

# AİLE SAĞLIĞI MERKEZİNE BAŞVURAN KADINLARDA HUMAN PAPILOMAVİRÜS (HPV) SIKLIĞININ, GENOTİP DAĞILIMININ VE OLASI RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI<sup>1</sup>

INVESTIGATION OF THE FREQUENCY, GENOTYPE DISTRIBUTION AND PROBABLE RISK FACTORS OF HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV) AMONG WOMENS ATTENDING TO FAMILY HEALTH CENTER

Meryem ÇOLAK<sup>2</sup>, Merve KARTAL DEMİR<sup>3</sup>

## ÖZET

Human Papilloma Virüs (HPV) sıklığının ve HPV enfeksiyonları ile ilişkili faktörlerin bilinmesi, korunma, kontrol ve alınacak önlemlerin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada, Aile Sağlığı Merkezi'ne (ASM) başvuran kadınlarda HPV sıklığının, genotip dağılımının ve HPV pozitifliğini etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Ekim 2018-Mart 2019 tarihleri arasında, Safranbolu ASM'ye başvuran 30-65 yaş arası cinsel aktif, klinik olarak asemptomatik elli kadın dahil edilmiştir. HPV-DNA pozitifliği ile sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması amacıyla çalışmaya katılan kadınların, eğitim durumu, gebelik sayısı, ilk cinsel ilişki yaşı, kronik hastalık varlığı, pap smear testi ve HPV aşısı yaptırma durumu vb. bilgileri kaydedilmiş ve HPV-DNA tespiti için servikal sürüntü örnekleri alınmıştır. Viral DNA QIAamp® Viral DNA Kit (QIAGEN, Almanya) ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda izole edilmiştir. Polimeraz zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, MY09/MY11 primerleri kullanılarak HPV-DNA varlığı araştırılmış, pozitif örnekler PCR yöntemiyle tip spesifik primerler kullanılarak amplifiye edilmiş ve HPV tiplendirilmesi yapılmıştır. Çalışmada HPV-DNA pozitifliği %6 (3/50) olarak tespit edilmiş olup iki örnek HPV16; bir örnek HPV31 olarak tiplendirilmiştir. HPV DNA pozitifliği saptanan tüm örneklerin yüksek riskli onkojenik HPV tipleri olduğu görülmüştür. HPV-DNA pozitifliğini etkileyen faktörler incelendiğinde; HPV-DNA pozitifliği saptanan hastaların ilk cinsel ilişki yaşının 16-21 yaş olduğu, gebelik sayısının  $\geq 3$  olduğu görülmüş; ilk cinsel ilişki yaşı ve gebelik sayısı ile HPV-DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan korunmada en güvenli araç olarak kabul edilen kondom ile korunan hiçbir kadında HPV-DNA pozitifliği görülmemiştir. Çalışmaya katılan kadınların tamamının HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olmadığı ve HPV aşısı yaptırmadığı görülmüştür. Belirli zaman aralıklarında bir bölgedeki HPV prevalansını ve yaygın görülen tipleri tespit eden çalışmaların yapılması gerektiği; sonuçların servikal kanseri önleme ve aşılama çalışmalarında yönlendirici olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Human Papilloma Virus (HPV), Pap smear testi, HPV-DNA, HPV Aşısı.

## ABSTRACT

It is important to understand the frequency of Human Papilloma Virus (HPV) and the factors associated with HPV infections, to determine prevention, control and measures to be taken. In this study, it was aimed to investigate the HPV prevalence, genotype distribution and possible risk factors in women applying to the Family Health Center. Sexually active, clinically asymptomatic fifty women aged 30-65 who applied to Safranbolu Family Health Center between October 2018 and March 2019 were included in the study. In order to compare HPV-DNA positivity and socio-demographic characteristics, the education status, number of pregnancies, age of first sexual intercourse, presence of chronic disease, pap smear test and HPV vaccine status, etc. information was recorded and cervical swab samples were taken for detection of HPV-DNA. Viral DNA was isolated with the QIAamp® Viral DNA Kit (QIAGEN, Germany) according to the manufacturer's protocol. The presence of HPV-DNA was investigated

<sup>1</sup> “Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: KBÜBAP-18-YL-179”

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Karabük, Türkiye, E-Posta: meryemcolak@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-9876-935X

<sup>3</sup> Araş. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Ana Bilim Dalı, Karabük, Türkiye, E-Posta: mervekartaldemir@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-6043-9654



using the MY09 / MY11 primers by the Polymerase Chain Reaction (PCR) method, positive samples were amplified using type-specific primers by PCR method and HPV typing was performed. HPV-DNA positivity was detected as 6% (3/50) in the study. Two samples were typed as HPV16; and one samples was typed as HPV31. It was observed that all HPV DNA positive samples were high risk oncogenic HPV types. When the probable risk factors are examined; It was observed that the first sexual intercourse age of patients was 16-21 years, and the number of pregnancies was  $\geq 3$  among the HPV-DNA positive women. A statistically significant relation was found with HPV-DNA positivity between the age of first sexual intercourse and the number of pregnancies ( $p < 0.05$ ). HPV-DNA positivity was not observed in any woman protected by a condom, which is considered to be the safest in terms of to protect sexually transmission infections. It was observed that any women participating in the study knew the availability of HPV vaccine and did not get the HPV vaccine. It is necessary to perform studies showing the prevalence of HPV and common genotypes in a region at certain time intervals; it is thought that the results will guide cervical cancer prevention and vaccination.

**Key words:** Human Papilloma Virus (HPV), Pap smear test, HPV-DNA, HPV vaccine.

## 1.GİRİŞ

Human Papilloma Virüs'lerin neden olduğu siğiller, Eski Yunan ve Roma dönemi kayıtlarında bile bir sağlık problemi olarak görülmekte, hatta cinsel yolla bulaşan bir durum olduğundan bahsedilmektedir. Modern tıp tarihinde, bu alanda ilk epidemiyolojik çalışma ise 1842'de Domenico Righoni-Stern tarafından yapılan ve 1760-1839 tarihleri arasında Verona'da uterus kanserinden ölenlerin incelendiği; bekarlar ve rahibelerde, evli ve dul kadınlara oranla uterus kanserinin çok nadir bulunduğu gözlemlendiği çalışma olmuştur (Righoni-Stern, 1842: 500). HPV ve servikal kanser arasındaki ilişki ise ilk kez 1976 yılında Dr. Herald Zur Hausen tarafından ortaya koyulmuştur (Zur Hausen, 1976: 794). O yıllarda etken olarak Herpes virüs düşünülse de Dr. Hausen 1983 yılında serviks kanserinde HPV'yi göstermiş ve bu alandaki çalışmaları nedeniyle 2008 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür ((Zur Hausen, 1976: 794; Dürst, vd. 1983:3815). Takip eden yıllarda HPV ve serviks kanserleri ile ilgili birçok çalışma yapılmış, serviks kanserlerinin %99,7'sinde HPV tiplerinin izole edildiği bildirilmiştir (Doorbar, 2005: 15).

Human papilloma virüs, deri ve mukozaların bazal tabakasını enfekte eden zarfsız bir DNA virüsüdür. HPV'nin tanımlanmış 100'den fazla genotipi bulunmakta ve 40'dan fazla genotip genital enfeksiyona sebep olmaktadır. HPV genotipleri servikal kanserle ilişkilerine ve prekanseröz lezyonlara göre yüksek risk (High risk: HR HPV tipleri) ve düşük risk (Low risk: LR HPV tipleri) HPV tipleri olarak sınıflandırılmaktadır. Düşük onkojenik riskli tipler; Tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 57, 61, 72, 81, 84; yüksek onkojenik riskli tipler; Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 70, 73, 82'dir. Servikal kanserden yaklaşık 20 HPV genotipi sorumlu olup en çok izole edilenler HPV16 ve HPV18 tipleridir (Murray, 2016: 411; Harden-Munger, 2017: 8).

Human papilloma virüs, yaygın olarak cinsel temasla bulaşan bir virüstür ancak her zaman kanser oluşturmaz. HPV enfeksiyonlarının çoğu geçici veya asemptomatiktir, klinik belirtilere sebep olmaz. HPV enfeksiyonlarının %70'i 1 yıl içinde ve %90'ı 2 yıl içinde kendini sınırlar (Van Hamont vd. 2008: 130). Bu nedenle HPV enfeksiyonlarının tanısında klinik bulgulardan ziyade, HPV DNA testi, biyopsi ve sitolojik inceleme yöntemleri kullanılır (Murray, 2016:

413). Sitolojik inceleme için pap smear testi yapılmaktadır. Pap smear işleminde vajene spekulum yerleştirdikten sonra servikste fırçayı 360 derece döndürülerek sürüntü alınır, örnek lama yayıldıktan sonra laboratuvarında incelenir. HPV-DNA'yı tespit etmek için ise Hibrid Capture ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri kullanılmaktadır.

Günümüzde, HPV varlığının servikal kanser gelişimi için büyük bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma oranını arttırdığı ya da viral persistansın karsinojenik süreci hızlandırmada önemli olduğu üzerinde durulmaktadır (Yüksel, vd. 2015: 66). Servikal kanseri önlemede primer korunma profilaktik aşı ile sağlanırken; sekonder korunma HPV'yi erken dönemde tespit edip, lezyonların yok edilmesi ve kanser gelişiminin önlenmesi ile sağlanmaktadır. Bivalan aşı HPV 16, 18'e karşı etkiliyken; kuadrivalan aşının etkisi ise HPV 6, 11, 16, 18 kapsamaktadır. Son üretilen aşı olarak nonavalan aşı ise HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı etkilidir.

Türkiye'de ve dünyada HPV varlığını etkileyen faktörler ile ilgili yapılan çalışmalarda risk faktörleri; sigara kullanımı, erken yaşta evlilik, çok eşlilik, cinsel aktiviteye erken başlanması, oral kontraseptif kullanımı, yüksek parite, pap smear testi yaptırmama, beslenme bozukluğu, kötü hijyen, ailede HPV öyküsü, düşük sosyo-ekonomik durum, vitamin C, folat eksikliği, eşin sünnetli olmaması, siyah ırk vd. olarak belirtilmektedir (Murray, 2016: 414; Mahmoodi, vd. 2019: 115). HPV varlığı ile HPV pozitifliğini etkileyen faktörlerin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu sadece HPV DNA varlığının ve HPV tiplerinin tespitine yönelik yapılmış retrospektif kohort çalışmaları veya bilgi ve farkındalık düzeyinin tespitine yönelik gerçekleştirilen anket çalışmaları olup HPV varlığı ile HPV pozitifliğini etkileyen faktörlerin eş zamanlı olarak araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır (Yüksel, vd. 2015: 66; Mahmoodi, vd. 2019: 115). Bu nedenle çalışmamız HPV- DNA tespiti ve tiplendirmenin yapılmasının yanında, HPV pozitifliği ile sosyo-demografik özellikler arasında ilişkilendirme yapılabilmesi açısından özgündür.

Bu çalışma Karabük Safranbolu Bağlar Aile Sağlığı Merkezine başvuran 30-65 yaş arası cinsel aktif olan kadınlardan alınan servikal sürüntü örneklerinde HPV-DNA aranmasını ve HPV-DNA sonuçlarının anket ve bilgi



formlarından elde edilen sosyo-demografik özelliklere ait veriler ile karşılaştırılması, istatistik programları aracılığıyla değerlendirilmesi ve HPV-DNA varlığı ile olası risk faktörleri arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına katkı sağlamayı amaçlamıştır.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1 Klinik örneklerin ve çalışma verilerinin toplanması

Çalışmaya Karabük Safranbolu Bağlar Aile Sağlığı Merkezine 01 Ekim 2018-31 Mart 2019 tarihleri arasında başvuran 30-65 yaş arası, gebe olmayan, cinsel yönden aktif, araştırmaya katılmaya gönüllü ve klinik olarak asemptomatik 50 kadın dahil edildi. HPV-DNA pozitifliği ile sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılması amacıyla çalışmaya katılan kadınların, yaş, eğitim durumu, gebelik sayısı, cinsel partner sayısı, ilk cinsel ilişki yaşı, kronik hastalık varlığı, pap smear testi ve HPV aşısı yaptırma ve sigara kullanma durumu vb. sosyo-demografik bilgileri kaydedildi ve serviks ağzından sürüntü örneği alındı.

Katılımcılara yöneltilen sorular hazırlanırken literatürde kapsamlı taramalar yapılarak genital HPV enfeksiyonları ile ilişkisi olması muhtemel faktörler belirlendi; bu faktörleri sorgulayan sorular hazırlandı. Anket verileri araştırmacılar tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile toplandı. Servikal sürüntü alınırken çalışmaya katılan kadınların menstrüasyon döneminde olmamasına, 48 saat içerisinde cinsel aktivitede bulunmamış ve vajinal bir uygulama geçirmemiş olmasına dikkat edildi.

### 2.2. HPV DNA Tespiti ve Genotiplendirme

Klinik örneklerde QIAamp® Viral DNA Kit (QIAGEN, Almanya) ile üretici firmanın protokolü doğrultusunda viral DNA izole edildi. Elde edilen viral DNA'lar Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, MY09/MY11 primerleri kullanılarak amplifiye edildi. Polimeraz zincir reaksiyonu sonucunda, oluşan amplifikasyon ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütülerek görüntülendi ve HPV-DNA pozitif örnekler tespit edildi. HPV DNA pozitif bulunan örnekler tip tayini için E6 ve E7 konsensus primerleri (pU-31B, pU-2R94, pU-1M, pU-2R) kullanılarak amplifiye edildi ve genotiplendirildi.

### 2.3 Verilerin İstatiksel Analizi

HPV-DNA sonuçları ile anket ve bilgi formlarından elde edilen sosyo-demografik özelliklere ait veriler istatistik programları aracılığıyla karşılaştırılarak değerlendirildi ve HPV-DNA varlığı ile HPV pozitifliğini etkileyen faktörler arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 20.0 (SPSS Inc., ABD) bilgisayar programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Ki-Kare testi

kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesi ve yapılan tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

### 2.4 Etik Onay ve Maliyet

Araştırma için Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2018/8-10). Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: KBÜBAP-18-YL-179).

## 3. BULGULAR

Çalışmada 30-65 yaş arası, gebelik durumu olmayan, cinsel aktif ve klinik olarak asemptomatik 50 kadından alınan servikal sürüntü örneklerinde HPV-DNA varlığı ve HPV genotipleri araştırılmıştır. Çalışmaya katılan kadınların çeşitli sosyo-demografik bilgileri kaydedilmiş ve HPV-DNA pozitifliği ile sosyo-demografik özelliklere ait veriler istatistik programları aracılığıyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Klinik örneklerde HPV-DNA pozitifliği %6 (3/50) olarak tespit edilmiş, HPV-DNA pozitif örneklerde iki farklı HPV genotipi saptanmıştır. HPV-DNA pozitif örnekler içinde %66,6 (2/3) oranında HPV16, %33,3 (1/3) oranında HPV31 saptanmıştır. HPV DNA pozitifliği saptanan örneklerde tespit edilen HPV tiplerinin (HPV16/HPV31) yüksek riskli onkojenik HPV tipleri olduğu görülmüştür.

Çalışma grubunu %18'inin 30-34 yaş, %18'inin 35-39 yaş, %28'inin 40-44 yaş, %16'sının 45-49 yaş, %14'ünün 50-54 yaş, %6'sının 55-59 yaş arasında olduğu görülmüştür. Çalışma dizaynında 60-65 yaş grubu olmasına rağmen, 60-65 yaş aralığında hiç katılımcı olmamıştır. HPV-DNA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde 30-34 yaş aralığındaki katılımcılarda HPV DNA pozitifliği %11 (1/9); 35-39 yaş aralığındaki katılımcılarda %22 (2/9) olarak tespit edilmiş, diğer yaş gruplarında HPV-DNA pozitifliği görülmemiştir. Çalışmamızda, HPV-DNA pozitifliği ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). HPV-DNA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. HPV-DNA Sonuçlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı**

Yaş	Çalışma grubu	HPV-DNA (+)
	n (%)	n (%)
30-34	9 (18)	1 (11)
35-39	9 (18)	2 (22)
40-44	14 (28)	-
45-49	8 (16)	-
50-54	7 (14)	-
55-59	3 (6)	-
60-65	0 (0)	-
Toplam	50 (100)	3 (6)



Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ile HPV-DNA pozitifliği arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla eğitim durumu, medeni hal, gebelik sayısı, kendisinin veya eşinin farklı cinsel partneri olma durumu ve sayısı, ilk cinsel ilişki yaşı, kronik hastalık varlığı, menstrüel siklus düzeni, düzenli jinekolojik muayene yaptırma durumu, pap smear testi ve HPV aşısı yaptırma ve sigara kullanma alışkanlığı gibi sosyo-demografik bilgiler kaydedilmiş ve HPV DNA pozitifliği ile ilişkisi araştırılmıştır (Tablo 2).

Çalışmaya katılan kadınların %2'sinin (1/50) okuryazar olmadığı, %42'sinin (21/50) ilkökul mezunu, %12'sinin (6/50) ortaokul mezunu, %12'sinin (6/50) lise, %30'unun (15/50) üniversite ve daha üzeri eğitim durumuna sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızda HPV-DNA pozitifliği saptanan hastaların %9,5'inin (2/21) ilkökul mezunu,

%16,6'sının (1/6) ortaokul mezunu olduğu görülmüştür (Tablo 2). Eğitim durumu ile HPV-DNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Medeni haline göre değerlendirildiğine; çalışmaya katılan kadınların tamamı evli olduğunu belirtmiş; %92'sinin (46/50) ilk evliliğini, %8'inin (4/50) ikinci evliliğini yaptığı görülmüştür. HPV-DNA sonuçlarının evlilik sayısına göre dağılımı incelendiğinde ilk evliliği olan grupta HPV-DNA pozitifliği %4,3 (2/46), ikinci evliliği olan grupta %25 (1/4) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Çalışmamızda ikinci evliliği olan grupta HPV DNA pozitifliği yüzde olarak yüksek bulunmuş ancak HPV-DNA pozitifliği ile evlilik sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2.** Çalışmaya Katılan Kadınların Sosyo-Demografik Özellikleri ve HPV DNA Pozitifliği

	Çalışma grubu		HPV DNA (+)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Eğitim durumu</b>				
Okuryazar değil	1	(%2)	-	
İlkokul	21	(%42)	2	(%9,5)
Ortaokul	6	(%12)	1	(16,6)
Lise	6	(%12)	-	
Üniversite	15	(%30)	-	
<b>Medeni Hal</b>				
Boşanmış	-		-	
Evli	50	(%100)	3	(%6)
İlk evlilik	46	(%92)	2	(%4,3)
İkinci evlilik	4	(%8)	1	(%25)
<b>Cinsel Partner Sayısı</b>				
>1	3	(%6)	1	(%33)
1	47	(%94)	2	(%4,2)
<b>Gebelik Sayısı</b>				
<3	24	(%48)	-	
3 gebelik	14	(%28)	1	(%7,1)
4 gebelik	10	(%20)	1	(%10)
5 gebelik	-		-	
6 gebelik	1	(%2)	-	
7 gebelik	1	(%2)	1	(%100)
<b>Sigara kullanımı</b>				
Sigara kullanan	19	(%38)	1	(%5,3)
Sigara kullanmayan	31	(%62)	2	(%6,4)
<b>Kronik hastalık</b>				
Hayır	32	(%64)	2	(%6,2)
Evet	18	(%36)	1	(%5,5)*
<b>Menstrüel siklus</b>				
Düzenli	29	(%58)	2	(%6,9)
Düzensiz	21	(%42)	1	(%4,8)
<b>Korunma yöntemi</b>				
Kullanmıyor	15	(%30)	-	
Kondom	14	(%28)	-	
Diğer**	21	(%42)	3	(%14)

\*Hipertansiyon, diyabet, tiroid

\*\*Rahim içi araç, doğum kontrol hapı, aylık enjeksiyon, tüp lügasyon



Çalışmaya katılan kadınlardan %6'sı (3/50) kendisinin veya eşinin birden fazla cinsel partneri olduğunu; %94'ü (47/50) kendisinin veya eşinin farklı bir cinsel partneri olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda kendisinin veya eşinin birden fazla cinsel partneri olan grupta %33 (1/3); kendisinin veya eşinin farklı bir cinsel partneri olmayan grupta %4,2 (2/47) HPV-DNA pozitifliği saptanmıştır (Tablo 2). Çalışmamızda kendisinin veya eşinin birden fazla cinsel partneri olan grupta HPV DNA pozitifliği yüzde olarak yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Kadınların %54'ünün (27/50)'sinin ilk cinsel ilişki yaşının 16-21 yaş arasında, %42'sinin (21/50)'inin 22-27 yaş arasında olduğu, %2'sinin (1/50) 28-32 yaş, %2'sinin (1/50) 37-42 yaş arasında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda HPV-DNA pozitif hastaların tamamında cinselliğe başlama yaşının <20 yaş aralığında olduğu tespit edilmiş ve erken yaşta cinselliğe başlama ile HPV-DNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Sigara kullanma durumuna göre; çalışmaya katılan kadınların %38'i (19/50) sigara kullandığını %62'si (31/50) sigara kullanmadığını belirtmiştir. HPV-DNA sonuçlarının sigara kullanma durumuna göre dağılımı incelendiğinde sigara kullanan grupta HPV DNA pozitifliği %5,3 (1/19); sigara kullanmayan grupta %6,4 (2/31) bulunmuştur (Tablo 2). Çalışmamızda sigara kullanımı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Katılımcıların %64'ü (32/50) herhangi bir kronik hastalığı olmadığını, %12'si (6/50) hipertansiyon, %12'si (6/50) diyabet, %12'si (6/50) tiroid hastalığı olduğunu belirtmiştir. HPV-DNA sonuçlarının kronik hastalık varlığına göre dağılımı incelendiğinde kronik hastalığı olmayan grupta HPV DNA pozitifliği %6,2 (2/32), kronik hastalığı (tiroid) olan grupta %5,5 (1/18) HPV DNA pozitif

bulunmuştur (Tablo 2). Çalışmamızda kronik hastalık durumu ile HPV-DNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Kadınların %58'i (29/50) düzenli menstrüel siklusu olduğunu, %42'si (21/50) düzensiz olduğunu belirtmiştir. HPV-DNA sonuçlarının menstrüel siklus düzenine göre dağılımı incelendiğinde düzenli olan grupta %6,9 (2/29), düzenli olmayan grupta %4,8 (1/21) HPV-DNA pozitifliği bulunmuştur (Tablo 2). Çalışmamızda menstrüel siklus düzeni ile HPV-DNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya katılan kadınların %30'nun (15/50) herhangi bir aile planlaması (korunma) yöntemi kullanmadığı, %28'inin (14/50) kondom kullandığı, %14'ünün (7/50) geri çekme yöntemiyle; %10'unun (5/50) rahim içi araç (RİA) ile, %8'inin (4/50) doğum kontrol hapı kullanarak, %6'sının (3/50) aylık enjeksiyon yaptırarak, %4'ünün (2/50) tüp lügasyon yöntemi ile gebelikten korunduğu görülmüştür. HPV-DNA sonuçlarının aile planlaması yöntemine göre dağılımı incelendiğinde doğum kontrol hapı, aylık enjeksiyon ve geri çekme yöntemi ile korunan birer hasta HPV-DNA pozitif bulunmuştur. HPV bulaş riski açısından en güvenli kabul edilen kondom ile korunan hiçbir kadında HPV DNA pozitifliği görülmemiştir (Tablo 2).

Gebelik durumlarına göre; kadınların %6'sı (3/50) hiç gebe kalmamış, %18'i (9/50) bir gebelik, %24'ü (12/50) iki gebelik; %28'i (14/50) üç gebelik, %20'si (10/50) dört gebelik geçirmiş; birer kadının da (%2) altı ve yedi gebelik geçirdiği görülmüştür. HPV-DNA sonuçlarının gebelik sayısına göre dağılımı incelendiğinde üç gebelik geçiren bir; dört gebelik geçiren bir, yedi gebelik geçiren bir hasta HPV-DNA pozitif bulunmuştur (Tablo 3). HPV DNA pozitifliği saptanan hastaların gebelik sayılarının  $\geq 3$  olduğu görülmüş, gebelik sayısı ile HPV-DNA sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 3.** Çalışmaya Katılan Kadınların Jinekolojik Muayene ve Pap-smear Yaptırma Durumları ve HPV DNA Pozitifliği

	Çalışma grubu	HPV DNA (+)
	n (%)	n (%)
<b>Jinekolojik muayene yaptırma</b>		
Düzenli	19 (%38)	1 (%5,2)
Şikâyeti olduğunda	31 (%62)	2 (%6,4)
<b>Pap smear testi yaptırma</b>		
Muayene esnasında yapılmış	17 (%34)	1 (%5,9) *
Hiç yapılmamış	33 (%66)	2 (%6)

\*Düzenli jinekolojik muayene olan ve daha önce Pap-smear testi yaptırıp negatif sonuç almış hasta

Çalışmaya katılan kadınların %38'inin (19/50) düzenli olarak jinekolojik muayene yaptırdığı %62'sinin (31/50) ise yaptırmadığı belirlenmiştir. Pap smear testi yaptırma durumuna bakıldığında çalışmaya katılan kadınların %34'ünün (17/50) düzenli olarak yaptırdıkları jinekolojik muayeneler esnasında Pap-smear testi yaptırdığı ve ulusal

serviks kanseri tarama programına katıldığı, %66'sının (33/50) Pap-smear testini hiç yaptırmadığı tespit edilmiştir. HPV DNA pozitifliği saptanan hastalardan birinin daha önce Pap-smear testi yaptırıp negatif sonuç alan hastalardan biri olduğu görülmüştür (Tablo 4).

**Tablo 4. HPV-DNA Sonuçlarının Gebelik Sayısı ile İlişkisi**

HPV	Hasta Sayısı n:50 (%)	Gebelik sayısı Medyan (Min- Max)	P
Pozitif	3 (%6)	5 (4-6)	0,037
Negatif	47 (%94)	2 (0-7)	
Toplam	50 (%100)	3 (0-7)	

Çalışmaya katılan kadınların tamamının HPV aşısını bilmediği ve HPV aşısı yaptırmadığı görülmüştür. HPV-DNA sonuçlarının HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olma ve HPV aşısını yaptırma durumuna göre dağılımı incelendiğinde HPV-DNA pozitif bulunan tüm hastaların HPV aşısını bilmediği ve yaptırmadığı görülmüştür.

#### 4.TARTIŞMA

Human papilloma virüs, cinsel yolla bulaşan hastalıklardan biri olup asemptomatik enfeksiyondan kansere kadar çeşitli kliniklere neden olmaktadır. Bir bölgedeki HPV prevalansının ve yaygın görülen tiplerinin bilinmesi ve bölgedeki popülasyonun özelliklerinin belirlenmesi; servikal kanseri önlemede ve aşılama oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda HPV varlığının servikal kanser gelişimi için büyük bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma oranını arttırdığı ya da karsinojenik süreci hızlandırmaya neden olduğu belirtilmektedir (Yüksel, vd. 2015: 66; Mahmoodi, vd. 2019: 107). Bu çalışmada, Aile Sağlığı Merkezine başvuran kadınlarda HPV-DNA varlığı ve tipleri araştırılmış; HPV-DNA sonuçları katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ile karşılaştırılarak HPV-DNA varlığı ile olası risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda HPV DNA pozitifliği %6 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda bildirilen HPV prevalansı sosyal, coğrafi ve kültürel farklılıklara, kullanılan teşhis yöntemi veya seçilen hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HPV prevalansının %2,1 ile %21 arasında değiştiği bildirilmektedir (Aslan, vd. 2015: 225; Gültekin, vd. 2018: 1956; Aydemir, vd. 2020: 37). Gültekin ve ark. (2018: 1956) Türkiye’de Ulusal Kanser Tarama Programı kapsamında değerlendirilmiş 1 milyon kadında HPV sıklığını %3,5 olarak belirtmiştir. Dünya çapında, normal sitolojiye sahip kadınlar arasında yapılmış bir meta-analiz çalışmasında HPV sıklığı %10,4 olarak tespit edilmiştir. En yüksek HPV prevalansı %22,1 ile Afrika’da saptanmış; Afrika’dan sonra Orta Amerika ve Meksika’da HPV pozitifliği %20,4, Kuzey Amerika’da %11,3, Avrupa’da %8,1 ve Asya’da %8 olarak saptanmıştır (Sansoje, vd. 2007: 456).

Ulusal ve uluslararası yapılan birçok çalışmada HPV 16, HPV 18 ve HPV 31 en sık görülen genotipler olarak bildirilmektedir (Sansoje, vd. 2007: 456; Gültekin, vd. 2018: 1956; Aydemir, vd. 2020: 37). Kaleli ve ark. (2019: 175) servikal HPV DNA testi ve Pap smear yaptıkları 1170

hastada en yaygın görülen genotipin HPV16 olduğunu bildirmişlerdir. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı tarafından yapılan serviks kanseri tarama programı kapsamında en sık tespit edilen HPV tiplerinin 16, 51, 31, 52, 56, 39, 58, 45, 33, 18 olduğu görülmüştür (Gültekin, vd. 2018: 1956). Çalışmamızda benzer şekilde en yaygın bulunan HPV tipleri HPV 16 ve HPV 31 olarak saptanmış olup literatürü destekler niteliktedir.

Türkiye’de ve dünyada HPV enfeksiyonunda risk faktörleri; sigara kullanımı, erken yaşta evlilik, çok eşlilik, cinsel aktiviteye erken başlanması, oral kontraseptif kullanımı, yüksek parite, pap smear testi yaptırmama, beslenme bozukluğu, kötü hijyen, ailede HPV öyküsü, düşük sosyo-ekonomik durum, vitamin C, folat eksikliği, eşin sünnetli olmaması, siyah ırk vd. olarak belirtilmektedir (Murray, 2016: 414; Mahmoodi, vd. 2019: 115).

Yaş, HPV prevalansı ile ilgili temel etmenlerdendir. Bazı çalışmalarda latent HPV enfeksiyonunun reaktivasyonu ve persistansının bir sonucu olarak; HPV ile 20’li yaşlarda karşılaşıldığı, 30’lu yaşlarda HPV pozitiflik oranlarının düşük olduğu fakat 50’li yaşlarda yeniden arttığı belirtilmektedir (Phoolcharoen vd. 2017: 75; Wu, vd. 2017: 95). Ancak farklı bir görüş olarak HPV prevalansının 14-19 yaş grubunda en düşük, 20-24 yaş grubunda ise en yüksek olduğu, ilerleyen yaşlarda ise bağısıklığın da etkisiyle HPV sıklığında azalma olduğu belirtilmektedir (Fındık, vd. 2012: 118; Aslan, vd. 2015: 225). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Eren ve ark. (2013: 73) HPV pozitif vakaların yaş ortalamasının 36 yaş olduğunu; Keskin (2006) en yüksek HPV pozitifliğinin 33-37 yaş aralığında olduğunu bildirmiştir. Çalışmamıza 30-65 yaş arası kadınlar dahil edilmiş, HPV-DNA pozitifliğinin ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak 30-39 yaş arasında olduğu görülmüştür.

HPV enfeksiyonunun cinsel yolla bulaştığı, cinselliğe erken yaşta başladığı ve partner sayısı arttıkça riskin arttığı bilinmekle ancak toplumumuzda cinsel hayatı sorgulamak kolay olmamaktadır. Belçika’da genel popülasyonda ve çok riskli grup olarak seks işçilerinde HPV prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, genel toplumda HPV prevalansı %14,3, seks işçilerinde ise %34,4 olarak bulunmuştur (Baay, vd. 2004: 457). Aslan ve ark. (2015: 225) partner sayısı birden fazla olan kadınlarda HPV varlığının, tek olanlara kıyasla daha yüksek oranda saptandığını; ancak partner sayısının tek olması ile birden fazla olması arasında HPV DNA pozitifliği açısından anlamlı fark bulmadıklarını bildirmiştir. Çalışmamızda kendisinin veya eşinin birden fazla cinsel partneri olan grupta HPV DNA pozitifliği yüzde olarak yüksek bulunmuş ve cinsel partner sayısının fazla olması HPV enfeksiyonu için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması, HPV enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak değerlendirilirken; ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması ile HPV enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanamayan çalışmalar da bulunmaktadır (Keskin, 2006; Aslan, vd. 2015:



225). Çalışmamızda HPV-DNA pozitif hastaların tamamında cinselliğe başlama yaşının <20 yaş olduğu tespit edilmiş ve erken yaşta cinselliğe başlama ile HPV-DNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bu durumun virüsün vücuda erken yaşta alınması ve HPV'nin patogenezi gereği sonradan gelişecek olan malignite ile ilişkili olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda parite ile HPV DNA pozitifliği arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir (Pereira, vd. 2007: 655; Akçalı, vd. 2013: 504; Aslan, vd. 2015: 225). Akçalı ve ark. (2013: 504) yaptıkları çalışmada parite sayısı ile HPV enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki bulmadıklarını bildirmiştir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada multiparitenin HPV DNA pozitifliği için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Pereira, vd. 2007: 655). Çalışmamızda, HPV DNA pozitifliği saptanan hastaların gebelik sayılarının  $\geq 3$  olduğu görülmüş, gebelik sayısı ile HPV-DNA sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Eğitim düzeyi ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalarda Matos ve ark. (2003: 596) üniversite mezunlarında, HPV DNA pozitifliğinin daha az olduğunu bildirmiştir. Aslan ve ark. (2015:227). HPV DNA pozitifliğinin, eğitim süresi 12 yıl ve altı olan kadınlarda, 12 yıl ve üzeri eğitim süresine sahip kadınlara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmamızda, HPV-DNA pozitifliği saptanan hastaların ilkökul ve ortaokul mezunu olduğu görülmüş olup lise ve üstü eğitim düzeyine sahip kadınlarda HPV-DNA pozitifliği saptanmamıştır. Bu durumun eğitilmiş kadınların partner seçim kriterleri veya cinsel hijyene dikkat etmesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Serviks kanserine neden olan risk faktörlerden biri de aktif veya pasif içici olarak sigara kullanmak olarak belirtilmektedir ancak yapılan çalışmalarda sigara kullanımı ile HPV DNA pozitifliği arasındaki ilişkide farklı sonuçlar elde edilmiştir (Akçalı, vd. 2013: 504; Aslan, vd. 2015: 225). Çalışmamızda sigara kullanımı ile HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda HPV-DNA pozitif olan hastaların tamamının korunma yöntemi olarak kondom dışındaki yöntemleri tercih ettiği görülmüş, kondom kullananlarda HPV-DNA'ya rastlanmamıştır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan korunmada en etkili yöntem olarak tavsiye edilen kondom kullanımının koruyucu etkisi bir kez daha anlaşılmıştır.

HPV enfeksiyonlarını önlemede en etkili yöntem aşıdır. Ancak ülkemizde HPV aşısı Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Programına dahil değildir. HPV aşısının cinsel aktivite başlamadan önce yapılması gerekmektedir. Çalışmaya katılan kadınların tamamının HPV aşısını bilmediği ve HPV aşısını yaptırmadığı görülmüştür.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonucunda HPV-DNA pozitifliği %6 olarak tespit edilmiş olup iki örnek HPV16; bir örnek HPV31 olarak

