

# HPV Testi Pozitif, Servikal Sitolojisi Negatif Hastaların Kolposkopi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Colposcopy Results of HPV Test Positive and Cervical Cytology Negative Patients

Fatma Nurgül Taşgöz, Nergis Kender Ertürk, Mehmet Özkanlı, Anıl Ertürk

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

## Özet

Servikal sitolojisi malignite açısından negatif, HPV (Human papillomaVirus) DNA taraması pozitif olan hastalarda tek başına HPV pozitifliğinin preinvaziv/invaziv hastalığı tanımlayabilmedeki yerini araştırmaktır. Ulusal Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) tarafından 30-65 yaş arasında primer HPV testi ile taranıp refleks sitoloji uygulanan ve Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında kolposkopik değerlendirme yapılan hastalar retrospektif tarandı. Servikal sitolojisi negatif, HPV pozitif olan 234 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar HPV sonuçlarına göre 4 gruba ayrıldı; HPV 16 ve/veya 18 pozitifler, HPV 16/18 ile birlikte diğer yüksek riskli HPV pozitifler, sadece diğer yüksek riskli HPV pozitifler, düşük riskli HPV pozitifler. Gruplar demografik veriler, kolposkopik sonuçlar açısından karşılaştırıldı. 234 hastanın medyan yaşı 44(38-52), paritesi 2(2-3) idi. Hastaların 82'si (%35) postmenopozal iken, 152 (%65) tanesi premenopozaldi. Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, menopozal durum, sigara kullanımı, kolposkopik muayenede anormal bulguların bulunma oranı, uygulanan biyopsi adedi açısından fark izlenmedi. HPV sıklık sırası HPV 16 (%29,6), HPV31 (%17,5), HPV52 (%9,8), HPV51(%9,4) ve HPV18 (%8,1) idi. Kolposkopik biyopsi histopatolojik sonuçlarına göre, HPV 16 ve/veya 18 pozitifliğinde prekanseröz lezyon (CIN 2-3) görülme oranı diğer gruplara göre yüksekti (p=0,007). Endoservikal küretaj (ESK) histopatoloji sonuçlarına göre 2 hastada invaziv kanser varlığı saptandı. Sitoloji normal olan hastalarda HPV DNA pozitifliği endikasyonu ile yapılan kolposkopik biyopsilerde yüksek dereceli servikal displazi ve kanser görülebilmektedir. Yüksek onkojenik HPV alt tiplerinin (HPV 16- 18) direkt kolposkopiye yönlendirilmesi gerekmektedir. Aşılama programlarının yaygınlaşması ile HPV 31 gibi diğer yüksek riskli alt tipler ilerleyen yıllarda klinik önem kazanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** HPV, Servikal sitoloji, Kolposkopi, Yüksek riskli HPV

## Abstract

To investigate the role of HPV(Human papillomaVirus) positivity alone in defining preinvasive/invasive disease in patients with negative cervical cytology for malignancy and positive HPV DNA screening. Patients aged 30-65 years, who were screened with primary HPV test and reflex cytology by the National Cancer Early Diagnosis, Screening and Education Center (KETEM), and who underwent colposcopic evaluation between July 2021 and March 2022, were retrospectively screened. 234 patients with negative cervical cytology and positive HPV were included in the study. The patients were divided into 4 groups according to HPV results; HPV 16 and/or 18, HPV 16/18 together with other high-risk HPV, only other high-risk HPV, low-risk HPV. Groups were compared in terms of demographic data and colposcopic results. The median age was 44(38-52). While 82(35%) of the patients were postmenopausal, 152(65%) were premenopausal. There was no difference between the groups in terms of age, body mass index, gravida, parity, menopausal status, smoking, the rate of abnormal findings in colposcopic examination, and the number of biopsies performed. The frequencies of HPV types were HPV16 (29.6%), HPV31 (17.5%), HPV52 (9.8%), HPV51 (9.4%) and HPV18 (8.1%). According to colposcopic biopsies, the rate of precancerous lesion in HPV 16 and/or 18 positivity was higher than other groups(p=0.007). According to endocervical curettage, invasive cancer was detected in two patients. High-risk oncogenic HPV subtypes (HPV 16-18) should be referred to colposcopy. With the spread of vaccination programs, other high-risk subtypes such as HPV type 31 may gain clinical importance in the upcoming years.

