

# Adana İlinde İnsan Papilloma Virüs (HPV) Genotip Prevalansı ve Dağılımının Belirlenmesi: 2014-2021 Yılları Arası Hastane Temelli Bir Çalışma

## Determination of Human Papilloma Virus (HPV) Genotype Prevalance and Distrubution in Adana: A Hospital-Based Study Between 2014-2021

Hikmet Eda ALIŞKAN<sup>1</sup>(ID), Özlem ÖĞÜÇ ŞANLI<sup>1</sup>(ID), Filiz AKA BOLAT<sup>2</sup>(ID), Didem ALKAŞ YAĞINÇ<sup>3</sup>(ID), Uğur TOPRAK<sup>4</sup>(ID)

<sup>1</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.

<sup>1</sup> Başkent University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Adana, Türkiye.

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Adana.

<sup>2</sup> Başkent University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Adana, Türkiye.

<sup>3</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana.

<sup>3</sup> Başkent University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Adana, Türkiye.

<sup>4</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>4</sup> Başkent University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Türkiye.

\*Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu onayı ile Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: KA 21/265).

**Makale Atfı:** Alışkan HE, Öğüç Şanlı Ö, Aka Bolat F, Alkaş Yağınç D, Toprak U. Adana İlinde insan papilloma virüs (HPV) genotip prevalansı ve dağılımının belirlenmesi: 2014-2021 yılları arası hastane temelli bir çalışma. Mikrobiyol Bul 2023;57(1):119-133.

### ÖZ

Servikal kanserler tüm dünyada kadınlarda sık görülen kanser türleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır. İnsan papilloma virüsü (HPV), servikal kanser ile yüksek oranda ilişkilidir. "The International Agency for Research on Cancer (IARC)", 13 HPV tipini grup 1 karsinojenler arasında saymaktadır. Bu tipler; HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 66'dır. Bunların arasında şüphesiz ki, hr-HPV-16 tipi servikal kanser ve onun prekürsör lezyonları açısından en karsinojenik olan tiptir. Bu çalışmada yedi yıllık bir süreçte, hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ve servikal yayma örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] yöntemi ile HPV genotip belirleme ve sitoloji yapılan, toplam 2329 kadın hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada, Nisan 2014-Nisan 2021'i kapsayan yedi yıllık dönemdeki HPV prevalansının bölgemiz verilerini belirlemek, en sık görülen genotipleri tespit etmek ve alınan servikal yayma sitolojisi ve varsa yapılan servikal biyopsi sonuçları ile birlikte yorumlamak amaçlanmıştır. Nisan 2014-Ekim 2017 tarihleri arasında HPV genotiplendirmesi yapılan hastalarda HPV 6, 11, 16, 18, 21, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 81, 82, 83, 84 tipleri tespit edilmiştir. HPV tanımlama ve türlerin belirlenmesi için, bu tarih aralığında, "linear array HPV genotyping test" (Roche Diagnostics, İsviçre) yöntemi kullanılmıştır. Ekim 2017-Nisan 2021 tarihleri arasında ise, "HPV Genotypes 14 Real-TM Quant" (Qiagen, Almanya) yöntemi kullanılmıştır. HPV genotip test kiti, HPV'nin 14 genotipini (16, 18,

**İletişim (Correspondence):** Prof. Dr. Hikmet Eda Alışkan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye. **Tel (Phone):** 0506 244 2300, **E-posta (E-mail):** ealiskan@hotmail.com

31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) tespit etmektedir. Verilerin analizinde IBM SPSS (Versiyon 25.0) paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kesikli değişkenler sayı [yüzde (%)] olarak belirtilmiştir. Değişkenler ki-kare testi ile incelenmiştir. Çalışmada tüm analizler, %95 güven düzeyinde ve %80 test gücünü sağlayacak biçimde değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları için  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Toplam 2329 hastanın servikal yayma örneklerinde yapılan gerçek zamanlı PCR ile, 1283 (%54.6)'ü HPV negatif; 1046'sı HPV (%45.4) pozitif olarak bulunmuştur. Pozitif HPV saptanan 1046 hastanın 585 (%55.9)'ünde tek HPV; 461 (%44.1)'inde birden fazla HPV genotipi tespit edilmiştir. Yaş aralığına göre hastaları  $< 30$  (Grup I) ve  $> 30$  (Grup II) olmak üzere iki gruba ayırdığımızda, Grup I'de 134/296 (%45.2), Grup II'de 912/2033 (%44.8) hastada HPV pozitif bulunmuştur. Grup I ve II'nin, HPV pozitif/negatif sonuçlarını ki-kare testi ile kıyasladığımızda, her iki yaş grubu arasında HPV pozitifliği açısından anlamlı fark görülmemiştir ( $p = 0.894$ ). Çalışmada en sık görülen HPV tipi HPV 16 (%14.2), daha sonra sırasıyla HPV 68 (%8.2), HPV 56 (%8.2) HPV 52 (%7.1), HPV 51 (%6.8), HPV 31 (%6.5), HPV 66 (%6.1), HPV 39 (%5.8) ve HPV 18 (%5.6)'dır. HPV 16 ve 18 türünde en sık saptanan normal-dışı epitel hücre değişikliği ASC-US olup, sırasıyla 61 (%26.07) ve 21 (%21.88) hastada tespit edilmiştir. Sonuç olarak, servikal kanserleri önleme stratejileri içerisinde önemli bir basamak olan bölgesel HPV prevalans verilerinin ve tespit edilen HPV genotiplerinin bölgesel verilerinin tespit edilmesinin önemli olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** İnsan papilloma virüsü; servikal kanser; prevalans; genotip; dağılım.

## ABSTRACT

Cervical cancer is the fourth most common cancer among women all over the world. It is accepted that cervical cancer is highly related to the HPV. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified 13 HPV types as group 1 carcinogens (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 66), which are commonly referred to as high risk-HPVs (hr-HPVs). Among these, hr-HPV-16 is undoubtedly the most carcinogenic based in the burden of cervical cancer (CC) and its precursor lesions. In our study, we analyzed retrospectively the data of a total of 2329 female patients who applied to the obstetrics and gynecology outpatient clinic of our hospital over a seven-year-period, whose cervical smear were carried out by the polymerase chain reaction (PCR) and cytology. In this study, it was aimed to determine the data of HPV prevalence in our region during the seven-year-period from April 2014 to April 2021 and the most common genotypes and to interpret them together with the cervical smears cytology and biopsy results if it is available. HPV 3, 6, 11, 16, 18, 21, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 81, 82, 83, 84 were identified by using linear array HPV genotyping test (Roche Diagnostics, Switzerland) from April 2014 to October 2017. HPV genotypes were identified by using HPV Genotypes 14 Real-TM Quant (Qiagen, Germany) between October 2017 and April 2021. This method detected HPV genotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. The data were analyzed using IBM SPSS Statistics (Version 25.0) predictive analytics software. Continuous variables are indicated as mean  $\pm$  standard deviation, and discrete variables are indicated as number [percentage (%)]. Chi-square test is used to investigate dependencies between variables. All analyzes were evaluated to provide 95% confidence level and 80% test power.  $p < 0.05$  was accepted as significant for the analysis results. Out of 2329 patients, 1283 were found to be HPV negative (54.6%) and the others were found to be HPV positive (45.4%) by using real-time PCR in the cervical smears. It was detected that out of 1046 HPV positive patients, 585 of them (55.9%) had one HPV genotype and 461 of them (44.1%) had more than one HPV genotypes. As we divided all of the patients into two groups as  $< 30$  (Group I) ve  $> 30$  (Group II) according to age range, HPV positivity was found 134/296 (45.2%) in Group I and 912/2033 (44.8%) in Group II. When we compared the HPV positive/negative results of Groups I and II by using chi-square test, no significant difference was found between the two age groups in terms of HPV positivity ( $p = 0.894$ ). In our study, the most common HPV types were HPV 16 (14.2%), HPV 68 (8.2%), HPV 56 (8.2%), HPV 52 (7.1%), HPV 51 (6.8%), HPV 31 (6.5%), HPV 66 (6.1%), HPV 39 (5.8%) and HPV 18 (5.6%) among the women with normal and abnormal cytology in the cervical smears. ASC-US was the most common abnormal epithelial cell change detected with HPV 16 and 18 genotypes and it was detected 26.07% and 21.88% in patients, respectively. In our study, we

