

Servikal sitoloji anormalliğinde human papilloma virus ile endoservikal örnekleme prevalansının araştırılması-vaka kontrol çalışması

Investigation of the prevalence of human papilloma virus and endocervical sampling in cervical cytology abnormalities-case control study

Burcu Bıçakçı¹, İsa Kaplan², Emre Zafer³

¹Medinova Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aydın, Türkiye

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

İletişim: İsa Kaplan

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

e-mail: isakaplan_48@hotmail.com

ORCID ID:

BB 0000-0002-8717-3507

İK 0000-0002-0861-319X

EZ 0000-0001-9262-2947

Gönderim Tarihi: 12 Haziran 2022, **Kabul Tarihi:** 30 Ağustos 2022

ÖZET

Amaç: Servikal kanser dördüncü sıklıkta görülen ve önlenilebilir bir kanserdir. Bu nedenle birçok tarama programı geliştirilmiştir. Çalışmamızda anormal servikal sitolojide anormal endoservikal patoloji ve Human Papilloma Virus (HPV) prevalansını ve endoservikal örnekleme önemi saptamayı amaçlamış bulunmaktayız.

Materyal ve Metodlar: Çalışmamız Ocak 2013 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesinde yapılmıştır. Çalışmamız HPV DNA bakılmış ve endoservikal küretaj ile örneklem yapılmış hastalar üzerinde yapılmıştır. Servikal sitoloji anormalliği olan 215 hasta ile 175 kontrol grubu mevcuttur. Servikal sitoloji Bethesda 2001 sınıflandırma sistemine göre yorumlanmıştır. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 for Windows programı ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 390 hasta üzerinde yapılmıştır. 215 (%55) hastada anormal Pap smear, 175 (%45) hastada normal Pap smear saptanmıştır. Olguların ortalama yaşı 45.5±9'dur. Anormal Pap smearli olgularda HPV pozitifliği prevalansı %68.8, endoservikal örneklem patoloji prevalansı %40 olarak saptandı. Kontrol grubunda HPV pozitifliği prevalansı %53.7 idi. Endoservikal örneklem sonucu anormal olan hastaların prevalansı %2.8 idi. Anormal smear sitolojisi ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.002). Servikal sitoloji anormalliği ile anormal endoservikal örnekleme patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.001). Servikal sitoloji anormalliğinin derecesi arttıkça endoservikal örneklem anormallikleri ve HPV DNA pozitifliğinin sıklığında artma olduğu görüldü (p=0.002).

Sonuç: HPV pozitifliği servikal sitoloji anormalliği ile ilişkili bulunmuştur. Anormal servikal sitoloji ile anormal endoservikal patoloji arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliğinin derecesi arttıkça endoservikal örneklem anormallikleri ve HPV DNA pozitifliğinin sıklığında artma olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Anormal smear, endoservikal örnekleme, HPV, serviks kanseri

SUMMARY

Aim: Cervical cancer is the fourth most common cancer and is preventable. Therefore, many screening programs have been developed. In our study, we aimed to determine the prevalence of abnormal endocervical pathology and Human Papilloma Virus (HPV) in abnormal cervical cytology, and the importance of endocervical sampling.

Material and Methods: Our study was carried out at Aydın Adnan Menderes University Hospital between January 2013 and April 2016. Our study was carried out on patients whose HPV DNA was examined and sampled by endocervical curettage. There were 215 patients with cervical cytology abnormalities and 175 controls. Cervical cytology was interpreted according to the Bethesda 2001 classification system. Statistical analysis was done with SPSS 22.0 for Windows program.

Results: Our study was conducted on 390 patients. Abnormal Pap smear was found in 215 (55%) patients, and normal Pap smear was found in 175 (45%) patients. The mean age of the cases was 45.5±9 years. The prevalence of HPV positivity in cases with abnormal Pap smear was 68.8%, and the prevalence of endocervical sample pathology was 40%. The prevalence of HPV positivity in the control group was 53.7%. The prevalence of patients with abnormal endocervical sampling results was 2.8%. A statistically significant correlation was found between abnormal smear cytology and HPV DNA positivity (p=0.002). A statistically significant correlation was found between cervical cytology abnormality and abnormal endocervical sampling pathology results (p<0.001). As the degree of cervical cytology abnormality increased, it was observed that the frequency of endocervical sample abnormalities and HPV DNA positivity increased (p=0.002).

Conclusion: HPV positivity was found to be associated with cervical cytology abnormality. A significant correlation was found between abnormal cervical cytology and abnormal endocervical pathology. As the degree of cervical cytology abnormality increased, it was determined that the frequency of endocervical sample abnormalities and HPV DNA positivity increased.