**Keywords:** HPV; Cervical cytology; Colposcopy; High risk HPV

## Correspondence:

Nergis KENDER ERTÜRK  
Bursa Yüksek İhtisas  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Bursa  
e-mail: nergiskender@gmail.com

Received 12.12.2022 Accepted 03.01.2023 Online published 04.01.2023

## 1. Giriş

Human Papilloma Virus DNA (HPV-DNA)'nın serviks kanseri ile ilişkisi kanıtlanmış olup hastaların %99.9 da HPV DNA varlığı gösterilmiştir(1). HPV bulaşı sonrası serviks kanseri gelişimi yaklaşık 5-10 yıl sürmektedir, bu zaman aralığı persistan HPV enfeksiyonlarının ve prekanseröz lezyonların tespiti için bir fırsattır (2). Serviks kanseri insidansı, HPV ile ilişkisinin gösterilmiş olması, virüsle bulaştan kanser oluşumuna kadar geçen sürenin uzun olması ve tarama programlarının yaygınlaşması ile önemli ölçüde azalmıştır. Serviks kanseri tüm dünyada etkin aşılama programlarının uygulanması ile eradike edilebilir kanserler arasında yer almaktadır. Servikal taramanın amacı, servikal lezyonların tanımlamak ve gerektiğinde hastayı kolposkopi muayenesine yönlendirip erken prekanseröz lezyonların teşhisini sağlayabilmektir. Servikal sitolojinin spesifitesi yüksek olsa da sensitivitesi düşüktür (3). Tek başına servikal sitoloji ile tarama yapıldığında sensitivite %50'den düşüktür, bunun yanında servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve invaziv kanseri atlama ihtimali de %35'ten yüksektir(4). Servikal sitoloji, HPV DNA taraması ve gerekli olması halinde kolposkopi eşliğinde biyopsi erken evre lezyonların belirlenmesinde ideal ve etkili yaklaşımlar olarak tanımlanabilir.

Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Cemiyeti (ASCCP) ve Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS) serviks kanseri taraması için 30 yaşından önce üç yılda bir smear taraması yapılmasını, 30 yaşın üstünde beş yılda bir smear ile birlikte HPV-DNA testi (kotest) yapılmasını önermektedir (5). Primer HPV taraması ise son yıllarda giderek artan bir yaklaşım haline gelmeye başlamıştır; sonuç bazlı değerlendirmeden ziyade risk bazlı değerlendirmenin ön plana çıktığı 2019 ASCCP kılavuzunda HPV tabanlı testlerin, risk tahmininde temel prensip olduğu belirtilmiştir (6). Ülkemizde de 2014 yılında Kanser Daire Başkanlığı tarafından Ulusal Serviks Kanseri Tarama Programı ile 30 ile 65 yaş arası kadınlarda servikal tarama primer HPV testi ile yapılmaya başlanılmıştır. HPV pozitif testler için genotipten bağımsız olarak refleks servikal sitoloji uygulanmaktadır. Primer HPV tarama testleri sonucunda HPV

16 veya HPV 18 pozitif olan hastalara sitoloji sonucundan bağımsız olarak kolposkopi önerilmektedir (7). Diğer yüksek riskli HPV pozitif hastalarda ise sitoloji anormale kolposkopi, sitoloji normale 1 yıl sonra kotest önerilmektedir (8).

