

# SERVİKS KANSERİ İÇİN RİSKİ OLAN KADINLARDA HPV TİPLENDİRMESİ VE HPV SIKLIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ VE SERVİKAL SMEARLE İLİŞKİSİ

Dr. Celalettin Eroğlu,<sup>1</sup> Dr. Recep Keşli,<sup>2</sup> Dr. Mehmet Ali Eryılmaz,<sup>3</sup> Dr. Yaşar Ünlü,<sup>4</sup> Dr. Oğuzhan Gönenç,<sup>5</sup> Doç. Dr. Çetin Çelik<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>2</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Moleküler Tanı Ünitesi, Konya

<sup>3</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KETEM, Konya

<sup>4</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ünitesi, Konya

<sup>5</sup> Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum ve Hastalıkları Kliniđi, Konya

<sup>6</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Doğum ve Hastalıkları AD, Konya

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada serviks kanseri için riskli kadınlarda HPV sıklığı tipleri ve HPV pozitifliğinin servikal kanser gelişimi için risk faktörleri ve servikal smear ile ilişkisinin saptanması amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada, serviks kanseri taraması için başvuran serviks kanseri için risk faktörlerine sahip 404 sağlıklı kadın retrospektif olarak incelendi. Reverse Hibridizasyon yöntemi ile HPV varlığı ve en sık görülen 16 tipin tayini yapıldı. Servikal smear örnekleri konvansiyonel yöntem ile alındı ve 2001 Bethesda sistemi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların medyan yaşı 37 (sınırlar, 27-67) idi. HPV sıklığı %32,5 (n=131) bulundu. En sık HPV tipleri; 60 ( %45,8) olguda HPV18 ve 22 ( %16,8) olguda HPV16 bulundu. HPV tiplerine göre serviks kanseri için yüksek risk oranı %78,7 (n=103) olarak saptandı. Risk faktörü değişkenlerinden, en önemli risk faktörü olarak genital siğil varlığı bulundu.

**Sonuç:** Serviks kanseri için riskli kadınlarda özellikle onkogenik HPV tiplerinde yüksek pozitiflik oranı saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Servikal kanser, HPV tiplendirme, servikal sitoloji, risk faktörler Nobel Med 2011; 7(3): 72-77

## HPV TYPES AND THE RELATION OF HPV PREVALENCE TO RISK FACTORS AND CERVICAL SMEAR IN WOMEN AT RISK FOR CERVICAL CANCER

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, the aim was to determine HPV prevalence, types of HPV and the relationship between HPV positivity and the risk factors for developing cervical cancer and cervical smear in women at risk for cervical cancer.

**Material and Method:** Four hundred and four healthy women who applied for the screening of cervical cancer and who were at risk were enrolled in the study. All subjects were retrospectively investigated in terms of the risk factors for cervical cancer. The presence of HPV was determined and the most frequently encountered 16 types of HPV were

identified, using Reverse Hybridization Method. Cervical smear samples were obtained via conventional method and assessed with 2001 Bethesda system.

**Results:** The median age of the subjects was 37 (27-62) and HPV frequency 32.5 % (n=131). The most frequent types of HPV were HPV 18 in 60 cases (45.8 %) and HPV 16 in 22 cases (16.8 %). According to HPV types, high risk rate for cervical cancer was found to be 78.7 % (n=103). Of the variables of the risk factors, the presence of genital condyloma was observed as the most important risk factor.

**Conclusion:** It was found that the women at risk for cervical cancer showed high positivity rate, especially in oncogenic HPV types.

