

Hpv ile Enfekte Hastaların Pap-Smear Kolposkopi ve Leep Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Pap-Smear Colposcopy and Leep Results of Hpv Infected Patients

Tolga Atakul

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: HPV taraması yapılmış hastaların Pap-smear ve kolposkopik inceleme sonuçlarının servikal örnekleme sonucu ile ilişkisini belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında, Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran, 25-80 yaş arası, 148 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların, yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, sigara kullanımı, menopoz durumu ve ek hastalıkları gibi tanımlayıcı özellikleri ve HPV-DNA, Pap Smear, kolposkopi ve LEEP sonuçları kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların, 56 (%34,57)'sının sitoloji sonucu ASCUS, 50 (%30,86)'sinin LSIL, 15(%9,26)'inin HSIL, 80(%49,38)'inin HPV-DNA sonucu 16 ve/veya 18 pozitif, 50 (%30,86)'sinde diğer HPV tipleri pozitif. Yapılan kolposkopik incelemede 122(%75,31) hastada patolojik bulgu saptanmıştı. Sitoloji sonucu, ASCUS ve LSIL olan hastalarda normal patolojik inceleme sonucuna sahip olma oranları, ASC-H saptanan hastalarda patolojik incelemede CIN 2-3 oranları, AGC olan hastalarda patolojik incelemede servikal kanser oranları diğerlerine göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.001$). HPV-DNA sonuçları ile servikal biyopsi sonuçları arasında HPV negatifliği veya tiplerine göre anlamlı ilişki saptanamadı ($p=0.132$). Kolposkopik incelemede anormal bulgu izlenmeyen hastalarda, normal patolojik inceleme oranları anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin bölgemizdeki HPV prevalansı ve tip dağılımının, Pap-smear, HPV-DNA ve kolposkopi sonuçlarının nihai patolojik inceleme sonuçları ile ilişkileri konusunda literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Alanda çok merkezli, yeterli örneklem boyutuna sahip ve kontrol grupları içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: HPV, pap smear, serviks kanseri, kolposkopi

ABSTRACT

INTRODUCTION: To determine the correlation between the results of Pap Smear and colposcopic examination and cervical sampling of HPV positive patients.

METHODS: Between January 2014 and June 2016, 148 patients, aged 25-80 years, who were admitted to Adnan Menderes University Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic were included in the study. Descriptive characteristics of patients such as age, body mass index, gravida, parity, smoking, menopausal status and comorbidities, and HPV-DNA, Pap Smear, colposcopy and LEEP results were recorded.

RESULTS: Cytology results of 56(%34,57) patients were ASCUS, LSIL of 50(%30,86), HSIL of 15(%9,26), HPV-DNA test results were positive for type 16 and / or 18 in eighty (%49,38) and positive for other HPV types in fifty (%30,86). Colposcopic examination revealed pathological findings in 122 (75.31%) patients. As a result of cytology, normal pathological examination rates in patients with ASCUS and LSIL, CIN 2-3 rates in patients with ASC-H and cervical cancer rates in AGC patients were significantly higher than others ($p < 0.001$). No significant correlation was found between HPV-DNA results and cervical biopsy results according to HPV negativity or types ($p=0.132$). Normal pathological examination rates were significantly higher in patients without abnormal findings on colposcopic examination($p=0.001$).

DISCUSSION and CONCLUSION: We believe that the results of our study will contribute to the literature on the prevalence and type distribution of HPV in our region, the relationship between Pap Smear, HPV-DNA, colposcopy results and final pathological examination results. Multicenter studies with sufficient sample size and control groups are needed in this field.

