



# Cinsel Yolla Bulaşan Çeşitli Patojenlerin İnfertil Çiftlerdeki Prevalansı ve İn Vitro Fertilizasyon Başarısı Üzerine Etkisi

## Prevalence of Various Sexually Transmitted Pathogens in Infertile Couples and Their Effects on In Vitro Fertilization Success

Nafia Canan GÜRSOY<sup>1</sup>, Görkem TUNCAY<sup>2</sup>, Abdullah KARAER<sup>2</sup>, Ayşe Nihan TECELLİOĞLU<sup>2</sup>,  
Hande YİĞİT<sup>2</sup>, Yusuf YAKUPOĞULLARI<sup>1</sup>, Barış OTLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

\* Bu çalışmadaki verilerin bir kısmı, Uluslararası 38. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kongresi (4-8 Kasım 2018, Antalya)'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

**Makale atfı:** Gürsoy NC, Tuncay G, Karaer A, Tecellioglu AN, Yiğit H, Yakupoğulları Y, Otlı B. Cinsel yolla bulaşan çeşitli patojenlerin infertil çiftlerdeki prevalansı ve in vitro fertilizasyon başarısı üzerine etkisi. FLORA 2019;24(3):215-26.

### ÖZ

**Giriş:** Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar kadın ve erkek genital sisteminde oluşturduğu doku hasarı ve fonksiyon kayıpları ile infertilite, ektopik gebelik ve abortus gibi sorunlara neden olabilmektedir. İnfertilite etyopatogenezinde bakteriyel ajanların rolü iyi bilinmesine karşılık, cinsel ilişki ile bulaşabilen bazı viral etkenlerin infertilite ile olan ilişkileri göreceli olarak daha az bilinmektedir. Bu çalışmada in vitro fertilizasyon (IVF) programına alınan infertil hastalarda sitomegalovirüs (CMV), insan papillomavirüs (HPV), herpes simpleks virüs (HSV 1 ve HSV 2), insan immünyetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve Chlamydia trachomatis sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Yaklaşık bir yıllık sürede 149 infertil çiftten semen ve servikal örnekler alındı ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle etkenlerin varlığı araştırıldı. Bu etkenlerin IVF tedavi başarısı üzerine etkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 149 IVF tedavisine alınan infertil çiftin %8.1 (12/149)'inin CMV ile infekte olduğu görülmüş, sperm örneklerinde %2 (3/149), servikal örneklerde ise %6 (9/149) oranında CMV-DNA pozitifliği saptanmıştır. Çiftlerin her ikisinde birlikte CMV enfeksiyonuna rastlanmamıştır. Çiftlerin %9.4 (14/149)'ünde HPV enfeksiyonu olduğu görülmüş ve bunların sperm örneklerinde %5.4 (8/149), servikal örneklerde ise %7.4 (11/149) oranında HPV-DNA varlığı gösterilmiştir. Sperm örneklerindeki onkojenik yüksek riskli HPV (HR HPV) genotip oranı %37.5 (3/8), en sık saptanan genotipler sırayla HPV 18, 35 ve 39 iken, servikal örneklerdeki HR HPV genotip oranı %63.6 (7/11), en sık saptanan genotipler ise HPV 35, 16, 18, 45 ve 53 olarak bulunmuştur. Çiftlerin her ikisinde birden %3.4 (5/149) oranında HPV-DNA pozitifliği bulunurken, HPV genotipleri için çiftler arası uyum %40 (2/5) olarak saptanmıştır. HPV veya CMV pozitifliğinin erkeklerde sperm parametreleri, IVF tedavisi ile elde edilen oosit, embriyo sayısı ve gebelik ve canlı doğum parametreleri üzerinde

istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Çiftlere ait sperm ve servikal örneklerin hiçbirinde *C. trachomatis*, HSV-1/2, HBV, HCV ve HIV tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** İnfertil hastalarda olası etkenlerin araştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Bu konudaki epidemiyolojik veri eksikliğinin giderilmesi için de öncelikle IVF kliniklerine başvuran hastalar gibi ulaşılması daha kolay hasta gruplarına ve özellikle ülkemizde endemik olarak görülen bakteriyel/viral etkenlere öncelik tanınması yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Human papillomavirüs; Sitomegalovirüs; İnfertilite, İn vitro fertilizasyon

## ABSTRACT

### Prevalence of Various Sexually Transmitted Pathogens in Infertile Couples and Their Effects on In Vitro Fertilization Success

Nafia Canan GÜRSOY<sup>1</sup>, Gökem TUNCAY<sup>2</sup>, Abdullah KARAER<sup>2</sup>, Ayşe Nihan TECELLİOĞLU<sup>2</sup>,  
Hande YİĞİT<sup>2</sup>, Yusuf YAKUPOĞULLARI<sup>1</sup>, Barış OTLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Turgut Ozal Medical Center, University of Inonu, Malatya, Turkey

<sup>2</sup>Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Gynecology and Obstetrics, Turgut Ozal Medical Center, University of Inonu, Malatya, Turkey

**Introduction:** Sexually transmitted infections can cause problems such as infertility, ectopic pregnancy and miscarriage due to tissue damage and function loss in female and male genital system. Although the role of bacterial agents in the etiopathogenesis of infertility is well known, the association of some viral agents that can be transmitted by sexual intercourse with infertility is relatively little known. The aim of this study was to investigate the presence of cytomegalovirus (CMV), human papillomavirus (HPV), herpes simplex virus (HSV 1 and HSV 2), human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and *Chlamydia trachomatis* in infertile patients undergoing in vitro fertilization (IVF) treatment.

**Materials and Methods:** Semen and cervical samples were taken from 149 infertile couples during one year, and the presence of agents was investigated with polymerase chain reaction (PCR). The effect of these agents on in vitro fertilization (IVF) treatment success was evaluated.