**Key Words:** Cervical cancer, HPV typing, cervical cytology, risk factors. *Nobel Med 2011; 7(3): 72-77*

### GİRİŞ

Serviks kanseri dünya genelinde; kadınlarda görülme sıklığı açısından ikinci, kanserin neden olduğu ölümlerde ise üçüncü sırayı almaktadır.<sup>1</sup> Serviks kanseri human papilloma virus (HPV)'ün onkojenik tiplerinin uzun süren enfeksiyonu sonucu ortaya çıkar. Tüm serviks kanserleri %99,7 HPV DNA'sı içerir.<sup>2</sup> Bu nedenle preinvasiv lezyonların servikal smear tarama programları ile erken dönemde yakalanması son derece önemlidir. Ancak başarılı sonuçlara rağmen servikal sitolojinin sensitivitesinin düşük olmasından sitoloji ile birlikte HPV enfeksiyonunun varlığının saptanması ve tipinin tespiti yaklaşımı gündeme gelmiştir.<sup>3-6</sup>

Serviks kanseri için bazı faktörler önemli bir risk oluşturmaktadır. Servikal kanserin risk faktörleri arasında; ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması, seksüel partner sayısının fazlalığı, yüksek parite, ırk, sigara içimi, düşük sosyoekonomik düzey ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı önemli yer tutmaktadır.<sup>7</sup> Bugün servikal kanser gelişimi için HPV'nin mutlaka var olması gerektiği, diğer risk faktörlerinin ya virusla karşılaşma oranlarını artırdığı ya da viral persistansı-karsinojenik süreci hızlandırdığı için önemli olduğu üzerinde durulmaktadır.<sup>8</sup>

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı tarafından serviks kanseri taraması ulusal standartları belirlenmiş olup özellikle Kanser Erken Teşhis-Tedavi ve Eğitim Merkezinde (KETEM) uygulanmaya başlanmıştır.<sup>9</sup> Günümüzde yüksek riskli belirli HPV tiplerine karşı koruma sağlayabilen aşuların geliştirilmesi ve ülkemizde de kullanılmaya başlanması bölgesel HPV sıklığı ve tip dağılımı verilerinin önemini artırmıştır.

Ancak ülkemizde HPV sıklığı ve tipleri ile ilgili çalışmalar sınırlı kapsam ve sayıdadır.<sup>10-14</sup> Bu çalışmada, serviks kanseri için riskli kadınlarda HPV sıklığı, tipleri ve HPV pozitifliğinin servikal smear ve risk faktörleri ile ilişkisinin saptanması amaçlandı.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, Ağustos 2007 ile Ocak 2009 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde bulunan KETEM'ye serviks kanseri taraması için başvuran yaklaşık 9500 sağlıklı kadından serviks kanseri için riskli 404 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Servikal kanser için risk faktörlerinden; ilk cinsel ilişki yaşı 20 yaş altı, kendinin veya eşinin seksüel partner sayısı birden fazla, üçten fazla parite, sigara içme, genital siğil varlığı, düşük sosyoekonomik düzey, OKS kullanımı, servikal smear anormallığı ve anormal kolposkopi bulguları olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Olgularda epidemiyolojik verilerin belirlenmesi, servikal smear ve HPV örneklerinin alınması ile kolposkopik muayene ve biyopsileri KETEM'de yapıldı. Servikal smear ve biyopsi örnekleri Patoloji Ünitesinde, HPV varlığının araştırılması ve tiplendirilmesi ise Merkez Laboratuvar Moleküler Tanı Ünitesinde gerçekleştirildi. İleri tedavi gerektiren olgular Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalına yönlendirildi. Servikal kanser gelişimi için risk faktörlerine sahip olan ve servikal smear anormallığı saptanan olgular servikal kanser gelişimi için riskli kabul edilerek çalışmaya alındı. Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. →

**SERVİKS KANSERİ İÇİN RİSKİ OLAN KADINLARDA HPV TİPLENDİRİLMESİ VE HPV SIKLIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ VE SERVİKAL SMEARLE İLİŞKİSİ**

Tablo 1: HPV tiplerinin sıklığı	
HPV Tip	n (%)
6	14 (10,68)
11	1 (0,76)
16*	22 (16,79)
18*	60 (45,8)
31*	8 (6,10)
33*	8 (6,10)
40	6 (4,58)
45*	8 (6,10)
51*	5 (3,81)
53**	1 (0,76)
54	7 (5,34)
58*	7 (5,34)
59*	1 (0,76)
66**	1 (0,76)
68*	7 (5,37)
70	7 (2,37)
Belirlenemeyen	18 (13,74)
<b>Toplam</b>	<b>131 (100)</b>

