

Jinekolojik Onkoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Hpv Prevalansının Sitolojik ve Kolposkopik Bulgularıyla Birlikte Değerlendirilmesi

Evaluation Of the Prevalence Of Hpv With Cytological and Colposcopic Findings in Patients Admitted to the Gynecological Oncology Department

Ferah Kazancı¹, M. Anıl Onan¹

ÖZET

Amaç: Kadınlarda dünyada dördüncü en sık kanser olan serviks kanserinin nedeni human papillomavirus (HPV) olup, en sık HPV 16 ve 18 etkenidir. Bu çalışmada anormal ve normal sitolojilerde HPV tip dağılımının sıklığı ve kolposkopik bulguları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: GÜTF Jinekolojik Onkoloji kliniğine başvuran Ocak 2017-şubat 2018 tarihlerinde 288 hastadan alınan servikal örneklerden HPV DNA, servikal smearların sitolojik incelemesi yapıldı. Taramada HPV 16 ve 18 pozitif ve diğer yüksek riskli HPV pozitif ve sitoloji \geq ASCUS olan olgulara kolposkopik muayene yapıp şüpheli saptanan bölgelerden biyopsi alınmıştır.

Bulgular: HPV pozitif olgularda yaş ortalaması 39.6 ± 9.5 idi. Olguların 66 (%22.9) sında HR-HPV(yüksek riskli-HPV) pozitif saptanmıştır. En sık saptanan HPV tipleri; 16, 56, 18, 66, 51, 52 (sırasıyla, %6.3, 3.8, 3.1, 3.1, 2.8, 2.1) dir.

HPV pozitifilerde %39.4'ünde anormal sitoloji olup, olguların %19.7'si ASCUS, %9.1 LSIL, %6.1 ASC-H, %4.5 HSIL idi. HSIL lezyonlar ise sadece izole HPV 16, 18 grupta bulunmuştur.

Anormal sitolojili ve/veya HR-HPV'si olan 55 (%19.1) hastaya kolposkopi yapılmış ve anormal bulguları HPV pozitif grupta, negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek olup, oranlar sırasıyla %8 ve %1 bulunmuştur.

Kolposkopide anormallik saptanan olguların 26(%9)'sına servikal biyopsi yapılmıştır. Biyopsi yapılan 14 hastanın (%4.9) 'ü patolojik değerlendirme normal iken, CIN2 ve CIN3 bulunan 7 hastanın 6'sı HPV 16 ve 18 grubu ile enfekte olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda, HR- HPV pozitifliği ve tip 66 oranı Türkiye'de yapılan toplum temelli taramaya göre yüksek bulunmuştur. Yüksek dereceli lezyonlar HPV 16 ve 18 grubunda daha fazla tesbit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: HPV DNA, Pap smear, Kolposkopi

ABSTRACT

Object: Cervical cancer is the fourth most common cancer for women worldwide with a great proportion proved to be related to human papillomavirus (HPV) infection, especially type 16 and 18. In this study, we evaluated the frequency of HPV type distribution in abnormal and normal cervical smears, and colposcopic findings.

Materials And Methods: HPV DNA and cervical smears was performed from cervical specimens taken from 288 patients who applied to GÜTF Gynecologic Oncology Clinic. HPV 16 and 18 positive and/or other high-risk HPV positive and cytology \geq ASCUS were assessed by colposcopy.

Results: The mean age was 39.6 ± 9.5 in HPV-positive cases. HR-HPV (high-risk-HPV) was positive in 66 (22.9%) of the cases. The most commonly detected HPV types are respectively; 16, 56, 18, 66, 51, 52 (%6.3, 3.8, 3.1, 3.1, 2.8, 2.1, respectively). Abnormal cytology was detected in 39.4% of HPV positive cases. The distribution of the cases with abnormal cytology were like as; 19.7% ASCUS, 9.1% LSIL, 6.1% ASC-H, 4.5% HSIL. HSIL lesions were found only in isolated HPV 16, 18 groups. Abnormal colposcopic examination findings were significantly higher in the HPV positive group. Cervical biopsy was performed in 26 (9%) of the cases with abnormal colposcopic findings. Biopsy were in 14 (4.9%) of 26 patients normal while 6 of 7 patients with CIN2 and CIN3 group were infected by HPV type 16 and 18.