**Results:** It was found that 8.1% (12/149) of the 149 infertile couples receiving IVF treatments were infected with CMV, and CMV-DNA positivity was found as 2% (3/149) in sperm samples and 6% (9/149) in cervical samples. CMV infection was not observed in both pairs. HPV infection was observed in 9.4% (14/149) of the couples and HPV-DNA was found to be 5.4% (8/149) in sperm samples and 7.4% (11/149) in cervical samples. The oncogenic high-risk HPV (HR-HPV) genotype ratio in sperm samples was 37.5% (3/8) and the most common genotypes were HPV 18, 35 and 39, respectively. HR-HPV genotype ratio in cervical samples was 63.6% (7/11) and HPV 35, 16, 18, 45 and 53 were the most common genotypes. While HPV-DNA was found to be positive in 3.4% (5/149) in both of the pairs, interpair consistency was 40% (2/5) for HPV genotypes. HPV or CMV positivity did not have a statistically significant effect on sperm parameters, number of oocytes, embryos, and clinical pregnancy and live birth rate after IVF. *C. trachomatis*, HSV-1/2, HBV, HCV and HIV viruses were not detected in any of the sperm and cervical samples of the couples.

**Conclusion:** More extensive studies are needed to investigate the possible agents in infertile patients. In order to eliminate the lack of epidemiological data on this subject, it would be useful to give priority to patients admitted to IVF clinics that are easier to reach first and to bacterial/viral factors that are seen endemic in our country, especially.

**Key Words:** Human papillomavirüs; Cytomegalovirüs; Infertilite; İn vitro fertilization

## GİRİŞ

Tanı konulmamış ve tedavi edilmemiş cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBİ); ölü doğum, yenidoğan ölümü, düşük doğum ağırlığı, konjenital anomaliler gibi obstetrik problemlere ve ektopik ge-

belik, infertilite, servikal kanser gibi jinekolojik se-kellere neden olabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) CYBİ'lere yönelik küresel stratejisinde; ülkeler için öncelikli eylem planları içerisinde ilk olarak CYBİ'lerin erken tanısı ve önlenmesini sağlayıcı

sürveyans ağlarının oluşturulmasını önermektedir<sup>[1]</sup>. Bu infeksiyonların sıklığı ülkeler, toplumlar ve hatta coğrafik bölge ve insan grupları arasında farklılık gösterdiğinden, öncelikle etkenlerin prevalanslarının belirlenmesi ve bu sayede tanı ve tedavisinin sağlanması önem taşımaktadır.

İnfertilite, bir yıl düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır ve tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Küresel olarak üreme çağındaki kadınların %9'unun infertil olduğu öngörülmekte; özellikle gelişmekte olan ülkelerde infertilitenin daha yüksek olduğu (%30) bildirilmektedir<sup>[2]</sup>. İnfeksiyonlar hem erkek infertilitesi hem de özellikle tubo-peritoneal hasar ve intrauterin yapışıklıklara neden olarak kadın infertilitesi nedenleri arasında sayılmaktadır<sup>[3]</sup>. Son yıllarda infertil hastaların yaklaşık %30 kadarını oluşturan ve görünüşte kadın ve/veya erkeğe ait bir anormallik olmamasına rağmen fertilitenin sağlanamadığı ve mevcut standart tanı testleriyle izah edilemeyen idiyopatik infertil hasta grubunda infeksiyonların rolü ile ilgili çalışmalar artış göstermiştir<sup>[3,4]</sup>.

İnfertilite etyopatogenezinde *Chlamydia*, *Ureoplasma*, *Neisseria* gibi bakteriyel infeksiyonların rolü ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen viral etkenler üzerinde halen yeterli veri düzeyine ulaşılamamıştır. Cinsel yolla bulaşan tüm viral etkenler; vertikal ve horizontal bulaş riskinin yanı sıra oluşturdukları doku hasarı ve fonksiyon azalması/kayıbı ile üreme sağlığını olumsuz etkileme potansiyeli taşımaktadır<sup>[5,6]</sup>. Ülkemizdeki CYBİ etkenlerinin gerçek prevalans ve insidansı hakkında oldukça az veri bulunmakta ve bildirim zorunlu olan etkenler de dahil olmak üzere ancak bazı hasta grupları üzerinde yapılan araştırmalardan sağlanan kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Özellikle ülkemizdeki infertil hastalarda bazı viral etkenler hakkında çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada, infertilite tanısı konulmuş çiftlerde; toplumumuzda görülen ve cinsel yolla bulaş gerçekleştirebilen altı farklı virüs ve ayrıca sıklıkla asemptomatik kronik infeksiyona neden olan hücre içi bir bakterinin araştırılarak, bu hasta grubundaki prevalanslarına dair epidemiyolojik verileri elde etmek ve bu etkenlerin in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi başarısı üzerine olan potansiyel etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

### Hastaların Seçimi

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalına 2014-2015 yıllarında başvuran, en az bir yıl korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama öyküsü olan ve bu nedenle IVF programına alınan çiftler dahil edildi. Bu çiftler içinde; inmemiş testis, kromozom anomalisi, kabakulak orşiti, hiper/hipogonadotropik hipogonadizm olan erkekler ve tuba, uterus ya da servikal anomalisi, tek veya çift taraflı hidrosalpenks olan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Fertilitiyi etkileyebilecek semptomatik bir genital sistem infeksiyonu bulunmayan ve herhangi bir lokal/sistemik infeksiyon nedeniyle antiviral veya antibakteriyel ilaç kullanmayan hastalar ise çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı onayı (03.09.2014/138) ile yapılmış olup çiftlerden bilgilendirilmiş onam formunu onaylayanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 149 infertil çift dahil edilmiş olup toplamda 149 servikal örnek ve 149 semen örneği, belirlenen mikrobiyal etkenlerin varlığı açısından prospektif olarak incelendi. Bu süreçte hastaların klinik ve demografik bilgileri ve IVF tedavi sonuçları daha sonra değerlendirilmek üzere kaydedildi.

IVF tedavisi sonrası embriyo transferinden 14 gün sonra serum  $\beta$ -HCG değeri 10 IU/mL'nin üzerine olan hastalar gebelik pozitif olarak kabul edilmiş olup, bu hastalardan üç hafta sonraki ultrasonografik muayenede fetal kardiyak aktivite görülmüş olanlar klinik gebelik pozitif olarak kabul edildi.