found HPV prevalence in our region as 45.4% and the most common type was HPV 16. As a result, we concluded that it is important to determine regional HPV prevalence data, which is an important step in cervical cancer prevention strategies, and regional data of detected HPV genotypes.

**Keywords:** *Human papilloma virus; cervical cancer; prevalence; genotype, distribution.*

## GİRİŞ

Serviks kanseri, "Global Cancer Observatory" (GLOBOCAN)'nin 2020 kanser olguları verilerine göre; dünyada 604 127 olgu sayısı ile yedinci sırada ve %13.3 insidans ile tüm görülen kanserler arasında beşinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde 2020 yılında, ASR/olgu oranı 100 000'de 11.3 olarak sekizinci sırada yer alan bir kanser türüdür. Servikal kanserler tüm dünyada kadınlarda sık görülen kanser türleri arasında ise dördüncü sırada yer almaktadır<sup>1</sup>.

Günümüzde insan papilloma virüsü (HPV)'nün, servikal kanser ile yüksek oranda ilişkili olduğu kabul edilmektedir. HPV'ler, küçük, zarfsız, çift sarmal DNA yapısında olup, *Papilloviridae* ailesinin üyesidir.  $\gamma$ ,  $\beta$  ve  $\alpha$ -türleri olmak üzere toplam 198 HPV genotipi mevcuttur<sup>2</sup>. Yeni nesil dizileme teknolojilerine göre, HPV'nin en az 400 tipi olduğu belirtilmektedir. "The International Agency for Research on Cancer (IARC)", 13 HPV tipini grup 1 karsinojenler arasında saymaktadır. Bu tipler; HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 66'dır<sup>3</sup>. Bunlar yüksek riskli HPV (hr-HPV) tipleri olarak adlandırılmaktadır. Bunların arasında şüphesiz ki, hr-HPV-16 tipi servikal kanser ve onun prekürsör lezyonları açısından en karsinojenik olan genotiptir<sup>2</sup>. hr-HPV-18 ikincil etiyolojik öneme sahip olmakta ve bu tip, servikal adenokarsinomların oluşmasının yüksek bir oranından sorumlu olarak gözükmektedir. Diğer taraftan, non-onkojenik veya düşük riskli HPV tipleri arasında HPV 6, 11, 42, 43 ve 44 bulunmaktadır. Bu düşük riskli HPV tipleri  $\alpha$ -papilloma virüs cinsi içerisinde yer alırlar ve iyi huylu genital kondilomlara neden olurlar<sup>2</sup>.

Ülkemizde, 2006-2007 yıllarına kadar yapılan çalışmalarda HPV prevalansı, %2-6 aralığında iken, son yıllarda prevalans %2.4-37.2 aralığında bildirilmektedir<sup>4-8</sup>. Bu çalışmada, yedi yıllık bir süreçte, hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine servikal yayma taraması yapılmak üzere başvuran ve servikal yayma örneklerinde HPV genotip belirleme ve sitoloji yapılan, toplam 2329 kadın hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada ayrıca, Nisan 2014-2021'i kapsayan yedi yıllık dönemde HPV prevalansının bölgemiz verilerini tespit etmek, saptanan genotipleri belirlemek ve alınan servikal yayma sitoloji sonuçları ile yapılan biyopsi sonuçlarını birlikte yorumlamak hedeflenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 08/06/2021 ve Karar no: KA21-265).

Merkezimiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine, Nisan 2014-Nisan 2021 dönemleri arasında ayaktan başvuran, toplam 2329 kadın hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Jinekolojik muayene için kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuru

ran ve rutin tarama amaçlı alınan servikal yayma örneğinde, HPV varlığı tespit edilen ve genotipleme yapılan kadın hastalar çalışma kapsamına alındı. Hastaların aynı dönemde, PAP yayma ve HPV-DNA testi için servikal örnekleri alındı. Daha önceki dönemlerinde servikal, vajinal veya vulvar kanser tanısı olan ve tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların aynı dönemde sıvı bazlı (Thin Prep) yöntem ile hazırlanan PAP yayma preparatları Bethesda 2018 sınıflamasına göre raporlandı. Hastaların yayma değerlendirmesi ile birlikte varsa kolposkopi eşliğinde yapılan servikal biyopsi sonuçları da değerlendirildi. Biyopsilerin standart doku takip işlemine alındıktan sonra hazırlanan hematoksilin & eozin (H&E) boyalı kesitleri patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi.

HPV DNA'nın tespiti ve genotiplendirmesi için, jinekolojik muayene yapan hekim tarafından, servikal fırça (cyto-brush/digene HC2 DNA Collection Device, QIAGEN, USA) ile örnek alındı ve ardından alınan örnekler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Serviks örneğinden sitolojik değerlendirme için 'ThinPrep 2000 liquid system' (Hologic Quality System) ile sıvı bazlı sitoloji örnekleri alındı. Hastaların verileri, saptanan HPV tipleri ve patoloji (servikovajinal sitoloji/biyopsi) raporları, hastane işletim sistemi tarafından ve dosyalarından retrospektif olarak tarandı.

### HPV DNA Genotipleme

Nisan 2014-Ekim 2017 tarih aralığında HPV genotiplendirmesi yapılan hastalarda, HPV 6, 11, 16, 18, 21, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 81, 82, 83, 84 tipleri tespit edildi. HPV tanımlama ve türlerin belirlenmesi için, bu tarih aralığında, "linear array HPV genotyping test" (Roche Diagnostics, İsviçre) yöntemi kullanıldı. Servikal örnekler üretici firma tarafından sağlanan "PCR cell collection media" (Roche Diagnostics, İsviçre) çözeltisi içine alınarak aynı gün mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Servikal örneklerde hedef DNA, polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile amplifiye edilerek, ardından "HPV genotyping linear array test" (Roche Diagnostics, Almanya) yöntemi kullanılarak 37 anogenital HPV DNA genotipi 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 ve CP6108 araştırıldı.

