

## ASSOCIATION BETWEEN HPV DNA INFECTION AND BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN WITH SQUAMOUS CELL ABNORMALITIES OF THE UTERINE CERVIX

**Drage Dabeski**

University Clinic for Gynecology and Obstetrics in Skopje, Republic of North Macedonia,

[drdabeski@yahoo.com](mailto:drdabeski@yahoo.com); [dr.dabeski@gmail.com](mailto:dr.dabeski@gmail.com)

**Abstract:** The aim of the study was to demonstrate an association between HPV-DNA infection and bacterial vaginosis in women with squamous intraepithelial lesions and squamous invasive cervical cancer, and to determine the prevalence of HPV-DNA infection and bacterial vaginosis. The material is 128 sexually active women with abnormal cervical cytological findings, ie Pap smear, which shows the presence of squamous intraepithelial lesion or squamous invasive cervical cancer, aged 20 to 59 years. The study did not include: pregnant women, women with previous cervical surgery (conization, carbon dioxide laser vaporization, and total hysterectomy), with previous abnormal cytological and histopathological findings of the cervix, women undergoing menstrual bleeding, the last six weeks have been or are under local or systemic antibiotic or antiviral therapy and women who have had sex for the last two days or have had a vaginal toilet. In women we done: HPV-DNA testing and Nugent score system. HPV-DNA infection was detected in 75.00% (96/128) of patients. Out of a total of 128 patients, bacterial vaginosis was found in 56 (43.75%) patients. Out of a total of 128 patients, 50 (39.06%) patients were found to have bacterial vaginosis and HPV-DNA infection at the same time. Out of a total of 96 HPV-DNA positive patients, bacterial vaginosis was present in 50 (52.08%) patients, and the absence of bacterial vaginosis was noted in 46 (47.92%) of HPV-DNA positive patients. Data analysis showed that there was an association between DNA-HPV infection and bacterial vaginosis (chi-square test = 10.836,  $p = 0.000995$ ,  $p < 0.05$ ). Our study showed that there is an association between HPV-DNA infection and bacterial vaginosis in women with squamous cell abnormalities of the uterine cervix.

**Keywords:** HPV-DNA infection, bacterial vaginosis, squamous cell abnormalities

## АСОЦИЈАЦИЈА ПОМЕЃУ ХПВ ДНК ИНФЕКЦИЈАТА И БАКТЕРИСКАТА ВАГИНОЗА КАЈ ЖЕНИ СО СКВАМОЗНИ КЛЕТОЧНИ АБНОРМАЛНОСТИ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА

**Драге Дабеќки**

Универзитетска клиника за гинекологија и акушерство во Скопје, Република Северна Македонија,

[drdabeski@yahoo.com](mailto:drdabeski@yahoo.com); [dr.dabeski@gmail.com](mailto:dr.dabeski@gmail.com)

**Резиме:** Целта на студијата беше да докажеме постоење асоцијација помеѓу ХПВ-ДНК инфекцијата и бактериската вагиноза кај жените со сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката и да ги одредиме преваленциите на ХПВ-ДНК инфекцијата и бактериската вагиноза. Материјал претставуваат 128 сексуално активни жени со абнормален цервикален цитолошки наод, односно наод на ПАП-тест, кој покажува постоење на сквамозна интраепителна лезија или сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката, на возраст од 20 до 59 години. Во студијата не беа вклучени: бремени жени, жени со претходни операции на грлото на матката (конизации, јаглерод двооксид ласерски вапоризации и тотални хистеректомии), со претходни абнормални цитолошки и хистопатолошки наоди на грлото на матката, жени во тек на менструално крварење, жени кои последните шест недели биле или се под локална или системска антибиотска или антивирусна терапија и жени кои последните два дена имале сексуален однос или правеле вагинална тоалета. Кај сите жени се направи: ХПВ-ДНК тестирање и Нуцент-ов скор систем. ХПВ-ДНК инфекцијата беше детектирана кај 75,00% (96/128) од пациентки. Од вкупно 128 пациентки, бактериската вагиноза беше најдена кај 56 (43,75%) пациентки. Од вкупно 128 пациентки, кај 50 (39,06%) пациентки беше истовремено најдено присуство на бактериска вагиноза и ХПВ-ДНК инфекција. Од вкупно 96 ХПВ-ДНК позитивни пациентки, бактериската вагиноза беше присутна кај 50 (52,08%) пациентки, а отсуство на бактериска вагиноза беше нотирано кај 46 (47,92%) од ХПВ-ДНК позитивните пациентки. Анализата на податоците покажа дека постои асоцијација помеѓу ДНК-ХПВ инфекцијата и бактериската вагиноза (хи-квадрат тест=10,836,  $p=0,000995$ ,  $p<0,05$ ). Нашата студија покажа дека постои асоцијација помеѓу ХПВ-ДНК инфекцијата и бактериската вагиноза кај жените со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката.