Keywords: HPV, pap smear, cervical cancer, colposcopy

İletişim / Correspondence:

Dr. Tolga Atakul

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

E-mail: atakultolga@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 13.11.2019

Kabul Tarihi: 30.05.2020

GİRİŞ

Human Papilloma Virus (HPV) Papillomaviridae ailesinin 50-55 nm çapında zarfsız, çift sarmallı bir üyesidir. Günümüzde 190'dan fazla değişik genotipi tespit edildiği, bunlardan 40'a yakınının genital sistemde enfeksiyon yaptığı ve bazı genotiplerin servikal kanser riskini arttırdığı gözlenmiştir (1, 2). Servikal kanser, tüm dünyada kadınlarda görülen en yaygın ikinci kanser türü olup, her yıl yaklaşık 500.000 yeni tanı alan vaka bildirilmektedir. Bu vakaların yaklaşık yarısı ölümlle sonuçlanmaktadır (3). Bu veriler göz önüne alındığında, HPV'nin büyük bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmektedir. Servikal kanserlerin erken teşhisi ve önlenmesi açısından hastalık etkeni HPV tipinin belirlenmesi çok önemlidir (4). HPV tiplerinin bir kısmı düşük riskli onkojenik olmayan tipler bir kısmı ise yüksek riskli onkojenik tiplerdir. İnsanda kanser açısından düşük risk oluşturan HPV tipleri; tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 62 tipleridir. Bu tipler genelde benign papillomatöz lezyonlara sebep olabilmektedir. Servikal kanserlere neden olabilen yüksek riskli onkojenik HPV tipleri; tip 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82'dir (5, 6).

Serviks kanserinde en yaygın tarama yöntemi olan Pap Smear testinin amacı; transformasyon zonundaki hücrelerde meydana gelen histomorfolojik değişiklikleri erken tespit etmektir (7). Pap smear tarama testi sonuçlarının yaklaşık %5'i anormaldir (8). Serviks kanseri taramasında kullanılan ve erken tanıya yönelik bir diğer test ise HPV DNA testidir. Objektif ve tekrarlanabilir olan HPV DNA testinin serviks kanseri ile olan ilişkisi birçok çalışmada kanıtlanmış ve serviks kanseri olan hastaların %99,9'una kadar HPV DNA varlığı bildirilmiştir (9). Servikal smear'ın sitolojik olarak incelenmesi ve eş zamanlı HPV DNA çalışılması "co-test" olarak tanımlanır. HPV ilişkili histopatolojik değişimler kanser gelişiminden önce servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak adlandırılır. CIN-1 olarak başlayan neoplazik değişiklikler CIN-2 ve CIN-3'e ilerleyebilir. CIN-1 düşük dereceli skuamoz intraepitelyal neoplazi (LSIL), CIN-2 ve CIN-3 yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HSIL) olarak iki grup altında sınıflandırılır (10). Pap Smear testinin sensitivite ve spesifitesindeki problemler nedeni ile birçok ülkede HPV taraması kullanılmaya

çalışılmaktadır. Günümüzde Türk Halk sağlığı Kurumunun Serviks Kanseri Tarama programına HPV testini de eklemesi ile HPV testi pozitif olup kanser kaygısı yaşayan ve merkezimize başvuran hasta sayısı da oldukça artmıştır.

Çalışmamızın amacı, HPV taraması yapılmış hastaların Pap-smear ve kolposkopik inceleme sonuçlarının servikal örnekleme sonucu ile ilişkisinin belirlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu

Ocak 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında, Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, 25-80 yaş arası, 148 hastanın, HPV-DNA testi, Pap Smear, Kolposkopi ve LEEP veya Konizasyon işlemi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadan dışlama kriterleri; HPV DNA, Pap Smear, Kolposkopi ve LEEP veya Konizasyon işlemi uygulanmaması, hastaların sonuçlarına ulaşamaması, işlem sonucunun yetersiz materyal veya başka bir sebeple net olmamasıdır.

Etik

Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Protokol No: 2016/92 ile onay alındı. Çalışmanın yürütülmesi sırasında Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Rehberi'ne uygun davranıldı.

Ölçümler

Hastaların HPV-DNA, Pap Smear, kolposkopi ve LEEP sonuçları, yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, sigara kullanımı, menopoz durumu ve ek hastalıkları gibi tanımlayıcı özellikleri kaydedilmiştir.

