

Araştırma Makalesi

KONYA ŞEHİR HASTANESİ PATOLOJİ LABORATUVARINDA İNCELENEN SERVİKAL SİTOLOJİ ÖRNEKLERİNDEKİ YÜKSEK RİSKLİ HPV'LERİN GENOTİP DAĞILIMI VE EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİLERİ İLE İLİŞKİSİ

İlknur KÜÇÜKOSMANOĞLU¹

Öz

Giriş: Serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir. Yüksek riskli insan papilloma virüsü (yrHPV) ile kalıcı enfeksiyon, serviks kanseri için ana etiyolojik faktördür. Servikal sitoloji ve HPV DNA genotiplendirmesi, servikal neoplaziler için tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Konya ilindeki, servikal sitoloji örneği alınmış ve eş zamanlı HPV DNA genotip analizi yapılmış olguların intraepitelyal lezyon ve malignite (ILM) oranını ve yüksek riskli HPV DNA genotip dağılımını saptamak amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında Konya Şehir hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde servikal sitoloji ve eş zamanlı HPV DNA genotip analizi yapılan 3885 olgudan yrHPV DNA sonucu pozitif olan 145 olgu dahil edildi. Olguların verilerine patoloji arşivinden ulaşıldı. Papanicolaou boyası (PAP) ile boyanmış sıvı bazlı sitoloji materyalleri, tekrar değerlendirilmeye alındı, Bethesda sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

Bulgular: 3885 olgunun %4,2'sinde yrHPV pozitifliği saptandı. Hastaların yaş ortalaması 41.9±9.7'dir. Hastalarda en çok görülen HPV tipi, diğer yrHPV DNA (genotip 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) olarak belirlenmiştir (60%). Yine HPV pozitif olguların çoğunda (52.4%) sitolojik tanı ILM açısından negatiftir. HPV pozitif olgularda sitolojik tanı arasında ise en sık gözlenen lezyon önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS)'dir (%49,3). HPV tiplerine göre sitolojik tanı dağılımları değerlendirildiğinde HPV tiplerine göre intraepitelyal lezyon gözlenen ve gözlenmeyen hastaların dağılımı, HPV tiplerine göre negatif sitopatolojik tanı dahil tüm tanıların dağılımı ve HPV tiplerine göre sadece pozitif sitopatolojik tanıların dağılımları istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tartışma ve Sonuç: Türkiye'de yapılan çalışmalarda yrHPV prevalansı %2-6'dır. Konya bölgesinde yaklaşık 5 yıl önce yapılan bir çalışmada yrHPV prevalansı %3,16 olarak

¹ Sorumlu Yazar: Uz.Dr., Konya Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü, Konya, Türkiye ilknurkukrer@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-5181-6152

Makale gönderim tarihi: 29.12.2022

Makale kabul tarihi: 15.03.2023

Künye Bilgisi: Küçükosmanoğlu İ. (2023). Konya Şehir Hastanesi patoloji laboratuvarında incelenen servikal sitoloji örneklerindeki yüksek riskli HPV'lerin genotip dağılımı ve epitelyal hücre anomalileri ile ilişkisi *Selçuk Sağlık Dergisi*, 4(Kongre Özel), 18 – 30.

bulunmuştur. Bizim sonuçlarımıza göre oranda hafif bir artış mevcuttur. Bizim çalışmamızda, literatürün aksine, en yaygın tip, HPV16 değil, diğer yrHPV DNA (genotip 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) tipleridir. HPV prevalansı ve genotipler ülkeler arasında ve hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. HPV enfeksiyonunun doğru prevalansını değerlendirmek için ülkemizin farklı bölgelerinde daha geniş epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: HPV DNA; intraepitelyal lezyon; servikal sitoloji

Genotype Distribution of High-risk HPVs in Cervical Cytology Samples Examined in The Pathology Laboratory of Konya City Hospital and Their Relationship with Epithelial Cell Anomalies

Abstract

Introduction: Cervical cancer is one of the most common cancers in women. Persistent infection with high-risk human papillomavirus (hrHPV) is the main etiologic factor for cervical cancer. Cervical cytology and HPV DNA genotyping are used as screening tests for cervical neoplasms. In this study, it was aimed to determine the intraepithelial lesion and malignancy (ILM) rate and high-risk HPV DNA genotype distribution of cases in Konya province, whose cervical cytology samples were taken and HPV DNA genotype analysis was performed simultaneously.

Material and method: The study included 145 cases with positive hrHPV DNA results out of 3885 cases who underwent cervical cytology and simultaneous HPV DNA genotype analysis in Konya City Hospital Department of Pathology between January 2021 and December 2021. The data of the cases were obtained from the pathology archive. Liquid-based cytology materials stained with Papanicolaou stain (PAP) were re-evaluated and classified according to the Bethesda classification.

Results: hrHPV positivity was detected in 4.2% of 3885 cases. The mean age of the patients was 41.9±9.7. The most common HPV type in patients was determined as other hrHPV DNA (genotype 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) (60%). Again, in most of the HPV-positive cases (52.4%), the cytological diagnosis is negative for ILM. Among the cytological diagnoses in HPV-positive cases, the most frequently observed lesion is atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) (49.3%). When cytological diagnosis distributions were evaluated according to HPV types, there was no statistically significant difference between patients with and without intraepithelial lesions according to HPV types. The distribution of ILM positive cytopathological diagnoses by HPV types was not statistically significant. The distribution of all diagnoses, including ILM-negative cytopathological diagnoses, according to HPV types did not show a statistically significant difference.

Conclusion: In studies conducted in Turkey, the prevalence of HPV is 2-6%. In a study conducted in the Konya region about 5 years ago, the prevalence of HPV was found to be 3.16%. According to our results, there is a slight increase in the rate. In our study, contrary to the literature, the most common type was not HPV 16, but other types of hrHPV DNA (genotype 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). HPV prevalence and genotypes are not the same in different countries, or even in different parts of a country.. Larger epidemiological studies are needed in different regions of our country to accurately assess the prevalence of HPV infection.

Keywords: HPV DNA; intraepithelial lesion; cervical cytology

1.GİRİŞ

Serviks kanseri (SK), kadınlarda en sık görülen kanserlerden ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir (Beyazit vd., 2018:62; Giray vd.,2021:267; Kussaibi vd., 2021:48;). Dünya çapında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, SK'li kadınların %85-93'ünde İnsan(human) papilloma virüsü (HPV) saptanmıştır. HPV, tüm dünyada, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur (Fındık vd., 2019:1391). Enfekte bireylerde, bağışıklık sistemi normalde virüsü 2-3 yıl içinde ortadan kaldırır, ancak bazı kişilerde kalıcı HPV enfeksiyonu SK'ne ve genital siğillere neden olur (Beyazit vd., 2018:62; Fındık vd., 2019:1391; Ghosh vd.,2018:99; Kussaibi vd., 2021:48). Bir HPV enfeksiyonunun invaziv karsinoma dönüşmesi 10-20 yıl sürer (Ghosh vd.,2018:99). Yüksek riskli (yr) HPV ile kalıcı enfeksiyon, SK'i için ana etiyojik faktördür (Siegler vd., 2017:635). Bugüne kadar, 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır ve bunların 15'i yrHPV'ler olarak sınıflandırılmıştır (Aydoğmuş vd., 2019:417; Giray vd.,2021:267). Yüksek riskli grupta yer alan HPV 16 ve 18, SK'ne neden olan en yaygın tiplerdir ve HPV pozitif SK vakalarının %70'inde bildirilmiştir (Giray vd.,2021;268 Siegler vd.,2017:635). Papanicolau (PAP) smear testi ile servikal sitolojik taramanın tanıtılması, SK'ne bağlı mortalitenin azalmasına büyük ölçüde katkıda bulunmuştur ve geliştirilen en uygun maliyetli kanser tarama testi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, servikal sitolojinin hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif sonuçları içeren önemli dezavantajları vardır. SK'i taraması tek başına PAP smear kullanılarak veya HPV kotest ile birlikte yapılabilir. HPV'nin SK'ne neden olduğu tespit edilmeden önce, SK tanısında sitoloji temelli tarama programları kullanılmaktaydı. Sitoloji temelli taramaların yanlış negatiflik düzeylerinin yüksek olması, değerlendirmenin uzmanlık gerektirmesi ve objektif kriterlere dayalı olmaması nedenleriyle, tek başına yeterli olmadığı anlaşıldıktan sonra, taramalardaki etkinliği artırmak için moleküler testler kullanılmaya başlanmıştır (Kadioğlu vd., 2018:367). Serviksin preinvaziv lezyonları ve SK'ni tespit etmede, HPV tabanlı tarama önemli ölçüde üstün bulunmuştur. PAP smear (sıvı bazlı veya konvansiyonel) 21 ile 65 yaş arasındaki tüm kadınlara 3 yılda bir önerilirken HPV kotest, yani HPV testinin sitolojiye eklenmesi 5 yıllık daha uzun bir tarama aralığı sağlayabilir (Kussaibi vd., 2021:49). Bir dizi gelişmiş ülke, 30 yaşın üzerindeki kadınlar için daha fazla etkinliği ve PAP temelli tarama programlarına kıyasla SK'ne karşı %60-70 daha fazla koruma sağlaması nedeniyle HPV taramasının rutin uygulanmasını şu anda incelemektedir (Siegler vd.,2017:636). Yenilenen Ulusal Servikal Tarama programına göre 30-65 yaş arası her kadına

5 yılda bir HPV testi ve HPV pozitif olgularda smear değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (Beyazıt vd., 2018:63).

Türkiye'deki bazı bölgesel çalışmalarda genel HPV prevalansının %2,1 ile %25 arasında olduğu bildirilmiştir (Seneldir ve Kır, 2019:100). Bu çalışmanın amacı, bölgesel HPV prevalansı ve yrHPV tiplerininin dağılımını değerlendirmektir. Toplanan veriler, Türkiye popülasyonundaki HPV tiplerini belirlemek, HPV taramasının faydalarını değerlendirmek için önemlidir

2. MATERYAL VE METOD

Araştırma için KTO Karatay Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Aratırmalar Etik Kurulu'ndan onayı alındı (Tarih:23.12.2022, Karar sayısı:2022/001)

Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında patoloji laboratuvarımıza başvuran kotest uygulanmış 3385 hastanın PAP smear testi raporları ve HPV-DNA sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler elektronik hasta kayıtları ve patoloji arşivlerinden elde edildi.

Hastanemiz kadın hastalıkları polikliniğine başvuran 21 yaş üstü ve/veya cinsel aktif yaşam öyküsü en az 3 yıl olan hastalara PAP smear testi önerilmiş olup, beraberinde kotest istenmiştir. Sıvı bazlı sitoloji cihazında (Novacyt®, France) hazırlanan yayma preparatlar, PAP boyası ile boyandı. Patoloji uzmanları tarafından ışık mikroskobu kullanılarak değerlendirildi ve Bethesda 2014 sınıflamasına göre şu kategorilerde sınıflandırıldı: İntraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif (İLMN), skuamöz hücre anomalileri ve glandüler hücre anomalileri. Skuamöz hücre anomalileri ise, önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASCUS), yüksek dereceli intraepitelyal lezyon dışlanamayan atipik skuamöz hücreler (ASCH), düşük dereceli intraepitelyal skuamöz lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli intraepitelyal skuamöz lezyon (HSIL), skuamöz hücreli karsinom (SHK) olarak sınıflandırıldı. Ayrıca hastalar, <25, 25-34, 35-44, 45-54, ≥55 olmak üzere yaş gruplarına ayrıldı.

HPV-DNA testi için kullanılan sıvı bazlı sitoloji numuneleri, üreticinin tavsiyelerine uyarak, referans besiyeri olarak STM'de (Digene/Qiagen, Courtaboeuf, Fransa) ve esasen alkol bazlı bir madde olan Novaprep® HQ+ Orange besiyerinde (Novacyt, VélizyVillacoublay, Fransa) seyreltildi. Örneklerin 250 mikrolitresi eppendorf tüplerine alındı, 450 µL Buffer ATL, 30 µL protein solüsyonu eklendi, 5 saniye vortekslenerek, örnekler 56°C'de 1 saat boyunca inkübe

edildi. Daha sonra 200 µL mutlak etanol eklendi ve karışım, yıkama tamponları I ve II kullanılarak döndürme kolonlarında iki kez yıkandı. Daha sonra örnekler 3 dakika santrifüj edildi ve 150 µL yıkama solüsyonu ile yıkandı ve 8000 rpm'de 1 dakika santrifüjlendi. Üreticinin talimatlarına göre Q1-Acube Cannet cihazında viral DNA izolasyonunun ardından, bir AuRA PCR platformu kullanılarak Q1A ekran PCR testi kullanılarak HPV viral DNA varlığı belirlendi. HPV pozitif örneklerde HPV tipleri, HPV Sign® Q24 Complete RealTime polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kiti ve pyrosequencing yöntemi kullanılarak belirlendi. Test, HPV genomunun E6 ve E7 bölgelerinde çoğalan 16 spesifik primer kullanır. HPV16 ve HPV18'i ayrı ayrı, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68'i ise birarada, diğer yrHPV'ler olarak tespit edebilir.

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile kontrol edildi.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise Fisher's Exact Test kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

İstatistiksel analizler Jamovi (Version 2.2.5.0) ve JASP (Version 0.16.1) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

3. BULGULAR

Tüm hastaların %4,2'sinde yrHPV DNA pozitif bulunmuştur. Hastaların yaş ortalaması 41.9±9.7 dir. Yaş dağılımı özellikle 35-44 (34.5%) ve 45-54 (31%) gruplarında yoğunlaşmış olarak gözlenmiştir. Hastalarda en çok görülen HPV tipi diğer yrHPV tipleridir (60%). Yine HPV pozitif olguların çoğunda (52.4%) sitolojik tanı İLMN'dir. Anormal sitolojik bulguları olan olgularda sitolojik tanıları arasında ise en sık gözlenen ASCUS'dir (%49,3). Bunu LSIL takip etmektedir (40.6%). Bizim hastalarımız içerisinde skuamöz hücreli karsinom ve glandüler hücre anomalisi tanısı alan olmamıştır (tablo I).

Tablo I. Yaş, HPV genotipi ve sitolojik tanıların dağılımı

		(n=145)
Yaş Ortalama ± standart sapma		41.9 ± 9.7
Yaş grubu ⁿ (%)		
<25 yıl		5 (3.4)
25-34 yıl		31 (21.4)
35-44 yıl		50 (34.5)
45-54 yıl		45 (31.0)
≥ 55 yıl		14 (9.7)
HPV tipi ⁿ (%),		
HPV diğer		87 (60.0)
HPV16		43 (29.7)
HPV18		15 (10.3)
Intraepitelyal lezyon ve malignite ⁿ (%)		
Negatif		76 (52.4)
Pozitif ▼		69 (47.6)
Tanı ⁿ (%)		
ASCUS		34 (49.3)
ASCH		3 (4.3)
LSIL		28 (40.6)
HSIL		4 (5.8)

Yaş grupları ile HPV tiplerinin dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.681) (tablo II).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre HPV tiplerinin dağılımı

	Yaş grubu					p*
	<25 (n=5)	yıl 25-34 (n=31)	yıl 35-44 (n=50)	yıl 45-54 (n=45)	yıl ≥ 55 (n=14)	
HPV tipi						
HPV diğer	3 (60.0)	16 (51.6)	30 (60.0)	30 (66.7)	8 (57.1)	0,681
HPV16	2 (40.0)	13 (41.9)	14 (28.0)	11 (24.4)	3 (21.4)	
HPV18	0 (0.0)	2 (6.5)	6 (12.0)	4 (8.9)	3 (21.4)	

Tanımlayıcı istatistikler sayı(%) olarak verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

HPV tiplerine göre sitolojik tanı dağılımları değerlendirildiğinde HPV tiplerine göre intraepitelyal lezyon gözlenen ve gözlenmeyen hastaların dağılımı, HPV tiplerine göre negatif sitopatolojik tanıları dahil tüm tanıların dağılımı ve HPV tiplerine göre sadece pozitif

sitopatolojik tanıların dağılımları istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir (sırasıyla, p=0.100, p=0.052 ve p=0.086) (tablo III).

Tablo 3. HPV tiplerine göre sitolojik tanı dağılımları

	HPV tipi			p*
	HPVdiğer (n=87)	HPV16 (n=43)	HPV18 (n=15)	
Tanı				
ASCUS	23 (26.4)	8 (18.6)	3 (20.0)	0,052
ASCH	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	
LSIL	14 (16.1)	12 (27.9)	2 (13.3)	
HSIL	1 (1.1)	3 (7.0)	0 (0.0)	
İLMN	49 (56.3)	17 (39.5)	10 (66.7)	
Intraepitelyal lezyon				
Negatif	49 (56.3)	17 (39.5)	10 (66.7)	0,100
Pozitif ▼	38 (43.7)	26 (60.5)	5 (33.3)	
Tanı				
ASCUS	23 (60.5)	8 (30.8)	3 (60.0)	0,086
ASCH	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	
LSIL	14 (36.8)	12 (46.2)	2 (40.0)	
HSIL	1 (2.6)	3 (11.5)	0 (0.0)	

Tanımlayıcı istatistikler sayı(yüzde) olarak verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

Yaş gruplarına göre intraepitelyal lezyon varlığı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.616) (tablo IV).

Tablo IV. Yaş gruplarına göre intraepitelyal lezyon varlığının karşılaştırılması

Yaş grubu	İntraepitelyal lezyon		p*
	Negatif (n=76)	Pozitif (n=69)	
<25 yıl	3 (3.9)	2 (2.9)	0,616
25-34 yıl	14 (18.4)	17 (24.6)	
35-44 yıl	30 (39.5)	20 (29.0)	
45-54 yıl	21 (27.6)	24 (34.8)	
≥ 55 yıl	8 (10.5)	6 (8.7)	

Tanımlayıcı istatistikler sayı(yüzde) olarak verildi.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

SK'i neredeyse tamamen önlenebilir bir neoplazidir. SK hastalarında küresel HPV prevalansı %92.4'tür (Fındık vd., 2019). HPV, net bir şekilde, SK'i için ana risk faktörüdür. Primer SK taramasında HPV testiyle ilgili bazı araştırmalar, HPV testinin sitolojiden önemli ölçüde daha duyarlı olduğunu bulmuştur (Seneldir ve Kır, 2019). PAP smear testinin yanlış negatiflik oranı

yaklaşık %15 ila %65'tir (Giray vd., 2021; Siegler vd., 2017). Özellikle genç kadınlar arasında yrHPV enfeksiyonları, yaygın olmasına rağmen, çoğu geçicidir ve kendiliğinden ortadan kalkar. Ek olarak, enfeksiyonun yavaş ilerleyici doğası, invaziv bir lezyonun gelişme süresini uzatarak kanser öncesi aşamada tanınma şansını artırır (Seneldir ve Kır, 2019). Büyük ölçekli randomize çalışmaların verileri, HPV tabanlı taramanın 30 yaşından itibaren başlatılmasını desteklemektedir (Siegler vd., 2017).

Yüksek riskli ve düşük riskli gruplara ayrılan 100'den fazla HPV türü vardır. En yaygın yüksek riskli tipleri HPV 16 ve 18 iken, en yaygın düşük riskli tipler 6 ve 11'dir. HPV16, dünyadaki kadınlar arasında en yaygın yrHPV genotipidir. HPV 18, 52, 31, 58, 39, 56 ve 51 gibi genotipler HPV 16'dan sonra en sık görülen genotiplerdir ancak prevalansları bölgelere göre farklılık göstermektedir (Alaçam ve Bakır, 2021). Aslan vd. (2016) 1081 kadının dahil olduğu çalışmada HPV DNA pozitifliği %6.8 olarak bildirilmiştir. Erzurum ilini kapsayan bir çalışmada HPV insidansı %2.4 olarak tespit edilmiştir. Göktuğ Kadioğlu vd. (2018) bu çalışmada en yüksek HPV pozitiflik oranının 30-34 yaş grubunda olduğunu, HPV tip 16'nın en sık görülen genotip olduğunu gözlemlenmiştir. Türkiye'de 12 farklı bölgeyi kapsayan, Dursun vd. (2013) yaptığı çok merkezli bir çalışmada HPV prevalansı %25 olarak bulunmuştur. Bu kapsamlı çalışmada HPV pozitiflik oranı 30 yaş altı kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık HPV tanısı için kullanılan yöntemlerdeki teknolojik gelişmelerin sonuçlar üzerindeki etkisi, hastaneye başvuran hastaların eğitim durumları ve HPV enfeksiyonuna karşı farkındalıklarının olmasına bağlanabilir. Gözlemlenen yaş dağılımı, ilk HPV enfeksiyonunun kadının cinsel olarak aktif hale gelmesinden kısa bir süre sonra edinildiğini düşündürmektedir ve epidemiyolojik kanıtlar bunu desteklemektedir (Bosch vd., 2008). İleri yaşta HPV prevalansındaki artış, latent bir enfeksiyonun reaktivasyonu ile açıklanabilir. Bu nedenle, HPV için servikal tarama programları perimenopozal kadınlar için de özel bir öneme sahiptir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada HPV prevalansı kadınlar arasında %58.1 idi ve en yüksek prevalans 18-25(%74) yaş arası kadınlar arasında idi (Mbulawa vd., 2015). Bu çalışmaların aksine HPV enfeksiyonunun yaşlı kadınlarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (Alotaibi vd, 2020). Asyalı kadınlar arasında invaziv servikal karsinomda HPV tip 16 ve 18'e ek olarak tip 52 ve 58 de sıklıkla gözlenmiştir (Rahmat vd., 2021.) Sharifa Ezat vd. (2010) tarafından yapılan bir araştırma, skuamöz intraepitelyal lezyon pozitif olgularda, en tipik üç yrHPV tipinin HPV 16, 51 ve 52 olduğunu ortaya koymuştur. Batı