**Клучни зборови:** ХПВ-ДНК инфекција, бактериска вагиноза, сквамозни клеточни абнормалности

## 1. ВОВЕД

Односот помеѓу бактериската вагиноза и хуман папилома вирус (ХПВ) инфекцијата е предмет на дебата до ден-денес. За разлика од ХПВ-инфекцијата, бактериската вагиноза е асоцирана со големи промени на вагиналната средина. Бидејќи жените со бактериска вагиноза поседуваат вагинална флора сиромашна со лактобацили, нивните промени во вагиналниот екосистем можат да обезбедат биолошко однесување за зголемен ризик или реактивација на ХПВ инфекцијата. Малку се знае за тоа како се менува вагиналната средина под влијание на бактериската вагиноза и како вагиналната мукоза станува добра подлога за ХПВ, или обратно како ХПВ-инфекцијата влијае на бактериската вагиноза (Gillet, 2011).

Неколку хипотези даваат објаснување за можната врска помеѓу бактериската вагиноза и ХПВ-инфекцијата: кај жените со отсутна бактериска вагиноза водород пероксид-продуцирачките лактобацили доминираат во вагиналната микрофлора и се дел од главните механизми за одбрана. Губењето на овие заштитни микроорганизми и други промени во вагиналната флора, може да го олесни опстанокот на други сексуално преносливи агенси и се фактор на ризик за развој на вагинална инфекција (Livengood, 2009). Друга хипотеза го истакнува значењето на муцин-деградирачките ензими кои се зголемени во вагиналниот секрет на жените со бактериска вагиноза. Овие ензими, како сијалидазите, пролидазите и путресцинонот имаат голема улога во деградација на муцинонот кој го обложува епителот на грлото на матката, предизвикувајќи микро гребаници или измени на епителните клетки. Таквите ензими може да ја промовираат вирусноста преку уништување на заштитната мукозна бариера и оттука ја зголемуваат осетливоста на грлото на матката на ХПВ-инфекција со олеснување на прилепување, освојување и инкорпорирање на вирусниот геном во геномот на клетката домаќин (Wiggins, 2001). Едно од хипотезите може да бидат и индивидуалните разлики во имунолошката одбрана. Можно е бактериската вагиноза како кофактор да е вклучена во стекнување или повторно активирање на ХПВ-инфекција преку влијание на имунолошката рамнотежа во рамките на грлото на матката како резултат на промени во производството на фактори, како што се цитокини (интерлеукин-1, интерлеукин-10) (Huh, 2009).

Степенот на асоцијацијата помеѓу бактериската вагиноза и ХПВ-инфекцијата варира во епидемиолошките студии, останува контроверзна, дава спротивставени резултати и се движи од отсуство на било каква асоцијација (Vieira-Baptista, 2016) до силно позитивна асоцијација (Caixeta, 2015). Во студијата на Verteramo и сор., работена на 857 жени во периодот од 2000-2006 година на Универзитетот во Рим, била покажана позитивна корелација помеѓу ХПВ и *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*. Во истата студија не била детектирана асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и ХПВ (OR=1,71; 95% CI: 0,98-2,98; p=0,06) (Verteramo, 2009). Во кинеската студија на Liu и сор. од 2016 година, работена на 4 290 жени, била покажана силна асоцијација помеѓу ХПВ-инфекцијата и бактериската вагиноза и *Chlamydia trachomatis* (Liu, 2016). Асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и ХПВ (HR=1,41; 95% CI:1,25-1,9) била детектирана и во истражувањето на Watts и сор., работено на 2 229 жени (Watts, 2005). Целта на студијата беше да докажеме постоење асоцијација помеѓу ХПВ-ДНК инфекцијата и бактериската вагиноза кај жените со сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката и да ги одредиме преваленциите на ХПВ-ДНК инфекцијата и бактериската вагиноза.

