearance of HPV-16. J Gen Virol 1999; 80 (Pt 2):409.
13. Arany I, Tying SK. Activation of local cell-mediated immunity in interferon-responsive patients with human papillomavirus-associated lesions. J Interferon Cytokine Res 1996; 16:453.

14. Association of Reproductive Health Professionals. Clinical Proceedings. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer, Association of Reproductive Health Specialists, Washington, DC March 2001.
15. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol* 2007; 212:356
16. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006; 208:152
17. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997; 102:9
18. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 103:705.
19. Münger K, Phelps WC, Bubb V, et al. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol* 1989; 63:4417.
20. D'Anna R, Le Buanec H, Alessandri G, et al. Selective activation of cervical microvascular endothelial cells by human papillomavirus 16-e7 oncoprotein. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1843.
21. Klaes R, Woerner SM, Ridder R, et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 1999; 59:6132.
22. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244:207.
23. Masuda H, Miller C, Koeffler HP, et al. Rearrangement of the p53 gene in human osteogenic sarcomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84:7716.
24. Hinds P, Finlay C, Levine AJ. Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with the ras oncogene and transformation. *J Virol* 1989; 63:739.
25. Dupuy C, Buzoni-Gatel D, Touze A, et al. Cell mediated immunity induced in mice by HPV 16 L1 virus-like particles. *MicrobPathog* 1997; 22:219.
26. Havre PA, Yuan J, Hedrick L, et al. p53 inactivation by HPV16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. *Cancer Res* 1995; 55:4420.
27. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248:76.

28. Oda H, Kumar S, Howley PM. Regulation of the Src family tyrosine kinase Blk through E6AP-mediated ubiquitination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:9557.
29. Pagano M, Dürst M, Joswig S, et al. Binding of the human E2F transcription factor to the retinoblastoma protein but not to cyclin A is abolished in HPV-16-immortalized cells. *Oncogene* 1992; 7:1681.
30. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature* 1985; 314:111.
31. Tommasino M, Adamczewski JP, Carlotti F, et al. HPV16 E7 protein associates with the protein kinase p33CDK2 and cyclin A. *Oncogene* 1993; 8:195.
32. Demers GW, Foster SA, Halbert CL, Galloway DA. Growth arrest by induction of p53 in DNA damaged keratinocytes is bypassed by human papillomavirus 16 E7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:4382.
33. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:415.
34. Francis DA, Schmid SI, Howley PM. Repression of the integrated papillomavirus E6/E7 promoter is required for growth suppression of cervical cancer cells. *J Virol* 2000; 74:2679.
35. Chen Z, Kamath P, Zhang S, et al. Effectiveness of three ribozymes for cleavage of an RNA transcript from human papillomavirus type 18. *Cancer Gene Ther* 1995; 2:263.
36. Bartsch D, Boye B, Baust C, et al. Retinoic acid-mediated repression of human papillomavirus 18 transcription and different ligand regulation of the retinoic acid receptor beta gene in non-tumorigenic and tumorigenic HeLa hybrid cells. *EMBO J* 1992; 11:2283.
37. Braun L, Dürst M, Mikumo R, Gruppuso P. Differential response of nontumorigenic and tumorigenic human papillomavirus type 16-positive epithelial cells to transforming growth
38. Woodworth CD, Notario V, DiPaolo JA. Transforming growth factors beta 1 and 2 transcriptionally regulate human papillomavirus (HPV) type 16 early gene expression in HPV-immortalized human genital epithelial cells. *J Virol* 1990; 64:4767.
39. Khan MA, Tolleson WH, Gangemi JD, Pirisi L. Inhibition of growth, transformation, and expression of human papillomavirus type 16 E7 in human keratinocytes by alpha interferons. *J Virol* 1993; 67:3396.

40. Soto U, Das BC, Lengert M, et al. Conversion of HPV 18 positive non-tumorigenic HeLa fibroblast hybrids to invasive growth involves loss of TNF- α mediated repression of viral transcription and modification of the AP-1 transcription complex. *Oncogene* 1999; 18:3187.
41. Storey A, Thomas M, Kalita A, et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998; 393:229.
42. Chen TM, Pecoraro G, Defendi V. Genetic analysis of in vitro progression of human papillomavirus-transfected human cervical cells. *Cancer Res* 1993; 53:1167.
43. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:958.
44. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J ObstetGynecol* 1997; 176:87.
45. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518.
46. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63.
47. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* 2006; 103:21.
48. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007
49. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128:927.
50. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1633.
51. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002; 102:519.

52. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358:1782.
53. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325:572.
54. Wright TC, Cox JT. Human papillomaviruses — natural history of infections. In: *Clinical uses of human papillomavirus (HPV) DNA testing*, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 2004.
55. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:513.
56. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1072.
57. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423.
58. Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *ObstetGynecol* 2011; 117:101.
59. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297:813.
60. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *ObstetGynecol* 2010; 116:1373.
61. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001035.
62. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
63. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:10516.
64. Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1148.

65. Duerr A, Kieke B, Warren D, et al. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J ObstetGynecol* 2001; 184:584.
66. Vernon SD, Holmes KK, Reeves WC. Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21 Suppl 1:S121.
67. Maiman M, Fruchter RG, Clark M, et al. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *ObstetGynecol* 1997; 89:76.
68. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, et al. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *ObstetGynecol* 1994; 83:205.
69. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004; 31:1763.
70. Malouf MA, Hopkins PM, Singleton L, et al. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:894.
71. Olsen AO, Dillner J, Skrondal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology* 1998; 9:346.
72. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1406.
73. Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, et al. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet* 1988; 2:652.
74. Silins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005; 116:110.
75. Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128:265.
76. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370:1609.
77. Carr J, Gyorfı T. Human papillomavirus. *Epidemiology, transmission, and pathogenesis. Clin Lab Med* 2000; 20:235.

78. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2000. p.1630.
79. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.
80. Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clin ObstetGynecol* 1999; 42:206.
81. Thomas DB, Ray RM, Koetsawang A, et al. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. I. Risk factors for invasive cervical carcinomas with human papillomavirus types 16 and 18 DNA. *Am J Epidemiol* 2001; 153:723.
82. Beutner KR. Nongenital human papillomavirus infections. *Clin Lab Med* 2000; 20:423.
83. Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated *Chlamydia trachomatis* genital infection and factors associated with chlamydia resolution: a review of human studies. *J Infect Dis* 2010; 201 Suppl 2:S104.
84. Clinical Microbiology Antoniadis A., Antoniadis Gr., Legakis N., Tselentis I.
85. Huffam S, Chow EPF, Leeyaphan C, et al. Chlamydia Infection Between Men and Women: A Cross-Sectional Study of Heterosexual Partnerships. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4:ofx160.
86. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2018. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2019. <https://www.cdc.gov/std/stats18/default.htm> (Accessed on October 10, 2019).
87. Unemo M, Clarke IN. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:62.
88. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1167.
89. Kahn RH, Mosure DJ, Blank S, et al. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* prevalence and coinfection in adolescents entering selected US juvenile detention centers, 1997-2002. *Sex Transm Dis* 2005; 32:255.
90. Nsuami M, Cammarata CL, Brooks BN, et al. Chlamydia and gonorrhea co-occurrence in a high school population. *Sex Transm Dis* 2004; 31:424.

91. Brunham RC. Immunity to *Chlamydia trachomatis*. *J Infect Dis* 2013; 207:1796.
92. Brunham RC, Pourbohloul B, Mak S, et al. The unexpected impact of a *Chlamydia trachomatis* infection control program on susceptibility to reinfection. *J Infect Dis* 2005; 192:1836.
93. Niccolai LM, Livingston KA, Laufer AS, Pettigrew MM. Behavioural sources of repeat *Chlamydia trachomatis* infections: importance of different sex partners. *Sex Transm Infect* 2011; 87:248.
94. Stamm WE. *Chlamydia trachomatis* infections of the adult. In: Sexually Transmitted Diseases, 4th Ed, Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (Eds), McGraw-Hill, New York 2008. p.575.
95. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, et al. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol* 2005; 162:668.
96. Jensen KE, Thomsen LT, Schmiedel S, et al. *Chlamydia trachomatis* and risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in women with persistent human papillomavirus infection: a cohort study. *Sex Transm Infect* 2014; 90:550.
97. Lehtinen M, Ault KA, Lyytikäinen E, et al. *Chlamydia trachomatis* infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect* 2011; 87:372.
98. Vriend HJ, Bogaards JA, van Bergen JE, et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without *Chlamydia trachomatis* co-infection. *Cancer Med* 2015; 4:1589.
99. Bachmann LH, Richey CM, Waites K, et al. Patterns of *Chlamydia trachomatis* testing and follow-up at a University Hospital Medical Center. *Sex Transm Dis* 1999; 26:496.
100. den Heijer CDJ, Hoebe CJPA, Driessen JHM, et al. *Chlamydia trachomatis* and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1517.
101. Geisler WM, Wang C, Morrison SG, et al. The natural history of untreated *Chlamydia trachomatis* infection in the interval between screening and returning for treatment. *Sex Transm Dis* 2008; 35:119.
102. Rours GI, Duijts L, Moll HA, et al. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2011; 26:493.

103. Ryan GM Jr, Abdella TN, McNeeley SG, et al. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J ObstetGynecol* 1990; 162:34.
104. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
105. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae--2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1
106. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae--2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1.
107. Gaydos CA, Van Der Pol B, Jett-Goheen M, et al. Performance of the Cepheid CT/NG Xpert Rapid PCR Test for Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1666.
108. United States Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: Chlamydia and gonorrhea: Screening. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/chlamydia-and-gonorrhea-screening> (Accessed on August 02, 2017).
109. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines
110. Papp JR, Schachter J, Gaydos C, et al. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae--2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63(No. RR-02).
111. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981; 1:1288.
112. Manhart LE. Mycoplasma genitalium: An emergent sexually transmitted disease? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27:779.
113. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, et al. Congenital and opportunistic infections: Ureaplasma species and Mycoplasma hominis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:190.
114. Taylor-Robinson D, McCormack WM. The genital mycoplasmas (first of two parts). *N Engl J Med* 1980; 302:1003.
115. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, et al. Congenital and opportunistic infections: Ureaplasma species and Mycoplasma hominis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:190.

116. Mårdh PA, Weström L. Tubal and cervical cultures in acute salpingitis with special reference to *Mycoplasma hominis* and T-strain mycoplasmas. *Br J Vener Dis* 1970; 46:179.
117. Zhang N, Wang R, Li X, et al. Are *Ureaplasma* spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e113771.
118. Thomsen AC, Lindskov HO. Diagnosis of *Mycoplasma hominis* pyelonephritis by demonstration of antibodies in urine. *J Clin Microbiol* 1979; 9:681.
119. Stamm WE, Running K, Hale J, Holmes KK. Etiologic role of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in women with the acute urethral syndrome. *Sex Transm Dis* 1983; 10:318.
120. Romero R, Garite TJ. Twenty percent of very preterm neonates (23-32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital *Mycoplasmas*. *Am J ObstetGynecol* 2008; 198:1.
121. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. *Mycoplasmas* and *ureaplasmas* as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:757.
122. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in secondtrimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 2003; 187:518.
123. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of *mycoplasmas*. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62:1094.
124. Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* infections. Diagnosis, clinical aspects, and pathogenesis. *Dan Med Bull* 2006; 53:1.
125. Walker J, Fairley CK, Bradshaw CS, et al. *Mycoplasma genitalium* incidence, organism load, and treatment failure in a cohort of young Australian women. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1094.
126. Svenstrup HF, Dave SS, Carder C, et al. A cross-sectional study of *Mycoplasma genitalium* infection and correlates in women undergoing population-based screening or clinic-based testing for *Chlamydia* infection in London. *BMJ Open* 2014; 4:e003947.
127. Manhart LE, Holmes KK, Hughes JP, et al. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health* 2007; 97:1118.
128. Tosh AK, Van Der Pol B, Fortenberry JD, et al. *Mycoplasma genitalium* among adolescent women and their partners. *J Adolesc Health* 2007; 40:412.