Malezya'nın Kuzeydoğu bölgesindeki SK'li hastalarında tespit edilen tipler HPV 16 ve 58'dir. Bruni vd. (2010) tarafından beş kıtadan bir milyon denekle yapılan kapsamlı bir meta-analiz çalışması, normal sitolojik bulguları olan kadınlar arasında HPV enfeksiyonu prevalansının coğrafi bölgelere göre heterojen olduğunu bulmuştur. Amerika Birleşik Devletleri içinde aynı bölgede gerçekleştirilen 19 farklı çalışmada HPV prevalansının %2,9 ile %80,8 arasında değişen oranlarda olduğuna dikkat çekmişlerdir (Bruni vd., 2010). Biz çalışmamızda beş farklı yaş grubunda HPV enfeksiyonunu inceledik. Bölgesel HPV prevalansı %4,2 idi, HPV enfeksiyonu en çok 35-34 (%34,5) yaş grubundaki kadınlarda izlendi. Yavuzer vd. (2009) HPV DNA prevalansını araştırdılar ve SK'li ve prekanseröz lezyonları olan kadınlar arasında HPV tiplerinin dağılımını bildirdiler. Buna göre en sık görülen üç HPV tipi HPV 6, HPV 11 ve HPV 31 idi. Beyazıt vd. (2018) Türkiye'nin batı bölgesinden 201 Türk kadınında HPV prevalans oranını %45.2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada yrHPV tiplerinin serviko-vajinal yaymalarda artmış servikal displazi oranları ile ilişkili olduğu ve yrHPV pozitif kadınların %32,5'inin PAP testinin normal olduğu saptamıştır. Bizim çalışmamızda da yrHPV'si pozitif olan kadınların %52,4'ünün PAP smear testi normaldi. PAP smear testleri normal olan ve yrHPV tipleri pozitif olan bu hastalar uluslararası kılavuzlara göre düzenli olarak izlenmelidir. Bunun nedeni, yrHPV pozitifliği ve intraepitelyal lezyonlar için PAP smear testi negatif olan kadınların gelecekte ciddi HPV kaynaklı lezyonlara sahip olma riskinin yüksek olmasıdır. Gecikmiş takip, ciddi epitel değişiklikleri riski taşıyan bu hastaları tehlikeye atabilir. Bu nedenle, hafif hücre değişiklikleri olan kadınlarda (ASCUS ve LSIL gibi) genellikle takip testi önerilir. HSIL'li kadınlarda, endoservikal örnekleme ile kolposkopi en iyi yönetim olarak kabul edilmiştir (Beyazıt vd., 2018).

Yapılan çalışmaların çoğunda HPV 16 dünyada ve Türkiye'de en yaygın tip olarak görülmektedir. Ancak literatürün aksine HPV18 yaygınlığımız sonuncuydu, en yaygın yüksek riskli grup ise diğer HPV(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68) tiplerini içeriyordu. Bu da alt tiplerin bölgeden bölgeye farklılık gösterebileceğini işaret ediyor. Türkiye'de HPV oranları yaş ilerledikçe azalmaktadır. Bizim serimizde de sadece 14 (%9,7) olgu postmenapozal dönemdeydi. Farklı çalışmalarda, yazarlar HPV prevalansının 30 yaş altında en yüksek ve 54 yaş üzerinde en düşük olduğunu bulmuşlardır (Fındık vd., 2019).

Siegler vd. (2017) yaptığı çalışmada, çoklu HPV enfeksiyonu ikinci en yaygın sonuç olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda çoklu HPV enfeksiyonu izlenmedi. HPV tiplerinin

insidansına ilişkin güvenilir verilerin elde edilmesi, bir tarama programına dahil edilmesi gereken tiplerin belirlenmesi ve ulusal aşılama programına eklenecek aşının HPV 16/18'e, HPV 6/11'e ve diğer yüksek riskli HPV tiplerine karşı etkinliğinin değerlendirilmesi için önemlidir.

Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere dokuz ülkeden gelen ve HPV 6, 11, 16 ve 18'i hedefleyen aşılamanın ardından genital siğillerde yaklaşık %90'lık bir azalma, son on yılda yapılan yakın tarihli bir çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca yüksek dereceli intraepitelyal servikal lezyonlarda %85 azalma ve düşük dereceli intraepitelyal servikal lezyonlarda %45 azalma görülmüştür (Ghosh vd., 2018).

2015'ten bu yana, Dünya Sağlık Örgütü, kızları, rutin taramaya başlayana kadar, HPV enfeksiyonundan korumak için, ergenlik öncesi (9-15 yaş) iki doz HPV aşısı yapılmasını önermektedir. 15 yaşından büyükler için geleneksel üç doz önerilir. Avustralya'da, 2007'de 12 ve 13 yaşındaki popülasyonda (ki bu tüm popülasyonun >%70'ini kapsıyordu) ulusal bir HPV bağışıklama programının uygulanmasıyla, aşıyla önlenemez HPV tiplerinde hızlı ve derin düşüşler yalnızca aşılanmış kadınlarda değil, aynı zamanda sürü bağışıklığını düşündürür şekilde aşılanmamış kadınlarda da görülmüştür (Ghosh vd., 2018).

Çalışmamızın bir takım kısıtlamaları olduğunun farkındayız. Popülasyonumuz nispeten küçük ve tek bir merkeze başvuran hastalarla sınırlıdır, bu nedenle bu çalışmadan elde edilen sonuçlar tüm topluma genellenemez. Fakat sınırlı sayıda denek olmasına rağmen, alt grup analizleri arasında Türkiye'de yapılan diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde ettik. Bu bağlamda merkezlerin kendi sonuçlarını sunmaları önemlidir. Tarama programlarına ek olarak bölgesel özelliklere göre HPV aşı planlamasının yapılabilmesi için bölgesel prevalans çalışmaları önem arz etmektedir. Farklı coğrafi bölgelerde yrHPV'nin dağılımı ve yrHPV prevalansının belirlenmesine ilişkin epidemiyolojik çalışmalar, aşılamanın lüks değil gereklilik olduğu şimdiki zamanda, HPV ile ilişkili kansere karşı önleyici stratejilere önemli ölçüde yardımcı olabilir.

HPV aşılarının maliyetinin yüksek olması, aşılamanın HPV'ye karşı yeterli koruma sağlamadığı düşüncesi ve ebeveynleri etkileyen kültürel ve dini bir takım sebepler, ülkemizde aşı kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca çalışmamızdaki en yaygın yrHPV tipini, piyasada bulunan mevcut HPV aşıları kapsamamaktadır. Bu bulgular, Türkiye'de, HPV aşısının ulusal aşılama

takvimine alınması için teşvik edici olabilir, sağlık profesyonellerine faydalı bilgiler sağlayabilir. Prekanseroz lezyonların ve SK'nin önlenmesinde profilaktik HPV aşılı ve tarama testleri ile erken tanı oldukça önemlidir. Enfeksiyon riskini azaltmak ve HPV ile ilişkili serviks kanseri gelişimini önlemek için kadınlar önleyici tedbirlerden yararlanmaya teşvik edilmelidir.

Destekleyen Kuruluş

“Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur”.

Çıkar Çatışması

“Yazarların herhangi bir çikara dayalı çatışması yoktur”.

KAYNAKÇA

Alacam, S., & Bakir, A. (2021). Human Papillomavirus Prevalence and Genotype Distribution in Cervical Swab Samples in Istanbul, Turkey. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(08), 1190-1196.

Alotaibi, H. J., Almajhdi, F. N., Alsaleh, A. N., Obeid, D. A., Khayat, H. H., Al-Muammer, T. A., Tulbah, A.M., Alfageeh, M.B., Al-Ahdal, M.N., Alhamlan, F. S. (2020). Association of sexually transmitted infections and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(6), 1587-1595.

Aslan, F. G., Us, T., Kaşifoğlu, N., Özalp, S. S., Akgün, Y., Öge, T. (2016). Eskişehir’de Kadınlarda İnsan Papillomavirus Prevalansının, Pap Yayması, Hibrid Yakalama 2 Testi ve Konsensus Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Araştırılması ve Pirodizileme Yöntemiyle Tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 50(1), 73-85.

Aydoğmuş, H., Aydoğmuş, S. (2019). Comparison of colposcopic biopsy results of patients who have cytomorphological normal but HPV 16-18 or other high-risk HPV subtypes positive. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 20(2), 417.

Beyazit, F., Silan, F., Gencer, M., Aydın, B., Paksoy, B., Unsal, M. A., Ozdemir, O. (2018). The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekologia polska*, 89(2), 62-67.

Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F. X., de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789-1799.

Bosch, F. X., Burchell, A. N., Schiffman, M., Giuliano, A. R., de Sanjose, S., Bruni, L., Luna, G.T., Kjaer, S.K., Munoz, N. (2008). Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*, 26, K1-K16.

- Dursun, P., Ayhan, A., Mutlu, L., Çağlar, M., Haberal, A., Güngör, T., ... & Kirdar, S. (2013). HPV types in Turkey: Multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers Türkiye'Deki HPV tipleri: Türk jinekolojik onkoloji grubuna üye merkezlere başvuran 6388 hastanın retrospektif analizi. *Türk Patoloji Dergisi/Turkish Journal of Pathology*, 29(3), 210-216.
- Findik, S., Findik, S., Abuoğlu, S., Cihan, F. G., Ilter, H., & Iyisoy, M. S. (2019). Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 12(4), 1391-1398.
- Ghosh, T., VandeHaar, M. A., Rivera, M., Henry, M. R. (2018). High-risk HPV genotype distribution in HPV co-test specimens: study of a predominantly Midwestern population. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 7(2), 99-105.
- Giray, B., Kabaca, C., Uzun, M. G., Akis, S., Purut, Y. E., Peker, E. K., Cetiner, H. (2021). Is cervical cytology testing as a part of co-test unnecessary for HPV 16/18-infected women? A retrospective cohort study of 1647 women. *Diagnostic Cytopathology*, 49(2), 267-272.
- Göktuğ Kadioğlu, B., Çınar Tanrıverdi, E., Alay, H., & Uçar, M. (2018). Erzurum İlinde 52.000 Kadında Hybrid Capture 2 Yöntemi Kullanılarak Yapılan İnsan Papilloma virüs (HPV) Tarama Sonuçlarının Serviks Kanseri ile İlişkisi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 52(4), 367-375.
- Kussaibi, H., Al Dossary, R., Ahmed, A., Muammar, A., Aljohani, R. (2021). Correlation of High-Risk HPV Genotypes with Pap Test Findings: A Retrospective Study in Eastern Province, Saudi Arabia. *Acta Cytologica*, 65(1), 48-55.
- Mbulawa, Z. Z., Coetzee, D., Williamson, A. L. (2015). Human papillomavirus prevalence in South African women and men according to age and human immunodeficiency virus status. *BMC infectious diseases*, 15(1), 1-11.
- Rahmat, F., Kuan, J. Y., Hajiman, Z., Shakrin, N. N. S. M., Roos, N. A. C., Mustapa, M., Ahmad Zaidi, N.A., Ahmad, A. (2021). Human Papillomavirus (HPV) Prevalence and Type Distribution in Urban Areas of Malaysia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 22(9), 2969-2975.
- Seneldir, H., Kir, G. (2019). Prevalence of high-risk human papilloma virus in liquid-based cervical samples from Turkish women with normal and abnormal cytology. *Diagnostic Cytopathology*, 47(2), 100-104.
- Sharifa Ezat, W.P., Sharifah, N.A., Sayyidi Hamzi A.R., Norin R.S., Shamsul, A.S., Syed, M.A. (2010). Prevalence of human papillomavirus genotypes in preinvasive and invasive cervical cancer-a UKM study. *Medicine and Health*, 66-76.
- Siegler, E., Shiner, M., Segev, Y., Mackuli, L., Lahat, N., Lavie, O. (2017). Prevalence and Genotype Distribution of HPV Types in Women at Risk for Cervical Neoplasia in Israel. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 19(10), 635-639.
- Yavuzer, D., Karadayı, N., Erdağı, A., Salepçi, T., Baloğlu, H., Dabak, R. (2009). Serviks kanseri ve prekanseröz lezyonlarında PCR ile HPV tiplemesi. *Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, XX(1):1-6.