Keywords: Abnormal smear, cervical cancer, endocervical sampling, HPV

GİRİŞ

Serviks kanserinin görülme oranı yaklaşık %3 civarındadır. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır. Serviks kanseri ağırlıklı olarak gelişmekte olan ülkelerin hastalığıdır (1-3). Tüm dünya genelinde ise kadınlarda görülen en sık dördüncü kanserdir (4). Dünya genelinde yılda 529.828 yeni tanı almış olan serviks kanseri vakası olduğu düşünülmektedir (5). Servikal neoplaziler sıklıkla 30 yaş ve üstü kadınların hastalığı olarak bilinir. Dünya genelinde mortalite insidansı ise %52'dir. Serviks kanseri yılda ortalama olarak 275.000 kişinin ölümüne yol açmaktadır (4). T.C. Sağlık Bakanlığı datalarına bakacak olursak 2013 senesinde servikal kanserinin ülkemizde görülme insidansı 100.000'de 4'tür. Türkiye'de kadınlarda görülen en sık 9. kanserdir (6). Serviks kanserinin erken teşhisi ise günümüzde tarama testleri ile mümkündür. Serviks anatomik olarak ulaşılması gayet kolay olan bir organdır. Bu sebeple serviksin muayenesi gayet kolaydır. Basit bir jinekolojik muayene esnasında alınacak Pap smear ile lezyonların preinvaziv dönemde saptanması ise taramadaki en önemli avantajdır. Bu sebeple erken teşhise uygun ve teoride ise neredeyse %100'e yakın önlenilebilir bir hastalıktır. İnvaziv kanserin insidans ve mortalitesinde önemli derecede azalma sağlayan servikal kanserin tarama yöntemleri, risk altında olan hastalarda ağırlıklı olmak üzere toplum genelinde düzenli aralıklarla yapılmalıdır. Tarama testlerinde anormallik saptanan hastalar ise daha ileri bir inceleme için endikasyonlar çerçevesinde gerekli tedaviler için özelleşmiş merkezlere referans edilmelidir. Tarama testlerindeki esas amaç ise servikal intraepitelial neoplazi (CIN) olarak adlandırılan prekanseröz servikal lezyonları tespit ve tedavi etmektir. Aynı zamanda büyük bir cerrahi operasyon gerekmeden basit tedavi yöntemleriyle invaziv servikal kanser sonucu oluşabilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Serviks kanseri taramasındaki son değişiklikler servikal karsinogenezis hakkında gelişen son literatür bilgilerini yansıtmaktadır (1,2,5).

Bu çalışmamızda servikal smear tarama sonucunda anormallik saptanan hastalarda anormal endoservikal küretaj (ECC) ve onkogenik human papilloma virüs (HPV) tiplerinin prevalansını araştırmayı amaçlamaktayız.

MATERYAL VE METOTLAR

Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma Ocak 2013 ile Nisan 2016 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi hastanesinde yapılmıştır.

Araştırma Evren ve Örneklemi

Çalışmamız vaka kontrol çalışması olup iki grup olarak tasarlanmıştır. 20 yaş ve üzerinde, histerektomi operasyonu geçirmemiş, gebelik dışlanmış, DES maruziyeti öyküsü olmayan, anormal Pap smear sonucu olan, HPV pozitifliği saptanan ve endoservikal örnekleme=küretaj (ECC) işlemi yapılmış hastalar çalışma grubu olarak alınmıştır. 20 yaş ve

