

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
JİNEKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN  
KADINLARDA SERVİKAL HUMAN  
PAPİLLOMAVİRUS PREVALANSI VE DEMOGRAFİK  
FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Senem YAMAN TUNÇ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç Dr. M. Anıl ONAN**

**ANKARA  
HAZİRAN-2009**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
TEŞEKKÜR.....	i
TABLO, RESİM, ŞEKİLLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	52
7. TÜRKÇE ÖZET.....	54
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	55
9. KAYNAKLAR.....	56
10. ÖZGEÇMİŞ.....	73

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde katkısı olan baŐta tez danıŐmanım Doç. Dr. Mehmet Anıl ONAN ve Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Onur KARABACAK olmak üzere tüm öğretim üyelerimize teŐekkürü bir borç bilirim. Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. SeŐil ÖZKAN ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr.İŐil Fidan'a minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Asistanlık hayatım boyunca iyi ve kötü günümde hep yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dr. Fatma KUTLUSOY ve Dr. Eda DEMİR'e; tez vakalarımın toplanmasında özverili yardımlarından ötürü baŐta Dr. Esengül TÜRKYILMAZ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve sonuçların merkezi sistemden dökümü sırasında yardımcı olan bölümümüzün sevilen sekreteri Melek UZUNOđLU'na teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri her konuda bana destek olan canım eŐim Nurettin'e, yaŐama sevincim kızım Beren Arya'ya, biricik anneme, sevgili babama, canım kardeŐlerime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım...

**Dr. Senem YAMAN TUNÇ**

<b>TABLO, RESİM ve ŞEKİLLER</b>	<b>Sayfa Numarası</b>
<b>Resim 1.</b> Elektron mikroskobunda (EM) HPV'nin görünümü	<b>4</b>
<b>Şekil 1.</b> HPV genomu	<b>6</b>
<b>Tablo 1.</b> HPV genomunda bulunan genlerin ( "Open reading frame", bölgeleri ) fonksiyonları	<b>7</b>
<b>Tablo 2.</b> Onkojenik risk potansiyeline göre HPV subtiplerinin Sınıflandırılması	<b>8</b>
<b>Şekil 2.</b> HPV'nin filogenetik ağacı	<b>9</b>
<b>Tablo 3.</b> Jinekolojik HPV infeksiyonu ile ilişkili lezyonlar	<b>22</b>
<b>Şekil 3.</b> HPV infeksiyonunun doğal seyri ve serviks kanseri	<b>23</b>
<b>Tablo 4.</b> Olguların bazı tanımlayıcı özellikleri	<b>42</b>
<b>Şekil 4.</b> Olguların HPV pozitifliği oranı	<b>43</b>
<b>Tablo 5.</b> HPV tiplerinin dağılımı	<b>44</b>
<b>Tablo 6.</b> Yaş gruplarına göre HPV DNA pozitifliği	<b>45</b>
<b>Tablo 7.</b> Olguların medeni durumlarına göre HPV DNA pozitifliği	<b>46</b>
<b>Tablo 8.</b> Olguların ilk koit yaşına göre HPV DNA pozitifliği	<b>47</b>
<b>Tablo 9.</b> Partner sayısına göre HPV DNA pozitifliği	<b>47</b>
<b>Tablo 10.</b> Eğitim durumuna göre HPV DNA pozitifliği	<b>48</b>
<b>Tablo 11.</b> Pariteye göre HPV DNA pozitifliği	<b>49</b>
<b>Tablo 12.</b> Sigara kullanımına göre HPV DNA pozitifliği	<b>49</b>
<b>Tablo 13.</b> Yaş gruplarına göre HPV tiplerinin dağılımı	<b>50</b>

<b>Şekil 5.</b> Yaş gruplarına göre HPV tiplerinin dağılımı	<b>51</b>
<b>Tablo 14.</b> Yaş gruplarına göre sitoloji sonuçları	<b>52</b>
<b>Tablo 15.</b> Anormal sitoloji grubunda HPV tiplerinin dağılımı	<b>53</b>
<b>Şekil 6.</b> Anormal sitoloji grubunda HPV tiplerinin dağılımı	<b>53</b>
<b>Tablo 16.</b> HPV pozitifliğine etkili logistik regresyon analizi	<b>54</b>

## KISALTMALAR

HPV	: Human Papillomavirus
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
EM	: Elektron Mikroskobu
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ORF	: Açık okuma bölgesi
LCR	: Uzun kontrol bölümü
ASCUS	: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler
ASC-H	: Atipik skuamöz hücreler- HSIL dışlanamayan
LSIL	: Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon
HSIL	: Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi
AIDS	:Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
VIN	: Vulvar intraepitelyal neoplazi
VaIN	: Vajinal intraepitelyal neoplazi
ISH	: In situ hibridizasyon
SBH	: Southern blot hibridizasyon
DBH	: Dot blot hibridizasyon
FISH	: Filter in situ hibridizasyon
HC	: Hibrid yakalama testi

PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
ACS	: Amerikan Kanser Cemiyeti
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
FDA	: Food and Drug Administration
ALTS	: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance /Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
VLP	: Virus-like particle
DR HPV	: Düşük Riskli Human Papillomavirus
YR HPV	:Yüksek Riskli Human Papillomavirus

## 1. GİRİŞ

Serviks kanseri dünyada en sık görülen kadın kanserlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü 2005 verilerine göre yılda 493 bin yeni vaka tespit edilirken, yaklaşık 280 bin serviks kanserine bağlı ölüm gerçekleşmektedir. Ülkemizde ise her yıl 1364 yeni vaka saptanırken, 726 vaka kaybedilmektedir. Serviks kanserine bağlı ölüm kadınlar arasında kansere bağlı ölümler içinde ikinci sırada yer almaktadır. Günümüzde, serviks kanserinin preinvaziv değişikliklerinin erken tanı ve tedavisi invaziv serviks kanserinin insidansında ve buna bağlı ölümlerde belirgin bir azalmaya sebep olmuştur.

Yapılan çalışmalar serviks kanseri için temel risk faktörünün Human Papillomavirus (HPV) olduğunu göstermiştir. HPV infeksiyonu son derece yaygın bir infeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ‘Hastalık Kontrol Merkezi’ verilerine göre dünyada seksüel aktif kadın ve erkeklerin yaşam boyu HPV ile infekte olma olasılığı en az % 50 olarak bildirilmiştir. HPV cinsel yolla en sık bulaşan infeksiyondur.

İnvaziv serviks kanserinde risk faktörleri; HPV infeksiyonu, düşük sosyoekonomik koşullar, cinsel aktivitenin erken yaşta başlaması, multipartner öyküsü, sigara, ırk, immün yetmezlik, multiparite, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, diğer cinsel yolla bulaşan infeksiyonların varlığıdır.



Serviks kanseri büyük ölçüde önlenebilir bir hastalıktır. Hastalıkla mücadelede primer koruma aşılama ile; sekonder koruma servikal sitolojik tarama ile; tersiyer koruma ise preinvaziv lezyonların erken tanı ve tedavisi ile mümkündür. Tarama programları ile sıklıkla asemptomatik olan prekürsör lezyonlar tanınabilir ve bunlar etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

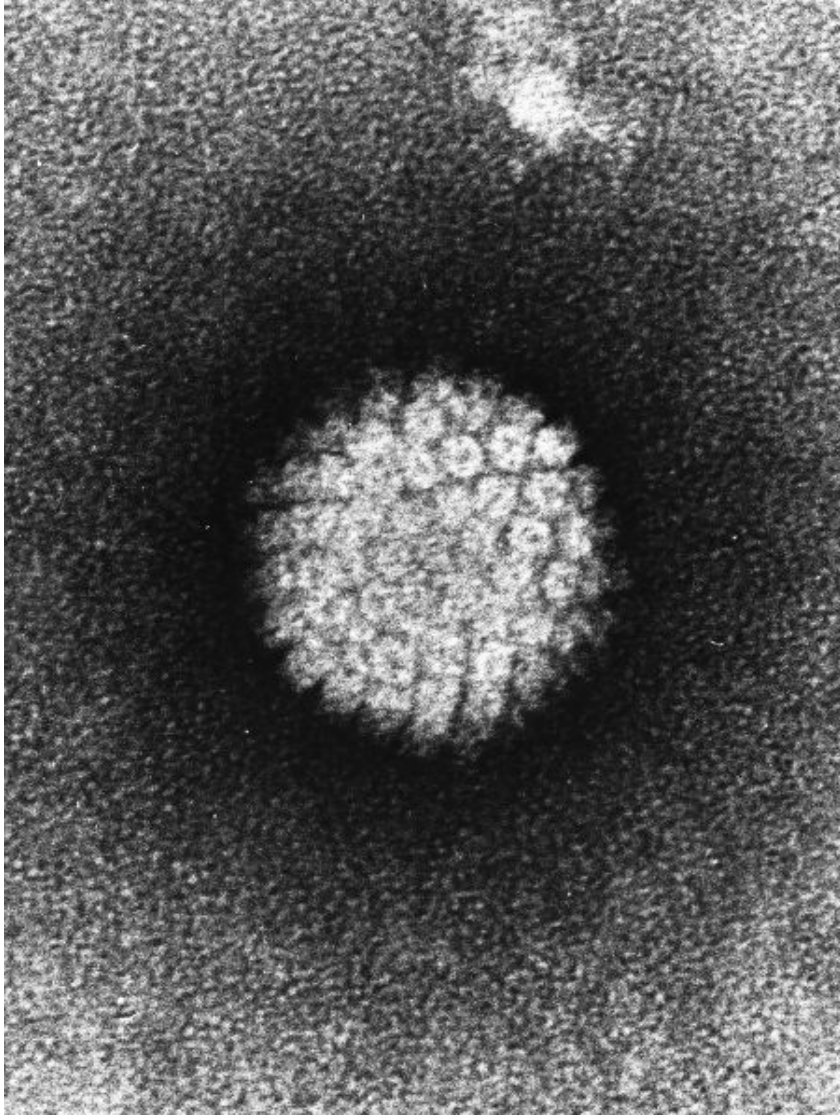
Serviks kanseri sıklığında azalma HPV infeksiyonlarının tanısı, önlenmesi ve tedavi edilmesi yoluyla mümkün olabilir. Çeşitli ülkelerde HPV tiplerinin prevalans çalışması yapılmış olmasına karşın ülkemizde pek az çalışma mevcuttur. Bu çalışmadaki amaç ülkemizdeki HPV tiplerinin prevalansını araştırmak ve çeşitli risk faktörleri ile olan ilişkisini belirlemeye çalışmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

Serviks kanseri gelişmekte olan ÷lkelerde sıklıkla en yaygın kanserlerden biri olup kadın kanserlerinin % 25'ini oluşturur (1). Dünya genelinde kanser ölümlerinde meme kanserinden sonra gelir (2). Servikal kanser ile HPV enfeksiyonu arasında % 99,9 oranında bir ilişki mevcuttur. HPV tüm dünyada hem kadın hem de erkeklerde en sık cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan biridir. ABD'de en sık cinsel yolla bulaşan viral hastalık olarak bilinmektedir. Yıllık yeni enfeksiyon insidansı 1-5,5 milyon, prevalansı ise 20 milyon olarak tahmin edilmektedir (3, 4).

### **2.1. HUMAN PAPİLLOMAVİRUS**

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar içinde en ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle HPV enfeksiyonları önde gelmektedir. HPV enfeksiyonları akut dönemde başlıca kondilom (siğıil) adı verilen proliferatif lezyonlara yol açabilir ve uzun sürede serviks kanseri patogeneğinde yer alır (5). Resim 1'de HPV'nin elektron mikroskobundaki (EM) görünümü verilmektedir.



**Resim 1:** EM'de HPV'nin görünümü

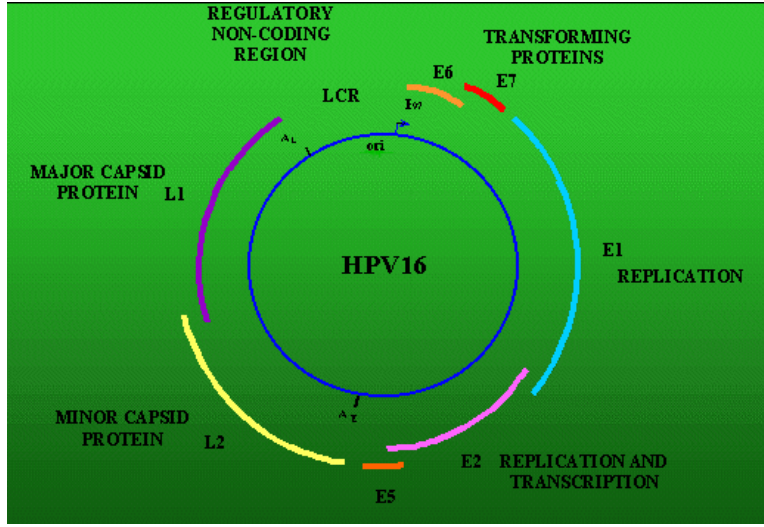
### **2.1.1. Tarihçe**

Siğiller çok eski çağlardan beri insanoğlu için bir problem olarak bilinmekteydi. 20. yüzyılın başlarında, Ciuffo insandan insana geçiş deneyleri için siğil dokusu ekstraktı kullanarak insan siğillerinin viral etyolojisini göstermiştir.

İlk Papillomavirus 1933'te Shope ve Hurst tarafından tavşanlarda izole edilmiştir (6). HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişki ise ilk kez 1977 yılında zur Hausen tarafından bildirilmiştir (7). 2008 yılı Nobel Tıp Ödülü'nü paylaşan 3 bilimadamından biri de, HPV-servikal kanser ilişkisini ortaya koyan Dr.Harald zur Hausen'dir. Günümüze kadar yayınlanan birçok epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgiler, serviks kanseri ve öncü lezyonlarının gelişiminde HPV enfeksiyonunun en önemli basamaklardan biri olduğunu ortaya koymuştur (8-11).

### **2.1.2. Sınıflandırma**

Papillomavirüsler Papovaviridae ailesindedir (12). Human papillomavirüsleri ikozahedral, zarfsız, çift sarmal, sirküler 7.9 kb'lık DNA molekülü içeren virüslerdir. Genom 8 açık zincir (open reading frame, ORF), kodlanmayan transkripsiyon regülör sekansları ve replikasyon başlangıcını (origin of replication) içeren uzun kontrol bölümünü (long control region, LCR) içerir (Şekil 1). Altı adet erken açık zincir bölgesi (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve hücrel transformasyonu regüle eder. Viral kapsid proteinleri (majör kapsid proteini L1 ve minör kapsid proteini L2) geç açık zincir bölgesinde kodlanır ve 72 kapsomerdan oluşan ikozahedral kapsid oluşturur ( Tablo 1) (5, 8, 13, 14, 16).



