

# Anormal Servikal Sitolojili Kadınlarda Human Papillomavirüs Genotiplerinin Prevalansı

## The Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Women with Abnormal Cervical Cytology

Serap ÖZEN<sup>1</sup>, Mehmet ÇİMENTEPE<sup>1</sup>, Mehmet Ali VARDAR<sup>2</sup>, Derya GÜMÜRDÜLÜ<sup>3</sup>, Fügen YARKIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>3</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

\* Bu çalışma, 2. Uluslararası Akdeniz Bilim ve Mühendislik Kongresi'nde (2<sup>nd</sup> International Mediterranean Science and Engineering Congress; IMSEC 2017) sözlü sunum olarak bildirilmiştir.

### ÖZET

**Giriş:** Human papillomavirüs (HPV) servikal kanserin majör sebebidir. Servikal kanser kadınlar arasında dünya genelinde ikinci en sık görülen kanser olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde kansere bağlı ölümlerin önemli etkenlerinden biridir. Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni servikal kanser tanımlanmakta ve bunların yarısına yakınının ölümlerine sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Servikal kanser taramasında yüksek riskli HPV DNA testi ve sitolojik tarama testinin birlikte kullanılmasıyla servikal prekanseröz lezyonların erken tanısı ve tedavisi sonucu servikal kanser büyük oranda önenebilir bir hastalıktır. Servikal kansere karşı primer koruma sağlayan profilaktik HPV aşısının 2006 yılından itibaren uygulanmaya başlanmasıyla servikal kanser sıklığı ve mortalitenin azalması amaçlanmıştır. HPV aşısının, yüksek risk (HR) HPV tiplerine karşı immünite gelişmesini sağlayarak prekanseröz lezyonlara karşı korunmada etkin olduğu ispatlanmış ve bu aşı birçok ülkede rutin aşı programına dahil edilmiştir. Bu çalışmada, anormal servikal sitolojili kadınlarda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi kullanılarak HPV prevalansı ve genotiplerinin tespiti amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya, 2015-2017 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran yaşları 30-65 yıl arasında değişen, HPV taraması yapılan, 53'ü anormal servikal sitolojili ve 262'si normal servikal sitolojili toplam 315 kadına ait servikal sürüntü örneği dahil edilmiştir. Servikal sürüntü örneklerden HPV genotipleme HPV Genotipleme Testi Bosphore HPV Genotyping High Risk Kit v1 (Anatolia Geneworks, Turkey) kullanılarak gerçek zamanlı PCR testiyle gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Anormal sitolojili 53 kadında HPV enfeksiyonunun prevalansı %69.8 (n= 37), kontrol grubunda ise %39.7 (n= 104) idi. Anormal sitolojili HPV pozitif 37 kadında en baskın HPV genotipi HPV 16 (%45.9) olup bunu HPV 56 (%18.9), HPV 18 (%16.2), HPV 52 (%13.5), HPV 68 (%13.5), HPV 33 (%10.8), HPV 35 (%10.8), HPV 58 (%10.8), HPV 51 (%8.1), HPV 39 (%5.4), HPV 45 (%5.4) ve HPV 66 (%5.4) izlemiştir. Kontrol grubunda HPV pozitif 104 kadın arasında en yaygın genotiplerin HPV 16 (%52.9), HPV 18 (%27.9), HPV 45 (%13.5), HPV 56 (%13.5), HPV 68 (%12.5) ve HPV 52 (%8.7) olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Servikal prekanseröz lezyonu olan kadınlarda en baskın genotip HPV 16 olup servikal kanser için risk altındaki kadınların tespitinde onkojenik HPV genotiplerinin tanısı gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsan papillomavirüs; Servikal intraepitelial neoplazi; Gerçek zamanlı PCR

## SUMMARY

### The Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Women with Abnormal Cervical Cytology

Serap ÖZEN<sup>1</sup>, Mehmet ÇİMENTEPE<sup>1</sup>, Mehmet Ali VARDAR<sup>2</sup>, Derya GÜMÜRDÜLÜ<sup>3</sup>, Fügen YARKIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

<sup>3</sup> Department of Medical Pathology, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

**Introduction:** Human papillomavirus (HPV) is the major cause of cervical cancer, which is the second most common cancer in the world among women and is one of the major causes of cancer-related deaths in developing countries. Approximately 500.000 new cervical cancers are identified each year in the world, and close to half of them are estimated to have resulted in death. Cervical cancer is largely a preventable disease by early detection and treatment of cervical precancerous lesions with the combined use of high risk (HR) HPV DNA testing and cervical cytology test in cervical cancer screening. Prophylactic human papillomavirus vaccines, which provide primary protection against cervical cancer, have been started to be applied since 2006 with the aim of decreasing the incidence of cervical cancer and mortality. HPV vaccine has been proven to be effective in protecting against precancerous lesions by providing immunity against high risk (HR) HPV types and has been included in the routine vaccination program in many countries. The aim of this study was to investigate the prevalence and genotypes of HPV using real-time PCR test in women with abnormal cervical cytology.