Çalışmada kullandığımız kolpokopi endikasyonları şu şekildeydi:

- Pap-smear testinde anormal bulguların bulunması
- Genital bölgede anormal görüntü bulunması
- Servikal sitoloji normal dahi olsa cervix görünümünde anormallik bulunması
- Şüpheli cinsel ilişki öyküsü

Anormal olarak değerlendirilen kolposkopi bulguları şu şekildeydi: keskin sınırlı lezyon görünümü, lökoplaki, kondilom, iodin tutulumu, anormal vasküler görünüm, lezyonun büyük olması,

asetik asit kullanımı sonrası beyaz lezyon oluşumu.

LEEP endikasyonlarımız ise

- Yetersiz kolposkopi sonucunun olması
- Şüpheli mikroinvazyon tespit edilmesi
- Sitoloji ve kolposkopi uyumsuzluğu
- Endoservikal kanala uzanmış lezyon varlığı
- Şüpheli adenokarsinom

HPV-DNA, gönderilen sıvı bazlı materyale moleküler yöntemlerle uygulanan R-PCR + DNA dizi analizi sonucuna göre belirlendi. Smear testi, makroskopik olarak tam otomatik sıvı bazlı yayma boyama sistemine ait içerisinde servikal sürüntü fırçası bulunan 1 adet sıvı kit kabı ile yapılır. Patolojik tanı, dervikovajinal smear (Sıvı Bazlı Yayma - Sure Path) yöntemiyle raporlandı. Sıvı bazlı thin prep yöntemi kullanıldı. Kolposkopilerin tamamı deneyimli bir uzman hekim tarafından yapıldı, mikroskopik inceleme asetik asit kullanılarak 40x büyütme ile incelendi. LEEP, genel anestezi altında ameliyathane şartlarında alındı. Ayrıca hastaların başka merkezlerde alınan tetkikleri ve incelemeleri de kayıt altına alınarak analizlere dahil edildi.

Hastaların bir kısmında hem smear hem HPV DNA negatif olmasına rağmen makroskopik olarak doğrulanmayan lezyon izlendiği için lezyon bölgesinden biyopsi alınması tercih edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS v21 programında yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Nicel verilerin normal dağılıma uygunluk kontrolü Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun olan sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma şeklinde, diğer değişkenlerin ise ortanca (en küçük değer- en büyük değer) şeklinde verildi. Kategorik verilerin sunumunda sıklık ve yüzde değerleri tercih edildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı; $45,28 \pm 9,26$ idi. Demografik veriler ve hastalara ait tıbbi öykü ile ilgili tanımlayıcı veriler Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Hastaların Karakteristik Özelliklerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

	n	İstatistik
Yaş	148	45,28 \pm 9,26
Gravida	93	3 (0 - 20)
Parite	92	2 (0 - 13)
Vücut Ağırlığı (kg)	38	67,79 \pm 14,24
Boy (cm)	38	159,05 \pm 5,88
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	38	26,83 \pm 5,40
Sigara Kullanımı	25/80	31,25%
Ek Hastalık	54/118	45,76%
Hipertansiyon	28	23,73%
Diabetes Mellitus	12	10,17%
Kardiyak Problemler	4	3,39%
Astım	5	4,24%
Diğer Kanser Öyküsü	5	4,24%
Guatr	4	3,39%
Diğer	12	10,17%
OKS Kullanımı	18/79	22,78%
Menapoz	31/85	36,47%
İlk koit yaşı	67	20 (14 - 34)
Ailede Kanser Öyküsü	7/33	21,21%
Serviks Kanseri	3	9,09%
Meme Kanseri	3	9,09%
Akciğer Kanseri	1	3,03%
Aktif Şikayet	5/27	18,52%

Veriler nicel değişkenler için normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ve nitel değişkenler için sıklık yüzde olarak verilmiştir.

Hastaların, 56 (%34,57)'sinin Pap-smear sonucu ASCUS, 50(%30,86)'sinin LSIL, 15(%9,26)'inin HSIL, 80(%49,38)'inin HPV-DNA sonucu tip 16 ve/veya 18 pozitif, 50(%30,86)'sinde ise diğer HPV tipleri pozitif. Yapılan kolposkopik incelemede 122(%75,31) hastada patolojik bulgu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Tarama Testlerinde Elde Edilen Sonuçların Biyopsi Sonuçlarına Göre Dağılımı

	Servikal Biyopsi Sonucu				Total	p
	Normal	CIN 1	CIN 2 & 3	Servikal kanser		
N	89 (54,94%)	29 (17,90%)	38 (23,46%)	6 (3,70%)	162 (100,00%)	N.A
Smear						
Normal	17 (60,71%)	5 (17,86%)	5 (17,86%)	1 (3,57%)	28 (17,28%)	<0.001*
LSIL	29 (58,00%)	14 (28,00%)	7 (14,00%)	0 (0,00%)	50 (30,86%)	
HSIL	3 (20,00%)	2 (13,33%)	8 (53,33%)	2 (13,33%)	15 (9,26%)	
ASCUS	37 (66,07%)	7 (12,50%)	11 (19,64%)	1 (1,79%)	56 (34,57%)	
ASC-H	1 (14,29%)	0 (0,00%)	6 (85,71%)	0 (0,00%)	7 (4,32%)	
AGC	2 (33,33%)	1 (16,67%)	1 (16,67%)	2 (33,33%)	6 (3,70%)	
HPV						
Negatif	23 (71,88%)	3 (9,38%)	6 (18,75%)	0 (0,00%)	32 (19,75%)	0.132*
16 ve/veya 18 Pozitif	36 (45,00%)	16 (20,00%)	23 (28,75%)	5 (6,25%)	80 (49,38%)	
Diğer HPV Pozitif	30 (60,00%)	10 (20,00%)	9 (18,00%)	1 (2,00%)	50 (30,86%)	
Kolposkopi						
Patoloji yok	33 (82,50%)	2 (5,00%)	4 (10,00%)	1 (2,50%)	40 (24,69%)	0.001*
Patolojik bulgu var	56 (45,90%)	27 (22,13%)	34 (27,87%)	5 (4,10%)	122 (75,31%)	

Veriler sıklık (yüzde) olarak verilmiştir.

*ki-kare testi

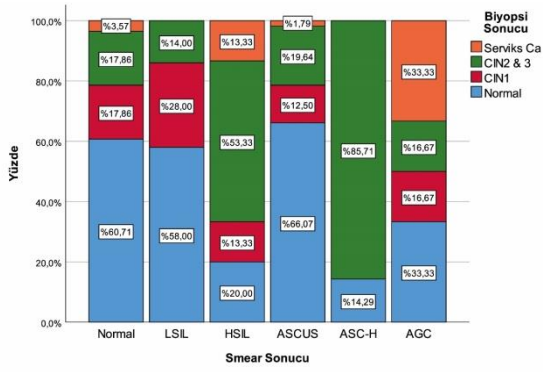
Hastaların Pap Smear sonuçları ile servikal biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında; sitolojik inceleme sonucu normal, ASCUS ve LSIL olan hastaların sırasıyla normal patolojik inceleme sonucuna sahip olma oranları; %60,71(17), %66,07(37) ve %58,00(29) olduğu ve diğer sitoloji sonuçlarına göre normal patolojik inceleme sonucuna sahip olma oranlarının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı (p <0.001). Sitolojik incelemede HSIL ve ASC-H saptanan hastaların sırasıyla %53,33(8) ve %85,71(6)'inin patolojik incelemesinde CIN 2-3, AGC saptanan hastaların %33,33(2)'ünde servikal kanser saptandı. CIN 2-3 oranları, sitolojik inceleme sonucu ASC-H olanlarda anlamlı olarak daha fazlayken, serviks kanseri oranları sitolojik inceleme sonucu AGC olanlarda anlamlı olarak daha fazlaydı (p <0.001). Hastaların servikal Smear sonuçlarına göre patolojik inceleme sonuçlarının dağılımı Şekil 1'de gösterildi.

HPV-DNA testi negatif olan hastaların %71,88(23)'ünün patolojik incelemesi normaldi. HPV tip 16 ve/veya 18 pozitifliği saptanan hastalarda, normal patolojik inceleme oranı %45(36), CIN 1 oranı %20(16), yüksek riskli prekanseröz lezyonlar olan CIN 2-3 oranı %28,75 (23) ve servikal kanser oranı ise %6,25(5)'ti. Diğer HPV tipleri pozitif olan hastaların ise %60(30)'ünün

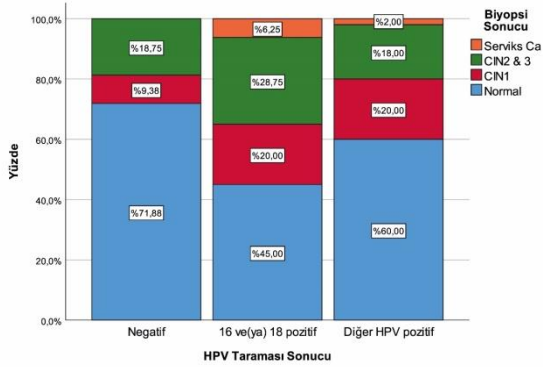
patolojik incelemesi normalken CIN 2-3 oranı %18(9), servikal kanser oranı %2(1) idi. HPV-DNA sonuçları ile servikal biyopsi sonuçları arasında HPV negatifliği veya tiplerine göre anlamlı ilişki saptanmamıştı(p=0.132). HPV-DNA incelemesi sonuçlarına göre patolojik inceleme sonuçlarının dağılımı Şekil 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Kolposkopik incelemede patolojik bulgu saptanan hastalarda, CIN 2-3 oranı %27,87(34), servikal kanser oranı %4,1(5)'iken, kolposkopik inceleme normal olan hastalarda CIN 2-3 oranı %10(4), servikal kanser oranı %2,5(1)'ti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,0001).

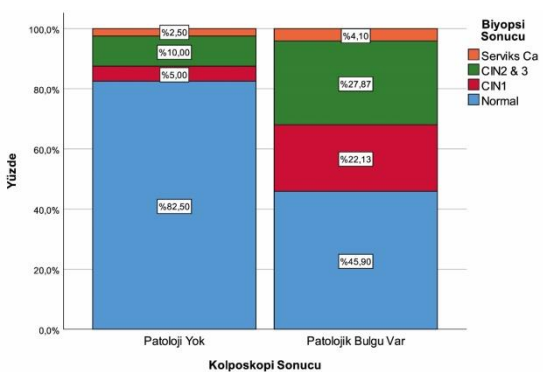
Servikal kanser saptanan altı hastanın beşinde, HPV 16/18 pozitifliği ve anormal kolposkopik inceleme bulguları saptanırken, dördünde yüksek riskli servikal sitolojik lezyonlar olan HSIL ve AGC saptanmıştır. Kolposkopik inceleme sonuçlarına göre patolojik incelemelerin dağılımı Şekil 3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Pap Smear sonuçlarının servikal biyopsi sonuçlarına göre dağılımı



Şekil 2. HPV-DNA sonuçlarının servikal biyopsi sonuçlarına göre dağılımı



Şekil 3. Kolposkopi sonuçlarının servikal biyopsi sonuçlarına göre dağılımı

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hastaların servikal biyopsi sonuçları, %54,94'ünde normal, %17,90'ında CIN-1, %23,46'sında CIN 2-3 ve %3,70'inde serviks kanseri olarak saptanırken, HPV-DNA sonuçları; %19,75'inde negatif, %49,38'inde tip 16 ve/veya 18 ve %30,86'sında diğer HPV tipleri saptanmıştır. Yapılan kolposkopik incelemede, %24,69'unda patolojik bulgu görülmezken, %75,31'inde anormal kolposkopik inceleme bulgusu saptanmıştır.

Serviks kanseri, tüm dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni vakanın tespit edildiği, kadınlarda en

sık görülen ikinci kanser türü olup, vakaların yaklaşık yarısı ölümlle sonuçlanmaktadır (11). Yeni tanı serviks kanseri vakalarının dörtte üçünden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (11). Türkiye'de ise kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 13. Sıradaki sebebi ve en sık görülen kanserlerin 9.'su serviks kanseridir (12).

HPV DNA testi ile serviks kanseri ilişkisi ispatlanmıştır ve serviks kanseri hastalarının %99,9'unda HPV DNA testi pozitifliği gösterilmiştir (11). Avrupa'da, toplamda 176 464 kadının dahil olduğu, dört randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir çalışmada; HPV'ye dayalı serviks taramanın, sitoloji tabanlı taramaya göre invaziv kanser tespitinde %60-70 daha duyarlı olduğunu gösterilmiştir (13). 30 yaş üstü kadınlar için kabul gören tarama, servikal smear değerlendirilmesi ve aynı örnekte eş zamanlı HPV DNA çalışılması olarak adlandırılan "co-test" yöntemidir (14-17). HPV DNA tarama testi, yüksek dereceli pre-malign ve malign lezyonları yakalamada servikal smeardan daha duyarlı olduğu kombine test uygulandığında ise başarı oranlarının daha da arttığı görülmektedir (18, 19).

Dünya genelinde yapılan çalışmalar incelendiğinde farklı bölgelerde HPV DNA prevalanslarının %10-66 arasında değiştiği görülmüştür (20-22). HPV enfeksiyonunun prevalansı, kullanılan yöntem, değerlendirilen örneğin kalitesi, incelenen hasta grubu ve incelenen grubun sosyoekonomik düzeyi gibi faktörlere göre farklılıklar görülmektedir. Farklı ülkelerde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda, HPV prevalansı için farklı sonuçlar bildirilmiştir. Avrupa merkezli, 14 ülkenin verileri değerlendirilerek yapılan bir meta analizde, yüksek riskli genotipler olan HPV tip 16 ve 18 yaygınlığı sırasıyla %29,8 ve %12 olarak bulunurken, HPV DNA pozitifliği %2,2 oranla en düşük İspanya, %22,8 oranla en yüksek Danimarka'da saptanmıştır (23). Dünyanın farklı bölgelerinde yapılmış 78 çalışmadan, normal servikal sitolojiye sahip 157.879 örneğin incelendiği geniş çaplı bir meta analizde HPV'nin tüm dünyadaki prevalansının %10,4 olduğu, %31,6 ile en yüksek prevalansın Batı Afrika'da, %6,2 ile en düşük prevalansın ise Güneybatı Asya'da olduğu saptanmıştır (24). Aynı çalışmanın sonucunda gelişmiş ülkelerde ortalama prevalans tahmini olarak %10, az gelişmiş ülkelerde ise %15,5 olarak

bildirilmiştir (24). Ülkemizde yapılan beş farklı bölgeden normal servikal sitolojiye sahip 587 (15-68 yaş) sağlıklı kadının değerlendirildiği bir çalışmada ise, HPV pozitifliği %17,9 olarak bulunmuştur (25). Çalışmamızda HPV 16 ve/veya 18 saptanan hastaların %45'inde, diğer HPV türleri saptanan hastaların ise %60'ında normal patolojik inceleme sonuçlarına rastlanmıştır. HPV dağılımında görülen uyumsuzlukların sebebi çalışmamızda olduğu gibi literatürdeki diğer çalışmaların da genel olarak kısıtlı sayıda hasta gruplarında gerçekleştirilmiş olması ve kullanılan tanı yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklı olabilir.