Son ASCCP kılavuzunda; hasta yönetimi test sonucundan bağımsız olarak hastanın CIN3 ve üzeri lezyon riskine dayanır. Sitolojisi malignite negatif ve HPV pozitif (yüksek riskli HPV tipleri- 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68) olan hastalarda mevcut durumda CIN 3 ve üzeri lezyon riski %2,1 olarak bildirilmiş ve önerilen yaklaşım 1-yıl takip ve sonrasında kontrol olmuştur (6,9).

Çalışmamızda servikal sitoloji sonucu malignite negatif, HPV DNA testi pozitif olan hastaların kolposkopi sonuçlarını değerlendirmeyi ve tek başına HPV pozitifliğinin preinvaziv/invaziv hastalığı tanımlayıp hastayı kolposkopiye refere edebilmedeki yerini araştırmayı amaçladık.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Ulusal Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) tarafından 30-65 yaş arasında primer HPV testi ile taranan ve refleks sitoloji uygulanarak bir eğitim ve araştırma hastanesine yönlendirilen ve Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında kolposkopik değerlendirme, biyopsi ve endoservikal kürtaj (ESK) uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. 2001 Bethesda Sistemine göre servikal sitoloji sonuçları intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif olarak raporlanan ve HPV'nin herhangi bir alt tipi pozitif olan, aşısız 234 kadın çalışmaya dahil edildi. Yüksek riskli HPVler Tip 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 veya 68 pozitif olanlar; düşük riskli HPVler; genotipleme bu tiplerin dışında kalanlar veya genotiplendirme yapılmaksızın direkt düşük riskli olarak rapor edilenler şeklinde tanımlandı. Yerel etik kurul onayı alındı (2011-KAEK-25 2022 5/02), Helsinki bildirgesi esas alınarak hazırlandı.

Daha önce serviks kanseri veya preinvaziv lezyon nedeniyle servikal eksizyon,

histerektomi, radyoterapi veya kemoterapi hikayesi olanlar, HPV aşısı olanlar, bilinen başka bir kanser hikayesi olanlar, tıbbi kayıtlarına tam erişilemeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Tamamı aşılanmamış olan hastaların yaşları, obstetrik öyküleri ve menopozal durumları kaydedildi. HPV-DNA testi Ulusal HPV Laboratuvarı'nda Hibrid Capture 2 testi (QiagenHC2) ve genotiplendirme için CLART kit (Genomica) kullanılarak yapılmış idi. Hastalar HPV alt tiplerine göre 4 gruba ayrıldı; Grup 1: HPV 16 ve/veya 18 pozitif olanlar, Grup 2: HPV 16/18 ile birlikte diğer yüksek riskli HPV pozitif olanlar, Grup 3: Sadece diğer yüksek riskli HPV pozitif olanlar Grup 4: Düşük riskli HPV pozitif olanlar. Gruplar demografik veriler, kolposkopik ve histopatolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Kolposkopik muayeneler dijital ekranlı, yeşil filtreli, 40 kat büyütme kapasiteli binoküler kolposkop ile sertifikalı uzmanlar tarafından yapıldı. Kolposkopik muayene kabul edilen standartlara uygun şekilde gerçekleştirildi(10). Kliniğimizde rutin kolposkopik muayenede serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra serviks atipik damarlanma açısından yeşil filtre ile incelenmektedir. Sonrasında %5 asetik asit ile asetowhite alan (AWA) varlığı araştırılmaktadır. Patolojik bulguların izlendiği alanlardan (AWA, mozaizm, damarlanma artışı, anormal damarlanma, punktasyon, lökoplaki) punch ile biyopsiler alınmaktadır. Normal ve yetersiz kolposkopik bulgu varlığında 4 kadrandan (saat 12, 3, 6, 9 hizasından) kontrol biyopsisi alınmaktadır. Hastaların tümüne rutin ESK uygulanmaktadır. Bu şekilde patolojik incelemeye gönderilen materyaller jinekopatologlar tarafından incelenmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların kolposkopik biyopsilerinde histopatoloji sonuçlarından en yüksek dereceli olan lezyon hastanın final patoloji sonucu olarak kabul edildi. Ayrıca hastalarda tespit edilen HPV alt tiplerinin dağılımına bakılarak HPV alt tipleri görülme sıklığı belirlendi.