129. Korte JE, Baseman JB, Cagle MP, et al. Cervicitis and genitourinary symptoms in women culture positive for *Mycoplasma genitalium*. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55:265.
130. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:498.
131. Kirkconnell B, Weinbaum B, Santos K, et al. Design and Validation of TranscriptionMediated-Amplification Nucleic Acid Amplification Tests for *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2019; 57.
132. Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *ClinInfectDis* 2015; 60:1228.
133. Bountris P, Haritou M, Pouliakis A, et al. An intelligent clinical decision support system for patient-specific predictions to improve cervical intraepithelial neoplasia detection. *BioMed research international*. 2014;2014:341483. doi: 10.1155/2014/341483. PubMed PMID: 24812614; PubMed Central PMCID: PMC4000928.
134. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2002 Apr 24;287(16):2114-9. PubMed PMID: 11966386.
135. Camporiondo MP, Farchi F, Ciccozzi M, et al. Detection of HPV and co-infecting pathogens in healthy Italian women by multiplex real-time PCR. *Infez Med*. 2016;24(1):12-7. PubMed PMID: 27031891.
136. Zhang D, Li T, Chen L, et al. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in Beijing, China. *PloS one*. 2017;12(5):e0178033. doi: 10.1371/journal.pone.0178033. PubMed PMID: 28531212; PubMed Central PMCID: PMCPMC5439700.
137. Liu J, Liu W, Liu Y, et al. Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomaviruses infected women in Northern China. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):595-602. doi: 10.1007/s00404-015-3826-7. PubMed PMID: 26280325.

138. Camporiondo MP, Farchi F, Ciccozzi M, et al. Detection of HPV and co-infecting pathogens in healthy Italian women by multiplex real-time PCR. *Infez Med.* 2016;24(1):12-7. PubMed PMID: 27031891.
139. Chiarini F, Pisani S, Gallinelli C, et al. Simultaneous detection of HPV and other sexually transmitted agents in chronic urethritis. *Minerva UrolNefrol.* 1998 Dec;50(4):225-31. PubMed PMID: 9973807.
140. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003 (31):29-34. PubMed PMID: 12807942.
141. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC infectious diseases.* 2009 Feb 12;9:16. doi: 10.1186/1471-2334-9-16. PubMed PMID: 19216747; PubMed Central PMCID: PMC2656516.
142. Magana-Contreras M, Contreras-Paredes A, Chavez-Blanco A, et al. Prevalence of sexually transmitted pathogens associated with HPV infection in cervical samples in a Mexican population. *Journal of medical virology.* 2015 Dec;87(12):2098-105. doi: 10.1002/jmv.24278. PubMed PMID: 26010580.
143. Kim Y, Kim J, Lee KA. Prevalence of sexually transmitted infections among healthy Korean women: implications of multiplex PCR pathogen detection on antibiotic therapy. *J Infect Chemother.* 2014 Jan;20(1):74-6. doi: 10.1016/j.jiac.2013.08.005. PubMed PMID: 24462432.
144. Mendoza L, Mongelos P, Paez M, et al. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: a cross-sectional analytical study. *BMC infectious diseases.* 2013 Nov 09;13:531. doi: 10.1186/1471-2334-13-531. PubMed PMID: 24206645; PubMed Central PMCID: PMC3835484.
145. Denks K, Spaeth EL, Joers K, et al. Coinfection of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and human papillomavirus among

patients attending STD clinics in Estonia. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(8):714-8. doi: 10.1080/00365540701199824. PubMed PMID: 17654349.

146. Vielot N, Hudgens M, Mugo N, et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in High-risk Human Papillomavirus persistence among female sex workers in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis.* 2015;42(6):305-311.

147. Wieland U, Kreuter A, Pfister H. Human papillomavirus and immunosuppression. *Current problems in dermatology.* 2014;45:154-65. doi: 10.1159/000357907. PubMed PMID: 24643184.

148. Biernat-Sudolska M, Szostek S, Rojek-Zakrzewska D, et al. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with abnormal cervical cytology. *Adv Med Sci.* 2011;56(2):299-303. doi: 10.2478/v10039-011-0028-9. PubMed PMID: 21940266.

149. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003 (31):29-34. PubMed PMID: 12807942.

150. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, et al. *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *International journal of cancer.* 2004 Sep 01;111(3):431-9. doi: 10.1002/ijc.20257. PubMed PMID: 15221973.

151. Lukic A, Canzio C, Patella A, et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer research.* 2006 Nov-Dec;26(6C):4843-9. PubMed PMID: 17214350.

152. Novy MJ, Duffy L, Axthelm MK, et al. *Ureaplasma parvum* or *Mycoplasma hominis* as sole pathogens cause chorioamnionitis, preterm delivery, and fetal pneumonia in rhesus macaques. *Reprod Sci.* 2009 Jan;16(1):56-70. doi: 10.1177/1933719108325508. PubMed PMID: 19122105.

153. Lobao TN, Campos GB, Selis NN, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *U. parvum* in sexually active women attending public health clinics in Brazil. *Epidemiol Infect.* 2017 Aug;145(11):2341-2351. doi: 10.1017/S0950268817001145. PubMed PMID: 28637523.
154. Boyle DC, Barton SE, Uthayakumar S, et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2003 Mar-Apr;13(2):159-63. PubMed PMID: 12657117.
155. Boyle DC, Smith JR. Infection and cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 1999 May;9(3):177-186. PubMed PMID: 11240764.
156. Biernat-Sudolska M, Szostek S, Rojek-Zakrzewska D, et al. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with abnormal cervical cytology. *Adv Med Sci.* 2011;56(2):299-303. doi: 10.2478/v10039-011-0028-9. PubMed PMID: 21940266.
157. Castell S, Krause G, Schmitt M, et al. Feasibility and acceptance of cervicovaginal self-sampling within the German National Cohort (Pretest 2). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014 Nov;57(11):1270-6. doi: 10.1007/s00103-014-2054-9. PubMed PMID: 25303829; PubMed Central PMCID: PMC4210747.
158. Kanno M, Nguyen R, Lee E, et al. The prevalence of abnormal cervical cytology in a sexually transmitted diseases clinic. *International journal of STD & AIDS.* 2005;16(8):549-52.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

➤ Άδεια επιστημονικού συμβουλίου Π.Ν.ΑΤΤΙΚΟΝ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ 2^{ης} ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ ΠΕΙΡΑΙΩΣ ΚΑΙ ΑΙΓΑΙΟΥ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

«ΑΤΤΙΚΟΝ»

**ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ**

24^{ης} Συνεδρίασης στις 30/11/2015

ΑΠΟΦΑΣΗ

Θέμα : Έγκριση διδακτορικής διατριβής με τίτλο: «Μοριακή επιδημιολογία και μικροβιολογία σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων» του κ.Χρ.Παρθένη (Γ'ΜΓ & Εργ.Διαγν.Κυτταρολογίας, ΕΒΔ 1151/23-11-15)