İnsan papilloma virüs genotiplendirmesi için, Ekim 2017-Nisan 2021 tarihleri arasında "HPV Genotypes 14 Real-TM Quant" (Qiagen, Almanya) yöntemi kullanıldı. HPV genotip test kiti, hedef bölgeleri E6 ve E7 olan, in vitro gerçek zamanlı PCR (Rt-PCR) amplifikasyon testi temelli olup, HPV'nin 14 genotipini (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), ürogenital sürüntü ve biyopsi örneklerinde, kalitatif ve kantitatif olarak tespit etmektedir.

HPV Genotypes 14 Real-TM Quant kitinin iki temel süreci mevcuttur; öncelikle örnekten viral DNA'nın tespit edilmesi ve sonrasında her bir örnek için dört PCR tüpünün multipleks Rt-PCR amplifikasyonu ile HPV genotiplerinin belirlenmesidir. İnternal kontrol insan beta-globin geni kullanarak, örnek içerisinde serviks epitelinin varlığının kontrolünü

sağlamaktadır. Örneklerden HPV DNA'nın izolasyonu, EZ1 Virüs Mini Kit v2.0 (Qiagen, Almanya) kullanılarak, EZ1 Advanced XL (Qiagen, Almanya) cihazında yapıldı. İzole edilmiş olan HPV DNA'nın amplifikasyonu ve genotipleme için Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) gerçek zamanlı ısı döngü cihazı kullanıldı.

Servikal kanser taramaları için, Hybrid Capture 2 (HC Qiagen, Almanya) testlerinin yüksek riskli onkojenik HPV tiplerini belirlemede uyumu %92.1 olarak belirtilmektedir. Linear array ve HC2 yöntemlerinin her ikisinin de servikal kanser taramalarında, yüksek riskli HPV tiplerini belirlemede duyarlılığı oldukça iyidir<sup>9,10</sup>.

### Patolojik Değerlendirme

Sıvı bazlı sitoloji (Thin Prep 2000 liquid system Hologic Quality System) yöntemi ile elde edilen servikal yayma örnekleri Papanicolaou yöntemiyle boyanıp incelendikten sonra Bethesda sistemine göre değerlendirildi. Sitoloji ve HPV tarama amaçlı alınan servikal örnekler farklı zamanlarda art arda alındı. Servikovajinal yayma örnekleri Bethesda sistemine göre; *i*) intraepitelyal lezyon veya *ii*) malignite açısından negatif ve *iii*) epitelyal hücre anormallikleri şeklinde değerlendirildi.

Intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif grup başlığı altında; *Candida* ve *Trichomonas vaginalis* gibi organizmalar ile enflamasyon, radyasyon ve rahim içi araç kullanımına bağlı değişiklikleri içeren reaktif hücresel değişiklikler şeklinde değerlendirildi ve raporlandı.

Epitelyal hücre anormallikleri başlığı altında; skuamöz hücre anormallikleri kategorisinde, önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US), HSIL ekarte edilemez atipik skuamöz hücreler (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve skuamöz hücreli karsinom şeklinde değerlendirme ve raporlama yapıldı.

Epitelyal hücre anormallikleri başlığı altında; atipik glandüler hücre kategorisinde, atipik glandüler hücreler (AGH), endoservikal adeno karsinoma in-situ ve adenokarsinom şeklinde değerlendirme ve raporlama yapıldı.

Servikal biyopsi alınan olgularda biyopsiler, standart doku takip işlemine alındı ve hazırlanan hematoksilen & eozin (H&E) boyalı kesitler patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi. Değerlendirme reaktif değişiklikler, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (CIN-I/LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (CIN-II, CIN-II/HSIL) şeklinde yapıldı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS (Versiyon 25.0) paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kesikli değişkenler sayı (%) olarak belirtildi. Değişkenler ki-kare testi ile incelendi. Çalışmada tüm analizler, %95 güven düzeyinde ve %80 test gücünü sağlayacak biçimde değerlendirildi. Analiz sonuçları için  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Toplam 2329 hastanın, servikal yayma örneklerinde yapılan gerçek zamanlı PCR ile, 1283 (%54.6)'ü HPV negatif; 1046'sı ise HPV (%45.4) pozitif bulunmuştur. Pozitif HPV saptanan 1046 hastanın 585 (%55.9)'ünde tek HPV; 461 (%44.1)'inde birden fazla HPV tipi tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 40.44 + 9.583 olup, en düşük 17, en yüksek 78'dir. Yaş aralığına göre hastaları < 30 (Grup I) ve > 30 (Grup II) olmak üzere iki gruba ayırdığımızda, Grup I'de 134/296 (%45.2), Grup II'de 912/2033 (%44.8) hastada HPV pozitif bulunmuştur (Tablo I). Grup I ve II'nin, HPV pozitif/negatif sonuçlarını ki-kare testi ile kıyasladığımızda, her iki yaş grubu arasında HPV pozitifliği açısından anlamlı fark görülmemiştir ( $p= 0.894$ ). HPV pozitif bulunan kişilerin, yaş dağılımlarına göre tespit edilen HPV genotipleri rakam sırası ile Tablo II'de verilmiştir. Aynı hastada birden fazla tespit edilen HPV tipleri ayrı olarak değerlendirilmiştir. Toplam 2329 kadın hastanın 1046'sında tespit edilen toplam 1851 HPV genom tiplerinin dağılımı sıklık sırasına göre Şekil 1'de verilmiştir. Bu verilere göre en sık görülen HPV tipi HPV 16 (264/1851, %14.2), ikinci sıklıkta HPV 68 (153/1851, %8.2) olarak belirlenmiştir.

Nisan 2014-Ekim 2017 tarihleri arasında tespit edilen HPV türlerinden 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68'in yanı sıra, bu türlerin dışındakiler de tespit edilmiştir. 2017 Ekim tarihinden 2021 Nisan dönemine kadar sadece yukarıda sayılan 14 hr-HPV türü tespit edilmiştir.

HPV genom tespiti yapılan 2329 kadın hastanın 2158'ine servikal yayma ile sitolojik inceleme uygulanmıştır. Her bir HPV türünde, normal/normal dışı (epitelial hücre anormallikleri, ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGH) yayma sitoloji sonuçları, sayı ve yüzde oranları ile Tablo III ve Tablo IV'te, grafiksel olarak ise Şekil 2'de gösterilmiştir. En karsinojenik tür olarak bilinen HPV 16'nın en yüksek sıklıkta bulunan HPV türü (264/1851, %14.2) olduğu ve bu bireylerin sitolojisinin 147 (%55.68)'sinde normal-dışı, 117 (%44.32)'sinde normal olduğu görülmüştür. HPV 18 saptanan 104 hastanın sitolojisinin ise 57'si (%54.81) normal, 47 (%44.32)'si normal-dışı olarak saptanmıştır.