\*: Yüksek riskli, \*\*: Muhtemel yüksek riskli

### Serviks kanserinin epidemiyolojik risk faktörleri

Olguların dosya bilgilerinden, serviks kanseri için risk faktörleri olarak; yaş, ilk cinsel ilişki yaşı, ilk doğum yaşı, parite, sigara içimi, cinsel partner sayısı, eşinin cinsel partner sayısı, OKS kullanımı, ekonomik durum, genital siğil varlığı ve genital hijyen durumu açısından incelendi. Ayrıca olgular beden yapısı açısından da değerlendirildi. Yaş: 30 yaş altı ve üzeri, ilk cinsel ilişki yaşı: 20 yaş altı ve üzeri, ilk doğum yaşı: 30 yaş altı ve üzeri, parite: 3'ün altı ve üzeri, sigara içimi: içenler (günde en az 10 adet ve 1 yıl süreyle içenler) ve içmeyenler, cinsel partner sayısı: tek ve çok eşli olma, eşinin eş sayısı: tek ve çok eşli olma, OKS kullanımı: kullanan (en az 1 yıl süreyle kullanan) ve kullanmayan, beden yapısı: normal ve obeziteye (beden kitle indeksi (BMI), 30 ve üzerinde olmasına) göre değerlendirildi.

### HPV tayini ve tiplene

Steril eküvyon çubuğu ile endoservikal bölgeden alınan sürüntü örnekleri, özel sıvı taşıyıcı besiyeri (UTM-RT MINI Copan, Italy) içinde Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı Moleküler Tanı Ünitesine ulaştırıldı. Sıvı besiyerinden spin kolon yöntemi kullanılarak HPV-DNA izolasyonu yapıldı (RTP DNA/RNA Virus Mini Kit, Invitek, Berlin, Germany). Elde edilen DNA materyalinden temiz oda da laminar akımlı güvenlik kabini içinde son hacim 50 µl olacak şekilde (44 µl PCR mix, 6µl HPV-DNA

PCR miksi hazırlandı [steril distile su, 10X hot start PCR buffer, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 mM dNTP, hot start taq DNA polymerase 5 u/µl (Fermentas, Germany), Inno-Lipa HPV Genotyping Primer Mix (Innogenetics, Belgium)]. Elde edilen PCR miksi örneği termal cycler (Bioer XP thermal cycler, Japan) ile amplifiye edildi. Elde edilen biotinlenmiş ampikonlar 1:1 oranında 10 µl denatürasyon solüsyonu (Innogenetics, Belgium) ile denatüre edildi. Elde edilen denatüre edilmiş ürünler spesifik oligonükleotid prob lar emdirilmiş nitroselülöz membrandan üretilmiş stripler ile (INNO-LiPA HPV Genotyping CE, Innogenetics, Belgium) Auto-Lipa cihazında (ProfiBlot T48, Tecan, Austria) revers hibridizasyon işlemi gerçekleştirildi. Her bir strip üzerinde sırasıyla konjugat kontrol, HPV kontrol 1, HPV kontrol 2 ve HPV'ye ait en sık olarak görülen 16 farklı genotipi (6, 11, 16, 18, 31, 33, 40, 45, 51, 53, 54, 58, 59, 66, 68 ve 70) belirlemeyi sağlayan 17 adet prob çizgisinden pozitif olanlar (mor renkli) gözle değerlendirildi. Pozitif prob numarasının hangi HPV tipine karşılık geldiği değerlendirme şeması kullanılarak belirlendi. HPV varlığını ve tip tayinini belirlemek için kullandığımız kit ile klinik uygulamalarda en sık olarak karşılaşılan 16 farklı genotipin dışındaki HPV tip tayini yapılamadı, ancak HPV pozitifliği iki ayrı kontrol noktası üzerinden saptanarak tipi belirlenemeyen olarak belirtildi. HPV tiplerinden 16, 18, 31, 33, 45, 51, 58, 59 ve 68 yüksek riskli, 53 ve 66 muhtemel yüksek riskli ve 6, 11, 40, 54 ve 70 düşük riskli olarak değerlendirilmektedir.<sup>15,16</sup> Olgular yüksek ve düşük risk grubu olarak iki gruba ayrıldı.