Το Επιστημονικό Συμβούλιο (**παρόντες:** Καθηγητής Π.Καρακίτσος, Καθηγήτρια Β.Παπαευαγγέλου, Επιμ.Α'Φ.Κολοκάθης, Επίκ.Καθηγητής Σ.Στεργιόπουλος, Επίκ.Καθηγητής Χ.Κρούπης, Επιμ.Β'Ευτύχιος Τρακάκης, Ειδικευόμενος Π.Γκολφάκης, Ειδικευόμενος Ν.Ρωτσιάμης, Τομέαρχης Ι.Τασιοπούλου) αφού έλαβε υπόψη:

- 1) την αριθμ.14^η Συνδρ./30-11-15 (θέμα 4^ο) απόφαση της Επιτροπής Βιοηθικής Δεοντολογίας (παρόντες: Καθηγητής Δημήτριος Βλαχάκος, Επιμελητής Α' Φώπιος Κολοκάθης, Επίκουρος Καθηγητής Χρήστος Κρούπης, Επιμελητής Β'Ευτύχιος Τρακάκης, Τομέαρχης Ιωάννα Τασιοπούλου)
- 2) τις διαδικασίες και τους κανονισμούς υποβολής πρωτοκόλλων για διενέργεια κλινικής δοκιμής στο Νοσοκομείο
- 3) το γεγονός ότι οι φάκελοι είναι πλήρεις και καλύπτουν όλες τις προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή της μελέτης
- 4) ότι από τη διενέργεια της μελέτης δεν προκύπτει οικονομική επιβάρυνση για το Νοσοκομείο

ομόφωνα Αποφασίζει

Ότι εγκρίνει τη διεξαγωγή της διδακτορικής διατριβής του κ.Χρ.Παρθένη με τίτλο: «Μοριακή επιδημιολογία και μικροβιολογία σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων» και θα διεξάγεται στο Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας και στη Γ'Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική.
Υποβάλλει το θέμα στις αρμόδιες υπηρεσίες.

Διευθυντές: Καθηγητής Π.Καρακίτσος, Καθηγητής Ν.Παπαντωνίου

Παραπέμπει το θέμα στις αρμόδιες υπηρεσίες για περαιτέρω ενέργειες.

Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΑΤΤΙΚΟΝ
ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π. ΚΑΡΑΚΙΤΣΟΣ

Καθηγητής Πέτρος Καρακίτσος

Δημοσίευση άρθρου σε ξενόγλωσσο περιοδικό

International Journal of Infectious Diseases

Association between Sexually Transmitted Infection (STI), High-Risk HPV Type and Cervical Cytological Abnormalities; a Molecular Epidemiology Study

Christos Parthenis^{a+}, MD, Periklis Panagopoulos^{a+}, MD, PhD*, Niki Margari^{b+}, MD, PhD*, Christine Kottaridi^b, PhD, Aris Spathis^b PhD, SCYM (ASCP), Abraham Pouliakis^b, MSc, PhD, Stefanos Konstantoudakis^b, MD, George Chrelias^a, MD, Charalambos Chrelias^a, MD, PhD, Nikolaos Papantoniou^a, MD, PhD, Ioannis G Panayiotides^b, MD, PhD, Sotirios Tsiodras^{c*}, MD, PhD, FIDSA.

⁺ The first three authors contributed equally to this work

^{a3rd} Department of Obstetrics and Gynecology, 'Attikon' University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece, ^{b2nd} Department of Pathology, 'Attikon' University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece, ^{c4th} Department of Internal Medicine, 'Attikon' University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece

Short Summary

In a population with high prevalence of *Ureaplasmaspp* there was an association of this pathogen with high risk HPV infection, a finding that needs further elucidation.

Number of references: 23

Number of figures: none

Number of tables: 3

Disclosure statement: The authors disclose no conflict of interest

No special funding was used for this study

Note: Dedicated to the loving memory of an outstanding scientist and teacher, Petros Karakitsos, MD, PhD, Professor of Cytology at the University of Athens Medical School, who contributed to the planning and execution of this work until his untimely demise of June 26, 2017.

Association between Sexually Transmitted Infection (STI), High-Risk HPV Type and Cervical Cytological Abnormalities; a Molecular Epidemiology Study

Abstract

We correlated the diagnosis of STIs with the detection of HPV infection as well as with the presence of cytological changes of the cervix in a cohort of sexually active women in Greece. Cervical cytology testing, molecular typing of HPV (CLART2 HPV, Genomica, Spain), and other STIs (CLART STIs DNA arrays assay; Genomica, Spain) was performed in sexually active women aged between 18 and 45 years, visiting a gynaecology clinic for routine cervical screening between October 2015 and October 2016. We correlated HPV and STI detection with cytological findings. Three hundred and forty five women were evaluated (mean age 33.2 ± 7.2 years). HPV was detected in 61 (17.7%) and STIs in 82 (23.8%) patients. *Ureaplasma* spp was the most frequently detected pathogen, found in 63 (18.2%) patients, followed by *Mycoplasma* spp and *Chlamydia trachomatis* [21 (25.6%) and 5 (6.1%) patients, respectively]. HPV positivity only (with no STI co-presence) correlated with abnormal cytology

(OR 6.9, 95% CI 3.2-15, $p < 0.001$) while patients negative for both HPV and an STI had a higher chance of normal cytology (OR 0.36, 95% CI 0.18-0.73, $p < 0.01$). Sixteen out of the 63 (25.4%) women that tested positive for *Ureaplasmaspp* tested harbored a high-risk HPV type detected (OR 2.3, 95% CI 1.2-4.4, $p = 0.02$). In a population with high prevalence of *Ureaplasmaspp* there was an association of this pathogen with high risk HPV infection, a finding that needs further elucidation.

Keywords: Epidemiology, HPV, Sexually transmitted infections, *Ureaplasma*, High risk HPV

Introduction

Sexually transmitted pathogens are an important cause of morbidity among sexually active women. Human papillomavirus infection is one of the most prevalent sexually transmitted disease among women aged < 35 years worldwide. Clinically, HPV types are classified as high risk (HR) or low risk (LR) based on their oncogenic potential and the strength of association with cervical cancer. Persistent high risk infection has been causally associated with cervical intraepithelial neoplasia/squamous intraepithelial lesion (CIN/SIL) and invasive cervical carcinoma [1].

The association of other sexually transmitted pathogens with human papillomavirus (HPV) cervical infection has not yet been fully elucidated. Several epidemiological studies suggest other sexually transmitted infections (STIs) to be frequently present in HPV infected women [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Among STIs, HIV and genital chlamydia infection are the most commonly evaluated in conjunction with HPV up to now [7];

however *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* have also been found to be co-prevalent with HPV infection [5, 7].