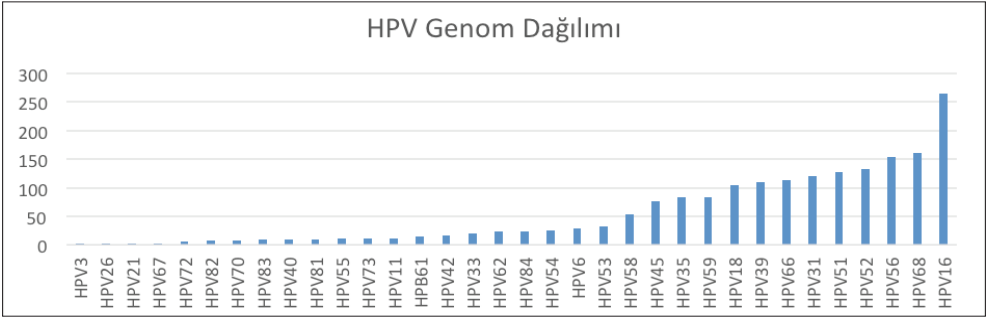
Sitoloji rapor sonuçlarına göre negatifler normal; bunun dışındaki diğer hücre değişiklikleri ise normal dışı olarak sınıflandırılmıştır. HPV 16 ve 18 tiplerinde en sık saptanan normal-dışı epitel hücre değişikliği ASC-US olup, sırasıyla 61 (%26.07) ve 21 (%21.88) hastada tespit edilmiştir.

**Tablo I.** Yaş Gruplarına Göre HPV Varlığının Dağılımı

HPV genotip	Yaş Grupları		Toplam
	< 30 (Grup I) n %	> 30 (Grup 2) n %	
Pozitif	134, %45.2	912, %44.8	1046
Negatif	162, %44.8	1121, %45.2	1283
Toplam	296	2033	2329

**Tablo II. Yaş Gruplarına Göre Tespit Edilen HPV Genotip Türlerinin Sayı ve Yüzde Olarak Dağılımları**

HPV Genotip Türleri	Yaş Grupları	
	< 30 Yaş Grup I	≥30 Yaş Grup II
	n (%)	n (%)
HPV 3	0 (0)	1 (100)
HPV 6	7 (25)	21 (75)
HPV 11	1 (10)	9 (90)
<b>HPV 16</b>	<b>39 (14.77)</b>	<b>225 (85.23)</b>
<b>HPV 18</b>	<b>11 (10.58)</b>	<b>93 (89.42)</b>
HPV 21	0 (0)	1 (100)
HPV 26	0 (0)	1 (100)
HPV 31	18 (15)	102 (85)
HPV 33	6 (30)	14 (70)
HPV 35	13 (15.66)	70 (84.34)
HPV 39	19 (17.43)	90 (82.57)
HPV 40	1 (11.11)	8 (88.89)
HPV 42	1 (6.25)	15 (93.75)
HPV 45	17 (22.08)	60 (77.92)
HPV 51	22 (17.32)	105 (82.68)
HPV 52	25 (18.94)	107 (81.06)
HPV 53	5 (15.15)	28 (84.85)
HPV 54	3 (12)	22 (88)
HPV 55	1 (9.09)	10 (90.91)
HPV 56	21 (13.73)	132 (86.27)
HPV 58	6 (11.32)	47 (88.68)
HPV 59	16 (19.28)	67 (80.72)
HPV 61	2 (14.29)	12 (85.71)
HPV 62	2 (8.7)	21 (91.3)
HPV 66	15 (13.27)	98 (86.73)
HPV 67	1 (33.33)	2 (66.67)
<b>HPV 68</b>	<b>13 (8.07)</b>	<b>148 (91.93)</b>
HPV 70	3 (37.5)	5 (62.5)
HPV 72	1 (20)	4 (80)
HPV 73	1 (9.09)	10 (90.91)
HPV 81	2 (20)	8 (80)
HPV 82	4 (57.14)	3 (42.86)
HPV 83	0 (0)	8 (100)
HPV 84	3 (13.04)	20 (86.96)



**Şekil 1.** Servikal yaymada saptanan HPV genotip türlerinin sıklık sırasına göre dağılımının grafiksel olarak görünümü.

Servikal sitoloji sonucuna göre, gerekli görülen hastalara yapılan servikal biyopsi örneklerinin patolojik inceleme sonuçlarına göre; CIN-I (LSIL), CIN-II ve CIN-III (HSIL), reaktif değişiklikleri içeren reaktif hücresel değişiklikleri içermektedir. Bunların yanı sıra, oldukça az sayıda tespit edilen, adenokarsinom, kondilom ve Verruca veneralis sonuçları da Tablo V'te verilmiştir. Tablonun ilk sütununda biyopsi yapılmayan hasta sayıları görülmektedir. Bu tabloya göre; HPV 16 genotipi olan ve servikal biyopsi uygulanan 131 hastanın servikal biyopsilerinde, en fazla %18.8 ile reaktif sonuç görülürken, ikinci sıklıkta CIN-I/LSIL görülmüştür. HPV 18 genotipi mevcut olan toplam 104 hastanın, 53 servikal biyopsi uygulanan hastada en sık, HPV 16 ile benzer şekilde, reaktif sonuç (48, %18.18), ikinci sıklıkta CIN-I/LSIL (27, %10.23) görülmüştür.

## TARTIŞMA

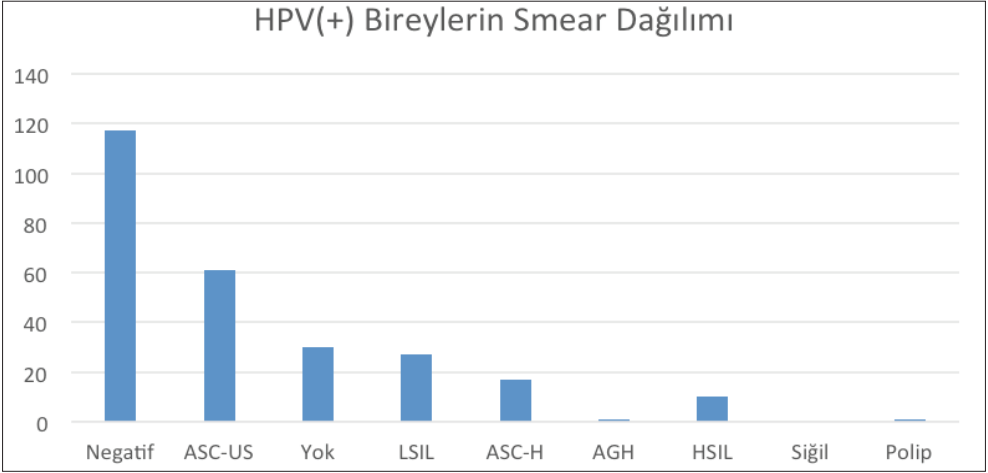
Tüm dünyada kadınlar arasında görülen kanserler arasında, serviks kanseri dördüncü sıklıkta yer almaktadır. Her yıl ortalama 311 000 ölüm tahmin edilirken, bunun %85'inden fazlasının düşük ve orta gelir seviyeli ülkeler olduğu bildirilmektedir<sup>11</sup>.

