Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2023) 50 (2) : 235-244

www.diclemedj.org

Özgün Araştırma / Original Article

# Servikal Örneklerde Human Papillomavirüs Genotiplendirme ve Sitopatoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

**Hacer Yerlikaya[1], Filiz Orak[1], Murat Aral[1] Kezban Tülay Yalçınkaya[1], Sezen Koçarslan[2], Kadir Güzin[3], Adem Doğaner[4]**

*1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye*

*2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye*

*3 Kahramanmaras Sütçü İmam Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye*

*4 Kahramanmaras Sütçü İmam Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye*

*Geliş: 07.07.2022; Revizyon: 03.05.2023; Kabul Tarihi: 04.05.2023*

**Öz**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, cinsel olarak aktif kadın hastalardan alınan servikal örneklerde human papillomavirüs DNA pozitifliğini araştırmak; genotiplerinin belirlenmesi ve Papanicolaou yayma ve kolposkopik biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmasıdır.

**Yöntemler:** Çalışmaya üçüncü basamak bir hastanenin kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine Kasım 2020-Ekim 2021 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri cinsel yönden aktif kadın hastalar dahil edildi. Servikal örneklerden human papillomavirüs DNA'nın kalitatif tespiti için in vitro real-time insan papillomavirüs PCR yöntemi kullanıldı.

Patoloji laboratuvarına gönderilen ve Papanicolaou sitoloji protokolüne göre boyanan serviks örnekleri ve hematoksilen-eozin ile boyanan kolposkopik biyopsi örnekleri deneyimli bir patolog tarafından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 383 kadın hastanın 19 (%4,9)'unda human papillomavirüs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 ve 68 genotiplerinden biri izole edildi. Beş (%26,3) hastada human papillomavirüs 16, bir (%5,2) hastada human papillomavirüs 18 ve kalan 13 (%68,4) hastada diğer yüksek riskli 13 tipten biri tespit edildi.

Düşük riskli human papillomavirüs genotipi saptanan kadınların yaş ortalaması 43,41±9,90 yıl, human papillomavirüs yüksek risk genotip saptanan kadınların yaş ortalaması ise 41,79±8,70 yıl olarak bulundu.

Bethesda 14 sınıflamasına göre 354 hastada normal sitoloji saptanırken, 19 (%5)'unda ASC-US, 2 (%0,5)'sinde ASC-H, 2 (%0,5)'sinde LSIL, 2(%0,5)'sinde HSIL, 3 (%0,8)'ünde AGC ve bir (%0,3) hastada adenokarsinoma in situ tespit edildi.

Human papillomavirüs genotip16 saptanan 5 hastadan 1 (%20)'inin sitolojisinde AGC ve 1 (%20)'inde ASC-H saptanırken, 3 (%60) hasta normal olarak değerlendirildi. Human papillomavirüs genotip18 saptanan bir hastanın sitoloji incelemesinde ise patoloji saptanmadı. On üç hastadan izole edilen diğer yüksek riskli insan papillomavirüs genotiplerinin sitolojik incelemesinde; 3 (%23) hastada ASC-US, 1 (%7,6) hastada HSIL ve 9 (%69,2) hastada normal sonuçlar elde edildi.

Sitoloji bulguları normal ve human papillomavirüs 16 pozitif olan hastaların biyopsi incelemesinde; Bir hastada CIN 1 ve CIN 2, HPV 18 pozitif bir hastada CIN 3 ve diğer HR-HPV hastalarından birinde skuamöz hücreli karsinom tespit edildi.

**Sonuç:** Kanser taramalarında ve hasta takiplerinde sitolojik incelemeler moleküler çalışmalarla birlikte değerlendirilmelidir. Bu çalışmalar aynı zamanda bölgesel epidemiyolojik verilerin elde edilmesine de katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Human papillomavirüs, genotip, Papanicolaou test

## Evaluation of Human Papillomavirus Genotyping and Cytopathology Results in Cervical Samples

**Abstract**

**Aim:** The aim of this study was to investigate human papillomavirus DNA positivity in cervical samples taken from sexually active female patients; Determination of human papillomavirus genotypes and comparison with Papanicolaou smear and colposcopic biopsy results.

**Methods:** In this study sexually active female patients aged 18 years and over who applied to the obstetrics and gynecology clinic of a tertiary hospital between November 2020 and October 2021 were included. In vitro real-time HPV PCR method was used for the qualitative detection of human papillomavirus DNA from cervical specimens.

Cervical specimens, which were sent to the pathology laboratory and stained according to Papanicolaou cytology protocol, and colposcopic biopsy specimens stained with hematoxylin-eosin were evaluated by an experienced pathologist.

