

## PREMALİGN VE MALİGN SERVİKAL LEZYONLU HASTALARDA HPV ENFEKSİYONU

Hakan YETİMALAR<sup>1</sup>, Atilla KÖKSAL<sup>1</sup>, Murat İNCEOĞLU<sup>2</sup>, Burcu KASAP<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

<sup>2</sup> Salihli Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Manisa

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada servikal kanser, premalign servikal lezyon ve benign servikal smear sonuçları olan hastaların servikal sürüntü örneklerinde yüksek riskli HPV-DNA'nın varlığını ve oranını saptama, ayrıca bu orana etki eden olası faktörleri tanımlama amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2006-Temmuz 2008 tarihleri arasında başvuran ve servikal patoloji (smear ve biopsi) sonuçları servikal kanser, HGSIL, LGSIL veya ASCUS olan 85 hasta, kontrol grubu olarak da smear sonuçları enfeksiyon veya normal olan 178 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalarda yaş, ilk cinsel ilişki yaşı, sigara kullanımı, cinsel partner sayısı, menarş yaşı ve kullanılan kontrasepsiyon yöntemi kaydedildi. Hastalardan pap smear ve eş zamanlı olarak serviks transformasyon zonundan ve servikal eksternal os'tan yüksek riskli HPV taraması için sürüntü alındı ve yüksek riskli HPV-DNA varlığı araştırıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmada servikal kanser tanılı hastalarda yüksek riskli HPV-DNA % 65.2 pozitif saptandı. HGSIL tanılı hastaların % 54.8'inde yüksek riskli HPV-DNA pozitif iken LGSIL tanılı hastalarımızın % 25'inde yüksek riskli HPV-DNA pozitif olarak bulundu. Olağan servikal sitoloji sonucuna sahip kadınların ise % 5'inde yüksek riskli HPV-DNA pozitif olarak saptanmıştır.

**Tartışma:** Bu çalışmada servikal kanser, HGSIL, LGSIL ve ASCUS tanılı hastalar ile olağan servikal sitoloji sonucuna sahip kadınlarda bulunan yüksek riskli HPV-DNA pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlıdır. Menarş yaşı ve kullanılan kontraseptif yöntem göz önüne alındığında HPV-DNA pozitifliği açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. İlk cinsel ilişki yaşı, cinsel partner sayısı, yaş ve sigara kullanımları göz önüne alındığında ise aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** HPV-DNA, malign ve premalign servikal lezyon, pap smear

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 4 Sayfa: 273- 8*

### SUMMARY

#### HPV INFECTION IN PREMALIGN AND MALIGN CERVICAL LESIONS

**Aim:** Our aim is to detect the incidence and rate of high risk HPV-DNA in patients with cervical cancer, HGSIL, LGSIL or ASCUS and compare those findings with patients presenting with totally benign servical smears as well as to search for the factors influencing these rates.

**Materials and methods:** 85 patients with cytologic and histologic proven cervical carcinoma, HGSIL, LGSIL, ASCUS and 178 patients with totally benign (normal or infecton) smear results as a control group who attended to Atatürk

---

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Hakan Yetimalar. Oyak Sitesi 2/13 sokak no: 5, 33. blok d: 11, Balçova, İzmir.

Tel.: (0532) 237 18 80

e-posta: hyetimalar@yahoo.com

Alındığı tarih: 04.02.2009, revizyon sonrası alınma: 16.06.2009, kabul tarihi: 29.06.2009

*Training and Research Hospital 3rd Obstetrics and Gynecology Clinics between the dates of January 2006- July 2008 were included to our study. Within these patients age, first sexual intercourse, age, smoking habit, number of sexual partners, age of menarche and contraception methods were recorded. Pap smears and smears for detection of high risk HPV were taken concurrently from cervical transformation zone and external cervical ostium and the incidence of high risk HPV-DNA were examined.*

**Results:** High risk HPV DNA rate was detected as 65.2% positive in cervical carcinoma patients in our study. High risk HPV-DNA was positive in 54.8% of patients with HGSIL while it was positive in 25% of patients with LGSIL. High risk HPV-DNA was positive in 5% of patients with benign cervical cytology results.