Discussion: In our study, type of HPV 66 and the proportion of HR- HPV positivity rate was higher than community-based screening in Turkey. High grade lesions were detected more in HPV 16 and 18 groups.

Keywords: HPV DNA, Pap smear, Colposcopy.

Giriş

Serviks kanseri dünyada kadınlar arasında en sık dördüncü kanser olup kansere bağlı ölümlerde de dördüncü sırada yer almaktadır. GLOBOCON 2018 verilerine göre, her yıl serviks kanserli 570000 yeni tanı ve 311000 ölüm vakası olup, bunların yaklaşık %84.3'ü az gelişmiş ülkelerde izlenmiştir (1). Türkiye kanser istatistikleri 2014 yılındaki verilerine göre, serviks kanser insidansı 4/100.000, mortalite hızı 2/100.000, yıllık yeni vaka sayısı 1800 olup en sık görülen 9. kanserdir (2). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki serviks kanserine bağlı mortalite ve morbiditedeki büyük farklılığın nedeni gelişmiş ülkelerdeki etkin tarama programlarının uygulanmasından dolayıdır (3). HPV, enfekte kişiyle seksüel ilişki sonrası bulaşmakta ve ilk bir yıl genelde testler ile saptanabilmektedir. Hayat boyu HPV bulaş olasılığı %50-80'dir ve 20-25 yaş aralığında ilk tepe noktasından sonra prevalans giderek azalmakla beraber bazı bölgelerde ikinci tepe noktası menopoz ve öncesi döneminde yapmaktadır. HPV tipleri klinik olarak, düşük riskli (LR-HPV), olası yüksek riskli ve yüksek riskli HPV'ler [(HR-HPV) 16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59,68,73 ve 82] olmak üzere 3 kategoriye ayrılmaktadır (4). HPV tiplerinin prevalansı ve dağılımı dünyada coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. HPV prevalansını ve genotip dağılımının değerlendirilmesi, proflaktik HPV aşısının etkisinin izlenmesinde çok önemlidir. Etkin tarama programları ve proflaktik aşı uygulandığında serviks kanseri eradike edilebilir kanserdir.

Bu çalışmanın amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji polikliniğine başvuran hastalarda HPV enfeksiyon tiplerinin prevalansını belirleme ve HPV tiplerine göre kolposkopik bulguları ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirerek ülkemiz verilerine katkı sağlamaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Populasyonu

Çalışmamıza, Ocak 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında xxxx Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Polikliniği'ne başvuran 'HPV DNA ve Pap smear' (co-test) testi yapılan 24-74 yaş arasında 288 hasta dahil edilmiştir. Örnekler, post-koital kanama, kötü kokulu lökore, disparoni, kasık ağrısı gibi şikayetler ile başvuran hastalardan alınmıştır. Gebeler, önceden tanı ve tedavi alan vulva, vajen, serviks kanserli vakalar, histerektomi ve servikal konizasyon yapılanlar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Servikal Sürüntü Örneklerinin Real Pcr Yöntemi ile İncelenmesi

Alınan servikal sürüntü örnekleri, 'PreservCyt®' solüsyonu içerisine konarak Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Örnekler, Cobas 4800 System Software Version 2.2 (Roche Diagnostics Ltd, İsviçre) cihazında, aynı ticari kit kullanılarak tam otomatize bir sistem ile DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiş ve kalitatif olarak 'real time PCR' yöntemi ile çalışılmıştır. Kullanılan yöntem 14 yüksek riskli onkojen HPV tipini saptayabilen FDA onaylı bir testtir; Tip 16 ve 18 ayrımını ayrıca yapabilirken, kalan 12 onkojen tipi 'diğer yüksek riskli HPV (HR-HPV: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)' olarak sonuçlandırmaktadır. Çalışmamızda HR-HPV pozitif çıkan örnekler ise, QIAGEN Rotor-Gene Q cihazında (Qiagen, Almanya) NML Genotypes 14 Real-TM Quant (NML Diagnostic, İtalya) kiti ile tekrar çalışılmış ve dört farklı dalga boyu kullanılarak diğer yüksek riskli HPV'ler genotiplendirilmiştir.