**Results:** One of the human papillomavirus genotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 and 68 was isolated in 19 (4.9%) of 383 female patients included in the study. human papillomavirus 16 was detected in five (26.3%) patients, human papillomavirus 18 was detected in one (5.2%) patient, and one of 13 other high-risk types was detected in the remaining 13 (68.4%) patients.

The mean age of women with low-risk human papillomavirus genotype was 43.41±9.90 years, and the mean age of women with human papillomavirus high-risk genotype was 41.79±8.70 years.

According to the Bethesda 14 classification, normal cytology was detected in 354 patients, ASC-US in 19 (5%), ASC-H in two (0.5%), LSIL in two (0.5%), HSIL in two (0.5%), AGC in 3 (0.8%) and one patient (0.3%) had adenocarcinoma in situ.

While AGC was detected in 1 (20%) of 5 patients with human papillomavirus genotype 16, ASC-H was detected in 1 (20%) patient, 3 (60%) patients were evaluated as normal. No pathology was found in the cytology examination of the patient with human papillomavirus genotype 18.

In the cytological examination of other high-risk human papillomavirus genotypes isolated from 13 patients; ASCUS results were obtained in 3 (23%) patients, HSIL in 1 (7.6%) and normal results in 9 (69.2%) patients.

In the biopsy examination of patients with normal cytology findings and HPV 16 positive; CIN 1 and CIN 2 were detected in one patient, CIN 3 in one HPV 18 positive patient, and squamous cell carcinoma in one of the other HR-HPV patients.

**Conclusion:** In cancer screening and patient follow-up, cytological evaluations should be evaluated together with molecular studies. These studies will also contribute to the acquisition of regional epidemiological data.

**Keywords:** Human papillomavirus, genotype, Papanicolaou test.

**DOI: 10.5798/dicletip.1313386**

***Correspondence / Yazışma Adresi:*** *Filiz Orak, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye e-mail: drfilizorak@hotmail.com*

## GİRİŞ

İnsan papillomavirüsü (Human Papillomavirus; HPV), birçok memeli türünde enfeksiyon oluşturan küçük, zarfsız bir DNA virüs grubudur[1].

HPV normalde semptomları olan veya olmayan erkek ve kadınların anogenital bölgesinde yaygın olarak bulunmaktadır. Cinsel olarak aktif kadın ve erkeklerin çoğu hayatlarının bir döneminde enfekte olur ve %90'dan fazlası enfeksiyonu kalıcı sorunlara neden olmadan geçirir[2]. Daha çok benign tümörlerden sorumlu olan papillomavirüsler, malignite oluşumunu da tetiklemektedir[1].

Genital bölgede enfeksiyona neden olan HPV tipleri malignite potansiyellerine göre düşük riskli tipler (6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81), muhtemel yüksek riskli tipler (26, 53, 66, 68, 73, 82) ve yüksek riskli tipler (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (HR-HPV) olarak gruplandırılmaktadır[1]. Yüksek riskli insan papillomavirüsü (HR-HPV) genotiplerinden herhangi birinin kalıcı enfeksiyonu, serviks kanserinin veya onun öncülü servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir[3].

HPV ilişkili karsinogenez, CIN olarak tanımlanan prekanseröz epitelyal değişiklik ile başlar ve yıllar sonra invaziv kanser oluşumuyla sonuçlanabilmektedir. Bazı hastalarda ilk tanı sırasında ağır dereceli displazi (CIN III) mevcut olmasına rağmen genellikle düşük dereceli displazi (CIN I) olarak başlar, zaman içinde orta (CIN II) ve ağır dereceli displaziye (CIN III) dönüşür. Genel anlamda, CIN derecesi malignitenin ilerlemesi ile ilişkilidir. Ancak çoğu olguda yüksek dereceli lezyonların bile kansere dönüşmediği hatta gerilediği bilinmektedir[3].

Türkiye'de 2021 yılında yayınlanan ulusal rapora göre HPV' nin neden olduğu serviks-uteri kanser insidansı yüz binde 5,93; ölüm oranı ise 2,92 bulunmuştur[4].

Serviks kanseri, tarama testi ile erken teşhis edilerek önlenebilen en önemli jinekolojik kanser türüdür[2].

Sitoloji tarama testi olan Papanicolau (Pap) test ile yassı hücreli serviks kanseri ve HPV enfeksiyonuna bağlı epitelyal değişiklikler (CIN1, CIN2 ve CIN3 şeklinde) erken aşamada saptanmaktadır[5].

Günümüzde servikal sitoloji için Bethesda Sınıflaması kullanılmaktadır. Buna göre; premalign skuamöz lezyonlar üç kategoriye ayırılmıştır: Atipik skuamöz intraepitelyal hücreler (ASC), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US).