**Şekil 1** : HPV genomu

Günümüzde DNA sekanslamasıyla tarif edilmiş 100’ü aşkın HPV tipi belirlenmiştir. Bunların ancak 40’ı kadınlarda anogenital mukozayı tutmaktadır (5). HPV tipleri klinik olarak kanser riski açısından yüksek riskli veya düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır. Enfekte kadınlarda servikal kanser riskini arttıran virüs tipleri yüksek riskli olarak adlandırılmaktadır. HPV 16 ve HPV 18 servikal kanser vakalarının % 70,7’sinden sorumlu gözükmektedir. Düşük riskli HPV tiplerinin ise kansere nadiren yol açtığı gözlenmiştir (Tablo 2). HPV 6 ve 11 kondiloma akkümüinata veya genital siğillerin % 90’dan fazlasının sebebidir, 2/3’üne HPV 6, 1/3’üne HPV 11 sebep olur. Bunlar LSIL, HSIL ve invaziv kanserler ile nadiren ilişkilidir. HPV 6 ve 11 ile ilişkili tipler; tip 42, 43, 44, 26, 53, 54 ve 62’dir (6, 15).

**Tablo 1:** HPV genomunda bulunan genlerin (“Open reading frame” bölgeleri) fonksiyonları

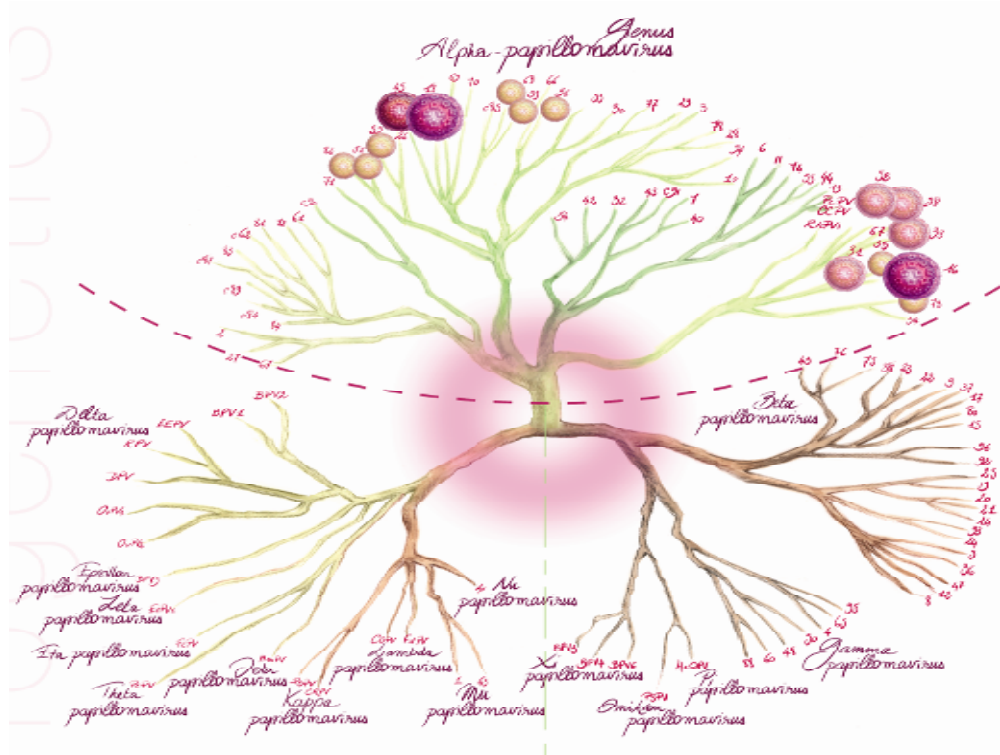
<b>Gen</b>	<b>Fonksiyonu</b>
E 1	Helikaz enzimi
E 2	Transkripsiyon faktörü
E 4	Sitoskeletal protein ile etkileşir
E 5	Büyüme faktörü reseptör sayılarının up-regülasyonunu sağlar.
E 6	E7 ile birlikte keratinositlerin ölümsüzlüğüne neden olur. p53'e bağlanır.
E 7	E6 ile birlikte keratinositlerin ölümsüzlüğüne neden olur. Rb (retinoblastoma) genine bağlanır.
L 1	Majör kapsid proteini
L 2	Minör kapsid proteini

**Tablo 2:** Onkojenik risk potansiyeline göre HPV subtiplerinin sınıflandırılması

Düşük onkojenik riskli	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
Yüksek onkojenik riskli	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Risk tayin edilemeyen	26, 53, 66

Filogenetik olarak bağlantılı insan papilloma virüsleri benzer biyolojik özelliklere sahiptir. Şekil 2’de HPV’nin filogenetik ağacı gösterilmiştir (17). HPV 16 serviksi en yaygın infekte eden virüstdür, invaziv kanser ve intraepitelyal neoplaziler ile ilişkisi oldukça güçlüdür. HPV 16 ile en yakın ilişkili tipler; tip 31, 33, 35, 52, 58 ve 67’dir. HPV 18’in nonskuamöz servikal kanserler ile ilişkisi daha güçlü olsa da, skuamöz lezyonlarda da yaygın olarak bulunmaktadır. HPV 18 ile ilişkili tipler; tip 39, 68, 45, 59, 70 ve 85’tir. Son epidemiyolojik çalışmalar daha önce düşük riskli olarak kabul edilen tip 26, 53 ve 66’nın aslında yüksek riskli olabileceği tartışmalarını başlatmıştır (15). Benzer mukozal virüslerin çoğu farklı mukozal bölgelerde morfolojik olarak benzer lezyonlara sebep olurlar.

Nitekim, biyolojik ve patolojik olarak kondilomaya benzeyen laringeal ve konjunktival papillomların en sık nedeni HPV 6 ve 11'dir. Buna karşın, oral kavite, anüs, penis ve vulvanın Bowenoid displazisi sıklıkla HPV 16 ile ilişkilidir (6).



Şekil 2: HPV'nin filogenetik ağacı (17)

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Serviks kanseri, tüm dünyada kadınlardaki en önemli üçüncü kanserdir, gelişmekte olan ülkelerde ise kadınlar arasında ikinci en önemli kanserdir (16).

Serviks kanseri dünya üzerinde, her iki dakikada bir kadının ölümüne neden olmaktadır. Ölümlerin % 80'i gelişmekte olan ülkelerdedir. Her yıl 493 bin kadına servikal kanser tanısı konmakta ve yılda bu sebeple 280 bin kadın ölmektedir (18-21).

Son raporlarda yıllık servikal kanser insidansı Meksika'da 100 bin kadında 44,1, Kosta Rika'da 33, Tayland'da 23,1 olarak bildirilmiştir (22). Türkiye'ye ait geniş bir veri tabanımız olmamasına rağmen eldeki kanıtlara göre (Globocan verisi) kadınlarda ölüme sebep olan 5. kanserdir. Ülkemizde 8 ilde yapılan bir çalışmada serviks kanseri görülme sıklığı 100,000'de 3,96 olarak bildirilmiştir (18).

Servikal kansere neden olan HPV tipleri bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte olgularının % 70-80'inden HPV-16 ve HPV-18 sorumludur (15, 23). HPV 16 ve HPV 18'in oranları sırasıyla, Kuzey Amerika ve Avrupa'da % 69,7 ve % 14,6; Orta ve Güney Amerika'da % 57,0 ve % 12,6; Kuzey Afrika'da % 67,6 ve % 17,0; Güney Asya'da % 52,5 ve % 25,7 olarak bildirilmektedir (23). Ülkemizdeki HPV tipleri ve neden olduğu hastalıklar konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

HPV enfeksiyonu tüm dünyada yaygındır, kolayca bulaşır ve genellikle ilk cinsel ilişkiden hemen sonra bulaştığı saptanmıştır (23, 25). Kadınların yaklaşık % 80'i yaşamlarının bir döneminde HPV ile enfekte olmaktadır (19). Epidemiyolojik çalışmalar servikal neoplazi ile HPV arasında güçlü bir nedensel



ilişkinin olduğunu göstermiştir. Bu ilişki; akciğer kanseri ve sigara arasındaki ilişkiden bile çok daha kuvvetlidir. (26-28).

HPV prevalansı dünyada coğrafik farklılıklar göstermektedir. Yapılan bir çalışmada Yunanistan'ın kuzeyinde kadınlar arasında servikal HPV prevalansı % 2,5 olarak bildirilmiştir (29). Rusya'da genç kadınlar arasında HPV 16/18 tiplerinin prevalansının araştırıldığı bir çalışmada olguların % 24,4'ünde HPV DNA pozitif olarak saptanmıştır (30). Kenya'da yapılan prevalans çalışmasında kadınların % 44,3'ünde HPV DNA pozitif olarak bildirilmiştir (31).

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda servikal kanser, seksüel davranış özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (32-38). HPV cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyondur. Cinsel ilişki sırasında genital siğiller ile temasa maruz kalan bireylerin yaklaşık 3/4'ünde ileri dönemlerde genital siğil gelişeceği öngörülmektedir (39). Genital HPV enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri, seksüel partner sayısı ve genç yaştr (40, 41). ABD'de yapılan bir araştırmada 18-25 yaş arası seksüel aktif kadınlarda HPV prevalansı % 26,9 olarak saptanmıştır (42). Rusya'da yapılan çalışmada ise HPV DNA pozitif olan gruptaki kadınların % 84'ünün yaşam boyu üçten fazla seksüel partnerinin olduğu rapor edilmiştir (30).

Morfoepidemiolojik çalışmalar LSIL'in (düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon) erken yirmili yaşlardaki kadınlarda en yüksek prevalansa sahip olduğunu, HSIL'in (yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon) geç

yirmili yaşlar ve erken otuzlu yaşlarda, invaziv kanserin ise 40 ile 50 yaş arasındaki kadınlarda en yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermiştir. Son çalışmalarda bu evrelerin her biri için daha erken yaşlara doğru bir eğilim olduğu bildirilmiştir (43).

Luesley ve arkadaşlarının çalışmasında; sigara kullanımının anormal sitolojili ve yüksek riskli HPV pozitif kadınlarda CIN III gelişiminde önemli bir sekonder risk faktörü olduğu gösterilmiştir (44). Yapılan başka bir çalışmada ise, HPV DNA pozitif olan kadınların % 41'inin sigara kullandığı ve bu gruptaki kadınların % 50'sinin CIN I, II tanısı aldığı saptanmıştır (30).

İlk cinsel ilişkinin erken yaşta olması serviks kanseri için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Servikal kanserin büyük kısmı skuamo-kolumnar bileşkede görülür. Bu bölgede sürekli bir metaplazi süreci vardır. HPV enfeksiyonu için en büyük risk, metaplazinin en aktif olduğu menarş veya gebelik sonrası dönemde ortaya çıkmaktadır, menopozdan sonra azalmaktadır (45).

Hücrel immünitinin bozulduğu AIDS, böbrek transplantasyonu gibi durumlarda HPV persistansı ve kanser gelişimi riski artmıştır (46, 47). Yapılan bir çalışmada şiddetli HIV ile ilişkili immün yetmezlikte servikal intraepitelyal neoplazi görülme riskinin oldukça arttığı, antiretroviral tedavi ile bu riskin düşürülebileceği bildirilmiştir (48).

Epidemiyolojik ve biyokimyasal çalışmalar, oral kontraseptiflerin HPV'nin etkilerini kolaylaştırdığını gösterse de yaygın oral kontraseptif kullanımına rağmen HPV infeksiyonlarının spontan gerilediği görülmektedir. Buna karşın, 2006' da yayınlanan bir çalışmada oral kontraseptif kullanım süresi ile serviks kanseri insidansı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (49).

#### **2.1.4. Patogenez ve İmmünite**

HPV'nin doku üzerindeki etkileri başlıca üç değişik infeksiyon türü olarak görülmektedir. Bunlar; latent infeksiyon, prodüktif ve nonprodüktif infeksiyonlardır. Latent infeksiyon safhası çok sayıda virüs partikülünün epitelyal çatlaklar yoluyla bazal hücrelere ulaşması ve hücreleri infekte etmesi aşamasını içerir. Bu aşamada virüs genomu hücre içinde ayrı bir sirküler DNA fragmanı (episom) olarak yer almaktadır. Bu dönemde infekte hücreler histolojik olarak tespit edilemez. Birkaç hafta ile yıllar arasında değişen bir inkübasyon periyodu sonrasında viral replikasyon başlar. Hücrelerde karakteristik koilositoz lezyonu görülürken, papillomatöz çıkıntılar kondilom adı verilen lezyonları meydana getirir. Bu kondilomlar çıplak gözle görülebilen overt lezyonlar olabildiği gibi, sadece kolposkopi ile görülebilen subklinik infeksiyonlar da olabilir. Kondilom lezyonları vulva, vajina ve servikse yerleşebilir, bazen dev bir boyuta ulaşabilir (Buscke-Lowenstein tümörü). Kondilom lezyonlarında daha çok HPV 6 ve 11 tespit edilir. Yüksek onkojenik potansiyelli HPV tipleriyle infeksiyonda infekte hücreler diferansiye olamaz ve viral siklusun tamamlanabilmesi mümkün olmaz.

Bu safhada yüksek dereceli displazi ve invaziv kansere kadar ilerleyen neoplastik değişimler görülür. HPV ile temas sonrası hangi tür infeksiyonun gelişeceği birçok kofaktörün etkisine bağlıdır, çünkü tüm HPV infeksiyonlarının sadece % 10 kadarı kondiloma olarak klinik belirti verirken, % 1'den az bir kısmı ise neoplastik değişikliklere ilerler (5).