İspanya'dan bir meta-analiz raporunda, tüm dünyada HPV prevalansı %7.2-11.7 aralığındadır<sup>12</sup>. HPV tarama, takip ve tedavilerinin düzenli yapıldığı bölgelerde, servikal kanser görülme oranları da belirgin olarak düşmektedir<sup>12</sup>.

Yedi yıllık dönemde, Adana bölgesinde bir hastanede takip edilen toplam 2329 kadın hastanın, tüm yaş gruplarında HPV pozitiflik oranı %45.4 olarak bulunmuştur. Türkiye verileri sunulan Tablo 6'da, HPV prevalansının bölgeden bölgeye değişmekle beraber, %2.4-80 aralığında olduğu görülmektedir<sup>4,13-21</sup>. Bu çalışmada, %45.4 olarak bulunmuş ve bu pozitiflik oranının ilk üç yıllık (Nisan 2014-Ekim 2017) dönemde, çalışılan yöntem nedeniyle daha fazla sayıda HPV türünün (34 tür) tespit edilmiş olması ve hasta popülasyonunun hastane kaynaklı olmasından dolayı yüksek olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada HPV pozitifliğinin %55.9'unun tek, %44.1'inin birden fazla HPV türü olmasının ülkemizdeki diğer veriler ile benzer olduğu görülmüştür<sup>4,6</sup>.

**Tablo III.** Servikal Yaymada HPV Pozitif Hastaların Servikal Yayma Sonuçlarının Normal/Normal Dışı Dağılımı

HPV Genotip Türleri	Yayma Sonuçları		
	Normal n (%)	Normal-dışı n (%)	Toplam n
HPV 3	1 (100)	0 (0)	1
HPV 6	13 (46.43)	15 (53.57)	28
HPV 11	5 (45.45)	6 (54.55)	11
<b>HPV 16</b>	<b>117 (44.32)</b>	<b>147 (55.68)</b>	<b>264</b>
<b>HPV 18</b>	<b>57 (54.81)</b>	<b>47 (45.19)</b>	<b>104</b>
HPV 21	0 (0)	1 (100)	1
HPV 26	0 (0)	1 (100)	1
<b>HPV 31</b>	<b>59 (48.76)</b>	<b>62 (51.24)</b>	<b>121</b>
<b>HPV 33</b>	<b>10 (50)</b>	<b>10 (50)</b>	<b>20</b>
<b>HPV 35</b>	<b>39 (46.99)</b>	<b>44 (53.01)</b>	<b>83</b>
<b>HPV 39</b>	<b>54 (49.54)</b>	<b>55 (50.46)</b>	<b>109</b>
HPV 40	4 (44.44)	5 (55.56)	9
HPV 42	9 (56.25)	7 (43.75)	16
<b>HPV 45</b>	<b>41 (53.25)</b>	<b>36 (46.75)</b>	<b>77</b>
<b>HPV 51</b>	<b>63 (49.61)</b>	<b>64 (50.39)</b>	<b>127</b>
<b>HPV 52</b>	<b>66 (50)</b>	<b>66 (50)</b>	<b>132</b>
HPV 53	17 (51.52)	16 (48.48)	33
HPV 54	16 (61.54)	10 (38.46)	26
HPV 55	5 (45.45)	6 (54.55)	11
<b>HPV 56</b>	<b>88 (57.52)</b>	<b>65 (42.48)</b>	<b>153</b>
<b>HPV 58</b>	<b>26 (49.06)</b>	<b>27 (50.94)</b>	<b>53</b>
<b>HPV 59</b>	<b>42 (50)</b>	<b>42 (50)</b>	<b>84</b>
HPV 61	11 (78.57)	3 (21.43)	14
HPV 62	14 (60.87)	9 (39.13)	23
<b>HPV 66</b>	<b>55 (48.67)</b>	<b>58 (51.33)</b>	<b>113</b>
HPV 67	0 (0)	3 (100)	3
<b>HPV 68</b>	<b>91 (56.52)</b>	<b>70 (43.48)</b>	<b>161</b>
HPV 70	5 (62.5)	3 (37.5)	8
HPV 72	4 (80)	1 (20)	5
HPV 73	5 (45.45)	6 (54.55)	11
HPV 81	8 (80)	2 (20)	10
HPV 82	1 (14.29)	6 (85.71)	7
HPV 83	6 (75)	2 (25)	8
HPV 84	14 (60.87)	9 (39.13)	23



**Şekil 2.** HPV genotip pozitif olan hastaların servikal yayma sitoloji sonuçlarının dağılımı.

ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, ASC-H: Ekarte edilemez atipik skuamöz hücreler, AGH: Atipik glandüler hücreler, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

İki önemli tür HPV 16 ve 18 servikal kanserlerin %100 ve onun prekürsör lezyonlarının %70'inden sorumludur ve HPV 16 tüm dünyada her yerde görülen en sık türdür<sup>5,6</sup>. Ardından en sık HPV 18 ve diğer onkojenik HPV türleri görülmektedir (52, 31, 58, 39, 56 ve 51)<sup>12</sup>. Saptanan HPV tipleri şüphesiz yüksek-dereceli servikal hastalıklar için risk taşımaktadır. HPV 16'nın yaş, sitoloji sonucu veya orijin kaynak gözetmeksizin, CIN 3 ve daha kötüler için en yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir (herhangi bir sitoloji için yaklaşık %15-35, normal sitoloji için ise %8-25)<sup>22</sup>.

Tablo 5'te de görüldüğü üzere, dünyada olduğu gibi, ülkemizde de en fazla tespit edilen HPV genotipi, iki rapor haricinde<sup>17,21</sup>, HPV 16 olmuştur. Bu iki raporda en sık tespit edilenler sırasıyla HPV 58 ve HPV 59 olmuştur.

Bu çalışmada en sık HPV tipleri sırasıyla HPV 16, 68 ve HPV 56 olmuştur (Tablo II). Grup I'de HPV pozitifliği açısından anlamlı fark görülmemesine rağmen ( $p= 0.894$ ), en karsinojenik tip olan HPV 16'nın Grup II'de daha fazla görüldüğü gözlenmiştir (%85.23). Toplam tespit edilen HPV türleri içerisinde tüm dünya ve ülkemiz verileri ile uyumlu olarak, HPV 16'nın (%14.2) en yüksek oranda görülmesi ile birlikte, ikinci karsinojenik tür olan HPV 18 ise dokuzuncu sıklıkta (%5.6) tespit edilen HPV türü olmuştur. İkinci sıklıkta tespit edilen HPV 68 ve üçüncü sıklıkta HPV 56 genotipleri yüksek riskli onkojenik tiplerdendir<sup>13</sup>. Onun ardından sırasıyla tespit edilen HPV 52, 51, 31, 66 ve 39 tipleri yüksek karsinojenik tipler olup, bunlar her iki HPV çalışmasında da tespit edilen tipler olmuştur. Türkiye raporlarında tespit edilen HPV tiplerine baktığımızda tespit edilen HPV genotiplerinin bölgeden bölgeye farklılık arz ettiği görülmektedir.

