

## BALIKESİR MEDICAL JOURNAL

## Preinvaziv Ve İnvaziv Servikal Lezyonlarda Human Papillomavirus (HPV) Tiplerinin Prevalansının Saptanması

*Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Types in Preinvasive and Invasive Cervical Lesions*

Emine Emsal DEMİREL<sup>1</sup>, Hacı Öztürk ŞAHİN<sup>2</sup>

1- Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Bandırma Devlet Hastanesi, Balıkesir  
2- 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, Çanakkale

### Öz

Serviks kanseri insidansı giderek azalmakla beraber hala jinekolojik kanserlerden ölümlerin önemli bir sebebidir. Sitolojik tarama programlarının yaygın olarak kullanılmasıyla özellikle gelişmiş ülkelerde insidans azalmıştır, ancak gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Serviksin kolay ulaşılabilir bir organ olması, servikojinal smear ile erken tanı ve tedavinin planlanmasıyla prognoz anlamlı ölçüde iyileşmektedir. Serviks kanserinde uzun bir preinvaziv sürecin varlığı, tarama programlarının önemini göstermektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, serviks kanseri için major risk faktörünün human papilloma virus (HPV) olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada; konvansiyonel smear sonucu preinvaziv veya invaziv servikal lezyon şüphesi olan hastalarda HPV tiplerinin prevalansının saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya preinvaziv veya invaziv servikal lezyon şüphesi olan 61 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan kolposkopi öncesi alınan HPV numuneleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile değerlendirilmiş, DNA tiplemesi yapılmış, düşük veya yüksek riskli HPV tipleri ile kolposkopik biyopsi sonuçları kıyaslanmıştır. Hastalarda HPV tiplerinden en sık HPV 16 saptanmıştır. Bu konuda daha geniş popülasyonlara ulaşılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Smear; HPV; Kolposkopi

### Abstract

Although its incidence is progressively decreasing, cervical cancer is an important cause of mortality caused by gynecological cancers. With wide utilization of cytologic screening, programs especially in developed countries, its incidence has decreased; however, it is still a major health problem for the developing countries. Due to the easy intervention to the cervix with early diagnosis and treatment onset chance with cervicovaginal smear examination, prognosis of this disease has been significantly improved. Long pre-invasive period of the cervical cancers highlights the importance of the screening programs. Previous epidemiological studies showed that the human papilloma virus (HPV) is the major risk factor for cervical cancer. In this study, we aimed to determine the prevalence of the HPV types in patients who were diagnosed with suspicious pre-invasive or invasive cervical lesions by the conventional smear examination. 61 patients with suspicious pre-invasive or invasive cervical lesion were enrolled in this study. HPV samples were obtained from patients before colposcopy and then evaluated with polymerase chain reaction (PCR) and DNA-typing, after these, low or high-risk HPV types were compared with results of the colposcopic biopsy. Among the HPV types obtained from patients, most common subtype was HPV 16. Further studies with larger populations are required.

**Key words:** Smear, HPV, Colposcopy,

**Gönderilme Tarihi:** 7-10-2018  
**Kabul Tarihi:** 17-11-2018

**Atıf için:** Emine Emsal DEMİREL, Hacı Öztürk ŞAHİN, Preinvaziv Ve İnvaziv Servikal Lezyonlarda Human Papillomavirus (HPV) Tiplerinin Prevalansının Saptanması Balıkesir Medical Journal, 2018 2(3); 185-179

Sorumlu Yazar: Emine Emsal DEMİREL  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Bandırma Devlet Hastanesi,  
Balıkesir  
GSM: 05334761429  
e-mail: minemsal@hotmail.com

## GİRİŞ

Serviks kanseri insidansı giderek azalmakla beraber hala jinekolojik kanserlerden ölümlerin önemli bir sebebidir. Sitolojik tarama programlarının yaygın olarak kullanılmasıyla özellikle gelişmiş ülkelerde insidans azalmıştır, ancak gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Serviksin kolay ulaşılabilir bir organ olması, servikovajinal smear ile erken tanı konulabilmesi ve tedavinin başlanabilmesi nedeniyle prognoz anlamlı ölçüde iyileşmektedir.