HPV'ye karşı immun cevap geç oluşur. HPV latent, non-litik infeksiyon oluşturduğundan ve viremi fazı olmadığından dolayı HPV'ye karşı antikorlar HPV DNA tespitinden 8 -18 ay kadar uzun süre sonra ve düşük düzeyde gelişir. Üstelik HPV ile infekte keratinositlerin yüzeylerinde az miktarda HPV antijeni sunmaları da virusun immün cevaptan kaçmasında rol alır. HPV'nin kapsid proteini L1'e karşı gelişen tip spesifik IgG veya IgA antikorları serum veya servikal sekresyonda tespit edilir ve koruyucudur. Ancak HPV ile infekte olan kişilerin hepsinde tespit edilebilir düzeyde antikor cevabı yoktur. Servikal kanseri olan HPV 16 DNA pozitif kişilerin yaklaşık % 50'sinde IgG antikor cevabı oluşur. HPV tip spesifik IgG antikor pozitifliği yıllarca persiste edebilir. HPV lezyonlarının gerilemesinde hücrel immünite rol oynar. Hücrel immünitenin suprese olduğu HIV enfeksiyonu olan veya transplantasyon yapılan kişilerde HPV lezyonları daha yüksek oranlarda görülür ( 50 ).

### 2.1.5. Karsinogenezis

HPV'ler temel olarak serviksin epitel hücrelerini infekte eder. HPV siklusunun tamamlanması keratinositin differansiasyon programına bağlıdır. Epitelin proliferatif bölümünde yer alan bazal keratinositler olgunlaştıkça suprabazal seviyelere ilerler. En olgun keratinositler epitel yüzeyindeki nükleusu olmayan yassı epitel hücreleridir. Takiben bu hücreler epitel yüzeyinden atılır. HPV virionları transformasyon zonundaki epitelin bazal tabakasındaki keratinositleri infekte eder. Bu invazyon mikrotravma sonrasında görülebilir. L1 ve L2 kapsid proteinleri hücre zarındaki reseptörler ile iletişime girerek viral DNA'nın hücre içine alınmasında rol alır. L1 ve L2 nötralizan antikorlar için majör antijenik hedeflerdir ve profilaktik aşular tarafından hedeflenen antijenlerdir ( 6, 8, 13, 51, 52).

Viral gen ekspresyonu epitelin differansiasyon derecelerine göre farklılık gösterir. E1 ve E2 parabazal keratinositlerde bulunur; viral epizomun stabilize edilmesi ve viral replikasyonun başlatılması için gereklidir. E2; E6 ve E7 genlerinin transkripsiyonunu regüle eder. Bu proteinler hücrenin büyüme ve siklus kontrol mekanizmalarını bozar, DNA sentezini yeniden başlatırlar ve replikasyon proteinlerini aktive ederler. Kapsid proteinleri L1 ve L2, sadece en olgun keratinositlerde görülür. E4 de bu hücrelerde eksprese edilir. E4 proteininin hazır virionların hücreden salınımında rol aldığı düşünülmektedir (8, 52, 53, 54) .

Geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda HPV ile anogenital tümörler (kondilomlar, servikal displazi ve servikal karsinom) arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Mukozaya afiniteleri olan HPV genotipleri benign ya da malign oluşumlarla ilişkilerine göre düşük-risk ve yüksek-risk olarak iki gruba ayrılmıştır. Düşük risk HPV-6 ve HPV-11 kondiloma akuminatada tesbit edilirken bu HPV tipleri kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre etmezler. DNA'ları ekstrakromozomaldır (8, 50, 52). Buna karşın yüksek riskli olarak tanımlanan HPV-16 ve HPV-18 serviksın yassı hücreli kanserlerinin önemli bir bölümünde saptanır. Diğer yüksek risk HPV tipleri arasında HPV tip 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 bulunmaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre ederler. Entegrasyon sonrası kodlanan E6 ve E7 genleri keratinositleri ölümsüz kılan onkoproteinleri kodlarlar. Bu özellik sadece yüksek risk tiplere ait gibidir; çünkü HPV 6 ve HPV 11'e ait E6 ve E7 genleri aynı özelliği göstermemektedir ( 53, 54).

Yüksek riskli HPV'lerde E6 ve E7 sırasıyla tümör supresör genleri p53 ve pRb (retinoblastoma)'nin ürünlerini inaktive ederek hücre büyüme regülasyonunu engelleyebilir. Dolayısıyla E6 ve E7'ye viral onkogenler denilir. E6'nın p53'e bağlanması, p53'ün hücre içinde degradasyonuna neden olur. Sadece yüksek riskli HPV-E6 p53'ün yıkımını sağlayabilir (54). Aynı şekilde sadece yüksek riskli HPV-E7'nin Rb'ye bağlanması transkripsiyon regülasyonunda aksamaya ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur (55, 56).

Benign lezyonlarda viral genom her zaman ekstrakromozomal epizom olarak bulunur. Malign transformasyonda tipik olarak viral DNA hücre genomuna eklenir. HPV genomunun entegrasyonu sırasında viral E2 proteinin geninde (E2 ORF) bozulma meydana gelir. E2, E6 ve E7'nin transkripsiyonunu regüle ettiği için entegre olan olgularda E2'deki bozulma nedeni ile E6- E7 daha stabil olarak eksprese edilir. Entegrasyon sonrasında viral partikül replikasyonu görülmesi bile E6 ve E7 hücre siklusunu uzatarak ve DNA tamir mekanizmalarını bozarak genetik bozuklukların birikmesine neden olur. E6 ve E7'nin kombine etkisi siklusun kontrol edilmediği ve proliferasyonun arttığı bir ortam sağlar (55, 56, 57). Bu ortam mitotik olayların ve mutasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar da hücreyi onkojenik transformasyona iter. E6, telomerazı aktive ederek hücrenin ölümsüzlüğünü sağlar. Servikal kanser gelişimi çok basamaklı bir süreçtir (56, 58). Persistan HPV enfeksiyonu, onkogenlerin destabilize olması ve daha ileri olayların birikimi kanser gelişimine katkıda bulunur.

#### **2.1.6. Klinik**

Seksüel HPV enfeksiyonları, tipe göre olası üç sonuca yol açar : 1) Hem erkek hem de kadınlarda görülen kondiloma akkürinata. En sık HPV 6 ve 11 ile ilişkilidir, genellikle asemptomatiktir, kendiliğinden 3-4 ayda gerileyebilir veya sayı ve/veya boyutları artabilir. 2) Latent enfeksiyon ; HPV DNA yaklaşık % 10 kadında sitolojik olarak normal servikal epitelde görülebilir. 3) Servikal, vulvar, vajinal intraepitelyal neoplazi ile sonuçlanan yüksek riskli HPV tipleri ile

bağlantılı infeksiyondur. Prospektif çalışmalar HPV DNA pozitif % 15-28 kadında 2 yıl içinde servikal intraepitelyal neoplazi geliştiğini göstermiştir. Negatif olanlarda ise bu oran % 1-3'tür. Özellikle HPV tip 16 ve 18'de progresyon fazladır. (3). Jinekolojik HPV infeksiyonu ile ilişkili lezyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir (5).

### **2.1.7. HPV İnfeksiyonunun Doğal Seyri**

HPV insanda onkogenik süreci tetikleyen ciddi mekanizmalara sahip ve dünyada son derece yaygın olmasına rağmen virüs ile infekte olan kadında 1 yılda % 70, 2 yılda ise % 90 oranında immün sistem tarafından ortadan kaldırılır. Virüsün vücuttan eradikasyonu tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre eden yüksek riskli HPV tiplerinde (Tip 16 ve 18) eradikasyon uzun sürmektedir. Hastaların % 10 kadarında persiste infeksiyon görülür ve bu olgularda invaziv servikal kanser gelişmesi 15-20 yıllık bir süreci kapsamaktadır (58). Yapılan çalışmalarda infeksiyon vakalarının % 50'sinin HPV DNA negatif olabilmesi için gerekli sürenin düşük riskli tipler için yaklaşık 4,8 ay, yüksek riskli tipler için ise 8,1 ay olduğu gösterilmiştir (59). Başka bir çalışmada ise HPV DNA saptanabilmesi için ortalama infeksiyon süresinin 8 ay olduğu bildirilmiştir (10).



**Tablo 3:** Jinekolojik HPV enfeksiyonu ile ilişkili lezyonlar

**Benign Lezyonlar**

Vulvar kondilom

Sivri kondilom(aküminata) veya düz kondilom şeklinde olabilir. Büyük kondilomlar birleşme eğilimi gösterebilir.

Vajinal kondilom

Genelde düz kondilomlar görülür. Doğum kanalı enfeksiyonu ve büyük lezyonlarda kanama olabilir.

Servikal kondilom

Düz kondilomlar daha sık görülmektedir.

Anal kondilom

Perianal yerleşimli lezyonlardır.

**Premalign Lezyonlar**

Vulvar intraepitelyal neoplaziler (VIN)

Vulva derisinde pigmentasyonun değiştiği alanlar şeklinde görülebilir. En sık kaşıntı ve yanma semptomlarıyla birlikte görülürler.

Vajinal intraepitelyal neoplaziler (VaIN)

Kolposkop ile tanısı konulan keskin sınırlı beyaz epitelyum alanları şeklinde görülürler.

Servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN)

Kolposkop ile tanı konulan düzenli sınırlı epitelyal anomaliler şeklinde görülürler.

Bowenoid papülloz

2-4 mm çaplı, kırmızı-kahverengi, papüller lezyonlardır. Bazen hiçbir semptom vermeden invaziv kansere ilerleyebilirler.

**Malign Lezyonlar**

Vulvar ve perianal kanser

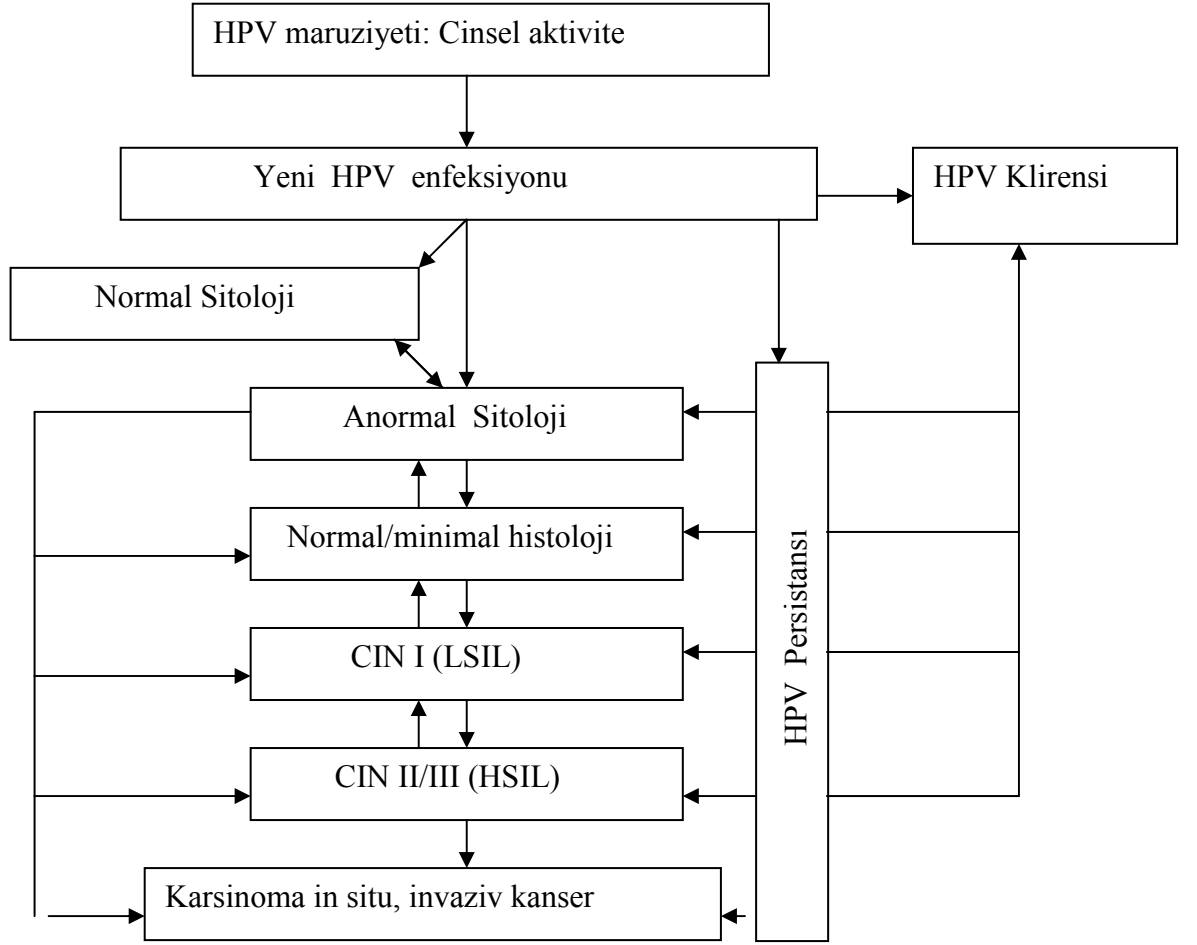
Deri yüzeyinden kabarık veya ülserle lezyonlar şeklinde görülürler. Erken yaşlarda görülen formu HPV ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Vajinal kanser

Diğer jinekolojik kanserlerden daha geç tanı konur. HPV ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Servikal kanser

HPV enfeksiyonu ile en fazla ilişkili kanserdir. Ektoserviks üzerinde, polipoid yapılar şeklinde görülür. Serviksi genişleten endofitik lezyonlar ise endoservikal kanaldan köken alır.



**Şekil 3:** HPV enfeksiyonunun doğal seyri ve serviks kanseri

### 2.1.8. HPV Tanı Testleri

HPV enfeksiyonlarının çoğu klinik belirti vermez; latent veya subklinik enfeksiyonlar daha yaygındır. Bu sebeple en çok virolojik tanı yöntemleri kullanılır. HPV, hücre kültürü veya laboratuvar hayvanlarında üretilemez.

Cinse özgül antiserum kullanılarak doku veya yayma örneklerinde HPV'nin neden olduğu produktif viral infeksiyon, immunolojik bir test ile saptanabilir. EM ile virusun veya infekte dokuda in situ hibridizasyon ( ISH ) yöntemiyle viral DNA'nın gösterilmesiyle tanı konabilir. Ancak özgül bir HPV tipinin laboratuvar tanısı, nükleik asit çalışmalarının yapılmasını gerektirir (60).

