

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

**GEBE KADINLARDA HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS  
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Serap EGE**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA**

**ZONGULDAK**

**2014**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Gebe Kadınlarda Human Papilloma Virüs Sıklığının Araştırılması

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Serap EGE

**Tez Savunma Tarihi:** 02/04/2013

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA

Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Müge HARMA  
Üye

Doç. Dr. Aykut BARUT  
Üye

UYGUNDUR  
12/05/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Dekan Vekili



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgisi, tecrübesi ve cerrahisi ile, özgüvenli ve el becerisi iyi bir uzman olarak yetişmemi sağlayan, tezimin seçilmesi, yürütülmesi ve şekillenmesinde hoşgörü ve sabrıyla bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet HARMA'ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımını, bilgisini ve zamanını esirgemeyen, aynı zamanda gebelik dönemimde yoğun desteğini gördüğüm ve iyi bir anne olma konusunda beni cesaretlendiren değerli hocam Prof. Dr. Müge HARMA'ya, yanında çalışmaktan gurur duyduğum, klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN'e, iyi bir hekim olarak yetişebilmem için bilgi, emek ve deneyimlerini esirgemeyen, her konuda sonsuz destek olan değerli hocam Doç. Dr. Aykut BARUT'a, tecrübe ve bilgi birikimi ile bana katkıda bulunan, deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. İlker ARIKAN'a, tezimin istatistiklerinde yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığımız ve eğitimime büyük katkısı olan tüm kıdemlilerime, başasistanlık süresince birbirimize desteğimizi esirgemediğimiz sevgili arkadaşım Dr. Tuba DÜZCAN, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, iyi bir ekip olarak çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma, personel ve bölüm sekreterlerimize teşekkür ederim.

Ayrıca beni bu seviyeye getiren aileme, uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu süreci benimle paylaşan, yoğun çalışma şartlarıma rağmen her türlü fedakârlığı gösterip desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr Ferhat EGE'ye ve varlığı ile bana en yoğun ve yorgun olduğum anlarda hayatın güzelliklerini ve yaşanabilir olduğunu hatırlatan minik kuzum, oğlum Deniz EGE'ye teşekkür ederim.

Dr. Serap EGE

Zonguldak, 2014

## ÖZET

**Ege S. Gebe Kadınlarda HPV Sıklığının Araştırılması, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: Zonguldak, 2014**

**Amaç:** Human papilloma virüs (HPV) yaygın görülen cinsel yolla bulaşan hastalık etkenidir. Cinsel aktif kadınların %70'i bu enfeksiyona maruz kalmaktadır. Epiteliotropik bir virüs olan HPV'nin perine, genital bölgeler, anüs, orofarinks ve ciltte epitel dokuya afinitesi vardır. HPV, preinvaziv ve invaziv serviks kanserinin etyolojisinde yer almasından dolayı anne sağlığı açısından önemlidir.

Fetüs, normal doğum sırasında, annenin serviks ve vaginasından geçerken aralarında HPV'nin de olduğu birçok mikroorganizma ile karşılaşmaktadır. Buradan bulaşan HPV'nin orofarinkste görülmesi ve larengeal papillomatozis oluşturması nedeniyle yenidoğan açısından da risk oluşturmaktadır.

Çalışmamızda antenatal takip için gebe polikliniğe başvuran gebelerde HPV sıklığının saptanması amaçlandı.

**Yöntem:** Haziran 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine başvuran ve çalışmayı kabul eden hastalar çalışmaya alındı. Gebelerde ilk başvurularında alınan servikal sürüntüde PCR yöntemi ile HPV DNA çalışıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 448 hasta katıldı. Hastaların yaş ortalaması  $26.5 \pm 4.8$  idi. Olguların 26 (%5.8)'sında HPV DNA pozitif olarak saptandı. HPV pozitif 26 (%5.8) olgunun 20 (%77)'sinde yüksek riskli HPV tipleri (tip-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 70), 6 (%23)'sında düşük riskli HPV tipleri (tip-11, 42, 54, 57, 81, 84) saptandı. HPV pozitif olguların 14 (%54)'ünde tek tip HPV, 12 (%46)'sinde birden çok HPV tipi saptandı. Birden çok HPV tipi

saptanan olguların 1 (%3.8)'inde on iki tip HPV, 2 (%7.6)'sinde on bir tip HPV, 2 (%7.6)'sinde on tip HPV, 1 (%3.8)'inde beş tip HPV, 2 (%7.6)'sinde dört tip HPV, 2 (%7.6)'sinde üç tip HPV, 2 (%7.6)'sinde iki tip HPV birlikte saptandı. Olguların gebelik ve doğum sayıları ile HPV DNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğu, gebelik ve doğum sayıları düşük olan kadınlarda HPV'nin daha sık görüldüğü bulundu.

**Sonuç:** Ülkemizde farklı bölgelerde, farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda kadınlarda HPV sıklığının %2.2-26 arasında değiştiği bildirilmektedir. Çalışmamızda, gebe kadınlarda HPV DNA sıklığı %5.8 olarak bulunmuştur.

Onkogenik bir virüs olan HPV; serviks kanserinin etyolojisinde primer etken olmasının yanı sıra, doğum sırasında fetusa geçerek larengeal papillomatozise yol açması nedeniyle antenatal takipte dikkate alınması gereken bir risk faktörüdür.

Batı Karadeniz'in Zonguldak ilinde yüksek oranda saptanan servikal HPV sıklığının ülkemizin diğer bölgelerinde de hangi oranda olduğunun belirlenmesi amacıyla yapılacak çalışmalar sonucunda, toplum sağlığını korumak adına servikal sürüntüde HPV taraması antenatal takip testleri içine alınabilir.

**Anahtar sözcükler:** Gebe, HPV DNA, prevalans

## ABSTRACT

**Ege S. Determining the prevalence of HPV in pregnant women. Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology. Zonguldak, 2014.**

**Aim:** Human papilloma virus (HPV) is a common sexually transmitted disease agent. 70% of sexually active women is exposed to this infection. HPV which is an epitheliotropic virus, has affinity to the epithelium of the perineum, anus, oropharynx and skin. Due to take place in the etiology of preinvasive and invasive cervix cancer, HPV is important for maternal health.

Fetus exposes multiple microorganisms including HPV when passing through the maternal cervix and vagina during normal birth. HPV transmitted from here, constitute a risk in terms of the newborn because its contaminating oropharynx and causing laryngeal papillomatosis.

In our study, it is aimed to determine the prevalence of HPV in pregnant women for outpatient antenatal follow-up.

**Method:** Outpatients who admitted to Bülent Ecevit University Practice and Research Hospital between June 2011-June 2013 and accepted to participate in the research, are enrolled in to the study. At the first contact with pregnant women, taken cervical swabs HPV DNA with the PCR method were studied. Assess the data SPSS 13.0 package program was used.

**Data:** Total 448 patients attended in to the study. The mean age of patients was  $26.5 \pm 4.8$ . HPV DNA is determined as positive in 26 (5.8%) of patients. 20 (77%) of the 26 (5.8%) HPV positive patients had high-risk HPV types (type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 70), 6 patients (23%) had low-risk HPV types (type 11, 42, 54, 57, 81, 84) detected. 14 of HPV positive patients

(54%) have only one type of HPV, 12 of HPV positive patients (46%) have more than one type of HPV. In the cases determined multiple HPV types one patient has twelve HPV types (3.8%), 2 patients have eleven HPV types (7.6%), 2 patients have ten HPV types (3.8%), 1 patient has five HPV types (3.8% of cases), 2 patients have four HPV types (7.6%), 2 patients have three HPV types (7.6%), 2 patients have two HPV types (7.6%). Between pregnancy and labor rates and HPV DNA positivity is a significant relationship, in woman who have less pregnancy and labor HPV was found to be more frequent.

**Result:** In the our country, in different regions and different populations in studies conducted of HPV prevalence in women is reported to range between 2.2-26%. In our study, HPV DNA prevalence in pregnant women were found as 5.8%.

HPV which is an oncogenic virus, as well as being primary factor in the etiology of cervical cancer, through to the fetus during delivery to cause laryngeal papillomatosis due to be considered in antenatal care is a risk factor.

Western Black Sea province of Zonguldak at a high rate detected cervical HPV prevalence in our country in other areas, which is rated to determine the work to be done as a result, public health and to protect the cervical smear HPV screening antenatal follow-up tests may be enclosed.

**Key Words:** Pregnancy, HPV DNA, Prevalance

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS .....	2
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Sınıflandırma.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Patogenez ve İmmünite.....	8
2.1.5. Karsinogenez.....	9
2.1.6. HPV Tanı Testleri.....	11
2.1.7. Klinik.....	12
2.1.8. HPV ve Serviks Kanseri.....	15
2.1.9. HPV Aşıları.....	15
2.2. GEBELİK VE KANSER.....	17
2.3. PERİNATAL ENFEKSİYONLAR.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
7.KAYNAKLAR.....	37
8. EKLER.....	
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	44
Ek 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	45



## SİMGELER ve KISALTMALAR

- CIN : Servikal İnterapitelial Neoplazi
- DBH : Dot Blot Hybridization
- DNA : Deoksiribonükleik Asit
- FISH : Filter Situ Hybridization
- HPV : Human Papillomavirüs
- HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
- HCT : Hybrid Capture Tube
- HCII : Hybrid Capture II
- IL : İnterlökin
- ISH : In Situ Hybridization
- LCR : Long Control Region
- ORF : Open Reading Frame
- Rb : Retinoblastoma
- SBH : Southern blot hybridization
- VIN : Vulvar İnterapitelial Neoplazi
- VaIN : Vajinal İnterapitelial Neoplazi

## TABLolar DİZİNİ

<u>No:</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: HPV genomunda bulunan genlerin işlevleri	4
Tablo 2: Onkojenik risk potansiyeline göre HPV subtipleri	5
Tablo 3: Ülkemizde PCR ile yapılmış HPV çalışmaları	7
Tablo 4: HPV enfeksiyonun tanısında kullanılan moleküler tanı testleri	12
Tablo 5: Jinekolojik HPV enfeksiyonu ile ilişkili lezyonlar	14
Tablo 6: Perinatal Enfeksiyonlar	22
Tablo7: Çalışmaya katılan olguların yaş dağılımı	27
Tablo 8: Çalışmaya katılan olguların doğum sayılarına göre dağılımı	27
Tablo 9: Çalışmaya katılan olgularda HPV DNA sıklığı	27
Tablo 10: Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları-yaş ilişkisi	28
Tablo 11: Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları-gebelik sayıları ilişkisi	28
Tablo 12: Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları-doğum sayıları ilişkisi	28
Tablo 13: Aynı anda birden fazla HPV taşıyan olguların dağılımı	30
Tablo 14: Çalışmaya katılan olgularda HPV tiplendirmesi ve en sık tipler	31

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No:</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: HPV parçacıkların elektron mikroskop görüntüsü	2
Şekil 2: HPV kapsidinin kristalografik yapısı ve bilgisayar tarafından oluşturulan bir modelin görünümü	2
Şekil 3: HPV genomu; erken ve geç genlerin fonksiyonları	4
Şekil 4: HPV'nin filogenetik ağacı	5
Şekil 5: Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları-doğum şekilleri ilişkisi	29
Şekil 6: Çalışmaya katılan hastaların HPV tiplendirmesi	29

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

HPV onkojenik bir virüs olup cinsel yolla bulaşan hastalıklar içerisinde yer almaktadır ve cinsel aktif popülasyonun %70'i bu enfeksiyona maruz kalmaktadır. Diğer bir yandan bir perinatal enfeksiyon ajanı olan bu virüs larengeal papillomatozisin etyolojik ajanıdır.