Atipik skuamöz intraepitelyal hücreler, önemi belirsiz olanlar (ASC-US) ve yüksek dereceli bir lezyonun dışlanamadığı (ASC-H) olarak sınıflandırılmaktadır. ASC-US' da skuamöz hücreler tamamen normal görünmemekte ancak hücre değişikliklerinin anlamı kesin değildir. ASC-H'de de hücreler anormal görünür ve anlamı belirsizdir ancak prekanseröz lezyon olma riski ASC-US' a göre daha yüksektir. LSIL, koilositik atipi veya hafif displazi adı verilen HPV değişiklikleriyle uyumlu sitolojik değişiklikleri içerir ve servikal intraepitelyal neoplazi sınıflamasındaki CIN I'e karşılık gelir. Öte yandan HSIL, servikal skuamöz hücrelerin boyutunda ve şeklinde daha ciddi anormallikler ile karakterizedir, kansere ilerleme olasılığı daha yüksektir ve CIN II ve CIN III'e karşılık gelen sitolojik bulguları ifade eder[6].

Bunun yanında, önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US) veya düşük dereceli skuamöz intraepitelyal neoplazi (düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, LSIL) gibi lezyonlar için kolposkopi veya ek bir teste gereksinim duyulmaktadır[7].

Serviks kanserinin erken tanı ve taramasında bir diğer önemli yöntem de HPV DNA testidir. Mevcut tüm servikal tarama testleri içerisinde,

HPV testi en objektif ve tekrarlanabilir olanıdır. HPV DNA testinin serviks kanseri ile ilişkisi artık kanıtlanmış olup, serviks kanserli hastaların %99,9'unda HPV DNA varlığı gösterilmiştir[5]. Son yıllarda geliştirilen HPV DNA testinin sitolojik veya diğer bilinen tarama yöntemlerine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir[8].

Bu çalışmada, sağlıklı ve hasta bireylerden alınan serviks örneklerinde HPV DNA pozitifliğinin araştırılması; izole edilen HPV DNA'larının genotiplendirilmesi ve Papsmear ve kolposkopi biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Kasım 2020 ile Ekim 2021 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne çeşitli şikayetler nedeni ile başvuran 18 yaş ve üzeri cinsel yönden aktif sağlıklı ve hasta bireyler dahil edildi.

Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.03.2021 tarihli oturumda ve Karar No: 07/2021-08 ile onaylandı ve hastane başhekimliğinden çalışma izni alındı.

### Smear Örneklerinin Toplanması ve Sitoloji İncelemesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastalardan rutin jinekolojik muayene için servikal fırça ile servikal ostan saat yönünde 360° döndürülerek örnekler alındı. Alınan örnekler steril tüplere aktarılarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Slaytlar geleneksel papsmear sitolojisi için hazırlandı, standart protokole göre boyandı ve deneyimli bir patolog tarafından değerlendirildi. Sonuçlar 2014 Bethesda 14 sınıflamasına göre yorumlandı[6].

### Biyopsi Örneklerinin Değerlendirilmesi

Kolposkopik incelemede yeşil filtreli 20 büyütmeli kolposkopi cihazı ile aseto-beyaz alanlar, mozaik desenli alanlar, noktalama işaretleri, atipik damarlar, lökoplaki, aşınmış alanlar ve iyot tutmayan alanlardan servikal biyopsi örnekleri alındı. Biyopsi parçaları patoloji laboratuvarına gönderildi. Laboratuvara ulaşan örnekler standart doku takip işlemine alındıktan sonra hazırlanan hematoksilen-eozin boyalı kesitler ışık mikroskobunda CIN sınıflamasına göre değerlendirildi.

### DNA İzolasyonu

Papsmear alınmasından sonra, bir Digene konik fırça örnekleyici (Qiagen, Hilden, ALMANYA, Kat. No. 619234) servikal os'a yerleştirildi ve üç kez 360° döndürüldü, çıkarıldı ve 1 ml digene standart taşıma ortamı (STM) (Qiagen, Gaithersburg, MD, ABD, Kat. 1081184)' na konuldu.

Örnekler oda sıcaklığında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi ve çalışma gününe kadar buzdolabında +4°C'de saklandı. Servikal örneklerde DNA izolasyonu için EZ1 ® Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Hilden, ALMANYA, Kat. No. 955134) ve Qiagen EZ1 Advanced (Hilden, Almanya) kullanıldı. 3.2 µl taşıyıcı, 6 µl internal kontrol, 50.8 µl AVE elüsyon tamponu dahil olmak üzere her çalışma için toplam 60 µl karışım hazırlandı ve karışıma 200 µl hasta örneği eklendi.

### Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

HPV genotiplendirmesinde, PCR ürün tespiti için floresan problar ile çalışan, 15 olası HR-HPV tipinin E7 genini tespit eden multipleks analizör QIAscreen HPV PCR testi (Qiagen, Amsterdam, Hollanda, Kat. No. 617005) kullanıldı. Multiplex PCR yöntemi, her reaksiyon için dört farklı floresan boya kullanarak genotiplerin eş zamanlı olarak saptanmasına olanak tanımaktadır. Dört farklı hedef için farklı floresan boyalar kullanıldı: HPV 16, HPV 18, 13 diğer HR-HPV tipi ve insan β-globin geni. İnsan β-globin geni, hem numune DNA'sının kalitesini hem de potansiyel inhibitör maddelerin

varlığını belirleyen bir internal kontrol olarak kullanıldı[9].

QIAscreen pozitif kontrolünde β-globin hedefleri için 29'dan düşük, HPV 16 ve HPV 18 için 30'dan düşük ve diğer HPV genotipleri için 32'den düşük CT değerleri anlamlı kabul edildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren kantitatif değişkenler için grup karşılaştırmaları SampleT-test ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasındaki frekans dağılım ilişkisi Ki-Kare testi ve Fisher testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS İstatistik versiyon 22 ve R 3.3.2 yazılımından yararlanıldı.

## BULGULAR

### PCR analizi

Çalışmada 383 hastanın servikal örnekleri analiz edildi. Yüksek riskli HPV tip rastlanan kadınların yaş ortalaması 41,79±8,70 yıl iken, yüksek riskli HPV tipi olmayan kadınların yaş ortalaması 43,41±9,90 yıl bulundu. Ancak HPV genotipleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,484).

Hastaların 19 (%4,9)'unda yüksek riskli HPV olan HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 ve 68 genotiplerinden biri izole edildi. Bunlar: 5 (%26,3) örnekte HPV 16, 1 (%5,2) örnekte HPV 18 ve kalan 13 (%68,4) örnekte ise diğer yüksek riskli 13 tipten biri tespit edildi.

### Patoloji Değerlendirmesi

Sitolojik incelemede; 383 hastanın 354 (%92,4)'ünde inceleme sonuçları normal kabul edildi. Geriye kalan 19 (%5) hastada önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US), 2 (%0,5) hastada yüksek dereceli bir lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler (ASC-H), 2 (%0,5) hastada düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL), 2 (%0,5) hastada yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL), 3 (%0,8) hastada atipik glandüler hücre (AGC) ve bir (%0,3) hastada adenokarsinoma in situ değerlendirildi (Tablo 1).

**Tablo I:** HR-HPV pozitifliğine göre papsmear sonuçlarının dağılımı

| HPV DNA | PapSmear Sonucu | | | | | | | | | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **ASC-US** | | **ASC-H** | | **LSIL** | | **HSIL** | | **AGC** | | **Benign** | | |
| | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | |
| HR-HPV (+) | 3 | 15,8 | 0 | 0 | 1 | 50 | 1 | 50 | 1 | 33,3 | 13 | 3,7 | 0,019 |
| HR-HPV (-) | 16 | 84,2 | 2 | 100 | 1 | 50 | 1 | 50 | 2 | 66,7 | 341 | 96,3 | |

*HR-HPV: Yüksek riskli HPV tipi, ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücre, ASC-H: Yüksek dereceli skuamöz hücrenin dışlanamadığı atipikskuamöz lezyon, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, AGC: Atipik glandüler hücre*

### Yöntemlerin Karşılaştırması

PCR analizi sitoloji inceleme sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde; HPV 16 saptanan beş hastanın birinde atipik glandüler hücre (AGC), birinde yüksek dereceli bir lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler (ASC-H) değerlendirilirken, üç hastada patoloji saptanmadı. HPV 18 saptanan bir hastada ise patoloji tespit edilmedi. Diğer yüksek riskli HPV genotiplerinden biri izole edilen 13 hastanın üçünde önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US), birinde HSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) ve dokuzunda normal sitoloji sonuçları elde edildi (Tablo 2).

**Tablo II:** HPV DNA ve papsmear sonuçlarının karşılaştırılması

| Pap Test Sonucu | HPV 16 | | HPV 18 | | Diğer HR-HPV | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | |
| Benign | 3 | 60 | 1 | 100 | 9 | 69,2 | 0,226 |
| ASCUS | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 23,1 | |
| ASC-H | 1 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| AGC | 1 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| LSIL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| HSIL | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 7,7 | |

*HR-HPV: Yüksek riskli HPV tipi, ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücre, ASC-H: Yüksek dereceli skuamöz hücrenin dışlanamadığı atipik skuamöz lezyon, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, AGC: Atipik glandüler hücre*

Sitolojik incelemeye göre; 383 hastanın 183 (%47,7)'ünde hafif enflamasyon saptanırken, 56 (%14,6)'sında orta düzeyde, 38 (%9,9)'inde ise şiddetli enflamasyon tespit edildi.