**Discussion:** The positivity rates of high risk HPV-DNA results in cervical carcinoma, HGSIL, LGSIL patients and in patients with benign cervical cytologies were statistically significant. When the age of menarche and contraception method were considered the HPV-DNA positivity rates' differences were statistically insignificant. The differences for the age of first sexual intercourse, number of sexual partners, age and smoking habits were statistically significant.

**Key words:** HPV-DNA, malign and premalign cervical lesions, pap smear

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 4 Pages: 273- 8*

## GİRİŞ

Serviks kanseri kadın kanserleri içerisinde ikinci sıklıkta görülen kanser olup jinekolojik kanserlerden kaynaklanan ölümlerin de önemli bir nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 yılı verilerine dayanarak tüm dünyada 510.000 yeni serviks kanseri olgusunun tanı aldığı ve 288.000 olgunun da serviks kanserinden öldüğü bildirilmektedir. Sitolojik taramaların giderek yaygınlaşması nedeniyle sıklığı azalmaktadır. Erken tanı invazif kanserlerin yarısından çoğunun etkin bir tedavi ile iyileştirilebilmesini ve in situ evrede yakalanmasını sağlar, bu nedenle çoğu lezyonu tümüyle ortadan kaldıracak şansı artırır, buna bağlı ölümleri önlediği için de önemlidir. Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ile genç erişkinlerde servikal intraepitelial neoplazi saptanmakta ve en sık olarak 30 yaş civarında görülmektedir. Yine invazif karsinomlar yaşamın üçüncü dekadı gibi erken yaş gruplarında görülmekte ve 40-45 yaşlarında zirve yapmaktadır.

HPV servikal kanserin primer etiyolojik ajanı olup, servikal kanser ve prekürsör lezyonların %93-100'ünde HPV-DNA tespit edilmektedir<sup>(1-3)</sup>. HPV kültürü yapılamadığından ve serolojik analizler de kullanışlı olmadığından, HPV enfeksiyonlarının tanısı moleküler yöntemlerle HPV-DNA'nın saptanması ile olmaktadır<sup>(4,5)</sup>.

Pap smear serviks kanserine bağlı ölüm insidansını dramatik olarak azaltmıştır. Ancak pap smear'da var olan yalancı negatif sonuçları azaltmak için yeni teknolojiler geliştirilmektedir.

WHO'nün yeni sınıflamasına göre skuamöz

intraepitelial lezyon tanımı ikiye ayrılmıştır: Düşük gradeli SIL(LGSIL) ve Yüksek gradeli SIL (HGSIL) (6-9).

SIL prekanseröz bir lezyon olup bazen spontan iyileşme gösterebilmekte veya yıllar sonra diğer faktörlerin de katılımı ile (genetik, karsinojenler, HPV tipi) kansere dönüşebilmektedir<sup>(10-12)</sup>. Serviks kanserlerinde HPV 18 varlığı az diferansiyasyon ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca HPV 18 varlığı ile lenf nodu metastazı ilişkisi gözlenmiştir<sup>(7)</sup>. HPV 18 pozitif servikal kanserlerde rekürrens oranı % 45 iken HPV 16 pozitif kanserlerde bu oran sadece %16'dır. Human papilloma virus (HPV) dünyada en sık rastlanan seksüel geçişli hastalıktır. HPV enfeksiyonu genital epiteli tutar ve cilt teması ile de bulaşabilir. HPV enfeksiyonunun aşamaları başlıca 3 şekilde incelenebilmektedir:

- Latent Dönem:** Gözle görülen sitolojik ve histolojik anormallik olmayıp, sadece HPV-DNA'nın bulunması olarak tanımlanmaktadır.
- Subklinik Dönem:** Bu dönemde HPV'ye bağlı sitolojik olarak mikroskopik değişiklikler ya da kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonlar mevcuttur.
- Klinik Dönem:** Genital kondilom ya da invaziv kanser gibi gözle görülen lezyonların ya da semptomların olduğu dönemdir.