**Materials and Methods:** Between 2015-2017, a total of 315 women aged between 30 and 65 years were screened for HPV in the Clinic of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Cukurova University. Out of the 315 female cervical swabs, a total of 53 had abnormal cervical cytology and 262 had normal cervical cytology. HPV genotyping from cervical swab samples was performed by real-time PCR using Bosphore HPV Genotyping High Risk Kit v1 (Anatolia Geneworks, Turkey).

**Results:** The prevalence of HPV infection in 53 women with abnormal cytology was 69.8% (n= 37) and 39.7% (n= 104) in the control group. The most prevalent HPV genotype among 37 HPV-positive women with abnormal cytology was HPV 16 (45.9%), followed by HPV 56 (18.9%), HPV 18 (16.2%) HPV 52 (13.5%), HPV 68 (13.5%), HPV33 (10.8%), HPV35 (10.8%), HPV 58 (10.8%), HPV 51(8.1%), HPV 39 (5.4%), HPV 45 (5.4%), and HPV 66 (5.4%). Among HPV-positive 104 women as the control group, the most common genotypes were HPV 16 (52.9%), HPV 18 (27.9%), HPV 45 (13.5%), HPV 56 (13.5%), HPV 68 (12.5%) and HPV 52 (8.7%).

**Conclusion:** The most common genotype was HPV 16 in women with cervical precancerous lesions, and the diagnosis of oncogenic HPV genotypes is necessary to identify women at risk for cervical cancer.

**Key Words:** Human papillomavirus; Cervical intraepithelial neoplasia; Real-time PCR

## GİRİŞ

Human papillomavirüs (HPV) bütün dünyada cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur ve çeşitli klinik ve epidemiyolojik çalışmalar HPV'yi servikal kanser etyolojisinde primer etken olarak tanımlamıştır. Servikal kanser gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda görülen ikinci en yaygın kanserdir. Her yıl yaklaşık 500.000'den fazla yeni servikal kanser olgusu tanımlanmakta ve buna bağlı olarak 270.000 ölüm bildirilmektedir. Servikal kanser sıklığı ve mortalite oranları gelişmekte olan ve tarama programlarının yetersiz olduğu

Afrika ve Latin Amerika gibi ülkelerde daha yüksektir ve servikal kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %90'ı bu ülkelerde görülür<sup>[1,2]</sup>.

HPV sadece epitel hücrelerini infekte eder ve HPV genotipleri enfeksiyon yerine göre kütanöz ve mukozal HPV tipleri olmak üzere ikiye ayrılır. Genital yolu infekte eden 40'tan fazla HPV genotipi tanımlanmıştır. Mukozal HPV tipleri servikal kanserle ilişkilerine göre, HPV 6 ve 11, düşük risk HPV tipleri [low risk (LR)] olarak tanımlanırken, daha geniş bir grup (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68)

yüksek risk [high risk (HR)] HPV tipleri olarak tanımlanmıştır. Servikal kanserli kadınlarda HPV prevalansının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. HPV 16 ve HPV 18 tüm invaziv servikal kanser olgularının %70'ine, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (HSIL) %41-67'sine ve düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (LSIL) %16-32'sine neden olur<sup>[3-5]</sup>.

Bu çalışmanın amacı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran, anormal servikal sitolojili kadınlarda HPV prevalansını ve HPV genotiplerinin dağılımını tespit etmektir.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 2015-2017 yılları arasında başvuran, yaşları 30-65 yıl arasında değişen kolposkopik biyopsi sonucunda patoloj tarafından değerlendirilen ve HPV taraması yapılan 53 anormal sitolojili ve 262 normal sitolojili toplam 315 kadından özel fırça ile servikal hücre örneği alınıp fosfat tamponlu tuzlu su [phosphate buffered saline (PBS)] içerisine konuldu. Servikal hücre örnekleri 5000 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüj edildi. Servikal sürüntü örneklerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) (Anatolia Geneworks, Turkey) testi kullanılarak HPV yüksek risk genotipleri araştırıldı.