üzerinde, histerektomi operasyonu geçirmemiş, gebelik dışlanmış, DES maruziyeti öyküsü olmayan, normal Pap smear sonucu olan hastalar ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma grubunda 215 ve kontrol grubunda 175 hastamız vardır. Her iki grupta aynı risk faktörleri açısından tek tek değerlendirilmiştir. Tüm hastalar HPV pozitifliği durumu, HPV pozitif olanlarda ise yüksek riskli HPV pozitifliği ve anormal endoservikal örnekleme sonucu prevalansı güncel literatürlerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Hastaların tüm smear sonuçları (Konvansiyonel ve likid bazlı=thin prep) Bethesda 2001 sistemine göre değerlendirilmiştir. Bazı değişiklikler yapılarak 2001'de yeniden düzenlenen Bethesda yöntemine göre raporda örnek tipi, örnek yeterliliği, genel sınıflandırma, yapıldıysa ek testler (HPV DNA), yorum/sonuçlar ve öneriler bulunmaktadır. Ayrıca benign değişikliklerden (spesifik enfeksiyonlar, endometriyal hücre varlığı) söz edilmesi önerilmektedir. Yine 2001 Bethesda sınıflamasında servikal lezyonlar ASC: Atipik skuamöz hücreler, ASC-US: Atypical squamous cells undetermined significance=Atipik skuamöz hücreler önemi belirlenememiş, ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion=Atipik skuamöz hücreler yüksek dereceli intraepitelial lezyon ekarte edilememektedir, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, AGC: Atipik Glandüler Hücreler, AGC-NOS: Atypical Glandular Cells, Not Otherwise Specified= Başka şekilde belirtilmeyen endoservikal veya endometriyal kaynaklı atipik glandüler hücre, AGC-"Favor neoplasia": Neoplaziye benzeyen endoservikal veya endometriyal kaynaklı atipik glandüler hücre, AIN: Adenocarcinoma in situ=Adenokarsinom insitu, Adenokarsinom ve endometriyal hücreler, 40 yaş ve üzeri kadınlarda yapılmış ise ek testler olarak sınıflandırılmaktadır. ECC alım şekline göre küretaj ve brush tekniği ayırt edilmeksizin çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm endoservikal örneklemeler hastanemiz bünyesinde mevcut patoloji kliniğince değerlendirilmiştir. HPV DNA taramasında Polymerase Chain Reaction (PCR) yöntemi kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken değişkenlerin analizinde for Windows SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu hassaslığı daha yüksek ve daha güçlü olan Shapiro Wilk Testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için Spearman's Rho testi kullanıldı. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki nedenselliği matamatiksel model şeklinde ortaya koyabilmek için Linear Regression analizi Forward Stepwise metodu ile verilere dönüşüm uygulanarak test edilmiştir. Nicel değişkenler tablolarda ortalama±std. (standart sapma) ve medyan range (maximum-minimum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.02.2016 Tarih ve 53043469/050.04-87 sayılı onayı alınmıştır. Bu çalışmalarda Helsinki bildirgesi ilkeleri'ne uyulmuştur. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma 505 hasta üzerinde kurgulanmıştır. Fakat verileri eksik olan hastalar çalışmadan çıkartıldığında değerlendirilen olgu sayısı ise 390'dır. Çalışma 390 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda anormal Pap smear sonucuna sahip hasta sayısı 215 (%55)'tir. Normal Pap smear sonucuna sahip hasta sayısı ise 175 (%45) olarak saptanmıştır. Olguların yaşları 24 ile 69 arasında değişmektedir. Olguların yaş ortalaması ise 45.5(±9)'dur. Olguların parite sayıları ise 0 ile 8 arasında değişmektedir. Olguların ortalama paritesi ise 2.2'dir. Olguların ilk cinsel ilişki yaşı 11-41 yaş arasındadır. Olguların ortalama cinsel ilişki yaşı ise 20'dir. HPV DNA hastalarımızın %62'sinde pozitif olarak saptanmıştır. HPV alt tipleri incelendiğinde hastalarımızın %27.6'sında HPV 16 pozitif, %4.8'inde HPV 18 pozitif, %1.8'inde HPV 16-18 pozitif ve %27.6'sında diğer HPV tipleri pozitif olarak saptanmıştır. Anormal endoservikal örneklem sonucunu olan olgularımız populasyonun %23.3 oranında saptanmıştır. ASCUS tanısı olan 116 (%29.79) hasta saptanmıştır. ASCUS tanılı hastalar ise anormal servikal sitolojili sonucu olan hastalar arasında %53.9 oranında bir prevalansa sahiptir. LSIL tanısı olan 81 (%20.7) hasta saptanmıştır. LSIL tanılı hastalar anormal servikal sitolojili hastalar arasında %37.6 prevalansa sahiptir. ASC-H tanısı olan 3 (%0.76) hasta saptanmıştır. ASC-H tanısı olan hastalar anormal servikal sitoloji tanılı hastalar içinde %1.39 prevalansa sahiptir. HSIL tanısı olan 10 (%2.5) hasta saptanmıştır. HGSIL tanısı olan hastalar anormal servikal sitoloji tanılı hastalar içinde %4.6 prevalansa sahiptir. AGC tanısı olan 5 (%1.2) hasta saptanmıştır. AGC tanılı hastalar anormal servikal sitoloji tanılı hastalar arasında %2.3'lük bir orana sahiptir. Kontrol grubu hastaların yaşları 24-69 arasında değişmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 45'dir. Kontrol grubunu normal smear sonucuna sahip 175 hasta oluşturmuştur. Kontrol grubu hastalarda ise HPV pozitifliği prevalansı %53.7 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda HPV pozitif hastaların %44'ünü HPV 16, %9.3'ünü HPV 18, %3.2'sini HPV 16-18 ve %43'ünü ise diğer HPV tipleri oluşturmaktadır. Anormal endoservikal örneklem patoloji prevalansı %2.8 olarak saptanmıştır. Hastaların genel özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Genel özellikler	N (%)
Smear Sonuçları	
Anormal	215 (55)
Normal	175 (45)
HPV Prevalansı	
HPV Pozitif	242 (62)
HPV Negatif	148 (38)
HPV Tip Prevalansı	
HPV 16	108 (27.6)
HPV 18	19 (4.8)
HPV 16+HPV 18 +	7 (1.8)
HPV Diğer	108 (27.6)
ECC Sonuçları	
Normal	299 (76.7)
Anormal	91 (23.3)
Yaş Ortalaması	45±9.07
Parite	
0	34 (8.7)
1-2	221 (56.7)
3 ve üzeri	135 (34.6)
Cinsel İlişki Yaşları	
17 Yaş ve altı	98 (27.4)
17 Yaş üzeri	259 (72.5)