Enfeksiyon 3 hafta ile 8 ay arasında latent kalabilmektedir. Tüm bu dönemler aynı anda beraber bulunabildiği gibi birbirine geçiş de gösterebilir<sup>(13)</sup>. Ortalama % 3-10 kadında viral enfeksiyon temizlenmez

ve persistan HPV taşıyıcılığı ile servikal kanser için risk artışı olur. HPV pozitifliği ile servikal kanser arasındaki Odd's ratio (OR) hesaplanmıştır. Bu risk HPV-DNA tespit edildiğinde 172.6 tip spesifik riskler ise HPV 16 OR-435, HPV 18 OR-248, HPV 45 OR-198, HPV 31 OR-124, HPV 33 OR- 374, HPV 59 OR -419, HPV 52 OR-200 gibi yüksek değerlerdedir<sup>(14)</sup>.

Yaygın ve ölümcül bir kanserin en belli başlı sebebi olan HPV enfeksiyonunun yaygınlığının ve predispozan faktörlerinin iyi belirlenmesi bu hastalıkla başa çıkabilmek için son derece önemlidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2006-Temmuz 2008 tarihleri arasında başvuran ve servikal sitoloji sonuçları servikal kanser, HGSIL, LGSIL veya ASCUS olan 85 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak smear sonuçları enfeksiyon veya normal olan 178 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda yaş, ilk cinsel ilişki yaşı, sigara kullanımı, cinsel partner sayısı, menarş yaşı ve kullanılan kontrasepsiyon yöntemi kaydedildi. Hastalardan pap smear ve eş zamanlı olarak serviks transformasyon zonundan ve servikal eksternal os'tan yüksek riskli HPV taraması için sürüntü alındı. Sitolojik değerlendirme hastanemiz patoloji laboratuvarı tarafından, HPV testi ise mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından yapıldı. Servikal smear sonuçları Bethesda sistemi'ne göre sınıflandırıldı, swablara alınan servikal sürüntü örneklerinde reverse hybridization yöntemi kullanılarak yüksek riskli HPV DNA varlığı araştırıldı. HPV tespiti; multipleks PCR sonrası, sekans-spesifik oligonükleotitler ile reverse hybridization (SSOP-PCR) yapılması temeline dayandırıldı. HPV-High risk reaksiyon bölgesi; HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 yüksek risk gruplarından herhangi birisinin olması durumunda gelişmiştir. Yüksek riskli HPV- DNA'sı pozitif ve negatif olan hastaların dağılımı karşılaştırılırken Pearson Chi-Kare testi kullanılmıştır.

Hastaların ilk koitus yaşları, yaş dağılımları ve menarş yaşları karşılaştırılırken T-testi kullanılmıştır.

Her iki gruptaki hastaların sigara içme özellikleri ve cinsel partner sayıları karşılaştırılırken Fisher's Exact Test kullanılmıştır.

Yine hastaların oral kontraseptif veya rahim içi araç kullanımları ve bu iki yöntemi kullanmamaları karşılaştırılması yapılırken Pearson Chi-Kare testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

23 servikal kanserli, 62 premalign veya şüpheli servikal lezyonlu (HGSIL, LGSIL, ASCUS) 85 hastada ve 178 kişilik kontrol grubunda yüksek risli HPV-DNA tarandı. Çalışmaya aldığımız 263 hastanın 49'ünde (%18.6) yüksek riskli HPV-DNA pozitif 214'ünde ise (%81.4) negatif olarak bulundu. Malign ve premalign hastalar değerlendirildiğinde serviks Kanseri tanılı 23 hastanın 15'inde (% 65.2), HGSIL tanılı 31 hastanın 17'sinde (% 54.8) , LGSIL tanılı 20 hastanın 5'inde (% 25), ASCUS tanılı 11 hastanın 3'ünde (% 27.3) yüksek riskli HPV-DNA pozitif bulunmuştur.

Benign servikal sitolojiye sahip olan toplam 178 hastanın smear sonuçlarının 96'sı enfeksiyon, 82'si ise normal olarak rapor edilmiştir. Smear sonucu enfeksiyon olarak bildirilen 96 hastanın 5 (% 5.2)' inde yüksek riskli HPV-DNA pozitif bulundu. Smear sonucu normal olarak gelen 82 hastanın ise 4 'ünde (% 4.9) yüksek riskli HPV-DNA saptandı. Ayrıca premalign servikal lezyonlu ve serviks kanserli toplam 4 hastamızda düşük riskli HPV-DNA pozitifliği saptandı.

Düşük riskli HPV'ler maligniteyle ilişkilendirilmezler. Bundan dolayı ve yüksek riskli HPV-DNA taşımadıkları için bu sonuçlar dikkate alınmadı.