Hafif enflamasyonlu hastalardan birinde HPV 18, üçünde ise diğer HR-HPV genotiplerinden biri izole edildi. Diğer HR-HPV genotiplerinden biri izole edilen üç hastada orta derecede enflamasyon, iki hastada şiddetli enflamasyon ve bir hastada enflamasyon belirtisi bulunmadı. Enflamasyon belirtisi olmayan bir hastada ise HPV 16 izole edildi (Tablo 3).

**Tablo III:** HPV DNA genotiplerine göre servikal enflamasyon şiddeti

| Enflamasyon | HPV 16 | | HPV 18 | | Diğer HR-HPV | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | |
| Hafif | 0 | 0 | 1 | 100 | 3 | 33,3 | 0,347 |
| Orta | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 33,3 | |
| Şiddetli | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 22,2 | |
| Negatif | 1 | 100 | 0 | 0 | 1 | 11,1 | |

Çalışma sonucunda HPV PCR analizine göre papsmear testinin duyarlılığı %26, özgüllüğü %93 olarak bulundu.

Kolposkopik biyopsi alınan smear sitolojisi negatif ve HPV 16 pozitif olan beş hastadan birinde eski sınıflandırmaya göre; CIN 2 (HSIL), bir hastada CIN 1 (LSIL) ve diğer iki hastada normal sonuç bulundu. HPV 18 pozitif ve smear sitolojisi negatif olan bir hastanın biyopsi sonucu ise CIN 3 (HSIL) olarak değerlendirildi.

Diğer HR-HPV tiplerinden biri pozitif ve smear sitolojisi negatif olmasına rağmen bir hastada biyopsi sonucunda skuamöz hücreli karsinom saptandı. Ayrıca bir hastada CIN 1 (LSIL) ve bir hastada da CIN 2 (HSIL) tespit edildi (Tablo 4).

**Tablo IV:** HPV DNA genotiplerine göre biyopsi inceleme sonucu

| HPV Genotip | Biyopsi Sonucu | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Normal n | CIN 1 n | CIN 2 n | CIN 3 n | Malignite n |
| HPV 16 (n=5) | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| HPV 18 (n=1) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Diğer HR-HPV (n=13) | 10 | 1 | 1 | 0 | 1 |

*CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi, HR-HPV: Yüksek riskli HPV tip, n:Sayı.*

## TARTIŞMA

Yüksek riskli HPV tiplerinin servikal skuamöz hücreli kanser ve CIN ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle rahim ağzı kanseri risk grubundaki kadınlara HPV taraması ve klinik takip önerilmektedir[2].

HPV 16 ve 18 serviks kanseri vakalarında en sık izole edilen genotiplerdir. Özellikle HPV 16 hastaların %50'den fazlasında tespit edilmiştir[2].

Bu durumu destekleyen bir çalışma Ünlübilgin ve diğerleri tarafından yapılmıştır. Majör sitolojik anomalisi (AGC, ASCH ve HSIL) olan hastaların %43, %78,2 ve %83,3'ünde en sık HPV16 saptanmıştır[10]. Yine Egli-Gany ve ark'ının çalışmasına göre; biyopsi sonucu CIN 3 ve malignite (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) olan hastalarda en sık HPV16 ve/veya HPV18 saptanmıştır[11].

Aydoğan ve ark. çalışmalarında, smear patolojisi olan hastalarda en sık HPV tip 16 (%38) saptanırken, sitolojisi normal olan hastalarda; sıklık sırasına göre HPV 16 (%32), HPV 39

(%7,2), HPV 18 (%4,3) ve HPV 11 bulunmuştur[12]. Kayseri'de ise kadınlarda yapılan kanser tarama testlerinin sonucunda HPV pozitif olan hastaların %26,7'sinde HPV 16 ve %13,4' ünde ise HPV 51 saptanmıştır[13].

Çalışmamızda HPV pozitif olanlarda sıklık sırasına göre; diğer HR-HPV tipleri (%81,3), HPV 16 (%26,3) ve HPV 18 (%6,3) tespit edilmiştir.

Erdoğan ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık HPV16 ve 18 dışında kalan diğer onkojenik HPV tiplerini saptamışlardır (%51,3)[14].

HPV pozitiflik oranlarının; hastaların sosyokültürel özelliklerine, kullanılan tanı yöntemlerine ve alınan örneklerin kalitesine göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir[3].

Dünyanın farklı bölgelerinden elde edilen çalışmaların sonuçlarına göre normal servikal sitolojiye sahip örneğin analizinde; en yüksek HPV pozitiflik oranı Okyanusya (%21,8) ve Afrika'da (%21,1) saptanmıştır. Ayrıca Avrupa'da HPV oranı %14,2, Amerika'da %11,5 ve Asya'da %9,4 bulunmuştur[1].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda HPV pozitiflik oranları %4,16 ile %21,1 arasında değişmektedir[4,12-15]. Çalışmamızda HPV pozitiflik oranı %4,9 (n=19) bulunmuş olup, diğer çalışmalara göre düşük saptanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde papsmear testinin yanı sıra kolposkopi, servikal biyopsi, endoservikal küretaj gibi ileri tanı yöntemlerinin kullanılmasının serviks kanseri gelişimini %80'den fazla azalttığı bildirilmektedir[16].