tiplendirilmiştir. Tüm örneklerin yüksek riskli onkogenik HPV tipleri olduğu görülmüştür. HPV-DNA pozitifliğini etkileyen olası faktörler incelendiğinde; HPV-DNA pozitifliği saptanan hastaların ilk cinsel ilişki yaşının 16-21 yaş olduğu, gebelik sayısının  $\geq 3$  olduğu görülmüş; ilk cinsel ilişki yaşı ve gebelik sayısı ile HPV-DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan korunma açısından en güvenli araç kabul edilen kondom ile korunma hiçbir kadında HPV-DNA pozitifliği görülmemiştir. Çalışmaya katılan kadınların tamamının HPV aşısını bilmediği ve HPV aşısı yaptırmadığı görülmüş olup HPV enfeksiyonları ve aşısı hakkında bilgi ve farkındalığı arttıracak çeşitli faaliyetlere ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Belirli zaman aralıklarında bir bölgedeki HPV prevalansını ve yaygın görülen tipleri tespit eden çalışmaların yapılması gerektiği; sonuçların servikal kanseri önleme ve aşılama çalışmalarında yönlendirici olacağı düşünülmektedir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Rigoni-Stern, D. (1842). Fatti statistic! alle mallattie cancerose che servirono di base aile poche cose dette dal dott. Rigoni-Stern il di 23 settenbre alla Sotto-sezione di chirurgia del IV Congresso degli scienziati Italiani. G. Progr. Patol. Terap, 499-517.
2. Zur Hausen, H. (1976). Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer research, 36 (2): 794.
3. Dürst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., Zur Hausen, H. (1983). A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 80 (12): 3812-3815.
4. Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. Journal of Clinical Virology, 32: 7-15.
5. Murray, PR., Rosenthal, KS., Pfaller, MA. (2016). Medical Microbiology, 8. ed. Philadelphia: Elsevier. 41: 408-417
6. Harden, ME. and Munger K. (2017). Human papillomavirus molecular biology. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 772: 3-12.
7. Van Hamont, D., Bekkers, RLM., Massuger, LFAG., Melchers, WJG. (2008). Detection, management, and follow-up of pre-malignant cervical lesions and the role for human papillomavirus. Rev. Med. Virology, 18: 117-132.
8. Mahmoodi, P., Fani, M., Rezayi, M., Avan, A., Pasdar Z, Karimi E, et al. (2019). Early detection of cervical cancer based on high-risk HPV DNA-based genosensors: A systematic review. Biofactors, 45 (2): 101-117.



9. Yüksel, KB., Şencan, H., Kabil Kucur, S., Gözükar, İ., Seven, A., Polat, M., Keskin, N. (2015). Human Papilloma Virus (HPV) Enfeksiyonu ve HPV Aşısı Hakkında Bilgi Düzeyi ve Genel Eğilimler; Dumlupınar Üniversitesi- Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki Doktor, Hemşire ve Sağlık Personellerini İçeren Anket Taraması. *Jinokoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 12 (2): 64-67.
10. Aslan, FG., Us, T., Kaşifoğlu, N., Özalp, SS., Akgün, Y., Öge, T. (2015) Eskişehir bölgesindeki kadınlarda human papillomavirus DNA pozitifliği ve olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi; *TAF Prev Med Bull*, 14 (3): 222-228.
11. Gultekin, M., Zayifoglu Karaca, M., Kucukyildiz, I., Dundar, S., Boztas, G., Semra Turan, H. (2018). Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*, 142: 1952-1958.
12. Aydemir, Ö., Terzi, HA., Köroğlu, M., Turan, G., Altındiş, M., Karakeçe, E. (2020). Servikal örneklerde human papillomavirüs pozitifliği ve genotip dağılımı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77 (1): 33-40.
13. Sanjose, S., Diaz, M., Castellsague, X., Clifford, G., Bruni, L., Munoz, N., et al. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infect Dis*, 7 (7): 453-459.
14. Kaleli, İ., Aksoy, L., Demir, M., Mete, E., Önder, SZ., Bir, F., Kaleli, B. (2019). Jinekoloji polikliniğine başvuran hastalarda insan papillomavirüs prevalansı ve genotip dağılımı. *Mikrobiyol Bul*, 53 (2): 170-178.
15. Phoolcharoen, N., Kantathavorn, N., Sricharunrat, T., Saeloo, S., Krongthong, W. (2017). A population-based study of cervical cytology findings and human papillomavirus infection in a suburban area of Thailand. *Gynecol Oncol Rep*; 21: 73-77.
16. Wu, C., Zhu, X., Kang, Y., Cao, Y., Lu, P., Zhou, W., et al. (2017). Epidemiology of human papillomavirus infection among women in Fujian, China. *BMC Public Health*, 18 (1): 95.
17. Fındık, D., Dağı, HT., Arslan, U., Fındık, Y. (2012). Servikal örneklerde human papillomavirus sıklığı ve genotip dağılımı. *Genel Tıp Derg*, 22 (4): 116-120.
18. Eren, H., Özgüneş, N., Bayram, Y., Güzin, K., Parlak, M. (2013). Serviksin Prekanseroz Lezyonlarında Human Papilloma Virüs (HPV) Tiplerinin Belirlenmesi. *Van Tıp Dergisi*, 20 (2): 70-75.
19. Keskin, İ. (2006). Zekai Tahir Burak Doğumevi Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar (CYBH) Polikliniği Hastalarında Human Papilloma Virüs (HPV) DNAsının Araştırılması ve Genotiplendirilmesi. Yayınlanmış Doktora tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
20. Baay, M., Verhoeven, V., Wouters Kristien Lardon, F., van Damme, P., Avonts, D., et al. (2004). The prevalence of the human papillomavirus in cervix and vagina in low-risk and high-risk populations. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 36 (6-7): 456-459.
21. Akcali, S., Goker, A., Ecemis, T., Kandiloglu, AR., Sanlidag, T. (2013). Human Papilloma Virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14 (1): 503-506.
22. Pereira, CR., Rosa, ML., Vasconcelos, GA., Faria, PC., Cavalcanti, SM., Oliveira, LH. (2007). Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical cancer among high-risk women from Rio DE Janeiro, Brazil. *International Journal of Gynecological Cancer*, 17 (3): 651-660.
23. Matos, E., Loria, D., Amestoy, GM., Herrera, L., Prince, MA., Moreno, J. et al. (2003). Prevalence of Human Papillomavirus Infection Among Women in Concordia, Argentina: A Population -Based Study. *Sexually Transmitted Diseases*, 30 (8): 593-599.