Yüksek riskli HPV DNA pozitifliği serviks kanserli vakalarda kontrol grubuna oranla daha fazladır. P:0.00 olarak bulunmuştur ve P< 0.05 olduğundan fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yüksek riskli HPV-DNA 'sı pozitif olan hastaların ilk koitus yaşı median değeri yüksek riskli HPV-DNA negatif olanlarınkinden daha küçüktür. P: 0.006 bulunmuştur, p< 0.05 olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yüksek riskli HPV-DNA'sı pozitif olanların sigara kullanma oranları HPV-DNA'sı negatif olanlardan daha yüksektir. P:0.000 olarak saptanmıştır. P< 0.05 olduğundan istatistiksel olarak çok anlamlıdır.

Yüksek riskli HPV-DNA'sı pozitif hastaların yaş ortalaması yüksek riskli HPV DNA'sı negatif olanlardan

daha küçüktür. P:0.04 saptanmıştır,  $p < 0.05$  olduğundan yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği ile hasta yaşı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo I:** Çalışmaya alınan tüm grupların HPV sonuçları.

	Hasta sayısı	yüksek riskli HPV DNA (-)	yüksek riskli HPV DNA(+)	P değeri
Serviks Kanseri	23	8 (% 34.8)	15 (% 65.2)	0.00
*Premalign servikal lezyon ve ASCUS	62	37 (% 59.7)	25 (% 40.3)	0.00
Kontrol Grubu	178	169 (% 95)	9 (% 5.0)	0.00
Toplam	263	214	49	

\*Premalign servikal lezyon grubuna patoloji sonuçları HGSIL, LGSIL ve ASCUS olan hastalar alınmıştır.

**Tablo II:** Hastaların ilk koitus yaşı, sigara kullanımı, ortalama yaşı, cinsel partner sayısı ve ortalama menarş yaşı açısından değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı	İlk koitus yaşı median değeri	Standart sapma	P değeri
HPV-DNA(+)	49	18.82	2.819	0.006
HPV-DNA (-)	214	20.12	3.392	0.006
	Hasta sayısı	Sigara kullanan	Sigara kullanmayan	P değeri
HPV-DNA(+)	49	27 (% 55.1)	22 (% 44.9)	0.00
HPV-DNA (-)	214	35 (% 16.4)	179 (% 83.6)	0.00
	Hasta sayısı	Ortalama yaş	Standart sapma	P değeri
HPV-DNA(+)	49	37.13	9.647	0.04
HPV-DNA (-)	214	41.57	9.939	0.04
	Hasta sayısı	Tek partner	Birden fazla partner	P değeri
HPV-DNA(+)	49	33 (% 67.3)	16 (% 32.7)	0.00
HPV-DNA (-)	214	208 (% 97.2)	6 (% 2.8)	0.00
	Hasta sayısı	Ortalama menarş yaş	Standart sapma	P değeri
HPV-DNA(+)	49	12.98	0.878	0.574
HPV-DNA(-)	214	13.08	0.981	0.574

Yüksek riskli HPV-DNA'sı pozitif olan hastaların cinsel partner sayılarının ortalaması yüksek riskli HPV-DNA'sı negatif olanlardan daha fazladır. P:0.000 bulunmuş olup  $p < 0.05$  olması nedeniyle yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği ile cinsel partner sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak çok anlamlıdır.

**Tablo III:** Hastaların kontrasepsiyon kullanmalarına göre değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı	OKS kullananlar	RIA kullananlar	İki yöntemi de kullanmayanlar	Toplam	P değeri
HPV-DNA(+)	49	9 (%18.4)	7 (% 14.3)	33 (% 67.3)	49	0.607
HPV-DNA(-)	214	29 (% 13.6)	39 (% 18.2)	146 (% 68.2)	214	0.607