HPV infeksiyonunun tespiti için geleneksel yöntem smear veya histolojik materyallerde koilositozun tespitidir. Ancak bu yöntem yeteri kadar hassas olmadığından günümüzde moleküler tespit yöntemlerine başvurulmaktadır (5). HPV infeksiyonun tanısında kullanılan moleküler tanı testleri üç grupta incelenebilir:

- 1) Hibridizasyon testleri: In situ hibridizasyon (ISH) , southern blot hibridizasyon ( SBH ), dot blot hibridizasyon ( DBH ) ve filter in situ hibridizasyon ( FISH )
- 2) Hybrid Capture testi ( HC, Hibrid yakalama testi ) : Sinyal amplifikasyon kullanılarak yapılan direkt DNA testi
- 3) Polimeraz zincir reaksiyonu ( Polymerase chain reaction; PCR ) : DNA amplifikasyon testi

HPV'nin tanı metotları arasında PCR en duyarlı metoddur ve referans test olarak kabul edilir. PCR ve HC tanıda en çok kullanılan testlerdir ( 5, 61).

**Hibridizasyon testleri:** HPV tanısı için ilk çalışmalarda kullanılmıştır. ISH ile HPV, direkt olarak hücre ve biyopsi örneklerinde tespit edilir. Bu metod

intraselüler HPV DNA ile hibridize olan spesifik problemlerin kullanımına dayanır. Bu test ile virusun hücredeki lokalizasyonu; hücrede integre veya epizomal halde bulunup bulunmadığı tespit edilebilir. SBH testi PCR ile kıyaslandığında spesifitesi ve sensitivitesi daha düşüktür. Alternatif olarak HPV DNA, DBH veya FISH ile tespit edilebilir. Bu testler genellikle araştırma amacıyla kullanılır, yapılması yorucu ve zaman alıcıdır. Fazla sayıda örneğin incelenmesi için uygun değildir, rutin olarak kullanılamaz ( 62).

**Hybrid Capture testi:** HC I ( Digene ) ve HC II ( Digene ) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Hybrid Capture Tube Test olarak da bilinen HC I testi tüpte yapılan non-radyoaktif sinyal amplifikasyon metodudur. Kemolüminasyon yoluyla tespit esasına dayanır ve temel olarak beş basamakta çalışır: 1. Nükleik asitin denatüre olması ve salınması, 2. Hedef DNA ile RNA probunun hibridize olması, 3. RNA:DNA hibridlerinin solid faza geçirilmesi, 4. Yakalanan hibridlerin multipl antikor konjugatlarıyla reaksiyonu, 5. Kemolüminasyon sinyallerinin tespiti.

Bu test birçok çalışma ile HPV tespiti açısından başarılı bulunmuş, kolay uygulanabilmesi, güvenilir sonuç vermesi, birçok HPV tipinin birarada çalışılabilmesi ve hızlı sonuç vermesiyle diğer yöntemlere üstünlük sağlamıştır (63-69).

**Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) :** En yaygın kullanılan hedef amplifikasyon metodudur. Servikal hücrelerin HPV analizi için araştırmalarda çok yaygın kullanılmasına rağmen laboratuvarlar arasında standardizasyonu yoktur.

PCR testinin spesifitesi ve sensitivitesi PCR ürünlerinin uzunluğu, reaksiyonda kullanılan DNA polimeraz performansı, kullanılan primer seti ve reaksiyon şartları gibi faktörlere dayanarak değişir. PCR ile HPV DNA amplifikasyonu için çeşitli konsensus primer sistemleri mevcuttur. Konsensus PCR primerler ile geniş spektrumda farklı HPV genotipleri amplifiye edilebilir. En çok seçilen protokol, HPV genomunun son derece korunan bölgesi L1 genini hedef alan konsensus veya genel primerlerin kullanımınıdır ve hemen hemen bütün mukozal HPV tipleri tespit edilebilir.(70, 71).

#### **2.1.9. Klinikte HPV DNA Testinin Kullanımı**

Servikal kanser taramasında HPV DNA testinin sensitivitesinin Pap smearden daha yüksek olması nedeniyle her iki testin birlikte kullanımı gündeme gelmiştir. FDA, HPV testinin 30 yaş ve üzeri kadınlarda serviks kanseri taramasında sitolojiyle birlikte kullanımını 2003 yılında onaylamıştır (72, 73).ACOG, 30 yaş ve üzeri kadınlarda tarama için, servikal sitoloji ve HPV DNA testinin birlikte kullanımının uygun olacağını açıklamıştır (74).

Amerikan Kanser Cemiyeti (ACS), 30 yaş ve üzeri kadınlarda HPV DNA testinin sitoloji ile kombine edilerek servikal kanser taramasının 3 yılda bir yapılabileceğini belirtmiştir. Bu şekilde kanser tarama intervallerinin açılabilmesi ve maliyetin de düşürülebileceği belirtilmiştir (75).Yeni kazanılan HPV infeksiyonları spontan olarak gerilediği ve HPV DNA pozitifliği erken yirmili

yaşlarda pik yaptıktan sonra düşüğe geçtiği için HPV testi, 30 yaş altı kadınlarda rutin taramada kullanılmamalıdır (76, 77).Yapılan çalışmalar HPV testinin sitolojiye göre daha fazla sensitif ancak daha az spesifik olduğunu göstermiştir (78, 79).

Sağlık politikaları belirleme çalışmaları, 30 yaş ve üzeri kadınlarda 3 yılda bir sitoloji ile HPV testinin kombine edilerek servikal kanser taramasında kullanılmasının yıllık konvansiyonel sitoloji taramasına göre eşit veya daha fazla fayda sağladığını göstermiştir (80). Yapılan prospektif bir çalışmada , 30 yaş ve üzeri sitoloji negatif, HPV 16 ve 18 pozitifliği bulunan kadınların 10 yıllık takibinde CIN III gelişimi % 21 ve % 18 olarak tespit edilmiştir. Diğer yüksek riskli HPV tipleri pozitif olan kadınlarda CIN III gelişme riski ise % 1,5 olarak saptanmıştır. Sitoloji negatif, HPV DNA pozitif kadınlarda genotipleme yapılması önem kazanmaktadır, HPV 16 veya 18 pozitifliği bulunan kadınlar kolposkopiye referans edilmelidir (81).

Kaiser çalışması, sitolojinin ASCUS olarak rapor edildiği vakalarda yüksek dereceli lezyon tespit etme sensitivitesi açısından HPV testi ile sitolojik takip yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmadır. 46009 kadın taranmış ve 995 tanesinde ASCUS tespit edilmiş, 973 tanesinde HPV ve histoloji bakılmıştır. Histolojik olarak 65 vakada HSIL veya kanser saptanmıştır. Bunlarda HPV(+)'liği % 89,2dir. Tekrarlanan sitolojide % 76.2 oranında anormallik görülmüştür. Hem HPV testinde, hem de sitoloji tekrarında kolposkopiye referans oranı benzer

bulunmuştur (% 39). Yani HSIL ve üzeri lezyonlar için HPV testi sensitivitesi % 90, sitoloji tekrarında ise % 76 olarak bulunmuştur (82).

HPV testi düşük dereceli preinvaziv lezyonların tanısında kabul edilebilir olmakla beraber yüksek dereceli preinvaziv lezyonların ve kanserin tanısında kolposkopi şart olduğundan ve HPV pozitifliği zaten çok yüksek olduğundan HPV testi gerekli görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda “kendi kendine örnekleme -HPV testi”nin jinekoloğa gitmekten çekinen kadınlarda tanı amaçlı kullanılabilmesi belirtilmektedir. Kendi kendine örnekleme – testinde hasta HPV testini kendisi uygulamaktadır. Testin başarısının jinekolog tarafından yapılan teste yakın olduğu görülmüştür (83).

ALTS, “National Cancer Institute (NCI)” tarafından organize edilen büyük çok merkezli randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada 1996-2001 yılları arasında 3488 ASCUS ve 1572 LSIL sitoloji sonucu bulunan kadının takibinde kolposkopi, HPV DNA testi ve Pap smear tekrarı seçenekleri karşılaştırılmıştır. ALTS çalışmasının sonuçlarına göre, tek başına sitoloji kullanımının CIN II ve CIN III lezyonları için % 85 sensitiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. İlk sitoloji tekrarı sonrası kadınların % 59’unun, ikinci sitoloji tekrarı sonrasında % 67’sinin kolposkopik incelemeye referans edildiği bildirilmiştir. HPV testi ile ise CIN II ve CIN III lezyonlarının % 96’sı saptanırken, hastaların % 56’sı kolposkopiye referans edilmiştir. HPV testinin tüm yaş gruplarında CIN II ve CIN III lezyonları için daha sensitif olduğu kabul edilmiştir (84, 85).

ASCCP bültenlerinde, ASCUS'lu kadınların izleminde her üç yaklaşımın da geçerli olduğu belirtilmiştir. Atipik glandüler hücreler, LSIL ve ASC-H gruplarının takibinde HPV testinin uygun olmadığı, bu hasta gruplarının kolposkopiye refere edilmeleri gerektiği ve bunlarda HPV testinin kullanımının maliyeti lüzumsuz olarak arttırdığı bildirilmiştir. Yine ASCCP önerilerine göre, HPV DNA testi CIN tedavisinden 6 ay sonraki dönemde hastaların takibinde kullanılabilir (86). 2004'te yayınlanan ve CIN tedavisi sonrası takipte HPV DNA testi ve Pap smeari karşılaştıran bir çalışmada , HPV testinin kontrol smeare göre takipte % 28-42 daha başarılı olduğu bildirilmiştir (87).

## **2.2. KORUNMADA HPV AŞILARI**

Önemli bir kanserin etkeninin bir virus olduğunun bulunması aşılama sayesinde kanserin önlenmesi şansını doğurmuştur. Buna karşın HPV biyolojisi ve onun servikal kanser ile ilişkisi etkin bir aşı geliştirilmesini güçleştirmiştir. Genelde polio veya kızamık gibi virüslere karşı canlı, attenüe veya inaktif virionların kullanılması çok etkili olmuştur. Bu strateji HPV aşısında uygulanamamıştır. Bunun nedenleri bu virusun çoğaltılmasındaki güçlükler ve daha da önemlisi viral genomlarının onkogenler içermesidir. Bu nedenle profilaktik HPV aşıları subüniteler kullanılarak hazırlanmıştır (50). Ana kapsid antijeni olarak sentezlenen, DNA içermeyen virusa benzer partiküller (VLP) yüksek titrede nötralizan antikor oluşturacak hümorale yanıtı neden olmaktadır. Bundan dolayı VLP'ler HPV aşısı çalışmaları için en uygun immunojen



olmuşlardır. VLP'ler elektron mikroskopunda gerçek viruslardan ayırt edilemez, enzim immunoassaylar için de uygun antijen olduklarından HPV'ye karşı oluşan humoral yanıtı ölçmekte kullanılırlar (88).

Tüm dünyada servikal kanserlerin etyolojisinde en önemli etken olarak HPV 16 bulunmuştur (olguların % 50-60'ı). Bunu HPV 18 (% 10-20), HPV 45 (% 4-8) ve HPV 31 (% 1-5) izler. Bu bulgular ilk HPV aşı çalışmalarının HPV 16 VLP ile yapılmasına neden olmuştur. Bu aşılar tüm aşılanmış kadınlarda doğal infeksiyondan kırk katı fazla antikör oluşmasına yol açmakta, HPV infeksiyonundan, persistan HPV infeksiyonundan ve HPV ile ilişkili CIN'den korumaktadır. HPV aşıları tipe spesifik olduğundan HPV 16 VLP ile aşılama yapılması sadece HPV 16 infeksiyonundan koruyucu olup diğer tiplere karşı koruyucu değildir (88, 89). Sadece HPV 16 ile HPV 31, HPV 33, HPV 58, HPV 18 ile HPV 45 arasında nötralizan epitoplara ortak kullanımı sonucu çapraz koruma olmaktadır (88).

HPV 16 ile yapılan monovalan aşılamanın başarısından sonra HPV 16 ve 18 içeren bivalan ve genital siğil etkeni olan 2 HPV tipini (HPV 6 ve HPV 11) de kapsayan kuadrivalan aşılarda yoğun çalışmalar yapılmış ve bu aşılar onay almıştır. Bucalovirus rekombinan teknolojisi kullanılarak geliştirilen GSK aşısının (Cervarix'in) faz 3 çalışmaları Kuzey Amerika, Latin Amerika, Avrupa ve Asya'da 18,000'in üstünde kadını kapsamıştır ve bu çalışmaların sonunda aşının yeni infeksiyona karşı % 92 ve persistan infeksiyona karşı % 100 koruyuculuğu

olduğu saptanmıştır (90, 91). Merck firması ise HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı aşı geliştirmiş (Gardasil) ve bu aşı ile 25,000 kadın aşılanarak persistan enfeksiyondan % 100 korunabildiği gösterilmiştir. Villa ve arkadaşları çalışmalarında genç kadınlarda HPV 16 ve 18'e karşı CIN I / CIN II gelişimini de % 100 önlediğini göstermiştir (15, 92).

Virus her kadında enfeksiyon ve buna sekonder kansere neden olabildiğinden, HPV aşısı için bir risk grubu söz konusu değildir. Hedef 9-26 yaş grubundaki her kadının mümkünse ilk cinsel ilişkiden önce, değilse mümkün olan en kısa sürede aşılanmasıdır (93). Hepatit B aşısında risk grubu aşılması ile hastalık insidansının azaltılamaması deneyimi de HPV aşısının yaygın kullanılması gereksinimini ortaya çıkarmaktadır.

Ülkemizde aşının yaygın kullanımını kısıtlayacak problemlerden biri hastalık ile ilgili istatistiklerin ve HPV serotiplerinin dağılımı ile ilgili verilerin yetersizliğidir. 1999 yılı Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre ülkemizde genel kanser insidansı 100,000'de 30.38, meme kanseri insidansı 7,32 iken, serviks kanseri 0,95'dir ve sıklık sıralamasında 7. sıradadır (94). Bir yıl sonraki verilere göre ise % 4,5 göreceli sıklık ile 6. sırada yer almıştır. Ülkemizde servikal kanserin diğer ülkelere göre daha az görülmesi gerçek bir durum mudur, yoksa takip ve bildirim sisteminin yetersizliğinden mi kaynaklanmaktadır; bu konuda yorum yapmak güçtür. Bu veriler gerçekse, ülkemizde çok eşliliğin yaygın olmaması HPV enfeksiyonunun az görülmesine ve dolayısıyla servikal kanserin

daha az ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak bunu saptamak için daha geniş kapsamlı ve özellikle düşük dereceli lezyonları da içeren tarama programlarına ihtiyaç vardır (95).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamıza Nisan 2007-Nisan 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine jinekolojik şikayetlerle başvuran toplam 673 hasta dahil edildi. Çalışma klinik tanımlayıcı ve tek merkezli olarak planlandı.