### Hastaların Değerlendirilmesi ve Örneklerin Toplanması

Hastaların sistemik ve jinekolojik muayenelerini takiben çiftlerden semen ve servikal örnekler alınarak DNA ekstraksiyonu yapılarak -80°C'de saklandı. Beş günlük cinsel perhizin ardından toplanan semen örneklerinin oda ısısında sıvılaştırmasını takiben DSÖ önerileri doğrultusunda semen miktarı, pH, sperm konsantrasyonu, morfolojisi, hareketliliği gibi sperm parametreleri kaydedildi<sup>[7]</sup>. Servikal örnekler digene HC2 DNA Collection Device (Qiagen, Germany) HPV numune kitinden

çıkan swap ile alınarak örnek transport ortamında saklandı. Daha sonra semen ve servikal örneklerden Qiagen Virus/Bacteria Midi Kit (Qiagen, Hilden, Germany) ile Qiasymphony SP (Qiagen, Hilden, Germany) cihazında üretici firmanın önerileri doğrultusunda total nükleik asit izolasyonu yapıldı ve elde edilen ekstraksiyon ürünleri ileri analizler için  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### Laboratuvar Testleri: Moleküler Yöntemler

Human papillomavirüs (HPV) DNA tespiti için HPV sign<sup>®</sup> Q24 complete amplifikasyon kiti (QIAGEN, Germany) ve Rotor-Gene<sup>™</sup> 600 cihazı (QIAGEN, Germany) kullanılarak real-time polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) yöntemi uygulandı. Pozitif bulunan örneklerin pirodizilemeye dayalı ticari sistem olan ve Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) önerilerine göre yüksek riskli kabul edilen HPV tipleri (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) dahil olmak üzere 100'e yakın HPV tipini tespit edebilen Pyromark Q24 system (QIAGEN) ile genotiplenmesi yapıldı.

Sitomegalovirüs (CMV), HSV-1/2, insan immünyetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) için Artus<sup>®</sup> (QIAGEN, Hilden, Germany) ve *Chlamydia trachomatis* için ARGENE (bioMérieux, Durham, NC) kantitatif rt-PCR yöntemini temel alan ticari kitler üreticinin talimatlarına uygun olarak kullanıldı. Virüslerin tanısında kullanılan ticari kitlerin tamamı in vitro diagnostik onaylıydı.

### İstatistiksel Yöntem

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 paket programına kodlanarak girildi. Verilerin parametrik varsayımları yerine getirip getirmediğini incelemek için normal dağılıma uygunluk ve varyans homojenliği testleri yapıldı. Sonuçlar medyan ve IQR (alt ve üst dördte bir) olacak şekilde verildi. Verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında "Ki-kare, Fisher kesin ki-kare testi, Student t-testi ve Mann-Whitney U testi" kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 149 infertil çiftten kadınların yaşı ortanca 33 (29-36) yıl, erkeklerin 35

(32-40) yıl idi. Çiftlerin infertilite süresi ortanca 6 (4-8.2) yıl olup, 99 (%67) çift primer infertil, 50 (%33) çift sekonder infertil. Çalışmaya dahil edilen çiftlerden 19 (%12)'unun en az bir yaşayan çocuğu bulunurken; 130 (%88) çiftin yaşayan çocuğu bulunmamaktaydı. Kadınlarda aktif sigara kullanım oranı %14 (20/129), erkeklerde ise %41 (60/149) idi.

Toplam 149 infertil çiftin %16.8 (25/149)'inin herhangi bir patojenle infekte olduğu görülmüş olup, bunların %9.4 (14/149)'ünde HPV-DNA ve %8.1 (12/149)'inde CMV-DNA saptanmıştır. Her iki etkenle (HPV ve CMV) birlikte infekte olan yalnızca bir erkek hasta saptanmış olup, bu hastanın eşine ait servikal örnekte HPV veya CMV pozitifliği saptanmamıştır.

Sperm örneklerinin %2 (3/149)'sinde, servikal örneklerin ise %6 (9/149)'sında CMV-DNA pozitif bulunmuştur. Çiftlere ait sperm ve servikal örneğin birlikte CMV-DNA pozitifliğine rastlanmamıştır. Hastalardaki CMV pozitifliğinin erkeklerde semen analiz parametreleri ve/veya kadındaki hormonal değerler ve IVF başarısını etkilemediği görülmüştür (Tablo 1,2).

Erkek hastaların %5.4 (8/149)'ünde, kadın hastaların %7.4 (11/149)'ünde ve çiftlerin her ikisinde birlikte ise %3.4 (5/149) HPV-DNA pozitif olarak bulunmuştur. Sperm örneklerindeki yüksek riskli HPV (HR HPV) genotip oranı %37.5 (3/8) ve en sık saptanan genotipler sırasıyla HPV 18, 35 ve 39 iken, servikal örneklerdeki HR HPV genotip oranı %63.6 (7/11) ve en sık saptanan genotipler HPV 35, 16, 18, 45 ve 53 olarak bulunmuştur. Düşük riskli HPV genotiplerinden sırasıyla HPV 6, 40 ve 11 tipleri tespit edilmiştir. HPV genotipleri için çiftler arası uyum %40 (2/5) olarak saptanmıştır. Yalnızca 1 (%12.5) hastanın mix-HPV genotipi (HPV-18/39) ile infekte olduğu ve bu genotiplerin her ikisinin de HR HPV genotipi olduğu görülmüştür. Hastalardaki HPV pozitifliğinin erkek semen analiz parametreleri ve/veya kadındaki hormonal değerler ve IVF başarısını etkilemediği görülmüştür (Tablo 3,4).

Çiftlere ait sperm ve servikal örneklerin hiçbirinde HSV-1/2, HBV ve *C. trachomatis* DNA'sı ve HIV veya HCV RNA'sı saptanmamıştır.

