

KOLPOSKOPİ UYGULANAN HASTALARDA REAL- TIME PCR İLE HUMAN PAPILOMAVİRUS VE HUMAN PAPILOMAVİRUS TİP 16 TANISI VE ÖNEMİ

Sibel ÖZDAŞ¹, Gülendam BOZDAYI¹, Aytül DEMİRAGÇI¹, Anıl ONAN², Çağatay TAŞKIRAN², Mustafa N. İLHAN³

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anadalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğe çeşitli nedenlerle başvuran hastaların kolposkopik muayenesi sırasında alınan serviks sürüntü örneklerinde Real-Time PCR ile HPV ve HPV tip 16 varlığını saptanması ve klinik veriler ile pozitiflik arasındaki ilişkiyi irdelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya, disüri, vajinal akıntı, bel ve kasık ağrısı, postkoital kanama şikâyetleriyle polikliniğe başvuran, kolposkopi kararı verilen ve servikal sürüntü örneği alınan 60 hasta dahil edilmiştir. Sürüntü örneklerinden fenol-kloroform-izoamilalkol yöntemi ile DNA elde edilmiştir. Amplifikasyonda MY09/MY11 primerleri kullanılarak L1 bölgesi çoğaltılmıştır. Nested Real-Time PCR için MY09/11 ürünleri GP5+/GP6+ primerleri ve Cyanine-5 labeled HPV 16 DNA specific probe ile Ligth Cycler (Roche Diagnostics, Germany) cihazında çalışılmıştır. Real time PCR ürünlerine, LigthCycler software version 3.5.3 (LC 2.0 Roche Diagnostics, Germany) programı ile melting curve analizi yapılmıştır. Human papillomavirus DNA pozitifliği 78-82°C'de, HPV 16 pozitifliği ise 68°C'de tespit edilmiştir. Bulgular: Kolposkopik inceleme sonucu pozitif bulgusu olan hastalarda ve kontrol grubunda HPV pozitifliği, HPV tip 16 ve HPV 16 dışındaki tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($\chi^2=1.981$ $p=0.371$; $\chi^2=1.524$ $p=0.467$; $\chi^2=3.644$ $p=0.162$). HPV pozitifliği ile PAP smear testi sonucu, medeni durum, yaş ve sigara arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamışken, HPV 16 dışındaki tipler ile gebelik sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla; $\chi^2=0.821$, $p=0.365$; $\chi^2=0.752$, $p=0.564$; $\chi^2=0.364$, $p=0.834$; $\chi^2= 6.835$, $p=0.033$).

Sonuç: Serviks kanserinde en önemli etkenlerden kabul edilen Human papillomavirus tanısı günümüzde oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızda kolposkopik bulgular ile HPV prevalansı arasında istatistikî anlam taşıyan bir ilişki bulunmuştur. Real Time PCR yöntemi ile kolposkopi pozitif bulunan hastaların, belli bir algoritma dâhilinde takiplerinin yapılması ve sonuçlar doğrultusunda hastaların yönlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HPV, kolposkopi, Real-Time PCR, risk faktörleri, servikal kanser

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 2 Sayfa: 79- 89

DIAGNOSING HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE 16 BY REAL-TIME PCR IN PATIENT UNDERGONE TO COLPOSCOPY AND SIGNIFICANCE OF THE DIAGNOSIS

SUMMARY

Objective: It is aimed to determine presence of HPV and HPV 16 by Real-Time PCR in cervical smears obtained from patients during colposcopic examination who had referred to outpatient clinic of Gynecology and Obstetrics Department due to various complaints and to examine interrelation between positive test results and clinical data.

Material and methods: Sixty patients were included in the study who were referred to outpatient clinic due to vary complaints and who had been decided to undergo to colposcopic examination. DNA was obtained from each smear sample by phenol-chloroform-isoamylalcohol method. L1 region was replicated in amplification process using MY09/MY11 primers. Products for Nested Real time PCR were studied in Ligth Cycler equipment by GP5+/GP6+ primers and Cyanine-5 labeled HPV 16 DNA specific probe. Real time PCR products were undergone melting curve analysis by LigthCycler software version 3.5.3. HPV DNA positivity and HPV 16 positivity were determined at 78-82°C and 68°C, respectively.

Results: No statistically significant difference could be detected between HPV positivity, HPV 16 in and types other than HPV 16 control group and patients with positive test result as a consequence of colposcopic examination. Again, no statistically significant difference could be detected between HPV positivity and status of parity, result of PAP test, marital status and age of patient.

Conclusion: No statistically significant difference could be detected between HPV positivity, HPV 16 in and types other than HPV 16 control group and patients with positive test result as a consequence of colposcopic examination. Again, no statistically difference could be detected between HPV positivity and result of PAP smear test, marital status, age of patient and smoking but statistically significant difference could be detected between types other than HPV 16 and status of parity (respectively; $\chi^2=0.821$, $p=0.365$; $\chi^2=0.752$, $p=0.564$; $\chi^2=0.364$, $p=0.834$; $\chi^2=6.835$, $p=0.033$).

Key words: cervical cancer, coloscopy, HPV, Real-Time PCR, risk factors

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 2 Pages: 79- 89

GİRİŞ

Serviks kanseri, her yıl 530.000 yeni olgu ile 2. sıklıkta görülen kanser çeşidi olup, 14-44 yaş arası kadınlar için en sık görülen ölüm nedenlerindedir^(1, 2). Serviks kanseri için, ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması (16 yaş), partner sayısı, sigara içimi, yüksek parite, ırk, yaş, genetik yatkınlık, oral kontraseptif kullanımı, düşük sosyoekonomik durum gibi birçok bağımsız risk faktörlerinin karsinojenik sürece katkısı olduğu bilinmektedir⁽¹⁾. Epidemiyolojik çalışmalar özellikle HPV tip 16 ve HPV tip 18'in servikal kanser gelişiminde rolü olduğunu göstermiştir⁽¹⁻⁴⁾.

Papillomavirinae (Papovaviridae) alt ailesine ait, küçük, zarfsız, ikozahedral nükleokapsid içinde çift sarmallı dairesel DNA'ya sahip HPV'nin, 200'ün üstünde tipi tanımlanmıştır⁽⁵⁾. HPV enfeksiyonları; basit lezyonlardan neoplazilere kadar değişen geniş bir klinik görünüme sahiptir. Bu virüsler oluşturdukları

enfeksiyonlara göre; yüksek riskli, olası-yüksek riskli, düşük riskli olmak üzere üç grup olarak incelenir⁽⁶⁾.