## 2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

*Дизајн на студијата:* Студијата претставува студија на пресек (cross-sectional study). Материјал: Материјал претставуваат 128 сексуално активни жени со абнормален цервикален цитолошки наод, односно наод на ПАП-тест, кој покажува постоење на сквамозна интраепителна лезија или сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката, на возраст од 20 до 59 години.

*Критериуми за исклучување:* Во студијата не беа вклучени: бремени жени, жени со претходни операции на грлото на матката (конизации, јаглород двооксид ласерски вапоризации и тотални хистеректомии), со претходни абнормални цитолошки и хистопатолошки наоди на грлото на матката, жени во тек на менструално крварење, жени кои последните шест недели биле или се под локална или системска антибиотска или антивирусна терапија и жени кои последните два дена имале сексуален однос или правеле вагинална тоалета.

*Период на реализација:* Студијата беше спроведена во периодот од јануари 2019 година до декември 2019 година.

*Локација на студијата:* Студијата е работена на универзитетските клиници за гинекологија и акушерство во Скопје и на Институтот за јавно здравје на Република Северна Македонија во Скопје.

*Методи:* Кај сите жени се направи: ХПВ-ДНК тестирање и Нуцент-ов скор систем.

*Цитолошка анализа:* Сите примероци за цитолошка анализа беа земени со помош на Thin Prep ПАП-тест и обработени во цитолошката лабораторија на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во

Скопје од страна на цитопатолог. Цитолошките резултати беа класифицирани според ревидираната Bethesda класификација (Zerat, 2002; Solomon 2002), како: атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење (ASC-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance); атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен (ASC-H, Atypical Squamous Cells cannot exclude a High-grade squamous intraepithelial lesion); сквамозна интраепителна лезија од низок степен (LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesion, CIN 1, Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1); сквамозна интраепителна лезија од висок степен (HSIL-High grade Squamous Intraepithelial Lesion, CIN 2, Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2, CIN 3, Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3, CIS, Carcinoma In Situ) и сквамозен инвазивен карцином.

*ХПВ-ДНК тестирање:* Материјалот за ХПВ-ДНК тестирање беше земен од грлото на матката со помош на „сина“ четкичка (cytobrush) и беше обработен во Лабораторијата за ХПВ-тестирање на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје. За детекција и типизација на ХПВ беа употребувани тестови кои ги користат методите на мултипла полимераза верижна реакција (Multiplex PCR, Polymerase Chain Reaction) и реверзна хибридизација. Резултатите од ХПВ ДНК тестот беа анализирани и прикажани врз основа на наодот на присуство или отсуство на ДНК од ХПВ и одредениот генотипот (Franco, 2003).

*Нуцент-ов скор систем:* За изработка и интерпретација на Нуцентовиот скор систем (Nugent, 1991) беше земен вагинален секрет од задниот форникс на вагината со помош на стерилно, на едниот крај памучно, брис стапче, а вагината беше екартирана со стерилен, нелубрикантен спекулум на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје. Тој беше обработен во Лабораторијата за микробиологија на Институтот за јавно здравје на Република Македонија во Скопје од страна на микробиолог. беше направен препарат на предметно стакленце обоен по Грам и анализиран на светлосен микроскоп Olympus BH-2 (САД) на 1000 пати зголемување на видното поле. Се детектира присуство или отсуство на нормална бактериска вагинална флора, се детектираа најчестите бактериски морфотипови (Lactobacilli, Gardnerella vaginalis, Bacteroides, Mobiluncus, Prevotella) и се изработи Нуцентов скор систем, врз база на кој беше дијагностицирана бактериската вагиноза. Интерпретацијата на Нуцентовиот скор одеше по следниот редослед: скор од 0-3, значи присуство на нормална вагинална флора (доминација на Lactobacilli-негативен за бактериска вагиноза); скор од 4-6, значи редукција на нормална вагинална флора (негативен за бактериска вагиноза) и скор од 7-10, во согласност со Нуцентовите критериуми, значи доминација на патогена вагинална флора (позитивен за бактериска вагиноза), „златен стандард“ за постоење на бактериска вагиноза.