**Tablo 1. Servikal CMV-DNA pozitif ve negatif hastaların obstetrik öykü, IVF öncesi hormonal değerler ve IVF sonuçları**

	CMV (-) (n= 140)	CMV (+) (n= 9)	p
Yaş (kadın)	33 (29-36.7)	30 (25.5-36)	0.22
Yaş ≥ 35	41/140 (%29.3)	3/9 (%33)	0.72
Primer infertilite	91/140 (%65)	8/9 (%89)	0.27
Sekonder infertilite	49/140 (%35)	1/9 (%11)	0.27
İnfertilite süresi	6 (4-8)	4.5 (2.5-9)	0.47
≥ 5 yıl infertilite	81/140 (%58)	5/9 (%56)	1.00
Gebelik sayısı (gravida)			0.16
0	88 (%63)	8 (%89)	
≥ 1	52 (%37)	1 (%11)	
Doğum sayısı (parite)			1.00
0	120 (%86)	8 (%89)	
≥ 1	20 (%14)	1 (%11)	
Yaşayan sayısı			0.59
0	124 (%88)	9 (%100)	
≥ 1	16 (%12)	0 (%0)	
Düşük sayısı (abortus)			0.44
0	101 (%62)	8 (%89)	
≥ 1	39 (%28)	1 (%11)	
Sigara	20/140 (%14)	1/9 (%11)	1.00
FSH	6.8 (5.1-8.9)	6.3 (5.5-8.0)	0.73
LH	4.5 (3.0-6.4)	6.8 (5.1-8.4)	0.06
E <sub>2</sub>	54.5 (38.1-75.5)	38.4 (34.0-66.8)	0.32
PRL	11.5 (8.7-16.3)	17.1 (10.9-24.3)	0.08
TSH	1.4 (0.8-2.1)	1.7 (0.9-2.6)	0.43
Gonadotropin dozu (IU)	2100 (1575-2700)	2100 (1168-2400)	0.24
hCG günü endometriyum kalınlığı (mm)	10.5 (9.2-11.7)	9.8 (9.5-10.9)	0.72
hCG 14 üzeri follikül	6 (4.5-10)	8 (7-11)	0.17
İndüksiyon süresi	9 (8-10)	9 (8-9.5)	0.29
Oosit sayısı	6 (3-10)	9 (5.5-11)	0.10
MII oosit sayısı	5 (3-7)	7 (4.5-9.0)	0.09
Day 3 embriyo sayısı	3 (2-5)	3 (2.5-6.5)	0.98
Fertilizasyon oranı (2PN/MII)	0.77 (0.62-0.85)	0.75 (0.53-0.82)	0.39
Gebelik	41/137 (%30)	3/9 (%33.3)	1.00
Biyokimyasal gebelik	9/137 (%6.6)	0/9 (%0)	1.00
Klinik gebelik	32/137 (%23.4)	3/9 (%33.3)	0.45
Anembryonik + iuex	5/137 (%3.6)	0/9 (%0)	1.00
Canlı doğum	27/137 (%19.7)	3/9 (%33.3)	0.39

CMV: Sitomegalovirüs, IVF: İn vitro fertilizasyon, FSH: Folliküler stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E<sub>2</sub>: Östradiol, PRL: Prolaktin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, hCG: Human koryonik gonadotropin, MII: Metafaz II oosit, 2PN: Pronuclei hücresi, iuex: İntrauterin eksitus.

**Tablo 2. Semen CMV-DNA pozitif ve negatif hastaların obstetrik öykü, IVF öncesi hormonal değerler ve IVF sonuçları**

	CMV (-) (n= 146)	CMV (+) (n= 3)	p
Yaş (erkek)	35 (32-40)	27 (27-31)	0.03
Yaş ≥ 40	41/146	0/3	0.56
Primer infertilite	97 (%66)	2/3 (%67)	1.00
Sekonder infertilite	49 (%34)	1/3 (%33)	
İnfertilite süresi	6 (4-9)	3 (3-3)	0.03
≥ 5 yıl infertilite	118/146 (%81)	0/3 (%0)	0.008
Gebelik sayısı (gravida)			0.29
0	94 (%64)	2 (%66.7)	
≥ 1	52 (%36)	1 (%33.3)	
Doğum sayısı (parite)			1.00
0	125 (%85.5)	3 (%100)	
≥ 1	21 (%14.5)	0 (%0)	
Yaşayan sayısı			1.00
0	129 (%88)	3 (%100)	
≥ 1	17 (%12)	0 (%0)	
Düşük sayısı (abortus)			1.00
0	108 (%74)	2 (%66.7)	
≥ 1	38 (%26)	1 (%33.3)	
Sigara	58/85 (%41)	1 (%33.3)	1.00
Semen analiz parametreleri			
Volüm (/mL)	2.5 (2-3.5)	3 (2-4.5)	0.61
Konsantrasyon (/mL)	32 x 10 <sup>6</sup> (11-58 x 10 <sup>6</sup> )	30 x 10 <sup>6</sup> (3-46 x 10 <sup>6</sup> )	0.54
Sperm motilite (%)	47 (40-50)	48 (42-52)	0.65
Progresif (a+b)	32 (24-37)	32 (27-34)	0.67
Morfoloji	2 (1-3)	2 (2-2)	0.81
TPMSS	25.2 x 10 <sup>6</sup> (9-58.4 x 10 <sup>6</sup> )	29.4 (3.6-30.6 x 10 <sup>6</sup> )	0.65
Oosit sayısı	6 (3-10)	7 (2-20)	0.67
MII oosit sayısı	5 (3-7)	6 (2-14)	0.55
Day 3 embriyo sayısı	3 (2-5)	4 (3-5)	0.67
Fertilizasyon oranı (2PN/MII)	0.77 (0.62-0.85)	0.64 (0.57-0.65)	0.11
Gebelik	43/143 (%30)	1/3 (%33.3)	1.00
Biyokimyasal gebelik	9/143 (%6.3)	0/3 (%0)	1.00
Klinik gebelik	34 (%23.8)	0/3 (%0)	1.00
Anembiryonik + iuex	5/143 (%3.5)	0/3 (%0)	1.00
Canlı doğum	29/143 (%20.3)	1/3 (%33.3)	0.50

CMV: Sitomegalovirüs, IVF: İn vitro fertilizasyon, TPMSS: Total progresif motil sperm sayısı, Progresif (a+b) sperm oranı, semen hacmi ile çarpılıp 100'e bölünmesi neticesinde hesaplanmıştır.