HPV tip 16'nın etken olduğu, ASCUS veya HSIL-LSIL lezyonları olan kişilerin, serviks kanser gelişimi açısından yüksek risk altında olduklarından bu hastaların düzenli takip edilmeleri gereklidir. PAP smear testi ile yapılan sitolojik tarama programları sayesinde serviks kanserli vaka sayısında ve ölüm oranında belirgin bir azalma sağlanmasına rağmen sonuçların yaklaşık %5'nin anormal olması nedeniyle yeterince başarılı olamamıştır⁽⁷⁾.

Serviks kanserinden korunabilmek ve mortalite oranını düşürebilmek için HPV enfeksiyonlarının teşhis ve tedavisinin büyük önemi vardır. HPV enfeksiyonunun tanınması ve tiplerinin belirlenmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen immunolojik testlerin yetersizliği, in-vitro kültürünün yapılmasının zorluğu, Pap smear testinin örnek hazırlama ve yorumlanması ile ilgili problemler, sitolojik testlerin

düşük sensitivitesi HPV enfeksiyonlarının ve tipinin tespitinde yetersiz kalmış ve bu nedenle HPV DNA'sının direkt gösterebileceği mikrobiyolojik tanı yöntemleri önem kazanmıştır⁽⁷⁻¹⁰⁾. HPV DNA araştırması için Real-Time PCR, Linear Array, Amplicor ve Hybrid capture II gibi moleküler yöntemler günümüzde geçerliliği en yüksek olan yöntemlerdir. Özellikle Real-Time PCR, geleneksel yöntemlere kıyasla, minimum kontaminasyon, görüntüleme için ayrı işleme gerek kalmaması ve amplifikasyon aşamasının birden çok basamaklı olması sayesinde yüksek sensitivitesi ile geçerli yöntemlerden biridir. HPV DNA'sının belirlenmesinde moleküler testler düşük spesiviteye karşın yüksek duyarlılıkları sayesinde serviks kanser tarama programları için altın standart olarak kullanılmaktadırlar^(9,10).

HPV DNA'sının gösterilebilmesi özellikle semptom vermeyen zaman zaman kaybolan HPV enfeksiyonlarının, öncül lezyonların ve serviks kanserinin tespitinde, enfeksiyonların tedavi seyrinin izlenebilmesi ve erken tanı açısından oldukça büyük önem taşır. Bu çalışma hastanemizde kolposkopi endikasyonu konulan hastalarda Real-Time PCR yöntemiyle tespit edilen HPV ve HPV tip 16'nın sıklığı ile serviks kanserinin gelişiminde katkısı olduğu düşünülen risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Mart-Haziran 2006 tarihleri arasında başvuran ve kolposkopi endikasyonu konulan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastanemize çeşitli (Disüri, vajinal akıntı, bel ve kasık ağrısı, postkoital kanama) şikâyetleri ile başvuran ve kolposkopi kararı verilen 60 (18-66 yaş; ortalama yaş $38 \pm SD: 13.35$) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Herhangi bir şikayeti olmaksızın rutin kontrol için gelmiş olan 20 (22-55 yaş; ortalama yaş $37.8 \pm SD: 10.53$) kadın kontrol grubu olarak araştırmamıza dâhil edilmiştir.

Kolposkopik muayenede asetik asit uygulaması sonrasında, serviks epitelinde punktuasyon gözlenen, atipik damarlanma veya mozaik görünüme sahip olan hastalar; kolposkopi pozitif hasta ve kolposkopik bulguları normal olan hastalar ise kolposkopi negatif

hasta olarak sınıflandırılmıştır. Kolposkopik muayeneden geçen her hasta, Pap smear testi ile taranmış ve yaş, gebelik sayısı, medeni durum, sigara kullanım durumları ve HPV varlığı ile ilişkisi yönünden değerlendirilmiştir.

Servikal smear örnekleri, kolposkopik muayene sırasında asetik asit uygulanması öncesinde, 3-5 ml steril fosfat tuzlu tampon (PBS) içeren tüplere alınmıştır. Moleküler tanı laboratuvarına ulaştırıldıktan sonra tüm örnekler, vortekslenmiş ve 1,5 ml Eppendorf tüplere alınarak DNA elde çalışmasına kadar $-86^{\circ}C$ de dondurulmuştur.

DNA eldesi: Servikal sürüntü örnekleri, önce 20 mg / mL proteinaz K eklenerek $55^{\circ}C$ 'de 3 saat ardından $95^{\circ}C$ 'de 10 dakika tutularak parçalanmıştır. Sonrasında Fenol-kloroform-izoamilalkol yöntemi kullanılarak DNA'lar elde edilmiştir. Daha sonra DNA steril distile su içerisinde alınarak amplifikasyon zamanına kadar $-86^{\circ}C$ saklanmıştır.

DNA çoğaltılması: HPV tip 16 ve HPV pozitifliği analizi için nested Real-Time PCR yöntemi kullanıldı. Birçok HPV genotipi için ortak olan L1 bölgesine özgül MY09/MY11 primerleri (5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3), (5'-CMCAGGGWCATAAYAATGG-3) (Tıbbi Molbiol, Germany) DNA'nın çoğaltılmasında kullanılmıştır. Nested Real-Time PCR için MY09/11 ürünleri, GP5+/GP6+ primerleri ve Cyanine-5 labeled HPV tip 16 DNA specific probe [Primer F 5' TTTGTTACTGTG-GTAGATACTAC 3', Primer R 5' GAAAAATAAAC-TGTAAATCATATTC 3', Cy5.0 signal probe 5' Cy5-GTTTCTGAAGTAGATATGGCAGCACA- biotin 3' (Tıbbi Molbiol, Germany)] ile Ligth Cycler 2.0 (Roche Diagnostics, Germany) cihazında çalışılmıştır. Real-time PCR ürünlerine, LigthCycler software version 3.5.3 (LC 2.0 Roche Diagnostics, Germany) programı ile melting curve analizi yapılmıştır. Human papillomavirus DNA pozitifliği $78-82^{\circ}C$ 'de pik yaparken, HPV tip 16 pozitifliği ise $68^{\circ}C$ civarında pik yapmıştır, sonuçlar bu piklere göre değerlendirilmiştir.

İstatistik: Verilerin istatistiksel analizinde "Fisher'in Ki-Kare (X2) ve Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi" yöntemi kullanılmıştır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma önerisi, etik açıdan değerlendirilerek, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların, herhangi işlem yapılmadan önce, çalışma

ve yapılacak işlem için bilgilendirilip, onamları alındıktan sonra örnek alınmıştır.

