

SERVİKAL İNTRAEPİTELİYAL NEOPLAZİLERDE HPV SUB-TİPLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Banu Bingöl¹, Dr. Faruk Abike², Dr. İlknur Türkmen³, Dr. Murat Büyükdoğan⁴, Dr. İlkkan Dünder¹

ÖZET

Giriş: Servikal kanser, tüm kadın kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadır olup, özellikle gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Günümüzde servikal kanser ve preinvaziv servikal lezyonlar ile Human Papilloma Virusun (HPV) %100'e yakın bir oranda ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Materyal- Metod: Servikal sitolojik taramalarında anormallik saptanan 137 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalar demografik özelliklerine göre sınıflandırılarak, ilk cinsel ilişki yaşı, partner sayısı ve kontrasepsiyon yöntemi sorgulanmıştır. Servikal sitoloji sonuçlarına göre dört çalışma grubu oluşturulmuştur (ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL).

Sonuçlar: HPV pozitif hastaların yaş ve parite dağılımlarında istatistiksel fark saptanmamış, ancak partner sayısı ve ilk koitus yaşı açısından anlamlı fark saptanmıştır. Hastaların %35'i (n = 48) HPV saptanırken, %65 (n = 89) hastada HPV pozitif olarak tespit edilmiştir. Tip 16 (n = 21, %24) HPV subtipleri arasında en yüksek oranda saptanmıştır. HPV pozitif hastaların %61,8'inde (n = 55) tek HPV subtipi tespit edilirken, %28,5 (n = 25) hastada iki subtip, %3,8 (n = 3) üç subtip ve %5,9 (n = 5) hastada dört subtip izole edilmiştir.

Tartışma: Bugün için servikal prekanseröz lezyonların ve serviks kanserinin oranlarını ülkemizde daha aşağı çekebilmek için, servikal sitoloji tarama programları yaygınlaştırılmalı ve özellikle risk grubundaki kadınlarda aşılama planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anormal Servikal Sitoloji, HPV Subtipi, Servikal Kanser

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer, is to create 10% of all female cancers, especially for developing countries constitutes a serious health problem. Today, preinvasive cervical lesions and cervical cancer and human papilloma virus (HPV) is shown to correlate with a rate close to 100%.

Materials and Methods: Cytological screening of cervical abnormalities detected 137 patients were included in the study. Patients were classified according to demographic characteristics, age at first intercourse, number of partners and questioned the method of contraception. Four working groups have been created according to the results of cervical cytology (ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL).

Results: Statistical difference in age and parity distribution of HPV-positive patients were found, but the number of partners, and the first coitus was no significant difference in age. 35% of patients (n = 48) HPV (-) was detected in 65% (n = 89) was found to be HPV positive patients. Type 16 (n = 21, %24) had the highest rates of HPV subtypes. HPV-positive patients, 61.8% in the (n = 55) were detected in a single HPV subtype, 28.5% (n = 25) patients, two subtype, %3.8 (n = 3) and 5.9% three-subtype (n = 5) subtype was isolated from four patients.

Discussion: Today in our country for cervical precancerous lesions and cervical cancer with lower rates to attract, cervical cytology screening programs should be expanded, and especially women are at risk of vaccination should be planned.

Key words: Abnormal Cervical Cytology, HPV Subtype, Cervical Cancer

GİRİŞ

Servikal kanser, tüm kadın kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadır olup, özellikle gelişmekte olan ülkeler

için ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Günümüzde servikal kanser ve preinvaziv servikal lezyonlar ile Human Papilloma Virusun (HPV) %100'e yakın bir oranda ilişkisi olduğu gösterilmiştir. 200'e yakın subti-

Geliş tarihi: 03/10/2011

Kabul tarihi: 18/10/2011

¹İstanbul Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Ankara Medicana International Ankara Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

³İstanbul Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

⁴İstanbul Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, Genetik Anabilim Dalı, İSTANBUL