Yüksek riskli HPV tipleri ile kalıcı enfeksiyon durumunun malignite ile ilişkisi bilindiğinden patolojik veya sitolojik değişiklikler saptanmadan yüksek riskli HPV tiplerinin tespit edilmesi servikal patoloji gelişmesi açısından aday olan hastaların saptanmasında ve takibinde önem taşımaktadır (26). Türkiye'de yapılan çalışmalarda; servikal kanser örneklerinde %92,5-93,5, servikal intraepitel-yal lezyonlarda CIN-1,2,3 %71,4-73,5 HPV DNA pozitifliği bulunmuştur (27-30). Çalışmamızda saptanan, altı serviks kanseri vakasından beşinde yüksek riskli HPV tipleri, birinde ise diğer HPV tipleri pozitif bulunmuştur. CIN 2-3 saptanan hastaların yaklaşık üçte ikisinde yüksek riskli HPV tipleri saptanırken, yaklaşık dörtte birinde ise diğer HPV tipleri tespit edilmiştir.

Çalışmamızda en sık saptanan Pap Smear sonucu, ASCUS (%34,57), ikinci sırada LSIL (%30,86) ve takiben HSIL(%9,26) iken, hastaların Pap Smear sonuçları ile servikal biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında; sitolojik inceleme sonucu normal, ASCUS ve LSIL olan hastaların sırasıyla normal patolojik inceleme sonucuna sahip olma oranlarının, sitolojik inceleme sonucu ASC-H olanlarda CIN 2-3 oranlarının, sitolojik inceleme sonucu AGC olanlarda serviks kanseri saptanma oranlarının anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (p <0.001). Topluma genellenebilecek sonuçlar için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Branca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da çalışmamızla benzer olarak en sık servikal smear sonucu ASCUS (%37), ikinci sırada LSIL(%26) ve ardından HSIL (%4,9), biyopsi sonucunda ise hastaların %49'unda CIN 1, %5,6 CIN 2 ve %17'sinde ise CIN 3 tespit edilmiştir (31).

Aynı çalışmanın sonuçlarına göre; CIN 3 varlığını öngörmeye, servikal smear testinde HSIL saptanması, HPV-DNA pozitifliği ve kolposkopik incelemede yüksek dereceli anormal bulguların varlığı ile ciddi oranda ilişkili bulunmuştur. Sitolojinin tek başına CIN ve kanser tespit etme oranı yaklaşık %84,5 iken beraberinde kolposkopi yapılması ile %96,4'e yükseldiği yapılan geniş katılımlı çalışmalarda gösterilmiştir (32). Çalışmamızda saptanan altı servikal kanser vakasının ikisinde sitolojik incelemede HSIL saptanırken, birinde ASCUS, birinde ise normal servikal sitoloji izlenmiştir buna karşın, beşinde anormal kolposkopik bulgu izlenmiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın kısıtlılıkları; az sayıda hasta ile tek merkezli yapılması sebebiyle sonuçların topluma genellenebilirliğinin düşük olması ve yine örneklem sayısının yetersizliğinden kaynaklı risk faktörlerinin yeterince değerlendirilememesi, retrospektif olması sebebiyle özellikle HPV-DNA pozitifliği saptanıp normal patolojik inceleme saptanan hastaların takibinin gerçekleştirilemeyeşi ve cerrahi sonrası rekürrens değerlendirilememiş olmasıdır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin bölgemizdeki HPV prevalansı ve tip dağılımının, Pap Smear, HPV-DNA ve kolposkopi sonuçlarının nihai patolojik inceleme sonuçları ile ilişkileri konusunda literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Aşı ile önlenilebilir bir hastalık olan HPV enfeksiyonunun ülkemizdeki prevalansının ve HPV-DNA pozitifliği saptanan hastalarda Pap Smear, kolposkopi ve patoloji korelasyonunun daha net belirlenebilmesi için çok merkezli, yeterli örneklem boyutuna sahip ve kontrol grupları içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K, Zur Hausen H, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
2. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*.

- 2003;348(6):518-27.
3. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews cancer*. 2002;2(5):342.
 4. Ergünay K, Mısırlıoğlu M, Fırat P, Tuncer ZS, Tuncer S, Ustaçelebi Ş. Sitolojik olarak anomali saptanan serviks örneklerinde insan papilloma virus dna'sının araştırılması ve virusun tiplendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2007;41:219-26.
 5. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci*. 2004;50(1-2):9-19.
 6. Burd EM. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(2):291-319.
 7. Karabulutlu Ö, Pasinlioğlu T. Alanı Sağlıklı İlgili Olmayan Akademisyenlerin Serviks Kanseri İlişkin Bilgi Düzeylerinin Ve Farkındalığının İncelenmesi. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2016;6(3):175-80.
 8. Walsh J. Cervical cancer: developments in screening and evaluation of the abnormal Pap smear. *Western journal of medicine*. 1998;169(5):304.
 9. Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 24 (Suppl 3): S3/78–89. 2006.
 10. Altun E, Usta A, Bülbül ÇB, Turan G. HPV-DNA Alt Tiplerinin Smear ve Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Korelasyonunun Değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg*. 2018;25:472-76.
 11. Ferlay J. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *GLOBOCAN2002*. 2004.
 12. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC infectious diseases*. 2009;9(1):191.
 13. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The lancet*. 2014;383(9916):524-32.
 14. Yıldırım D, Gökaslan H. Serviks Kanseri Taramasında Hpv Dna Testinin Yeri. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2016;18(1):1-6.
 15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(3):147-72.
 16. Bulletins—Gynecology CoP. ACOG Practice Bulletin Number 131: screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1222-38.
 17. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The lancet oncology*. 2011;12(7):663-72.
 18. Clavel C, Masure M, Bory J, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *British journal of cancer*. 2001;84(12):1616.
 19. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *Jama*. 1999;281(17):1605-10.
 20. Hopman E, Rozendaal L, Voorhorst F, Walboomers J, Kenemans P, Helmerhorst TJ. High risk human papillomavirus in women with normal cervical cytology prior to the development of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(5):600-4.
 21. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):257-64.
 22. Tachezy R, Hamšíková E, Hajek T, Míkyšková I, Šmahel M, Van Ranst M, et al. Human papillomavirus genotype spectrum in Czech women: Correlation of HPV DNA presence with antibodies against HPV-16, 18, and 33 virus-like particles. *Journal of medical virology*. 1999;58(4):378-86.
 23. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *European journal of cancer*. 2009;45(15):2632-9.
 24. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus

- DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(7):453-9.
25. Demir ET, Ceyhan M, Simsek M, Gunduz T, Arlier S, Aytac R, et al. The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal Pap smear. *Journal of medical virology*. 2012;84(8):1242-7.
 26. Kjør SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(19):1478-88.
 27. D. Y. Bölgemizde servikal kanser ve prekanseröz lezyonları olan kadınlarda onkojenik human papillomavirus genotiplerinin prevalansının belirlenmesi: Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010.
 28. Usubütün A, Alemany L, Küçükali T, Ayhan A, Yüce K, de Sanjosé S, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2009;28(6):541-8.
 29. Yavuzer D, Karadayı N, Erdağı A, Salepçi T, Baloğlu H, Dabak R. Serviks kanseri ve prekanseröz lezyonlarında PCR ile HPV tiplemesi. 2009.
 30. Şahiner F, Gümrall R, Şener K, Yiğit N, Dede M, Yapar M, et al. Servikal sürüntü örneklerinde iki farklı yöntemle HPV-DNA varlığının araştırılması: MY09/11 konsensus PCR ve tipe özgül gerçek zamanlı PCR. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(4):624-36.
 31. Branca M, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Giorgi C, Benedetto A, et al. p16INK4A expression is related to grade of CIN and high-risk human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome. *International journal of gynecological pathology*. 2004;23(4):354-65.
 32. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(2):182-8.