### Servikal Smear Örneklerinin Alınması ve Sitolojik Değerlendirilmesi

Servikal smear örnekleri konvansiyonel yöntemle alındıktan sonra hastaya ait bilgileri ayrıntılı olarak içeren "Patoloji Materyal Gönderme Formu" ile birlikte sitolojik inceleme için gönderildi. Sitolojik değerlendirme, patolog tarafından 2001 Bethesda derecelendirme sistemi kullanılarak yapıldı.<sup>17</sup>

### İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 13,0 (Chicago, USA) paket programı kullanıldı. HPV sıklığı, tiplerinin dağılımı ve epidemiyolojik verileri sayı ve yüzdelik olarak verildi. Kategorik değişikliklerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. HPV pozitif ve negatif olma durumunu etkileyen risk faktörlerini bulmak için çoklu logistik regresyon analizi (Backward: Wald modeli) kullanıldı. p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Olguların medyan yaşı 37 (sınırlar 27-67) idi. HPV sıklığı %32,5 (n=131) bulundu. En sık HPV tipleri, →

yüksek risk grubunda: 60 ( %45,8) olguda HPV 18, 22 ( %16,8) olguda HPV 16; düşük risk grubunda: 14 ( %10,7) olguda HPV 6, 7 ( %5,3) olguda HPV 54 ve 70 bulunurken 18 ( %13,7) olguda tip belirlenemedi. HPV tiplerinin sıklık dağılımı Tablo 1'de verildi. Olguların 23 ( %17,5)'ünde çoklu HPV tipi vardı. Bunlardan 5 olguda HPV 18 ile 53, 11, 6, 16 birlikteliği, 5 olguda HPV 16 ile 18, 6, 59 ve 45, 68, 70 birlikteliği, 7 olguda HPV 45, 68 ve 70 birlikteliği, 6 olguda HPV 31, 33, 40, 54 ve 58 birlikteliği ve 1 olguda HPV 31, 33, 54 birlikteliği saptandı. HPV tiplerine göre serviks kanseri için yüksek risk taşıyanların oranı %78,7 (n=103) iken düşük risklilik %7,6 (n=10) olarak saptandı.

Risk faktörü değişkenlerine yaşın etkisi sınırlandırılarak çoklu logistik regresyon analizi uygulandığında en önemli risk faktörü olarak genital siğil varlığı bulundu. Genital siğil olanların, olmayanlara göre HPV pozitif olma riski 2,28 (%95 Güven Aralığı; alt limit 1,47 - üst limit 3,54) kat daha yüksek bulundu. Tablo 2'de, HPV pozitif ve negatif grupların risk faktörlerine göre dağılımı ve p değerleri verildi.

Servikal smear değerlendirmesinde 91 (%22,5) olguda epitelyal hücre anormallikleri saptandı. Epitelyal hücre anomalileri skuamöz hücrelerde; 82 (%20,3) olguda ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance), 7 (%1,7) olguda LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) ve 2 (%0,5) olguda HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) olarak bulundu (Tablo 3).