Fetüs, normal doğum sırasında, serviks ve vaginadan geçerken aralarında HPV'nin de olduğu birçok mikroorganizma ile karşılaşır. Doğum sırasında, enfekte doğum kanalından fetusa vertikal HPV geçişi olur. Yapılan çalışmalarda doğum sırasında fetüse HPV geçişi %55-73 gibi yüksek değerleri göstermektedir. Halbuki doğum şekli ve HPV geçiş oranı arasındaki ilişkiyi tam olarak gösterebilmiş yeterli çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda herpes simpleks, hepatit B, HIV, enterovirüs ve genital siğille birliktelik gösteren HPV enfeksiyonlarında, perinatal geçişin sezaryen ile doğum sonrası daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ancak sadece HPV pozitifliği sözkonusu olduğunda, sezaryen ile doğumun perinatal geçişi azalttığını gösteren yeterli kanıt yoktur.

Ülkemizde HPV prevalansı açısından yapılan çalışmalarda sıklık %2.2-26 arasında değişmektedir. Sadece üç çalışmada, gebe kadınlar normal popülasyon ile karşılaştırılmış ve gebe kadınlarda HPV sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmalar az sayıda olguda gerçekleştirilmiştir. Bizim çalışmamız 448 olgu ile bu konuda ülkemizde yapılan en geniş sayılı tek çalışmadır.

Çalışmamızın esas amacı, gebelerde HPV sıklığını saptamaktır. Böylelikle hem HPV pozitif olguların sıklığı belirlenebilecek hem de bu sonuçların anne ve yenidoğanların uzun dönemli takiplerinin değerlendirilmesinde birer parametre olarak kullanılması sağlanmış olacaktır.

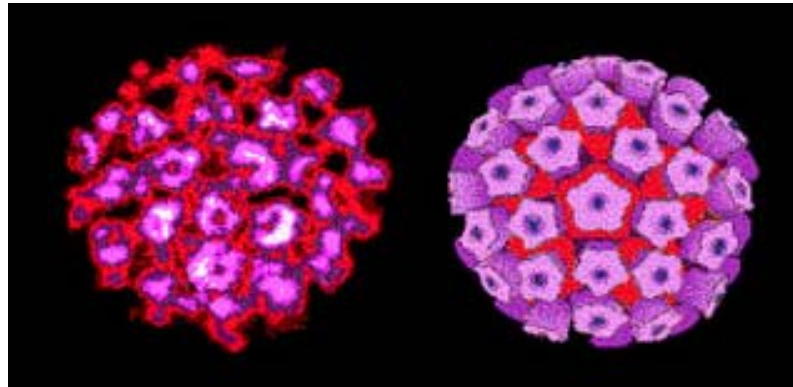
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HPV

HPV enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar içinde ciddi komplikasyonlara yol açması nedeniyle önem arz etmektedir. HPV enfeksiyonları akut dönemde başlıca kondilom (siğil) adı verilen proliferatif lezyonlara yol açabilir ve uzun dönemli etki olarak serviks kanseri patogeneğinde yer alır.



Şekil 1: HPV parçacıklarının elektron mikroskop görüntüsü (1)



Şekil 2: HPV kapsidinin kristalografik yapısı (sol) ve bilgisayar tarafından oluşturulan bir modelin görünümü (sağ) (1)

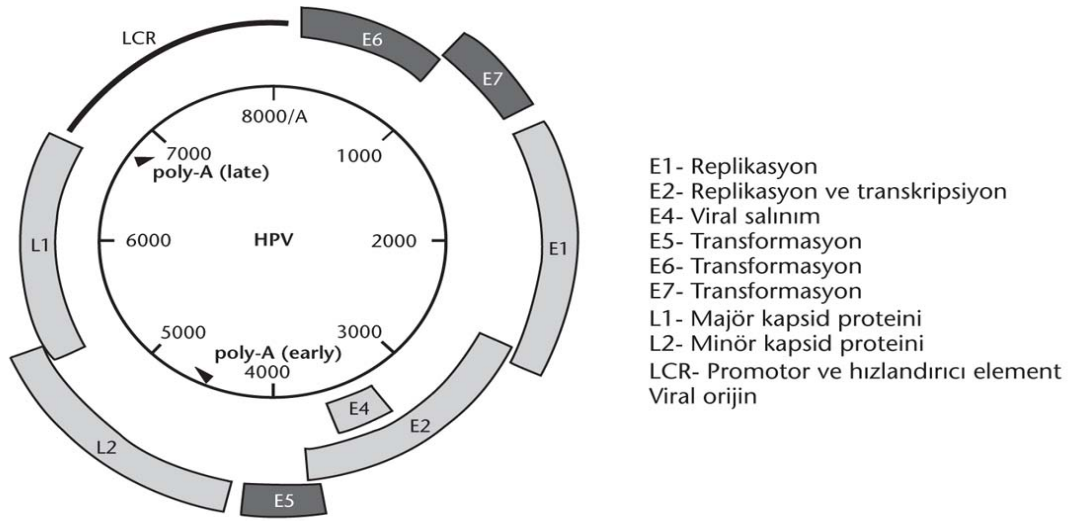
### 2.1.1. Tarihçe

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 papillomavirüs 1933'te Shope ve Hurst tarafından tavşanlarda izole edilmiştir (2). HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişki ise ilk kez 1977 yılında zur Hausen tarafından bildirilmiş ve bu çalışmasıyla 2008 yılı Nobel Tıp Ödülü'nü paylaşan üçbilimadamından biri olmuştur (3). 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 (4, 5).

### 2.1.2. Sınıflandırma

Papillomavirüsler *Papovaviridae* ailesindedir (6). Human papillomavirüsleri ikozahedral, zarfsız, çift sarmal, sirküler 7.9 kb'lık DNA molekülü içeren virüslerdir. Viral genom sekiz tane açık zincir (open reading frame, ORF), kodlanmayan transkripsiyon regülatör sekansları ve replikasyon başlangıcını (origin of replication) içeren uzun kontrol bölümünden (long control region, LCR) oluşur (Şekil 1) (7). Altı adet erken açık zincir bölgesi (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve hücrel transformasyonu regüle eder. Viral kapsid proteinleri (major kapsid proteini L1 ve minor kapsid proteini L2) geç açık zincir bölgesinde kodlanır ve 72 kapsomerden oluşan ikozahedral kapsidi oluşturur (4, 8, 9, 10, 11). Erken ve geç genlerinin işlevleri Tablo 1'de topluca gösterilmiştir.



**Şekil 3: HPV genomu; erken ve geç genlerin fonksiyonları (7)**

**Tablo 1: HPV genomunda bulunan genlerin işlevleri**

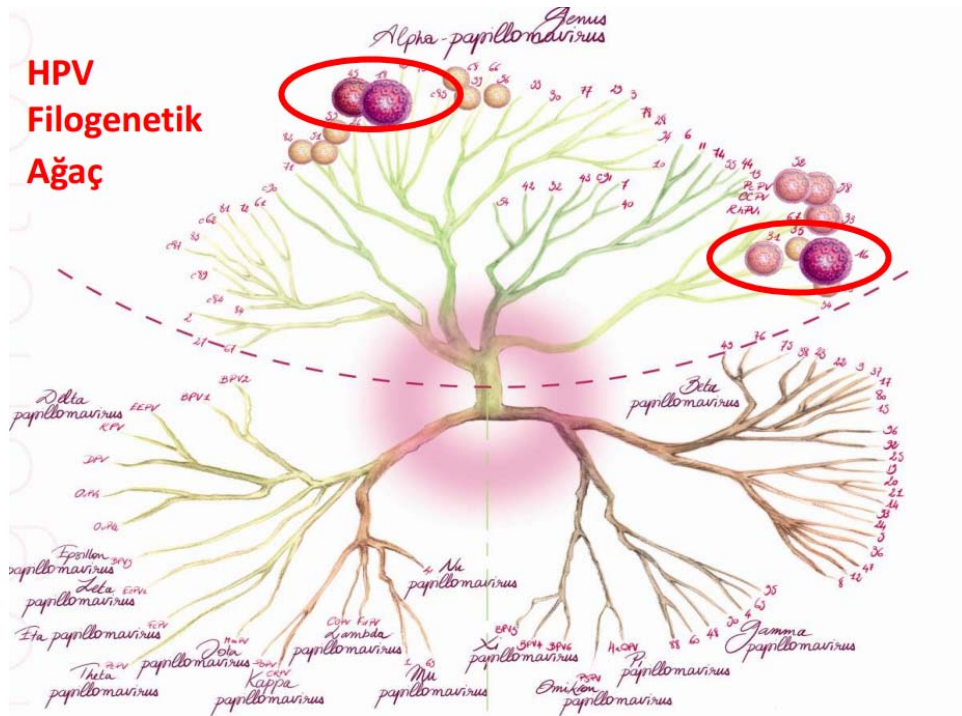
Gen	Fonksiyonu
E1	Helikaz enzimi
E2	Transkripsiyon faktörü
E4	Sitoskeletal protein ile etkileşir
E5	Büyüme faktörü reseptör sayılarının up-regülasyonunu sağlar
E6	E7 ile birlikte keratinositlerin olumsuzluğuna neden olur, p53' ebağlanır
E7	E6 ile birlikte keratinositlerin olumsuzluğuna neden olur, Retinoblastoma (Rb) genine bağlanır
L1	Major kapsid proteini
L2	Minor kapsid proteini

Günümüzde DNA sekanslamasıyla tarif edilmiş 100'ü aşkın HPV tipi belirlenmiştir. Bunların ancak 40'ı kadınlarda anogenital mukozayı tutmaktadır (8). HPV tipleri klinik olarak kanser riskini artırmaları açısından yüksek riskli veya düşük riskli olarak sınıflandırılır. HPV 16 ve 18 servikal kanser olgularının

%70.7'sinden sorumludurlar. Düşük riskli HPV tiplerinin ise kansere nadiren yol açtığı gözlenmiştir (Tablo 2). HPV 6 ve 11 kondiloma akuminata veya genital siğillerin %90'dan fazlasının sebebidir (2, 12).