BULGULAR

Disüri, vajinal akıntı, bel ve kasık ağrısı, postkoital kanama gibi şikâyetler ile hastaneye başvuran ve kolposkopik muayene bulguları şüpheli olan 30 kolposkopi pozitif hasta (18-66 yaş; ortalama yaş $38.7 \pm SD: 14.6$) ve kolposkopik muayene bulguları normal olan 30 kolposkopi negatif hasta (19-66 yaş; ortalama yaş $37.5 \pm SD: 11.45$) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda, kolposkopi pozitif hastaların; %30'unda HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun %44.4'ünü HPV tip 16, %55.5'ini HPV diğer tipler oluştururken, %70'inde HPV negatif tespit edilmiştir. Kolposkopi negatif hastaların; %13.3'ünde HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun %50'sini HPV tip 16, %50'sini HPV diğer tipler oluştururken, %86.6'sında HPV negatif tespit edilmiştir. Kontrol grubunun, %35'inde HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun yaklaşık %57'sini HPV tip 16, yaklaşık %43'ünü HPV diğer tipler

oluştururken, %65'inde HPV negatif tespit edilmiştir. Kolposkopi hastaları ile kontrol grubu HPV pozitifliği ve HPV tip 16 yönünden kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir ($\chi^2=1.981$ $p=0.371$; $\chi^2=1.524$ $p=0.467$; $\chi^2=3.644$ $p=0.162$) (Tablo I).

Hastalar, Pap smear test sonucuna göre; servikal sitolojisi normal ve servikal sitolojisi anormal olarak iki gruba ayrılmıştır. Servikal sitolojisi anormal olan 43 (%54) hastanın, %30.2'sinde HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun yaklaşık %54'ünü HPV tip 16 oluştururken, %46'sını HPV diğer tipler oluşturmuş ve %69.8'inde ise HPV negatiftir. Servikal sitolojisi normal olan 37 (%46) hastanın, %18.9'unda HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun yaklaşık %43'ünü HPV tip 16 oluştururken, %57'sini HPV diğer tipler oluşturmuş ve %81.1'inde ise HPV negatiftir. Pap smear test sonucu ile HPV ve HPV tip 16 pozitifliği yönünden kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($\chi^2=0.821$, $p=0.365$; $p=0.326$) (Tablo II).

Tablo I: Kolposkopik bulgulara göre HPV DNA varlığının dağılımı.

	Hasta sayısı (n:60)		Kontrol (n:20)	χ^2	
	Kolposkopi pozitif (n:30)	Kolposkopi negatif (n:30)			
HPV (n:20)	HPV Tip 16 (+) (n:10)	4 (%40.0)	2 (%20.0)	4 (%40.0)	$\chi^2:1.981$ P:0.371
	HPV 16 Dışı Tipler (+) (n:10)	5 (%50.0)	2 (%20.0)	3 (%30.0)	$\chi^2:1.524$ P:0.467
HPV (n:20)		21 (%35.0)	26 (%43.3)	13 (%21.7)	$\chi^2:3.644$ P:0.162

Tablo II: Pap smear test sonucu ve gebelik sayısına göre HPV DNA varlığının dağılımı.

Hasta sayısı (n:80)	HPV Tip 16 (+) (n:10) n %	HPV 16 Dışı Tipler (+) (n:10) n %	Toplam HPV (+) (n:20) n %	Toplam HPV(-) (n:60) (n:10) n %
Pap smear				
Normal servikal sitoloji (n:37)	3 (%8.1)	4 (%10.8)	7 (%18.9)	30 (%81.1)
Anormal servikal sitoloji (n:43)	7 (%16.3)	6 (%14.0)	13 (%30.2)	30 (%69.8)
χ^2	$p=0.326^a$	$p=0.745^a$		$p=0.365^b$
Gebelik sayısı				
0-2 gebelik (n:53)	8 (%15.1)	4 (%7.5)	12 (%22.6)	41 (%77.4)
3-5 gebelik (n:23)	2 (%8.7)	4 (%17.4)	6 (%26.1)	17 (%73.9)
6-10 gebelik (n:4)	0 (%0.0)	2 (%50.0)	2 (%50.0)	2 (%50.0)
χ^2	$p=0.548$	$p=0.033$		$p=0.471$

^a: Fisher's Kesin Testi

^b: Yates Düzeltmeli Ki-Kare Test

Pap smear test sonuçları değerlendirilerek, anormal servikal sitoloji tespit edilen olgular Bethesda sistemine göre sınıflandırmıştır. Anormal servikal sitolojili kadınların %48.8'inde ASC-US, %25.5'inde ASC-H, %13.9'unda LSIL, %9.3'ünde HSIL, %2.3'ünde AG-US tespit edilmiştir. ASC-US'luların %23'ünde HPV DNA varlığı pozitifken, bunun %0'ından HPV tip 16 DNA varlığı sorumlu bulunmuştur. ASC-H'lilerin %23'ünde HPV DNA varlığı pozitifken, bunun %14.2'sinden HPV tip 16 DNA varlığı sorumlu bulunmuştur. LSIL'lilerin %15.4'ünde HPV DNA varlığı pozitifken, bunun %28.6'sından HPV tip 16 DNA varlığı sorumlu bulunmuştur. HSIL'lilerin %30.7'sinde HPV DNA varlığı pozitifken, bunun %57.1'inden HPV tip 16 DNA varlığı sorumlu bulunmuştur. AG-US'luların %7.8'inde HPV DNA varlığı pozitifken, bunun %0'ından HPV tip 16 DNA varlığı sorumlu bulunmuştur (Tablo III).

Çalışmamıza katılan kadınlar yaşları açısından 34 ve altı, 35-48, 49 ve üstü şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta yer alan 34 yaş ve altı 31 kadının %25.8'de HPV pozitif bulunmuş olup, bunun %50'sini HPV tip 16, %50'sini HPV diğer tipler oluşturmuş, %74,2'sinde HPV negatif tespit edilmiştir. İkinci grup olan 35-48 yaş arası 30 kadının %23.3'de HPV pozitif bulunmuş olup, bunun yaklaşık %43'ünü HPV tip 16, %57'sini HPV diğer tipler oluşturmuş, %76,7'sinde HPV negatif tespit edilmiştir. Üçüncü grup olan 49 yaş ve üstü 19 kadının %26.3'ünde HPV pozitif bulunmuş olup, bunun %60'ını HPV tip 16, %43'ünü HPV diğer tipler oluşturmuş, %73,7'sinde HPV negatif tespit edilmiştir. Yaş ile HPV pozitifliği ve HPV tip 16 açısından kıyaslanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi^2=0.073$, $p=0.964$; $\chi^2=0.364$, $p=0.834$; $\chi^2=0.091$, $p=0.955$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ü, kontrol grubundan ise 2'si sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanan hasta ve kontrol grubunun hepsinde HPV

pozitif bulunmuştur. Sigara kullanan hasta sayısındaki azlık nedeni ile istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar medeni durumlarına göre evli ve bekar olarak iki gruba ayrılmıştır. Evli olan 58 hastanın %27.6'sında HPV pozitif olup, bunun %50'sini HPV tip 16, %50'sini HPV diğer tipler oluşturmuş, %72,4'sinde HPV negatiftir tespit edilmiştir. Bekar olan 22 hastanın %18.2'sinde HPV pozitif iken, bunun %50'sini HPV tip 16, %50'sini HPV diğer tipler oluşturmuş, %81,8'inde HPV negatiftir tespit edilmiştir. Hastaların medeni durumu ile HPV tip 16 ve HPV pozitifliği açısından kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi^2=0.752$, $p=0.564$; $p=0.719$; $p=0.719$).

Çalışmamızda kadınlar, gebelik sayısına göre 0-2, 3-5, 6-10 olarak sınıflandırılmıştır. Gebelik sayısı 0-2 olan 53 kadının; %22.6'sında HPV pozitif olup, bunun %67'sini HPV tip 16, %33'ünü HPV diğer tipler oluşturmuş, %77,4'ünde HPV negatiftir tespit edilmiştir. Gebelik sayısı 3-5 olan 23 kadının; %26.1'inde HPV pozitif olup, bunun %33.3'ünü HPV tip 16, %66,7'sini HPV diğer tipler oluşturmuş, %73,9'unda HPV negatiftir tespit edilmiştir. Gebelik sayısı 6-10 olan 4 kadının; %50'sinde HPV pozitif olup, HPV tip 16'ya rastlanmamış, %100'ünü HPV diğer tipler oluşturmuş, %50'sinde HPV negatiftir tespit edilmiştir. Gebelik sayısı ile HPV ve HPV tip 16 DNA pozitifliği açısından kıyaslanmak istendi fakat, satırlarda bulunan "0" değeri nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiş olup, HPV diğer tipler ile gebelik sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($\chi^2=1.505$, $p=0.471$; $\chi^2=1.202$, $p=0.548$; $\chi^2=6.835$, $p=0.033$). Ancak gebelik sayısına göre HPV pozitifliğinin genel toplamda orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (Tablo II).

Tablo III: Anormal servikal smear sonuçlarına göre HPV DNA varlığının dağılımı.

	Anormal servikal sitoloji (n:47) n %	HPV Tip 16 (+) (n:7) n %	HPV 16 Dışı Tipler (+) (n:6) n %	Toplam HPV (+) (n:13) n %
ASC-US	21 (%48.8)	0 (%0)	3 (%50)	3 (%23)
ASC-H	11 (%25.5)	1 (%14.2)	2 (%33.3)	3 (%23)
LSIL	6 (%13.9)	2 (%28.6)	0 (%0)	2 (%15.4)
HSIL	4 (%9.3)	4 (%57.1)	0 (%0)	4 (%30.7)
AG-US	1 (%2.3)	0 (%0)	1 (%16.6)	1 (%7.8)

TARTIŞMA

Erken teşhis ve hastaların takibi HPV enfeksiyonlarının izleminde oldukça önemli olup, geliştirilen sağlık politikalarının amacı; ulaşılabilir bir tarama programı ile HPV DNA'sının tespitini ve profilaktik aşıları içermelidir. Moleküler yöntemler yüksek duyarlılıkları sayesinde HPV'nin tiplendirilmesinde serviks kanser tarama programları için altın standart olarak kullanılmaktadırlar^(9,10).

Bosch ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analiz çalışmasında, 56 ülkeden katılan servikal kanserli 14.595 kadının %87.2'sinde HPV DNA varlığı pozitif bildirilmiş olup, %54.4'ünde HPV tip 16 ve %15.8'inde HPV tip 18 DNA varlığı pozitif tespit edilmiştir. Normal sitolojili kadınların %10'da HPV enfeksiyonunun pozitif olduğunu, en yaygın genotipin ise HPV tip 16 olduğunu ve HPV tip 16'nın servikal kanserlerin %50-55'inden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. HSIL olgularında HPV genel prevalansı %84.9 olup; HSIL olgularında HPV tip 16 prevalansı; Avrupa'da %51.8, Asya'da %33.7 ve Kuzey Amerika'da ise %46'dır. Avrupa'daki HSIL olgularında HPV tip 16 baskın olup, %10'nunda HPV tip 31, %8.6'sında HPV tip 33, %6'sında HPV tip 18, %3.6'sında HPV tip 52 ve %3'ünde HPV tip 51 tespit edilmiştir⁽¹¹⁾.

Briolat ve arkadaşları Fransa'da yüksek-riskli HPV tiplerinin prevalansını, özellikle HPV tip 16'nın tek/multiple HPV enfeksiyonlarındaki varlığını araştırmak için yüksek-riskli HPV enfeksiyonu olan (ASC-US'dan HSIL'e kadar değişen) kadınları çalışmaya dahil etmişlerdir. Pap smear test sonucu, Bethesda sistemine göre sınıflandırılmış; 24 lezyonu olmayan vaka, 96 CIN-I, 92 CIN-II, 144 CIN-III ve 7 kanser vakasına ile toplam 363 servikal sürüntü örneğinde HPV DNA'sını araştırılmıştır. Kadınların %41.6'sında en az bir yüksek-riskli HPV tipinin DNA varlığı pozitif tespit edilirken, bunlarında %46.8'inde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif olup diğer tiplerden baskın olduğu ve lezyonların ciddiyeti artışı ile pozitiflik oranının doğru orantılı olarak arttığı (CIN-I için %27.1; CIN-III için %65.3) gösterilmiştir. Ayrıca, çoklu enfeksiyonlar ile karşılaştırıldığında tekli enfeksiyonların sıklığı lezyonun ciddiyeti ile arttığı (CIN-I:%25; CIN-III: %54.8) bildirilmiştir. Sonuç olarak, çoklu enfeksiyonlara göre tekli enfeksiyonların CIN ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir⁽¹²⁾.