Papsmear testi, düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle serviks kanseri taramasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Papsmear testinin kullanılmasıyla serviks kanseri mortalitesinde önemli ölçüde azalma ve preinvazif lezyon insidansında artış gözlenmiştir. Ancak papsmear testinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar tek başına papsmear testinin yeterli olmadığını göstermektedir[17].

Servikal yaymanın sitolojik olarak değerlendirilmesi ve aynı örnekte eş zamanlı HPV DNA çalışılması "Co-test" olarak adlandırılmaktadır. Co-test, günümüzde 30 yaş üzerindeki kadınlarda en çok kabul gören tarama yöntemidir. Otuz yaş altı grupta ise HPV enfeksiyonları yüksek oranda geçici olduğundan co-test önerilmemektedir; persistans düşüktür ve testin yanlış pozitiflik oranını arttırdığı bildirilmiştir[18]. Bununla birlikte, Avrupa tanı kılavuzları, co-testin daha düşük pozitif prediktif değer ve daha yüksek kolposkopi sevk oranlarına sahip olması nedeniyle HPV test (sitoloji testi) ile takip yapılmasını önermektedir[19].

Pankaj ve ark. Hindistan'da yaptıkları analizde, papsmear sitolojisinin serviks kanserini saptamadaki duyarlılığını %75,80 ve özgüllüğünü %98,05 olarak bulmuşlardır[20]. Çalışmamızda papsmear testinin duyarlılığı %26 ve özgüllüğü %93 saptanmıştır. Papsmear testinin özgüllüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılığı düşük bulunmuştur. Nekrotik kalıntı ve enflamasyonun, papsmear testinin doğruluğunu sınırladığı bildirilmiştir. Ayrıca aile öyküsü, vajinal kanama, hipertansiyon ve papsmear testinin bir arada kullanılmasının rahim ağzı kanseri taramasının etkinliğini iyileştirdiği gösterilmiştir[21].

ASC-US sitolojik yayma incelemelerinde en sık rastlanan patolojidir[22-24].Ancak ASC-US vakalarının yaklaşık yarısının 12 aylık takipte düzeldiği görülmüştür[24].Bu nedenle papsmear testinde ASC-US veya LSIL saptanan hastalarda sitolojik inceleme ile takip, HSIL saptanan hastalarda ise kolposkopik biyopsi yapılması önerilmektedir[23].Öte yandan Kuramoto ve ark. ASC-US sitolojisi olan hastalarda yüksek oranda (%42,6) HR-HPV tespit etmişlerdir[25].

Erdoğdu'nun çalışmasında HPV DNA pozitif hastaların sitolojik incelemesinde; %39,8 LSIL,

%32,5 ASC-US, %5,5 HGSIL ve %3,3 malign sitoloji saptanmıştır. Bu çalışmada HPV 16 hem normal sitoloji hem de patoloji olan yaymada en sık tespit edilen genotip olmuştur[14].

Çalışmamızda HPV 16 olan 5 hastanın üçünde patoloji saptanmazken, bir hastada AGC ve bir hastada ASC-H değerlendirilmiştir. HPV18 tespit edilen bir hastada ise patoloji saptanmamıştır. Diğer HR-HPV genotiplerinden birine sahip 13 (%81,3) hastanın üçü ASC-US, biri HSIL ve dokuzu normal sitoloji ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürde aksi yönde çalışmalar da bulunmaktadır. Örnek olarak, Jácome-Galarza ve ark. Meksika'da 159.288 kişiden alınan örneklerde sitolojiyi %64,4'ünde normal, %26,6'sında LSIL ve %8,8'inde HSIL saptamışlardır[26].

Çalışmamızda sitolojiye göre HPV pozitifliği değerlendirildiğinde; ASC-US sitoloji sonucu olan 18 hastanın ikisinde diğer HR-HPV tipleri ve LSIL olan iki hastadan birinde HPV 16 pozitifliği saptanmıştır.

Ülkemizde ulusal kanser tarama standartlarına göre HPV için yaş aralığı 30-65 olarak belirlenmiştir. Genellikle HPV pozitifliği 25 yaş altı ve 45-50 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir. HPV pozitifliği erken yaşta tanınmasına rağmen vakaların %50-90'ında spontan gerileme görülmektedir. Ancak hasta HPV genotip 16 ve/veya 18 ise kolposkopik inceleme yapılmaktadır[27].