Servikal Sitolojinin ve Biyopsi Materyallerin Histopatolojik Değerlendirmesi

Sıvı bazlı sistem ile toplanan eksfloiy servikal hücreler, patoloji bölümü tarafından modifiye Bethesda sistemine göre sitolojik incelemesi yapılmıştır. Anormal Pap smear test sonuçları; ASCUS (önemi bilinmeyen atipik hücreler), LSIL (düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon), ASC-H (atipik skuamöz hücreler-yüksek dereceli skuamöz lezyon ekarte edilmeyen), HSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon), AGC-NOS (önemi bilinmeyen atipik glanduler hücreler), skuamöz hücreli kanser ve kolposkopi eşliğinde yapılan servikal biyopsi sonuçları servikal intraepitelyal neoplazi derceleri (CINI-III) ve invaziv servikal kanser olarak tanımlanmıştır (5,6).

Kolposkopik Muayenede Hasta Seçimi

Taramada HPV tip 16, 18 pozitiflere ve diğer yüksek riskli HPV DNA pozitif olup beraberinde sitoloji incelemelerinde \geq ASCUS lezyon saptananlara kolposkopik muayeneye refere edilmiştir (7,8,9). Kolposkopik muayene de; öncelikle serviksteki mukus, kuru bir tamponla silindikten sonra en az 30-45 saniye süreyle %3' lük asetik asit ve/veya lugol solüsyonu uygulanarak, serviks önce düşük büyütme ile (6-10 büyütme) olacak şekilde klasik teknikle inceleme yapılmıştır. Kolposkopide; orijinal skuamozepitel, kolumnar epitel-yum, transformasyon zonu değerlendirilerek, hiperkeratozis yada lökoplaki (asetik asit sürülmeden serviks de izlenen asetobeyaz alanlar), asetobeyaz epitel, ince yada kaba punktuasyon, mozaizm, atipik damarlanma saptanan bölgelerden biyopsi alınmıştır (10,11).

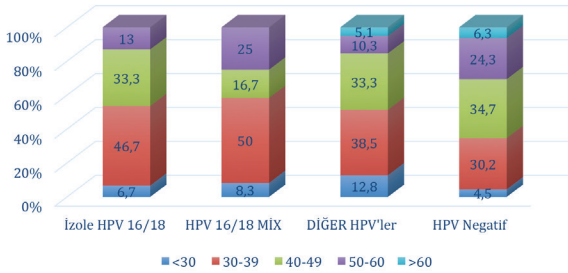
İstatistiksel Yöntem

Araştırma verisi SPSS 22.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama(\pm)standart sapma, ortanca (min;maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler için gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ise Pearson ki-kare ve Continuity correction Ki-Kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın İstatistiksel anlamlılık değeri $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