Relevant data for Greece are limited so far. Furthermore, the co-presence of such infections and their role in cytological abnormalities in Pap testing is not known and to our knowledge no previous studies have examined this association independent of HPV infection that is considered the main driver for such changes[8]. We therefore evaluated the prevalence of specific STIs in a large cohort of sexually active women in Greece and correlated it with both the detection of HPV infection by means of molecular techniques, as well as the presence of cytological changes in corresponding ThinPrep® Pap test.

Material and methods

All sexually active women aged between 18 and 45 years attending the outpatient section of the Department of Gynaecology of a tertiary care academic center (ATTIKON University Hospital) for routine cervical screening between October 2015 and October 2016 qualified for study inclusion. These women had never received treatment for STIs, otherwise were excluded from the studied population. In the case that STIs or other pathology was identified the women were referred for appropriate therapy and/or monitoring. The study protocol had previously been approved by the Ethics Committee of the hospital and was conformant to the Helsinki declaration. When an informed consent was obtained, women were enrolled in the study, the relevant biological samples were analyzed, and the results accumulated for analysis.

Both ectocervical and endocervical samples for the Liquid Based Cytology (LBC) ThinPrep® Papanicolaou test were collected [9] by means of a Broom-like brush. The ThinPrep® vials (Cytoc Inc, Boxborough, MA, USA) containing the cell samples were addressed to for preparation of single-layer slides using the ThinPrep® 2000 Automated Slide Processor® (Cytoc, Boxborough, MA, USA) according to the manufacturer' instructions. The slides were examined and cytological findings were reported according to the Bethesda 2009 classification system[10] as follows: a) within normal limits (WNL); b) atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS); c) low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL); d) high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL); e) squamous cell carcinoma (SCC) or adenocarcinoma (Adc). c Cytological examination was performed and assessed by two experienced cytopathologists, having multi-year experience in cervical cytopathology; additionally, application of LBC enhances the accuracy of the diagnosis. [9]. The remaining biological material in the ThinPrep® was used for HPV DNA typing and STI detection.

For HPV DNA typing was employed a commercially available kit that identifies and types the 35 most common HPV types (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 and 89) was used (CLART2 HPV, Genomica, Coslada, Madrid, Spain).

The samples were tested for STIs using a DNA microarray system (CLART STIs DNA arrays assay; Genomica, Coslada, Madrid, Spain) for the detection and genetic identification of pathogens causing sexually transmitted infections. The microorganisms detected were the following: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*,

Ureaplasma *urealyticum/parvum* (*Ureaplasma* spp), *Mycoplasma hominis*, *Candida* spp (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*), *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* and *Herpes simplex virus* types I and II. DNA was extracted from 200 µl of Liquid Based Cytology cervical sample (ThinPrep®). Detection was carried out by the specific PCR amplification of each microorganism in the sample, originating a variable fragment between 100 and 550 base pairs, using biotinylated primers. The amplification was followed by hybridization with specific probes that were immobilized at specific sites of the microarray strip. After incubation with a streptavidin–peroxidase conjugate, the addition of tetramethylbenzidine, induced the appearance of an insoluble product that precipitated at the hybridization sites on the microarray strip. The analysis of the results were processed by a microarray reader, using software provided by the manufacturers, which allowed the fully automatic detection and interpretation of the results, giving a full and specific diagnosis of each analysis in a report. An amplification control in each amplification tube was used to avoid false negative results.

We analyzed cytology data after dichotomizing it in low (i.e. LSIL and ASCUS) and high grade (i.e. ASC-H, HSIL, SCC and Adc) grade lesions and correlated it with HPV or STIs detection by chi-square statistics. Further analysis examined patients as low grade vs high grade cytological lesions harboring a low, a high risk virus or mixed HPV infection. Moreover, the analysis was stratified by different age groups, specifically for ages: 18-25, 26-30 and 31-45. SPSS version 22.0 for Windows software (IBM corp. Released 2013. IBM SPSS statistics for Windows, Version 22; Armonk; NY: IBM Corp) was used for data analysis. A p value of < 0.05 was

considered statistically significant and all tests performed were two-tailed. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the “Attikon” University Hospital and all women participating signed an informed consent.

Results

Three hundred and forty five women were evaluated. The mean age of the study population was 33.2 ± 7.2 years. The vast majority ($n = 230, 66.7\%$) of the population examined were in a higher age group between 31 and 45 years old. HPV was detected in 61 out of 345 (17.7%) samples (Tables 1 and 2). Twenty six different HPV types were detected with HPV types 16 [10 out of 61 (16.4%) patients], 51 [9 out of 61 (14.8%) patients] and 53 [5 out of 61 (8.2%) patients] being the most prevalent. Among the 61 patients with an identified HPV infection, 46 (75.4%) harbored a single HPV infection, while in 15 (24.6%) the presence of multiple genotypes was identified. High risk HPV types were detected in 53 out of 61 (86.9%) HPV positive women and low-risk HPV types in 17 out of 61 (27.9%). High risk types were more commonly detected after the age of 26 years ($p=0.06$).

Table 1. Distribution of age for the entire patient population by HPV and other than HPV STI status.

	Total, n=345	Age 18- 25yrs, n = 65 (18.8%)	Age 26- 30yrs, n = 50 (14.5%)	Age 31-45 yrs, n = 230(66.7%)
STI(+), n (%)	82 (23.8)	20 (30.8)	12(24.0)	50(21.7)
STI(-), n (%)	263(76.2)	45(69.2)	38(76.0)	180(78.3)
HPV (+), n (%)	61(17.7)	9 (13.8)	13 (26.0)	39 (17.0)
HPV (-), n (%)	284(82.3)	56 (86.2)	37 (74.0)	191 (83)
HPV(+)/STI(+), n (%)	22 (6.4)	7 (10.8)	3 (6.0)	12(5.2)
HPV (+) / STI (-), n (%)	39 (11.3)	2 (3.1)	10 (20.0)*	27 (11.7)*
HPV (-) / STI (+), n(%)	60 (17.4)	13(20.0)	9 (18.0)	38 (16.5)
HPV (-) / STI (-), n (%)	224 (64.9)	43 (66.2)	28 (56.0)	153(66.5)
Chlamydia (+), n (%)	5 (1.4)	1 (1.5)	1 (2.0)	3 (1.3)
Ureaplasma (+), n (%)	63 (18.3)	19 (29.2)*	10 (20.0)	34 (14.8) *
Mycoplasma (+), n (%)	21 (6.1)	2 (3.1)	3 (6.0)	16 (7.0)
Mixed STI, n (%)	7 (2.0)	2 (3.1)	2 (4.0)	3 (1.3)

* Denotes statistical significance ($p < 0.01$) for correlation of STI or HPV detection with age group.