**Tablo 3. Servikal HPV-DNA pozitif ve negatif hastaların obstetrik öykü, IVF öncesi hormonal değerler ve IVF sonuçları**

	HPV (-) (n= 138)	HPV (+) (n= 11)	p
Yaş (kadın)	33 (29-36)	34 (31-37)	0.47
Yaş ≥ 35	53/138 (%38)	5/11 (%45)	0.64
Primer infertilite	88/138 (%64)	11/11 (%100)	0.016
Sekonder infertilite	50/138 (%36)	0/11 (%0)	
İnfertilite süresi	6 (4-9)	6.5 (4-7.5)	0.61
≥ 5 yıl infertilite	94 /138 (%68)	8/11 (%73)	1.00
Gebelik sayısı (gravidita)			0.09
0	86 (%63)	10 (%91)	
≥ 1	52 (%37)	1 (%9)	
Doğum sayısı (parite)			0.36
0	117 (%85)	11 (%100)	
≥ 1	21 (%15)	0 (%0)	
Yaşayan sayısı			0.61
0	121 (%8)	11 (%100)	
≥ 1	17 (%12)	0 (%0)	
Düşük sayısı (abortus)			0.29
0	100 (%75)	10 (%91)	
≥ 1	38 (%25)	1 (%9)	
Sigara	24/138 (%17)	2/11 (%18)	1.00
FSH	6.6 (5.2-8.9)	7.3 (4.1-8.0)	0.64
LH	4.7 (3.0-6.4)	5 (4.3-10.2)	0.12
E <sub>2</sub>	53.9 (38.5-74.5)	45.2 (25.9-73.5)	0.41
PRL	11.5 (8.7-17)	11.1 (8.3-15.2)	0.50
TSH	1.4 (0.8-2.1)	1.7 (0.8-2.7)	0.75
Gonadotropin dozu (IU)	2118 (1603-2700)	1500 (1200-2700)	0.87
hCG günü endometriyum kalınlığı (mm)	10.5 (9.2-11.5)	9.9 (9.2-12.6)	0.87
hCG 14 üzeri follikül	6 (5-10)	8.5 (3.7-10.5)	0.69
İndüksiyon süresi	9 (8-10)	9 (8-10)	0.74
Oosit sayısı	6 (3-10)	8 (4.7-8)	0.12
MII oosit sayısı	5 (3-7)	5.5 (3.5-9.7)	0.40
Day 3 embriyo sayısı	3 (2-5)	4.5 (2.7-5.5)	0.34
Fertilizasyon oranı (2PN/MII)	0.75 (0.62-0.91)	0.78 (0.67-0.83)	0.69
Gebelik	41/135 (%30.4)	3/11 (%27.3)	1.00
Biyokimyasal gebelik	8/135 (%5.9)	1/3 (%33.3)	0.18
Klinik gebelik	33/135 (%24.4)	1/3 (%33.3)	0.57
Anembriyonik + iuex	4/135 (%3)	1/3 (%33.3)	0.16
Canlı doğum	29/135 (%21.5)	1/3 (%33.3)	0.52

HPV: İnsan papillomavirüs, IVF: İn vitro fertilizasyon, FSH: Folliküler stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E<sub>2</sub>: Östradiol, PRL: Prolaktin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, hCG: Human koryonik gonadotropin, MII: Metafaz II oosit, 2 PN: Pronuclei hücresi, iuex: İntrauterin eksitus.

**Tablo 4. Semen HPV-DNA pozitif ve negatif hastaların obstetrik öykü, IVF öncesi hormonal değerler ve IVF sonuçları**

	HPV (-) (n= 141)	HPV (+) (n= 8)	p
Yaş (erkek)	35 (32-40)	33.5 (31.5-41)	0.80
Yaş ≥ 40	39/141 (%28)	2/8 (%25)	1.00
Primer infertilite	94/141 (%67)	5/8 (%62.5)	1.00
Sekonder infertilite	47/141 (%33)	3/8 (%37.5)	1.00
İnfertilite süresi	6 (4-8)	7 (6-11.7)	0.14
≥ 5 yıl infertilite	95/141 (%72.5)	3/8 (%37.5)	0.69
Gebelik sayısı (gravida)			0.45
0	92 (%65.2)	4 (%50)	
≥ 1	49 (%34.8)	4 (%50)	
Doğum sayısı (parite)			1.00
0	121 (%86)	7 (%87)	
≥ 1	20 (%14)	1 (%13)	
Yaşayan sayısı			1.00
0	125 (%89)	7 (%87)	
≥ 1	16 (%11)	1 (%13)	
Düşük sayısı (abortus)			0.43
0	105 (%75)	5 (%62.5)	
≥ 1	36 (%25)	3 (%37.5)	
Sigara	57/81 (%41)	2/6 (%25)	0.47
Semen analiz parametreleri			
Volüm (/mL)	2.5 (2-3.5)	2 (2-3.4)	0.44
Konsantrasyon (/mL)	32 x 10 <sup>6</sup> (11-58 x 10 <sup>6</sup> )	24.5 (8.2-52.5)	0.51
Sperm motilite (%)	48 (40-50)	43.5 (40-51)	0.93
Progresif (a+b)	32 (24-36)	33.5 (29.2-40.5)	0.31
Morfoloji	2 (1-3)	2 (0-2.5)	0.48
TPMSS	26.2 (9-58.4)	15.4 (5.7-47.8)	0.58
Oosit sayısı	6 (3-10)	6.5 (5-10.2)	0.59
MII oosit sayısı	5 (3-7)	5.5 (4.7-7.5)	0.35
Day 3 embriyo sayısı	3 (2-5)	4.5 (2.7-5.5)	0.76
Fertilizasyon oranı (2PN/MI)	0.77 (0.61-0.85)	0.73 (0.66-0.80)	0.65
Gebelik	42/138 (%30)	2/8 (%25)	1.00
Biyokimyasal gebelik	9/138 (%6.5)	0/8 (%0)	1.00
Klinik gebelik	33/138 (%23.9)	0/8 (%0)	0.19
Anembryonik + iuex	5/138 (%3.6)	0/8 (%0)	1.002
Canlı doğum	28/138 (%20.3)	2/8 (%25)	0.67