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından "Etik Kurul Onayı" alındı.

### HPV Viral DNA Ekstraksiyonu

Servikal sürüntü örneklerinden viral DNA ekstraksiyonu Magnesia Viral Nucleic Acid Extraction Kit EP (Anatolia Geneworks, Turkey) ile Magnesia 16 (Anatolia Geneworks, Turkey) otomatize nükleik asit izolasyon cihazında yapıldı. DNA ekstraktları gerçek zamanlı PCR işleminde kullanılmak üzere -20°C'ye kaldırıldı.

### Yüksek Risk HPV Genotipleme Testi

HPV Genotipleme Testi Bosphore HPV Genotyping High Risk Kit v1 (Anatolia Geneworks, Turkey) kullanılarak Montania 4896 gerçek zamanlı PCR cihazında (Anatolia Geneworks, Turkey) yapıldı. HPV gerçek zamanlı PCR test kiti içerisinde PCR Master Mix 1 (HPV 16, 18, 31),

PCR Master Mix 2 (HPV 56, 58, 51), PCR Master Mix 3 (HPV 45, 35, 59), PCR Master Mix 4 (HPV 68, 39, 66) ve PCR Master Mix 5 (HPV 33, 52) olmak üzere beş adet miks bulunmaktadır. Bir hasta örneği için her PCR miksinden 19.8 µL ve 0.2 µL internal kontrol solüsyonundan oluşan 20 µL'lik karışımlar hazırlandı ve tüplere hastalara ait DNA ekstraktından 5 µL eklenerek toplam 25 µL PCR reaksiyon karışımı elde edildi. Ayrıca negatif ve pozitif kontroller de (HPV1, HPV2, HPV3, HPV4 ve HPV5 nolu pozitif kontroller) çalışıldı.

HPV PCR amplifikasyonu ilk denetürasyonda 95°C'de 14:30 dakika ve ardından her siklus 95°C'de 30 saniye, 53°C'de 1:30 dakika ve 72°C'de 20 saniye (floresan veri alınan Fam, Hex, Texas Red ve Cy5 kanalları) olmak üzere 40 siklus ve son olarak 72°C'de 5 dakika inkübasyonda bekletilerek PCR döngüsü tamamlandı.