Table 2. Distribution of cytological findings by age for the entire patient population by HPV and other than HPV STI status. No cases of HGSIL were detected in this study.

	Total, n=345	WNL n = 308 (89.3%)	ASC-US n = 8 (2.3%)	LSIL n = 29(8.4%)
STI(+), n (%)	82/345 (23.8)	75 (21.7)	1(0.3)	6(1.7)
STI(-), n (%)	263/345 (76.2)	233(67.5)	7(2.0)	23(6.7)
HPV (+), n (%)	61/345 (17.7)	43 (12.5)	3 (0.9)	15 (4.3)
HPV (-), n (%)	284/345 (82.3)	265 (76.8)	5 (1.4)	14 (4.1)
HPV(+)/ STI(+), n (%)	22/345 (6.4)	18 (5.2)	0 (0)	4(1.2)
HPV (+) / STI(-) , n (%)	39/345 (11.3)	25 (7.2)	3 (0.9)	11 (3.2)*
HPV (-) / STI(+), n(%)	60/345 (17.4)	57 (16.5)	1 (0.3)	2 (0.6)
HPV (-) / STI(-), n (%)	224/345 (64.9)	208 (60.3)*	4 (1.2)	12 (3.5)

* Denotes statistical significance ($p < 0.01$) for correlation of STI or HPV detection with abnormal cytology.

Overall 37 (10.7%) patients had abnormal cytology (Table 2) either ASCUS (n=8) or low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL, n=29). Abnormal cytology was most frequently in younger ages i.e. 30 years or younger ($p=0.09$) and the presence of

LSIL was strongly associated with the presence of high-risk HPV types (OR 7.1, 95%, CI 3.1-15.8, $p < 0.001$). Among HPV positive patients 43 out of 61 (70.5%) had cytological findings within normal limits. Low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) and ASCUS were detected in 15 out of 61 (24.6%) and 3 out of 61 (4.9%) HPV positive subjects respectively. Fourteen out of 284 (4.9%) of HPV negative patients had LSIL. Note that from the 29 women with LSIL, 14 (48.3%) had no HPV infection and 15 (51.7%) were infected, a fact that may be attributed to the very high regression rate (around 95%) of LSIL.

Eighty two out of 345 (23.8%) patients tested positive for an STI (Tables 1-3). Out of 65 patients in the age group 18-25 years old, 20 (30.8%) had an STI detected. STI positivity was lower in older age groups [12 out of 50 (24%) patients in the 26-30 year old age group and 50 out of 230 (21.7%) patients in the 31 to 45 year age group (Table 1)]. Sixty patients (17.4%) were positive for an STI without HPV detected, while 22 patients (6.4%) were positive for both HPV and an STI with a gradual decrease in positivity rates in older age groups (Table 1). HPV positive/STI negative women were mostly seen above the age of 25 years ($p = 0.01$). Only 7 of the 82 (8.5%) subjects harboring an STI had cytology consistent with ASCUS ($n = 1$) or LSIL ($n = 6$). No high grade cytology lesions were detected in our population. HPV positivity only (with no STI co-presence) highly correlated with abnormal cytology (OR 6.9, 95% CI 3.2-15.0, $p < 0.001$, Table 2). Patients positive for both an STI and HPV ($n = 22$) had a higher chance of having cytological abnormalities (OR 2.6, 95% CI: 0.8-8.2, $p = 0.1$, Table 2) while patients negative for both HPV and an STI had a higher chance of normal cytology (OR 0.36, 95% CI: 0.18-0.73, $p < 0.01$, Table 2).

Chlamydia trachomatis was detected in 5 (6.1%) patients with STI (n=82), *Mycoplasma spp* in 21 (25.6 %) patients while *Ureaplasmaspp* was detected in 63 (76.8%) patients (Table 1). No cases of *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* and *Herpes simplex virus* types I and II were detected. Seven out of the 82 (8.5%) patients with an STI had a mixed infection either a *Mycoplasmaspp* / *Ureaplasmaspp* (n=6) or *Chlamydia trachomatis*/*Mycoplasma spp* (n=1), thus *Mycoplasmaspp* / *Ureaplasmaspp* co-infection was the most common case. Twenty-nine out of 115 (25.2%) women aged 30 years or less had *Ureaplasmaspp* detected compared to 34 out of 230 (14.8%) women aged more than 30 years old (OR 1.9, 95% CI 1.1-3.4, p = 0.026).

Sixteen out of the 63 (25.4%) women that tested positive for *Ureaplasmaspp* tested harbored a high-risk HPV type (OR 2.3, 95 CI 1.2-4.4, p=0.02), while 5 out of 63 (7.9%) had a low-risk HPV type (OR 1.9, 95CI 0.66-5.7, p=0.2) detected (Table 1, Table 3). For other STIs the numbers were too low for meaningful comparisons (Table 3) with wide confidence intervals; *Chlamydia trachomatis* detection correlated with the presence of low risk viruses and mixed low and high risk HPV (OR 14.4, 95%CI 2.2-93.0, p=0.02, and OR 31.7, 95%CI 4.5-220.6, p=0.02, Table 3) but not high risk HPV.

Table 3. Distribution of specific STIs (other than HPV) according to HPV positivity (low or high risk or both low/high risk genotypes) and cytological status. No cases of *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* and Herpes simplex virus types I and II were detected.

	High-risk HPV (+) n=53	Low risk HPV (+) n = 17	Mixed High/Low HPV (+), n=9	Total with other than HPV STI, n=82
<i>Chlamydia trachomatis</i> (+), n (%),	2/53 (3.8)	2/17 (11.8)*	2/9 (22.2)*	5/82 (6.1)
<i>Mycoplasmaspp</i> (+), n (%)	3/53 (5.7)	0/17 (0)	0/9(0)	21/82 (25.6)
<i>Ureaplasmaspp</i> (+), n (%)	16/53 (30.2)*	5/17 (29.4)	2/9 (22.2)	63/82 (76.8)
Mixed infections (+), n %	2/53 (3.8)	0/17 (0)	0/9 (0)	7/82 (8.5%)

* Denotes statistical significance ($p < 0.01$) for correlation of specific STI with HPV detection.