**Tablo IV. HPV Genotip Pozitif Olan Hastaların HPV Türlerine Göre Yayma Sitoloji Sonuçlarının Sayı ve Yüzde Oranları**

HPV Genotip Türleri	Yayma Patoloji Sonuçları					
	Negatif	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	AGH
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HPV 84	14 (60.87)	5 (21.74)	0 (0)	3 (13.04)	1 (4.35)	0 (0)
HPV 83	6 (75)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
HPV 82	1 (14.29)	2 (28.57)	1 (14.29)	2 (28.57)	0 (0)	0 (0)
HPV 81	8 (80)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HPV 73	5 (45.45)	4 (36.36)	0 (0)	1 (9.09)	1 (9.09)	0 (0)
HPV 72	4 (80)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)
HPV 70	5 (62.5)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	1 (12.5)	0 (0)
<b>HPV 68</b>	<b>91 (59.87)</b>	<b>34 (22.37)</b>	<b>8 (5.26)</b>	<b>16 (10.53)</b>	<b>2 (1.32)</b>	<b>1 (0.66)</b>
HPV 67	0 (0)	0 (0)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0)	0 (0)
<b>HPV 66</b>	<b>55 (52.88)</b>	<b>21 (20.19)</b>	<b>9 (8.65)</b>	<b>17 (16.35)</b>	<b>1 (0.96)</b>	<b>1 (0.96)</b>
HPV 62	14 (60.87)	2 (8.7)	2 (8.7)	5 (21.74)	0 (0)	0 (0)
HPV 61	11 (78.57)	1 (7.14)	0 (0)	2 (14.29)	0 (0)	0 (0)
<b>HPV 59</b>	<b>42 (56.76)</b>	<b>16 (21.62)</b>	<b>2 (2.7)</b>	<b>13 (17.57)</b>	<b>1 (1.35)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>HPV 58</b>	<b>26 (53.06)</b>	<b>11 (22.45)</b>	<b>2 (4.08)</b>	<b>9 (18.37)</b>	<b>1 (2.04)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>HPV 56</b>	<b>88 (61.54)</b>	<b>31 (21.68)</b>	<b>7 (4.9)</b>	<b>14 (9.79)</b>	<b>1 (0.7)</b>	<b>2 (1.4)</b>
HPV 55	5 (45.45)	3 (27.27)	0 (0)	3 (27.27)	0 (0)	0 (0)
HPV 54	16 (61.54)	6 (23.08)	2 (7.69)	1 (3.85)	0 (0)	1 (3.85)
HPV 53	17 (54.84)	5 (16.13)	2 (6.45)	7 (22.58)	0 (0)	0 (0)
<b>HPV 52</b>	<b>66 (55.93)</b>	<b>30 (25.42)</b>	<b>5 (4.24)</b>	<b>14 (11.86)</b>	<b>1 (0.85)</b>	<b>2 (1.69)</b>
<b>HPV 51</b>	<b>63 (51.22)</b>	<b>28 (22.76)</b>	<b>7 (5.69)</b>	<b>18 (14.63)</b>	<b>5 (4.07)</b>	<b>1 (0.81)</b>
<b>HPV 45</b>	<b>41 (58.57)</b>	<b>14 (20)</b>	<b>3 (4.29)</b>	<b>12 (17.14)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
HPV 42	9 (60)	5 (33.33)	0 (0)	1 (6.67)	0 (0)	0 (0)
HPV 40	4 (44.44)	2 (22.22)	1 (11.11)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)
<b>HPV 39</b>	<b>54 (54.55)</b>	<b>22 (22.22)</b>	<b>5 (5.05)</b>	<b>11 (11.11)</b>	<b>2 (2.02)</b>	<b>3 (3.03)</b>
<b>HPV 35</b>	<b>39 (50.65)</b>	<b>21 (27.27)</b>	<b>3 (3.9)</b>	<b>11 (14.29)</b>	<b>2 (2.6)</b>	<b>1 (1.3)</b>
<b>HPV 33</b>	<b>10 (55.56)</b>	<b>5 (27.78)</b>	<b>2 (11.11)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (5.56)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>HPV 31</b>	<b>59 (55.14)</b>	<b>24 (22.43)</b>	<b>5 (4.67)</b>	<b>13 (12.15)</b>	<b>5 (4.67)</b>	<b>1 (0.93)</b>
HPV 26	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HPV 21	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>HPV 18</b>	<b>57 (59.38)</b>	<b>21 (21.88)</b>	<b>7 (7.29)</b>	<b>9 (9.38)</b>	<b>1 (1.04)</b>	<b>1 (1.04)</b>
<b>HPV 16</b>	<b>117 (50)</b>	<b>61 (26.07)</b>	<b>17 (7.26)</b>	<b>27 (11.54)</b>	<b>10 (4.27)</b>	<b>1 (0.43)</b>
HPV 11	5 (45.45)	2 (18.18)	0 (0)	4 (36.36)	0 (0)	0 (0)
HPV 6	13 (50)	4 (15.38)	0 (0)	7 (26.92)	0 (0)	0 (0)
HPV 3	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

AGH: Atipik glandüler hücreler, ASC-H: Atipik Skuamöz Hücreler, ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon.