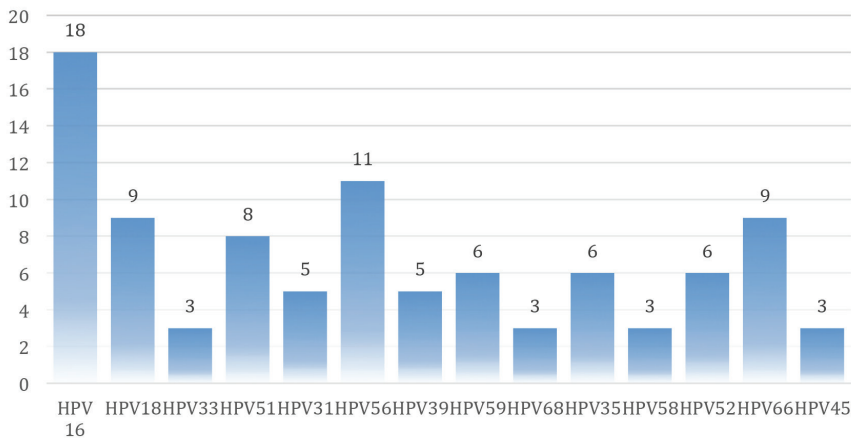
MATERYAL ve METOD

Bu çalışmamızda hastaların 66'sında (%22.9) HPV DNA pozitif saptanmıştır. HPVnegatif olgularda yaş ortalaması 43.9 ± 9.5 (min24-max74) iken, HPV pozitiflerde 39.6 ± 9.5 (min19-max 66) olup, gruplar arasında yaş dağılımındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Hastalar en fazla 3.ve 5. dekatda ki kişilerden olup, yaş dağılımlarına göre analiz edildiğinde, HPVpozitif grubun 30-39 yaş aralığında (%42.4'ü) daha sık izlenmektedir (Şekil 1).

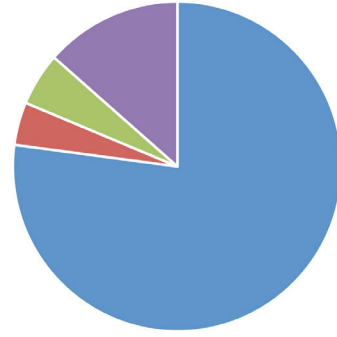
Çalışma popülasyonundaki subgrupların yaş dağılımı



Şekil 1. Çalışma popülasyonundaki subgrupların yaş dağılımı.



Şekil 2. HPV tiplerinin dağılımı.



Şekil 3. Çalışma popülasyonu.

Çalışmamızda en sık saptanan HPV tipleri sırasıyla; 16, 56, 18, 66, 51 ve 52 (sırasıyla, %6.3, 3.8, 3.1, 3.1, 2.8)'dir (Şekil 2). Çalışmamızda vakaları HPV16 ve 18, HPV16,18 ve diğer yüksek riskli grup,sadece diğer yüksek riskli HPV grup ve HPV negatif gruplar olarak ayrı ayrı yaş dağılımlarını ve histopatolojik sonuçlarını karşılaştırdık (Şekil 3). HPV pozitifler incelendiğinde; % 14.9'unun tek bir tip HR-HPV ile, %8'nin ise hastanın çoklu HPV tipleri enfekte olduğu izlenmiştir (Tablo 1). HPV pozitif hastalarda normal ve anormal sitoloji oranları sırasıyla %60.6, %39.4 bulunmuştur. Anormal sitolojili HPV pozitif hastalar arasında da %19.7'si ASCUS, %9.1'i LSIL, %6.1'i ASC-H, %4.5'u HSIL saptanmıştır. HPV pozitif ve negatif gruplardaki anormal sitoloji test sonuçları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İzole HPV 16, 18 grupta LSIL'den HSIL 'a doğru derecesi yüksek lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. HSIL lezyonlar sadece bu izole HPV 16, 18

Tablo 1. HPV Tiplerinin Çoklu Gruplar Halindeki Enfeksiyonlarının Dağılımı

HPV tipleri	İkili (n,%)	Üçlü(n,%)	Dörtlü(n,%)
HPV16	5(1.7)	1(0.3)	
HPV18	2(0.7)	2(0.7)	2(0.7)
HPV16,18 ve diğer HR-HPV	7(2.4)	3(1)	2(0.7)
Diğer HR-HPV	7(2.4)	3(1)	1(0.3)
Toplam	14(4.9)	6(2)	3(1)

grupta grupta izlenmiştir (Tablo 2). Anormal sitolojili ve/veya HR-HPV 'si olan 55(%19.1) hastaya kolposkopik muayene yapılmış ve 26(%9)'sına servikal biyopsi yapılmıştır. Anormal kolposkopik muayene bulguları HPV pozitif grupta, negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek olup , oranlar sırasıyla %8 ve %1 bulunmuştur. HPV pozitif gruplar arasında; HPV16,18 'li grupta 3 (%1) hastada kolposkopik muayenesi normal iken 10'unda (%3.4) anormal kolposkopik bulgular vardı ve bu sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 3). İzole HPV 16,18 grupta 11, HPV16,18 ve diğer HR-HPV'lilerde 4, diğer HR- HPV'lilerde 8 ve HPV negatiflilerde ki 3 hastanın yapılan kolposkopik biyopsi sonuçları incelendiğinde, saptanan toplam 3 tane CIN 3 ve 4 tane CIN2 vakasının hepsinin HPV 16 ve 18 ile, CIN1'lerin 4'ünün diğer HR-HPV ile 1'nin ise tip 16,18 ve diğer HR-HPV'lilerle enfekte olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