Serviksin premalign ve malign lezyonları üzerinde uzun yıllardır sitolojik, histolojik, fiziksel ve virolojik tanı yöntemlerini kapsayan birçok araştırma yapılmıştır. Edinilen verilere göre; serviks kanseri aniden ortaya çıkmamakta, preinvaziv lezyonlar kişiden kişiye farklılık göstermekte ve belirli bir zaman sonra invaziv hale dönüşmektedir. Özellikle genç yaş grubunda premalign lezyonların belirli bir oranda gerilediği kabul edilmektedir.

Papanicolaou (pap) smear testi ile servikal sitoloji, servikal kanser ve preinvaziv servikal lezyon taramasında standart yöntem olarak 1941' den itibaren kullanılmaktadır (1). Servikal sitolojik taramanın kullanışlı hale getirilmesi ve preinvaziv lezyonların erken tanısının konulması için geniş çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak sitolojik sonuçların standardizasyonu için çalışılmış ve 1988' de ilk Bethesda sınıflandırılması geliştirilmiştir. Sonrasında 1991 ve 2001'de Bethesda sistemi revize edilmiştir (3, 4, 5). Bu sistemde sitolojik veya histolojik bulgulara göre farklı terimler kullanılmıştır. Sitolojik bulgular "skuamöz intraepitelial lezyon (SIL)", histolojik bulgular "servikal intraepitelial neoplazi (CIN)" olarak adlandırılmıştır.

Revize edilen yeni Bethesda sistemine göre potansiyel premalign skuamöz lezyonlar, atipik skuamöz hücreler (ASC), düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyonlar (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyonlar (HSIL) şeklinde üç kategoriye ayrılmıştır. ASC sınıflaması da kendi içinde önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücreler (ASC-US) ve yüksek dereceli lezyon ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-H) şeklinde iki grupta incelenir. Servikal intraepitelial neoplaziler (CIN) ise lezyonların gelişimi epitelin alt 1/3'ünde sınırlı ise CIN I, alt 2/3'ünde ise CIN II, epitelin tamamına yakını veya tamamını içeriyorsa CIN III olarak adlandırılır. Tüm lezyonlarda stromal invazyon yoktur ve bazal membran bütünlüğü korunmuştur.

Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine neden olan çeşitli risk faktörleri belirlemiştir. HPV major etiyolojik ajandır (6, 7). Şu ana kadar 100'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Her HPV tipi belirli bir tipte epiteli enfekte eder ve oluşturdukları lezyonların morfolojileri önemli ölçüde değişir.

Servikal epiteli enfekte eden HPV'ler düşük veya yüksek riskli HPV'ler olarak sınıflandırılmıştır. HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81 düşük riskli HPV'ler grubundadır. Histolojik olarak kanıtlanmış skuamoz hücreli servikal kanseri olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucu HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ve 82 olmak üzere 15 yüksek riskli HPV tipi saptanmıştır (21).

Son yıllarda kullanıma giren HPV aşıları servikal kanser profilaksisinde önemli bir yer almıştır. Hem kadınlarda, hem erkeklerde HPV enfeksiyonlarını önlemede kullanılmak üzere bivalan ve kuadriyalan HPV aşıları geliştirilmiştir. Bivalan aşı HPV 16 ve 18'e, kuadriyalan aşı ise HPV 6,11,16 ve 18'e karşı etkilidir. Çalışmalar; servikal ve vulvovajinal enfeksiyonların insidansı ve persistansında HPV aşısı ile azalma olduğu yönündedir (11, 12, 13).

Aşıların koruyuculuğunun HPV 16 ve HPV 18'e karşı olması ülkemizde serviks preinvasiv lezyonları ve kanserinde rol alan HPV tiplerinin belirlenmesini önemli kılmaktadır (2).