Genellikle HPV pozitifliği sıklıkla 25 yaş altı ve 45-50 yaş arası kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. HPV pozitifliği erken yaşta tanınmasına rağmen vakaların %50-90'ında spontan gerileme görülmektedir[2].

2018 yılında Göktuğ ve ark. 52000 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, en yüksek HPV pozitifliği 40 yaş grubunda (%5,1) ve en düşük 65 yaş grubunda (%0,1) bulunmuştur[28].

Çalışmamızda benzer şekilde HR-HPV pozitif olguların %57'si 35-44 yaş grubunda tespit edilirken,%21'i 45-54 yaş grubunda, %15'i 25-34 yaş grubunda ve %0,5'i 55 ve üzeri yaş grubunda saptanmıştır.

Gilham ve ark. çalışmalarında 10 yıl boyunca takip ettikleri hastalarda sitolojisi normal veya düşük dereceli anomalisi olan hastalarda CIN 3 ve kanser gelişimi %2,9; HPV 16/18 pozitif ve smear sitoloji negatif veya borderline anomalisi olanlarda %19,4-23,8; diğer HR-HPV genotip ve yayma sitolojisi normal ve/veya sınırda olan hastalarda %3,2-4,5 saptanmıştır[5]. Lazare ve ark. ise persistan HPV 16, 52, 58 ve 33 olan kadınlarda 24 ay içinde CIN 1 ve 2 geliştiğini tespit etmişlerdir. Smear sitolojisi normal veya düşük dereceli olan hastalarda %2,9 CIN 3 ve kanser gelişimi saptamışlardır[29].

2022 yılında yayınlanan Türkiye geneli HPV raporuna göre, sitolojisi normal olan kadınlarda HPV Tip 16 ve 18 sıklığı %4,2; CIN 1 (LSIL) olan hastalarda %24,1; CIN 2 ve 3 saptanan hastalarda %30,2 ve serviks kanseri saptanan hastalarda ise %67,6 olarak bildirilmiştir[4].

Çalışmamızda HPV 16 pozitif ve sitolojik incelemesi negatif olan dört hastadan birinde kolposkopik biyopsi sonucu CIN 2 (HSIL), bir hastada CIN 1 (LSIL) ve diğer iki hastada normal bulunmuştur. HPV 18 pozitif ve negatif smear sitolojisi olan bir hastanın biyopsi sonucu CIN 3 (HSIL) olarak belirlenmiştir. Ayrıca diğer HR-HPV pozitif hastada sitolojik inceleme negatif olmasına rağmen biyopsi sonucu ile skuamöz hücreli karsinom değerlendirilmiştir. Bu bulgular, papsmear sitolojisinin lezyonları saptamak için tek başına yeterli olmadığını ve diğer HR-HPV tiplerinin kanser öncesi lezyonlara veya kansere dönüşebileceğini göstermektedir[29,30].

Sonuç olarak, papsmear testi negatif olmasına rağmen gelişen CIN lezyonları, diğer HR-HPV tiplerini de tanımlayan moleküler tanı yöntemlerinin co-test ile birlikte

değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışma Hacer Yerlikaya'nın tezinden derlendi.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.03.2021 tarihli oturumda ve Karar No: 07/2021-08 ile onaylandı ve hastane başhekimliğinden çalışma izni alındı.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

## KAYNAKLAR

1. Kombe AJ, Li B, Zahid A, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. Front Public Health. 2020; 8: 552028.

2. WHO. Human Papillomavirus. https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/human-papillomavirus. Erişim tarihi: 02.07.2022.

3. Le Conte BA, Szaniszlo P, Fennewald SM, et al. Differences in the viral genome between HPV-positive cervical and oropharyngeal cancer. PLoS ONE. 2018; 13: e0203403.

4. Turkey: Human Papillomavirus and Related Diseases, Summary Report 2022 https://hpvcentre.net/statistics/reports/TUR.pdf?t=1566212891661.Erişim tarihi: 02.07.2022.

5. Gilham C, Sargent A, Peto J. Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade dyskaryosis: evidence from 10-year followup of the ARTISTIC trial cohort. BJOG. 2020;127(1):58-68. doi: 10.1111/1471-0528.15957.

6. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. Cytojournal. 2022;19:28. doi: 10.25259/CMAS_03_07_2021.

7. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020; 65: 98-108.

8. Aitken CA, vanAgt HME, Siebers AG, et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. BMC Med. 2019 11;17(1):228. doi: 10.1186/s12916-019-1460-0.

9. Menu and flexibility with QIAscreen HPV PCR Test. https://herqiagen.com/qiascreen/. Erişim

10. Ünlübilgin E, Koç S. Major Sitolojik Anormalliklerde Kolposkopik Histopatoloji Sonuçlarımız: Tersiyer bir Merkezde 5 Yıllık Deneyim. Dicle Med J. 2021; 48 (2) : 282-291.