HPV, cinsel yolla geçen enfeksiyonların en sık nedenlerinden biri olup, asemptomatik enfeksiyondan, malign genital hastalıklara kadar değişen birçok çeşitli klinik durumların nedenidir. DNA dizi homojileri ve

filogenetik farklılıklarına göre tanımlanan HPV genotiplerinin sayısı 200'ü aşmış olup, 40' tan fazla tipi anogenital bölgede enfeksiyon etkeni olduğu gösterilmiştir (12,13). HPV enfeksiyonlarının %80'den fazlası geçicidir, genellikle klinik belirtiler görülmeden %70-90'ını 1-2 yılda iyileşir. Yüksek risk HPV DNA'nın bir yıldan daha uzun süre tespit edilmesi persistan enfeksiyonun göstergesidir ve bu durum prekanseröz lezyon ve servikal kanser gelişimi için majör risk faktördür. Çalışma grubunun yaşam alışkanlıkları, etnik, sosyal ve kültürel özellikleri, ülkeler içinde coğrafik bölgelerdeki değişiklikler ve HPV tipini belirlemede kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar gibi birçok faktör HPV DNA pozitiflik oranları, çoklu enfeksiyon sıklığı ve genotip prevalansını etkilemektedir (14). Onkogenik tiplerinin ve HPV genotiplerinin coğrafik değişimdeki prevalansı hakkında bilgi, etki edecek HPV proflaktik aşı belirlemede de esastır (15).

HPV enfeksiyonunun tüm dünyadaki prevalansı yaklaşık %10 (%1.4-25.6) iken, serviks kanseri vakalarında ise %99.7'dir (1,16). Toplum bazlı servikal kanser taramasında HPV DNA testi yapılan 1 milyon Türk kadınının başlangıç sonuçlarında Gültekin ve arkadaşları, HPV pozitiflik oranı %3.5 olarak tespit etmişlerdir

Tablo 2. HPV Subtip Gruplar Arasında Servikal Sitoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

	HPV16 ,18 (n,%)	Hpv16,18 ve diğer HR-HPV(n,%)	Diğer HR-HPV(n,%)	HPV Negatif(n,%)
Normal	6(2.1)	9(3.1)	25(8.7)	192(66.2)
ASCUS	4(1.4)	1(0.3)	8(2.8)	25(8.7)
LSIL	2(0.7)	1(0.3)	3(1)	4(1.4)
ASC-H	0	1(0.3)	3(1)	2(0.7)
HSIL	3(1)	0	0	0
Toplam	15(5.2)	12(4.2)	39(13.5)	222(77.1)

Pearson chi-square test; p<0.01

Tablo 3. HPV pozitif ve negatif gruplar arasında kolposkopik muayene bulgularının dağılımı

Kolposkopi	HPV16,18 (n,%)	HPV16, 18 ve diğer HR-HPV (n,%)	Diğer HR-HPV (n,%)	HPV Pozitif (n,%)	HPV Negatif (n,%)
Normal	3(1)	6(2)	11(3.8)	20(6.9)	9(3.1)
Acetowhite	5(1.7)	4(1.4)	6(2)	15(5.2)	2(0.7)
Atipik damarlanma	1(0.3)	0	3(1)	4(1.4)	1(0.3)
Mosaik pattern	4(1.4)	0	0	4(1.4)	0
Toplam	13(4.5)	10(3.5)	20(6.9)	43(14.9)	12(4.2)

pearson chi-square ; p=0.022

(2). HPV DNA pozitiflik, %4.3 ile 30-34 yaş grubunda, İstanbul ve Akdeniz bölgesinde en fazla oranda izlenmiştir. Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda ise HPV prevalansı %3.4 ile %46.3 arasında farklı oranlarda saptanmıştır (17,18,19,20,21,22,23,24,25). Bizim çalışmamızda HPV DNA prevalansını %22.9 oranında saptanmıştır ve bu oran Türkiye’de yapılan bazı çalışmalarla benzerlik gösterirken bazılarında farklıdır. Bunda çalışma yapılan coğrafi bölge farklılığının yanında, çalışmada kullanılan kit ve çalışmanın toplum bazlı veya hastane bazlı özellikte olması gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmüştür (2,17,18,20,21,22,23,24,25).