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

<b>Düşük onkojenik riskli tipler</b>	Tip 6, 11, 40, 42, 43, 44 54, 57, 61, 72, 81, 84
<b>Yüksek onkojenik riskli tipler</b>	Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 70, 73, 82



**Şekil 4: HPV'nin filogenetik ağacı (13)**



Human papilloma virüsleri benzer biyolojik özelliklere sahiptir. HPV 16 serviksi en yaygın enfekte eden virüstür, invaziv kanser ve intraepitelyal neoplaziler ile ilişkisi oldukça güçlüdür. HPV 16 ile yakın ilişkili tipler; 31, 33, 35, 52, 58 ve 67'dir. HPV 18'in non-skuamöz servikal kanserler ile ilişkisi daha güçlü olsa da, skuamöz lezyonlarda da yaygın olarak bulunmaktadır. HPV 18 ile ilişkili tipler; 39, 68, 45, 59, 70 ve 85'tir. Son epidemiyolojik çalışmalar, daha önce düşük riskli olarak kabul edilen tipler 26, 53 ve 66'nın aslında yüksek riskli olabileceği tartışmalarını başlatmıştır (12).

Benzer mukozal virüslerin çoğu farklı mukozal bölgelerde morfolojik olarak benzer lezyonlara sebep olurlar. Nitekim, biyolojik ve patolojik olarak kondilomaya benzeyen larengeal 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 (2).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

HPV enfeksiyonları cinsel aktif erişkinlerde görülen en yaygın cinsel yol ile bulaşan hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı verilerine göre dünya genelinde kadınlar arasında HPV prevalansı %11.4 olarak bildirilmekle birlikte bu oran gelişmekte olan ülkelerde %14'e kadar çıkmaktadır (14).

Ülkemizde HPV prevalansını ortaya koyan geniş kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. Türkiye'de eski yöntemlerle yapılmış ve olgu sayısı az olan çalışmalar %2-6 oranında bir HPV prevalansını göstermektedir. Ancak teknolojinin ilerlemesi ile daha duyarlı HPV DNA testlerinin ortaya çıkması ve kadınlarımızın daha bilinçlenmesi ile beraber sağlık kuruluşlarına başvurular artmış ve HPV prevalansı daha yüksek olarak bildirilmeye başlanmıştır. Sitolojik anormalliklere ya da serviks kanseri vakalarına eşlik eden HPV pozitiflikleri de bazı merkezlerin çalışma sonuçlarında rapor edilmiştir. Beklenildiği gibi bu çalışmalarda, HPV pozitifliği belirgin olarak daha yüksektir (15). Tablo 3 de ülkemizde PCR ile yapılmış HPV çalışmaları ve sonuçları verilmiştir (15).

**Tablo 3: Ülkemizde PCR ile yapılmış HPV çalışmaları (15)**

Çalışma (Araştırmacı, yıl)	Örneklem grubu (olgu sayısı)	Total HPV (%)	Tip16 (%)	Tip 18 (%)
Tuncer, 1996	Serviks kanseri (18 olgu) Kontrol (24 olgu)		85.5 12.5	27
Polat, 1996	Serviks kanseri (22 olgu) Kontrol (74 olgu)	54 21.6	18 17.6	
Karaoğlu, 1996	Serviks kanseri (33 olgu) Kontrol (33 olgu)		54.5 5.5	45.4
Seçkin, 1996	Aseptomatik (134 olgu)	2.2		
Güney, 1997	Displazi (20 olgu) Kontrol (21 olgu, gebe)	45 9.5		
Safi, 2003	Aseptomatik (60 olgu)	3.3		
Sapmaz, 2003	Displazi (40 olgu) Kontrol (40 olgu)		33 5	5 2.5
Rota, 2004	Gebe (92 olgu) Kontrol (104 olgu, gebe olmayan)		3 1	
Tunç, 2009	Aseptomatik (673 olgu)	13.5	29.6	9.9
Onan, 2010	Aseptomatik (892 olgu)	15.02	4.7	
Aydın, 2010	Gebe (164 olgu) Kontrol (153 olgu, gebe olmayan)	29.2 19.6	14.6 9.6	
Dinç, 2010	Kolposkopi (+) (50 olgu) Kolposkopi (-) (50 olgu)	30 9.5	18 3.8	
Demir, 2012	Aseptomatik (50 olgu)	17.9	3.6	0.4

#### 2.1.4. Patogenez ve İmmunite

HPV'nin doku üzerindeki etkileri başlıca üç değişik enfeksiyon biçimi olarak görülmektedir. Bunlar; latent enfeksiyon, prodüktif ve nonprodüktif enfeksiyonlardır.

Latent enfeksiyon safhası çok sayıda virüs partikülünün epitelyal çatlaklar yoluyla bazal hücrelere ulaşması ve bu hücreleri enfekte etmesi aşamasını içerir. Bu aşamada virüs genomu, hücre içinde ayrı bir sirküler DNA fragmanı (episom) olarak yer alır. Bu dönemde enfekte hücreler histolojik olarak tespit edilemez. Birkaç hafta ile yıllar arasında değişen bir inkübasyon periyodu sonrasında viral replikasyon başlar. Prodüktif dönemde hücrelerde patognomonik koilositoz lezyonu görülürken, papillomatöz çıkıntılar kondilom adı verilen lezyonları meydana getirir. Bu kondilomlar çıplak gözle görülebilen belirgin lezyonlar olabildiği gibi, sadece kolposkopi ile görülebilen subklinik enfeksiyonlar da olabilir. Kondilom lezyonları vulva, vajina ve serviks yerleşebilir, bazen dev bir boyuta ulaşabilir. Kondilom lezyonlarında daha çok HPV 6 ve 11 tespit edilir. Yüksek onkojenik potansiyelli HPV tipleriyle enfeksiyonda, enfekte hücreler diferansiye olamadığından viral siklusun tamamlanabilmesi mümkün olmaz. Bu safhada yüksek dereceli displazi ve invaziv kansere kadar ilerleyen neoplastik değişimler görülür. Lezyon görülmeden invaziv kansere ilerleyen değişimler nonprodüktif dönemi meydana getirir. HPV ile temas sonrası hangi tür enfeksiyonun gelişeceği birçok kofaktörün etkisine bağlıdır, çünkü tüm HPV enfeksiyonlarının sadece %10 kadarı kondilom olarak klinik belirti verirken, %1'den az bir kısmı ise neoplastik değişikliklere ilerler (8).

HPV'ye karşı immün cevap geç oluşur. HPV latent, non-litik enfeksiyon oluşturduğu ve viremi fazı olmadığından, HPV'ye karşı antikorlar HPV DNA tespitinden 8-18 ay kadar uzun bir süre sonra ve düşük düzeyde gelişir. Üstelik HPV ile enfekte keratinositlerin yüzeylerinde az miktarda HPV antijeni eksprese etmeleride virüsün immün cevaptan kaçmasında rol alır. HPV'nin kapsid proteini L1'e karşı gelişen tip spesifik koruyucu IgG veya IgA antikorları, serum veya servikal sekresyonda tespit edilir. Ancak HPV ile enfekte olan kişilerin hepsinde

tespit edilebilir düzeyde antikor cevabı yoktur. Serviks 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 baskılandığı HIV enfeksiyonu olan veya transplantasyon yapılan kişilerde HPV lezyonları daha yüksek oranlarda görülmektedir (16).

### **2.1.5. Karsinogenez**

HPV'ler temel olarak serviksin epitel hücrelerini enfekte eder (epitelotropizm). HPV siklusunun tamamlanması keratinositin diferansiyasyon 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 (virüs partikülleri), transformasyon zonundaki epitelin bazal tabakasındaki keratinositleri enfekte 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 major antijenik hedefler olup profilaktik aşılar tarafından hedeflenen antijenlerdir (2, 4, 9, 17, 18).

Viral gen ekspresyonu epitelin diferansiyasyon derecelerine göre farklılık gösterir. E1 ve E2 parabazal keratinositlerde bulunur; viral epizomun stabilize edilmesi ve viral replikasyonun başlatılması için gereklidir. E2 geni; 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 geni de bu hücrelerce eksprese edilir. E4 gen proteininin, hazır virionların hücreden salınımında rol aldığı düşünülmektedir (4, 18, 19, 20).

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 11 kondiloma akuminatada tespit edilirken bu HPV tipleri kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre etmezler. DNA'ları ekstrakromozomaldır (4, 16, 18). Buna karşın yüksek riskli olarak tanımlanan HPV 16 ve 18 serviksin 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 olumsuz kılan onkoproteinleri kodlarlar. Bu özellik sadece yüksek risk tiplere ait gibi durmaktadır; çünkü HPV 6 ve 11'e ait E6 ve E7 genleri aynı özelliği göstermemektedir (19, 20).

Yüksek riskli HPV'lerde E6 ve E7 sırasıyla tümör supresör genleri p53 ve Rb'nın ürünlerini inaktive ederek hücre büyüme regülasyonunu engelleyebilir. Dolayısıyla E6 ve E7'ye viral onkogenler denir. E6'nın p53'e bağlanması, p53'ün hücre içinde degradasyonuna neden olur. Sadece yüksek riskli HPV-E6 geni p53'ün yıkımını sağlayabilir (20). Aynı şekilde sadece yüksek riskli HPV-E7'nin Rb'ye bağlanması transkripsiyon regülasyonunda aksamaya ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur (21,22).

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 geni, E6 ve E7'nin transkripsiyonunu regüle ettiği için entegre olan olgularda E2'deki bozulma nedeni ile E6 ve 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 (21, 22, 23). Bu ortam mitotik olayların ve mutasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar da hücreyi onkojenik transformasyona iter. E6, telomerazı aktive ederek hücrenin olumsuzluğunu sağlar.

Servikal kanser gelişimi çok basamaklı bir süreçtir (22, 24). Persistan HPV enfeksiyonu, onkogenlerin destabilize olması ve daha ileri olayların birikimi kanser gelişimine katkıda bulunur.

#### **2.1.6. 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 prodüktif viral enfeksiyon, immünolojik bir test ile saptanabilir. Elektron mikroskopunda virüsün veya enfekte dokuda in situ hibridizasyon (ISH) yöntemiyle viral DNA'nın gösterilmesiyle tanı konabilir. Ancak özgül bir HPV tipinin laboratuvar tanısı, nükleik asit çalışmalarının yapılmasını gerektirir (25).

HPV enfeksiyonunun tespiti için geleneksel yöntem smear veya histolojik materyallerde koilositozun tespitidir. Ancak bu yöntem yeteri kadar hassas olmadığından günümüzde moleküler tespit yöntemlerine başvurulmaktadır (8).