Servikal smear epitelyal hücre anormallikleri veya yüksek riskli HPV pozitifliği olan 129 ( %31,9) olgudan yapılan kolposkopik biyopsileri; 2 ( %1,55) olguda CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) I, 10 ( %7,75) olguda CIN II, 1 ( %0,77) olguda CIN III, 2 ( %1,55) olguda invaziv karsinom ve 114 ( %89,14) olguda kronik servisit olarak rapor edildi (Tablo 4). CIN I-III ve invaziv kanser olarak bildirilen 15 olgunun 2'si hariç hepsinde servikal smear anormallliği mevcuttu: CIN I'li 2 olguda ASCUS; CIN II'li 2 olguda iltihap tablosu, 6 olguda ASCUS, 1 olguda LSIL ve 1 olguda da HSIL; CIN III'lü olguda ASCUS; kanserli 2 olgunun birinde LSIL, diğerinde ise HSIL olarak bulundu. Ayrıca CIN I-III rapor edilen olguların 5'inde HPV 16, 3'ünde HPV 18 ve 1'inde tipi belirlenemeyen HPV pozitifliği saptanırken 4 olguda HPV negatif idi. HPV negatif olan bu olgularda yapılan kontrol biyopsileri kronik servisit olarak rapor edildi. İnvaziv kanser olan 2 olguda da HPV 16 pozitifliği saptandı.

## TARTIŞMA

Servikal kanserli olgularda yüksek oranlarda HPV pozitifliği mevcuttur. Özellikle HPV 16 ve 18 pozitifliği

Değişkenler		HPV (+) n (%)	HPV (-) n (%)	p
Yaş	≤30	26 (23,6)	84 (76,4)	0,025
	>30	104 (35,4)	190 (64,6)	
İlk cinsel ilişki yaşı	≤20	96 (30,5)	219 (69,5)	0,16
	>20	34 (38,2)	55 (61,8)	
İlk doğum yaşı	≤20	66 (29,3)	159 (70,7)	0,34
	>20	54 (35,1)	100 (64,9)	
	Doğum yok	10 (40,0)	15 (60,0)	
Doğum sayısı	≤3	96 (31,7)	207 (68,3)	0,68
	>3	24 (31,6)	52 (68,4)	
	Çocuk yok	10 (40,0)	15 (60,0)	
Sigara	İçen	35 (36,5)	61 (63,5)	0,30
	İçmeyen	95 (30,8)	213 (69,2)	
Eş durumu	Tek	116 (31,0)	258 (69,0)	0,07
	Çok	14 (46,7)	16 (53,3)	
Eşinin eş durumu	Tek	127 (32,6)	263 (67,4)	0,56
	Çok	3 (21,4)	11 (78,6)	
OKS kullanımı	Var	26 (31,7)	56 (68,3)	0,91
	Yok	104 (32,3)	218 (67,7)	
Beden yapısı	Normal	56 (27,5)	148 (72,5)	0,04
	Obez	74 (37,0)	126 (63,0)	
Ekonomik durum	Düşük	97 (32,7)	200 (67,3)	0,73
	Yüksek	33 (30,8)	74 (69,2)	
Genital enfeksiyon	Yok	56 (29,6)	133 (70,4)	0,30
	Var	74 (34,4)	141 (65,6)	
Genital Siğil	Yok	57 (24,1)	180 (75,9)	0,001
	Var	73 (43,7)	94 (56,3)	
Servikal smear	Normal	94 (30,0)	219 (70,0)	0,08
	Anormal	36 (39,6)	55 (60,4)	

Bethesda Sistemi	Olgu	%	
Normal	55	13,61	
Nonspesifik enfeksiyon	217	53,71	
Organizma	Candidiazis	18	4,45
	Gardnerella vaginalis	18	4,45
	Trichomonas vaginalis	2	0,49
Aτροφik vajinitis	3	0,74	
Epitel Anormallikleri	ASCUS	82	20,29
	LSIL	7	1,73
	HSIL	2	0,49
<b>TOPLAM</b>	<b>404</b>	<b>100</b>	

ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion

tifliği %70'in üzerinde bulunmuştur.<sup>2,15</sup> Kadınların %50-80'i yaşamları boyunca en az bir kez HPV enfeksiyonuna yakalanır; bunların %50'si onkojenik HPV tipidir. HPV enfeksiyonlarının birçoğu immun sistem tarafından 1 yılda %70, 2 yılda %90 oranında ortadan kaldırılır. Özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin (tip 16 ve 18) neden olduğu enfeksiyon geçmezse servikal kanser gelişmesi 15-20 yıllık süreci kapsamaktadır.<sup>18</sup> Bu nedenle riskli kişilerin belirlenmesi ve uygun →