Bu çalışmada; hastanemize başvuran, servikal smear tetkiki sonucunda premalign lezyon saptanıp kolposkopi planlanan, kolposkopik biyopsi sonucu preinvasiv veya invaziv servikal lezyon (servikal intraepitelial neoplazi, karsinoma in situ) saptanan hastalardan kolposkopi öncesi HPV izolasyonu için alınan örneklerde HPV tiplerinin prevalansının saptanması amaçlanmaktadır.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Temmuz 2012- Mayıs 2014 tarihleri arası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran smear sonuçları LSIL, HSIL, ASC-H, AGUS açılım , AGC açılım ve medikal tedaviye rağmen üst üste 2 kez alınan smear sonucu ASC-US olarak raporlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kolposkopi öncesi değerlendirme sırasında alınan servikal sürüntü örneklerinde HPV DNA varlığı araştırıldı ve tespit edilen HPV tiplerinin insidansı belirlendi. Serviks kanseri tanısı olan, immün supresif ajan kullanan ve yazılı onamı bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar öncelikle kolposkopi açısından hazırlandı. Jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırıldı. Muayene spekulumu kuru olarak vajene yerleştirildi. Işık kaynağı altında serviksin portio vaginalis kısmı net olarak görüldükten sonra thin prep yayma amaçlı kullanılan smear fırçası ile servikal eksternal ostan endoservikal kanala da girilip transformasyon zonunu da içerecek şekilde, fırça saat dönüş yönünde 360° çevrilerek örnekler alındı. Alınan örnekler Cobas PCR Cell Collection Media içerisine konuldu ve kolposkopi sonrası Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına ulaştırıldı. Klasik kolposkopik incelemede şüpheli alanlardan biyopsiler alındı. Endoservikal lezyon şüphesi varlığında endoservikal küretaj uygulandı ve materyaller Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümüne yönlendirildi.

Servikal HPV varlığını değerlendirmek üzere kullanılan Linear Array Human Papilloma Virus testi strip e dayalı kalitatif invitro bir testtir. Düşük ve yüksek risk grubuna ait olan 37 genotipin (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108) tespitini yapmaktadır.

Linear Array HPV Genotipleme Testi dört ana basamaktan oluşmaktadır:

- 1-) Numune hazırlama( ekstraksiyon)
- 2-) Amplifikasyon
- 3-) Hibridizasyon
- 4-) Deteksiyon

Cobas PCR Cell Collection Media içerisine alınan numuneler laboratuara ulaştırıldıktan sonra bahsedilen dört basamakta kullanılacak olan materyaller oda ısısına getirildi. Numune hazırlama işleminden sonra amplifikasyon, hibridizasyon ve deteksiyonu tamamlanan numuneler sonuçları belirlemek üzere HPV ve beta-globulin bant açısından değerlendirildi. Testte HPV(+) kontrolün pozitif olması için HPV GT16, düşük ve yüksek beta-globulinin bant oluşturması gerekmektedir. HPV, düşük ve yüksek beta-globulin bantları izlenmezse veya HPV ve düşük beta-globulin bandı izlenmezken, yüksek beta-globulin bandı izlenirse sonuç geçersizdir. HPV izlenmez, düşük ve yüksek beta-globulin bantları izlenirse HPV DNA tespit edilememiştir. HPV izlenmiş, düşük ve yüksek beta-globulin bantları izlenmemiş ise, düşük beta-globulin bandı izlenmemişken, yüksek beta-globulin bandı

izlenmiş ise veya her ikisi birden izlenmiş ise HPV DNA tespit edilmiş ve genotipi rapor edilmiştir.