#### **3.1. HASTA SEÇİMİ**

Polikliniğe başvuran tüm hastalardan rutin Pap smear ve HPV DNA için örnekler alındı. Elde edilen servikal sürüntü örneklerinde HPV DNA varlığı araştırıldı ve tespit edilen HPV tiplerinin prevalansı belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmaya her yaş grubundan cinsel olarak aktif 673 sayıda hasta alındı. Geçirilmiş histerektomi, servikal stenoz veya gebeliği bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

#### **3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**

Olguların yaş, medeni durum, parite, ilk koit yaşı, partner sayısı, sigara kullanımı, eğitim durumu ile ilgili bilgiler ve Pap smear sonuçları kaydedildi.

Pap smearler servikal fırça ile alındı, lam üzerine yayılıp fikse edilerek incelenmek üzere hastanemiz Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Örnekler patoloji laboratuvarında Hematoksilen + Eozin boyası ile boyanıp Bethesda 2001 terminoloji sistemi esas alınarak değerlendirildi.

Hastalardan jinekolojik muayene sırasında servikal HPV DNA saptanması için endoservikal kanaldan ve tüm transformasyon bölgesinden alınan sürüntü örnekleri taşıyıcı sıvı besiyerine konuldu ve hastanemizin Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi.

### **3.3. ANALİZLER**

HPV-DNA tespiti ve tiplendirmesi için servikal bölgeden steril swab ile alınan örnekler, taşıyıcı sıvı besiyerine konuldu ve hemen laboratora teslim edildi. 1 dakika boyunca swab ile vortekslenen sıvı, ependorf tüplerine konularak çalışma yapılincaya kadar -20 derecede muhafaza edildi.

HPV varlığı, HybriBio insan papilloma virus (HPV) GenoArray Test Kiti kullanılarak tespit edildi.

## **A- DNA izolasyonu**

HPV tipinin belirlenmesinden önce DNA izolasyonu yapıldı. Servikal swab ile alınan örnekler oda ısısında çözdürüldü. Klinik örneklerden DNA izolasyonu için, HybroBio DNA ekstraksiyon kiti kullanıldı. (hybriBio Hong Kong )

Klinik örneklerden 500µl alınıp santrifüj edildi. Üst sıvı atılıp, 400µl solusyon 1 eklenip vortekslenerek 15 dk su banyosunda bekletildi. Daha sonra 400µl solusyon 2 eklenip 2dk oda ısısında tutulup, 5dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant uzaklaştırıldı. Son olarak 60µl Solusyon 3 eklenip, PCR reaksiyonunda kullanılmak üzere kalıp DNA izole edildi. Bundan sonra amplifikasyon aşamasına geçildi.

## **B- Amplifikasyon**

Bu amaçla HPV genoArray test kiti (HybriBio, Hong Kong ) kullanıldı. Bu yöntem ile hem polimeraz zincir reaksiyonu hem de aradan geçme hibridizasyon teknolojisinin bir kombinasyonu kullanılarak servikal örneklerde HPV varlığı ve 21 spesifik HPV tipinin belirlenmesi sağlanmaktadır. PCR amplifikasyonu için, öncelikle PCR master karışımı hazırlandı. Her bir PCR reaksiyon tüpüne 20µl PCR master karışımı ve kalıp DNA eklendi. PCR reaksiyon tüpleri termal döngü cihazına (thermal cycler) yerleştirilip, amplifikasyon programı çalıştırıldı.

### **C- Aradan geçme Hibridizasyon**

Amplifikasyondan sonra PCR rnlerinin aradan geçme hibridizasyon işlemine geçildi. Bu amaçla HPV DNA problemleriyle kaplı Naylon 6,6 Brodyne C membran (HybriMem HPV -21 ) kullanıldı.

Membran hibridizasyon solusyonundan PCR ürünlerine ayrı ayrı eklenerek karıştırıldı. Daha sonra bloklama solusyonu eklenip inkübe edildi. Enzim konjugatı eklenip, 3 dk bekletildi. Membran, A solusyonu ile yıkandı. NBT/BCIP solusyon eklenip, renklenme oluşuncaya kadar 5 dk inkübe edildi. B solusyonu ile membran 3 kez yıkanıp, distile su ile durulandı. Membranlar emici kağıt üzerine alınıp, 1 saat içinde sonuçlar yorumlandı. HybriMem-21 membranındaki spesifik problemlerin yerlerine göre örneklerdeki spesifik HPV tipleri belirlendi.

### **3.4. İSTATİSTİK**

Kayıtlar ve istatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 11,5; SSPS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Korelasyonlarda Pearson  $\chi^2$ -square testi ve bazı risk faktörleri için Odds Ratio kullanılmıştır.

### 3. BULGULAR

Çalışma Nisan 2007 – Nisan 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine jinekolojik şikayetler ile başvuran 673 hasta üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 19 – 69 arasında olup, yaş ortalaması  $40,3\pm 10,9$  olarak saptandı. Tablo 4'te olguların bazı tanımlayıcı özellikleri verilmiştir.

24 yaş ve altındaki grupta 46 olgu (% 6,8), 25-34 yaş grubunda 183 olgu (% 27,2), 35-44 yaş grubunda 192 olgu (% 28,5), 45-54 yaş grubunda 184 olgu (% 27,3), 55 yaş ve üzeri grupta 68 olgu (% 10,1) yer almakta idi.

Çalışmaya alınan olguların % 86,6'sı (n=583) evli, % 5,2'si (n=35) bekar, % 8,2'si (n=55) dul veya boşanmış idi.

Olguların ilk koit yaşı ortalaması  $20,9\pm 3,7$  idi. 17 olgunun (% 2,5) ilk koit yaşı 15 yaş ve altında idi. 248 olgunun (% 36,6) ilk koit yaşı 16 – 19 yaş arasında, 408 olgunun (% 60,6) ise 20 yaş ve üzerinde idi.

Çalışmaya alınan olguların partner sayısı ortalaması  $1,1\pm 0,3$  idi. 616 olgunun (% 91,5) partner sayısı 1, 46 olgunun partner sayısı 2 (% 6,8) ve 11 olgunun (% 1,7) partner sayısı 3 idi.

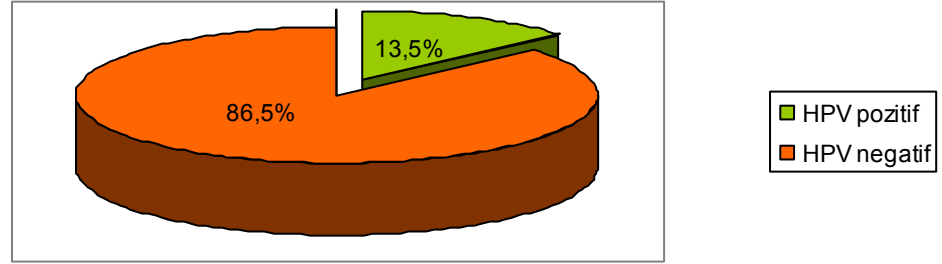


**Tablo 4:** Olguların bazı tanımlayıcı özellikleri

	<b>n (sayı)</b>	<b>% (yüzde)</b>
<b>Yaş grupları</b>		
≤24	46	6,8
25-34	183	27,2
35-44	192	28,5
45-54	184	27,3
≥55	68	10,1
<b>Medeni durum</b>		
Evli	583	86,6
Bekar	35	5,2
Boşanmış / dul	55	8,2
<b>İlk cinsel ilişki yaşı</b>		
≤15	17	2,5
16-19	248	36,8
≥20	408	60,6
<b>Partner sayısı</b>		
1	616	91,5
2	46	6,8
3	11	1,7
<b>Parite</b>		
0-1	226	33,6
2-3	376	55,9
≥4	71	10,5
<b>Eğitim düzeyi</b>		
İlköğretim	259	38,5
Lise	265	39,4
Üniversite	126	18,7
Okur-yazar değil	23	3,4
<b>Sigara</b>		
İçmiyor	521	77,4
İçiyor	152	22,6
<b>HPV</b>		
Pozitif	91	13,5
Negatif	582	86,5

Olguların parite ortalaması  $2\pm 1,3$  idi. % 33,6'sının (n=226) paritesi 1 ve altında, % 55,9'unun (n=376) 2 – 3 arasında, % 10,5'inin (n=71) 4 ve üzerindediydi.

Çalışmaya alınan olguların % 38,5'i (n=259) ilköğretim, % 39,4'ü (n=265) lise, % 18,7'si (n=126) üniversite mezunuydu. % 3,4 olgu (n=23) ise okur-yazar değildi.



**Şekil 4:** Olguların HPV pozitifliği oranı

Çalışmaya alınan olguların % 13,5'inde (n=91) HPV DNA pozitif olarak saptanırken, % 86,5'inde (n=582) HPV DNA tespit edilmedi (Şekil 4).

HPV tiplerinin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir. En sık saptanan tip, HPV 16 (% 29,6) idi.

Olguların % 77,4'ü (n=521) sigara içmiyorken, % 22,6'sı (n=152) sigara içmekteydi.

Çalışmaya alınan toplam 673 olgunun sitoloji sonuçlarının dağılımı şu şekildeydi; normal n=375 (% 55,7), inflamasyon n=203 (% 30,2), atrofi n=55 (% 8,2), ASCUS n=21 (% 3,1), ASC-H n=3 (% 0,4), LSIL n=11 (% 1,6), HSIL n=5 (% 0,7).

**Tablo 5:** HPV tiplerinin dağılımı

HPV tipleri	n (sayı)	% (yüzde)
DR HPV	8	8,8
YR HPV	9	9,9
HPV 16	27	29,6
HPV 18	9	9,9
HPV 6	4	4,4
HPV 11	5	5,5
HPV 53	5	5,5
HPV 31	5	5,5
HPV 68	2	2,2
HPV 52	2	2,2
HPV 56	2	2,2
HPV 35	1	1,1
HPV 42	1	1,1
HPV 16 içeren kombinasyonlar	7	7,7
HPV 18 içeren kombinasyonlar	1	1,1
Nadir kombinasyonlar	3	3,3
Toplam	91	100,0

Yaş gruplarına göre HPV DNA pozitifliği Tablo 6’de gösterilmiştir.Yaş grupları ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6:** Yaş gruplarına göre HPV DNA pozitifliği

Yaş Grupları	HPV DNA (+)		HPV DNA (-)		OR(%95 GA)
	n (sayı)	% (yüzde)	n (sayı)	% (yüzde)	
≤24	10	21,7	36	78,3	2,08 (0,68-6,47)
25 – 34	24	13,1	159	86,9	1,13 (0,45-2,91)
35 – 44	28	14,6	164	85,4	1,28 (0,52-3,24)
45 – 54	21	11,4	163	88,6	0,97 (0,38-2,52)
≥55	8	11,8	60	88,2	1,00
Ki-kare: 3,75					p:0,4413

Olguların medeni durumlarına göre HPV DNA pozitifliği Tablo 7’de gösterilmiştir. Medeni durum ve HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 7:** Olguların medeni durumlarına göre HPV DNA pozitifliği

Medeni durum	HPV DNA (+)		HPV DNA (-)		OR(%95 GA)
	n (sayı)	% (yüzde)	n (sayı)	% (yüzde)	
Evli	69	11,8	514	88,2	1,00
Bekar	14	40	21	60	4,97 (2,27-10,79)
Boşanmış / dul	8	14,5	47	85,5	1,27 (0,53-2,93)
Ki-kare : 22,45					p: 0,00001

Olguların ilk koit yaşına göre HPV DNA pozitifliği Tablo 8’da gösterilmiştir. İlk koit yaşı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 8:** İlk koit yaşına göre HPV DNA pozitifliği

İlk koit yaşı	HPV DNA (+)		HPV DNA (-)		OR(%95 GA)
	n (sayı)	% (yüzde)	n (sayı)	% (yüzde)	
≤15	4	23,5	13	76,5	3,28 (0,85-11,62)
16 - 19	52	21	196	79	2,83 (1,74-4,61)
≥20	35	8,6	373	91,4	1,00
Ki-kare: 21,741					p:0,0001

Olguların partner sayılarına göre HPV DNA pozitifliği Tablo 9’da gösterilmiştir. Partner sayısı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 9:** Partner sayısına göre HPV DNA pozitifliği

Partner sayısı	HPV DNA (+)		HPV DNA (-)		OR(%95 GA)
	n (sayı)	% (yüzde)	n (sayı)	% (yüzde)	
1	69	11,2	547	88,8	1,00
2	17	63	29	37	4,65 (2,31-9,30)
3	5	45,5	6	54,5	6,61 (1,70-25,26)
Ki-kare: 34,034					p:0,0001

Olguların eğitim durumlarına göre HPV DNA pozitifliği Tablo 10’de gösterilmiştir. Eğitim durumu ve HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10:** Eğitim durumuna göre HPV DNA pozitifliği

Eğitim durumu	HPV DNA (+)		HPV DNA (-)		OR(%95 GA)
	n (sayı)	% (yüzde)	n (sayı)	% (yüzde)	
İlköğretim	35	13,5	224	86,5	1,00
Lise	29	10,9	236	89,1	0,79 (0,45-1,37)
Üniversite	23	18,3	103	81,7	1,43 (0,77-2,64)
Okur-yazar değil	4	17,4	19	82,6	1,35 (0,36-4,54)
Ki-kare:4,214					p:0,239

Olguların paritelerine göre HPV DNA pozitifliği Tablo 11’de gösterilmiştir. Parite ve HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 11:** Pariteye göre HPV DNA pozitifliği

Parite	HPV DNA (+)		HPV DNA (-)		OR(%95 GA)
	n (sayı)	% (yüzde)	n (sayı)	% (yüzde)	
0 - 1	43	19	183	81	2,15 (0,87-5,52)
2 – 3	41	10,9	335	89,1	1,12 (0,46-2,87)
$\geq 4$	7	9,9	64	90,1	1,00
Ki-kare: 8,874					p:0,012

Sigara kullanımına göre HPV DNA pozitifliği Tablo 12’te gösterilmiştir. Sigara kullanımı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ )

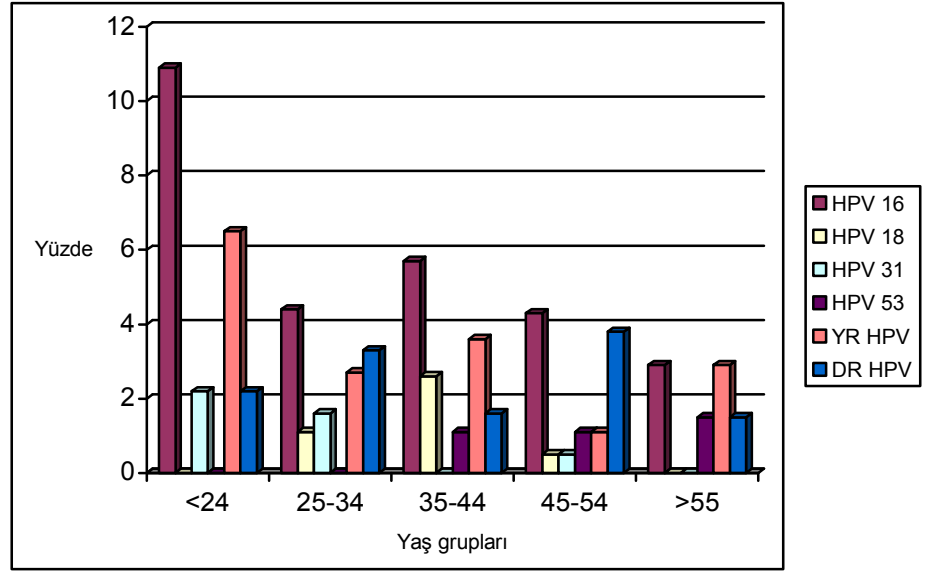
**Tablo 12:** Sigara kullanımına göre HPV DNA pozitifliği

Sigara	HPV DNA (+)		HPV DNA (-)		OR(%95 GA)
	n (sayı)	% (yüzde)	n (sayı)	% (yüzde)	
İçmiyor	50	9,6	471	90,4	1,00
İçiyor	41	27	111	73	3,48 (2,14-5,66)
Ki-kare : 30,386					p :0,0001

Olguların yaş gruplarına göre HPV tiplerinin dağılımı Tablo 13 ve Şekil 5'te gösterilmiştir. Yaş grupları ile HPV tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ )

**Tablo 13:** Yaş gruplarına göre HPV tiplerinin dağılımı

	Negatif	DR HPV	YR HPV	Tip 16	Tip 18	Tip 31	Tip 53	Total
Yaş grupları	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
≤24	36(78,3)	1(2,2)	3(6,5)	5(10,9)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	46(100)
25-34	159(86,9)	6(3,3)	5(2,7)	8(4,4)	2(1,1)	3(1,6)	0(0)	183(100)
35-44	164(85,4)	3(1,6)	7(3,6)	11(5,7)	5(2,6)	0 (0)	2 (1)	192(100)
45-54	163(88,6)	7 (3,8)	2 (1,1)	8 (4,3)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (1,1)	184(100)
≥55	60 (88,2)	1 (1,5)	2 (2,9)	2 (2,9)	2 (2,9)	0 (0)	1 (1,5)	68 (100)
Total	582(86,5)	18 (2,7)	19 (2,8)	10 (1,5)	34 (5,1)	5 (0,7)	5 (0,7)	673(100)



Şekil 5 : HPV tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışmaya alınan olguların yaş gruplarına göre sitoloji sonuçları Tablo 14'de gösterilmiştir. Yaş grupları ile sitoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).

Tablo 14: Yaş gruplarına göre sitoloji sonuçları

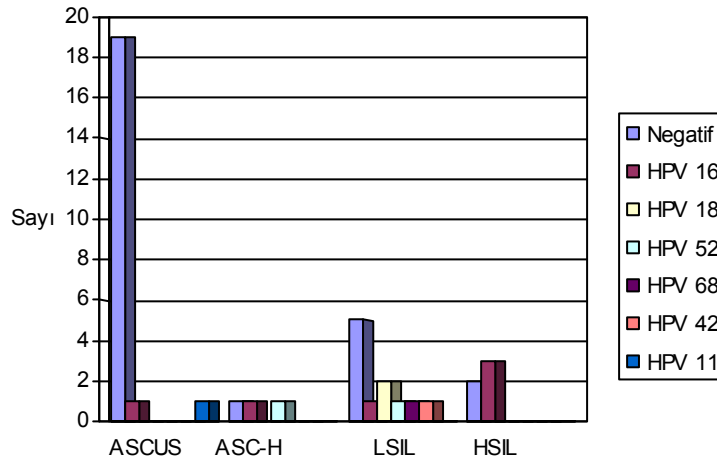
Yaş grupları	SİTOLOJİ											
	Normal		ASCUS		ASC-H		LSIL		HSIL		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤24	45	(97,8)	1	(2,2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	46	(100)
25-34	172	(94)	8	(4,4)	0	(0)	2	(1,1)	1	(0,5)	183	(100)
35-44	178	(92,7)	5	(2,6)	2	(1)	4	(2,1)	3	(1,6)	192	(100)
45-54	173	(94)	5	(2,7)	1	(0,5)	4	(2,2)	1	(0,5)	184	(100)
≥55	65	(95,6)	2	(2,9)	0	(0)	1	(1,5)	0	(0)	68	(100)
Total	633	(94,1)	21	(3,1)	3	(0,4)	11	(1,6)	5	(0,7)	673	(100)



Anormal sitoloji grubunda HPV tiplerinin dağılımı Tablo 15 ve Şekil 6'da gösterilmiştir. Anormal sitoloji grubu ile HPV tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 15:** Anormal sitoloji grubunda HPV tiplerinin dağılımı

	Negatif	Tip 11	Tip 42	Tip 68	Tip 16	Tip 18	Tip 52	Total
Anormal sitoloji	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ASCUS	19 (90,5)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	21 (100)
ASC-H	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	3 (100)
LSIL	5 (45,5)	0 (0)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (9,1)	11 (100)
HSIL	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	5 (100)
<b>Total</b>	<b>27 (67,5)</b>	<b>1 (%2,5)</b>	<b>1 (2,5)</b>	<b>1 (2,5)</b>	<b>6 (15)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>40 (100)</b>



**Şekil 6:** Anormal sitoloji grubunda HPV tiplerinin dağılımı

**Tablo 16:** HPV pozitifliğine etkili faktörlerin logistik regresyon analizi

	<b><math>\beta</math></b>	<b>OR(%95 GA)</b>	<b>p</b>
<b>İlk koit yaşı</b>	-0,19	0,82(0,75-0,90)	<b>0,0001</b>
<b>Partner sayısı</b>	0,53	1,71(0,98-2,96)	0,055
<b>Parite</b>	-0,31	0,72(0,58-0,90)	<b>0,004</b>
<b>Sigara</b>	1,04	2,83(1,73-4,63)	<b>0,0001</b>
<b>sabit</b>	0,64		

[ Etkili faktörlerin tek değişkenli analizinde HPV pozitifliğine anlamlı ( $p<0,05$ ) etkisi olan değişkenler (medeni hal, ilk cinsel ilişki yaşı, partner sayısı, parite,sigara) modele alınmıştır].

## 5. TARTIŞMA

Çalışma grubumuz yaş ortalaması  $40,3 \pm 10,9$  olan 673 kadından oluşmaktaydı. . Çalışma grubumuzda HPV DNA prevalansını % 13,5 olarak bulduk.

HPV prevalansı dünyada coğrafik farklılıklar göstermektedir. Çin'de normal servikal sitoloji gösteren 16.803 kadının dahil edildiği çalışmada HPV prevalansı % 14,4 olarak bildirilmiştir. 2007'de Rusya'da yapılan bir çalışmada HPV prevalansı % 27,2 olarak bildirilmiştir ( 96, 97 ). Yunanistan'da farklı bölgelerde yapılan iki ayrı çalışmada HPV prevalansı % 2,5 ve % 23,6 olarak bulunmuştur ( 29, 98 ). Kenya'da yapılan çalışmada kadınların % 44,3'ünde HPV DNA pozitifliği bildirilmiştir (31). İspanya'da yapılan bir çalışmada HPV prevalansı % 3 olarak bulunurken, Arjantin'deki prevalans çalışmasında HPV DNA pozitifliği % 16,6 olarak bildirilmiştir (99, 100 ). Ülkemizde 2004 yılında 206 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise HPV DNA pozitifliği % 4,9 olarak bulunmuştur ( 101).

Çalışmaya alınan toplam 673 olgunun 91'inde ( % 13,5 ) HPV DNA saptandı. Bunların 11'inde multiple HPV tipi bulunurken, 80'inde tek tip HPV mevcuttu. HPV DNA pozitif olguların % 75'inde (n=68 olgu) onkojenik HPV tipleri, % 19,5'inde (n=18 olgu) non-onkojenik HPV tipleri, % 5,5'inde (n=5 olgu) risk tayin edilemeyen tip ( HPV Tip 53) bulundu.

En sık görülen HPV tipleri şu şekildeydi; HPV Tip16 n=27 (% 29,6), HPV Tip18 n=9 (% 9,9), HPV Tip31 n=5 (% 5,5), HPV Tip53 n=5 (% 5,5), HPV Tip11 n=5 (% 5,5), HPV Tip6 n=4 (% 4,4), HPV Tip68 n=2 (% 2,2), HPV Tip52 n=2 (% 2,2), HPV Tip56 n=2 (% 2,2), HPV Tip35 n=1 (% 1,1), HPV Tip42 n=1 (% 1,1), diğer YR HPV tipleri n=9 (% 9,9), diğer DR HPV tipleri n=8 (% 8,8), multiple tipler n=11 (% 12,1) idi.

2007'de yayınlanan bir meta-analizde dünya çapında normal sitolojili kadınlarda servikal HPV DNA prevalansı % 10,4 olarak bildirilmiştir. Az gelişmiş ülkelerde (% 15,5) , gelişmiş ülkelere göre (% 10) daha yüksek bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda normal sitolojili kadınlar olguların % 94,1'ini oluşturmaktadır. Bu grupta HPV DNA prevalansını yapılan çalışma ile uyumlu olarak % 12,3 olarak bulduk. Bu olgularda en sık görülen tipler sırasıyla; HPV Tip 16 (% 4,4), HPV Tip 18 (% 1,3), HPV Tip 31 (% 0,5), HPV Tip 53 (% 0,5), diğer YR HPV tipleri (% 2,5) ve DR HPV tipleri (% 2,5) idi. Yapılan çalışmada bizim çalışmamız ile uyumlu olarak normal sitolojili kadınlarda en sık görülen HPV tipleri; HPV Tip16 (% 2,5), HPV Tip18 (% 0,9), HPV Tip31(% 0,7), HPV Tip58 (% 0,6) ve HPV Tip52 (% 0,6) olarak sıralanmıştır (110).

Aynı çalışmada 25 yaşından önce HPV enfeksiyonunun en yüksek olduğu gösterilmiştir. Asya hariç bütün kıtalarda 44 yaşından sonra kadınlarda HPV prevalansının 2. piki yaptığı görülmüştür.

Bu durumla ilgili üç hipotez ileri sürülmüştür. 1. Menopozla meydana gelen hormonal değişiklikler sonucu immün sistemin zayıflaması, 2. İlerleyen yaşla birlikte kadında ve partnerinde seksüel davranış özelliklerinin değişmesi, 3. Kadınların eşlerinin evlilik dışı ilişkilerinin artmasıdır. Biz kendi çalışmamızda 44 ve üzeri yaş grubunda HPV prevalansında 2. pik izlemedik. Bu yaş grubunda HPV DNA prevalansını % 11,4 olarak saptadık. 55 yaş ve üzerinde ise % 11,8 ile anlamlı olmayan bir artış mevcuttur.

Literatürde HPV DNA pozitifliğinin yaşla ters orantılı olduğu, genel HPV prevalansının 25 yaş altında daha yüksek olup yaşla birlikte düştüğü bildirilmektedir. ( 31, 99 ). Yapılan bir araştırmada HPV DNA pozitiflik oranının 25 yaş altı olgularda % 32 – 64 olmasına karşın, 45 yaş ve üzerinde bu değerlerin % 2,8 – 4 olduğu gösterilmiştir (102).

ABD’de yapılan HPV prevalansının yaşlara göre değerlendirildiği bir çalışmada HPV prevalansı 14-19 yaşları arasında % 24,5, 20-24 yaş arasında % 44,8, 25-29 yaş arası % 27,4, 30-39 yaş arası % 27,5, 40-49 yaş arası % 25,2 ve 50-59 yaş arasında % 19,6 olarak bulunmuştur ( 103 ). Buna göre HPV prevalansının 20-24 yaş arasında en yüksek olduğu görülmektedir. Bu da cinsel aktivitenin en yoğun olduğu dönemle uyumlu olup 40 yaştan sonra belirgin bir şekilde azalmaktadır. Çalışma grubumuzda HPV DNA pozitifliğinin yaş grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen HPV DNA (+) olguların yaş ortalamaları, HPV DNA (-) olgularımıza göre daha düşüktür.

Çalışmamızda olguların % 86,6'sı evli, % 5,2'si bekar, % 8,2'si dul veya boşanmış idi. Olguların medeni durumları ile HPV DNA pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı idi. Evli kadınlarda HPV DNA pozitifliği % 11,8 olarak bulunurken, bekar olgularda % 40, dul veya boşanmış olgularda ise % 14,5 olarak bulundu. İspanya'daki çalışmada boşanmış kadınlarda evli kadınlara göre HPV DNA prevalansı 6,7 kat daha yüksek bulunmuştur (99).

ABD'de yaşlı kadınlar ( 57 – 85 yaş) arasında yapılan bir çalışmada ise HR HPV prevalansı evli olanlarda % 3,6 iken boşanmış olan kadınlarda % 13,6 olarak bulunmuştur (104). Yapılan bir başka çalışmada da boşanmış kadınların evli kadınlara göre HPV'e daha fazla maruz kaldığı bildirilmiştir (106). Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumludur.

Çalışmamızda olguların % 2,5'inin ilk koit yaşı 15 ve altında, % 36,6'sının 16 – 19 yaş arasında, % 60,6'sının ise 20 yaş ve üzerindedir. İlk koit yaşı ile HPV DNA pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı idi. İlk koit yaşı 15 ve altında olan olguların % 23,5'inde HPV DNA pozitif idi. 16-19 yaş grubunda HPV DNA pozitifliği % 21, ilk koit yaşı 20 ve üzerinde olan olguların ise % 8,6'sında HPV DNA pozitif idi. Bizim çalışmamız ile uyumlu olarak İspanya'daki çalışmada ilk koit yaşı 18 ve altında olanlarda HPV DNA saptanma riski artmış olarak bulunmuştur (99). Yapılan diğer çalışmalarda da erken koit yaşının HPV prevalansını arttıran faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir ( 30, 101, 105, 106 ).