**Tablo 4: HPV enfeksiyonun tanısında kullanılan moleküler tanı testleri**

<b>Test</b>	<b>Çalışma ilkesi</b>
<b>Hibridizasyon testleri</b> In situ hybridization (ISH) Southern blot hybridization (SBH) Dot blot hybridization (DBH) Filter situ hybridization (FISH)	Hücre içi HPV DNA ile hibridizasyonu yapar. Spesifitesi ve sensitivitesi daha düşüktür. Yapılması yorucu ve zaman alıcıdır. Rutin olarak kullanılamaz.
<b>Non-radyoaktif sinyal amplifikasyon testleri</b> Hybrid Capture Tube (HCT) Hybrid Capture II (HCII)	Kolay uygulanır, güvenli ve hızlı sonuç verir. Birçok HPV tipi bir arada çalışılabilir.
<b>Hedef Amplifikasyon Testi</b> Polymerase Chain Reaction (PCR)	Laboratuvarlar arasında standardizasyonu yoktur. Testin spesifitesi ve sensitivitesi; PCR ürünlerinin uzunluğu, reaksiyonda kullanılan DNA polimeraz performansı, kullanılan primer seti ve reaksiyon şartları gibi faktörlere göre değişir.

### **2.1.7. Klinik**

Cinsel HPV enfeksiyonları, tipe göre olası üç sonuca yol açar:

- 1) Hem erkek hem de kadınlarda görülen kondiloma akuminata; 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 neoplaziler; yüksek riskli HPV tipleri ile bağlantılı enfeksiyonlardır. Prospektif çalışmalar HPV DNA pozitif %15-28

kadında iki yıl içinde servikal intraepitelyal neoplazi geliştiğini göstermiştir. Negatif olanlarda ise bu oran %1-3'tür. Özellikle HPV tip 16 ve 18'de progresyon fazladır (24). Jinekolojik HPV enfeksiyonu ile ilişkili lezyonlar Tablo 5'te gösterilmiştir (8).



**Tablo 5: Jinekolojik HPV enfeksiyonu ile ilişkili lezyonlar**

<b>BENİGN LEZYONLAR</b>	<b>KLİNİK ÖZELLİKLERİ</b>
Vulvar kondilom	Sivri kondilom (akuminata) 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.
<b>PREMALİGN LEZYONLAR</b>	<b>KLİNİK ÖZELLİKLERİ</b>
Vulvar intraepitelyal neoplaziler (VIN)	Vulva derisinde pigmentasyonun değiştiği alanlar şeklinde görülebilir. En sık kaşıntı ve yanma semptomlarıyla birlikte görülürler.
Vajinal intraepitelyal neoplaziler (VaIN)	Kolposkopi ile tanısı konulan keskin sınırlı beyaz epitelyum alanları şeklinde görülürler.
Servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN)	Kolposkopi ile tanı konulan düzenli sınırlı epitelyal anomaliler şeklinde görülürler.
Bowenoid papulöz	2-4 mm çaplı, kırmızı-kahverengi, papüller lezyonlardır. Bazen hiçbir semptom vermeden invaziv kansere ilerleyebilirler.
<b>MALİGN LEZYONLAR</b>	<b>KLİNİK ÖZELLİKLERİ</b>
Vulvar ve perianal kanser	Deri yüzeyinden kabarık veya ülser 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.

### 2.1.8. HPV ve Serviks Kanseri

Serviks kanseri, dünya üzerinde her 2 dakikada bir kadının ölümüne neden olan ve değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir (27). Gelişmiş ülkelerde kadın kanserlerinin %3.6'sını, gelişmemiş ülkelerde kadın kanserlerinin %15'ini oluşturur. Ölüm sayılarının, yıllık yeni olgu sayılarının yaklaşık yarısına eşit olduğu kabul edilmektedir (27). Tüm bu veriler serviks kanserinin önemini işaret etmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar, serviks kanseri için majör risk faktörünün HPV enfeksiyonu olduğunu göstermektedir. Serviks kanseri-HPV enfeksiyonu ilişkisi, akciğer kanseri-sigara ilişkisinden daha sıkı bir ilişkidir. Diğer taraftan HPV enfeksiyonu son derece yaygın bir enfeksiyondur. Dünyada cinsel aktif kadın ve erkeklerin yaşam boyu HPV ile enfekte olma olasılığı en az %50 olarak bildirilmiştir ve serviks kanseri olgularının neredeyse tümünde (%99,7) HPV DNA izole edilir (28). Bununla beraber servikste HPV enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir ve saptanan enfeksiyonlarının %90'dan fazlası 2 yıl içerisinde kendiliğinden yok olabilmektedir (29). Dolayısıyla serviks kanseri sıklığında azalma; HPV enfeksiyonlarının tanınması, önlenmesi ve tedavi edilmesi yoluyla mümkün olabilir.

### 2.1.9. HPV Aşıları

HPV aşısı 2006 yılında onaylanmış ve kullanıma sunulmuştur. HPV aşısının lisansı 9-26 yaşlar arasındaki genç kız ve kadınlara yapılmak üzere alınmıştır (30). Günümüzde quadrivalan (Gardasil<sup>®</sup>, Merck & Co., Inc., NJ, USA) ve bivalan (Cervarix<sup>™</sup>, GlaxoSmithKline, London, UK) olmak üzere iki çeşit HPV aşısı mevcuttur. Quadrivalan aşı HPV'nin 6, 11, 16, 18 suşlarına karşı; bivalan aşı ise 16 ve 18 suşlarına karşı yapılmıştır. Her iki aşının da adölesan dönemde uygulanması en yüksek immün yanıtı oluşturmaktadır. Özellikle 15 yaşından

sonra aşıya verilen immün yanıt azalmaktadır. İleri dönemdeki yanıt azaldığından, erken dönemde aşılınmak hayati öneme sahiptir. Ayrıca bivalan aşı, genç kızlara ek olarak erkeklere de uygulanabilmektedir (29). Özellikle quadrivalan HPV aşısının 12-13 yaşlarındaki kız çocuklara yapılması amaçlanmaktadır (31). HPV aşısı üç doz olarak ve ikinci ile üçüncü dozlarının ilk dozdan 2 ve 6 ay sonra yapılması önerilir. 11-12 yaşındaki kızlara rutin yapılması önerilir. Aşı en erken 9 yaşında başlanabilir ve 13-26 yaşında aşılınmamış olanların aşılınması öngörülür (32). Toplumda HPV'nin onkojenik türlerinin yaygınlığına bağlı olarak aşının HPV enfeksiyonlarını %65-76 oranında önlediği kanıtlanmıştır (30). HPV 16 ve 18 suşlarına bağlı oluşan hastalıkları önlemede hem bivalan hem quadrivalan aşının koruyuculuğu %90'ın üzerindedir. Bununla beraber quadrivalan aşının %100 etkin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. 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 enfeksiyona karşı %92, persistan enfeksiyona karşı %100 koruyucu olduğu saptanmıştır. Gardasil®, ile 25.000 kadın aşılansak persistan enfeksiyondan %100 korunabildiği gösterilmiştir (32).

Amerikan İlaç Gıda Dairesi ve Avrupa Komisyonu, yüksek dereceli servikal displazinin, prekanseröz servikal lezyonun, prekanseröz vulvar displastik lezyonların ve yaygın genital siğillerin önlenmesi için quadrivalan ve bivalan aşıları onaylamıştır. Bu aşılar ilk uygulamada 11-12 yaşlarında 3 doz olarak yapılmaktadır. Profilaktik HPV aşılarının rutin servikal tarama ile birlikte, HPV ilişkili morbidite ve mortalite üzerinde çarpıcı etkileri olacağı öngörülmektedir (32).

Bu virüsün her kadında enfeksiyon ve buna sekonder kansere yol açabilmesinden dolayı 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 aşılansadır. Öte yandan HPV enfeksiyonu erkeklerde de görüldüğünden, aşının yalnızca kız çocuklara yapılmasının yeterli

olup olmayacağı, aynı yaş grubundaki erkeklerin de aşılmasının gerekliliği tartışma konusudur (30).

## **2.2. GEBELİK ve KANSER**

Gebelikte kanser tanısı konulması gebenin ve fetüsün yaşamını doğrudan ilgilendirir, diğer aile bireylerinin yaşamını etkiler ve hekim açısından da yönetimi daha kaygılı bir süreci başlatır. Bu kaygıyı oluşturan temel gerekçe tanı ve tedavi yöntemlerinin fetüse olası zararı ile eksik ya da ertelenmiş tedavinin anne sağkalımına olumsuz etkisidir. Bu durumda uygulanacak genel kabul görmüş tedavi protokolleri henüz yoktur. Bilgiler, olgu sunumları ya da küçük olgu serilerinden elde edilmiş olup, hekim ve hastanın bir görüş oluşturması için yetersiz kalır. Tedavinin planlanmasında moral, ahlaki değerler ve dini inançların yanı sıra yasal unsurların da dikkate alınması gerekir ve bu özel durumdaki deneyim, onkolojinin belki de diğer hiçbir alanında olmadığı kadar önemlidir (33).

### **2.2.1. Gebelik ve Kanser Epidemiyolojisi**

Gebelikte kanser epidemiyolojisi hakkında yeterli veri olmamakla beraber nadir bir durum olarak tanımlanır. Sıklığı 1:1000-1:5000 gebelik ve 1:1000-1:1500 canlı doğum arasında değişir (34). Kanser üreme çağındaki kadınların ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır (35). Gelişmemiş ülkelerde doğumlar daha erken yaşlarda olduğundan, gebelikte kanser sıklığı daha azdır. Bir çok kanser ilerleyen yaşla birlikte daha sık görüldüğü için, maternal yaşın artmasına bağlı olarak kanserle komplike olan gebeliklerin gelişmiş ülkelerde daha artacağı da öngörülmektedir (36).

Gebeliğin herhangi bir kanseri başlattığı ya da gelişimini hızlandırdığına dair kesin bilgi yoktur. Gebeliğin sonlandırılması maternal prognozu iyileştirmez. Evrelere göre prognoz, gebe olmayan kadınlarla benzer olduğuna inanılmaktadır. Bildirilen kötü prognozlar yetersiz tanı ve tedaviye bağlı olabilir. Yapılan çalışmaların sonuçları, tüm prognostik faktörleri içermedikleri dikkate alınarak yorumlanmalıdır (37).

Gebelikte en sık meme kanseri, serviks kanseri ve malign melanom görülür. Preinvaziv lezyonlar dahil edildiğinde, serviks kanseri öne geçmektedir. Diğer yandan malign melanomun en sık olduğunu belirten yayınlar da vardır. Lenfoma dördüncü sıklıkta izlenir (33).