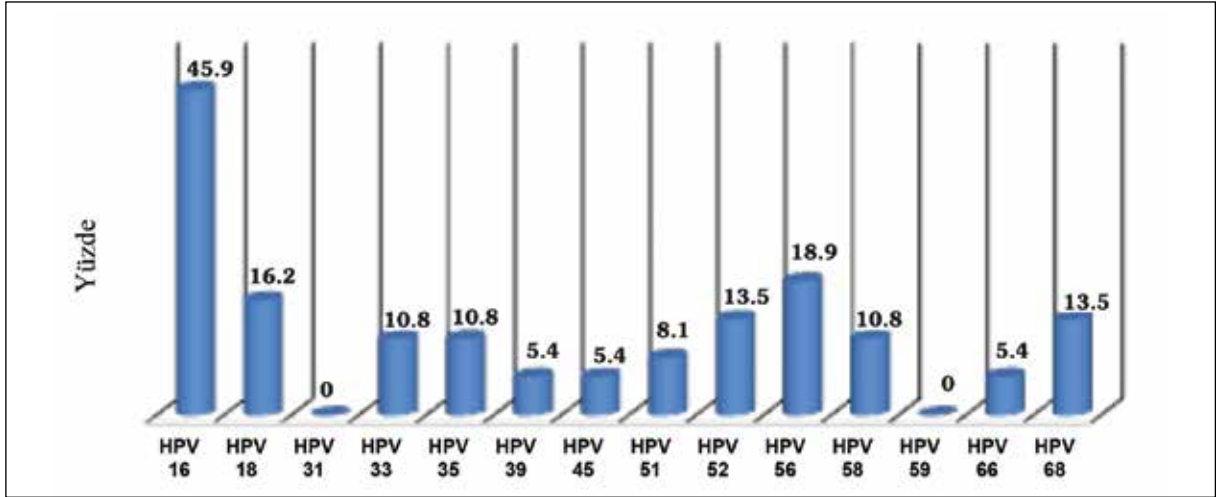
### BULGULAR

Anormal sitolojili kadınlar 30-65 yaş arasında olup 22 (%41.5)'sine LSIL, 21 (%39.7)'ine HSIL ve 10 (%18.8)'una ASC-US tanısı konulmuştur. Anormal sitolojili 53 kadında HR HPV prevalansı %69.8 (37/53) oranında görülmüştür. LSIL sitolojili kadınların %77.2 (17/22)'si, HSIL sitolojili kadınların %66.7 (14/21)'si ve ASC-US sitolojili kadınların %60 (6/10)'ı HPV pozitif olarak tespit edilmiştir. Normal servikal sitolojili 262 kadında ise HR HPV prevalansı %39.7 (104/262) oranında bulunmuştur (Tablo 1).

Anormal sitolojili ve HPV pozitif bulunan 37 kadında tekli veya çoklu infeksiyon şeklinde en sık görülen HPV tipi %45.9 (17/37) oranla HPV

**Tablo 1. Anormal ve normal sitoloji kadınlarda HPV prevalansı**

Çalışma grubu	HPV pozitif
Anormal (n= 53)	%69.8 (n= 37)
LSIL (n= 22)	%77.2 (n= 17)
HSIL (n= 21)	%66.7 (n= 14)
ASC-US (n= 10)	%60 (n= 6)
Normal (n= 262)	%39.7 (n= 104)



Şekil 1. Anormal sitolojili ve HPV pozitif kadınlarda HPV genotiplerinin prevalansı.

16 bulunmuştur. Ayrıca HPV 18 %16.2 (6/37), HPV 33 %10.8 (4/37), HPV 35 %10.8 (4/37), HPV 39 %5.4 (2/37), HPV 45 %5.4 (2/37), HPV 51 %8.1 (3/37), HPV 52 %13.5 (5/37), HPV 56 %18.9 (7/37), HPV 58 %10.8 (4/37), HPV 66 %5.4 (2/37) ve HPV 68 %13.5 (5/37) oranında saptanmıştır. HPV 31 ise hiçbir örnekte tespit edilmemiştir (Şekil 1).

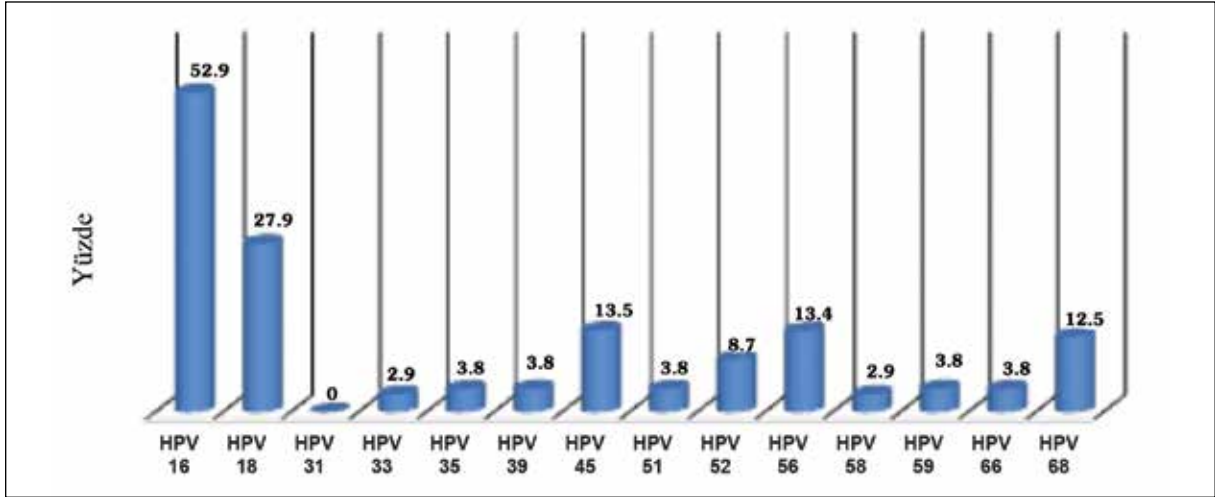
LSIL sitolojili HPV pozitif 17 kadında görülen tekli veya çoklu HPV genotipleri dağılımı; HPV 16 %20 (5/25), HPV 56 %16 (4/25), HPV 18 ve HPV 68 %12 (3/25), HPV 33, HPV 52, HPV 58 ve HPV 66 %8 (2/25), HPV 35 ve HPV 51 %4 (1/25) oranlarla, HSIL sitolojili HPV pozitif tekli veya çoklu HPV genotip görülen 14 kadında HPV 16 %28.5 (8/28) ve HPV 18, HPV 35 ve HPV 45 %10.7 (3/28), HPV 33, HPV 51, HPV 52 ve HPV 68 %7.1 (2/28) ve HPV 39, HPV 56 ve HPV 58 %3.5 (1/28) oranlarla ve ASC-US sitolojili tekli infeksiyon görülen HPV pozitif 6 kadında HPV 16 %66.6 (4/6) oranla HPV 39 %16.7 (1/6) ve HPV 56 %16.7 (1/6) oranlarla izlenmiştir (Tablo 2).