Veriler IBM SPSS Statistics 18 (© Copyright SPSS Inc.) yazılımı kullanılarak analiz

edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama, standart sapma ( $Ort \pm SS$ ), sağlamayanlar medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare Fisher Freeman Halton Exact Test ve post hoc Bonferroni düzeltmesi, ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında ise parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda OneWay ANOVA, sağlanmadığı durumlarda Kruskal Wallis H testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

### 3. Bulgular ve Analizler

HPV testi pozitif, sitolojisi negatif olan 234 hastanın 4 gruba ayrılarak değerlendirildiği çalışmamızda; gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) gravida, parite, menopozal durum, sigara kullanımı, kolposkopik muayenede anormal bulguların bulunma oranı, uygulanan biyopsi adedi açısından fark izlenmedi. Gruplar arasında kolposkopi yönlendirmeli biyopsi ve 4 kadrandan random biyopsi oranları benzer bulunmuştur (Tablo 1). Tüm hastalarda kolposkopi sonucu normal/benign olanların oranı %62,8 (n=147), CIN1 olanların oranı %26,9 (n=63), CIN2/CIN3 olanların oranı %9,4 (n=22), karsinoma in situ olanların oranı %0,9 (n=2) idi.

Kolposkopi sonuçları gruplara göre analiz edildiğinde prekanseröz lezyon (CIN2-CIN3) bulunma oranı Grup 1(HPV 16 ve/veya 18 pozitifler)'de %19,1; Grup 3 'te (diğer yüksek riskli HPV pozitifler) %5,6 ve Grup 4 'te (düşük riskli HPV pozitifler) %0 olarak saptanmıştır ve anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p=0,007$ ). Bu farkın kaynaklandığı grupları belirlemek için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Yapılan analizlere göre anlamlılık Grup1den kaynaklanmaktadır ve ayrıca Grup 2(HPV 16 ve /veya 18 ve diğer yüksek riskli HPV birlikteliği)deki prekanseröz lezyon varlığı (%20) grup 4'e (%0) göre anlamlı olarak daha yüksek

bulunmuştur. CIN2-CIN3 dışındaki diğer sonuçların gruplara göre dağılımı istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur(Tablo 1).

Tüm olgulara uygulanan ESK histopatoloji sonuçları 209 (% 95) hastada normal, 3 (% 1,4) hastada CIN 1, 5 hastada (%2,3) prekanseröz lezyon (CIN2-3), 1 hastada (%0,5) karsinoma in situ (CIS), 2 hastada (%0,9) karsinom olarak raporlandı. ESK sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark çıkmazken (p=0,075); sitoloji sonucu negatif ve HPVsi pozitif olan hastalardan ikisinde ESK ile invaziv karsinom (biri adenokarsinom, biri skuamöz hücreli kanser) tespit edildi. ESK’de CIS tespit edilen hastanın kolposkopik biyopsi sonucu da CIS idi. ESK’de skuamöz hücreli kanser tespit edilen hastanın kolposkopik biyopsi sonucu CIS, adenokarsinom tespit edilen hastanın kolposkopik biyopsi sonucu kronik servisit idi. Bahsi geçen bu 3 hastanın üçünde de HPV 16 pozitif idi.