**SERVİKS KANSERİ İÇİN RİSKİ OLAN KADINLARDA HPV TİPLERİNİN SIKLIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ VE SERVİKAL SMARLE İLİŞKİSİ**

Tablo 4: Kolposkopik biyopsilerin dağılımı	
Histopatoloji	n (%)
CIN I	2 (1,55)
CIN II	10 (7,75)
CIN III	1 (0,77)
İnvaziv Karsinom	2 (1,55)
Kronik Servisit	114 (89,14)
Toplam	129 (100)

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia

klirik takibin yapılabilmesi için servikal smeare ek olarak HPV enfeksiyonunun varlığının saptanması ve tipinin tespiti yaklaşımı yaygın olarak uygulanmaktadır.<sup>3</sup> Bu amaçla da HPV enfeksiyonunun tanınması ve tiplerinin belirlenmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.<sup>19</sup> HPV DNA araştırması için polimerase chain reaction (PCR) ve hybrid capture II (HCII) iki geçerli yöntemdir. Her iki testin de kendine özgü avantajlı ve dezavantajlı özellikleri vardır. PCR, HPV DNA tespitinde en hassas yöntem olmakla beraber klinik örneğin kontaminasyonundan etkilenmesi ve yanlış pozitiflik oranları fazladır.<sup>20</sup> Çalışmamızda HPV varlığı ve tiplmesi için PCR'a göre daha basit, ucuz ve yaygın olarak kullanılan HCII yöntemi kullanıldı.

Servikal kanser ve kanser öncüsü lezyonlarla ilişkisi en iyi bilinen HPV tipleri HPV 16 ve 18, daha az sıklıkla ise HPV 31, 33, 45, 52, 58 ve 59'dur.<sup>15</sup> Tüm dünyada en sık rastlanan HPV 16 ve 18 dışındaki tiplerin sıklığında bölgeler arası değişiklikler izlenmektedir. Ülkemizde hem sitolojik anormallik hem de HPV enfeksiyon sıklığına ait çalışma sayısı azdır. Ergeneli ve ark'larının<sup>10</sup> çalışmasında sitolojik anormallik oranı %1,2 bulunmuştur. Bozkurt ve ark'larının<sup>21</sup> yaptığı 4122 olguluk çalışmada sitolojik anormallik oranı %4,3 bulunmuştur. Özdamar ve ark'ları<sup>22</sup> tarafından 6706 serviko-vajinal yaymanın değerlendirildiği çalışmada ise sitolojik anormallik oranı %1,5 olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda servikal smearde epitelyal hücre anormalliğinin %22,5 olarak bulunması örneklenen grubun az sayıda ve riskli olgulardan oluşmasından kaynaklanabilir.

Güney ve ark'larının<sup>11</sup> HPV sıklığını araştırmak amacıyla İstanbul'da gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada ise Pap smear ile normal olarak değerlendirilen servikal örneklerde, PCR yöntemi ile HPV DNA sıklığı %9,5 olarak saptanmıştır. İç Anadolu bölgesini örnekleleyen, 230 düşük riskli kadının çalışma grubunu oluşturduğu, HPV enfeksiyon sıklığını araştıran çalışmada ise HPV enfeksiyon sıklığı %6,1 olarak bulunmuştur.<sup>12</sup> Aktepe ve ark'larının<sup>13</sup> genital akıntı şikayeti ile başvuran ve servikal erozyonu bulunan 53 hastalık çalışmasında, servikal smearinde sitolojik olarak yüksek dereceli SIL saptanan 1 (%1,8) olguda HPV po-