de Sanjose’ ve Bruni’nin yaptığı metaanalizde, HPV prevalansı ilk tepe noktası 25 yaşında iken, ikinci tepe noktası ise de Sanjose’ Asya dışındaki bölgelerde 45-54 yaş aralığında, Bruni ise Amerika’da >45 yaş, Afrika’da >55 üzerinde saptanmıştır (26,27). Türkiye’de ise HPV DNA pozitiflik oranının sırasıyla 30-34, 35-39, 40-44, 45-59 ve 60-65 yaş aralığında %4.3, %3.6, %3.6, %3.2 ve %2.8 olarak saptanmıştır (2). Özdemir, Dursun ve bizim çalışmamızda literatürü destekler tarzda benzer şekilde reproduktif ve menopozal dönemde HPV DNA pozitifliğinde iki kez tepe noktası izlenmiştir (17,23,26,27).

Dünya genelinde en sık izole edilen HR-HPV tipi 16 olup, serviks kanseri olgularının yaklaşık %70’inde ise HPV tip16 ve 18 birlikte sorumludur (28). de Sanjose’nin metaanalizinde en sık görülen 5 tip sırasıyla; HPV tip 16,18,31,58 ve 52 olup, tüm HPV enfeksiyonlarını %50’sini oluşturmaktaydı. Afrika, Japonya, Tayland’da HPV tip 52; Asya, Afrika, Avrupa’da HPV tip 18; Amerika, Doğu Avrupa’da HPV tip 31; Afrika, Güney Amerika’da HPV tip 58; Güney Avrupa’da HPV tip 66; Kuzey Amerika’da HPV tip 53 en sık izlenen genotiplerdir (26). Bruni ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde ise normal sitolojili hastalarda sıklık sırasıyla 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 ve 56 olmak üzere onkojenik HPV tipleri tespit edilmiştir. HPV tip 31 prevalansı

Arupa’da (%2.3), tip 52 ise Kuzey Amerika (%2.1) ve Afrika (%2.4) özellikle diğer bölgelerden farklı olarak yüksek saptanmıştır. Bazı uluslararası farklılıklarla birlikte, HPV tip16’dan sonra en sık izlenen ikinci tip 18 iken, 45 ise en nadir onkojenik tip olarak belirlenmiştir. HPV tip 16 prevalansı Batı Afrika’da (%11.1) en düşük, Güney Asya’da ise (%32.3) en yüksek olmakla beraber global olarak %22.5 oranında saptanmıştır. Kadınların %3.2’inde birden fazla HPV tipi ile enfeksiyon izlenmiştir (27).Bizim çalışmamızda literatürü destekler tarzda, HPV tip 16 en sık izlenen genotip olup prevalansı %6.3 olarak saptanmıştır.

Guan ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde, normal sitoloji, invaziv serviks kanserinde HPV DNA pozitiflik oranı sırasıyla %12 ve %89 olarak tespit etmişlerdir (28). Her derece lezyonda en sık HPV tip 16 izlenmiştir. Normal sitoloji (%20.4), ASCUS (%22.9), LSIL (%25.1) lezyonlar arasında HPV tip 16 pozitifliği çok az değişiklikler gösterirken, HSIL (%47.5) lezyonlarında oldukça yüksek oranda bulunmuştur. HPV tip 16 pozitifliği, CIN 1’de LSIL dakine benzer şekilde %27.6 oranında iken CIN 2 (% 39.8), CIN3(%58.2) lezyonlarında artmakta, ICC’de(%62.6) en yüksek değerlere ulaşmaktadır (28). Gültekin’in yaptığı toplum bazlı çalışmada kolposkopi yapılan ve CIN 3 saptanan 522 hastanın %81.4’ünde HPV tip 16 ile enfekte olduğu izlenmiştir (2). Bizde ise, HPV pozitif hastalarda normal ve anormal sitoloji oranları sırasıyla %60.6, %39.4 bulunmuştur. Anormal sitolojili HPV pozitif hastalar arasında da %19.7 ASCUS, %9.1 LSIL, %6.1 ASC-H, %4.5 HSIL saptanmıştır. HSIL lezyonlar diğer çalışmalarda olduğu gibi sadece bu izole HPV 16, 18 grupta grupta izlenmiştir.