234 hastanın 162’sinde (%69,2) tek tip HPV, 59’unda (%25,2) iki tip HPV, 13’ünde (%5,6) üç ve üzeri HPV tipi olduğu gözlenmiştir. 234 hastanın ,%0,9’u HPV tip 6, %26,9’u HPV tip 16, %8,1’i HPV tip 18, %17,5’i HPV tip 31, %5,6’sı HPV tip 33, %2,6’sı HPV tip 35, %6’sı HPV tip 39, %0,4’ü HPV tip 44, %6,8’i HPV tip 45, %9,4’ü HPV tip 51, %9,8’i HPV tip 52, %1,3’ü HPV tip 54, %6,4’ü HPV tip 56, %6,8’i HPV tip 58, %5,6’sı HPV tip 59, %0,9’u HPV tip 61, %2,1’i HPV tip 66, %7,7’si HPV tip 68 şeklinde şekilde rapor edilmiştir.

HPV 16 ve 18 dışındaki diğer yüksek riskli HPV alt tiplerinden en sık görülen üç tip (tip 31, tip 51, tip 52) kolposkopi sonuçları açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,073). Ancak bu hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarında tespit edilen 6 adet prekanseröz lezyonun (CIN2-CIN3) tamamının HPV tip 31’in pozitif olduğu hastalarda saptandığı görülmüştür (Tablo 2).

**Tablo 1.** Grupların sosyodemografik verileri ve kolposkopi sonuçları.

Değişkenler	HPV DNA Sonuçları, n(%)					p
	Toplam (n=234)	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=124)	Grup 4 (n=33)	
Yaş (yıl), <i>Medyan(IQR)</i>	44(38-52)	45(37-54)	45(38-49)	44(38-51)	46(39-53)	0,848
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ), <i>Ort±SS</i>	27,95±3,84	27,82±4,54	28,42±4,00	27,94±3,72	27,72±3,12	0,896
Gravida, <i>Medyan(IQR)</i>	2,5(2-3)	3(2-3)	3(2-4)	2(2-3)	3(2-3)	0,428
Parite, <i>Medyan(IQR)</i>	2(2-3)	2(2-3)	2(2-3)	2(2-3)	2(2-3)	0,813
Menopozdurumu						
Premenopoz	152(65)	31(66)	22(73,3)	83(66,9)	16(48,5)	0,165
Postmenopoz	82(35)	16(34)	8(26,7)	41(33,1)	17(51,5)	
Sigara kullananlar	37(15,8)	8(17)	3(10)	22(17,7)	4(12,1)	0,683
Smear sonucu						
Normal	177(75,6)	33(70,2)	22(73,3)	94(75,8)	28(84,8)	0,501
Enfeksiyon	57(24,4)	14(29,8)	8(26,7)	30(24,2)	5(15,2)	
Kolposkopik görünüm						
Normal	94(40,2)	23(48,9)	7(23,3)	48(38,7)	16(48,5)	0,107
Anormal	140(59,8)	24(51,1)	23(76,7)	76(61,3)	17(51,5)	
Biyopsi adeti, <i>Medyan(IQR)</i>	4(4-4)	4(4-4)	4(4-4)	4(3-4)	4(4-4)	0,947
Kolposkopi sonucu						
Normal/Benign	147(62,8)	27(57,4)	16(53,3)	79(63,7)	25(75,8)	<b>0,007*</b>
CIN 1	63(26,9)	10(21,3)	7(23,3)	38(30,6)	8(24,2)	
CIN2/ CIN3	22(9,4)	9(19,1)	6(20)	7(5,6)	0(0)	
Karsinoma in situ	2(0,9)	1(2,1)	1(3,3)	0(0)	0(0)	
ECCsonucu(n=220)						
Normal/Benign	209(95)	41(89,1)	25(89,3)	112(97,4)	31(100)	0,075
CIN 1	3(1,4)	2(4,3)	1(3,6)	0(0)	0(0)	
CIN2 /CIN 3	5(2,3)	1(2,2)	1(3,6)	3(2,6)	0(0)	
Karsinoma in situ	1(0,5)	1(2,2)	0(0)	0(0)	0(0)	
Karsinom	2(0,9)	1(2,2)	1(3,6)	0(0)	0(0)	
İleri lezyonun yeri (n=88)						
Random	41(46,6)	12(60)	4(26,7)	21(46,7)	4(50)	0,280
Yönlendirilmiş	47(53,4)	8(40)	11(73,3)	24(53,3)	4(50)	

VKİ: Vücut Kitle indeksi. Veriler bahsedilmediği sürece n (%) şeklinde verilmiştir.