Verinin istatistiksel analizi SPSS22.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

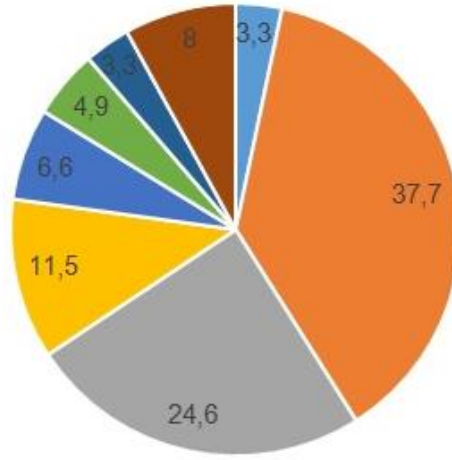
Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran konvansiyonel smear sonucu preinvaziv ve invaziv servikal lezyon şüphesi olan 25-70 yaş arası 61 hasta dahil edilmiştir.

Hastalardan 23'ünde LSIL (n=23, %37,7), 15'inde HSIL (n=15, %24,6), 7'sinde ASC-H (n=7, %11,5), 4'ünde tekrarlayan ASC-US (n=4, %6,6) izlenmiştir. Konvansiyonel smear sonuçları ve bu sonuçların çalışmaya dahil edilen hasta sayısı arasındaki oranları tablo 1 ve grafi 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Konvansiyonel smear sonuçları ve bu sonuçların toplam hasta sayısına oranları

	n	%
BENİGN	2	3,3
LSIL	23	37,7
HSIL	15	24,6
ASC-H	7	11,5
ASC-US	4	6,6
AGC	3	4,9
LSIL, HSIL	2	3,3
AGUS	1	1,6
ASC-US, HSIL	1	1,6
ASC-US, AGC	1	1,6
LSIL, BENİGN	1	1,6
YETERSİZ	1	1,6
TOPLAM	61	100,0

**Grafi 1:** Konvansiyonel smear sonuçları ve bu sonuçların toplam hasta sayısına oranları



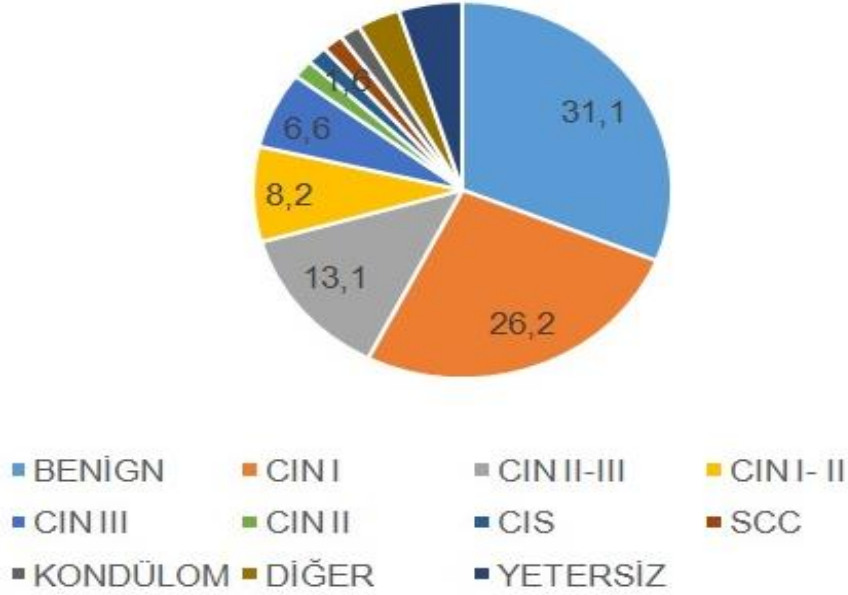
■ BENİGN ■ LSIL ■ HSIL ■ ASC-H ■ ASC-US ■ AGC ■ LSIL-HSIL ■ DİĞER

Kolposkopik biyopsi sonuçları; 19 hastanın benign (n=19, %31,1), 16 hastanın CIN I (n= 16, %26,2), 1 hastanın CIN II (n=1, %1,6), 4 hastanın CIN III ( n= 4, %6,6), 1 hastanın karsinoma in situ (CIS) (n=1, %1,6), 5 hastanın CIN I-II (n=5, %8,2), 8 hastanın CIN II-III (n=8, %13,1) olarak raporlanmıştır. Kolposkopik biyopsi sonuçları ve bu sonuçların çalışmaya dahil edilen hasta sayısı arasındaki oranları tablo 2 ve grafi 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Kolposkopik biyopsi sonuçları ve bu sonuçların toplam hasta sayısına oranları