*HPV: Human Papilloma Virüs, ECC: Endoservikal Küretaj

Servikal smear sonucu anormalliğinde en sık risk faktörü olan HPV DNA pozitifliğini değerlendirirken hastalar HPV DNA pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup ki-kare yöntemi ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.002) (%95 güven aralığında, Ki-kare testi). HPV DNA ile servikal smear sonucu anormalliği arasındaki ilişki tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Servikal sitoloji anormalliği ile HPV DNA arası ilişki

HPV	Grup N(%)		Toplam N(%)	p
	Smear Normal	Smear Anormal		
Pozitif	94 (53.7)	148 (68.8)	242 (62)	0.002*
Negatif	81 (46.3)	67 (31.2)	148 (38)	
Toplam	175 (100)	215 (100)	390 (100)	

*HPV: Human Papilloma Virüs, †Ki-Kare testi,%95 güven aralığında P<0.05 anlamlı

Tüm gruplarda servikal sitoloji anormalliğinin tipine göre HPV DNA varlığı ile ilişkisi ki-kare ile analiz yapıldığında smear patolojik tanı tipleri ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.001) (%95 güven aralığında, Ki-kare testi). Tablo 3'de servikal sitoloji tanı tipleri ile HPV pozitifliği arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 3. Servikal sitoloji anormalliği tipleri ile HPV DNA ilişkisi

Smear Tanı Tipi	HPV DNA		Toplam N (%)	p
	Pozitif N (%)	Negatif N (%)		
Normal Smear	94 (38.9)	81 (54.7)	175 (44.8)	0.001†
ASCUS	69 (28.5)	47 (31.8)	116 (29.7)	
LSIL	63 (26)	18 (12.2)	81 (20.8)	
ASC-H	3 (1.2)	0 (0)	3 (0.8)	
HGSIL	8 (3.3)	2 (1.3)	10 (2.6)	
AGC	5 (2.1)	0 (0)	5 (1.3)	
Toplam	242 (100)	148 (100)	390 (100)	

*HPV: Human Papilloma Virüs, ASCUS: Atipik skuamöz hücreler önemi belirlenememiş, ASC-H: Atipik skuamöz hücreler yüksek dereceli intraepitelial lezyon ekarte edilememektedir, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, AGC: Atipik glandüler hücreler †Ki-Kare testi %95 güven aralığında P<0.05 anlamlı

Servikal sitoloji anormallikleri olan hastalarda bakılan ECC patoloji anormallikleri arasındaki ilişki ki-kare yöntemiyle karşılaştırıldığı zaman iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p < 0.001$) (%95 güven aralığında, Ki-kare testi). Tablo 4'de servikal sitoloji anormallığı ile ECC arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4. Servikal sitoloji anormallığı ile ECC patolojik tanı arasında ilişki

ECC Sonucu	Grup N(%)		Toplam N(%)	p
	Smear Sonucu	Smear Sonucu		
	Normal	Anormal		
Normal	170 (97.1)	129 (60)	299 (76.7)	0.001*
Anormal	5 (2.9)	86 (40)	91 (23.3)	
Toplam	175 (100)	215 (100)	390 (100)	

*ECC: Endoservikal Küretaj, †Ki-Kare testi, %95 güven aralığında $P < 0.05$ anlamlı