Kontrol grubunda HPV pozitif bulunan 104 kadında tekli veya çoklu infeksiyon şeklinde en sık görülen HPV tipi %52.9 (55/104) oranla HPV 16 olarak saptanmıştır. Ayrıca HPV 18 %27.9 (29/104), HPV 33 %2.9 (3/104), HPV 35 %3.8 (4/104), HPV 39 %3.8 (4/104), HPV 45 %13.5 (14/104), HPV 51 %3.8 (4/104), HPV 52 %8.7

(9/104), HPV 56 %13.4 (14/104), HPV 58 %2.9 (3/104), HPV 59 %3.8 (4/104), HPV 66 %3.8 (4/104) ve HPV 68 %12.5 (14/104) oranlarla tespit edilmiştir. Hastaların 44 (%42.3)'ünde ise çoklu infeksiyon gözlenmiştir (Şekil 2).

Tablo 2. LSIL, HSIL ve ASC-US gruplarında görülen tekli ve çoklu HPV genotipleri

HPV genotip	LSIL, %n (n= 25)	HSIL, %n (n= 28)	ASC-US, %n (n= 6)
HPV 16	5, %20	8, %28.5	4, %66.6
HPV 18	3, %12	3, %10.7	
HPV 31			
HPV 33	2, %8	2, %7.1	
HPV 35	1, %4	3, %10.7	
HPV 39		1, %3.5	1, %16.7
HPV 45		3, %10.7	
HPV 51	1, %4	2, %7.1	
HPV 52	2, %8	2, %7.1	
HPV 56	4, %16	1, %3.5	1, %16.7
HPV 58	2, %8	1, %3.5	
HPV 59			
HPV 66	2, %8		
HPV 68	3, %12	2, %7.1	



Şekil 2. Kontrol grubunda HPV pozitif bulunan kadınlarda HPV genotiplerinin dağılımı.

## TARTIŞMA

Servikal kanser dünya genelinde kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir ve kadınlarda kanserden dördüncü en yaygın ölüm nedenidir. Servikal kanserin Türkiye’de diğer kanserlerle karşılaştırıldığında ciddi bir tehdit oluşturmadığı düşünülse de, 1992 yılından beri Sağlık Bakanlığı kanser bölümü tarafından servikal smear testiyle global bir servikal kanser tarama programı uygulanmaktadır. Küresel bilimsel eğilimlere uygun olarak, servikal kanser için ulusal tarama programı, 20 yıl sonra değiştirilmiştir ve HPV testi, servikal kanser için birincil tarama olarak uygulanmıştır. Yenilenmiş Ulusal Servikal Tarama programına göre, beş yılda bir HPV testi ve HPV pozitif olgularda smear değerlendirmesi 30-65 yaş arasındaki her kadına önerilmektedir<sup>[6,7]</sup>.

Çalışmamızda anormal sitolojili kadınlarda HR HPV prevalansı %69.8 (n= 37) olarak tespit edilmiştir. Honduras’ta Tabore ve arkadaşları %88.2, Hindistan’da Baskaran ve arkadaşları %84.3, Fas’ta Assoumou ve arkadaşları %76.9, Kore’de Kim ve arkadaşları %75, Litvanya’da Simanaviciene ve arkadaşları %67.6, Venezuela’da Corenti ve arkadaşları %62, Romanya’da Corneanu ve arkadaşları %61, Çin’de Jiang ve arkadaşları %39.4 oranında bulmuşlardır. Ülkemizde Ankara’da yapılan çalışmalardan, Ergünay ve arkadaşları %80, Dursun ve arkadaşları %52, Aydoğan ve arkadaşları %50, Mersin’de yapılan çalışmada Tezcan ve arkadaşları %35.4 oranında tespit etmişlerdir<sup>[8-19]</sup>.