	n	%
<b>BENİGN</b>	19	<b>31,1</b>
<b>CIN I</b>	16	<b>26,2</b>
<b>CIN II-III</b>	8	<b>13,1</b>
<b>CIN I- II</b>	5	<b>8,2</b>
<b>CIN III</b>	4	<b>6,6</b>
<b>CIN II</b>	1	<b>1,6</b>
<b>CIS</b>	1	<b>1,6</b>
<b>SCC</b>	1	<b>1,6</b>
<b>KONDÜLOM</b>	1	<b>1,6</b>
<b>DİĞER</b>	2	<b>3,3</b>
<b>YETERSİZ</b>	3	<b>4,9</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>

**Grafi 2:** Kolposkopik biyopsi sonuçları ve bu sonuçların toplam hasta sayısına oranları



Alınan örneklerde PCR ile belirlenen HPV tipleri, 18 hastanın negatif (n=18, %29,5), 9 hastanın HPV 16 (n=9, %9), 4 hastanın HPV 53 (n=4, %6,6), 3 hastanın HPV 6 (n=6, %4,9), 2 hastanın HPV 73 (n=2, %3,3), 2 hastanın HPV 84 (n=2, %3,3), 2 hastanın HPV 45 (n=2, %3,3), 1 hastanın HPV 18 (n=1, %1,6) olarak raporlanmıştır. Bir hastada HPV 16, 18, 33, 35, 58 (n=1, %1,6), 1 hastada HPV 16, 33, 35, 52, 58 (n=1, %1,6), 1 hastada HPV 18, 33, 35, 52, 58 (n=1, %1,6), 2 hastada HPV 33, 35, 52, 58 (n=2, %3,3), 1 hastada HPV 33, 35, 39, 52, 58 (n=1, %1,6) birlikteliği görülmüştür. HPV tipleri ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı arasındaki oranları tablo 3 ve grafi 3'te gösterilmiştir

Hastaların 36'sında düşük riskli tipler (n=36, %59,0), 22'sinde yüksek riskli tipler (n=22, %36,1), 3'ünde de hem düşük, hem yüksek riskli tipler (n=3, %4,9) izlenmiştir.

Sadece HPV 16 saptanan 9 hastanın kolposkopik biyopsi sonuçlarına bakıldığında, 2 hastada CIN III (%22,2), 1 hastada CIN II (%11,1), 3 hastada CIN II-III (%33,3), 3 hastada CIN I-II (%33,3) izlenmiştir. Bir hastada sadece HPV 18 saptanmış ve hastanın kolposkopik biyopsi sonucu CIN I şeklinde raporlanmıştır. HPV 16, 18, 33, 35, 52, 58'in birlikte görüldüğü 4 hastanın kolposkopik biyopsi sonucu CIN I şeklinde raporlanmıştır. HPV izlenmeyen 18 hastanın 10'unda alınan kolposkopik biyopsi sonucu da benign olarak raporlanmıştır. Biyopsi sonucu benign olduğu halde yüksek ve düşük riskli HPV saptanan 8 hasta olmuştur. Bunlardan 4'ü HPV 61, 53, 73 gibi düşük riskli, diğer 4'ü HPV 45, 68 ve 33, 35, 52, 58 birlikteliğini içeren yüksek riskli HPV tiplerini içermektedir.