Çalışmamızda olguların % 91,5'inin partner sayısı 1, % 6,8'inin 2 ve % 1,7' sinin partner sayısı 3 ve üzerinde idi. İlk grupta HPV DNA pozitifliği % 11,2 iken ikinci grupta % 63, üçüncü grupta ise % 45,5 idi. Partner sayısı ile HPV DNA arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Rusya'da yapılan çalışmada seksüel partner sayısı ile YR HPV DNA pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (30). Yapılan bir çalışmada yaşam boyu 3'ten fazla seksüel partneri olan kadınlarda tek partnerli kadınlara göre HPV DNA pozitifliği 3 kat daha fazla bulunmuştur (100). Birçok çalışma multipartner öyküsünün HPV DNA pozitifliği için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (99, 106 ).

Bizim çalışmamızda olguların eğitim durumu ve HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu ALTS çalışmasında rol alan otörlerin yaptığı bir başka çalışma ile uyumlu gözükmemektedir (117). Arjantin'deki çalışmada ise eğitim genç kadınlar arasında HPV enfeksiyonu için risk faktörü olarak gösterilmiş, üniversite okuyanlarda HPV DNA pozitifliğinin daha az olduğu bildirilmiştir. Bu durumun eğitilmiş kadınlarda partner karakteri veya cinsel hijyenin göstergesi olabileceği belirtilmiştir (100).

Yapılan bazı çalışmalarda parite ile HPV DNA pozitifliği arasında bir korelasyon gösterilememiştir ( 99, 100 ) Tuncer ve arkadaşları çalışmalarında HPV DNA pozitifliği ile parite arasında bir korelasyon tespit edemediklerini bildirmişlerdir (116).

Brezilya'da 201 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada multiparitenin genç kadınlarda HPV pozitifliği için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (117). Bizim çalışmamızda parite ile HPV DNA pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Parite arttıkça HPV DNA pozitifliği azalmakta idi. Çalışma grubumuzda olguların % 86,6'sı evli, % 5,2'si bekar ve % 8,2'si dul veya boşanmış idi. Nullipar olgu sayısı 98 olup bunların % 56,1'i evli, % 35,7'si bekar, % 8,2'si boşanmış idi. Çalışmamızda bekar olgular arasında HPV DNA pozitifliği % 40 olarak bulunmuştu. Bu durum çalışma grubumuzda parite ile HPV DNA pozitifliği arasındaki ters orantıyı açıklamaktadır. Ülkemizde multipar kadınlar arasında partner sayısının nispeten düşük olduğunu ve dolayısıyla bu grupta HPV DNA pozitifliğinin de nulliparlara göre daha düşük olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda olguların % 77,4'ü sigara içmiyorken, % 22,6'sı sigara içmekteydi. Sigara kullanan grupta HPV DNA pozitifliği % 27 iken, sigara kullanmayan grupta % 9,6 olarak bulduk. Sigara kullanımı ile HPV DNA pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Brezilya'da yapılan bir araştırmada HR HPV tiplerinin prevalansının sigara kullananlarda kullanmayanlara göre belirgin derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (107). Nyari ve ark. 728 Macar kadınında HPV prevalansını araştırdıkları çalışmalarında sigara kullanmayı HPV için bir risk faktörü olarak nitelendirmişlerdir (108). Luesly D. ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda sigara kullanımının minimal anormal pap smear sonuçlu ve onkojenik HPV DNA pozitif kadınlarda CIN III gelişiminde önemli bir sekonder risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigara kullanan



kadınlarda HPV prevalansının çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir ( 44 ). Rusya’da yapılan çalışmada da sigaranın HPV enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (30).

Sigara kullanımının HPV ile etkileşerek premalign değişikliğe yolaçtığı düşünülmekte ancak tam mekanizması bilinmemektedir. Sigaranın karsinojenik metabolitlerinin immun-modulasyon üzerinden veya genotoksinler ile genomik hasar yoluyla viral persistansa yol açtığı düşünülmektedir. Artmış HPV prevalansının en yoğun ve uzun süre sigara içenlerde olması sigara kullanımı ile immun-modulasyon etkileşimini tutarlı göstermektedir (109).

Çalışmamızda ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL gibi patolojik smearlerdeki HPV DNA pozitifliği sırasıyla; % 9,5 , % 66,7 ,% 54,5 ve % 60 olarak bulunmuştur. Yunanistan’da Agorastos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ASCUS’lu olguların % 9’unda, LSIL’li olguların % 54,5’inde HPV DNA saptanmıştır (29). Bu sonuçlar bizim bulgularımız ile uyumludur. İspanya’da de Sanjose ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların % 3,4’ünde ASCUS, % 2,5’inde LSIL ve % 0,7’sinde HSIL saptanmış. Bu çalışmada da bizim çalışmamız ile uyumlu olarak ASCUS ve LSIL’de saptanan HPV DNA beklenenden daha düşük bulunmuş (99 ).

Bao çalışmasında 5954 invaziv kanser olgusunu, 1653 HSIL olgusunu, 958 LSIL olgusunu ve 16803 normal servikal sitolojiye sahip kadınları dahil etmiş

ve bu gruplardaki YR HPV DNA prevalansını sırasıyla % 85,9 , % 81, %72,9, ve % 14 olarak bildirmiştir ( 111 ). Bir başka çalışma YR HPV DNA prevalansını normal servikal sitolojiye sahip kadınlarda % 17,6 , LSIL grubundaki kadınlarda % 73,5 , HSIL grubunda % 92,2 ve invaziv servikal kanserli olgularda % 95,2 olarak bildirmiştir ( 112 ).

Chan HSIL veya kanser tanısı alan 61 hastanın % 55,73'ünde HPV 16 ve/veya HPV 18'i izole ederken bu oranı ASCUS grubunda % 7,9, LSIL grubunda % 22 olarak bildirmiştir (113).

Serra 84 olguyu dahil ettiği çalışmada LSIL grubunda YR HPV DNA prevalansını % 83,3 bildirirken, HSIL olgularında YR HPV DNA prevalansını % 58,4, servikal kanserlerdeki YR HPV DNA prevalansını ise % 100 olduğunu bunun istatistiksel olarak anlamlılık arzettiğini bildirmiştir. Ayrıca LSIL ve HSIL olguları arasındaki HPV DNA pozitiflik oranının ve HPV tipi farklılığının anlamlı olduğunu belirtmiştir ( 114 ). Tüm çalışmalarda HSIL grubundaki HPV DNA pozitifliği, LSIL ve/veya ASCUS grubundaki pozitiflikten çalışmamızda olduğu gibi anlamlı olarak yüksektir.

Çalışmamız Türkiye'de kadınlar arasında HPV enfeksiyonu prevalansının, tahmin edilenden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum toplumun HPV enfeksiyonları ve aşılama konusunda bilinçlendirilmesi gerektiğinin altını çizmektedir.

## 6. SONUÇLAR

- **Çalışmaya alınan olgularda HPV DNA pozitifliği % 13,5 olarak saptanmıştır. En sık bulunan tip HPV 16'dır (% 29,6).**
- Çalışma grubumuzda yaş grupları ile HPV DNA pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen 24 yaş ve altındaki grupta HPV DNA pozitifliği en yüksek oranda (% 21,7) bulunmuştur. Yaş arttıkça HPV DNA pozitifliğinin düştüğü görülmüştür.
- **Olguların medeni durumu ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bekarlarda (koit pozitif) ve boşanmış kadınlarda HPV DNA pozitifliği evli kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.**
- **Çalışmaya alınan olguların ilk koit yaşı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. İlk koit yaşı 19 ve altında olan grupta HPV DNA pozitifliği daha yüksek tespit edilmiştir.**
- **Olguların partner sayısı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Partner sayısı 2 ve üzerinde olan kadınlarda tek partnerli kadınlara göre HPV DNA pozitifliği 4,6 kat daha yüksek bulunmuştur.**

- Olguların eğitim durumları ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.
- **Çalışmaya alınan olgularda parite ve HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Parite arttıkça HPV DNA pozitifliğinin düştüğü görülmüştür.**
- **Sigara kullanımı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Sigara kullanan grupta HPV DNA pozitifliği 3,5 kat daha fazla görülmüştür.**
- Anormal sitolojili olgularda HPV DNA pozitifliği % 32,5 olarak bulunmuştur. Bu grupta en sık saptanan tip HPV 16'dır (% 15).

## 7. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ JİNEKOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN KADINLARINDA SERVİKAL HUMAN PAPİLLOMAVİRUS PREVALANSI VE DEMOGRAFİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ – ÖZET

Serviks kanseri dünyada en sık görülen kadın kanserlerinden biridir. Kadınlar arasında kansere bağlı ölümler içinde ikinci sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar serviks kanseri için temel risk faktörünün Human Papillomavirus (HPV) olduğunu göstermiştir. Birçok ülkede HPV tiplerinin prevalans çalışması yapılmış olmasına karşın ülkemize ait veriler oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada ülkemizdeki HPV tiplerinin prevalansı ve çeşitli risk faktörleri ile olan ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmaya toplam 673 hasta dahil edildi. Hastalardan HPV DNA için servikal örnek alındı. Elde edilen servikal sürüntüden PCR yöntemi ile HPV DNA çalışıldı. Hastaların yaş ortalaması  $40 \pm 10,9$  idi. Olguların % 13,5'inde HPV DNA pozitif olarak saptandı. Olguların % 5,1'inde HPV Tip 16, % 1,5'inde HPV Tip 18, % 0,6'sında HPV Tip 31, % 0,9'unda HPV Tip 53 , % 3'ünde DR HPV tipleri, % 2,5'inde diğer YR HPV tipleri pozitif idi. Olguların medeni durumu, ilk koit yaşı, partner sayısı, parite ve sigara kullanımı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Çalışmamız ülkemizde kadınlar arasında HPV prevalansının tahmin edilenden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak; bu bulgular Türk kadınlarının HPV infeksiyonu ve aşıları hakkında bilinçlendirilmesi gerektiğinin altını çizmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Türkiye, Human Papillomavirus, Serviks kanseri, prevalans,

## **8. THE CERVICAL HUMAN PAPILOMAVIRUS PREVALENCE IN GYNECOLOGIC OF OUTPATIENT CLINIC GAZI UNIVERSITY MEDICAL FACULTY AND CORRELATION WITH DEMOGRAPHIC FACTORS - SUMMARY**

Cervix cancer is one of the most common cancers among women in the world. It is in the second place in cancer-related deaths among women. Studies showed that the basic risk factor for cervix cancer was Human Papillomavirus (HPV). Although the prevalence of types of HPV was studied in many countries, data concerning our country is very rare. In the present study, it has been attempted to determine the prevalence of types of HPV and their relationships with some risk factors. A total of 673 patients were included in the study. Cervical samples were taken from the patients for routine pap smear and HPV DNA. HPV DNA was studied in the cervical smear by the PCR method. The mean age of the patients was  $40\pm 10.9$ . HPV DNA was determined to be positive in the 13.5 % of the cases. HPV Type 16 was positive in 5.1 % of the cases, HPV Type 18 was positive in 1.5 % of the cases, HPV Type 31 was positive in 0.6 % of the cases, HPV Type 53 was positive in 0.9 % of the cases, low risk HPV Types were positive in 3 % of the cases, and other high risk HPV Types were positive in 2.5 % of the cases. A significant relationship was determined among HPV DNA positivity and marital status, age of coitus, number of partners, parity and cigarette usage. Our study shows that the HPV prevalence among women is higher than expected. As a result, these findings show that Turkish women should be educated about HPV infection and vaccinations.

**Key words:** Turkey, Human Papillomavirus, Cervix cancer, prevalence.

## KAYNAKLAR

1. Harro, C. D., Y.-Y. S. Pang, R. B. S. Roden, A. Hildesheim, Z. Wang, M. Reynolds, T. C. Mast, R. Robinson, B. R. Murphy, R. A. Karron, J. Dillner, J. T. Schiller, and D. R. Lowy. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J. Natl. Cancer Inst* 2001; 93:284–292.
2. Jin, X. W., J. Cash, and A. W. Kennedy. Human papillomavirus typing and the reduction of cervical cancer risk. *Cleveland Clin. J. Med* 1999; 66:533–539.
3. Eileen M. Burd . Human Papillomavirus and Cervical Cancer *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2003; 16(1) p: 1–17
4. Cates, W., and the American Social Health Association Panel. 1999. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. *Sex. Transm. Dis.* 26:S2–S7.
5. Tuncer Z.S. Jinekolojik açıdan human papilloma virus infeksiyonu . *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38:8-14
6. Stoler, Mark H.. The İmpact of Human Papillomavirus Biology on the Clinical Practise of Cervical Pathology. *Pathology Case Reviews* 2005; 10(3):119-127

7. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus specific DNA sequences in human tumors: nucleic acid hybridization with complementary RNA of human warts virus. *Int J Cancer* 1974; 13:650-6.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-9.
9. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1272-8.
10. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-8.
11. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996; 68:766-9.
12. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:363-80.
13. Adams M, Borysiewicz L, Fiander F et al: Clinical studies of human papilloma vaccines in pre-invasive and invasive cancer, *Vaccine* 2001;19(17-19):2549-56.



14. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Vol. 90 Human Papillomaviruses, IARC Press, Lyon (2005).
15. Munoz N, Bosch FX, de San Jose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. N Engl J Med 2003; 348:518-27
16. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 1999;80:827-841
17. de Villiers E.M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H.U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses . Virology 2004; 324(1), 17-27
18. Ferlay J. Globocan Cancer Statistics 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55:74-108
19. Yang BH. Cervical cancer as a priority for prevention indifferent world regions: An elevation using years of life lost. Int. J. Cancer. 2004; 109:418-424
20. Sankaranarayanan R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries WHO Bulletin 2001; 79:954-62
21. Pisani P et al. Int. J. Cancer 1999; 83:18-29

22. Munoz N, Herrero R, Lazcano E, et al. HPV prevalence surveys in general populations. Presented at the 4th International Multidisciplinary Congress, Eurogyn: Global Challenges of Cervical Cancer Prevention .Paris, 2000.
23. Munoz N, Bosch F.X, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; III: 27885
24. McIntosh N. Human papillomavirus and cervical cancer. *JHPIEGO* 2000
25. Baseman JG. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*. 2005; 329: 916-924.
26. Munoz N, Bosch FX , de Sanjose S, et al: The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992 ;52:743-749
27. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, et al: Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade III / carcinoma in situ : a case-control study in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:415-422
28. Eluf-Neto J, Booth M, Munoz N, et al: Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer*,1994; 69: 114-119
29. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, Bosch FX, Kornegay JR, Bontis JN, Sanjose S. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece. *European J of Cancer Prevent* 2004; 13(2):145-147

30. Volkov Valery G, Zacharova Tatyana V, et al. Human papillomavirus 16/18 types among young women from Tula (Russia). *J Lower Genital Tract Dis* 2003; 7(1): 3-5
31. De Vuyst Hugo, Steyaert Sophia et al. Distribution of Human Papillomavirus in a Family Planning Population in Nairobi, Kenya. *Sexually Transmitted Dis.* 2003; 30(2):137-142.
32. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122–163.
33. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102:3–8.
34. Munoz N, Bosch FX. The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. *Bull Pan Am Health Organ.* 1996;30:362–377.
35. Munoz N, Bosch FX, Shah KV, et al. *The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cancer.* New York: Oxford University Press; 1992.
36. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:958–964.
37. Schiffman MH. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994;186:55–81.

38. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer*. 1995;76(10 suppl):1888–1901.
39. Kotloff KL, Wasserman SS, Russ K et al. Detection of genital Human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. *Sex Trans Dis* 1998; 25: 243-250
40. Karlsson R, Janssen M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Trans Dis* 1995; 22: 119-127.
41. Melkert PW, Hopman E, van der Brule AJ, et al. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears as determined by the polymerase chain reaction, is age dependent. *Int J Cancer* 1993; 53: 919-23.
42. Bauer, Heidi M et al. Human Papillomavirus: Current Prevalence and Future Protection. *Sex Trans Dis* 2006; 33(8) : 509-511
43. Stoler MH. Advances in cervical screening technology. *Mod Pathol*. 2000;13:275-284.
44. Luesley D, Blomfield P, Dunn J, Shafi M, Chenoy R, Buxton J. Cigarette smoking and histological outcome in women with mildly dyskaryotic cervical smears. *BR J Obstet Gynaecol*. 1994 Jan; 101(1): 49-52
45. Burk R. D, P. Kelly et al. Declining presence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Trans Dis* 1996; 23:333-341

46. Calore E.E, Pereira M.M, Cavaliere M.J. Progression of cervical lesions in HIV seropositive women: a cytological study. *Diagn. Cytopathol.* 2001; 24: 117-119
47. Cubie H.A, Seagar A.L et al. A longitudinal study if HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Trans Dis.* 2000; 76:257-261
48. Delmas M.C, Larsen C. et al Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. *AIDS.* 2000; 14(12):1775-1784
49. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study,1968-2004. *Br J Cancer.*2006 Jul 4.
50. Stanley M .Immune responses to human papillomavirus vaccine 2006, 24 Suppl. 1: 16-22
51. de Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group, *J Virol*1989;63(11):4898-903
52. Stanley MA: Virus-keratinocyte interactions in the infectious cycle, “Stern PL, Stanley MA (eds): *Human Papillomaviruses and Cervical Cancer*” kitabında s.116-31, Oxford University Press, Oxford (1994).
53. Bosch FX, Manos MM, Munoz N et al: Prevalance of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group, J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.

54. Howley PM: Papillomaviridae: The viruses and their replication, "Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds): Fundamental virology" kitabında s.947-78, Lippincot- Raven, Philadelphia (1996).
55. Nasiell K, Roger V, Nasiell M: Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up, *Obstet Gynecol* 1986;67(5):665-9.
56. Lowy DR, Howley PM: Fields virology, "Knipe DM, Howley PM (eds): Papillomaviruses" kitabında s.2231- 64, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia(2001).
57. Doorbar J: The papillomavirus life cycle, *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):7-15.
58. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M: Mechanisms of human papillomavirus- induced oncogenesis, *J Virol* 2004;78(21):11451-60.
59. Franco EL, Villa LL, Sobrihho JP, Prada JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J infect Dis* 1999; 180: 1453-23
60. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. *Tibbi Mikrobiyoloji* 9.baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2002
61. Cope JU, Hildesheim A, Schiffman MH, et al.:Comparision of the hybrid capture tup test and PCR for detection of the human papillomavirus DNA in cervival specimens . *J Clin Microbiol* 1997,35:2262-65

62. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med* 2003;128 ( 8 ):940-945
63. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Richart RM. Diagnostic performance of hybrid capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:651-6.
64. Wright TC Jr, Lorincz A, Ferris DG, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:962-6.
65. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:946-54.
66. Cuzick J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA* 2000; 283:108-9.
67. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 2000; 281:1605-10
68. Clavel C, Musure M, Bary JP, et al. Birembaut P: hybrid capture II-based human papilloma virus detection. A sensitive test to detect routine high-grade cervical lesions. A preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999; 80: 1306-11.

69. Kuhn L, Denney L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource setting. J Natl Cancer Inst 2000; 92:818-25.
70. Yarkın F. Human Papillomavirus: Patogenez, epidemiyoloji ve tanı. II. Ulusal Viroloji Kongresi 13-15 Eylül 2005 Kongre kitabı s: 20-209
71. Bozdayı G. ve ark. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında human papillomavirüsün, genital biyopsi örneklerinden PCR ile hızlı tanısı ve tip tayini için yapılan bir ön çalışma. T. Klin. Jinekoloj. Obstet. 2002, 12: 463-65
72. Wright TC, Jr. HPV DNA testing for cervical cancer screening. Int J Gynecol Obstet 2006 ; 95(suppl 1): 239-49.
73. Hybrid Capture II FDA approval letter; 2006. march 26, 2006.
74. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Human papillomavirus. ACOG practice Bulletin Number 61, April 2005, Obstet Gynecol 2005; 105: 905-18
75. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52: 342-362.
76. Dunne EF, Vinger ER, Stenberg M et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007; 297: 813-19
77. Renco G, Segnan N, Giongi-Rossi P, Zappa M et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology : results at recruitment



from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial.  
J Nat. Cancer Inst 2006 ; 98:765-74

78. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity , specificity, and frequency of referral. JAMA 2002 ; 288: 1749-57
79. Koliopoulos G, Arybn M, Martin-Hirsch P, et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. Gynecol Obstet 2007; 104: 232-46
80. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. Obstet Gynecol 2004; 103: 619-31
81. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Inst 2005; 97: 1072-79
82. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, Ransley JE, Fetterman BJ, Hartinger JS, McIntosh KM, Pawlick GF, Hiatt RA. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. KAISER STUDY JAMA. 1999 May 5;281(17):1605-10
83. Nobbenhuis J Clin Pathol, 2002 Sellors JW, CMAJ, Wright TC Jr, JAMA 2000, Hillemanns P, Lancet, 1999

84. Human Papilloma virus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance / Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 397-402
85. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance / Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 102-107
86. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests for the 2006 ASCCP- sponsored Consensus Conference. *J Low Genital Tract Dis* 2007; 4: 201-222
87. Pareskevsklas E. Cancer treatment review 2004. *Monsonog J Gynecol Obstet & Fertilitite* 2004
88. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine, *N Engl J Med* 2002;347(21):1645-51.
89. Stanley MA: HPV vaccines. Best practice and research, *Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20(2):1-15.
90. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al: Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus

types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial, *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.

91. Koutsky LA, Harper DM: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials, *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S114- 21.

92. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al: Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial, *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.

93. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD: Evaluating human papillomavirus vaccination programs, *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):1915-23.

94. T.C. Sağlık Bakanlığı: Türkiye'de Bölgelere ve Cinsiyete Göre Kanseri Olguları, 1999 yılı verileri

95. Ceyhan M. HPV aşısı uygulamasında ülkemizde mevcut problemler, *Ankem Dergisi* 2007; 21(Ek 2):102-104

96. Bao YP, Li N, Smith JS, Qiao YL; ACCPAB members. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Apr;

97. Kulmaal SM, Shabalova IP, Petrovitchev N, Syrjänen KJ, Gyllensten UB, Syrjänen SM; NIS Study Group. Prevalence of the most common high-risk HPV genotypes among women in three new independent states of the former Soviet Union. *J Med Virol*. 2007 Jun;79(6):771-81

- 98.Kroupis C, Thomopoulou G, Papathomas TG, Vourlidis N, Lazaris AC. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Athens,Greece. *Epidemiol Infect.*2007 Jun 7;:1-8
- 99.de Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Munoz N, Catala I, Meijer J.L.M, Snijders Peter J.F, Herrero R, Bosch FX; Cervical Human Papillomavirus Infection in the Female Population in Barcelona, Spain. *Sexually Transmitted Diseases.* 2003 October; 30(10): 788-793
- 100.Matos E, Loria D, Amestoy G.M, Herrera L, Prince M.A, Moreno J et al. Prevalance of Human Papillomavirus Infection Among Women in Concordia, Argentina: A Population –Based Study. *Sexually Transmitted Diseases .* 2003 August ; 30(8): 593-599
101. Öztürk S, Kaleli I, Kaleli B, Bir F. Investigation of human papillomavirus DNA in cervical specimens by hybrid capture assay. *Mikrobiyol Bul.* 2004 Jul; 38(3): 223-32
- 102.Güner H,Taşkıran Ç. Serviks kanseri Epidemiyolojisi ve HPV. *Ankem Dergisi* 2007; cilt 4 sayı 1 S:11-19
- 103.Dunne EF, Unger ER, Stenberg M, McQuillan G et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.*2007Feb 28;297(8):813-9
- 104.Stacy Tessler Lindau, Melinda L. Drum, Elyzabeth Gaumer, Hanna Surawska, Jeanne A. Jordan. Prevalance of High-Risk Human Papillomavirus Among Older Women.*Obstet Gynecol* 2008; 112:979-89

105. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Cadell DM, Kurman RJ, Manos MM. Determinants of genital human 60 papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis.* 1993 Sep-Oct;20(5):274-8

106. Kenney, Janet W.R.N., Risk factors associated with genital HPV infection, *Cancer Nursing.* 1996 October; 19(5): 353-359

107. Rotell-Martins CM, Panetta K, Alves VA, Siqueira SA, Syjanen KJ, Derchain SF. Cigarette smoking and high risk HPV DNA as predisposing factors for high grade cervical intraepithelial neoplasia ( CIN ) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand,* 1998 Jul;77(6):678-82

108. Nyari T, Cseh I, Woodward M, Szöllösi J, Bak M, Deak J. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary

109. Kathleen McIntyre- Seltman, Philip E. Castle, Richard Guido, Mark Schiffman, Cosette M. Wheeler, Smoking Is a Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 among Oncogenic Human Papillomavirus DNA-Positive Women with Equivocal or Mildly Abnormal Cytology .*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5). May 2005

110. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch F.X, Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-59

111. Bao YP, Li N, Smith JS, Qiao YL; ACCPAB members. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Apr

112.Park TC, Kim CJ, Koh YM, Lee KH, Yoon JH, Kim JH, Namkoong SE, Park JS. Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia. *DNA Cell Biol.* 2004 Feb;23(2):119-25

113.Chan PK, Li WH, Chan MY, Ma WL, Cheung JL, Cheng AF High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions. *J Med Virol.* 1999 Oct;59(2):232-8.

114.Serra H, Pista A, Figueiredo P, Urbano A, Avilez F, De Oliveira CF Cervix uteri lesions and human papiloma virus infection (HPV): detection and characterization of DNA/HPV using PCR (polymerase chain reaction] *Acta Med Port.* 2000 Jul Aug;13(4):181-92.

115.Socioeconomic Status and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 among Oncogenic Human Papillomavirus DNA-Positive Women with Equivocal or Mildly Abnormal Cytology Michelle J. Khan, B.A. Edward E. Partridge, M.D. Sophia S. Wang, Ph.D. Mark Schiffman, M.D., M.P.H. for the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low- Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group

116.Tuncer ZS, Bařaran M, Ustaçelebi ř, Mocan G.High-risk Human Papilloma Virus (HPV) İnfection determined by Hybrid Capture II assay in Turkish university hospital outpatient clinic. *Gynecol Obstet. Reprod Med* 2006;12:129- 134

117.Pereira CR, Rosa ML, Vasconcelos GA, Faria PC, Cavalcanti SM, Oliveira LH. Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical

cancer among high-risk women from Rio DE Janeiro, Brazil. *Int J Gynecol Cancer*

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Senem

**Soyadı** :Yaman Tunç

**Doğum Tarihi** :14.01.1978

**Doğum Yeri** :Diyarbakır

### Eğitimi

**Uzmanlık Eğitimi** : 2003-2009 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı – Ankara

**Üniversite** : 1996 – 2002 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi – Diyarbakır

**Lise** : 1992 – 1995 Ziya Gökalp Lisesi – Diyarbakır

**Ortaokul** : 1989 – 1992 Süleyman Nazif Ortaokulu – Diyarbakır

**İlkokul** : 1984 – 1988 Gazi İlkokulu – Diyarbakır

1988 – 1989 Ferit Köşkü İlkokulu – Diyarbakır

**Yabancı Dili** : İngilizce

### Bilimsel Etkinlikler

### MAKALELER:

C. Taskiran, O. Erdem ,A. Onan, N. Bozkurt, S. Yaman Tunc, O. Ataoğlu, H. Guner, The role of frozen section evaluation in the diagnosis of adnexal mass. Int J Gynecol Cancer 2007, 17,1-6



## **KATILMIŞ OLDUĞU KONGRE VE KURSLAR:**

1. 20-23 Nisan 2005, 4. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Ankara
2. 19-23 Nisan 2006 , 10. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi, Antalya
3. 1-3 Şubat 2006, Yenidoğan Resüsitasyon Kursu, Ankara
4. 7-10 Eylül 2006, 2. Ulusal Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kongresi, Antalya
5. Nisan 2007, 5. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Ankara
6. 25-29 Ekim 2007, Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Ulusal Eğitim Sempozyumu, Antalya
7. 4-7 Nisan 2007, 2. Jinekolojik Endoskopi Kongresi , Çeşme-İzmir
8. 25 Ekim 2007, 1. Trimester sonografik prenatal tarama kursu , Antalya
9. 14-19 Mayıs 2008, 6. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya

## **SEMİNERLER:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Eğitim Seminerleri:

2004 – Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

2005 – Puberte Anomalileri

2006 – Pelvik Taban Relaksasyonu

2007 – Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar

## **UZMANLIK TEZİ:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji Polikliniğine başvuran kadınlarda Servikal Human Papillomavirus Prevalansı ve Demografik Faktörler ile İlişkisi