HR HPV prevalansı LSIL sitolojili kadınlarda %77.2, HSIL sitolojili kadınlarda %66.7 ve ASC-US sitolojili kadınlarda %60 olarak saptanmıştır. Assoumou ve arkadaşları LSIL sitolojili kadınlarda HR HPV prevalansını %87.5, Tabora ve arkadaşları %81, Corenti ve arkadaşları %68, Simanaviciene ve arkadaşları %55.2, Jiang ve arkadaşları %43.5 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde ise Dursun ve arkadaşları LSIL sitolojili kadınlarda HR HPV prevalansını %27, Abike ve arkadaşları %26, Aydoğan ve arkadaşları %34.5, Tezcan ve arkadaşları %42.9, Beyazıt ve arkadaşları %62, Baskaran ve arkadaşları %65.7, Ergünay ve arkadaşları %100 oranında bulmuşlardır<sup>[8-10,12,13,15,16-21]</sup>. HSIL sitolojili kadınlardaki %66.7’lik HR HPV prevalansı Aydoğan ve arkadaşlarının %7’lik Dursun ve arkadaşlarının %20’lik oranından yüksek, Tezcan ve arkadaşlarının %75’lik oranına yakın, Assoumou ve arkadaşlarının %100, Ergünay ve arkadaşlarının %100, Tabora ve arkadaşlarının %97, Corenti ve arkadaşlarının %95, Kim ve arkadaşlarının %96.7, Abike ve arkadaşlarının %91, Jiang ve arkadaşlarının %90, Baskaran ve arkadaşlarının %84.6, Beyazıt ve arkadaşlarının %83 ve Simaviciene ve arkadaşlarının %80.3 oranlarından düşük tespit edilmiştir<sup>[8-12,14-21]</sup>. Çalışmamızda ASC-US sitolojili kadınlarda HPV prevalansı %60 oranında tespit edilmiştir. Kim ve arkadaşları %84.8, Abike ve arkadaşları %61, Ergünay ve arkadaşları %57.1, Simaviciene ve arkadaşları %50, Assoumou ve arkadaşları %50, Aydoğan ve arkadaşları %48.3, Dursun ve arkadaşları %37,

Beyazıt ve arkadaşları %35.1, Jiang ve arkadaşları %29.8, Tezcan ve arkadaşları %29.7 oranında bulmuşlardır<sup>[10-12,15-21]</sup>.

Anormal sitolojili ve HPV pozitif 37 kadında en sık görülen HPV tipi %45.9 oranla HPV 16 olarak tespit edilmiştir. Bunu %18.9 oranla HPV 56, %16.2 ile HPV 18 ve her biri %13.5 ile HPV 52 ve HPV 68 izlemiştir. Buna karşılık HPV genotiplerinin global dağılımına bakıldığında ilk dört virüs (16, 18, 31 ve 45) arasında olan ve 9 valanlı HPV asısına dahil edilen HPV 31 çalışma grubumuzdaki anormal sitolojili kadınlarda tespit edilmemiştir. Yine HPV 45 ise daha düşük oranda (%5.4) bulunmuştur<sup>[22,23]</sup>. Hastaların %45.9'unda ise çoklu infeksiyon gözlenmiştir. Bulgumuza benzer şekilde Ergünay ve arkadaşları %50, Assoumou ve arkadaşları %59.6, Simaviciene ve arkadaşları %46.8, Aydoğan ve arkadaşları %38, Kim ve arkadaşları %32.1, Dursun ve arkadaşları %32, Tezcan ve arkadaşları %17.6, Beyazıt ve arkadaşları %16.5, Corneanu ve arkadaşları %27.2 oranlarla en baskın HPV tipini HPV tip 16 olarak bildirmişlerdir<sup>[10-12,14,16-19,21]</sup>. Bulgumuzdan farklı olarak Tezcan ve arkadaşları en baskın HPV tipini %23.5 oranla HPV 31, Abike ve arkadaşları %5 oranla HPV 6 olarak tespit etmişlerdir<sup>[19,20]</sup>. Ayrıca, LSIL sitolojili olup HPV pozitif kadınlarda HPV genotipi %20 oranla HPV 16, HSIL sitolojili HPV pozitif kadınlarda %28.5 oranla HPV 16 ve ASC-US tanımlı HPV pozitif kadınlarda %66.6 oranla HPV 16 en sık görülmüştür. Bulgumuza benzer şekilde LSIL ve HSIL grubunda en baskın HPV tipini Aydoğan ve arkadaşları sırasıyla %27.2 ve %100, Dursun ve arkadaşları %41.4 ve %68.1, Baskaran ve arkadaşları sırasıyla %34.3 ve %53.9, Kim ve arkadaşları %16.4 ve %35.9, Corenti ve arkadaşları %20.8 ve %37.4, Assoumou ve arkadaşları %57.1 ve %100, Tabora ve arkadaşları %24 ve %35, Ergünay ve arkadaşları %28.5 ve %60, Jiang ve arkadaşları %43.5 ve %90 oranlarla HPV 16 olarak bulmuşlardır<sup>[8-11,13,15-18]</sup>. Bulgumuzdan farklı olarak Tezcan ve arkadaşları en baskın HPV tipini LSIL grubunda %33.3 oranla HPV 66 ve HSIL grubunda %33.3 oranla HPV 16, Abike ve arkadaşları LSIL grubunda %52 oranla HPV 6 ve HSIL grubunda %58.3 oranla HPV 18 olarak tespit etmişlerdir<sup>[19,20]</sup>. AS-CUS sitoloji grubundaki bulgumuza benzer şekilde Simavici-