zitifliği bildirilmiştir. Ergünay ve ark'ları<sup>14</sup> tarafından yapılan servikal smear örneklerinde sitolojik anomali saptanan olgularda HPV pozitifliği %80 oranında ve en sık HPV tipi %50'sinde HPV 16, %10,7'sinde HPV 18, %7,1'inde HPV 53 olarak bulunmuştur. Sapmaz ve ark'larının<sup>23</sup> çalışmasında servikal intraepitelyal neoplazili olgularda %38 (%33 HPV 16 ve %5 HPV 18), kontrol grubunda ise %7,5 HPV pozitifliği (%5 HPV 16 ve %2,5 HPV 18) saptanmıştır. Çalışmamızda HPV sıklığı %32,5 olarak bulundu. HPV enfeksiyonunun en sık tipi; %46'sı HPV 18 ve %17'si HPV 16, daha sonra HPV 6, 31, 33, 45, 58, 59, 68 ve 70 olarak bulundu. Diğer çalışmalardan farklı olarak en sık tip HPV 18 ve ikinci sırada HPV 16'nın olduğu görüldü. HPV pozitifliği oranımızın diğer çalışmalardan yüksek olmasının nedeni servikal kanser ve HPV için riskli olan olgularda çalışılması olabilir. Servikal smear örneklerinde sitolojik anormallik saptanan olgularımızda HPV pozitifliği %40 oranında ve en sık HPV tipi ise %50'sinde HPV 18 ve %28'inde HPV 16 olarak bulundu. Bu sonucun, Ergünay ve ark'larının<sup>14</sup> oranından düşük olmasının sebebi ise HPV DNA tespit ve tiplmesinde PCR yönteminin kullanılması olabilir.

Çalışmamızda, oranlar farklı olsa da ülkemizdeki diğer çalışmalara uygun olarak en sık tiplerin HPV 16 ve 18 olduğu görüldü. Çalışmalardaki gerek HPV pozitifliği ve gerekse de tip dağılımındaki farklılık; örneklenen topluma, yaşa, inceleme yapılan bölgeye, başvuru şikayeti, servikal kanser için risk faktörlerinin varlığı veya değişik olması gibi homojen olmayan olguları içermesine ve kullanılan teknik yöntemlerin farklı olmasına bağlanabilir.

ASCUS'de HPV tipleri için herhangi bir meta analiz bulunmamaktadır. Ancak ALTS (ASCUS-LSIL Traige Study) çalışmasında, ASCUS olgularının %61'i HPV pozitifdir. HPV 16'nın görülme sıklığı %24, HPV 18'in görülme sıklığı ise %8'dir.<sup>7</sup> ASCUS'li olgularımızda %39 HPV pozitifliği olup HPV 18 sıklığı %56 ve HPV 16 sıklığı ise %25'dir. Bir meta analizde LSIL olgularında HPV DNA'sına rastlanma oranı %29-100 olduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup> LSIL olgularımızda HPV pozitifliği %33 oranında bulundu. HSIL olgularımızın her ikisinde de HPV 16 pozitifliği mevcuttu.

Yaş, ilk cinsel ilişki yaşı, ilk doğum yaşı, parite, sigara içimi, cinsel partner sayısı, eşinin cinsel partner sayısı, OKS kullanımı, ekonomik durum, genital siğil varlığı ve genital hijyen durumu ile servikal kanser arasında ilişki gösterilmiştir.<sup>7,24</sup> Özçelik ve ark'larının<sup>12</sup> çalışmasında HPV pozitifliği ile yaş, ilk cinsel ilişki yaşı, parite ve düşük arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak servikal kanser için risk faktörlerden; en önemlisi genital siğil varlığı olmak üzere, yaş ile HPV enfeksiyonu →

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.<sup>24,25</sup> Yapılan pek çok çalışma ile obezitenin kolon, meme, endometrium ve böbrek kanserleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.<sup>26</sup> Obezite, serviks kanserinde bir risk faktörü olmamasına rağmen obez kadınlarda serviks kanserinden sebebi açıklanmayan artan ölüm riski vardır. Yapılan bir meta analizde servikal kanser taraması ile BMI arasında ters ilişki saptanmış olup obez kadınların tarama programlarına katılmamalarına bağlanmıştır.<sup>27</sup> Çalışmamızda obezite ile HPV pozitif-

liği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunması olgularımızın az sayılı veya yarısının obez beden yapısına sahip olmasına bağlandı.