Discussion

In the current molecular epidemiology study of a cohort of women from Athens, Greece, both an STI and / or HPV were frequently detected. *Ureaplasma spp* was the most frequently detected pathogen followed by *Mycoplasma spp* and *Chlamydia trachomatis*. HPV positivity with no concomitant STI correlated with abnormal cytology findings, whereas normal cytology was associated with absence of both. Approximately 1 out of every 4 women with *Ureaplasma spp* detection harbored high risk HPV infection, a finding that needs further elucidation.

Our findings concur with those from most other previously reported studies[5, 6, 7]. Among STIs, HIV and genital chlamydia infection are the most commonly evaluated in conjunction with HPV in available literature[7]; however *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* have also been found to be co-prevalent with HPV infection [5, 7]. In several studies, *Ureaplasma urealyticum* infections are more prevalent than those due to *Chlamydia trachomatis*. In a large study of 1218 married women in China *Ureaplasma urealyticum* was the most frequently identified pathogen, present in 35.5% of women examined[5]. In another study from Italy, *Ureaplasma urealyticum/Ureaplasma parvum* infections were detected in 33.3% of 309 women studied and were frequently and statistically significantly associated with HPV infection [6]. In another study from the same country, Mycoplasma infections correlated with HPV detection[11]. In a study testing the acceptability of cervico-vaginal self-sampling in women from Germany high rates of *Ureaplasma spp* detection were reported[12]. Density of infection with *Ureaplasma spp* was suggested to have an effect in another epidemiological report that also correlated *Chlamydia trachomatis* presence with HPV infection.[4]. In a study from Mexico reporting a population with a high STI prevalence of 57.7% the most frequent pathogen detected

was again *Ureaplasma spp* and high risk HPV type detection correlated with multiple non-HPV pathogens and the presence of *Gardnerella vaginalis* [13] a pathogen not studied in our cohort. A Korean study of 799 women reported significantly higher rates of HPV infection in the STI positive group[14].

Current literature appears to confirm an association of HPV infection with detection of other STIs, a finding likely explained by co-infection, concurrently or not, during the sexual life of an infected woman. Indeed, presence of one of these agents should raise the suspicion of the presence of others, as suggested by studies opposing our findings. In a cross-sectional report of 181 women from Paraguay, *Trichomonas vaginalis* and *Chlamydia trachomatis* infections were more prevalent than those attributed to *Ureaplasma spp*[3]. In another study from Estonia, presence of *Chlamydia trachomatis* correlated with high risk HPV especially in women over the age of 41 years but also with *Ureaplasma urealyticum* infection[15]. In the same study *Ureaplasma urealyticum* infection was not associated with HPV status [15]. Finally, a study involving 350 female sex workers in Kenya [16], reported presence of *Chlamydia trachomatis* in association with prolonged hr HPV infection and therefore risk for development of cervical lesions.

The role of STIs, other than HPV, as co-factors in cervical carcinogenesis due to HPV, is a matter of debate, requiring further research. It appears that immunosuppression, e.g. during HIV infection, may enhance evolution of precancerous lesions; thus, more frequent screening is encouraged [17]. Most of the STIs have been associated with an inflammatory response/process, which seems to facilitate HPV entry, as well as with infection persistence [18, 19]. Immunological effects (both local and systemic) due to infection with either HPV or another STI may

have an impact in patient's susceptibility to other pathogens; moreover, it may lead to a decreased ability to clear HPV from the cervix. This is especially true for high risk HPV genotypes and the evolution of precancerous lesions [20].

The biological impact of *Ureaplasma urealyticum* infection in the evolution and outcome of HPV infection has not yet been fully elucidated. It may have a synergistic effect in the development of HPV related cervical dysplasia by initiating cytological alterations; moreover, it might influence viral persistence as previously reported [19, 21]. The role of local inflammation may be significant. In that context: experimental nonhuman primate infections have associated the presence of *Ureaplasma spp* in the amniotic fluid with high levels of pro-inflammatory cytokines potentially contributing to premature delivery[22]. Higher levels of inflammatory cytokines were found in a recent report from Brazil in women colonized with *Ureaplasma spp*[23]. Of interest, in the same study, the load of these microorganisms was not significantly correlated to signs and symptoms of genital infection[23].

Similar associations regarding their relation to HPV evolution to pre-cancer and cancer may be true for other STIs. Although as evident by most of the available studies there is a high level of concordance between STIs other than HPV and HPV detection the potential synergism between a specific infection and causation of a precancerous lesion is putative at the best as shown in the past for the bacterial vaginosis example [24, 25]. Further data is necessary to support such an association both at the experimental and clinical level. Such associations could be affected by several factors, e.g. the exact sequence of infection, multiple infections, sexual behavioral patterns and the creation of an inflammatory environment in the cervical area, duration of inflammation as well as potential synergy between specific HPV

genotypes and the STI in question as well as other not properly defined population characteristics e.g. genetic predisposition.

Our study has some limitations, at first, there was no histological confirmation of the cytological outcomes in LSIL and ASCUS since in these lesions the standard practice of management is colposcopy and/or follow-up, thus it was not possible to obtain biopsies, especially in women of reproductive age. This study is not testing a hypothesis and a causal relation on the role of HPV and STIs co-infection in the development of cervical lesions, in contrast we aim to identify meaningful correlations that can trigger further research in this area and such causal mechanisms. However, the identified relations and the reported women profiles can be of practical use in the everyday practice of the gynecologist. Finally the studied population (n=345), especially in relation to the women that harbor a cervical lesion (n=37) is limited and thus cannot lead to confirmed statistical significance in all of the performed tests. This is a common issue in the majority of the available studies in this area [6, 12, 13, 16, 18] and new multi-center studies seem to be necessary.

In conclusion, an STI and / or HPV (n=121/345, 35.1%) were frequently detected in this epidemiological study first performed in a population of women in Greece.

Normal cytology was associated with absence of both HPV and an STI raising the importance of education campaigns on STI prevention especially for the young population of our country. In our study population, a population with high prevalence of *Ureaplasmaspp* there was an association of this pathogen with high risk HPV infection, a finding that needs further elucidation.