ECC patolojik tanısı olan hastalarda HPV DNA ile ECC patolojik tanı arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.001$) (%95 güven aralığında, Ki-kare testi). Tablo 5'de ECC Patolojik tanısı ile HPV DNA arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 5. ECC patolojik tanı ile HPV DNA arasındaki ilişki

ECC Sonucu	Grup N(%)		Toplam N(%)	p
	HPV Pozitif	HPV Negatif		
Normal	131 (88.5)	168 (69.4)	299 (76.7)	0.001*
Anormal	17 (11.5)	74 (30.6)	91 (23.3)	
Toplam	148 (100)	242 (100)	390 (100)	

*ECC: Endoservikal Küretaj, †Ki-Kare testi, %95 güven aralığında $P < 0.05$ anlamlı

TARTIŞMA

Servikal kanser sık görülen ve kadınlarda önemli bir kanser türüdür. Erken tanı ise servikal kanserde mümkündür. Bu sebeple çalışmamızda servikal sitoloji sonuçları, HPV DNA pozitifliği ve ECC patolojik tanı anormalliklerinin prevalansına bakılmıştır. Servikal kanserin toplum taramasında klinisyenlere yol gösterecek belirteçlere çalışmamızda ağırlık verilmiştir. Yapılmış farklı çalışmalara baktığımız zaman HPV DNA pozitifliği ile servikal kanser gelişmesi arasındaki ilişki %96-99 oranında ispat edilmiştir (5,7). Servikal lezyonun ortaya çıkması için HPV'nin olması gerektiği fakat bunun tek başına yeterli ve anlamlı olmadığı bilinmektedir (8). Servikste persiste devam etmeyen HPV enfeksiyonları servikal preinvasiv ve invaziv lezyonlara yol açmamaktadır. Lezyon gelişimi için HPV'nin servikste persiste kalması gerektiği aşıkardır (9). ABD Hastalıkları Kontrol Etme ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre cinsel olarak aktif olan kişilerin neredeyse en az yarısının hayatları boyunca en az bir kez HPV enfeksiyonunu geçirdiği belirtilmiştir. Yine CDC kadınların neredeyse en az %80 civarının 50 yaşına varıncaya kadar HPV enfeksiyonunu

taşıdığını ve cinsel partnerine bulaştırdığını tahmin etmektedir. ABD'de yapılan epidemiyolojik araştırmalarda ise kişilerin %10'unda aktif HPV enfeksiyonunun varlığı, %4'ünde ise servikal sitoloji anormalliklere neden olan bir enfeksiyonun varlığı ve %1'inde ise anogenital siğillere yol açan HPV enfeksiyonunun olduğu tahmin edilmektedir (10). Çalışmalarda ise smear sonucunda ASCUS prevalansı %4.3, LSIL prevalansı % 2.4, ASC-H prevalansı %0.27-0.6, HSIL prevalansı %0.7 ve AGUS prevalansı %0.4 olarak bildirilmiştir (11,12). LSIL saptanan hastalarda %76 oranlarına varan bir HPV DNA pozitifliği saptanmıştır. HPV alt tiplerinden ise en sık HPV 16'nın pozitifliği bildirilmiştir (11,12). Polat ve arkadaşlarının yaşları 19-65 arasında değişen 500 hasta üzerinde yaptıkları HPV DNA pozitifliği ile anormal servikal sitoloji prevalansına yönelik yaptıkları bir çalışmada ise %10 menapoz saptanan popülasyon da servikal sitoloji anormallığı prevalansı %23 saptanmıştır. Aynı toplumda HPV DNA pozitifliği prevalansı %23 olarak bulunmuştur. Servikal sitoloji anormallığı olan hastalarda ise HPV DNA saptanma oranı %36 olarak tespit edilmiştir. %9.6 ASCUS prevalansı, %10.6 LSIL prevalansı ve %2.4 HSIL prevalansı saptanmıştır. Servikal sitoloji anormallikleri olan hastalar arasında %43 ASCUS, %46 LSIL ve %11 HSIL sıklığı saptanmıştır. ASCUS'da %21 HPV DNA pozitifliği, LSIL'da %51 HPV DNA pozitifliği, HSIL'da %60 HPV DNA pozitifliği olduğu görülmüştür. Servikal sitolojisi normal olan hastalarda ise %20 oranında HPV DNA pozitifliği rapor edilmiştir. Her iki hasta grubunda (normal servikal sitoloji ve anormal servikal sitolojisi olanlar) en sık HPV 16 pozitifliği görülmüştür (13). Sabit ve arkadaşları 2009 ile 2010 yıllarında 28 ile 50 yaş arasında üreme çağındaki 615 kadın hastanın HPV DNA sonuçlarını ve servikal smear sitoloji sonuçlarını karşılaştırmışlardır. HPV DNA pozitifliği prevalansını %4 olarak bulmuşlardır. Anormal Pap smear sitoloji prevalansını ise %6.6 olarak bulmuşlardır. Çalışma sonucunda sitolojik anormalliklerin prevalansı sıra ile %5.6 ASCUS, %0.6 LSIL, %0.6 HSIL ve %0.6 AGC olarak bulunmuştur (14). İnal ve arkadaşlarının 2002 ile 2005 yıllarında 26 ile 43 yaş arası üreme çağındaki 1953 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada HPV prevalansı ve servikal intraepitelyal neoplazi birlikteliği değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda ise HPV pozitifliği prevalansı %2.4 olarak bulmuşlardır (15). Abike ve arkadaşları 2008 ile 2011 yıllarında 2161 hastayı içeren bir çalışma yapmışlardır. HPV prevalansını, HPV subtiplerini ve HPV ile servikal displazi ilişkisini değerlendirmişlerdir. Servikal Pap smear sonuçlarının %86.8'i normal sitoloji olarak bildirilmiştir. Çalışmada anormal servikal sitoloji prevalansı %13.2 olarak bildirilmiştir. %8.7 ASCUS, %3 LSIL ve %1.5 HSIL prevalansları bildirilmiştir. HPV DNA pozitifliği prevalansı %12.6 olarak bildirilmiştir. ASCUS tanısı olanlarda HPV pozitifliği %60 iken LSIL tanısı olanlarda %79, HSIL tanısı olanlarda ise %92 oranında bildirilmiştir. Normal Pap smear sitolojili hastalarda ise HPV DNA pozitifliği %8.1 olarak bildirilmiştir. %5 oran ile en sık HPV 6 subtipi pozitifliği görülmüştür. HPV 18 pozitifliği insidansı %2.9, HPV 16 pozitifliği insidansı %2.4 olarak saptanmıştır. HPV DNA pozitifliğinin yaşla insidansı karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir istatistiksel ilişki