*Статистичка анализа:* Податоците беа внесени во стандарден софтвер за база на податоци (Excel). Статистичката анализа на формираните статистички серии беа спроведени со статистичкиот програм Статистички пакет за општествени науки (SPSS - Statistical Package for Social Sciences), верзија 23.0 и се состои од дескриптивна и аналитичка фаза. Дескриптивната фаза се состоеше од анализа на структурата на статистичките серии и испитување на нормалноста на дистрибуциите на податоците во нумерички серии. Структурата на статистичките серии со атрибутивни белези беше анализирана со одредување на пропорции и стапки. Структурата на нумеричките белези беше анализирана со одредување на мерки на централна тенденција и мерки на дисперзија. Процената на нормалноста на нумеричките серии се направи со помош на хи-квадрат тест. Анализа на односи меѓу две серии со атрибутивни варијабли се направи со помош на хи-квадрат тест. Анализа на односи меѓу две серии со нумерички варијабли се направи со помош на регресиона анализа и коефициент на линеарна корелација. Статистички значајни се сметаа податоците кај кои р вредноста беше <0,05. Резултатите се прикажани табеларно.

### 3. РЕЗУЛТАТИ

*Табела 1. Дистрибуција на пациентките според возрастни групи*

Возрасна група	Број (%)
20-29	28 (21,87)
30-39	38 (29,69)
40-49	30 (23,44)
50-59	32 (25,00)
Вкупно	128 (100)

Просечната возраст на пациентките беше 40,50±10,85 години.

**Табела 2. Дистрибуција на пациентките според цитопатолошката дијагноза**

Цитопатолошка дијагноза	Број	(%)
ASC-US	13	(10,16)
ASC-H	7	(5,47)
LSIL CIN 1	31	(24,22)
HSIL CIN 2	20	(15,62)
CIN 3	21	(16,41)
In situ сквамозен карцином	15	(11,72)
Инвазивен сквамозен карцином	21	(16,40)
Вкупно	128	(100)

Легенда: ASC-US, атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење; ASC-H, атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен; LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен; CIN, цервикална интраепителна неоплазма

**Табела 3. Дистрибуција на ХПВ-ДНК инфекцијата во однос на цитопатолошката дијагноза**

ХПВ-ДНК инфекција	Цитопатолошка дијагноза							
	ASC-US (n=13)	ASC-H (n=7)	LSIL (n=31)	HSIL (n=56)			Инвазивен сквамозен карцином (n=21)	Вкупно (n=128)
			CIN1 (n=31)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=21)	In situ сквамозен карцином (n=15)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ХПВ-ДНК негативни	7 (53,85)	3 (42,86)	9 (29,03)	4 (20,00)	4 (19,05)	3 (20,00)	2 (9,52)	32 (25,00)
ХПВ ДНК позитивни	6 (46,15)	4 (57,14)	22 (70,97)	16 (80,00)	17 (80,95)	12 (80,00)	19 (90,48)	96 (75,00)

Легенда: n, број; CIN, цервикална интраепителна неоплазма; ASC-US, атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење; ASC-H, атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен; LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен

ХПВ-ДНК инфекцијата беше детектирана кај 75,00% (96/128) од пациентки.

Анализата на податоците покажа пораст на присуството на ХПВ-ДНК инфекцијата паралелно со зголемување на цитопатолошкиот степен на лезија на грлото на матката (хи-квадрат тест=10,7682, p=0,029296, p<0,05).

**Табела 4. Дистрибуција на бактериската вагиноза во однос на цитопатолошката дијагноза**

Бактериска вагиноза	Цитопатолошка дијагноза							
	ASC-US (n=13)	ASC-H (n=7)	LSIL (n=31)	HSIL (n=56)			Инвазивен сквамозен карцином (n=21)	Вкупно (n=128)
			CIN1 (n=31)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=21)	In situ сквамозен карцином (n=15)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Присуство	1 (7,69)	4 (57,14)	12 (38,71)	7 (35,00)	11 (52,38)	7 (46,67)	14 (66,67)	56 (43,75)
Отсуство	12 (92,31)	3 (42,86)	19 (61,29)	13 (65,00)	10 (47,62)	8 (53,33)	7 (33,33)	72 (56,25)

Легенда: n, број; CIN, цервикална интраепителна неоплазма; ASC-US, атипични сквамозни клетки со недетерминирано значење; ASC-H, атипични сквамозни клетки кои не исклучуваат сквамозна интраепителна лезија од висок степен; LSIL, сквамозна интраепителна лезија од низок степен; HSIL, сквамозна интраепителна лезија од висок степен

Од вкупно 128 пациентки, бактериската вагиноза беше најдена кај 56 (43,75%) пациентки.

Анализата на податоците покажа пораст на присуството на бактериската вагиноза паралелно со зголемување на цитопатолошкиот степен на лезија на грлото на матката (хи-квадрат тест=12,198,  $p=0,015938$ ,  $p<0,05$ ).

Асоцијацијата помеѓу ХПВ ДНК инфекцијата и бактериската вагиноза е прикажана во Табела 5.

Од вкупно 128 пациентки, кај 50 (39,06%) пациентки беше истовремено најдено присуство на бактериска вагиноза и ХПВ-ДНК инфекција. Од вкупно 96 ХПВ-ДНК позитивни пациентки, бактериската вагиноза беше присутна кај 50 (52,08%) пациентки, а отсуство на бактериска вагиноза беше нотирано кај 46 (47,92%) од ХПВ-ДНК позитивните пациентки.

Анализата на податоците покажа дека постои асоцијација помеѓу ДНК-ХПВ инфекцијата и бактериската вагиноза (хи-квадрат тест=10,836,  $p=0,000995$ ,  $p<0,05$ ).

**Табела 5. Асоцијација помеѓу ХПВ-ДНК инфекцијата и бактериската вагиноза**

ХПВ-ДНК инфекција	Бактериска вагиноза				Вкупно	
	Присуство		Отсуство			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Присуство	50	(52,08)	6	(18,75)	56	(43,75)
Отсуство	46	(47,92)	26	(81,25)	72	(56,25)
Вкупно	96	(100)	32	(100)	128	(100)

Легенда: n, број; ХПВ, хуман папилома вирус; ДНК, дезоксирибонуклеинска киселина

#### 4. ДИСКУСИЈА

Перзистентните високоризични ХПВ-инфекции се најчести ризик-фактори за појава на сквамозните интраепителни лезии и сквамозниот инвазивен карцином на грлото на матката. 75% од сексуално активната популација, во тек на својот живот, била во контакт со еден или повеќе ХПВ-генотипови (Vieira, 2013). Во оваа студија ХПВ-ДНК инфекцијата беше детектирана кај 75,00% од пациентките. Овој релативно висок процент на ХПВ-ДНК инфекција кај пациентките со сквамозна интраепителна лезија и сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката кореспондира со некои претходно објавени студии (Mazarico, 2012; Pista, 2013; Pretet, 2008; Sjoeborg, 2010) .

Бактериската вагиноза е чест вагинален синдром во репродуктивниот период на жената. Може да биде асоцирана со повеќе акушерски и гинеколошки компликации, како што се: предвремено породување, хориоамнионитис, ендометритис после царски рез, пелвична инфламаторна болест, постоперативни инфекции по хистеректомија и со абнормален наод на грлото на матката (Gad, 2014; Morris, 2001). Во нашата студија бактериската вагиноза беше детектирана кај 43,75% од пациентките. Овој процент на бактериска вагиноза кај пациентките со сквамозна интраепителна лезија и сквамозен инвазивен карцином на грлото на матката кореспондира со некои претходно објавени студии; во студијата на Caixeta и сор. од 2015 година, работена на 251 жена со абнормален цервикален цитолошки наод, бактериската вагиноза била детектирана кај 103 (41,00%) жени (Caixeta, 2015), во американската студија на Behbakht и сор. од 2002 година, во групата на жени со интраепителна лезија на грлото на матката, бактериската вагиноза била детектирана кај 49,02% од пациентките (Behbakht, 2002), италијанската студија на Vetrano и сор. од 2007 година, работена на 504 жени со диспластични промени на грлото на матката, прикажала преваленца од 41,67% (Vetrano, 2007).

ХПВ-инфекцијата игра голема улога во промена на вагиналната средина, помагајќи го развојот на бактериската вагиноза. Од друга страна пак жените со бактериска вагиноза се поосетливи на добивање и реактивација на ХПВ-инфекција (Cauci, 2002). Многу студии презентираат спротивставени резултати во однос на асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и ХПВ-инфекцијата. Во нашата студија беше најдена асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и ХПВ-ДНК инфекцијата ( $p=0,000995$ ), како во некои претходно објавени студии; италијанската студија на Verteramo и сор., работена на универзитетот во Рим во периодот

од 2000 до 2006 година на 266 ХПВ ДНК позитивни жени и 591 ХПВ-ДНК негативни жени, детектирала поголем процент на бактериска вагиноза кај ХПВ-ДНК позитивните (8,60%) отколку кај ХПВ-ДНК негативните жени (5,20%) (Verteramo, 2009), во бразилската студија на Campos и сор. од 2012 година, работена на 173 жени, поделени во две групи: испитувана и контролна, била најдена асоцијација помеѓу бактериската вагиноза и ХПВ-инфекцијата ( $p < 0,001$ ;  $OR = 24,76$ ;  $95\% CI: 1,770-2,437$ ) (Campos, 2012). Студиите на Nam и сор. од 2009 година (Nam, 2009) и на Zheng и сор. од 2010 година (Zheng, 2010), покажале дека не постои асоцијација ( $p > 0,05$ ) помеѓу бактериската вагиноза и ХПВ-ДНК инфекцијата кај жени со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката. Во нашата студија од вкупно 128 пациентки, кај 50 (39,06%) пациентки беше истовремено најдено присуство на бактериска вагиноза и ХПВ-ДНК инфекција. ХПВ-16 беше најчест генотип (56,00%).

## 5. ЗАКЛУЧОК

Нашата студија покажа дека постои асоцијација помеѓу ХПВ-ДНК инфекцијата и бактериската вагиноза кај жените со сквамозни клеточни абнормалности на грлото на матката.

## ЛИТЕРАТУРА

- Avery, K.N.L., Bosch, J.L.H.R., Gotoh, M., Naughton, M., Jackson, S., Radley, S.C., et al. (2007). Questionnaires to assess urinary and anal incontinence: review and recommendations. *J Urol*, 177:39–49
- Behbakht, K., Friedman, J., Heimler, I., Aroutcheva, A. & Simoes, J. (2002). Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 10:181-186.
- Caixeta, R.C., Ribeiro, A.A., Segatti, K.D., Saddi V.A., Figueiredo, Alves R.R., Dos Santos, Carneiro M.A. & Rabelo-Santos, S.H. (2015). Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagn Cytopathol*, 43(10):780-5.
- Campos, A.C., Murta, E.F., Michelin, M.A. & Reis, C. (2012). Evaluation of cytokines in endocervical secretion and vaginal PH from women with bacterial vaginosis or human papillomavirus. *ISRN Obstet Gynecol*, 2012:7.
- Cauci, S., Guaschino, S., Driussi, S., De Santo, D., Lanzafame, P. & Quadrifoglio, F. (2002). Correlation of local interleukin-8 with immunoglobulin A against gardnerella vaginalis hemolysin and with prolidase and sialidase levels in women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis*, 185:1614-20.
- Franco, E.L. (2003). Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monog*, 31:89-96.
- Gad, G.F.M., El-Adawy, A.R., Mohammed, M.S., Ahmed, A.F. & Mohammed HA. (2014). Evaluation of different diagnostic methods of bacterial vaginosis. *IOSP-JDMS*, 13:15-23.
- Gillet, E., Meys, J.F.A., Verstraelen, H., Bosire, C., De Sutter, P., Temmerman, M. & Broeck, D.V. (2011). Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 11:10.
- Huh, W.K. (2009). Human papillomavirus infection: a concise review of natural history. *Obstet Gynecol*, 114:139-143.
- Liu, J., Liu, W., Liu, Y., Zhou, X., Zhang, Z. & Sun Z. (2016). Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomaviruses infected women in Northern China. *Arch Gynecol Obstet*, 293(3):595-602.
- Livengood, C.H. (2009). Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol*, 2:28-37.
- Mazarico, E. & Gonzalez-Bosquet, E. (2012). Prevalence of infection by different genotypes of human papillomavirus in women with cervical pathology. *Gynecol Oncol*, 125(1):181-5.
- Morris, M., Nicoll, A. & Simms, I. (2001). Bacterial vaginosis: a public health review. *Br J Obstet Gynaecol*, 108:439-50.
- Nam, K.H. (2009). Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*, 1:39-43.
- Nugent, R.P., Krohn, M.J. & Hillier, S.L. (1991). Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*, 29:297-301.
- Pista, A., de Oliveira, C.F., Lopes, C. & Cunha, M.J.; CLEOPATRE Portugal Study Group. (2013). Human papillomavirus type distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and cervical cancer in Portugal: a CLEOPATRE II Study. *Int J Gynecol Cancer*, 23(3):500-6.
- Prete, J.L., Jacquard, A.C., Saunier, M., Clavel, C., Dachez, R., Gondry, J., Pradat, P., Soubeyrand, B., Leocmach, Y., Mouglin, C. & Riethmuller, D.; EDiTH study group. (2008). Human papillomavirus genotype distribution

- in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDiTH III study. *Gynecol Oncol*, 110(2):179-84.
- Sjoeborg, K.D., Trope, A., Lie, A.K., Jonassen, C.M., Steinbakk, M., Hansen, M., Jacobsen, M.B., Cuschieri, K. & Eskild, A. (2010). HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*, 118(1):29-34.
- Solomon, D., Davey, D., & Kurman, R. (2002). The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 287:2114-19.
- Verteramo, R., Pierangeli, A., Mancini, E., Calzolari, E., Bucci, M., Osborn, J., Nicosia, R., Chiarini, F., Antonelli, G. & Degener, A.M. (2009). Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis*, 9:16.
- Vetrano, G., Pacchiarotti, A., Lombardi, G., Cimellaro, V. & Verrico M. (2007). Correlation between squamous intraepithelial lesions and bacterial vaginosis. *Eur J Gynaecol Oncol*, 28:310-312.
- Vieira-Baptista, P., Lima-Silva, J., Pinto, C., Saldanha, C., Beires, J., Martinez-de-Oliveira, J. & Donders, G. (2016). Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major PAP smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 35(4):657-64.
- Vieira, L. & Almeida, A. (2013). The cytology and DNA detection by the Papillo Check test in the diagnosis of human papillomavirus infection. *Eur J Microbiol Immunol*, 3(1):61-7.
- Watts, D.H., Fazzari, M. & Minkoff, H. (2005). Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis*, 191:1129-1139.
- Wiggins, R., Hicks, S.J., Soothill, P.W., Milla, r M.R. & Corfield, A.P. (2001). "Mucinas and sialidases: their role in the pathogenesis of sexually transmitted infections in the female genital tract". *Sex Transm Infect*, 77(6):402-408.
- Zerat L. La nouvelle terminologie de Bethesda: quels changements? (2002). *Rev Prat Gynecol Obstet. Numero Special*, 3-10.
- Zheng, M.Y., Zhao, H.L., Di, J.P., Lin, G., Lin, Y., Lin, X. & Zheng, M.Q. (2010). Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogen in gynecology. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 45:424-8.