Yüksek riskli HPV-DNA pozitif ve negatif olan hastaların menarş yaşlarına göre karşılaştırmasında  $p = 0.574$  olarak bulunmuş olup  $p > 0.05$  olduğundan dolayı yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği ile menarş yaşı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Yüksek riskli HPV-DNA'sı (+) olan ve (-) olan hastaların oral kontraseptif ve rahim içi araç kullananlar ve bu iki yöntemi kullanmayanların karşılaştırılması Tablo III'te mevcuttur. P:0.607 olarak bulunmuş olup  $p > 0.05$  olduğu için yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği ile kontraseptif yöntem kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Servikal maligniteden korunma programında temel amaç, kabul edilebilir bir tarama testi geliştirmektir. Bu test kabul edilebilir bir spesifikite (hastalık yokluğunda negatif) ve sensitiviteye (hastalığın varlığında tespit), düşük maliyet, yüksek güvenilirlik, geniş kullanım alanı, hastalığı teşhis ve tedavisini yönlendirici olmalıdır. Papanicolaou testi servikal kanser taramasında bu kriterlere en çok yaklaşan testtir<sup>(7)</sup>. Ancak Papanicolaou testi halen tek başına tam yeterli değildir. Bu sebepten dolayı smear testine ek olarak HPV bakılması gündeme gelmiştir.

Bu çalışmada servikal kanser tanılı hastalarda yüksek riskli HPV-DNA % 65.2 pozitif saptandı. Torroella-Kouri M ve ark. Meksika'da yaptıkları çalışmada normal pap smeari olan 71 vakanın % 17'sinde, 69 servikal kanserli olgunun ise %87'sinde HPV-DNA pozitifliği saptamışlardır<sup>(15)</sup>. HGSIL tanılı hastalarda bulunan yüksek riskli HPV-DNA pozitiflik oranı da istatistiksel olarak anlamlıdır. Pekka Nieminen ve ark. likit hibridizasyon testi ile yaptıkları çalışmada hem servikal sürüntü hem de biyopsi örnekleri kullanılarak HGSIL'de HPV DNA pozitifliğini %66 oranında bulmuşlardır<sup>(16)</sup>. Bu çalışmada LGSIL tanılı hastalarımızın %25'inde yüksek riskli HPV-DNA saptandı ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır.

Lonky NM ve ark. Hybrid Capture  $\beta\beta$  ile yaptıkları çalışmada HPV DNA pozitiflik oranlarını CIN  $\beta$ ' de %51 olarak bulmuşlardır<sup>(17)</sup>. Levert ve ark. ise normal pap smear sonuçlu olgularında %10 oranında HPV-DNA pozitifliği saptamışlardır<sup>(18)</sup>. Dane C ve ark. yaptığı 167 anormal sitolojik değerlendirme sonucu (135 ASCUS ve 32 LGSIL) olan hastanın %35.4'ünde HPV tip 16 pozitif saptanmıştır. Smear sonucu ASCUS olan hastaların ise %9,6'sında HPV tip 16 pozitif saptanmıştır<sup>(19)</sup>. Ayrıca Ergünay K ve ark. tarafından anormal sitolojik değerlendirmesi olan 40 hastada yapılan bir çalışmada (18 ASCUS, 4 AGUS, 1 ASC-H, 1 HGSIL, 14 LGSIL, 1 adenokarsinom ve 1 skuamöz hücreli karsinom), HPV DNA %35 oranda pozitif olarak saptandı. HPV DNA'ların %65,8'i yüksek riskli, %13,2'si muhtemel yüksek riskli ve %21'i düşük riskli idi<sup>(24)</sup>.

Moleküler yöntemlerin gelişmesiyle HPV enfeksiyonları daha kolay ve duyarlı olarak tanımlanabilmektedir. PCR çok düşük miktardaki HPV-DNA'yı bile gösterebilen hassas bir yöntemdir. HPV tanısında smear testinin ve moleküler yöntemlerin birlikte yapılması gerekliliği kabul edilmektedir<sup>(21)</sup>.

Bununla birlikte bu çalışmada yüksek riskli HPV-DNA pozitif ve negatif olan hastalar ilk koitus yaşı, sigara kullanma durumu, yaş, cinsel partnersayısı, menarş yaşları kontraseptif yöntem kullanımı açısından karşılaştırılmış, menarş yaşı ve kullanılan kontraseptif yöntem bakımından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. İlk koitus yaşı, cinsel partner sayısı, yaş ve sigara kullanımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatür taraması yapıldığında Türkiye'de yapılan ve HPV pozitifliği ile birlikteliği olan faktörlerin araştırıldığı başka çalışma tesbit edilmemiştir.

Bu çalışmada yüksek riskli HPV-DNA pozitif hastaların yaş ortalaması 37.13, yüksek riskli HPV-DNA'sı negatif olan hastaların yaş ortalaması ise 41.57 olarak bulunmuştur. Nielsen ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada 20-29 yaşları arasında 10544 kadın ve 40-50 yaşları arasında 1443 kadını yüksek riskli HPV-DNA açısından taranmıştır. 20-29 yaşları arasındaki grupta yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği %17.9, 40-50 yaşları arasındaki grupta ise %4.4 olarak bulunmuştur<sup>(22)</sup>.

Bu çalışmada yüksek riskli HPV-DNA pozitif hastaların ilk cinsel ilişki yaşı median değeri 18.82, yüksek riskli HPV-DNA negatif hastaların ise 20.12

olarak hesaplanmıştır ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır. Cinsel ilişkiye başlama yaşının küçülmesiyle yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği riski artmaktadır. Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla da uyumludur. Sellors ve ark. yaptığı bir çalışmada HPV-DNA pozitiflik oranları ilk cinsel ilişki yaşı 15 yaş ve altı olan hastalarda % 17.9 iken, ilk cinsel ilişki yaşı 16-19 olan hastalarda % 12.9 ve ilk cinsel ilişki yaşı 20 yaş ve üzeri olan hastalarda %7.8 olarak tespit edilmiştir<sup>(23)</sup>.

Yapılan bir çok çalışmada cinsel partner sayısının artmasının yüksek riskli HPV-DNA bulunma oranını arttırdığı tesbit edilmiştir. Bu çalışmada yüksek riskli HPV-DNA pozitif hastalarda birden fazla cinsel partneri olanların oranı % 32.7 iken yüksek riskli HPV DNA negatif olan hastalarda bu oran % 2.8 olarak bulunmuştur. Kjaer ve ark. yaptığı bir çalışmada 100 virjin kadında yapılan incelemede yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği % 0 olarak bulunmuştur<sup>(24)</sup>.

Burada etkili çevresel faktörler içerisinde en önemlilerinden birisi de sigaradır. Sigaranın servikal kanser riskini arttırdığı da gösterilmiştir. Bu çalışmada yüksek riskli HPV-DNA pozitif hastaların % 55.1'i sigara kullanırken, yüksek riskli HPV-DNA negatif olan hastalarda bu oran % 16.4 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak incelendiğinde bu farklılık anlamlıdır ve literatürdeki diğer bulgularla da uyumludur. Sigara içimi yüksek riskli HPV-DNA açısından riski arttıran bir faktör olarak değerlendirilmiştir.

Sellos ve ark. Hibrid capture testi ile yaptığı bir çalışmada HPV-DNA pozitiflik oranları hayatında hiç sigara içmemiş olanlarda %11.2 iken, sigara içenlerde % 19.3 olarak tespit edilmiştir<sup>(23)</sup>.

Bu çalışmada premalign servikal lezyonu bulunan ve servikal kanserli hastalardaki yüksek riskli HPV-DNA pozitiflik oranının, kontrol grubu olan benign servikal sitolojiye sahip hastalarınkinden daha fazla olması beklenen bir durumdur. Saptanan oranlar yapılan diğer çalışmalardaki oranlara yakın olarak saptanmıştır. Toplumumuzda tek eşli cinsel yaşamın, diğer birçok çalışmanın yapıldığı Avrupa ve ABD'ne oranla çok daha yaygın olması nedeniyle, yüksek riskli HPV DNA pozitifliği biraz daha düşük yüzdelere sahiptir. Ayrıca bu taramaların, gün geçtikçe yenilenen ve daha hassaslaşan mikrobiyolojik tekniklerle tekrarlanmalarını önerebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Franco EL, Rohan TE, Villa LL: Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 506- 11.
2. Liaw K, Schiffman MH, Cope JU, et al: Update on recent clinical studies using HPV testing for screening and diagnosis of cervical neoplasia. *CME Gynecol Onkol* 2000; 5: 41- 4.
3. Meijer CJ, Helmerhorst TJ, Rosendaal L, et al: HPV Typing and testing in gynaecological pathology: Has the time come? *Histopathology* 1998; 133: 83- 6.
4. Lizard G, Roignot P, et al: Morphological analysis of in situ hybridization signal in cervical intraepithelial neoplasia containing human papillomavirus type 16 or 18: Relationship with histological grade and DNA content. *Cytometry* 1998; 34: 180- 6.
5. Vernon SD, Unger ER, Williams D: Comparison of human papillomavirus detection and typing by cycle sequencing, line blotting and hybrid capture, *J Clin Microbiol* 2000; 38: 651- 5.
6. Christopher P.C. Gerard J N, and Kenneth R L. The Cervix. In: Stenberg S.S. (ed): *Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 3: 2155- 202.
7. Ferency A , Kurman RJ, and Wright TC. Anatomy and Histology of the Cervix, Precancerous Lesions of the Cervix, Carcinoma and other Tumors of the Cervix. In: Kurman R.J.(ed). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer-Verlag. 1994; 4: 185- 326.
8. Genest DR, Stein L, Sheets E, et al : abinary(Bethesda) system for classifying cervical cancer precursors: Criteria, Reproducibility, and Viral correlates. *Hum. Pathol* 1993; 24: 730- 6.
9. Part J: Female Reproductive System, Cervix. In: Damjanov I, Linder J (eds) *Andersons Pathology*. St. Louis: Mosby, 1996; 10: 2253- 61.
10. Collins (eds): *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: W.B. Christopher P. C. *The Female Genital Tract, Cervix*. In: Cortan, Kumar, and Saunders Company, 1999; 6: 1047- 53.
11. Mitra A.B. Murty VVV, Pratap M. Sodhani P and Chaganit RSK: ERBB2(HER2/neu) Oncogene is frequently Amplified in Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer Reseach* 1994; 54: 637- 9.
12. Muyden R.C.P.A.V. Harmsel B.Smedts F et al: Detection and typing of human papillomavirus in cervical carcinomas in Russian women. *Cancer* 1999; 85: 2011- 6.
13. Kişnişçi H. A., Gökşin E., Durukan T., Üstay K., Ayhan A., Gürkan T., Önderoğlu L. S., Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Birinci Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 1996.
14. Munoz N Bosch FX. Herrero R. Meijer CJ. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated With Cervikal Cancer N.Engl. J. Med, 2003; 341: 518- 27.
15. Torroella Kouri M, Morsberger S, Carillo A, Mohar A, et al: HPV prevalence among Mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecol Oncol* 1998; 70(1): 115- 20.
16. Pekka Nieminen, et al: Detection of Human Papillomavirus DNA by AffiProbe HPV-DNA Test Kit in Servical Scrapes or Biopsies Histopathologic Correlates. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 1994; 2: 126- 9.
17. Lonky NM, Felix JC, Naidu YD, Tsaidik GW: Triage of atypical squamous cells of undetermined significance with hybrid capture  $\beta\beta$ : colposcopy and histologic human papillomavirus correlation. *Obstet Gynecol* 2003; 101(3): 481.
18. Levert M, Clavel C, Graesslin O, Masure M. Human papillomavirus typing in routine cervical smears. Results from a series of 3778 patients. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 10: 722- 8.
19. Dane C, Batmaz G, Dane B, Cetin A. Screening properties of human papillomavirus testing for predicting cervical intraepithelial neoplasia in atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion smears: a prospective study. *Ann Diagn Pathol*. 2009; 13(2): 73- 7.
20. Ergünay K, Misirlioğlu M, Firat P, Tuncer ZS, Tuncer S, Yildiz I, Ustaçelebi S. Detection and typing of human papilloma virus by polymerase chain reaction and hybridization assay in cervical samples with cytological abnormalities. *Mikrobiyol Bul*. 2008; 42(2): 273- 82.
21. Cuzick J. Role of HPV testing in clinical Practice. *Virus Research*. 2002; 89: 263- 9.
22. Nielsan A. Munk C. Sex Transm Dis. 2008; 35(3): 276- 82.
23. Sellors JW. Mahony J.B. Kaczorowski J. Lytwyn A. Bangura H. Chong S. Lorinez A. Dalby D.M. Janjusevic V Keller J. L. Prevalance and Predictors of Human Papilloma Virus Infection in Women in Onterio, Canada *CMAJ*. 2000; 163: 503- 8.
24. Kjaer SK. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10(2): 101-6.