REFERENCES

1. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews Cancer*. 2002 May;2(5):342-50. doi: 10.1038/nrc798. PubMed PMID: 12044010; eng.
2. Bellaminutti S, Seraceni S, De Seta F, et al. HPV and Chlamydia trachomatis co-detection in young asymptomatic women from high incidence area for cervical cancer. *Journal of medical virology*. 2014 Nov;86(11):1920-5. doi: 10.1002/jmv.24041. PubMed PMID: 25132162.
3. Mendoza L, Mongelos P, Paez M, et al. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: a cross-sectional analytical study. *BMC infectious diseases*. 2013 Nov 09;13:531. doi: 10.1186/1471-2334-13-531. PubMed PMID: 24206645; PubMed Central PMCID: PMC3835484.
4. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC infectious diseases*. 2009 Feb 12;9:16. doi: 10.1186/1471-2334-9-16. PubMed PMID: 19216747; PubMed Central PMCID: PMC2656516.
5. Zhang D, Li T, Chen L, et al. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in Beijing, China. *PloS one*. 2017;12(5):e0178033. doi: 10.1371/journal.pone.0178033. PubMed PMID: 28531212; PubMed Central PMCID: PMC5439700.
6. Camporiondo MP, Farchi F, Ciccozzi M, et al. Detection of HPV and co-infecting pathogens in healthy Italian women by multiplex real-time PCR. *Infez Med*. 2016;24(1):12-7. PubMed PMID: 27031891.
7. Liu J, Liu W, Liu Y, et al. Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomaviruses infected women in Northern China. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):595-602. doi: 10.1007/s00404-015-3826-7. PubMed PMID: 26280325.
8. Kanno M, Nguyen R, Lee E, et al. The prevalence of abnormal cervical cytology in a sexually transmitted diseases clinic. *International journal of STD & AIDS*. 2005;16(8):549-52.
9. Bountris P, Haritou M, Pouliakis A, et al. An intelligent clinical decision support system for patient-specific predictions to improve cervical intraepithelial neoplasia detection. *BioMed research international*. 2014;2014:341483. doi: 10.1155/2014/341483. PubMed PMID: 24812614; PubMed Central PMCID: PMC4000928.
10. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2002 Apr 24;287(16):2114-9. PubMed PMID: 11966386.
11. Chiarini F, Pisani S, Gallinelli C, et al. Simultaneous detection of HPV and other sexually transmitted agents in chronic urethritis. *Minerva Urol Nefrol*. 1998 Dec;50(4):225-31. PubMed PMID: 9973807.
12. Castell S, Krause G, Schmitt M, et al. Feasibility and acceptance of cervicovaginal self-sampling within the German National Cohort (Pretest 2). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014 Nov;57(11):1270-6. doi: 10.1007/s00103-014-2054-9. PubMed PMID: 25303829; PubMed Central PMCID: PMC4210747.
13. Magana-Contreras M, Contreras-Paredes A, Chavez-Blanco A, et al. Prevalence of sexually transmitted pathogens associated with HPV infection in cervical samples in

- a Mexican population. *Journal of medical virology*. 2015 Dec;87(12):2098-105. doi: 10.1002/jmv.24278. PubMed PMID: 26010580.
14. Kim Y, Kim J, Lee KA. Prevalence of sexually transmitted infections among healthy Korean women: implications of multiplex PCR pathogen detection on antibiotic therapy. *J Infect Chemother*. 2014 Jan;20(1):74-6. doi: 10.1016/j.jiac.2013.08.005. PubMed PMID: 24462432.
 15. Denks K, Spaeth EL, Joers K, et al. Coinfection of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and human papillomavirus among patients attending STD clinics in Estonia. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(8):714-8. doi: 10.1080/00365540701199824. PubMed PMID: 17654349.
 16. Vielot N, Hudgens M, Mugo N, et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in High-risk Human Papillomavirus persistence among female sex workers in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis*. 2015;42(6):305-311.
 17. Wieland U, Kreuter A, Pfister H. Human papillomavirus and immunosuppression. *Current problems in dermatology*. 2014;45:154-65. doi: 10.1159/000357907. PubMed PMID: 24643184.
 18. Biernat-Sudolska M, Szostek S, Rojek-Zakrzewska D, et al. Concomitant infections with human papillomavirus and various mycoplasma and ureaplasma species in women with abnormal cervical cytology. *Adv Med Sci*. 2011;56(2):299-303. doi: 10.2478/v10039-011-0028-9. PubMed PMID: 21940266.
 19. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003 (31):29-34. PubMed PMID: 12807942.
 20. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, et al. *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *International journal of cancer*. 2004 Sep 01;111(3):431-9. doi: 10.1002/ijc.20257. PubMed PMID: 15221973.
 21. Lukic A, Canzio C, Patella A, et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer research*. 2006 Nov-Dec;26(6C):4843-9. PubMed PMID: 17214350.
 22. Novy MJ, Duffy L, Axthelm MK, et al. *Ureaplasma parvum* or *Mycoplasma hominis* as sole pathogens cause chorioamnionitis, preterm delivery, and fetal pneumonia in rhesus macaques. *Reprod Sci*. 2009 Jan;16(1):56-70. doi: 10.1177/1933719108325508. PubMed PMID: 19122105.
 23. Lobao TN, Campos GB, Selis NN, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *U. parvum* in sexually active women attending public health clinics in Brazil. *Epidemiol Infect*. 2017 Aug;145(11):2341-2351. doi: 10.1017/S0950268817001145. PubMed PMID: 28637523.
 24. Boyle DC, Barton SE, Uthayakumar S, et al. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia? *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2003 Mar-Apr;13(2):159-63. PubMed PMID: 12657117.
 25. Boyle DC, Smith JR. Infection and cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 1999 May;9(3):177-186. PubMed PMID: 11240764.

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΡΗΤΗΣ



**9^ο ΠΑΓΚΡΗΤΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ -
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

ΒΡΑΒΕΙΟ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ – ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΡΗΤΗΣ

Απονέμεται το παρόν για την εργασία

HPV DNA test και συσχέτιση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων

στους

**Π. Παναγόπουλο¹, Χ. Παρθένη¹, Π. Καρακίτσο², Σ. Τσιόρδα³,
Χ. Κοταρίδη², Μ. Μαγκανά², Α. Τριβλή⁴, Α. Πουλιάκη²
Χ. Χριστοδουλάκη⁵, Ν. Παπαντωνίου¹,**

1. Γ' Πανεπιστημιακή Μαιευτική /Γυναικολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αττικών
2. Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας Π.Γ.Ν. Αττικών
3. Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αττικών
4. Οφθαλμολογική Κλινική Βενιζέλειο ΓΝΗ
5. Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Ρέθυμνο 1 Απριλίου 2011

Ο Πρόεδρος

I. Ματαλλιωτάκης

Ο Αντιπρόεδρος

X. Μπατάκης