11. Egli-Gany D, SpaarZographos A, Diebold J, human papilloma virus Human papillomavirus genotype distribution and socio-behavioural characteristics in women with cervical pre-cancer and cancer at the start of a human papillomavirus vaccination programme: the CIN3+ plus study. BMC Cancer. 2019;19(1):111. doi: 10.1186/s12885-018-5248-y.

12. Aydoğan S, Yazgan A, Taş EE, et al. Eş zamanlı servikal sitoloji örneklerinde yüksek riskli HPV tiplerinin varlığı ve dağılımı. Turk Hij Den Biyol Derg. 2018; 75(1): 13 – 20.

13. Yıldız S, Özdemir ME, Gökçek MB, et al. Kayseri ili 2018 yılı HPV tarama sonuçlarının Değerlendirilmesi. Turk J Public Health. 2021; 19 (3).

14. Erdoğdu İH. Moleküler HPV Uygulanan Olgularda HPV sonuçları ile patolojik materyallerin karşılaştırılması. Dicle Med J. 2019; 46 (1): 167–72.

15. Erdoğan P, Akkaya F.Ulusal serviks kanseri tarama programının mevsimsellik ve demografik eğilimleri: COVID-19 pandemisinin etkisi. Turk J Public Health. 2022; 20 (1):152-63.

16. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a world wide analysis. Lancet Glob Health. 2020; 8 (2): e191-e203.

17. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane

Database Syst Rev. 2017; 8 (8): CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.

18. Cervical Cancer. What Should I Know About Screening? https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/screening.htm Erişim tarihi: 28.06.2022.

19. Jans L, Zetterström K, Bergengren L, et al. Thevalue of adding a single co-test in HPV primary screening. Prev Med. 2021; 149: 106617. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106617.

20. Pankaj S, Kumari A, Kumari S, et al. Evaluation of Sensitivity and Specificity of Papsmear, LBC and HPV in Screening of Cervical Cancer. Indian J Gynecol Oncol. 2018; 16: 49.

21. Al-Madani W, Ahmed AE, Arabi H, et al. Modelling risk assessment for cervical cancer in symptomatic Saudi women. Saudi Med J. 2019; 40 (5): 447-451. doi: 10.15537/smj.2019.5.24085.

22. Ronco G, GiorgiRossi P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; 47: 107-118. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.002.

23. Arslan E, Gökdağlı F, Bozdağ H, et al. Abnormal papsmear frequency and comparison of repeat cytological follow-up with colposcopy during patient management: the importance of pathologist's guidance in the management. North Clin Istanb. 2019; 6 (1): 69-74.doi: 10.14744/nci.2018.93270.

24. Sundström K, Lu D, Elfström KM, et al. Follow-up of women with cervical cytological abnormalities showing atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion: a nationwide cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216 (1): 48.e1-48.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.042.

25. Kuramoto H, Banno M, Sugimoto N, et al. Comparison of cytologic findings between specimens with and without high-risk HPV infection in those with ASC-US judgement. Hum Cell. 2020; 33 (2): 397-404. doi: 10.1007/s13577-019-00307-8.

26. Jácome-Galarza I, Ito-Nakashimada MA, Figueroa-Aguilar G, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Women from the State of Michoacan, Mexico, Showed High Frequency of Unusual Virus Genotypes. Rev Invest Clin. 2017; 69 (5): 262-269. doi: 10.24875/ric.17002065.

27. T.C. Sağlık Bakanlığı Servis Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları (internet). https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kansertarama-standartlari/listesi/servikskanseri-tarama-program%C4%B1- ulusal-standartlar%C4%B1.Erişim tarihi: 28.06.2022.

28. Göktuğ Kadıoğlu B, Çınar Tanrıverdi E, Alay H, et al. Erzurum ilinde 52.000 kadında hybrid capture 2 yöntemi kullanılarak yapılan insan papilloma virüs (HPV) tarama sonuçlarının serviks kanseri ile ilişkisi [Relation of cervical cancer with the results of human papillomavirus (HPV) screening carried out via hybridcapture 2 method on 52.000 women in Erzurum]. Mikrobiyol Bul. 2018; 52 (4): 367-375. doi: 10.5578/mb.67419.

29. Lazare C, Xiao S, Meng Y, et al. Evaluation of Cervical IntraepithelialNeoplasia Occurrence Following the Recorded Onset of Persistent High-Risk Human Papillomavirus Infection: A Retrospective Study on Infection Duration. Front Oncol. 2019; 9: 976. doi: 10.3389/fonc.2019.00976.

30. Arbyn M, Smith SB, Temin S, et al. Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. BMJ. 2018; 363: k4823. doi: 10.1136/bmj.k4823.