Szostek ve arkadaşları Polonya'da 125 kadının

(44 LSIL, 12 HSIL, 27 servikal kanser ve 42 servikal sitolojisi normal) katıldığı çalışmada, kadınların %72'sinde toplam HPV DNA varlığın pozitif olup, bu oran servikal kanser ve skuamöz intraepitelyal lezyonları olan kadınlarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($P<0.0005$). Çalışmada anormal sitolojili kadınlardan; servikal kanserlilerin %100'ünde, HSIL'lilerin %92'sinde, LSIL'lilerin %98'inde HPV DNA varlığı pozitifken, normal sitolojili kadınların %21'inde HPV DNA varlığı pozitif bulunmuştur. HPV DNA varlığı pozitif olan kadınların; %37'sinde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif bulunmuştur. HPV tip 16 prevalansı anormal servikal sitolojili hastalarda artmıştır; LSIL'lilerin %9'unda, HSIL'lilerin %58.3'ünde ve servikal kanserlilerin %81.5'inde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif tespit edilmiştir⁽¹³⁾.

Dinç ve arkadaşlarının kolposkopi önerilen 102 kadın ile yaptıkları çalışmada, bu kadınların %19.6'sında toplam HPV DNA varlığı pozitif olup, %11'inde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif olarak bildirmişlerdir. Kolposkopi pozitif hastaların %30'unda toplam HPV DNA varlığı pozitif olup, %18'inde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif ve %12'sinde HPV diğer tipler DNA varlığı pozitif olarak tespit etmişlerdir. Kolposkopi negatif hastaların %9.5'inde toplam HPV DNA varlığı pozitif olup, %3.8'inde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif ve %5.7'inde HPV diğer tipler DNA varlığı pozitif olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada kolposkopi pozitif ve kolposkopi negatif hastalar HPV DNA'sı açısından kıyaslandığında, toplam HPV DNA ve HPV tip 16 DNA varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0.010$, $p = 0.021$)⁽¹⁰⁾.

Yüce ve arkadaşları rutin jinekolojik muayene için hastaneye gelen 890 kadın ile yaptıkları çalışmada, kadınların %25.7'sinde HPV DNA varlığı pozitif olup, bu olguların %89.5'inde en az bir yüksek-riskli HPV DNA varlığı pozitif olup, bu kadınlarda en yaygın genotip HPV tip 16 olarak bildirilmiştir. Hastane temelli bilgilere göre Türk kadınları için serviks HPV enfeksiyonları ciddi enfeksiyonlardan olup gün geçtikçe önemi artan sağlık problemlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun Türkiye'de evlenme yaşının küçük olması ve çalışmada kullanılan yöntemin yüksek duyarlılığı ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir⁽¹⁴⁾.

Türk Serviks Kanseri ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubunun yapmış olduğu servikal sitolojik anormalliklerin sıklığını tespit etmek için Türkiye'nin

33 sağlık merkezlerinden elde edilen verilerle retrospektif bir çalışmada yapmışlardır. 2007 yılında sağlık merkezlerinde Pap smear testi uygulanan 140.334 kadın, servikal sitolojik anormallikler ve demografik özellikleri ile ilgili veriler açısından değerlendirilmiştir. Genel olarak, servikal sitolojik anormalliklerin sıklığı %1.8 olarak bildirilmiş olup, ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve AGC prevalansı ise sırasıyla %1.07, %0.07, %0.3, %0.17 ve %0.08 olarak tespit edilmiştir. Preinvasiv servikal neoplazi prevalansı %1.7 ve invaziv neoplazi sıklığı %0.06 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak; Türkiye'de anormal servikal sitoloji yaygınlık oranının Avrupa ve Kuzey Amerika'dan daha düşük olarak bildirilmiştir. Bu sosyo-kültürel farklılıklar, nüfus tabanlı tarama programlarının eksikliği, ya da Türkiye'de daha düşük bir HPV görülme sıklığı nedeniyle olabileceği sonucuna varmışlardır⁽¹⁵⁾.

Ergünay ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, servikal smear örneklerinde sitolojik anomali saptanan 35 olguda HPV tip dağılımını araştırmak istemişlerdir. HPV DNA varlığı Nested Real-Time PCR ile araştırmışlardır. Çalışmaya sitolojik değerlendirmede, 14 ASC-US, 3 ASC-H, 5 HSIL, 7 LSIL, 4 LSIL + şüpheli HSIL, 1 AG-US ve 1 tanımsız doğal atipik hücre tespit edilen kadınlar dahil edilmiştir. 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. Sonuç olarak; örnek sayısı nispeten düşük olmasına rağmen HPV tip dağılımı için önemli veriler sağlamıştır ancak Türkiye'de HPV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi aydınlatmak için daha detaylı çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır⁽¹⁶⁾.

Çalışma sonucumuz hastalarımızın tümünde HPV prevalansı %21.6, HPV tip 16 prevalansı %10 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda HPV DNA varlığı pozitif kadınların %46.1'inde HPV tip 16 DNA varlığı pozitifdir. Yurtdışı çalışmalardan Briolat ve arkadaşlarının çalışmalarında; HPV DNA varlığı pozitif kadınların %46.8'inde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif ve diğer tiplerden baskın olduğu bildirilmiş olup, sonuçlarımızla benzerdir. Çalışmamızda kolposkopi bulguları pozitif bulunan hastaların; %30'unda HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun %44.4'ünü HPV tip 16 oluşturmuştur.

Yurtiçi çalışmalarda bildirilen HPV ve pozitif olgulardaki HPV tip 16 prevalansı sırayla; Dinç ve arkadaşları %19.6, %55; Yüce ve arkadaşları %25.7, %46.3 olup, bizim sonuçlarımızla paraleldir. Çalışmamızda, diğer çalışmalara uygun olarak en sık