## **2.2.2. Gebelikte Sık Görülen Kanserler**

### **2.2.2.a. Jinekolojik Kanserler**

#### **I. Serviks Kanserleri**

Servikal kanserlerin yaklaşık %1'i gebe kadınlarda teşhis edilir. İnsidansı 1.2-10.6/10.000 gebeliktir. Gebelikte erken evre invaziv serviks kanseri saptanma sıklığı gebe olmayanlardan 3 kat fazladır. Histopatolojik olarak %90 kadarı skuamöz hücreli kanserdir. Gebeliğin devamı istendiğinde konizasyon, geniş konizasyon (servikal amputasyon) ve radikal trakelektomi yapılabilir. İlk trimesterde saptanan kanserde konservatif yaklaşımla ikinci trimestere dek beklenir. Hastalık üçüncü trimesterde saptandıysa, fetal matürite sağlandıktan sonra sezaryen doğumu takiben standart tedavi uygulanır. İkinci trimesterdeki hastalıkta ise evreye göre yönetim yapılır. Evre IAI'de konizasyon yapılır. Konizasyon sonrası doku sınırı pozitif olgularda ikinci konizasyon uygulanabilir. Bunlarda servikal serklaj ve profilaktik tokolizin etkin olduğu bildirilmektedir.

Gebelikte lenfadenektomi yapılması mümkündür. Desidual değişiklikler maligniteyi taklit edebileceğinden dolayı patoloğ, gebelik açısından uyarılmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi uygulanacaksa, toksisitesi daha az olan paklitaksel-karboplatin rejimi seçilmelidir. Kemoterapi siklus sayısı fetal maturasyona göre belirlenir. Doğum şeklinin sağkalıma olumsuz etkisi yoktur. Servikte tümör olmayan durumlarda vajinal doğum yapılabilir ancak epizyotomi hattında rekürrensler bildirildiği için sezaryenle doğum önerilir. Büyük tümörü olan olgularda sezaryen sonrası karın duvarında da nüksler bildirildiğinden, klasik uterus insizyonu yapılması ve yara koruyucu sistemlerin uygulanması yararlı olabilir (33).

## **II. Diğer Jinekolojik Kanserler**

Gebeliklerin % 1-2'sinde adneksiyal kitle tespit edilir ve bunların % 2-6'sı maligndir. Gebelikte tanı konan over kanseri insidansı 4-8/100.000 gebeliktir. Kliniği çoğunlukla sessizdir, tanı rutin antenatal muayenede tesadüfen konulur. Genç kadınlarda germ hücreli kanserler sık görülürken, yaş ilerledikçe epitelyal kanserler, özellikle borderline tümörler sık izlenir. Gebelikte en sık izlenen germ hücreli tümör olan disgerminomlar gebelikteki over malignitelerinin %30'unu meydana getirirler. Germ hücreli ve borderline kanserler çoğunlukla erken evrede saptanırlar. Epitelyal kanserler de sıklıkla pelvise sınırlıdır. Tedavide yaklaşım gebe olmayanlar gibidir. Germ hücreli ve seks kord stromal tümörlerde orta hat insizyonla yapılan laparotomide unilateral salpingo-ooferektomi, omentektomi, peritoneal sitoloji ve randomize biyopsiler yapılır (33).

Gebelikte endometrium kanseri çok nadirdir. Olgular çoğunlukla fokal, iyi diferansiyedir ve minimal invazyon gösterirler. Çoğu grade 1 endometrioid olup, tanı abortus veya D/C materyalinde konulur.

Vulva kanserlerinin %19'u, VIN'lerin % 26'sı 40 yaşından gençlerde görülür. 50 yaş altı vulva kanserleri sıklıkla multifokaldır ve HPV enfeksiyonu eşlik eder. VIN gebeliğin her döneminde lazer ve cerrahi ile tedavi edilebilir. Lenf nodu negatif invaziv kanserlerde, hemitotal/total vulvektomi, unilateral/bilateral inguinofemoral lenfadenektomi veya sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılır. Pozitif inguinal lenf nodu varlığında prognoz kötü olduğundan tedavi geciktirilmemelidir. Bu durumda ilk ve ikinci trimesterde gebelik sonlandırılmalı, son trimesterde ise doğumu takiben standart tedavi yapılmalıdır. Oluşan skar dokusu ve epizyotomi hatında nüks ihtimali nedeniyle doğum şekli sezaryen olmalıdır. Vulva melanomu gebe olmayanlar gibi tedavi edilir. Melanomun yüksek fetal ve plasental metastaz riski akılda tutulmalıdır. Plasental tutulumda %22 fetal metastaz görülmektedir (33).

### **2.3. PERİNATAL ENFEKSİYONLAR**

Gebelik sırasında ya da doğumdan sonraki erken dönemde ortaya çıkan, hem anneyi hem de bebeği morbidite ve mortalite yönünden etkileyen enfeksiyonlara perinatal enfeksiyonlar denir.

Gebeliğin hazırlık döneminden plasental ve fetal gelişime ve doğuma kadar giden süreçte gebeliği sağlıklı sürdürmek ve sonlandırmak üzere maternal immün sistem önemli değişimler gösterir. Fetusu rejeksiyondan koruyan bu değişimler konağa da zarar vermeden düzenlenir. Bu ilişki fetus ile konak arasında ve muhtemelen lokal olarak düzenlenir ve bu değişime iki tarafta katılır. Gebelikte artan progesteron bir taraftan tümör nekroz faktörü- $\alpha$  ve nitrik oksit üretimini baskılar ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivitesini durdururken diğer taraftan T helper 2 (Th2)'lerin proliferasyonunu uyarır. Fetal ve plasental hücre ve dokuların sekrete ettiği sitokinler olan İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-5 ve İnterlökin-1, intrauterin immün yapının düzenlenmesine yardım eder. Desidual lökositler ve preimplant embriyonun salgıladığı İnterlökin-10, T helper 1 (Th1) lenfositlerin proliferasyonunu durdurur. Sitotrofoblastların ürettiği IL-4,

Th0'ların Th2'ye dönüşümünü tetikler ve gebelikteki immüntenin karakteristiği olan dolaşımdaki Th2 sayısında artış Th1 sayısında azalma gerçekleşir. Gebe, intrasellüler protozoon ve virüs enfeksiyonlarına karşı duyarlı hale gelir. Özellikle gebeliğin 30-32. haftalarında CD4 sayısında azalma ve CD8 sayısındaki artışla birlikte nötrofil, monosit, makrofajların ve polimorfo nüveli lökositlerin fagositik aktiviteleri ve kemotaksis özelliklerinin durması ile mikroorganizmaların enfeksiyon yeteneği artar. Gebedeki enfeksiyonlar, kişisel immün yapıya bağlı değişmekle beraber çoğu asemptomatik olmak üzere farklı derecelerde klinik tablolar oluşturabilir. Ancak prenatal dönemde plasental yolla fetusa, perinatal ve postnatal dönemde maternal kanal veya emzirme ile yenidoğana geçen enfeksiyonlar, ajanın organ tropizmine ve gebelikteki enfeksiyon yaşına göre değişmek üzere embriyosidal veya teratojenik komplikasyonlar yaratırlar. Yani gebedeki ani hormonal değişimler sonucu görülen immünolojik stress, fetus açısından daha ciddi enfeksiyon ve komplikasyon riski taşır.

Gebelerin çoğunda, enfeksiyonların asemptomatik oluşu ve yeterli laboratuvar yöntemlerin olmayışı, maternal ve prenatal tanıyı zorlaştırır ve tedaviyi geciktirir (38).

Gebelerde görülen enfeksiyonları, bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonlar olarak sınıflandırmak mümkündür.



**Tablo 6: Perinatal Enfeksiyonlar**

<b>Etken tipi</b>	<b>Hastalıklar</b>
Bakteri	Grup B-streptokokal enfeksiyonlar İdrar yolu enfeksiyonları Gonore enfeksiyonu Sifiliz
Virüs	HPV enfeksiyonu Eritema infeksiyozum-Parvovirus Kızamık Rubella Sitomegalovirus enfeksiyonu Herpes virus enfeksiyonu Varisella Hepatitler İnfluenza virüs enfeksiyonu İnsan immün yetmezlik virusu İnfeksiyöz mononükleoz-Ebstein-barr virusu
Parazit	Toxoplazmozis Klamidya enfeksiyonu

### **2.3.1. Perinatal Enfeksiyon Ajanı olarak HPV**

HPV adölesan ve yetişkinlerde cinsel yolla bulaşabilen bir virüs olması dışında, vertikal geçiş ile fetüsü enfekte edip, juvenil papillomatozise neden olması nedeniyle perinatal enfeksiyonlar içinde önemli bir etkidir (39, 40).

Gebelik süresince kondilomların sıklığı 3. trimestere kadar artış gösterirken, doğumdan sonra önemli ölçüde azalır. Servikal ve vajinal kondilom gibi HPV ile ilişkili lezyonlarda, gebelikteki immün sistem değişiklikleri ve hormonal değişikliklere bağlı olarak damarlanma artışı ve boyutlarında artma olur. Bunu sonucunda oluşan obstrüksiyon doğuma engel olabileceği gibi durdurulamayan kanamalara neden olabilir (41).

### **2.3.1.1. Yenidoğan için HPV bulaşma riski**

HPV DNA'sının vertikal geçişinin, fetüsün enfekte doğum kanalından geçmesi esnasında olduğu düşünölmektedir. Bunun dışında asendan enfeksiyon yoluyla, özellikle amniyotik zarların erken rüptüründen sonra olabilir (42, 43). Çeşitli yazarlar amniyotik sıvıda, fetal membranlarda, sezaryen sonrası nazofaringeal aspiratta, kordon kanında HPV varlığını HPV DNA'sının transplasental yolla kontaminasyonuna bağlamaktadır (42, 43, 44, 45, 46). Hatta gizli HPV taşıyan spermelerin döllenme sırasında bir rahim içi iletim aracı olabileceği de düşünölmüştür (47). Ancak bu gözlemlerden elde edilen veriler yeterince tanımlı değildir. Anne ve bebek arasındaki HPV tipi arasındaki uyumsuzluk, kontamine eşyalar, aile içi temas gibi başka bulaş yolları olabileceğini düşöndürmektedir (44, 45).

### **2.3.1.2. Larengeal papillomatozis**

Larengeal papillomatozis; HPV nin perinatal geçişine sekonder oluşan, HPV6 ve 11'in neden olduğu bir hastalıktır. 1-4/100 000 doğumda bir olduğu bildirilmektedir (48).Yenidoğan asemptomatik olabilir, larengeal papillom 2-5 yaşları içinde gelişebilir ve ses telleri, epiglot hatta tüm trakeobronşial ağaca yayılabilir. Juvenil papillomatozis olarak adlandırılan bu durum, çocuklarda solunum yolu tıkanıklığı ve ses kısıklığının en sık görölen nedenlerinden biridir (49).