ne ve arkadaşları %27.6, Dursun ve arkadaşları %29.8, Aydoğan ve arkadaşları %36.3, Ergünay ve arkadaşları %50, Assoumou ve arkadaşları %100 oranlarla HPV 16'yı en baskın tip olarak bildirmişlerdir<sup>[10,12,16-18]</sup>. Bulgumuzdan farklı olarak Tezcan ve arkadaşları %27.3 ile HPV 31'i baskın tip olarak bulmuşlardır<sup>[19]</sup>.

Çalışmamızda normal sitolojili kadınlarda HR HPV prevalansı %39.6 (n= 104) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda bulunan %39.6'lık HR HPV prevalansı Aydoğan ve arkadaşlarının %28.3, Dursun ve arkadaşlarının %27, Simaviciene ve arkadaşlarının %24.2, Tezcan ve arkadaşlarının %18.9, Baskaran ve arkadaşlarının %10.7, Abike ve arkadaşlarının %8.1'lik oranlarından yüksek iken Beyazıt ve arkadaşlarının %49, Assoumou ve arkadaşlarının %57.5, Kim ve arkadaşlarının %52.5'lik oranlarından düşüktür<sup>[9-12,17-21]</sup>.

Normal sitolojili kadınlarda HPV pozitif bulunan 104 hastada en sık görülen HPV tipi %52.9 oranla HPV 16 olup, bunu %27.9 ile HPV 18, %13.5 ile HPV 45 ve %13.4 ile HPV 56 izlemiştir. Hastaların %42.3'ünde ise çoklu infeksiyon gözlenmiştir. Bulgumuza benzer şekilde Assoumou ve arkadaşları kontrol grubunda en baskın HPV tipini %58.3 oranla HPV 16 olarak bulurken farklı olarak Tezcan ve arkadaşları bu grupta en baskın HPV tipini %27.8 oranla HPV 66 olarak bildirmişlerdir<sup>[10,19]</sup>.

Çalışmamızda oranlar arasında farklılıkların olmasının sebebi, serviks kanseri olan kadınlarda HPV genotip dağılımının, popülasyonlara ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermesinden kaynaklanmaktadır. Bu farklılıklar karmaşık coğrafi varyasyonlar ve biyolojik etkileşimli HPV genotipleri ve konak immünojenik faktörleriyle ilişkili olabilmektedir.

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışma beklenildiği gibi HR HPV prevalansının anormal sitolojili kadınlarda (%69.8) normal sitolojili kadınlara (%39.7) göre daha yüksek oranda bulunduğunu göstermektedir. Anormal sitolojili HPV pozitif kadınlarda en baskın genotip HPV 16 (%45.9) olup, bunu HPV 56 (%18.9), HPV 18 (%16.2) ve diğerleri azalan oranlarla izlemiştir. Normal sitolojili HPV pozitif kadınlarda ise en fazla %52.9 (55/104) oranla HPV 16 saptanmıştır.