bulunmamıştır (16). ALTS çalışmasında ise LSIL tanılı grupta yüksek riskli HPV DNA saptanma oranı %83 olarak rapor edilmiştir (5). Sotrios ve arkadaşlarının yapmış olduğu sitolojik ve histolojik tanı ile birlikte HPV DNA pozitifliğinin PCR ve aynı zamanda Hybride Capture 2 test ile karşılaştırması ile ilgili çalışmasında 1270 olgu değerlendirilmiştir. Değerlendirilen olguların %19'unda servikal sitoloji anormalliği saptanmıştır. ASCUS, LSIL ve HSIL prevalansları sırasıyla %8, %9.4 ve %0.8 olarak bulunmuştur. HPV DNA prevalansı PCR ile bakıldığı zaman %31, HC2 testi bakıldığı zaman ise %20.4 olarak bulunmuştur. Normal servikal sitolojiye sahip hastalarda HPV prevalansı ise HC2 testi ile bakıldığı zaman %10, PCR ile bakıldığı zaman %17 olarak bulunmuştur. Her iki yöntemde de en sık HPV 16 saptanmıştır (17). Uluslararası Kanser Araştırma ajansının (IARC) 2002 yılında 1561 servikal kanser tanısı olan ve 292 in situ servikal neoplazi tanısı olan hasta üzerinde bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya 1916 kontrol grubu alınmıştır. Multisentrik bir vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Servikal kanserli kadınların %94'ünde HPV DNA pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca in situ servikal kanserli hastaların ise %72'sinde HPV DNA pozitifliği görülmüştür. Servikal sitoloji sonucunda malignite olamayan kontrol grubunda ise HPV DNA pozitifliğinin prevalansı %13 olarak bulunmuştur (18). Rivera M ve arkadaşlarının normal servikal Pap smear sitolojili kadınlarda HPV DNA pozitifliği prevalansını değerlendirdiği çalışmasında HPV DNA pozitifliği prevalansı %23.5 olarak bulunmuştur. Otuz yaş altı kadınlarda HPV prevalansı %38 saptanırken 60 yaş civarlarına geldikçe bu oran %11'lere düşmüştür. Fakat yaş ile HPV DNA arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p=0.379$) (19). Angela ve arkadaşlarının Portekiz'de CLEOPATRE isimli çalışmalarında ise 2326 hasta irdelenmiştir. Çalışmada HPV DNA prevalansı %19.4 olarak bulunmuştur. HPV pozitifliğinin pik yaptığı yaş grubu ise 18 ile 24 yaş grubu olarak bulunmuştur. HPV pozitifliği ile servikal sitoloji anormalliği arasında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$) (20). Çalışmamızda normal servikal sitolojiye sahip hastalarda HPV pozitifliği prevalansı %53.7 olarak bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliği olan hastalarda ise %68.8 olarak bulunmuştur. Her iki grup HPV DNA açısından karşılaştırıldığı zaman HPV pozitifliği ile servikal sitoloji anormalliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.002$). Çalışmamızda %29.7 ASCUS, %20.7 LSIL, %0.76 ASC-H, %2.5 HGSIL ve %1.2 AGC prevalansı saptanmıştır. Anormal servikal sitoloji tanısı olan hasta grubunda %53.9 ASCUS, %37.6 LSIL, %1.39 ASC-H, %4.6 HGSIL ve %2.3 AGC prevalansı saptanmıştır. HPV DNA pozitifliği prevalansı %62.1 olarak saptanmıştır. HPV alt tip oranları HPV 16 %27.6, HPV 18 %4.8, HPV 16-18 prevalansı %1.8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak servikal sitoloji anormalliği ile HPV DNA pozitifliği ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$). ECC ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma olmamasına rağmen ACOG, ACP ve ASCCP gibi dernekler servikal kanser taramalarında kullanımını önermektedirler. ECC örnekleme sitolojik ve HPV DNA taramalarında ortaya çıkabilecek yanlış negatif sonuçlarda azalmaya faydası olacağına ilişkin veriler