## SONUÇ

Sonuç olarak, serviks kanseri için riskli kadınlarda özellikle onkojenik HPV tiplerindeki yüksek pozitiflik nedeni ile serviks kanseri için riskli kadınların yakın takip edilmesi ve önlemlerin alınması gerekmektedir.



i	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Dr. Celalettin Eroğlu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi M.K. Dedeman Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Kayseri <a href="mailto:ceroglu@erciyes.edu.tr">ceroglu@erciyes.edu.tr</a>
✓	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 13/ 10 / 2009 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 21 / 04 / 2010

## KAYNAKLAR

1. Waxman AG. Guidelines for cervical cancer screening, history and scientific rationale. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 77-97.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
3. Cronje HS. Screening for cervical cancer in developing countries. *Int J Gynecol Oncol* 2004; 84: 101-108.
4. Pisal N, Sindos M, Chow C, Singer A. Triage by HPV-DNA testing: is it useful in women with persistent minor smear abnormalities? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 575-577.
5. Terry G, Ho L, Szarewski A, Cuzick J. Semiautomated Detection of Human Papillomavirus DNA of High and Low Oncogenic Potential in Cervical Smears. *Clin Chem* 1994; 40: 1890-1892.
6. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
7. Arvas M, Gezer A. Genital HPV. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007.
8. Güner H, Taşkıran Ç. Serviks kanseri epidemiyolojisi ve human papilloma virus. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007; 4: 11-19.
9. Özgül N. Türkiye’de serviks kanserinin durumu ve servikal kanser tarama çalışmaları. Tuncer AM. (eds.) Türkiye’de Kanser Kontrolü.1. Baskı. Onur Matbaacılık, Ankara 2007: 349-358.
10. Ergeneli MH, Duran EH, Ergin T, Demirhan B, Erdogan M. Atypical squamous cells of undetermined significance. Clinical experience in a Turkish university hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 108-110.
11. Güney Al, İnce U, Kullu S, Pekin S, Cirakoğlu B. Detection and typing of human papillomavirus in cervical specimens of Turkish women. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18: 546-550.
12. Özcelik B, Serin IS, Gökahmetoğlu S, Başbuğ M, Erez R. Human papillomavirus frequency of women at low risk of developing cervical cancer: a preliminary study from a Turkish University. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 157-159.
13. Aktepe O, Altındış M, Aktepe F, Yılmaz M, Fenkçi V. Risk altındaki kadınların servikal örneklerinde human papilloma virus araştırılması. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2007; 29: 131-135.
14. Ergünay K, Mısırlıoğlu M, Firat P ve ark. Sitolojik olarak anomali saptanan serviks örneklerinde insan papilloma virus DNA’sının araştırılması ve virusun tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 2007; 41: 219-226.
15. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 518-527.
16. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses. In Fields Virology 5 th ed. Vol:2. Knipe DM, ed in chief. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007: 2299- 2354.
17. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 16: 2114-2119.
18. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78: 11451-11460.
19. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn L.J. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005; 32: 43-51.
20. Iftner T, Villa LL. Human papillomavirus Technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 80-88.
21. Bozkurt TT. 2000-2005 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi servikal smear tarama sonuçlarımız. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, 2007.
22. Özdamar ŞO, Bektaş S, Barut F ve ark. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nin 2003-2005 yılları sitoloji deneyimi. *Türk Patoloji Dergisi* 2006; 22: 92-95.
23. Sapmaz E, Şimşek M, Çelik H, Kumru S, Doymaz MZ. Bölgemizdeki servikal intraepitelyal neoplazi vakalarında HPV 16 ve 18 genomlarının PCR yöntemi ile araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2003; 13: 58-61.
24. Ayhan A, Durukan T, Günalp S ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2008.
25. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol* 2005; 32: 82-90.
26. Sertkaya AÇ. Obezite ve malignite. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 56-60.
27. Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM. The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 375-381.