Günümüzde HPV'nin etkili tarama programlarının uygulanması ve çok merkezli çalışmalarla HPV tiplerinin ortaya çıkarılması, Türk popülasyonunda HPV genotip prevalansını belirlemede önemlidir. HPV infeksiyon prevalansı ve HPV genotiplerinin dağılımıyla ilgili elde edilen moleküler epidemiyolojik veriler servikal kanser için risk gruplarının tanısına ve takibine, günümüzdeki profilaktik HPV aşısının etkinliğinin izlenmesine katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Araldi RP, Assaf SMR, Carvalho RF, Carvalho MACR, Souza JM, Magnelli RF, et al. Papillomaviruses: a systematic review. *Genet Mol Biol* 2017;40(1):1-21.
2. McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372(1732):20160273.
3. Zhang L, Bi Q, Deng H, Xu J, Chen J, Zhang M, et al. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):107.
4. Shanmugasundaram S, You J. Targeting persistent human papillomavirus infection. *Viruses* 2017;9(8):E229.
5. Ciavattini A, Clemente N, Tsioglou D, Sopracordevole F, Serri M, Delli Carpini G, et al. Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be? *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(4):997-1003.
6. Açıkgöz A, Ergör G. Cervical cancer risk levels in Turkey and compliance to the national cervical cancer screening standard. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(4):923-7.
7. Özmen V, Dağoğlu N, Dede İ, Akçakaya A, Kerem M, Göksel F, et al. Turkish ministry of health, 2<sup>nd</sup> Turkish medical general assembly clinical oncology study group report. *J Breast Health* 2016;12(1):9-17.
8. Tabora N, Bulnes R, Toro LA, Claros JM, Massuger LF, Quint WG, et al. Human papillomavirus infection in Honduran women with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15(1):48-53.
9. Baskaran K, Kumar PK, Karunanithi S, Sethupathy S, Thamaraiselvi B, Swaruparani S. Detection of high-risk human papillomaviruses in the prevention of cervical cancer in india. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(18):8187-90.
10. Zoa Assoumou S, Ndjoiy Mbiguino A, Mabika Mabika B, Nguizi Ogoula S, El Mzibri M, Khattabi A, et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agent Cancer* 2016;11:2.
11. Kim CJ, Jeong JK, Park M, Park TS, Park TC, Namkoong SE, et al. HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):210-7.
12. Simanaviciene V, Gudleviciene Z, Pependikyte V, Dekaminaviciute D, Stumbryte A, Rubinaite V, et al. Studies on the prevalence of oncogenic HPV types among lithuanian women with cervical pathology. *J Med Virol* 2015;87(3):461-71.
13. Correnti M, Medina F, Cavazza ME, Rennola A, Avila M, Fernández A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):527-31.
14. Corneanu LM, Stănculescu D, Corneanu C. HPV and cervical squamous intraepithelial lesions: clinicopathological study. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(1):89-94.
15. Jiang L, Zeng Y, Li J, Wang H, Xia Y, Fang X, et al. Performance of high-risk human papillomavirus testing in the triage of abnormal cervical cytology among Chinese younger women in Shanghai, China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(11):2963-7.
16. Ergünay K, Mısırlıoğlu M, Fırat P, Tuncer ZS, Serdar Tuncer S, Ustaçelebi Ş. Investigation of human papilloma virus DNA in cervical samples with cytological abnormalities and typing of the virus. *Mikrobiyol Bült* 2007;41:219-26.
17. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, et al. HPV types in Turkey: multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers. *Sent Tur Patoloji Derg* 2013;29(3):210-6.
18. Aydoğan S, Yazgan A, Taş Erdem E, Gözalan A, Yavuz Filiz A, Açıkgöz Cibali Z. The presence and distribution of high risk HPV types in simultaneous cervical cytology samples. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2018;75(1):13-20.
19. Tezcan S, Özgür D, Ülger M, Aslan G, Gürses I, Serin MS, et al. Human papillomavirus genotype distribution and E6/E7 oncogene expression in Turkish women with cervical cytological findings. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(9):3997-4003.
20. Abike F, Bingöl B, Yılmaz A, Temizkan O, Tapısız Lutfi Ö, Dunder İ. HPV Infection and HPV subtypes in normal and abnormal cervical cytology in Turkish women. *Journal of Virology and Microbiology* 2013.
21. Beyazit F, Silan F, Gencer M, Aydın B, Paksoy B, Unsal MA, et al. The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekoloj Pol* 2018;89(2):62-7.
22. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):753-63.
23. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz 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;111(2):278-85.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Fügen YARKIN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana-Türkiye

E-posta: fugeny@yahoo.com