mevcuttur (21). Buna karşın yapılmış bazı çalışmalarda ECC yapılmasının gereksiz olduğu savunulmuştur (22). ABD'de Baylor Üniversitesinde yapılmış bir çalışmada servikal intraepitelyal neoplazilerin yönetiminde anormal servikal sitoloji ve endoservikal örnekleme değerlendirilmiştir. Çalışmada 2100 hastanın kolposkopi sonuçları, servikal biyopsi ve ECC sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Olguların %87'sinde ECC sonucu normal olarak bulunmuştur. Kolposkopisi yetersiz olarak raporlanan kadınların %33'ünde, yeterli olarak raporlanan hastaların ise %10'unda ECC anormalliğine rastlanmıştır. Servikal biyopsi sonucu negatif gelen hastaların %21'inde ECC anormalliği saptanmıştır. Hastaların yaşına bağlı artmış anormal ECC sonuçlarında bariz bir artış görülmüştür. Ektoservikal hastalık için ECC'nin %86 gibi yüksek pozitif prediktif değeri olduğu görülmüştür. Aynı zamanda ECC'nin endoservikal hastalık için %90 gibi yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. ECC kullanımının, rutin kolposkopi ve biyopsi ile gözden kaçan hastalıkların saptanmasında yardımcı olacağına değinilmiştir. Yine ECC'nin endoservikal hastalıktan çok ektoservikal hastalığı saptamada daha yararlı olduğu çalışma sonucunda belirtilmiştir (23). Türkiye'de Deha ve arkadaşları 2013'de ECC ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Minimal servikal sitoloji anormalliklerinde kolposkopik muayenenin normal ve yeterli olarak raporlandığı olgularda ECC'nin yeri ve önemini değerlendirmişlerdir. Kolposkopiyle değerlendirilen 951 kadın retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 510 kişide ASCUS ve LSIL saptanmıştır. ECC sonucunda ASCUS tanılı hastalarda %3.2, LSIL tanılı hastalarda ise %3.7 oranında endoservikal patoloji sonucunda anormallik saptanmıştır (24). Çalışmamızda ise servikal sitolojisi anormalliği olan hastalarda ECC patoloji anormalliği prevalansı %40 olarak bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliği ile anormal ECC sonuçları arasındaki anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). ASCUS tanısı olan hastalarda %41.3, LSIL tanısı olan hastalarda %34.5, ASC-H tanısı olan hastalarda %66, HSIL tanısı olan hastalarda %60, AGC tanısı olan hastalarda ise %40 oranında ECC anormallikleri saptanmıştır. Kontrol grubunda anormal ECC patoloji prevalansı %2.8 olarak saptanmıştır. HPV DNA pozitifliği ile anormal ECC patoloji sonuçları karşılaştırıldığında HPV pozitifliği ile ECC sonuç anormalliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Çalışmamızın sonuçları güncel literatür ile uyumludur.

SONUÇ

HPV DNA pozitifliği ile servikal sitoloji anormalliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliği ile anormal ECC sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Servikal sitoloji anormalliğinin derecesi arttıkça ECC patolojik tanı ve HPV pozitifliğinde artma olduğu bulunmuştur.

Yazar Katkıları: alıştırma Konsepti/Tasarımı: BB,İK,EZ, Veri Toplama: BB,İK,EZ, Yazı Taslağı: BB,İK,EZ, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: BB,İK,EZ, Son Onay ve Sorumluluk: BB,İK,EZ.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sawaya GF, Smith-McCune K. Cervical Cancer Screening. *Obstet Gynecol.* 2016;127(3):459-67. doi: 10.1097/AOG.0000000000001136. PMID: 26855089; PMCID: PMC6585413.
2. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;9(4):217-22. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001. PMID: 31854162; PMCID: PMC7310786.
3. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003. PMID: 12525422; PMCID: PMC145302.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Colin Mathers C, Rebeloet M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842.
5. Mayeaux Jr EJ, Cox JT, Modern Kolposkopi Konu El Kitabı Güneş Tıp 2014.
6. Sağlık Bakanlığı, yıl bazında kanser istatistikleri, kadınlarda en çok görülen 10 kanser türü, 2014 (<http://www.saglik.gov.tr>, <http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/9cbd459370024ac6a19d7bc0f23aae8.pdf>)
7. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human Papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology.* 2005;32:16-24.
8. Chattopadhyay K. A comprehensive review on host genetic susceptibility to human Papillomavirus infection and progression to cervical cancer. *Indian Journal Genetic.* 2011;17(3):132-44.
9. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;168(2):123-37.
10. Kevin A. Ault Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2006;2006: 40470. doi: 10.1155/IDOG/2006/40470.
11. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285(11):1500-5. doi: 10.1001/jama.285.11.1500.
12. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M, ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol.* 2001;116(3):386-94. doi: 10.1309/JM3V-U4HP-W8HJ-68XV.
13. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ali Ayhan A. Human Papillomavirus (HPV) prevalence and types among

Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis.* 2009;9:191.

14. Özalp SS, Us T, Arslan E, Oge T, Kaşifoğlu N. HPV DNA and Pap smear test results in cases with and without cervical pathology. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(1):8-14.
15. Inal MM, Köse S, Yıldırım Y, Özdemir Y, Töz E, Ertopçu K, et al. The relationship between human Papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1266-70.
16. Abike F, Bingöl B, Yılmaz A, Temizkan O, Tapısız OL, Dunder I, et al. HPV Infection and HPV Subtypes in Normal and Abnormal Cervical Cytology in Turkish Women. *IBIMA Publishing Journal of Virology & Microbiology Vol.* 2013;640873. doi: 10.5171/2013.640873
17. Tsiodras S, Georgoulakis J, Chranioti A, Voulgaris Z, Psyrris A, Tsvilika A, et al. Hybrid capture vs. PCR screening of cervical human Papilloma virus infections. Cytological and histological associations in 1270 women. *BMC Cancer.* 2010;10:53.
18. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JMM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human Papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1085-92.
19. Rivera MGL, Flores MOM, Villalba JD, Monroy VS. Prevalence of Human Papillomavirus in Women from Mexico City. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2012;2012:384758. doi: 10.1155/2012/384758. Epub 2012 Jul 2.
20. Pista A, Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O, CLEOPATRE Portugal Study Group. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Women in Portugal: The CLEOPATRE Portugal Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(6):1150-8.
21. Depuydt CE, Benoy IH, Bailleul EJ, Vandepitte J, Vereecken AJ, Bogers JJ. Improved endocervical sampling and HPV viral load detection by Cervex-BrushCombi. *Cytopathology.* 2006;17(6):374-81.
22. Lambert B, Bovoin Y, Lepage Y. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): clinical-cytological significance. *International Journal of Gynecological Cancer.* 1999;9(4):329-32.
23. Moniak CW, Kutzner S, Adam E, Kaufman RH. Endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. *J Reprod Med.* 2000;45(4):285-92. PMID: 10804483.
24. Keskin DD, Keskin S, Erdoğan E, Özdemir Ö, Yucel O. Endoservikal Küretaj: Minimal Servikal Sitolojik Anormalliklerde Kolposkopik Muayene Normal ve Yeterli Olduğunda. *Yeni Tıp Dergisi.* 2014;31:177-9.