HPV: İnsan papillomavirüs, IVF: İn vitro fertilizasyon, TPMSS: Total progresif motil sperm sayısı, Progresif (a+b) sperm oranı, semen hacmi ile çarpılıp 100'e bölünmesi neticesinde hesaplanmıştır.



## TARTIŞMA

İnfertilite çok farklı etyolojilerin rol oynadığı önemli bir toplumsal problemdir. Viral enfeksiyonların infertilite etyolojisinde rolü net olmayıp, son yıllarda çoğunlukla asemptomatik seyreden viral enfeksiyonların infertilite patogeneziindeki idiyopatik etkisi ile ilgili çalışmalar artış göstermiş ve semen bu enfeksiyonların bulaşında bir vektör olarak tanımlanmıştır<sup>[6,8]</sup>.

İmmünkompromize bireylerde ve gebelerde önemli risk oluşturan CMV enfeksiyonunun ülkemizde gebelerdeki seropozitifliği yakın zamandaki bir çalışmada %98.9 oranında bildirilmiş olup, infertil hasta grubundaki sıklığı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır<sup>[9]</sup>. Çalışmamıza dahil edilen infertil çiftlerde toplamda %8.1 oranında CMV-DNA saptanırken, kadınlarda CMV pozitifliğinin erkeklerle göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı görülen IVF hastalarında CMV seroprevalansının araştırıldığı geniş çaplı bir çalışmada da benzer şekilde kadınlarda daha yüksek oranda seropozitiflik gözlenirken, sonuçlarımızdan farklı olarak çiftlerin birlikte pozitifliği de %20 gibi oldukça yüksek oranda saptanmıştır<sup>[10]</sup>. Çalışmamızda çiftlerin her ikisinin birlikte pozitifliği saptanmamış olup, bu durum daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi cinsel temasın enfeksiyonun bulaşında sık görülen bir yol olmadığını düşündürmektedir<sup>[6]</sup>. Semende saptanma sıklığı için; Bezold ve arkadaşları %8.7, Kaplanos ve arkadaşları %7.1, Habibi ve arkadaşları %12.5 gibi oranlar bildirmişler fakat bu hastalarda sperm parametrelerinin değişmediğini ve bölgesel CMV prevalansının yüksek olmasının infertilite tahmininde değeri olmadığını belirtmişlerdir<sup>[11-13]</sup>. Subfertil çiftlerde semende %6.5, endoservikal örneklerde %7.7 oranında CMV-DNA pozitifliği saptanan bir diğer çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde pozitifliğin infertilite faktörü olarak değerlendirilecek klinik bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada CMV seroloji çalışmalarının virüsün semen veya servikste varlığını yansıtmadığı vurgulanmıştır<sup>[5]</sup>.

En yaygın cinsel yolla bulaşan virüslerden biri olan HPV, kadınlarda infertilite ile ilişkilendirilmiş fakat erkek infertilitesindeki etkisi halen netlik kazanmamıştır. Virüsün sperm parametreleri üzerinde birtakım değişikliklere neden olduğu (sperm ha-

rekettliliği ve semen PH değişimleri, sperm DNA fragmentasyonunda artış gibi) çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir<sup>[6]</sup>. Ancak sperm parametrelerinde hangi değişikliğin HPV ile ilişkilendirilebileceği konusunda ortak bir görüş sağlanamadığı gibi, çalışma sonuçlarının da çelişkili olduğu görülmektedir<sup>[8]</sup>. Bu uyumsuz sonuçların HPV'nin erkek üreme sisteminin hangi bölgesinde enfeksiyon oluşturunun persistan kaldığı ile ilişkili olabileceği ve ko-infeksiyonun infertilite için ek bir risk oluşturacağı bildirilmiştir<sup>[14]</sup>. Bu çalışmada kadınlarda %7.4, erkeklerde ise %5.4 oranında HPV-DNA tespit edilmiş olup, bunlardan HR HPV ile enfeksiyon oranı sırasıyla %37.5 ve %63.6 olarak bulunmuştur. Ülkemizden 11.624 servikovajinal örneğin incelendiği bir çalışmada; HPV prevalansının %2.8 olduğu, pozitif hastaların ise yaklaşık %37'sinin çoklu HPV genotipi ile infekte olduğu bildirilmiştir. Çalışmada en sık HR HPV tiplerinin HPV 16, 31, 51 ve 52 tipleri olduğu bildirilmiştir<sup>[15]</sup>. Golob ve arkadaşları dış genital bölgede %37.1 ve semende %13.6, Schillaci ve arkadaşları ise semen örneklerinde %7.8 oranında HPV-DNA pozitifliği saptamışlardır<sup>[16,17]</sup>. Tüm bu çalışmalarda anormal sperm parametreleri olan hastalardaki HPV enfeksiyon prevalansının ciddi bir fark göstermediği ayrıca çalışmamızda da olduğu gibi infekte olmayan bireylerle kıyaslandığında, HPV enfeksiyonunun sperm parametreleri üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı vurgulanmıştır. Spermin HPV ile enfeksiyonunun, embriyonun enfeksiyonuna neden olarak gebeliğin devamı açısından da risk oluşturabileceği belirtilmektedir. Nitekim bazı çalışmalarda IVF uygulanan ve düşükle sonuçlanan gebeliklerde HPV prevalansının yüksek olduğu ancak HPV pozitifliğinin gebe kalma oranlarını değiştirmedeği bildirilmiştir<sup>[18]</sup>. Ülkemizde mikroenjeksiyon başarısızlığına HPV'nin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; semen örneklerinde %7.7 oranında pozitiflik saptanmış fakat çalışmamızda olduğu gibi gebelik başarı oranlarında anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür<sup>[19]</sup>. Perino ve arkadaşları erkeklerde %9.5 ve kadınlarda %17.5 HPV pozitifliği saptadıkları çalışmalarında; özellikle erkek HPV enfeksiyonlu çiftlerin gebelik kayıplarında HPV negatiflere kıyasla ciddi artış olduğunu (%66.7-15) belirtmişler fakat HPV pozitif çiftlerin gebelik başarısının değişmediğini bildirmişlerdir<sup>[20]</sup>. Bu bakımdan infertilite kliniklerinde en azından