İletişim: Dr. Banu Bingöl

İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Hastalığı Kadın Hast ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

pi olduğu iddia edilen çoğu HPV enfeksiyonlarının 1 yıl içinde %70'i, 2 yıl içinde ise %90'dan fazlasının spontan olarak regrese olduğu bilinmekte, yanısıra persistan HPV enfeksiyonunun skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) ve invaziv servikal kansere yol açmakta olduğu tespit edilmiştir (1-3). HPV, deri ve mukozalarda bazal membrane en yakın hücreleri enfekte eden bir DNA virusudur. Klinik ve subklinik HPV enfeksiyonu bugün dünyada en sık saptanan cinsel geçişli hastalıklar zinciri içerisinde yer almaktadır. Servikal kanserle ilişkili olan tipler "yüksek riskli onkojenik" (HR HPV) ve diğerleri de "düşük riskli onkojenik" (LR HPV) olarak adlandırılmıştır. HPV'nin azımsanmayacak sayıda ki subtipinin (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66...) servikal ve diğer kanserlerle ilişkisi bilinmektedir. Tip 16 ve 18, en sık saptanan HR HPV tipleri olup tüm servikal kanser olgularının yaklaşık %70'nde izole edilmiştir. HPV subtip 31 ve 45 ise servikal prekanseröz ve kanseröz lezyonların %10'undan fazlasına neden olmaktadır. Tip 6 ve 11 ise sadece genital kondilomlara sebep olabilmektedir. Buna karşın HPV ile enfekte olmasına rağmen %40'a varan oranlarda, bu virus asemptomatik olarak seyretmektedir (4-7).

Atypical squamous cells-undetermined significance (ASCUS) en sık saptanan servikal sitolojik anormali (%39) olmakla beraber, yaklaşık %10 hastada SIL veya servikal kansere rastlanılmaktadır. Düşük dereceli SIL (LSIL) ortalama %10 oranında malignite progresyonu olan ve HPV enfeksiyonu ile yakın ilişkili servikal lezyondur. HSIL ise yüksek oranda malign potansiyel taşıyıcı ve olguların %30'u invaziv servikal kansere ilerlerken, sadece %17'si regrese olabilir ve hemen tüm olgular HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (3,8). Türkiye'de yaptığımız bir çalışmamızda, ASCUS ve SIL saptanan hastalarda, en sık rastlanan HPV subtipleri 16 (%41) ve 18 (%21) olarak bildirilmiş olup, diğer tiplerin dağılımı ise Tip 6 (%11), tip 31 (%4,9), tip 11 (%3,8), tip 52 (%2,4) ve tip 33, 51, 59 (%1,2) olarak saptanmıştır (3).

Bu çalışmamızda, servikal sitolojik tarama sonuçlarında ASCUS, ASC-H, LSIL ve HSIL saptanan olgularda, HPV enfeksiyon varlığı, subtip dağılımı, servikal displazilerle HPV ilişkisi ve olguların demografik verileri ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

MATERIAL-METOD

Ocak 2007- Mayıs 2011 yılları arasında, Florence Nightingale Hastanesi ve Medicana International An-

kara Hastanesi Jinekoloji kliniğine başvuran, servikal sitolojik taramalarında anormallik saptanan 137 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalar demografik özelliklerine göre sınıflandırılarak, ilk cinsel ilişki yaşı, partner sayısı ve kontrasepsiyon yöntemi sorgulanmıştır. Servikal sitoloji sonuçlarına göre dört çalışma grubu oluşturulmuştur (ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL).

Servikal sitoloji örnekleri, fırça ile servikal os ve posterior fornixten alınarak ve likid bazlı sitoloji için "The Thin Prep PreservCyt solution 20 ml cytyc corp" solusyonuna konularak patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Servikal sitoloji sonucu anormal saptanan hastalara kolposkopi ve/veya servikal biopsi, gerekli olgularda endoservikal küretaj ve konizasyon uygulanmıştır. HPV tiplendirilmesi için, multipleks floresan PCR yöntemiyle 18 subtip (tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) araştırılmış, E6 ve E7 bölgesine özgü primerler kullanılarak HPV DNA tarama ve tiplendirilmesi yapılmıştır. PCR için, serviks sürüntü örnekleri steril bir fırça kullanılarak posterior fornixten toplanılmış ve 5 ml steril fosfat tamponlu salin (PBS, pH 7.4) ile lavaj yapılmıştır. PreservCyt taşıma sıvısına aktarılan örnekler, Seeplex® HPV18 ASE Genotyping (Seegene Kore) kiti ile çalışılmıştır. Endoservikal hücreler içeren PreservCyt taşıma sıvısı orta şiddetle vortekslenmiştir. Örnekler 1.5 ml'lik polipropilen tüplere aktarılarak, tüpler 15 dakika 20 ° C'de 13.000 g'de santrifüj edilmiş ve süpernatantlar atılmıştır. Hücresel pelet, fosfat tamponu Salin (PBS) 200 µL ile suspanse edilmiştir. QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak DNA izole edilmiştir. DNA örneklerinin miktar ve saflığı spektrofotometri ile ölçülmüştür. Seeplex® HPV18 ASE Genotiplendirme primerleri ile multipleks PCR gerçekleştirilmiştir. Oluşan PCR ürünleri, ABI 3130 xl genetik analizör kullanılarak fragman analizi yöntemi ile incelenmiştir. (HPV tipleri için oluşan PCR ürünlerinin boyları birbirinden farklı olup, 150 baz çifti (bç) ile 480 bç arasında değişmekteydi, internal kontrolün boyu ise 558 bç idi.)

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi ve OR kullanılmıştır. HPV pozitifliğini etkileyen faktörleri belirlemede, logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Servikal sitoloji sonuçlarına göre dört çalışma grubu oluşturulmuştur (ASCUS, n = 32; ASC-H, n = 6; LSIL, n = 65 ve HSIL, n = 34). HPV pozitif hastaların yaş ve parite dağılımlarında istatistiksel fark saptanmamış, ancak partner sayısı ve ilk koitus yaşı açısından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 1). HPV pozitifliğini etkileyen faktörleri belirlemede, yaş (p = 0,046) OR:2, 28 (0,92-5,69) ve ilk koitus yaşı (p = 0,022) OR: 1,89 (1,2-2,78) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastaların %35'i (n = 48) HPV (-) saptanırken, %65 (n = 89) hastada HPV pozitif olarak tespit edilmiştir. Tip 16 (n = 21, %24) HPV subtipleri arasında en yüksek oranda saptanmıştır. HPV pozitif hastaların %61,8'nde (n = 55) tek HPV subtipi tespit edilirken, %28,5 (n = 25) hastada iki subtip, %3,8 (n = 3) üç subtip ve %5,9 (n = 5) hastada dört subtip izole edilmiştir. HPV dağılımı; ASCUS olgularında %56 (n = 18) HPV pozitif saptanırken, bu oran ASC-H olgularında %100 (n = 6), LSIL olgularında %61,5 (n = 40) ve HSIL olgularında %73,5 (n = 25) pozitif olarak tespit edildi (Tablo 2).

30 yaş altı HPV (+) grubu (n=32, %36), 30 yaş altı HPV(-) grubundan (n=8, %16) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,018). 30 yaş altı grubunda, HPV (+) olma riski, 30 yaş üstü grubundan 2,8 (0,17-6,73) kat daha fazla bulunmuştur. HPV (-) ve HPV (+) gruplarının sigara kullanım dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,285). Sigara (+) grubunda HPV (+) olma riski, sigara (-) grubundan 1,49 (0,72-3,10) kat daha fazla bulunmuştur. HPV (+) grubunun multipartner varlığı (n=58, %65,2), HPV (-) grubundan (n=21, %43,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,015). Multipartner grubunda HPV (+) olma riski,

Tablo 1—HPV ile Yaş, Parite, Partner Sayısı ve İlk Koitus Yaşı Dağılımı

	HPV (-)	HPV (+)	t	p
Yaş	35,98±7,43	34,76±9,11	0,79	0,429
Partner sayısı	1,71±1,13	2,1±1,08	-2,00	0,047
İlk koitus yaşı	22,83±4,32	20,55±3,47	3,36	0,001
Parite	1,1±1,1	1,02±0,98	0,45	0,655

tek partneri olan hastalara göre 2,4 (1,17-4,93) kat daha fazla bulunmuştur. HPV (-) ve HPV (+) gruplarının eğitim dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,818). Üçten fazla parite grubunda HPV (+) olma riski, ikiden az paritesi olan hastalara göre 1,48 (0,37-5,87) kat daha fazla bulunmuştur ancak HPV (-) ve HPV (+) gruplarının parite dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p = 0,574). HPV (-) ve HPV (+) gruplarının, kullanılan kontrasepsiyon yöntemi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p = 0,965) (Tablo 3). Servikal sitoloji sonuçlarına göre HPV subtip dağılımı tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 2—Sitoloji sonuçlarına göre HPV dağılımı

Sitoloji	HPV (-)		HPV (+)	
ASCUS	14	% 44	18	% 56
ASC-H	0	% 0	6	% 100
LSIL	25	% 38,5	40	% 61,5
HSIL	9	% 26,5	25	% 73,5

Tablo 3—HPV Varlığına Göre Demografik Verilerin Dağılımı

		HPV (-)		HPV (+)		OR %95 GA
Yaş	<30 Yaş	8	16,70%	32	36,00%	Ç:5,61 p=0,018
	>30 Yaş	40	83,30%	57	64,00%	
Servikal sitoloji	ASCUS	14	29,20%	18	20,20%	Ç:5,73 p=0,125
	ASC-H	0	0,00%	6	6,70%	
	LSIL	25	52,10%	40	44,90%	
	HSIL	9	18,80%	25	28,10%	
Sigara	Sigara (-)	32	66,70%	51	57,30%	Ç:1,15 p=0,285
	Sigara (+)	16	33,30%	38	42,70%	
Partner	Tek	27	56,30%	31	34,80%	Ç:5,86 p=0,015
	Multipartner	21	43,80%	58	65,20%	

Tablo 3—HPV Varlığına Göre Demografik Verilerin Dağılımı (devamı)

		HPV (-)		HPV (+)		OR %95 GA	
Eğitim	İlköğretim	13	27,10%	27	30,30%	χ ² :0,4 p=0,818	
	Lise	22	45,80%	42	47,20%		
	Üniversite	13	27,10%	20	22,50%		
Parite	<2 Parite	45	93,80%	81	91,00%	χ ² :0,32 p=0,574	1,48 0,37-5,87
	>3 Parite	3	6,30%	8	9,00%		
Korunma	Yok	31	66,00%	56	63,60%	χ ² :0,07 p=0,965	1,10 (0,43-2,88) 1,10 (0,43-2,88)
	RIA	8	17,00%	16	18,20%		
	OKS	8	17,00%	16	18,20%		

Tablo 4—HPV Subtiplerinin Dağılımı

HPV TİPİ	ASCUS		ASCH		LGSIL		HGSIL	
Negatif	15	46,90%	0	0,00%	26	40,00%	9	26,50%
11,16	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	2,90%
11,45	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
16	7	21,90%	1	16,70%	10	15,40%	3	8,80%
16,31	0	0,00%	1	16,70%	0	0,00%	1	2,90%
16,33	1	3,10%	1	16,70%	0	0,00%	0	0,00%
16,35	0	0,00%	1	16,70%	0	0,00%	0	0,00%
16,42,43	1	3,10%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
16,51	0	0,00%	0	0,00%	2	3,10%	1	2,90%
16,51,68	1	3,10%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
16,52	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	4	11,80%
16,52,59	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
18	0	0,00%	2	33,30%	4	6,20%	2	5,90%
18,33	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
31	1	3,10%	0	0,00%	2	3,10%	1	2,90%
33	1	3,10%	0	0,00%	0	0,00%	2	5,90%
35	0	0,00%	0	0,00%	2	3,10%	0	0,00%
35,52	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
39	0	0,00%	0	0,00%	2	3,10%	0	0,00%
7, 40	1	3,10%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
42	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
43	1	3,10%	0	0,00%	1	1,50%	1	2,90%
44	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	2,90%
45	0	0,00%	0	0,00%	2	3,10%	0	0,00%
51	1	3,10%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
51,52	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	2,90%
51,58	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	1	2,90%
52	1	3,10%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
56	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
58	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	2,90%
59	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	1	2,90%
6,16	1	3,10%	0	0,00%	0	0,00%	1	2,90%
6,16,33,51	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	2,90%
6,31	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
6,42,43,56	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	2,90%
6,58	0	0,00%	0	0,00%	1	1,50%	0	0,00%
68	0	0,00%	0	0,00%	2	3,10%	1	2,90%

TARTIŞMA

Genital HPV enfeksiyonu, dünyada en sık rastlanan cinsel yolla bulaşan hastalık olup, tüm servikal kanser olgularının %99,8'de HPV varlığı tespit edilmiştir. HPV enfeksiyonu, anogenital kondilomlar, preinvaziv servikal lezyonlar ve invaziv servikal kansere yol açabilir (1-4). HPV'nin 100 den fazla subtipi bulunmaktadır ve 15 den fazla tip (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66...) servikal ve diğer kanserlerle ilişkili bulunmuştur. Tip 16 ve 18, en sık saptanan HR HPV tipleri olup, tüm servikal kanser olgularının yaklaşık %70'inde izole edilmiştir. Tip 6 ve 11 ise sadece genital kondilomlara sebep olabilmektedir. Buna karşın %5-40 kadın, HPV ile enfekte olmasına rağmen asemptomatiktir (4-7). HPV enfeksiyon prevalansı, dünyada yaş ve bölgesel değişiklikler gösterir. 14-59 yaş arası Amerikalı kadınlarda %26,8 oranında saptanmış ve en sık tespit edilen HPV subtipi Tip 6 (%1,3) olarak bildirilmiştir (9). Buna karşın İspanya'da ise %17 HPV pozitifliği saptanmış ve en sık Tip 16 ve 18 tespit edilmiştir (10). Ayrıca, Hindistan'da %7,6 ve en sık tip 16 (11), Danimarka'da %26,4 ve tip 16 en sık tespit edilen subtip olarak bildirilmiştir (12).

Kjaer ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, 11.617 olguda servikal sitolojik tarama sonuçları değerlendirilmiş ve kadınların %94'ünde normal servikal sitoloji olduğu, %4,3'ünde LSIL ve %1,6 oranında HSIL tespit edilmiştir. HPV tip 16, en sık gözlenen (%6) HPV subtipi olarak bildirilmiş ve HSIL olgularının %53,2'sinde HPV tespit edilmiştir (12). Bhatla ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, normal servikal sitolojiye sahip kadınlarda HPV oranı %7,6, LSIL olgularında %42,3 ve HSIL olgularında ise %87,5 olarak bildirilmiştir (11). Yapılan geniş serili başka bir çalışmada ise, normal sitolojik olgularda HPV enfeksiyonu saptanma oranı %17, CIN 1 olgularında %66, CIN 2'de %71 ve CIN 3 olgularında ise %90 olarak bildirilmiştir ve en sık subtipler tip 16 ve 18 olarak tespit edilmiştir (10). İzmir bölgesinde yapılan 644 HPV pozitif hastanın değerlendirilmesini içeren bir çalışmada, 546 olguda normal servikal sitoloji, 96 hastada anormal servikal sitoloji tespit edilmiş ve HSIL olgularında %78,3 HPV enfeksiyon varlığı bildirilmiştir (14). Abike ve ark. yaptığı 122 anormal servikal sitolojili hastada yapılan çalışmada, en sık rastlanan HPV subtipi Tip 16 olarak bildirilmiş, LSIL olgularda %60, HSIL olgularında %83 oranında HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir (3).

Bizim çalışmamızda, Tip 16 en sık saptanan (n=21, %24) HPV subtipi olarak tespit edilmiştir. HPV pozitif hastaların %61,8'nde (n= 55) tek HPV subtipi tespit edilirken, %28,5 (n=25) hastada iki subtip, %3,8 (n=3) üç subtip ve %5,9 (n=5) hastada dört subtip izole edilmiştir. HPV enfeksiyon oranları ASCUS saptanan olgularda %56 (18/32), ASC-H olgularında %100 (6/6), LSIL saptanan olgularda %61,5 (40/65) ve HSIL olgularında %73,5 (25/34) olarak tespit edilmiştir. ASCUS olgularında en sık saptanan HPV subtipi Tip 16 (n=7, %21,9), ASC-H olgularında Tip 18 (n=2, %33), LSIL olgularında Tip 16 (n=10, %15,4) ve HSIL olgularında ise Tip 16 (n=7, %20,6) olarak tespit edilmiştir. Yaş ve multipartner ile HPV varlığı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. İlk koitus yaşı, sigara ve parite ile HPV varlığı arasında ilişki saptanmamıştır.

Yaygın sitolojik tarama programlarının rutin uygulanması sonucunda servikal kanserin gerek görülme sıklığında azalma olması, gerekse erken tanı konulması neticesinde servikal kansere bağlı ölümlerin azalmasına karşın, servikal kanser günümüzde hala ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Servikal kanser ile HPV ilişkisi güçlü bir şekilde gösterilmiştir. Çalışmamızda, servikal sitolojilerinde anormallik saptanan hastalarda HPV varlığı ve HPV saptanan olgularda subtip dağılımı incelenmiştir. En sık rastlanan subtipler Tip 16 ve 18 olarak tespit edilmekle beraber multipl HPV subtipi ile enfeksiyon varlığı da dikkati çekmektedir.

Bugün için servikal prekanseröz lezyonların ve serviks kanserinin oranlarını ülkemizde daha aşağı çekebilmek için, servikal sitoloji tarama programları yaygınlaştırılmalı ve özellikle risk grubundaki kadınlarda aşılama planlanmalıdır. Diğer taraftan, gelecekte bu hastalıktan tümüyle arınabilmek için birçok gelişmiş ülkede olduğu gibi HPV aşılarının ülkemizde de zorunlu aşı programlarına alınması doğru bir yaklaşım olacaktır. Bizim çalışmamızın homojen gruplardan oluşturulamaması ve geniş hasta serileri olmaması nedeniyle, servikal sitolojik anormalliklerde subtip dağılımının belirlenmesi ve bölgesel farklılıkların saptanması için, ülkemizde daha geniş hasta serili ve farklı bölgelerden çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır. Genişletilmiş ve geliştirilmiş çalışmalar bir taraftan ülke çapındaki HPV subtip dağılımının haritasını belirlemeye yardımcı olurken, diğer taraftan yeni hastaların tespitine ve erken dönemdeki yüksek oranlarda başarılı tedavilere olanak sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001) GLOBOCAN 2000:cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version IARC Press, Lyon.
2. Schiffman M, Castle PE (2003) Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 127(8):930–934.
3. Abike F, Engin AB, Dunder I, Tapisiz OL, Aslan C, Kutluay L. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(1):209-14.
4. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181:1911-9.
5. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24:S42-51
6. Chew GK, Cruickshank ME, Rooney PH, Miller ID, Parkin DE, Murray GI. Human papillomavirus 16 infection in adenocarcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2005;93:1301-4.
7. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90, human papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2006.
8. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group (2003) A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 188(6):1393–1400.
9. Dunne, Eileen F. MD, MPH; Unger, Elizabeth R. PhD, MD et al. *JAMA*; Volume 297(8), 28 February 2007, p 813–819.
10. Bernal M, Burillo I, Mayordomo JI, Moros M, Benito R, Gil J. Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: a case-control study in Zaragoza, Spain. *Infect Agent Cancer.* 2008 May 29;3:8.
11. Bhatla N, Dar L, Rajkumar Patro A, Kumar P, Pati SK, Kriplani A, Gulati A, Broor S, Iyer VK, Mathur S, Shah KV, Gravitt PE. Human papillomavirus-type distribution in women with and without cervical neoplasia in north India. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jul;27(3):426-30.
12. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer.* 2008 Oct 15;123(8):1864-70.
13. Kasap B, Yetimalar H, Keklik A, Yildiz A, Cukurova K, Soylu F. Prevalence and risk factors for human papillomavirus DNA in cervical cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jul 14 [Epub ahead of print].