### **2.3.1.3. HPV varlığında doğum şekli**

Larengeal papillamatozisin düşük oranda görülmesi, sezaryen ile doğanlarda da rapor edilmesi ve sezaryenin olası riskleri nedeni ile genital siğil varlığında sezaryen doğum kesin çözüm değildir. Ek olarak sezaryenin bu durumu engellediğine dair yeterli kontrollü çalışma yoktur. Siğil büyüklüğü ve pozisyonu, distosiye yol açmadığı sürece, genital siğil bulunan kadınlarda vajinal doğum kontrendike değildir (48).

### **2.3.1.4. Gebelikte HPV ile ilişkili lezyonlarda tedavi**

Trikloroasetik asit, sıvı azot, lazer ya da elektrokoter ile lezyonun tedavisi gebelikte herhangi bir dönemde uygulanabilir. İmikimodun gebelikte güvenilirliği hakkındaki bilgi azdır. Gebelikte podofilin kullanımı ise kontrendikedir (48).

### **2.3.1.5. Gebelikte HPV aşılıarı**

HPV aşısının gebelere uygulanması önerilmemektedir. Gebelerde ve intrauterin fetüsler üzerinde, aşının yan etkileri üzerine yeterli kanıt ve araştırmalar yoktur. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, gebelerde ve yeni doğan üzerinde istenmeyen etkilerini göstermemiş olmasına rağmen, mevcut çalışmalar kesin kanıt açısından yetersiz kalmaktadır. Güncel uygulamaya göre, gebeliğin sona ermesinden sonra aşılıarın başlamasını veya eksik rapellerin tamamlanması önerilmektedir. Aşının ilk dozu yapıldıktan sonra gebeliğini fark eden gebelerin, diğer aşılıarını gebeliğin sonlanmasından sonra yaptırmaları önerilmektedir (30).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışmada, Haziran 2011 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, ve çalışmayı kabul eden 448 kadın yer aldı. Çalışma Tıbbi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-1). Hastalara yapılacak tüm işlemlerle ilgili olarak, detaylı bilgi verildi, yazılı onayları alındı (Ek-2).

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Gebe polikliniğine rutin takiplerinde başvuran çalışmayı kabul eden kadınlardan servikal sürüntü alındı. Servikal sürüntü örneklerinde HPV DNA varlığı araştırıldı ve HPV tip tayini yapıldı.

#### **3.2. Çalışma Protokolü**

Hastaların obstetrik anamnezleri ve bu gebelikle ilgili hikayeleri kaydedildi. Çalışmaya katılan gruplara herhangi bir yaş sınırlaması getirilmedi. Toplam 448 gebe çalışmaya dahil oldu.

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

#### **3.3. Materyallerin Toplanması ve Değerlendirilmesi**

HPV test Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji bölümü laboratuvarı tarafından çalışıldı. Servikal hücre örnekleri toplanmasını takiben PreservCyt® solusyonuna alındı, 2-8°C'de transportu gerçekleştirildi. Materyaller şartlara uygun olarak (oda sıcaklığında 21 güne

kadar, 2-8°C'de 12 haftaya kadar) saklandı. Kullanmadan önce tüm ayıraçlar oda sıcaklığında (15-30°C) kalibre edildi. Kullanım öncesi servikal hücre örnekleri oda ısısına alındı. Her bir testte HPV negatif ve pozitif olması durumunda kontrol çalışıldı. Servikal sürüntüde HPV test uygulandı. Sonuçlar Linear Array® HPV Genotyping test (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak belirlendi.

### **3.4. İstatistiksel analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 13.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte, kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 448 olgunun yaş dağılımları ve yüzdeleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** Çalışmaya katılan olguların yaş dağılımı

Yaş aralığı	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
17-30 yaş	338	75
31-45 yaş	110	25
<b>Toplam</b>	<b>448</b>	<b>100</b>

Çalışmaya alınan olguların doğum sayılarına göre dağılımları Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Çalışmaya katılan olguların doğum sayılarına göre dağılımı

Parite	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Nullipar	183	40.8
1-2 doğum	240	53.6
3-4 doğum	24	5.3
>4 doğum	1	0.2
<b>Toplam</b>	<b>448</b>	<b>100</b>

Çalışmaya alınan olgularda HPV DNA sıklığı Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** Çalışmaya katılan olgularda HPV DNA sıklığı

HPV DNA	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Pozitif	26	5.8
Negatif	422	94.2
<b>Toplam</b>	<b>448</b>	<b>100</b>

HPV sonuçları olguların yaşı ve gebelik sayısı ile karşılaştırıldı ve HPV sonuçları ile yaş arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.389) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları-yaş ilişkisi

HPV	n= 448 (%100)	Medyan (Min-Max)	P
<b>Pozitif</b>	26 (%5.8)	26.5 (19-36)	0.389
<b>Negatif</b>	422 (%94.2)	27 (17-43)	

Çalışmaya katılan olguların gebelik sayıları ve HPV sonuçları ile karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı fark saptandı (p:0.001) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları-gebelik sayıları ilişkisi

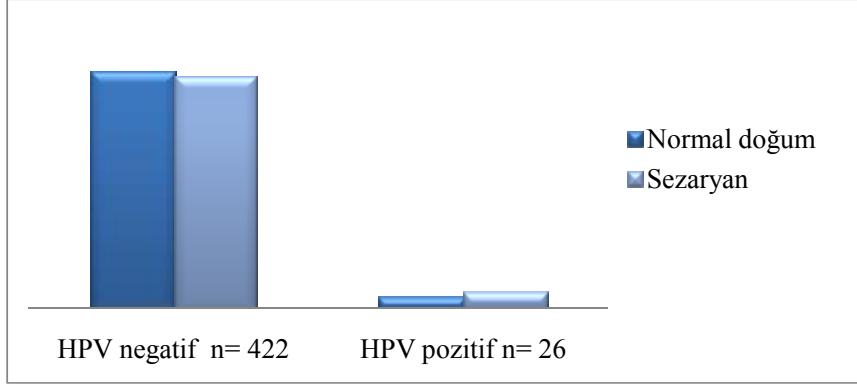
HPV	n= 448 (%100)	Medyan (Min-Max)	P
<b>Pozitif</b>	26 (%5.8)	1 (1-4)	0.001
<b>Negatif</b>	422 (%94.2)	2 (1-7)	

Çalışmaya katılan olguların doğum sayıları ve HPV sonuçları karşılaştırıldı. İki grup arasında anlamlı fark saptandı (p:0.013) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları-doğum sayıları ilişkisi

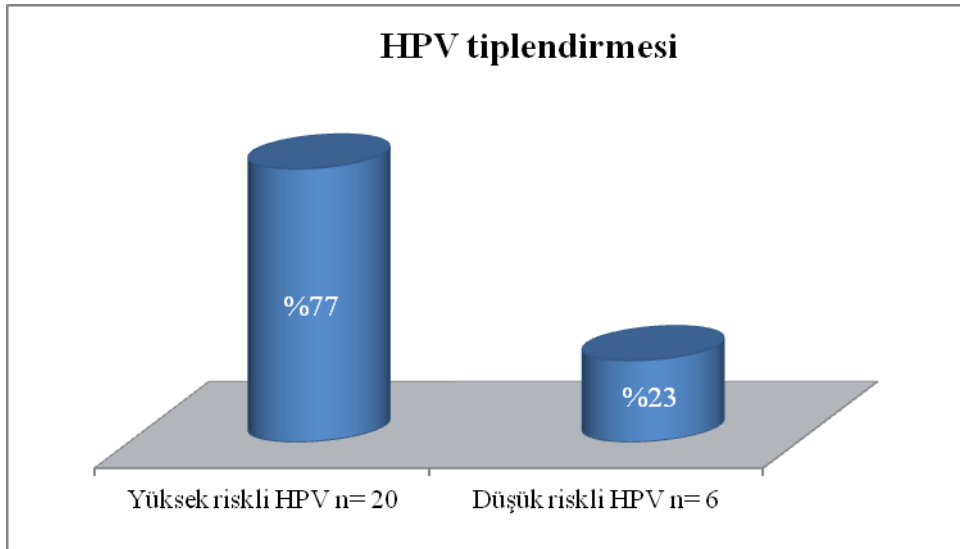
HPV	n= 448 (%100)	Medyan (Min-Max)	P
<b>Pozitif</b>	26 (%5.8)	0 (0-3)	0.013
<b>Negatif</b>	422 (%94.2)	0 (0-3)	

Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları ile doğum şekilleri değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.544). HPV DNA pozitif grupta sezaryen oranının daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 5).



**Şekil 5:** Çalışmaya katılan olguların HPV sonuçları-doğum şekilleri ilişkisi

Çalışmaya alınan olgularda HPV tiplendirmesi yapıldı. HPV pozitif olguların 6 (%23)'sında düşük riskli HPV tipi, 20 (%77)'sinde yüksek riskli HPV tipi saptandı (Şekil 6).



**Şekil 6:** Çalışmaya katılan hastaların HPV tiplendirmesi



Çalışmada HPV pozitif saptanan olguların 12 (%46)'sinde birden fazla HPV tipi saptandı. Görülen HPV tipleri, olgu sayıları ve yüzdeleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13:** Aynı anda birden fazla HPV taşıyan olguların dağılımı

<b>HPV Tipleri</b>	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>53, 62</b>	1	3.8
<b>55, 54</b>	1	3.8
<b>11, 54, 84</b>	1	3.8
<b>39, 45, 53</b>	1	3.8
<b>33, 35, 52,58</b>	2	7.6
<b>33, 35, 52, 53, 58</b>	1	3.8
<b>31, 33, 35, 51, 56, 58, 59, 66, 67, 70</b>	2	7.6
<b>31, 33, 35, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 67, 70</b>	2	7.6
<b>16, 31, 33, 35, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 67, 70</b>	1	3.8

Çalışmaya katılan hastalarda HPV tiplendirmesi yapıldı. En sık rastlanan tipler, tek ve çoklu enfeksiyon sonuçları Tablo 14’de gösterildi. Hastaların 14 (%54)’ünde tek tip HPV, 12 (% 46)’sinde çoklu tip HPV saptandı. Hastalarda en sık HPV 33, 35 ve 58 tiplerine rastlandı.