Tablo 3: HPV tipleri ve toplam hasta sayısına oranları

	n	%
<b>NEGATİF</b>	18	<b>29,5</b>
<b>HPV 16</b>	9	<b>14,8</b>
<b>HPV 53</b>	4	<b>6,6</b>
<b>HPV 6</b>	3	<b>4,9</b>
<b>HPV 73</b>	2	<b>3,3</b>
<b>HPV 84</b>	2	<b>3,3</b>
<b>HPV 33, 35, 52, 58</b>	2	<b>3,3</b>
<b>HPV 45</b>	2	<b>3,3</b>
<b>HPV 53, 68</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 61</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 68</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 56,66</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 11</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 42, 45</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 16, 18, 33, 35, 58</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 16, 33, 35, 52, 58</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 18</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 18, 33, 35, 52, 58</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 33, 35, 39, 52, 58</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV39, 55</b>	1	<b>1,6</b>
<b>HPV 45, 55, 61</b>	1	<b>1,6</b>
<b>TANIMLANAMAYAN</b>	6	<b>9,8</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>61</b>	<b>100,0</b>

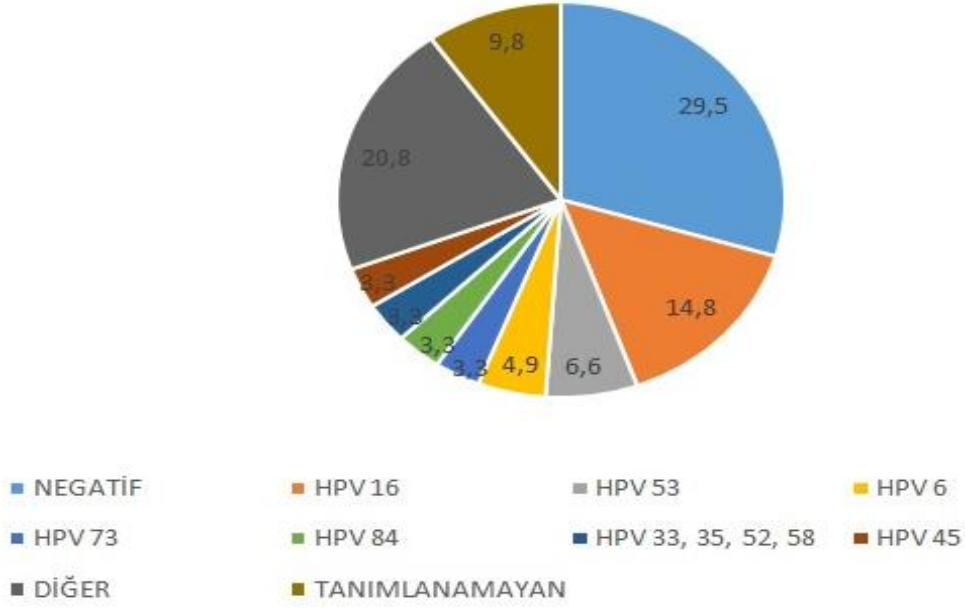
Hastalarda saptanan HPV tipinin düşük veya yüksek riskli olması ile yaş kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,891$ ).

Konvansiyonel smear sonuçları ile saptanan düşük veya yüksek riskli HPV tipleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0,285$ ).

Saptanan düşük veya yüksek riskli HPV tipi ile alınan kolposkopik biyopsi sonucu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p= 0,115$ ).



**Grafi 3:** HPV tipleri ve toplam hasta sayısına oranları



## TARTIŞMA

Servikal kansere ilerlemede izlenen yavaş seyir, preinvaziv servikal lezyonların erken tanınmasında ve invaziv kansere progresyonun önlenmesinde tarama programlarının önemini göstermektedir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, serviks kanseri için major risk faktörünün HPV olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen, preinvaziv veya invaziv servikal lezyon şüphesi olan 61 hastanın 37'sinde düşük veya yüksek riskli HPV DNA saptanmıştır (Tablo 3). Yine hastaların 36'sında preinvaziv veya invaziv servikal lezyon izlenmiştir (Tablo 2).