SONUÇ

Çeşitli ülkelerde ve ülkemizin birçok bölgesinde HPV DNA pozitiflik oranları farklılık göstermektedir. Çalışma grubunun yaşam alışkanlıklarına, etnik, sosyal ve kültürel özelliklerine, ülkeler içinde farklı coğrafik

Tablo 4. HPV Pozitif ve Negatif Gruplar Arasında Kolposkopi Altında Yapılan Servikal Biyopsilerin Histopatolojik Sonuçları

Kolposkopi	HPV16,18 (n,%)	HPV16, 18 ve diğer HR-HPV (n,%)	Diğer HR-HPV (n,%)	HPV negatif	Toplam
Negatif	5(1.7)	2(0.7)	4(1.4)	3(1)	14(4.9)
CIN1	0	1(0.3)	4(1.4)	0	5(1.7)
CIN2	4	0	0	0	4(1.4)
CIN3	2(0.7)	1(0.3)	0	0	3(1)
Toplam	11(3.8)	4(1.4)	8(2.8)	3(1)	26(9)

pearson chi-square ; p=0.022

Tablo 5. Türkiye’de Yapılan Çalışmalardaki Hpv Prevalansı ve Hastaların Yaş Dağılımı

Yazarlar	Yılı	N(çalışma popülasyonu)	HPV pozitiflik oranı(%)	Yaş aralığı
Gültekin	2018	1.060.992	3.5	30-65
Dursun	2013	6388	25	15-76
Özalp	2012	564	3.4	27-50
Demir	2012	530	17.9	15-68
Şahiner	2014	517	22.4	17-81
Bayazıt	2018	201	45.2	22-73
Özdemir	2017	837	41	18-73
Eroğlu	2011	404	32.5	27-67
Çolakoğlu	2017	268	46.3	22-68
Biz	2018	288	22.9	24-74

pearson chi-square ; p=0.022

Tablo 6. Çalışmalardaki en sık izlenen HPV tipleri

Yazarlar	Çalışmanın yılı	HPV tiplerinin dağılımı	HPV 16(%)
de Sanjose	2007	16,18,31,58,52*	2.5
Bruni	2010	16,18,52,31,58,39,51,56*	22.5
Gültekin	2018	16,51,31,52,18	18.4
Bayazıt	2018	16,58,6,31,33	16.5
Özdemir	2017	16,31,51,18	12.2
Dursun	2013	16,6,11,18,51,33	31
Çolakoğlu	2017	16,18,52,56,51,84	20.8
Biz	2018	16,56,18,66,52	6.3

*Metanaliz çalışmaları

Tablo 7. Çalışmalardaki anormal ve normal sitolojilerdeki HPV pozitiflik oranları

Yazarlar	Çalışma yılı	Normal	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL
Guan	2012	20.4	22.9	25.1		47.5
Gültekin	2018	66.7	6.1	7.8	0.53	0.33
Bayazıt	2018	49	35	62	5	
Dursun	2013	27	37	27	9	20
Biz	2018	60.6	19.7	9.1	6.1	4.5