**Tablo 14:** Çalışmaya katılan olgularda HPV tiplendirmesi ve en sık rastlanan tipler

HPV Genotip	Total Enfeksiyon n(%)	Tek Enfeksiyon n(%)	Çoklu Tip Enfeksiyon n(%)	P
<b>YÜKSEK-RİSK</b>				
HPV-33	8(30.7)	0 (0.0)	8 (66.7)	0.00
HPV-35	8(30.7)	0 (0.0)	8 (66.7)	0.00
HPV-58	8(30.7)	0 (0.0)	8 (66.7)	0.00
HPV-53	6(23.0)	3 (21.5)	3 (25.0)	1.00
HPV-45	6(23.0)	1 (7.1)	5 (41.7)	0.65
HPV-16	6(23.0)	5 (35.71)	1 (8.3)	0.170
HPV-51	5(19.2)	0 (0.0)	5 (41.7)	0.12
HPV-56	5 (19.2)	0 (0.0)	5 (41.7)	0.12
HPV-59	5 (19.2)	0 (0.0)	5 (41.7)	0.12
HPV-66	5 (19.2)	0 (0.0)	5 (41.7)	0.12
HPV-67	5 (19.2)	0 (0.0)	5 (41.7)	0.12
HPV-70	5 (19.2)	0 (0.0)	5 (41.7)	0.12
HPV-31	5 (19.2)	0 (0.0)	5 (41.7)	0.12
HPV-52	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (25.0)	0.085
HPV-39	1 (3.84)	0 (0.0)	1 (8.3)	0.462
HPV62	1 (3.84)	0 (0.0)	1 (8.3)	0.462
HPV-18	1 (3.84)	0 (0.0)	1 (8.3)	1.00
<b>DÜŞÜK-RİSK</b>				
HPV-55	2 (7.6)	1 (7.1)	1 (8.3)	1.00
HPV-54	2 (7.6)	0 (0.0)	2 (16.7)	0.203
HPV-11	2 (7.6)	1 (7.1)	1 (8.3)	1.00
HPV-84	1 (3.84)	0 (0.0)	1 (8.3)	0.462
HPV-42	1 (3.84)	1 (7.1)	0 (0.0)	1.00
HPV-81	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1.00

## 5. TARTIŞMA

HPV cinsel yolla bulaşan hastalıklar içerisinde yaygın olarak görülmektedir. Cinsel aktif popülasyonun %70'i bu enfeksiyona maruz kalmaktadır. HPV sıklığı hamile kadınlar arasında %5.5-65 arasında değişmektedir. Coğrafi farklılıklar, yaşam tarzları, korunma şekilleri, partner sayısı, ilk koit yaşı, sigara kullanımı gibi birçok etken bu farklılığa neden olmaktadır.

Ülkemizde HPV prevalansını ortaya koyan geniş kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. Türkiye'de PCR öncesi eski yöntemlerle (HCT, HCII) yapılmış ve vaka sayısı az olan çalışmalarda kadınlarda %2-6 arasında değişen HPV prevalansı gösterilmiştir (15). Ancak teknolojinin ilerlemesi ile daha duyarlı HPV DNA testleri geliştirilmiş, medyanın da etkisiyle kadınların sağlık kuruluşlarına başvuruları artmış ve sonuçta HPV prevalansı daha yüksek olarak saptanmış olup, son verilerde ülkemizdeki HPV sıklığının %2.2-26 arasında değiştiği belirlenmiştir (15). Çalışmamızda gebe kadınlarda HPV prevalansı %5.8 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, literatürde bildirilmiş son yayınlar dikkate alındığında, PCR yöntemi kullanılarak yapılan, en fazla gebe olgu sayısına sahip olan, halen ülkemize ait tek çalışma olarak görülmektedir.

Ülkeler arasında HPV sıklığının farklılıklar gösterdiği ve gebe kadınlarda, gebe olmayanlara göre HPV enfeksiyonu görülme olasılığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HPV sıklığı gebelerde %29.2 ve gebe olmayan kadınlarda %19.6 olarak belirlenmiş iken (50), İspanyada HPV prevalansı %6.5, Uganda'da %60, Litvanya'da %17.8, Avusturya'da %24.6, Amerika'da %29 ve Polonya'da %26 olarak bulunmuştur (51, 52, 53, 54, 55, 56).

Cinsel aktivitede yaş, önemli bir risk belirleyici faktördür. Çoğu servikal kanser, endoserviksin kolumnar epitel ile ektoserviksin skuamoz epitel arasındaki skuamo-kolumnar bileşkede görülür. Bu bölgede sürekli bir metaplazi süreci vardır. HPV enfeksiyonu için en büyük risk, metaplastik aktivitenin en fazla olduğu zamana rastlar. Bu metaplastik aktivite, en fazla puberte ile ilk gebelik arasındaki dönemde görülür ve menopozdan sonra azalır. HPV

enfeksiyonu ise en çok cinsel aktif genç kadınlarda saptanırken 30 yaştan sonra keskin bir azalma gösterir. Bu arada serviks kanseri sıklığı 35 yaşın üzerinde artmaya başlamakta olup HPV enfeksiyonu daha yavaş bir ilerleme süreci gösterir. Enfeksiyon persistansı sıklıkla yüksek riskli HPV'lerde görülür ve bu, kanser gelişiminde belirleyici bir faktördür (57, 58).

Çalışmamızda gebelerin %75'inin 30 yaş altında olduğu ve HPV DNA pozitifliğinin yaş grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen, HPV DNA pozitif olguların yaş ortalamaları, HPV DNA negatif olgularımıza göre daha düşüktür. Literatürde HPV DNA pozitifliğinin yaşla ters orantılı olduğu, genel HPV prevalansının 25 yaş altında daha yüksek olup yaşla birlikte düştüğü bildirilmektedir (59, 60). Yapılan bir çalışmada HPV DNA pozitiflik oranının 25 yaş altı olgularda %32-64 arasında olmasına karşın, 45 yaş ve üzerinde bu değerlerin %2.8-4 arasında olduğu gösterilmiştir (61). ABD'de yapılan HPV prevalansının yaşlara göre değerlendirildiği bir çalışmada HPV prevalansı en sık 20-24 yaş arası (%44.8) kadınlarda, en az 50-59 yaş arası (%19.6) kadınlarda görülmüştür (62).

Japonya'da gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada HPV prevalansı %12.5 olarak bulunmuş, 25 yaş altı kadınlarda HPV prevalansı %22.6, 25 yaş ve üstü kadınlarda HPV prevalansı %11.3 olarak bildirilmiştir (63). 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 HPV sıklığı belirgin bir şekilde azalmaktadır.

Servikste gelişmekte olan patoloji göz önüne alındığında, hangi HPV tiplerinin gebelikte hakim olduğunu bilmek önemlidir. Gebe kadınların kan östrojen ve progesteron konsantrasyonlarında artışı ve/veya bu hormonların serviks epitelyal hücre reseptörlerindeki artışı erken HPV genlerinin ekspresyonunu dolaylı olarak arttırdığını söyleyen yayınlar mevcuttur (64).

Çalışmamızda gebelerde yüksek riskli HPV tipleri daha yaygın olarak bulunmuştur. HPV pozitif olan hastaların 20 (%77)'sinde yüksek riskli HPV tipi, 6 (%23)'sında düşük riskli HPV tipi saptanmıştır. HPV pozitif olan hastaların 14 (%54)'ünde tek tip HPV bulunurken, 12 (%46)'sinde birden fazla tipin bir arada

olduğu saptanmıştır. Olgularımız içinde en sık görülen HPV tiplerinin 33, 35 ve 58 olduğu görülmektedir. Diğer yandan, 50'li HPV tiplerinin, birden çok tipin bir arada olduğu kombinasyonlarda her durumda var olduğu gözlemlenmiştir.

Farklı yazarların verilerine göre gebelikte görülen HPV tiplerin spektrumunu çok genişdir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada tip 6, 11 %20.7, tip 16, 42 %15.9, tip 18 %11, tip 58 %6.1, tip 31, 35, 52 %3.7'şer olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada yüksek riskli HPV %54.9, olası yüksek riskli HPV %1.2, düşük riskli HPV %40.2 olarak bulunmuştur. Pozitif olguların %38.8'inde tek HPV tipi, %30.6'sında iki HPV tipi, %30.6'sında birden çok HPV tipi saptanmıştır (65).

ABD'de yapılan bir çalışmada, servikal intraepitelyal lezyonu olan gebeler de HPV DNA bakılmış ve %88.6 olguda HPV DNA pozitif bulunmuştur. Bunların %79.6'sında yüksek riskli HPV tipi, %5.4'ünde düşük riskli HPV tipi saptanırken %10.8'inde HPV tipi tanımlanamamıştır. Pozitif olguların %43'ünde birden çok HPV tipi saptanmıştır. En çok tanımlanan tipler sıklık sırasıyla tip 52 (%31.2), 16 (%15.1), 39 (%11.8), 53 (%10.8), 18 (%9.7) ve 58 (%9.7) dir (66).

Meksika'da yapılan bir çalışmada yüksek riskli HPV prevalansı gebelerde %37.2, gebe olmayan kadınlarda %14.2, Litvanya'da ise gebelerde yüksek riskli HPV prevalansı %56.6 olarak bulunmuştur (53, 67).

Bireylerin farklı HPV tipleri ile birlikte enfekte olma olasılığı da yaygın görülmektedir. Bu oran %43-61.2 arasında değişmektedir (51, 66). Birden fazla HPV ile enfeksiyonunun kesin mekanizması bilinmemektedir ancak bir HPV tipinin, diğer HPV tipinin hücre genomuna erişimi kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (68).

Çalışmamızda, parite ile HPV DNA pozitifliği arasındaki ters bir ilişki olduğu (%62'si primipar, %38'i multipar), doğum sayısının arttıkça HPV DNA pozitifliğinin azaldığı ve HPV DNA negatif olan grupta, multipar olgu sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. İspanya'da, Arjantin'de ve ülkemizde yapılan çalışmalarda parite ve HPV pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamışken (69, 70, 71). Brezilya'da yapılan bir çalışmada multiparitenin genç kadınlarda HPV pozitifliği için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (72). Paritenin risk faktörü olarak

lkeler arasında değişiklikler gösteriyor olması, gebeliğe bağlı bireysel farklar yanında etnik-coğrafi farkların da HPV'nin patogenezinde belirleyici unsur olduğunu dşndrmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, gebe kadınlarda HPV DNA sıklığı %5.8 olarak bulunmuştur. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda gebe olmayan kadınlarda HPV sıklığı %2.2-26 arasında değişmektedir.

Onkojenik bir virüs olan HPV; serviks kanserinin etyolojisinde primer etken olmasının yanı sıra, doğum sırasında fetusa geçerek larengeal papillomatozise yol açması nedeniyle antenatal takipte dikkate alınması gereken bir risk faktörüdür.

Batı Karadeniz'in Zonguldak ilinde yüksek oranda saptanan servikal HPV sıklığının ülkemizin diğer bölgelerinde de hangi oranda olduğunun belirlenmesi amacıyla yapılacak çalışmalar sonucunda, toplum sağlığını korumak adına servikal sürüntüde HPV taraması antenatal takip testleri içine alınabilir.