\* Gruplar arasındaki fark Grup1den kaynaklanmaktadır.

**Tablo 2.** Diğer yüksek riskli HPV tiplerine göre kolposkopi sonuçları.

Değişkenler	Toplam (n=65)	HPV DNA Sonuçları			p
		HPV 31 (n=34)	HPV 51 (n=20)	HPV 52 (n=11)	
Kolposkopik biyopsi sonucu, n(%)					
Normal/Benign	36(55,4)	14(41,2)	15(75)	7(63,6)	0,073
CIN 1	23(35,4)	14(41,2)	5(25)	4(36,4)	
CIN 2/ CIN 3	6(9,2)	6(17,6)	0(0)	0(0)	

CIN :Servikal intraepitelyal lezyon

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada servikal sitolojisi normal olan ancak HPV-DNA'sı pozitif olan hastalarda yüksek onkojenik HPV tipleri (HPV16 ve/veya 18) pozitifliğinde kolposkopik biyopside prekanseröz lezyon ile karşılaşma oranının diğer yüksek riskli HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,66 ve 68) ve düşük riskli HPV pozitifliğine göre daha fazla olduğunu gösterdik. Bu bulguya paralel olarak, Schiffman ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da servikal sitolojisi malignite açısından negatif olan kadınlarda HPV 16 veya 18 pozitifliğinde yıllık kümülatif CIN3 ve üzeri lezyon riskinin diğer yüksek riskli HPV pozitifliklerine göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmişti (%10,3 veya %5'e karşı %2,3, p<0,05) (11).

HPV testinin, servikal taramanın önemli bir parçası haline gelmekte olduğu söylenebilir (12).

ASCCP güncel kılavuzunda, hasta yönetiminin test sonuçlarından bağımsız olarak sahip olunan CIN 3 ve üzeri lezyon riskine göre yapılması gerektiğinden bahsedilmektedir (6). Sitolojisi negatif, herhangi bir yüksek riskli HPV genotipi pozitif hastalarda kolposkopiden ziyade bir yıllık takip önerilmektedir (9). Ancak bu durum bazı vakaların atlanmasına yol açıyor olabilir. Çalışmamızda smear sonucu negatif ancak HPV testi pozitif olan 234 hastadan ikisi kolposkopik değerlendirme ve ESK sonuçlarına göre invaziv karsinom, bir hasta ise CIS tanısı almıştır. Bu hastalar kılavuz önerileri doğrultusunda, kolposkopi yapılmadan 1 yıl sonra kontrol şeklinde, yönetilmiş olsalar idi, hastalıkta ilerlemeye yol açılmış olunacaktı. Bu bağlamda, smear

negatif olsa bile yüksek onkojenik HPV pozitifliğinde kolposkopik muayene yapılması mantıklı bir seçenek gibi görünmektedir.

Sadece insanlarda patolojiye neden olan HPV'nin bilinen 5 türü vardır; Alfa 5 (HPV tip 26, 51, 69, 82), alfa 6 (HPV tip 30, 53, 56), alfa 7 (HPV tip 18, 39, 45, 59, 68, 70), alfa 9 (HPV tip 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67), alfa 10 (HPV tip 6, 11, 13, 44, 74). Alfa 7 ve alfa 9 en virulan olan türlerdir (13). Literatüre bakıldığında gerek sağlıklı gerekse servikal patolojik lezyonlu hastalarda virulan bir tip olan HPV 16 insidansının diğer tümgenotiplere oranla daha yaygın olarak saptanmakta olduğu görülmektedir (14). ASCCP kılavuzunda HPV 16 pozitif ve sitolojisinde yüksek riskli intraepitelyal lezyon (HSIL) olan hastalara doğrulayıcı biyopsi yapılmadan hızlandırılmış tedavi seçeceğinin sunulabileceğinden bahsedilmektedir (9). Bu nedenle primer tarama sonuçlarına göre HPV pozitif olan bireylerde refleks servikal sitoloji bakılmaktadır. Çalışmamızda da CIS ve invaziv karsinom tespit edilen 3 hastada da virulan bir alt tip olan HPV 16 pozitifliği saptanmıştı. Bizimkine benzer şekilde, Gök ve ark.'nın HPV 16 ve 18 pozitif hastaları retrospektif değerlendirdikleri çalışmalarında da sitolojisi benign olarak gelen 100 hastanın biyopsi sonuçları arasında 3 in situ ve 1 invaziv kanser tanısına ulaşılmıştı (15). Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda hastaların sadece servikal sitoloji ile taranması halinde yüksek riskli lezyonların atlanabileceği yorumu yapılabilir. Bu durumda servikal taramada HPV testinin önem kazandığı da tekrar vurgulanabilir.

Çoklu HPV enfeksiyonlarının etkisine ilişkin literatürdeki mevcut kanıtlar çelişkilidir. Koenfeksiyonların bir kadında servikal kanser riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, bu durumun kanser riskine hiçbir etki göstermediğini raporlayan çalışmalar da vardır (16,17). Biz, bu çalışmada HPV-16 ve/veya 18 pozitifliğine diğer yüksek riskli HPV pozitifliğinin eşlik etmesi durumunda prekanseröz lezyon görülme oranlarında artış olmadığını sonucuna ulaştık.

Dünya genelinde en sık görülen beş HPV genotipi HPV-16 (%3,2), HPV-18 (%1,4), HPV-52 (%0,9), HPV-31 (%0,8), and HPV-58 (0,7%) şeklinde raporlanmıştı (18). Başka bir çalışmada ise HPV 16'nın en sık tip olduğu, sonrasında sırasıyla HPV52, HPV31 ve HPV18'in görüldüğünden bahsedilmişti (19). Ek olarak, HPV genotiplerinin dağılımının coğrafik varyasyon gösterdiği bilinmektedir (19). Bizim hasta grubumuzda saptanan HPV tiplerinin sıklık sırasına bakıldığında HPV 16 (%29,6), HPV 31 (%17,5), HPV 52 (%9,8), HPV 51 (%9,4) ve HPV 18 (%8,1) şeklinde idi, bu sıralamanın literatüre benzer şekilde olduğu söylenebilir.

Yakın zamana kadar, sadece tip 16 ve 18 yaygın olarak rapor edilmekte ve klinik tedaviye rehberlik etmek için kullanılmaktaydı (20). Ancak günümüzde hangigenotipin yüksek dereceli bir servikal lezyon geliştirme riskinin en fazla olduğunu belirleyebilmek giderek daha önemli hale gelmiştir. Bu nedenle biz de hastalarımızda HPV 16 ve 18 dışında en sık görülen üç yüksek riskli HPV alt tiplerini (tip 31, tip 51, tip 52) kolposkopi sonuçları açısından değerlendirdik. Bu alt tipler arasında kolposkopi sonuçlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edemedik. Ancak bu alt tiplerin kolposkopi sonuçlarında tespit edilen 6 prekanseröz lezyonun (CIN2-CIN3) hepsinin HPV tip 31'in pozitif saptandığı olgularda görülmüş olduğunu

raporladık. Bu bulguya benzer şekilde, HPV 31'in, HPV 16 ve 18'den sonra en yüksek riskli tip olduğu başka bir çalışmada da raporlanmıştı (20). Yine Adcock ve ark'nın çalışmasında da yüksek dereceli hastalık riskiyle sırasıyla HPV 16,31,33,18,35'in ilişkili olduğundan bahsedilmişti (17).

Bu çalışmanın güçlü yönleri HPV pozitifliği saptanan kadınların hepsine kolposkopik muayene yapılmış olması, endoservikal kürtaç örneklerinin bulunması, hasta sayısının nispeten fazla olması, HPV testlerinin ulusal laboratuvarlarda değerlendirilmiş olması olarak sıralanabilir. Retrospektif oluşu, hastaların önceki servikal sitoloji tarama geçmişlerinin olmaması, kolposkopi sonrası takip verilerinin olmaması limitasyon sayılabilir.

Tarama stratejilerini değerlendirirken belirli genotiplerin neden olduğu yüksek dereceli hastalık riskini bilmenin gerekli olduğu söylenebilir. Bu durum, özellikle sitoloji sonuçları malignite açısından negatif olan kadınlarda önem kazanmaktadır. Çünkü bu kadınların yönetiminde HPV genotipleme, kolposkopik muayeneye karar vermede faydalı olabilir. İlerleyen yıllarda, ülkemizde ve dünya genelinde quadrivalan (Tip 6,11,16,18) aşının uygulanması ile HPV 16 ve 18 prevalansında azalma görüleceği öngörülebilir. Bu durumda, HPV tip 31 ve diğer yüksek riskli HPV tiplerinin görece sıklık ve yaygınlıklarının artışları ile karşılaşılabilir. Bu yüzden diğer yüksek riskli HPV tiplerinin klinik öneminin gelecekte daha da artıyor olacağı düşünülebilir.

HPV testi, servikal kanser taramasında birincil öneme sahiptir. Sonuçlarımız HPV 16 ve 18 varlığında sitoloji malignite veya yüksek riskli lezyon açısından negatif bile olsa, hastaların kolposkopiye yönlendirilmesi gerekliliğini desteklemektedir. Bunun yanısıra aşılama uygulamalarının yaygınlaşması ile birlikte HPV tip 31 ve diğer yüksek riskli HPV tiplerinin klinik önemi artabilir.

### KAYNAKLAR

- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:342-50.
- Catarino R, Petignat P, Dongui G, et al. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: Emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol*. 2015 ;6:281-90.
- Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/63-70.

4. Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet (London, England)*. 2006;367:122–32.
5. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:175–204.
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:102–31.
7. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J cancer*. 2018 ;142:1952–8.
8. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Vol. 136, *Gynecologic oncology. United States*; 2015. p. 178–82.
9. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 ;24:132–43.
10. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJJ, et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 ;21:216–22.
11. Schiffman M, Boyle S, Raine-Bennett T, et al. The Role of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Large-Scale Evaluation of the cobas HPV Test. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2015;24:1304–10.
12. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360:1385–94.
13. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, et al.. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17–27.
14. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453–9.
15. Gök S., Can Gök B & CDA. HPV-16/18 pozitif kadımların takibinde kolposkopi eşliğinde alınan servikal biyopsinin önemi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2021;14.:253–61.
16. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191:1796–807.
17. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, et al. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2019 ;28:1816–24.
18. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202:1789–99.
19. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2015;137:47–54.
20. Wright TCJ, Stoler MH, Sharma A, et al. . Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:578–86.

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:2011-KAEK-25 2022/05/-02 , Tarih:18.05.2022).

**Onam:** Yazarlar çalışma için olgulardan imzalı onam aldıklarını beyan etmişlerdir.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkı Oranları:** Fikir/kavram: F.N.T, Tasarım: F.N.T, N.K.E Veri Toplama: M.Ö, A.E Veri İşleme: F.N.T, N.K.E, A.E Analiz/Yorum: F.N.T, M.Ö, A.E Literatür taraması: A.E, M.Ö. Yazma: F.N.T, N.K.E, A.E

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.