tekrarlayan düşüklerle sonuçlanan fertilizasyon durumunda HPV taramasının yararlı olabileceği belirtilmektedir.<sup>[6,20]</sup>

Kadınlardaki tubal faktör infertilitenin %10-40'ından sorumlu tutulan *C. trachomatis*'in son zamanlarda erkek infertilitesindeki rolü araştırılmaktadır<sup>[21]</sup>. Özellikle HPV ile ko-infeksiyon oranının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar aksine, infertil erkeklerdeki prevalansının yüksekliği birkaç çalışmada gösterilmiştir. HPV pozitif erkeklerdeki sıklığı %82.8, negatiflerde ise %17.2 olarak bildirilmiştir<sup>[21]</sup>. Ülkemizde IVF hastaların vajinal örneklerinde %8.8 (4/45) oranında *C. trachomatis* izole edilmiş fakat infeksiyonun gebelik şansı açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir<sup>[22]</sup>. Akgül ve arkadaşları ise lökospermili infertil hastaların idrar örneklerinde çeşitli CYBİ etkenlerini araştırmışlar ve çalışmamızdaki gibi *C. trachomatis* pozitifliği saptayamamışlardır<sup>[23]</sup>.

Semende HIV, HBV ya da HCV gibi kronik viral etkenlerin varlığının sperm parametrelerini zayıflattığı, DNA stabilitesini bozduğu, canlılık ve hareketi azalttığı bildirilmiştir<sup>[6,8]</sup>. Semen kalitesindeki bozulmaların viral yük ile paralellik gösterdiği, antiviral tedavi sonrasında sperm parametrelerinde belirgin iyileşme olduğu ve özellikle IVF kliniklerinde sperm yıkama prosedürlerindeki modifikasyonlarla virüsün bulaşının engellenebileceği belirtilmektedir<sup>[6,8]</sup>. Kadınlarda özellikle tubal ve uterin faktör infertilitesi ile ilişkilendirilen HBV infeksiyonunun embriyo gelişimini engelleyerek düşük gibi olumsuz sonuçlara yol açabileceği bildirilmektedir<sup>[24]</sup>. Ancak HBV taşıyıcılığı durumunda fertilitenin nasıl etkilendiği veya HCV'nin spermdeki varlığı konusunda önemli soru işaretleri bulunmaktadır<sup>[25]</sup>. İnfekte erkeklerin spermelerinde yüksek düzeyde saptanabilen HIV'in kadınlarda infertilite, gebelik kayıpları, amenore, uzun süreli anovülasyon ve prematür ovaryan yetmezliğe yol açabileceği bildirilmiştir<sup>[26]</sup>. Bu çalışmada servikal ve sperm örneklerinin hiçbirinde HBV, HCV ve HIV DNA/RNA'sı saptanmamıştır. Çalışmamızdaki gibi infertil hastalardaki viral etkenlerin sıklığının araştırıldığı benzer çalışmalarda da; CMV, HPV gibi etkenlerin aksine spermde HBV saptanamadığı görülmüştür<sup>[11]</sup>. Sperm veya servikal örneklerde pozitifliğin yüksek olduğu çalışmaların; daha çok

endemisitesi yüksek bölgelerde yapıldığı veya çalışılan hasta gruplarının akut veya kronik HBV/HCV/HIV hastalarından oluştuğu görülmektedir.

İnfertilite ve herpes simpleks virüs (HSV) infeksiyonu arasındaki muhtemel ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda; tıpkı diğer CYBİ etkenlerde önerildiği gibi özellikle pozitif hasta sayısının yüksek tutulduğu büyük çaplı araştırmaların yararlı olabileceği belirtilmektedir<sup>[12]</sup>. İnfertil erkeklerin sperm örneklerindeki sıklığı farklı çalışmalarda %49.5, %12 ve %3.7 gibi oldukça değişken oranlarda saptanmış ancak sadece az sayıda çalışmada sperm kalitesi, azalan fertilitite veya hamilelik şansının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir<sup>[11,12,27]</sup>. Bu çalışmaya dahil edilen hasta örneklerinde HSV-DNA saptanamazken, ülkemizden 1995 yılına ait verilerde direkt immünfloresan testi ile infertil kadınlardaki HSV prevalansının yaklaşık %6.3 civarında olduğu bildirilmiştir<sup>[28]</sup>. Semende HSV-DNA araştırılan bir çalışmada; eş zamanlı olarak HSV seroprevalansı da incelenmiş fakat çoğunlukla sonuçların uyumsuz olduğu ve infertiliteye etkisinin araştırıldığı çalışmalarda PCR'nin çok daha güvenilir olacağı vurgulanmıştır<sup>[27]</sup>.