Normal servikal sitolojiye sahip 157879 kadının dahil edildiği bir metaanalizde, dünya geneli HPV prevalansı %10 olarak saptanmış, bölgesel prevalans olarak en yüksek oran Afrika'da izlenmiştir (%22). En sık izlenen tipler aşı ile önlenabilir olan HPV 16 ve 18'dir (8).

ABD'de yapılan 1921 kadının dahil edildiği bir çalışmada, HPV prevalansı %27 olarak saptanmış, en yüksek prevalans 20-24 yaş arası kadınlarda izlenmiştir. Kuadrivalan HPV aşısının içerdiği spesifik tipler olan HPV 6, 11, 16 ve 18 sırasıyla %17, %7, %16 ve %7 oranında görülmüştür (14).

Ortalama yaşı 16 olan ve ortalama 2 yıldır cinsel aktif, 312 adolesan kadının dahil edildiği başka bir çalışmada %64 oranında HPV enfeksiyonu saptanmıştır (15). Üç yıl boyunca 6 ay aralıklarla 608 kadının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, başlangıçta %26 oranında HPV enfeksiyonu izlenmiş, HPV izlenmeyen olguların da 3 yıl içerisinde %43'ünün HPV ile enfekte olduğu saptanmıştır (16).

İlaç kullanımı olan, 15-30 yaş arası toplam 553 kadın ve erkeğin dahil edildiği, HPV 16, 18 ve 53'ün araştırıldığı, Baltimore'da yapılan bir çalışmada, kadınlardaki HPV 16 prevalansı %38,2 , HPV 18 prevalansı %4,2 , HPV 53 prevalansı %27,7 olarak saptanmıştır (17). Bu durum bu kişilerde anal yoldan cinsel birliktelikle ilişkilendirilmiştir.

HPV genotiplerinin dağılımı coğrafik varyasyon göstermektedir. HPV prevalansının değerlendirildiği, 11 ülkeden 13 bölgenin dahil edildiği (Nijerya, Hindistan, Vietnam, Tayland, Kore, Kolombiya, Arjantin, Şili, Hollanda, İtalya ve İspanya) , 15-74 yaş arası 15613 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, İspanya'daki HPV prevalansı %1,4, Nijerya'daki HPV prevalansı %25,6 saptanmıştır. HPV 16 prevalansı en yüksek Sahra-Altı Afrika'da izlenmiştir ancak Avrupa'da da HPV pozitif kadınların diğer düşük ve yüksek riskli tiplerle kıyaslandığında daha çok HPV 16 ile enfekte olduğu görülmüştür (10).

Uganda'da yapılan 12-24 yaş arası 1275 seksüel aktif kadının dahil edildiği bir kohort araştırmada, PCR ile 39 HPV tipi tanımlanmış ve kadınlardaki HPV prevalansı %74,6 olarak saptanmıştır. Yüksek riskli HPV tipleri %51,4 oranında görülmüş ve en sık gözlenen tipler sırasıyla HPV 52, 51, 18 ve 16 olarak bulunmuştur. HPV 16 ve/ veya 18 pozitif kadınların %71,8'inde diğer yüksek riskli HPV tipleri de saptanmıştır (9).

Türkiye'de yapılan 61 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, sitoloji sonucu normal olarak raporlanan hastalarda %36, HSIL izlenen hastalarda %87,5, LSIL izlenen hastalarda %50 ve ASC-US izlenen hastalarda %11,1 oranında HPV DNA saptanmıştır. En sık rastlanan tipler HPV 16 ve 18'dir (18). Başka bir çalışmada, 20-68 yaş arası 460 kadın değerlendirilmiş, 24'ünde (%5,2) HPV pozitif saptanmıştır. Hastaların 14'ünde (%3) yüksek riskli, 10'unda (%2,2) düşük riskli HPV tipleri izlenmiştir. Yüksek riskli HPV tiplerinden en sık HPV 16 (%33,3) tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla HPV 45 (%20,8), HPV 18 (%4,2) ve HPV 31 (%4,2) izlemektedir (19).