HPV enfeksiyon etkeni olarak HPV tip 16 tespit edilmiştir. Kolposkopi bulguları pozitif bulunan hastaların; %30'unda HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun %44.4'ünü HPV tip 16, %55.5'ini HPV diğer tipler oluşturmuştur. Kolposkopi bulguları negatif bulunan hastaların; %13.3'ünde HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun %50'sini HPV tip 16, %50'sini HPV diğer tipler oluşturmuştur. Çalışma sonuçlarımız, Dinç ve arkadaşlarının bildirdiği oranla oldukça koreledir. Kolposkopik bulguları negatif olan kadınlarda HPV DNA varlığı, normal sitolojili kadınlarda da HPV enfeksiyonuna sık rastlanmasından olabileceği gibi, cinsel aktif bireylerin yaklaşık %50-80'inin hayatları boyunca en az bir kez HPV ile enfekte olmaları ve bunların %50'sinin onkojenik HPV tipi olması ile de açıklanabilir. Bizim çalışmamızla birlikte yurt içi yayınların bildirdiği HPV prevalansı, yurtdışı çalışmalarda bildirilen HPV prevalansından oldukça yüksektir. Bu durumun ülkemizde yapılan çalışmaların hastane bazlı olmasıyla, tarama programımızın mevcut olmamasıyla veya toplumsal yapımızın farklı olmasıyla açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Pap smear test sonucuna göre hastalar; servikal sitolojisi normal ve servikal sitolojisi anormal olarak iki gruba ayrılmıştır. Servikal sitolojisi anormal olan 43 (%54) hastanın, %30.2'sinde HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun yaklaşık %54'ünü HPV tip 16 oluştururken, %46'sını HPV diğer tipler oluşturmuştur. Servikal sitolojisi normal olan 37 (%46) hastanın, %18.9'unda HPV pozitif tespit edilmiş olup, bunun yaklaşık %43'ünü HPV tip 16 oluştururken, %57'sini HPV diğer tipler oluşturmuştur. Pap smear test sonucu ile HPV ve HPV tip 16 pozitifliği yönünden kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Pap smear testinin, kim tarafından uygulandığı, smear örneğinin nasıl alındığı, preparatın nasıl hazırlandığı, preparatın nasıl değerlendirildiği, hastanın HPV enfeksiyonu ile ilişkisiz olduğu çeşitli inflamasyon durumları ile birlikte bağımsız birçok koşul test sonuçlarının güvenilirliğini etkilemekte; yalancı negatifliğe veya yalancı pozitifliğe neden olmaktadır ki bu oran oldukça yüksektir. Sonuçlarımızda hastalarımızın %50'si anormal sitolojili olmasına karşın HPV enfeksiyonu %30.2 olması yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik durumları ile açıklayabiliriz. Pap smear testinin moleküler bir tanı yöntemi ile doğrulanması sonucun güvenilirliğini yükselteceğini düşünüyoruz.

Szostek ve arkadaşları, anormal servikal sitolojili kadınların %72'sinde HPV DNA varlığını pozitif tespit etmiş olup, bunun %37'sinden HPV tip 16 DNA varlığı sorumlu bulmuştur. HSIL'lilerin %92'sinde, LSIL'lilerin %98'inde HPV DNA varlığı pozitifken, normal sitolojili kadınların %21'inde HPV DNA varlığı pozitif tespit edilmiş ve LSIL'lilerin %9'unda, HSIL'lilerin %58.3'ünde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif tespit edilmiştir. Briolat ve arkadaşları, ASC-US'dan HSIL'e kadar değişen anormal servikal sitolojili kadınların %46.8'inde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif tespit etmiştir. Bosch ve arkadaşlarının, HSIL olgularında bildirdiği HPV tip 16 prevalansı; Avrupa'da %51.8, Asya'da %33.7 ve Kuzey Amerika'da %46 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamız sonucunda, HPV DNA varlığı (%30.2) Szostek ve arkadaşlarının bildirdiğinden daha düşük tespit edilmişken, pozitif olgulardan sorumlu HPV tip 16 DNA varlığı (%54) daha yüksek oranda bulunmuştur. Çalışma sonucumuzda, HSIL ve LSIL'lilerde HPV DNA varlığı Szostek ve arkadaşlarının bildirdiğinden daha düşük oranda pozitifken, normal sitolojili kadınlarda benzer HPV prevalansı tespit edilmiştir ve LSIL'lilerden sorumlu HPV tip 16 prevalansı oldukça benzerdir. Çalışmamızda, anormal servikal sitolojili kadınların %54'ünde HPV tip 16 DNA varlığı pozitif tespit edilmiş olup, bu oran Briolat ve arkadaşlarının bildirdiği HPV tip 16 prevalansı ile oldukça koreledir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre HSIL'lerdeki HPV tip 16 prevalansı %57.1 olup, bu oran Bosch ve arkadaşlarının bildirdiği prevalanslara göre Avrupa ile benzerken, Asya ve Amerikada'dan daha yüksektir. Bu fark sosyo-kültürel yapımızın diğer popülasyonlardan farklı olmasıyla açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca prevalanstaki farklılıklar çalışmanın yapıldığı örneklerin; nasıl alındığına, ne zaman alındığına, nasıl saklandığına bağlı olarak değiştiği gibi HPV DNA varlığını tespit için kullanılan yöntemle bağlı olarak da prevalans değişiklik göstermekte olup, çalışmamızda olgu sayısının az olmasının sonuçlarımızı etkilediğini düşünmekteyiz.

Türk Serviks Kanseri ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubu, servikal sitolojik anormalliklerin sıklığı %1.8 olarak bildirilmiş olup, ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve AGC prevalansı ise sırasıyla %1.07, %0.07, %0.3, %0.17 ve %0.08 olarak tespit etmiştir. Ergünay ve arkadaşları anormal sitolojili kadınlarda

HPV pozitifliğinin %80 olduğunu ve bunun %50'sinden HPV tip 16'nın sorumlu olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamız sonucunda, anormal servikal sitoloji sıklığı (%54) ve ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve AGC prevalansları (sırasıyla %48.8, %25.5, %13.9, %9.3, %2.3) Türk Serviks Kanseri ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubunun sonuçlarından oldukça yüksek tespit edilmiş olup, bunun çalışmamızın hastane tabanlı bir çalışma olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre, anormal servikal sitolojili olgularda tespit ettiğimiz HPV prevalansı (%30.2), Ergünay ve arkadaşlarının bildirdiği orandan daha düşük olmasına karşın, bu kadınlardaki HPV tip 16 prevalansımız (%54) oldukça benzerdir. Bulgularımızdaki farklılık Pap smear test sonuçlarının yanlış yorumlanmasından veya smear alınmadığı dikkatsizlikten kaynaklanabilir.