**Tablo V. Tespit Edilen HPV Genotiplerine Göre Hastalardan Alınan Servikal Biyopsi Patoloji Sonuçları**

HPV Genotipi Türleri	Biyopsi Durumu									Toplam n
	Yok n (%)	Adenokarsinom/ Malign n (%)	CIN-I/ LSIL n (%)	CIN-II/ HSIL n (%)	CIN-III/ HSIL n (%)	Kondilom n (%)	Reaktif n (%)	V. Veneralis n (%)	Negatif n (%)	
HPV 3	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
HPV 6	16 (57.14)	0 (0)	1 (3.57)	1 (3.57)	0 (0)	1 (3.57)	6 (21.43)	2 (7.14)	1 (3.57)	28
HPV 11	7 (63.64)	0 (0)	4 (36.36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11
<b>HPV 16</b>	<b>133 (50.38)</b>	<b>1 (0.38)</b>	<b>27 (10.23)</b>	<b>24 (9.09)</b>	<b>15 (5.68)</b>	<b>3 (1.14)</b>	<b>48 (18.18)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>13 (4.92)</b>	<b>264</b>
<b>HPV 18</b>	<b>51 (49.04)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>14 (13.46)</b>	<b>3 (2.88)</b>	<b>2 (1.92)</b>	<b>1 (0.96)</b>	<b>21 (20.19)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>12 (11.54)</b>	<b>104</b>
HPV 21	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
HPV 26	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1
<b>HPV 31</b>	<b>68 (56.2)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>15 (12.4)</b>	<b>9 (7.44)</b>	<b>1 (0.83)</b>	<b>4 (3.31)</b>	<b>15 (12.4)</b>	<b>1 (0.83)</b>	<b>8 (6.61)</b>	<b>121</b>
<b>HPV 33</b>	<b>10 (50)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (15)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (15)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>20</b>
<b>HPV 35</b>	<b>48 (57.83)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>13 (15.66)</b>	<b>6 (7.23)</b>	<b>4 (4.82)</b>	<b>1 (1.2)</b>	<b>5 (6.02)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (7.23)</b>	<b>83</b>
<b>HPV 39</b>	<b>56 (51.38)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>14 (12.84)</b>	<b>5 (4.59)</b>	<b>1 (0.92)</b>	<b>3 (2.75)</b>	<b>21 (19.27)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>9 (8.26)</b>	<b>109</b>
HPV 40	6 (66.67)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.22)	0 (0)	0 (0)	9
HPV 42	10 (62.5)	0 (0)	0 (0)	1 (6.25)	0 (0)	0 (0)	5 (31.25)	0 (0)	0 (0)	16
<b>HPV 45</b>	<b>39 (50.65)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>9 (11.69)</b>	<b>5 (6.49)</b>	<b>1 (1.3)</b>	<b>1 (1.3)</b>	<b>14 (18.18)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>8 (10.39)</b>	<b>77</b>
<b>HPV 51</b>	<b>76 (59.84)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>10 (7.87)</b>	<b>5 (3.94)</b>	<b>1 (0.79)</b>	<b>2 (1.57)</b>	<b>23 (18.11)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>10 (7.87)</b>	<b>127</b>
<b>HPV 52</b>	<b>75 (56.82)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>17 (12.88)</b>	<b>7 (5.3)</b>	<b>2 (1.52)</b>	<b>2 (1.52)</b>	<b>18 (13.64)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>11 (8.33)</b>	<b>132</b>
HPV 53	22 (66.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.03)	0 (0)	8 (24.24)	0 (0)	2 (6.06)	33
HPV 54	16 (61.54)	0 (0)	1 (3.85)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (26.92)	1 (3.85)	1 (3.85)	26
HPV 55	7 (63.64)	0 (0)	1 (9.09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.18)	0 (0)	1 (9.09)	11
<b>HPV 56</b>	<b>79 (51.63)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>19 (12.42)</b>	<b>4 (2.61)</b>	<b>1 (0.65)</b>	<b>3 (1.96)</b>	<b>38 (24.84)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>9 (5.88)</b>	<b>153</b>
<b>HPV 58</b>	<b>29 (54.72)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>7 (13.21)</b>	<b>2 (3.77)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (1.89)</b>	<b>10 (18.87)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (7.55)</b>	<b>53</b>
<b>HPV 59</b>	<b>46 (54.76)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>11 (13.1)</b>	<b>5 (5.95)</b>	<b>1 (1.19)</b>	<b>1 (1.19)</b>	<b>14 (16.67)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>6 (7.14)</b>	<b>84</b>
HPB 61	12 (85.71)	0 (0)	1 (7.14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.14)	0 (0)	0 (0)	14
HPV 62	15 (65.22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.35)	0 (0)	7 (30.43)	0 (0)	0 (0)	23
<b>HPV 66</b>	<b>61 (54.46)</b>	<b>1 (0.89)</b>	<b>11 (9.82)</b>	<b>7 (6.25)</b>	<b>1 (0.89)</b>	<b>4 (3.57)</b>	<b>18 (16.07)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>9 (8.04)</b>	<b>112</b>
HPV 67	2 (66.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.33)	0 (0)	0 (0)	3
<b>HPV 68</b>	<b>100 (62.5)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>14 (8.75)</b>	<b>5 (3.13)</b>	<b>1 (0.63)</b>	<b>2 (1.25)</b>	<b>29 (18.13)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>9 (5.63)</b>	<b>160</b>
HPV 70	5 (62.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	8
HPV 72	4 (80)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5
HPV 73	5 (45.45)	0 (0)	2 (18.18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.36)	0 (0)	0 (0)	11
HPV 81	9 (90)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	10
HPV 82	5 (71.43)	0 (0)	1 (14.29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14.29)	0 (0)	0 (0)	7
HPV 83	5 (62.5)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	8
HPV 84	16 (69.57)	0 (0)	3 (13.04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (17.39)	0 (0)	0 (0)	23

**Tablo VI.** Ülkemizden Bildirilen Raporlarda HPV Prevalans Oranları ve En Sık Saptanan HPV Türleri

Türkiye'de Yapılan Çalışmalar	Hasta Sayısı (n)	Yöntem	HPV Prevalansı	En Sık Saptanan HPV Türleri
Ergünay ve ark*,2007 Ankara <sup>13</sup>	35	PCR	%80	16, 18, 53
Ergünay ve ark*,2008 Ankara <sup>14</sup>	40	Real-time PCR; array hibridizasyon	%57.5	16, 53, 81
Dursun ve ark,2009 Ankara <sup>4</sup>	403	Real-time PCR	%23	16, 6, 18
Yüce ve ark, 2012 Ankara <sup>15</sup>	947	Seeplex HPV 18-plex Genotyping Test	%25.7	16, 31, 51
Dursun ve ark, 2013 Ankara <sup>16</sup>	6388	Hybrid Capture-II; Real-time PCR	%25	16, 6, 11
Aslan ve ark, 2016 Eskişehir <sup>5</sup>	1081	Hibrid-yakalama 2; Real-time PCR	%3	16, 90, 18
Beyazıt ve ark, 2018 Çanakkale <sup>17</sup>	201	Multiplex PCR	%45.2	58, 16, 31
Kadioğlu ve ark, 2018 Erzurum <sup>18</sup>	52000	Hibrid-yakalama 2	%2.4	16, 31, 51
Muderris ve ark, 2019 İzmir <sup>18</sup>	493	Linear Array HPV Genotyping Test	%64.1	16, 45, 18
Vural ve ark, 2021 İstanbul <sup>20</sup>	4879	Klasik hibridizasyon; Real-time PCR	%10.8	16, 31, 52
Çalışkan ve ark, 2021 Düzce <sup>21</sup>	409	Real-time PCR	%42.1	59, 16, 33

En karsinogenik tip olan HPV 16, en sık oranda görülen HPV tipi olmasına karşılık, yayma sitolojisi sonuçlarında %55.68 oranında epitelyal hücre anormalliği şeklinde raporlanmış, muayene sonrası biyopsi yapılan hastaların ise %18.8'i reaktif iken, CIN daha çok CIN-I/LSIL olarak, tüm HPV 16 tespit edilen hastalar içerisinde %10.23 görülmüştür. HPV 16 ve 18 bulunan hastalarda, en sık saptanan normal-dışı epitel hücre değişikliği ASCUS olmuştur. Çalışmalar içerisinde en sık görülen epitelyal hücre değişikliği olarak ASCUS tespit edilen diğer çalışmalarla uyumludur<sup>5,7,14,15</sup>. Aynı zamanda çalışmadaki hastaların tümünün takip edilen hastalar olmasının da epitelyal hücre değişikliklerinin daha erken dönemde tespit edilmesine olanak sağladığı düşünülmüştür.