Çok merkezli, hastane bazlı, Türk Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun dahil olduğu merkezler tarafından yapılan, 6388 hastanın dahil edildiği bir retrospektif analizde,

Türkiye'deki HPV prevalansı %25 olarak bulunmuş ve bu oranın dünya geneli ile benzer olduğu görülmüştür. En sık saptanan HPV tipleri sırasıyla HPV 16 (%32), HPV 6 (%17), HPV 11 (%9), HPV 18 (%8), HPV 31 (%6), HPV 51 (%5) ve HPV 33 (%3) olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar özellikle batı ülkelerinde görülen HPV tipleri ile benzerlik göstermektedir (20).

## SONUÇ

Serviks kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadın genital kanserleri içinde önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2009 verilerine göre serviks kanseri kadın kanserleri içerisinde 4,5/100000 oranında görülmekte ve onuncu sırada yer almaktadır.

Günümüzde iyi bilinen HPV- serviks kanseri ilişkisi göz önüne alındığında HPV DNA testi ile tiplendirmenin klinik ve epidemiyolojik açıdan önemi açıktır. Serviksten alınan örneklerde düşük ve yüksek onkojenik risk taşıyan HPV DNA'nın tespiti, serviks kanseri gelişiminin tahmininde veya kanser öncesi değişikliklerin gösterilmesi ile uygun tedavi ve takip protokolünün planlanmasında önem taşımaktadır.

Bu çalışmada; hastalardan alınan konvansiyonel smear sonuçları ile kolposkopik bulgular, histopatolojik özellikler ve HPV birlikteliği araştırılmıştır. Tanı ve taramaya yönelik yöntemlerin birlikte kullanımının önemi gösterilmiştir. Bu konuda daha geniş popülasyonlara ulaşılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Arch Pathol Lab Med. 1997 Mar; 121(3):211-24.
2. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000; 5: 8-12
3. Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical / vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 workshop. Am J Clin Pathol. 1992; 98:152
4. The 1988 Bethesda System for reporting cervical / vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. JAMA 1989; 262: 931
5. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynecol 2012; 120: 1465
6. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:87
7. De Villiers EM, Faquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324:17

8. Banura C, Franceschi S, Doorn LJ, et al. Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. *J Infect Dis* 2008; 197:555
9. Papillomaviridae; The viruses and their replication. *Fields Virology*: Knipe DM, Howley PM, 3th edition. Sf: 2045-2076
10. Salman N. İnsan papilloma aşısı. *Aknem Der.* 2007; 2(1) ek 2:99-101
11. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N England J Med* 2007; 356:1915
12. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papilloma virus(HPV)- 16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double blind randomised study in youn women. *Lancet* 2009; 374:301
13. Palefsky JM, Guiliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection anal intraepitelial neoplasia. *N England J Med* 2011; 365:1576
14. Markowitz LE, Stenberg M, Dunne EF, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6,11,16 and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009; 200: 1059
15. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004; 189: 46
16. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423
17. Plitt SS, Sherman SG, Viscidi RP, et al. Human papillomavirus seroprevalence among young male and female drug users. *Sex Transm Dis* 2007; 34:676
18. Eren H, Özgüneş N, Bayram Y ve ark. Serviksin prekanseröz lezyonlarında Human Papilloma Virus (HPV) tiplerinin belirlenmesi. *Van Tıp Dergisi*: 20(2): 70-75, 2013
19. Altun Z, Yarkın F, Vardar MA, Uğuz AH. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran kadınlarda genital human papillomavirus prevalansı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(2):307-14
20. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, et al. HPV types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers. *Turk Patoloji Derg* 2013, 29: 210-216
21. Hildesheim A, Schiffman MH, Grovit PE, Class AG, Gerrer CE, Zhong T (1994). Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis*, 169: 235-240