Sanjosé ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz çalışmasıyla dünya çapında normal servikal sitolojili kadınlarda yaş ve genotip-spesifik olası HPV prevalansını tespit etmişlerdir. Normal servikal sitolojili 157.879 kadının dahil edildiği çalışmada HPV prevalansı %10.4 (%95 GA (Güven Aralığı) 10,2-10,7) olarak bildirilmiştir. Bölgelere göre olası HPV prevalansı; Afrika'da %22.1 (20,9-23,4), Orta Amerika ve Meksika'da %20,4 (19,3-21,4), Kuzey Amerika'da %11,3 (10,6-12,1), Avrupa'da %8,1 (7,8-8,4), Asya'da %8.0 (7,5-8,4) olarak tespit edilmiştir. Tüm bölgelerde, HPV prevalansı 35 yaş ve daha genç kadınlarda yükselmekte iken, 35 yaş üstü kadınlarda prevalansın düşme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Afrika'da, Amerika ve Avrupa'da, HPV prevalansı 45 yaş ve üzeri kadınlarda ikinci pikin görüldüğü bildirilmiştir. Bu tahminlere dayanarak, dünya çapında 291 milyon civarında kadının %32'sinin HPV tip 16 veya HPV tip 18 ve HPV tip 16/18 DNA varlığının pozitif olduğu bildirilmiştir. En yaygın HPV tipleri; HPV tip 16, HPV tip 18, HPV tip 31 HPV tip 58 ve HPV tip 52 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Vaucel ve arkadaşları Fransa'da yaptıkları çalışmada, kadınların %21'inde HPV DNA varlığı pozitif tespit edilmiştir. Kadınlar yaşlarına göre gruplandırıldığında, 20 yaş ve altı kadınların %44'ünde HPV DNA varlığı pozitif tespit edilmiş olup, en yüksek HPV prevalansının 20 yaş ve altı grubuna ait olduğu bildirilmiştir. Yaş 20 ve üstüne çıktıkça HPV prevalansı azalmakta ve 35 yaş ve üstü kadınlarda prevalans %10 seviyesine düşmektedir (p <0.001). 25 yaş ve altı

kadınların %24'de, 25 yaş ve üstü kadınların ise %6.5'inde yüksek-riskli HPV DNA varlığı pozitif tespit edilmiştir. LSIL yaş ortalaması 32 olup, HSIL yaş ortalaması 38.5'tir⁽¹⁸⁾.

Usubütün ve arkadaşları invaziv servikal kanser teşhisi konmuş doku örneklerinin %93.5'inde HPV DNA varlığını pozitif tespit etmişler ve bunların %64.7'sinden HPV tip 16 sorumlu bulunmuştur. HPV tip 16 için multivariant analiz ile yaş ve histoloji arasındaki etkileşim incelendiğinde; yaş küçüldükçe (50 yaş altı) skuamöz hücreli karsinoma kıyasla adenokarsinomlarında (Odds oranı: 0.2; %95 GA: 0.1-0.6) HPV tip 16 DNA varlığının pozitif olma olasılığı daha düşük olup, bu ilişki 50 yaşından büyük kadınlarda gözlenmemiştir (≥ 50 yaş; Odds oranı: 1.3; %95 GA: 0.3-5.0)⁽¹⁹⁾.

Çalışmamızda yaşları 18-66 arası değişen 80 kadın hasta yaşlarına göre; 34 ve altı, 35-48, 49 ve üstü şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta yer alan 34 yaş ve altı 31 kadının %25.8'de HPV DNA varlığı pozitif bulunmuş olup, bunun %50'sini HPV tip 16, %50'sini HPV diğer tipler DNA varlığı pozitif tespit edilmiştir. İkinci grup olan 35-48 yaş arası 30 kadının %23.3'de HPV DNA varlığı pozitif bulunmuş olup, bunun yaklaşık %43'ünü HPV tip 16, %57'sini HPV diğer tipler DNA varlığı oluşturmuş. Üçüncü grup olan 49 yaş ve üstü 19 kadının %26.3'ünde HPV DNA varlığı pozitif bulunmuş olup, bunun %60'ını HPV tip 16, %43'ünü HPV diğer tipler DNA varlığı oluşturmuş. Bizim çalışmamızda yaş ile HPV pozitifliği ve HPV tip 16 açısından kıyaslanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($\chi^2=0.364$, $p=0.834$; $\chi^2=0.091$, $p=0.955$; $\chi^2=0.073$, $p=0.964$). HPV prevalansı ile yaş grupları arasındaki ilişki değişkenlik göstermektedir. Toplumların sosyokültürel, ekonomik ve değer yargılarının farklı olmasına bağlı olarak aynı yaşta kişiler farklı seksüel davranışlar sergilemesi nedeniyle prevalansı direkt yaşa bağlı olmayıp yaşa ilişkin seksüel alışkanlıklarla da ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Guarisi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sigara içme durumu ile CIN gelişim riskinin ilişkili olmadığını bildirmiştir (Odds oranı: 0.73; %95 GA: 0.40-1.33). Ancak, yüksek dereceli CIN'e yakalanma olasılığı sigara içenlerde anlamlı derecede yüksek olup ($p=0.04$), sigara ASC veya LSIL sitolojili ama normal kolposkopik görümlü kadınlarda yüksek dereceli CIN gelişimine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir⁽²⁰⁾.

Eroğlu ve arkadaşları çalışmada sigara içmeyen kadınların %30.8'inde (95/308), sigara içen kadınların ise %36.5'inde (35/96) HPV tip 16 DNA varlığı pozitif bildirilmiş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.30$)⁽³⁾.

Sigara kullanan hasta (3) ve kontrol (2) grubunun hepsinde HPV pozitif bulunmuştur. Sigara kullanan hasta sayısındaki azlık nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Liu ve arkadaşları ile Bell ve arkadaşlarının çalışmalarında partner sayısı artıka risk artmakta fakat her populasyon için risk oranının değişken olduğu bildirilmiştir^(21,22). Ülkemizden, İnal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, evlilik sayısı ile cinsel partner sayısı iki veya daha fazla olan kadınlarda HPV prevalansı sırasıyla %6.9 ve %3,4 olup, partner sayısı artıka HPV enfeksiyon riskinin de arttığı bildirilmiştir ($P<0.05$)⁽²³⁾. Bizim çalışmamızda; evlilerin %27.6'sında, bekarların %18.2'sinde HPV DNA varlığı pozitif tespit edilmiştir. Kişilerin partner sayısını sorgulamadığımız durumlar bu oranları açıklayabileceği gibi toplumların sosyo-kültürel yapısının seksüel davranışları etkilemesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Kim ve arkadaşlarının Kore'de yaptıkları çalışmada, HPV enfeksiyonları için; üç ve daha fazla sayıda doğum yapan kadınların, doğum yapmamış kadınlara kıyasla daha yüksek risk altında oldukları bildirilmiştir (%95 GA, 1,4-16,7)⁽²⁴⁾.

Diñç ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 2 ve daha az doğum yapan kadınlarla doğum sayısı 3 ve daha fazla olan kadınları HPV tip 16, HPV diğer tipler DNA (HPV tip 16 hariç) ve HPV DNA varlığı açısından kıyaslamışlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmişlerdir (sırasıyla $p=0,037$; $p<0,001$; $p<0,001$). İki ve daha az doğum yapan kadınlarda HPV prevalansı %40 iken, doğum sayısı 3 ve daha fazla olan kadınlarda HPV prevalansı %60 olup, paritenin HPV enfeksiyonları ve seviks kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Çalışmamızda, gebelik sayısı 0-2, 3-5, 6-10 olan kadınlarda HPV prevalansı sırasıyla; %22.6, %26.1, %50 olarak tespit edilmiştir. Gebelik sayısı ile HPV ve HPV tip 16 DNA pozitifliği açısından istatistiksel olarak değerlendirilememiş olup, HPV diğer tipler ile gebelik sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ($\chi^2=6.835$, $p=0.033$) ve gebelik sayısına göre HPV pozitifliğinin genel toplamda orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarımız, Kim ve arkadaşlarının

ile Dinç ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olup, parite ile HPV enfeksiyonuna yakalanma riski arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak; serviks kanseri etiyojisinde asıl etken olarak kabul edilen HPV ve özellikle onkojenitesi yüksek HPV tip 16 tanısı günümüzde oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle, HPV enfeksiyonlarına karşı koruma stratejilerini içeren etkili servikal kanser önleme programlarının tasarlanması gereklidir. Çalışmamızda; servikal şikayetlerle hastaneye başvuran ve kolposkopi endikasyonu alan kadınlarda HPV ve HPV tip 16 prevalansı Real-Time PCR yöntemiyle değerlendirilmiştir. Ayrıca servikal kanser için risk faktörlerden olan; Pap smear test sonucu, yaş, medeni durum, sigara ile HPV pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamazken, literatürle uyumlu olarak gebelik sayısı ile HPV enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Etkili bir servikal kanser önleme programı tasarlanırken; Real-Time PCR yönteminin, kadınlarda HPV DNA varlığının araştırılmasında yüksek güvenilirliği ve düşük maliyeti açısından oldukça etkin bir araç olacağını düşünmekteyiz. HPV pozitif olan veya riskli grupta yer alan kadınların belli bir algoritma dâhilinde takiplerinin yapılması ve sonuçlar doğrultusunda hastaların yönlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arbyn, M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol.* 2011; 22: 2675- 86.
2. Castellsagué X, de Sanjosé S, Agudo T, et al. HPV and Cervical Cancer in The World, 2007 Report. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Geneva: WHO; Barcelona: ICO. <http://www.who.int/hpvcentre/en/>. Accessed January 6, 2010.
3. Eroğlu C, Keşli R, Eryılmaz MA, Ünlü Y, Gönenç O, Çelik Ç. Serviks kanseri için riski olan kadınlarda HPV tiplendirmesi ve HPV sıklığının risk faktörleri ve servikal smearle ilişkisi. *Nobel Med.* 2011; 7(3): 72- 7.
4. Güner H, Taşkıran Ç. Serviks kanseri epidemiyolojisi ve Human Papilloma virus. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007; 4: 11- 9.
5. Bernard, HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010; 401: 70- 9.
6. Cobo F, Concha Á, Ortiz M. Human Papillomavirus (HPV) Type Distribution in Females with Abnormal Cervical Cytology. A Correlation with Histological Study. *The Open Virology Journal.* 2009; 3: 60- 6.
7. Bayramov V, Şükür YE, Tezcan S. Anormal Pap smear sonucu yönetiminde kolposkopi, yüksek riskli HPV-DNA ve histopatolojik incelemenin önemi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol).* 2011; 8(4): 272- 80.
8. Ehehalt D, Lener B, Pircher H, Dreier K, Pfister H, Kaufmann AM, et al. Detection of Human Papillomavirus Type 18 E7 Oncoprotein in Cervical Smears: a Feasibility Study. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(2): 246- 57.
9. Nishino HT, Tambouret RH and Wilbur DC. Testing for Human Papillomavirus in cervical cancer screening. *Cancer Cytopathology.* 2011; 119: 219- 27.
10. Dinc B, Rota S, Onan A, Bozdayi G, Taskiran C, Biri A, et al. Prevalence of HPV in colposcopy patients. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14(1): 19- 23.
11. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjosé S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of Human Papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008; 26(10): K1- 16.
12. Briolat J, Dalstein V, Saunier M, Joseph K, Caudroy S, Prétet JL, et al. HPV prevalence, viral load and physical state of HPV-16 in cervical smears of patients with different grades of CIN. *Int J Cancer.* 2007; 121(10): 2198- 204.
13. Szostek S, Klimek M, Zawilinska B, Kosz-Vnenchak M. Genotype-specific Human Papillomavirus detection in cervical smears. *Acta Biochim Pol.* 2008; 55(4): 687- 92.
14. Yüce K, Pinar A, Salman MC, Alp A, Sayal B, Dogan S, et al. Detection and genotyping of cervical HPV with simultaneous cervical cytology in Turkish women: a hospital-based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2012.
15. Ayhan A, Dursun P, Kuşçu E, Mülayim B, Haberal N, Ozen O, et al. Turkish Cervical Cancer And Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 106(3): 206- 9.
16. Ergünay K, Mısırlıoğlu M, Fırat P, et al. Sitolojik olarak anomali saptanan serviks örneklerinde insan Papilloma virus DNA'sının araştırılması ve virusun tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bült.* 2007; 41: 219- 26.
17. 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 normalcytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis .*

- 2007; 7(7): 453- 9.
18. Vaucel E., Coste-Burel M., Laboisie C., Dahlab A., Lopes P. Human Papillomavirus genotype distribution in cervical samples collected in routine clinical practice at the Nantes University Hospital, France. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284: 989- 98.
 19. 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. *Int J Gynecol Pathol.* 2009; 28(6): 541- 8.
 20. Guarisi R, Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Derchain SF, Roteli-Martins C, et al. Smoking worsens the prognosis of mild abnormalities in cervical cytology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(5): 514- 20.
 21. Liu SS, Chan KYK, Leung RCL, Chan KKL, Tam KF, Luk MHM., et al. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus (HPV) Infection in Southern Chinese Women- A Population-Based Study, *Journal.pone.* 2011; 6(5): e19244.
 22. Bell MC, Schmidt-Grimminger D, Jacobsen C, Chauhan SC, Maher DM, Buchwald DS, Risk factors for HPV infection among American Indian and white women in the Northern Plains. *Gynecologic Oncology.* 2011; 121; 532- 6.
 23. Inal MM, Köse S, Yildirim Y, Ozdemir Y, Töz E, Ertopçu K, et al. The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 17(6): 1266- 70.
 24. Kim CJ, Lee YS, Kwack HS, Yoon WS, Park TC, Park JS. Specific human papillomavirus types and other factors on the risk of cervical intraepithelial neoplasia: a case-control study in Korea. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Aug; 20(6): 1067- 73.