Tüm bu çelişkili sonuçlar; CYBİ'lerin infertilite etyolojisindeki yeri ve IVF başarısı üzerindeki etkisi araştırılırken çok sayıda parametrenin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Seçilen hasta grubunun klinik özellikleri, örneklem büyüklüğü, etkenin bölgedeki prevalansı, etkenin araştırıldığı klinik örneğin tipi, kullanılan yöntemin duyarlılığı, bir başka ürogenital etkenle koinfeksiyon gibi çok sayıda parametre çalışma sonuçlarının değişkenliği üzerinde son derece önemlidir. Bu çalışmada araştırılan etkenler içerisinde CMV ve HPV pozitif çiftlerde fertilitite veya gebelik başarısı üzerinde etkili klinik bir farklılık gözlenmemiş olup, çalışmanın en önemli kısıtlılığı pozitif örnek sayısının düşük olmasıdır. Öncelikli hedef olarak bu etkenlerin ülkemizdeki gerek fertil gerekse infertil gruplardaki prevalansını belirleyecek çalışmalar planlanmalıdır. Bu amaçla en azından ulaşması daha kolay olan IVF kliniklerine başvuran hasta gruplarındaki sıklıklarının belirlenmesi ve infertilite ve/veya gebelik kayıpları üzerindeki etkilerinin daha büyük örneklem gruplarında çalışılması yararlı olacaktır.

**ÇIKAR ÇATIŞMASI**

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**YAZAR KATKISI**

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar.

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar.

Veri Sağlama: Tüm yazarlar.

Yazım: Tüm yazarlar.

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar.

Onaylama: Tüm yazarlar.

**KAYNAKLAR**

1. Taylor M, Alonso-González M, Gómez B, Korenromp E, Broutet N. World Health Organization global health sector strategy on sexually transmitted infections: an evidence-to-action summary for Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2017;68:193-201.
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21<sup>st</sup> century. *Hum Reprod Update* 2015;21:411-26.
3. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:1-9.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil Steril* 2017;108:393-406.
5. Eggert-Kruse W, Reuland M, Johannsen W, Strowitzki T, Schlehofer JR. Cytomegalovirus (CMV) infection-related to male and/or female infertility factors? *Fertil Steril* 2009;91:67-82.
6. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol* 2013;100:20-9.
7. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Erişim tarihi: 25 Mart 2019. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/?sequence=3>.
8. Wu W, Tang Q, Gu H, Chen Y, Xia Y, Sha J, et al. Infection and Infertility. In: Darwish AM (ed). *Genital Infections and Infertility*. 2016, IntechOpen, ISBN: 978-953-51-2487-0. Available from: <https://www.intechopen.com/books/genital-infections-and-infertility/infection-and-infertility>.
9. Sirin MC, Agus N, Yilmaz N, Bayram A, Derici YK, Samlioglu P, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, Rubella virus and Cytomegalovirus among pregnant women and the importance of avidity assays. *Saudi Med J* 2017;38:727-32.
10. Kling C, Kabelitz D. HCMV seroprevalence in couples under infertility treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:439-43.
11. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, Kuypers JM, Wolff H, Anderson DJ. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. *Fertil Steril* 2007;87:1087-97.
12. Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2003;79:1566-70.
13. Habibi M, Bahrami A, Morteza A, Sadighi Gilani MA, Hossanzadeh G, Ghadami M, et al. Study of cytomegalovirus infection in idiopathic infertility men referred to Shariati hospital, Tehran, Iran. *Iran J Reprod Med* 2014;12:151-4.
14. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, Franchina C, Scalia G, Morgia G, et al. Prevalence of human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection. *Reprod Biomed Online* 2015;30:385-91.
15. Kulhan M, Kulhan NG, Seven Y, Nayki UA, Nayki C, Ata N, et al. Estimation of the prevalence and distribution of HPV genotypes and identification of related risk factors among Turkish women. *Contemp Oncol (Pozn)* 2017;21:218-23.
16. Golob B, Poljak M, Verdenik I, Kolbezen Simoniti M, Vrtačnik Bokal E, Zorn B. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality. *Biomed Res Int* 2014;2014:956901.
17. Schillaci R, Capra G, Bellavia C, Ruvolo G, Scazzone C, Venezia R, et al. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertil Steril* 2013;100:1236-40.
18. Garolla A, Pizzol D, Foresta C. The role of human papillomavirus on sperm function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:232-7.
19. Tangal S, Taşçı Y, Pabuçcu EG, Çağlar GS, Haliloğlu AH, Yarrabaş K. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. *Turk J Urol* 2018;21:1-5.
20. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2011;95:1845-8.
21. Alberts CJ, Schim van der Loeff MF, Papenfuss MR, da Silva RJ, Villa LL, Lazcano-Ponce E, et al. Association of Chlamydia trachomatis infection and herpes simplex virus type 2 serostatus with genital human papillomavirus infection in men: the HPV in men study. *Sex Transm Dis* 2013;40:508-15.
22. Eldivan Ö, Evliyaoğlu Ö, Ersoy E, Aksu G, Dilbaz S, Göktolga Ü. Does screening for vaginal infection have an impact on pregnancy rates in intracytoplasmic sperm injection cycles? *Turk J Obstet Gynecol* 2016;13:11-5.
23. Akgul A, Kadioglu A, Koksall MO, Ozmez A, Agacfidan A. Sexually transmitted agents and their association with leukocytospermia in infertility clinic patients. *Andrologia* 2018;50:e13127.

24. Lao TT, Mak JSM, Li TC. Hepatitis B virus infection status and infertility causes in couples seeking fertility treatment-indicator of impaired immune response? *Am J Reprod Immunol* 2017;77:e12636.
25. Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Liesnard C, Place I, Vannin AS, et al. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Hum Reprod Update* 2004;10:149-62.
26. Kushnir VA, Lewis W. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. *Fertil Steril* 2011;96:546-53.
27. Amirjannati N, Yaghmaei F, Akhondi MM, Nasiri M, Heidari-Vala H, Sehat Z. Molecular and serologic diagnostic approaches; the prevalence of herpes simplex in idiopathic men infertile. *Iran J Reprod Med* 2014;12:327-34.
28. Dereli D, Ertem E, Tavmergen EN, Serter D, Tavmergen E, Koçyiğit F, et al. Screening for herpes simplex virus in infertile women. *Genitourin Med* 1995;71:131-2.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Dr. Nafia Canan GÜRSOY

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya-Türkiye

E-posta: cananatesgursoy@yahoo.com