Yayma sitoloji sonucu ASCUS tespit edilen 61 hastanın biyopsi yapılan 37'sinin 14'ünde HSIL, sekizinde LSIL, 11'inde ise reaktif değişiklikler tespit edilmiştir. HPV 18 olan 21 hastanın 12'sine biyopsi yapılmamış, bir hastada HSIL ve iki hastada LSIL, dört hastada reaktif değişiklikler raporlanmıştır. Bunların hiçbirinde adenokarsinom tespit edilmemiştir. Bu durum HPV ve yayma takibinin yapılmasının, servikal kanserlerin erken teşhisinde ne kadar önemli olduğunu bir kez daha vurgulamıştır.

Çalışmada yer alan tüm kadın hastaların kadın hastalıkları tarafından takip edilen hastalar olması nedeni ile toplum taramalarından sağlanan verilere de ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Toplum temelli tarama çalışmaları hem sitoloji, hem de moleküler tanı sistemleri kullanılarak 2014 yılından bu yana Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmaktadır. Taranan kadın sayısı 2 milyona yakındır. Bulunan HPV pozitifliği yaklaşık %4.5 civarındadır. Aşılama stratejilerinin oluşturulması için HPV genotip prevalansları ve aynı zamanda en sık görülen tiplerin belirlenmesi gereklidir. Çalışmanın bu yönden de literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Çalışmanın kısıtlılıkları, toplam yedi yıllık süreçte 2329 kadın hastanın servikal yayma örneklerinde çalışılan HPV PCR test yönteminin iki ayrı dönemde iki farklı test kitleri ile yapılmış olmasıdır. Birinde 34 adet, diğerinde 14 adet HPV genotipinin tespit edilmiş olmasıdır. Fakat her iki dönemde de tespit edilen 14 HPV tipinin yüksek riskli HPV tipleri olması önemlidir.

Sonuç olarak, bölgemizde 2014-2021 yılları aralığında kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde takip edilen ve servikal yayma örneklerinde tespit edilen HPV prevalansı %45.4 olarak bulunmuştur. En sıklıkla tespit edilen, en karsinojenik HPV genotipi olan HPV 16'dır. İkinci sıklıkta karsinojenik olan HPV 18 tipi ise dokuzuncu sıklıkta tespit edilmiştir. HPV prevalans ve genotiplerinin tespit edilmesi servikal kanserleri önleme stratejileri içerisinde oldukça önemli bir basamaktır. Bu nedenle toplum içerisinde HPV verilerinin daha sıklıkla paylaşılması gerektiği düşünülmüştür.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA21-265) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Accessed date: 07.01.2020).
2. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015; 476: 341-4. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.028>
3. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-Part B: Biological agents. *Lancet Oncol* 2009 Apr; 10(4): 321-2. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70096-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70096-8)
4. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis* 2009; 30 (9):191. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-191>
5. Aslan FG, Us T, Kaşifoğlu N, Özalp SS, Akgün Y, Öge T. Eskişehir'de kadınlarda insan papillomavirus prevalansının, Pap yayması, hibrid yakalama 2 testi ve konsensus gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması ve pirodizleme yöntemiyle tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(1): 73-85. <https://doi.org/10.5578/mb.10320>

6. Göktuğ Kadioğlu B, Çınar Tanrıverdi E, Alay H, Uçar M. Erzurum ilinde 52.000 kadında hybrid capture 2 yöntemi kullanılarak yapılan insan papilloma virüs (HPV) tarama sonuçlarının serviks kanseri ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bul* 2018; 52(4): 367-75. <https://doi.org/10.5578/mb.67419>
7. Kaleli İ, Aksoy L, Demir M, Mete E, Önder SZ, Bir F, et al. Jinekoloji polikliniğine başvuran hastalarda insan papillomavirüs prevalansı ve genotip dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2019; 53 (2): 170-8. <https://doi.org/10.5578/mb.67765>
8. Tuncer ZS, Boyraz G, Şahin N, Alp A. Distribution of human papillomavirus types in Turkish women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; 33(2): 204-6.
9. Chung HS, Hahm C, Lee M. Comparison of the clinical performances of the AdvanSure HPV Screening Real-Time PCR, the Abbott Real-Time High-Risk HPV Test, and the Hybrid Capture High-Risk HPV DNA Test for cervical cancer screening. *J Virol Methods* 2014; 205: 57-60. <https://doi.org/10.1016/j.jvirom-et.2014.04.021>
10. Xu L, Oştrbenk A, Poljak M, Arbyn M. Assessment of the Roche Linear Array HPV Genotyping Test within the VALGENT framework. *J Clin Virol* 2018; 98: 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.12.001>
11. World Health Organization. Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem. Available at: [https://www.who.int/docs/defaultsource/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf?sfvrsn=380979d6\\_4](https://www.who.int/docs/defaultsource/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf?sfvrsn=380979d6_4) (Accessed date: 13.02.2020).
12. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 15; 202(12):1789-99. <https://doi.org/10.1086/657321>
13. Ergünay K, Mısıroğlu M, Fırat P, Tuncer SZ, Tuncer S, Ustaçelebi Ş. Sitolojik olarak anomali saptanan serviks örneklerinde insan papilloma virus DNA'sının araştırılması ve virusun tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 219-26.
14. Ergünay K, Mısıroğlu M, Fırat P, Tuncer ZS, Tuncer S, Yıldız I, et al. Sitolojik atipi izlenen servikal örneklerde insan papilloma virusunun polimeraz zincir reaksiyonu ve hibridizasyon yöntemleriyle saptanması ve tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(2): 273-82.
15. Yüce K, Pınar A, Salman MC, Alp A, Sayal B, Doğan S, et al. Detection and genotyping of cervical HPV with simultaneous cervical cytology in Turkish women: A hospital-based study. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(1): 203-8. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2280-z>
16. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, et al. HPV types in Turkey: Multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers. *Turk Patoloji Derg* 2013; 29(3): 210-6. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01188>
17. Beyazıt F, Silan F, Gencer M, Aydın B, Paksoy B, Unsal MA, et al. The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekol Pol* 2018; 89(2): 62-7. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0011>
18. Göktuğ Kadioğlu B, Çınar Tanrıverdi E, Alay H, Uçar M. Erzurum ilinde 52.000 kadında hybrid capture 2 yöntemi kullanılarak yapılan insan papilloma virüs (HPV) tarama sonuçlarının serviks kanseri ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bul* 2018; 52 (4): 367-75. <https://doi.org/10.5578/mb.67419>
19. Müderris T, Afşar I, Yıldız A, Akpınar Varer C. HPV genotype distribution among women with normal and abnormal cervical cytology in Turkey. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(6): 516-24.
20. Vural G, Polat N. Human papilloma virus frequency and genotypes; evaluation of the 4879 screenings made with polymerase chain reaction and chip array between 2001 and 2019 in Istanbul. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2021; 55(2): 232-6. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.67355>
21. Çalışkan E, Coşkun SK, Öztürk CE, Cangür Ş, Önail B. Analysis of HPV genotypes and liquid-based cervical cytology: Results from a tertiary academic center in Northwestern Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2021; 74(1): 69-72. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.072>
22. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: A systematic review. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(1): 1-13. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>