bölgelerin özelliklerine, HPV tipini belirlemede kullanılan yöntemlere ve yapılan çalışmanın türüne (toplum bazlı taramalar, kesitsel çalışmalar vb.) bağlı olarak HPV DNA pozitiflik oranları, çoklu enfeksiyon sıklığı ve tip prevalansı değişiklikler göstermektedir (15). Bizim merkezimizde yaptığımız 3 çalışmada da HPV prevalansı, 2009'da %13.5, 2010' da %15.02, 2018'de ise %22.9 olup yıllar içinde artış olduğu izlenmiştir (29). Çalışmamızda HPV prevalansının oranı bazı çalışmalarla benzer bazlarından farklılıklar saptansa da tip 16'nın birinci sıklıkta ve yüksek dereceli lezyonlarda da en sık izlenen tip olmasıyla dünya ve Türkiye literatürünü destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCON Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.
2. Gültekin M, Karaca M, Küçükyıldız I, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J. Cancer* 2018; 142(9) :1952-58.
3. Catarino R, Petignat P, Dongui G, et al. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: Emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol*. 2015;6(6):281-90
4. Barron BA, Richart RM. Screening protocols for cervical neoplastic disease. *Gynecol Oncol* 1991; 2 (2): 156-67
5. Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Prac Oncol* 2008 ; 5(1): 24-31.
6. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. Forum Group Members, Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting result of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287(16): 2114-19
7. Kissler A, Zech Meister-Koss I. A systematic review of p16/Ki-67 immuno-testing for triage of low grade cervical cytology. *BJOG* 2015; 122(1):64-70.
8. Bergeron C, Kerberg H, Sidero M, et al; PALMS Study GROUP. Prospective Evaluation of p16/Ki-67 Dual -Stained Cytology for managing Women with Abnormal Papanicolaou Cytology: PALMS Study Results. *Cancer Cytopathol*. 2015; 123(6):373-81.
9. Wright Jr ,Stoler MH, Behrens CM, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *AJOG* 2012;206(1):46.e1-46.e11
10. Practice Bulletin NO.157: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obst&Gynecol*. 2016; 127(1)
11. Modern Colposcopy Textbook and Atlas Eds Ferris DG, Cox JT, Wright VC, Forster J 2 ND ed USA 2007
12. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses . 2007; Volume 90 p:1-636
13. Baseman JG, Koutsky LA. The Epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32(1):16-24
14. Cheng Tan S, Ismail MP, Duski DR, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in Malaysian women with and without cervical cancer: an updated estimate. *Bioscience Reports* 2018; 38 ;1268-7834.
15. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* .2003; 348(6):518-27.
16. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group: Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005, 366(9490):991-8.
17. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, et al. HPV Types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers. *Turk Journal of Pathology*. 2013; 29:210-16.
18. Özen S, Çimentepe M, Şeflek B, et al. Detection of human papillomavirus genotypes by pyrosequencing method. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2016;4:159-64.

19. Özalp SS, Us T, Arslan E, et al. HPV DNA and Pap Smear test results in cases with and without cervical pathology. J Turkish- German Assoc. 2012;13:8-14.
20. Demir ET, Ceyhan M, Simsek M, et al. The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal Pap smear. J Med Virol 2012;84(8):1242-7.
21. Şahiner F, Kubar A, Yapar M, et al. Detection of major HPVs by a new multiplex real-time PCR assay using type-specific primers. J Mic Methods. 2014;97:44-50.
22. Beyazıt F, Silan F, Gencer M, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. Ginekologia Polska 2018; 89(2):62-67.
23. Özdemir BN, Keser H, Ege GA, et al. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus and Identification of Type Using Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis AND Liquid -Based Cytology. South Clin Ist Euras 2017;28(3):175-80
24. Eroğlu C, Keşli R, Eryılmaz MA, et al. Serviks kanseri için riskli olan kadınlarda HPV tiplendirmesi ve HPV sıklığının risk faktörleri ve servikal smear ilişkisi. Nobel Med. 2011;7(3):72-7.
25. Çolakoğlu Ş, Bolat FA, Çoban G. Human papillomavirus (HPV) Prevalence and genotype distribution. J Clin Anal Med .2017;8(2):109-13.
26. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7(7):453-9.
27. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis. 2010;202(12):1789-99
28. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. Int J Cancer. 2012;131(10):2349-59.
29. Onan MA, Yaman S, Korun ZE, et al. HPV Subtypes In Patients With Cytological Abnormalities In Gazi University Outpatient Clinic (IGCS 2010)