Birçok kadın için yaşamı boyunca belkide ilk kez sağlık kontrolünden geçeceği gebelik döneminde, bizim yapacağımız basit bir muayene ile HPV için erken tanı şansı mümkün olacaktır. Böylelikle hem pozitif olguların sıklığı belirlenebilecek hem de bu sonuçların anne ve yenidoğanların uzun dönemli takiplerinin değerlendirilmesinde birer parametre olarak kullanılması klinik uygulamaya girebilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Human papilloma virus. <http://hpvstudy.bol.ucla.edu/hpvbug.htm> (Erişim Tarihi: 20.01.2014)
2. Stoler M. The Impact of Human Papillomavirus Biology on the Clinical Practise of Cervical Pathology. *Pathology Case Reviews* 2005;10(3):119-127.
3. 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.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, *et al* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12–9
5. 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: 766–69.
6. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:363–80.
7. Howley PM. The molecular biology of papillomavirus transformation. Warner-Lambert Parke-Davis Award Lecture. *Am J Pathol.* 1983 Dec; 113(3):414-21.
8. Tuncer Z.S. Jinekolojik Aıdan Human Papilloma Virüs Enfeksiyonu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38:8-14.
9. Adams M, Borysiewicz L, Fiander F *et al*: Clinical Studies of Human Papilloma Vaccines in Pre-İnvasive and İnvasive Cancer, *Vaccine* 2001; 19(17-19): 2549-56.
10. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90, human papillomaviruses.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2006



11. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of The Worldwide Incidence of 25 Major Cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
13. de Villiers E.M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H.U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses . *Virology* 2004; 324(1), 17-27.
14. WHO/ICO HPV Information Centre. Human papillomavirus and related cancers. Summary report update. November 15, 2010 [cited 2011 July 21].
15. Ayhan A, Dursun P, Gültekin M, Taşkiran Ç; *Jinekolojik Onkoloji*; 2013; Bölüm 28; sf 251
16. Stanley M .Immune responses to human papillomavirus vaccine 2006, 24 Suppl. 1: 16-22.
17. de Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group, *J Virol*1989;63(11):4898-903.
18. 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.
19. 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).
20. Nasiell K, Roger V, Nasiell M: Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up, *Obstet Gynecol* 1986;67(5):665-9.
21. Lowy DR, Howley PM: *Fields virology*, “Knipe DM, Howley PM (eds): *Papillomaviruses*” kitabında s.2231- 64, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).
22. Doorbar J: The papillomavirus life cycle, *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):7-15.

23. 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.
24. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. *Tıbbi Mikrobiyoloji* 9.baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2002.
25. Eileen M. Burd . Human Papillomavirus and Cervical Cancer *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2003; 16(1) p: 1–17.
26. Ceyhan M. İnsan papilloma virusu (HPV) aşısı uygulamasında ülkemizde mevcut problemler. *ANKEM Derg* 2007; 21(Ek 2):102-104.
27. Akhan SE. Ülkemizde servikal kanser epidemiyolojisi ve HPV serotipleri. *ankem derg* 2007; 21(ek 2):96-98.
28. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, Edmunds WJ, Claeys P, Goldenthal KL, Harper DM, Markowitz L. *Human papillomavirus and HPV vaccines: a review*. *Bulletin of the world health organization* 2007; 85:719-726.
29. Bilir N. Serviks kanseri kontrolü çalışmaları ve HPV aşısı. Halk sağlığı uzmanları derneği teknik raporları no: 03 / 2007.
30. Skinner SR, Garland SN, Stanley MA, Pitts M, Quinn MA. Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26 *MJA* 2008; 188 (4):238-242.
31. Salman N. İnsan papilloma virus aşısı. *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):99-101
32. Harma M, Harma M İ. Gebelik ve Kanser. *Jinekolojik Onkoloji*; Güneş Tıp Kitabevi; 2013; Ayhan A, Dursun P, Gültekin M, Taşkiran Ç; Bölüm 67; sf 547-50.
33. Goff BA, Paley PJ, Koh WJ, Petersdof SH, Douglas JG, Greer BE. Cancer in the pregnant patient. in: Hoskins WJ, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lip-pineott Williams and Wilkins, USA; 501-528. 2000.
34. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ. Global

- Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta: American Cancer Society, 2007.
35. Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, Gziri MM, Calsteren KV. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(1):61-79.
  36. Amant F, Van Calsteren K, Vergote I, Ottevanger N. Gynecologic oncology in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67(3):187-95.
  37. Köksal F: Gebelikte İnfeksiyonlar, XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi; KLİMİK 2003
  38. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999, 111:581-587.
  39. Munoz N: Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000, 19:1-5.
  40. Robert VH. Condyloma acuminatum. Available from: <http://emedicine.medscape.com>. [updated in 2009]
  41. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjanen KJ, Syrjanen SM: Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol* 1997,176:1039-1045.
  42. Wang X, Zhu Q, Rao H: Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J (Engl)* 1998, 111:726-727.
  43. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto L, Leao E, Zugaib M: Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol* 1994, 54:152-158.
  44. Favre M, Majewski S, De Jesus N, Malejczyk M, Orth G, Jablonska S: A possible vertical transmission of human papillomavirus genotypes associated with epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 1998, 111:333-33
  45. Tseng CJ, Lin CY, Wang RL, Chen LJ, Chang YL, Hsieh TT, Pao CC: Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166:35-40

46. Lai YM, Yang FP, Pao CC. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid and ribonucleic acid in seminal plasma and sperm cells. *Fertil Steril* 1996;65:1026-30
47. Human papilloma virus. Available from: [http://www.asccp.org/Hpv\\_diagnosing.shtml](http://www.asccp.org/Hpv_diagnosing.shtml). [updated in 2010]
48. John EM. Recurrent respiratory papillomatosis. Available from: <http://www.emedicine.medscape.com>.(updated in 2008)
49. Aydin Y, Atis A, Tutuman T, Goker N (2010) Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. *Eur J Gynaecol Oncol* 31(1):72–74.
50. Castellsague´ X, Drudis T, Can˜adas MP, Gonce´ A, Ros R, Pe´rez JM, Quintana MJ, Mun˜oz J, Albero G, de Sanjose´ S, Bosch FX (2009) Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 9:74–86
51. Banura C, Franceschi S, Doorn L, Arslan A, Kleter B (2008) Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer* 123P:2180–2187
52. Gintautas Domza, Z ivile Gudleviciene, Janina Didziapetriene, Konstantinas Povilas Valuckas Birute Kazbariene • Grazina Drasutiene(2010), *Arch Gynecol Obstet* (2011) 284:1105–1112
53. Eppel W, Worda C, Frigo P, Ulm M (2000) Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol* 96:337–341
54. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J *et al.* HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004; 12:45-56
55. Gajewski M, Wielgos M, Kami ski P *et al.* The occurrence of genital types of Human papillomavirus in normal pregnancy and in pregnant renal transplant recipients. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27:529-34

56. Burk, R. D., P. Kelly, J. Feldman, J. Bromberg, S. H. Vermund, J. A. Deltovitz, and S. H. Landesman. 1996. Declining presence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex. Transm. Dis.* 23:333–341
57. De Villez, R. L., and C. S. Stevens. 1980. Bowenoid papulosis of the genitalia. A case progressing to Bowen's disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 3:149–152
58. 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
59. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al: Efficacy of a bivalent L1 viruslike particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus 68 types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial, *Lancet* 2004; 364(9447):1757-65
60. Guner H, Taskiran C. Serviks kanseri Epidemiyolojisi ve HPV. *Ankem Dergisi* 2007; cilt 4 sayı 1 S:11-19
61. Dunne EF, Unger ER, Stenberg M, McQuillan G et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007 Feb 28; 297(8):813-9
62. Morales-Peza N, Auewarakul P, Juarez V (2002) In vivo tissue specific regulation of the human papilloma virus type 18 early promoter by estrogen, progesterone and their antagonists. *Virology* 294:135–140
63. Takakuwa K, Mitsui T, Iwashita M *et al.* Studies on the prevalence of Human papillomavirus in pregnant women in Japan. *J Perinat Med* 2006; 34:77-9
64. Rombaldi R, Serafini E, Mandelli J, Zimmermann E (2008). Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virol J* 5:105–111
65. Lu DW, Pirog EC, Zhu X, Wang HL (2003) Prevalence and typing of HPV DNA in atypical squamous cells in pregnant women. *Acta Cytol* 47:1008–1016

66. Hernandez-Gyron C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E (2005). High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex TransmDis* 32:613–618
67. Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat MB (2000) Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Infect Dis* 182:1097–1102
68. 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
69. Matos E, Loria D, Amestoy G.M, Herrera L, Prince M.A, Moreno J et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection Among Women in Concordia, Argentina: A Population-Based Study. *Sexually Transmitted Diseases* . 2003 August ; 30(8): 593-599
70. Tuncer ZS, Basaran M, Ustacelebi S, Mocan G. High-risk Human Papilloma Virus (HPV) Infection determined by Hybrid Capture II assay in Turkish university hospital outpatient clinic. *Gynecol Obstet. Reprod Med* 2006;12:129- 134
71. 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*

## 8. EKLER

### Ek.1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ ETİK DEĞERLENDİRME**  
**KOMİSYON BAŞKANLIĞI**



**TOPLANTI TARİHİ** : 01/07/2010  
**TOPLANTI NO** : 2010/05

#### **KARARLAR :**

- 6- Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet İbrahim HARMA'nın sorumluluğunda yapılacak olan "Gebe Kadınlarda HPV Sıklığının Araştırılması" başlıklı çalışması oy birliği ile etik olarak uygun bulunmuştur.

**ASLI GİBİDİR**

**Doç. Dr. Zehra KURÇER**  
**ZKÜ Tıp Fakültesi**  
**Etik Değerlendirme Komisyon Başkanı**

## Ek 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Gebe Kadınlarda Human Papilloma Virüs Sıklığının Araştırılması’dır.

Bu araştırmanın amacı, antenatal takip için gebe polikliniğe başvuran gebelerde HPV sıklığını saptamaktır. Bu çalışmada size jinekolojik muayene yapılarak sizden servikal sürüntü alınacaktır ve bu sürüntüde serviks kanserinin ve larengeal papillomatozisin etkeni olan HPV virüsü araştırılacaktır. Yaşamınız boyunca belki de ilk kez sağlık kontrolünden geçeceğiniz gebelik döneminde, bizim yapacağımız basit bir muayene ile HPV için erken tanı şansı sağlanmış olacaktır. Böylelikle hem pozitif olguların sıklığı belirlenebilecek hem de bu sonuçların sizin ve bebeğinizin uzun dönemli takiplerinin değerlendirmesinde birer parametre olarak kullanılması klinik uygulamaya girebilecektir.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr Serap EGE tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 505 586 27 83 no.lu telefonda Dr. Serap EGE’ye başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.



**Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

**Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: