

# Türk Toplumunda Human Papillomavirus İnfeksiyonu Sıklığı

THE INCIDENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN TURKISH WOMEN

Doç.Dr.Haldun GÜNER\*, Dr.Zafer TİFTİK\*, Dr.Mehmet ERDEM\*, Doç.Dr.Naci EDALI'

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Kadın Doğum ABD, 'Patoloji ABD, ANKARA

## ÖZET

Human papillomavirus (HPV) infeksiyonları, seksüel yolla bulaşan hastalıkların en yaygınlarından. Son yıllarda kadın genital sistemindeki HPV infeksiyonlarında dramatik bir artış mevcuttur. HPV'nin genital kanserdeki potansiyel rolü belirgin şekilde gösterilmiştir.

HPV enfeksiyonlarının sıklığını tespit etmek için, polikliniğe başvuran 3230 hastanın Papanicolaou smearleri alındı. Smearlerin 10 tanesi veya %0.3'ü HPV infeksiyonu lehine bulgu gösterdi.

Papanicolaou smearlerde HPV enfeksiyonu teşhisi önemlidir ve böyle durumlarda daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Human papillomavirus, Papanicolaou smear

T Klin Jinekoloj Obst 1992, 2:178-181

2000 yılının eşliğindeki şu günlerde, hızla gelişen teknoloji, bilimsel araştırmalar ve uzay çağına rağmen, kanser hala gündemdeki yerini korumaktadır ve sürekli ilgi odağı olmaktadır. Vulva vajen ve servikste benign ve malign patolojilerle, HPV (Human Papilloma Virüs) arasındaki yoğun ilişki dikkatlerin bu konu üzerinde her geçen gün daha da artmasını sağlamaktadır.

Son on yıl içerisinde HPV infeksiyonları ile genital kanserler arasındaki ilişki kesinlikle saptanmıştır. Nükle-

Özet Tarihi: 2.2.1992

Kabul Tarihi: 20.2.1992

Yasama Adresi: Doç.Dr.Haldun GÜNER  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Doğum, ANKARA

\* 7-9 Eylül 1991 tarihleri arasında İzmir'de düzenlenen "Jinekolojik Kanselerde Erken Tanı ve Yenilikler" Sempozyumu ve Workshop'da tebliğ edilmiştir.

## SUMMARY

Human papillomavirus infection is one of the commonest sexually transmitted diseases. In recent years, there has been a dramatic increase in the incidence of human papillomavirus infection of the female genital tract. The potential role of HPV in the etiology of genital cancer was extremely demonstrated.

To evaluate the prevalence of HPV infection, Papanicolaou smears were obtained from 3230 patients who applied to outpatient clinics. 10 or 0.3 per cent of these smears showed evidence of HPV infection.

It is important to detect the HPV infection in Papanicolaou smear and in such condition, further investigations should be done.

Key Words: Human papillomavirus, Papanicolaou smear

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:178-181

ik asit hibridizasyonu ve son yıllarda popüler olan PCR (Polymerase Chain Reaction) ile bugüne kadar 60'ın üzerinde HPV tipi tespit edilmiştir. Bunlardan 20 kadarının genital sistemi enfekte ettiği belirlenmiştir (1).

Son yıllarda HPV'nin servikal kanserle olan ilişkisi yoğun olarak araştırılmıştır (1,2). Virus seksüel olarak aktif popülasyonun yaklaşık %10-20 kadarını atake edebilmektedir. Bu oran genital Herpesde %1 kadardır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde erken teşhis ve tedavinin bütün zorluklarına rağmen her yıl yarım milyonu aşkın yeni serviks, vulva ve penis kanseri teşhis edilmektedir (3). Bazı HPV tiplerinin tercihen servikal kanserlerle ilişkisi olduğunu gösterir pek çok yayın yanında, neredeyse tüm HPV tiplerinde düşük gradeli displazi tespit edilmiştir (4,5).

Papillomavirus ile yapılan araştırmalar oldukça eskiye dayanmaktadır. İlk izole edilen DNA tümör virüsü tavşanlarda tespit edilen papilloma virusu idi (6). Tavşanlarda yapılan deneyler sonucunda Shope-papil-

oma virusuna bağlı wartların squamoz karsinomaya önmesiyle, 1935 yılında Rous ve Beard tarafından ilk kez papilloma virüsün onkojenik potansiyeli gösterilmiştir (7). Daha sonraki araştırmalar özellikle Papanicolaou smearlerdeki atipik hücrelerle, kondilomatöz lezyonlar arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik yapılmıştır.

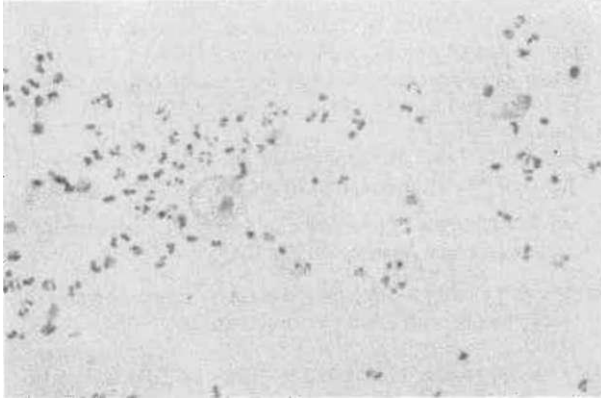
Koilosit tabiri ilk defa "KOSS ve DURFEE" tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır. Kadınların yaklaşık %2-6.8'inde anormal Papanicolaou smear mevcuttur (8,9,10,11,12,13) (Şekil 1,2,3).

HPV enfeksiyonlarının Türk Populasyonundaki sıklığını tesbit etmek için servikal smearlerde bu prospektif çalışmayı planladık.

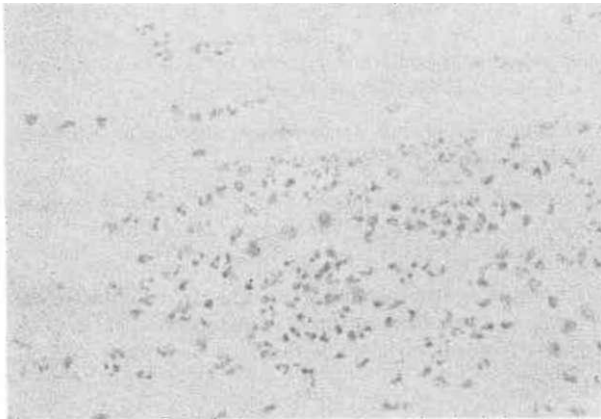
### MATERYEL-METOD

G.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı polikliniğine 1.1.1991 ile 31.12.1991 tarihleri arasında başvuran 3230 adet hasta incelendi.

Bu hastaların büyük kısmı akıntı, adet rötari, kaşıntı, post menapozal kanama, meno-metroraji, disparenia, dismenore, pollaküri, dizüri ve infertilite şikayetleri ile polikliniğimize baş vurdu. Rutin muayene esnasında

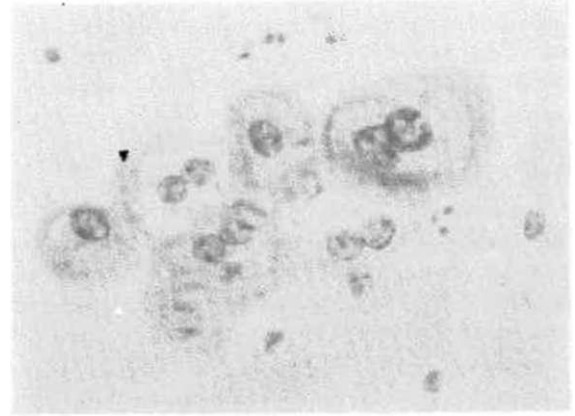


Şekil 1. Ortada tek büyük koilosit ve perinükleer halo (Klinik arşiv).



Şekil 2. Yanyana 3 adet koilosit (Klinik arşiv).

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2



Şekil 3. 3 adet binükleasyon gösteren, 2 adet tek nükleuslu koilosit ve perinükleer halo (13).

endoserviksten cytobrush ve ektoserviksten spatül ile sürüntü alındı. İki ayrı lama ince bir tabaka halinde yayıldı ve %50 eter, %50 alkol içeren solüsyon ile fikse edildi.

Patoloji bölümüne gönderilen preparatlar Papanicolaou yöntemi ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

### BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 3230 tane Papanicolaou smear'ın sonuçları şu şekildedir.

1887 vakada Class 1

1326 vakada Class 2 (iltihabi erozyon)

7 vakada Class 3

10 vakada HPV ile uyumlu bulgu saptandı. HPV enfeksiyonunun sitolojik kriterleri olarak, koilocytosis, dyskeratosis, karyorrhexis, parakeratosis, hiperakertosis, binucleasyon, multinucleasyon perinuclear halo ve ortamdaki koksoid bakterilerin bulunması araştırıldı. Pozitif bulgular not edildi. Genelde koilositozis hakimiyeti mevcuttu.

Değerlendirilen 3230 smear dikkate alındığında, lürk populasyonunda HPV insidansı 0.3% oranında bulundu.

### TARTIŞMA

HPV daha çok cilt ve mukozal yüzeylerin, özellikle proliferasyon özelliği yüksek olan bölümlerinde yerleşmektedir. Genital sistemdeki kondylomatöz «Tartlar ve larlнгеal papillomlar ile HPV ilişkisi yıllardır bilinmektedir. Pek çok araştırmacı, Condylomata acuminata ile HPV tip 6 ve 11'in beraberliğini göstermiştir (14,15,16,18). Yine benzer şekilde juvenil ve adult başlayan laringeal papillomlardan ve oral lezyonlardan da HPV tip 6b ve tip 11 sorumlu olabilmektedir (17,19).

Son 20 yıl içerisinde genital kanserler ile HPV arasındaki ilişki pek çok araştırmacının ilgi odağı haline gelmiştir. 1975 yılında Southern'nin kendi adıyla anılan

hibridizasyon yöntemini bulması, daha sonra farklı hibridizasyon yöntemlerinin gösterilmesi ve son olarak 1981 yılında Mullis'in geliştirdiği PCR yönteminin tıbbin kullanım alanına girmesi ile değişik HPV tiplerinin keşfi ve anogenital kanserlerle olan ilişkisi gösterilmiştir (20,21).

Bu çalışma, araştırmanın 1. fazının teşkil etmektedir. Epidemiyolojik olarak genital sistemdeki HPV enfeksiyonlarının sıklığı araştırılmıştır. Halen tiplendirmeye yönelik çalışmalarımız devam etmektedir. Smeareda sitolojik olarak HPV ile uyumlu bulgu gelen hastaların kolposkopik tetkikleride ayrıca yapılmaktadır.

HPV 6 ve 11 dışındaki diğer tipler 16,18,30,31,33,34,35 ve son zamanlarda tarif edilen diğerleri grade 2 ve 3 intraepitelial neoplazi, primer invaziv kanser ve sekonder metastazlarda tespit edilebilirler (22,23,24,25,26,27,28). Servikal kanserlerin %86-90 kadarında HPV DNA tespit edilmiştir (17,26,29,30,31,32). Bu vakaların %70-80 kadarında HPV 18 tespit edilmiştir (4,5,33).

Gnkojenik HPV tipleri, özellikle HPV 16, CİN 3 vakalarında %80-90 oranında tespit edilmiştir (26,29,34,35,36,37,38). Servikal kanserlerin %86-90 kadarında HPV tip 18 arasındaki ilişki son zamanlarda belirgin şekilde gösterilmiştir (30,31,39,40, 41,42,43,44,45). Yine son zamanlarda tespit edilen tip 52b'de tip 16 ve 18 gibi serviks kanserinin etyolojisinde rol oynamaktadır (32,46).

Papanicolaou smearlerde HPV mevcut olan vakalarda tiplendirme yapıldığında %38-98 oranlarında HPV DNA tespit edilmiştir (47,48,49,50).

Ayrıca yine üniversite kız öğrencilerinde yapılan bir çalışmada PCR ile %46 HPV DNA tespit edilmiştir. HPV DNA mevcut olan vakalarda %69 oranında enfeksiyon bulgusu gözlenmiştir (51). Yine zührevi hastalıklar kliniğine baş vuran hastalarda sitoloji ve kolposkopide HPV enfeksiyonu lehine bulgu olmasada, %48 oranında HPV tespit edilmiştir.

Araştırmaya aldığımız 3230 vakadan 10(%0.3) taneinde sitolojik olarak HPV enfeksiyon kriterleri tespit edildi. Gelişmiş ülkelerdeki verilerle kıyasladığımızda, ülkemizde HPV enfeksiyonlarının 10 kat daha az olduğunu tespit ettik. Bunun nedenleri olarak batılı ülkelerdeki erken seksüel ilişki, multipartnerlik ve çok evlenme sayılabilir. Ülkemizde henüz geleneksel aile yapısının korunmuş olması bu oranın düşük kalmasında en önemli faktör olarak göze çarpmaktadır. Batı toplumlarında bu kadar yüksek HPV bulunmasına rağmen serviks kanseri insidansının düşük kalması erken tanı ve tedavideki olumlu gelişmelerle açıklanabilir.

Sonuç olarak, HPV enfeksiyonları jinekolojik onkolojide fevkalade önemli olup, herhangi şüpheli bir smear durumunda kolposkepi, kolposkopik biyopsi ve HPV enfeksiyonu lehine bulgu geldiğinde olanakları bulunan merkezlerde tiplendirme yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Schwarz E, Freese KU, Gissmann L, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical cancer cells. *Nature* 1985; 314:111-4.
2. Fuchs PG, Girardi F and Pfister H. Human papillomavirus DNA in normal, metaplastic and neoplastic epithelia of the cervix uteri. *Int J Cancer* 1988; 41:41-5.
3. WHO: Control of cancer of the Cervix uteri. *Bull World Health Org* 1986; 64:607-18.
4. Zur Hausen: Human papillomaviruses in human cancer 1987;59:1692-96.
5. Shah KV and Buscema J. Genital warts, papillomaviruses and genital malignancies. *Ann Rev Med* 1988; 39:371-9.
6. Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosis of rabbits; with a note on the histopathology. *J Exp Med* 1933; 58:607-24.
7. Rous P, Beard JW. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papilloma (Shope). *J Exp Med* 1935; 62:523.
8. Grubb GS. Human papillomavirus and cervical neoplasia: Epidemiological considerations. *Int J Epidemiol* 1986; 15:1-7.
9. Rakoczy P, Sterrett G, Kulski J et al. Time trends in the prevalence of human papillomavirus infections in archival Papanicolaou smears: analysis by cytology, DNA hybridization, and polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1990; 32:10-7.
10. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina: I.Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976; 20:505-9.
11. Meisels A, Morin C. Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1981; 12:5111-14.
12. Reid R, Laverty CR, Coppleson M, et al. noncondylomatous cervical wart virus infection. *ObstetGynecol* 1980; 55:476-81.
13. Drake M, Medley G, Mitchell H. Cytologic detection of Human Papillomavirus infection. *Obstet Gynec Clin North Am* 1987;14(2):435-50.
14. de Villiers E-M, Gissmann L, zur Hausen H. Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *J Virol* 1981; 40:932-35.
15. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, et al. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences In genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:560-3.
16. McCance DJ. Human papillomavirus and cancer. *Biochem Biophys Acta* 1986; 823:195-9.
17. de Villiers E-M, Weidauer H, Otto H, et al. Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer* 1985; 36:575-6.
18. Gissmann L, Dlehl V, Schultz-Coulon HJ, et al. Molecular cloning and characterization of human papillomavirus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J Virol* 1982; 44:393-400.
19. Mounts P, Shah KB, Kashlma H. Viral etiology of the larynx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:5425-29,

20. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975; **98**:503-9.
21. Mullis K, Faloona F, Scharf S, et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 1986; **51**:263-73.
22. Beaudenon S, Krensford D, Croissant O, et al. A novel type of human papillomavirus associated with genital neoplasias. *Nature* 1986; **321**:246-9.
23. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A new type of papillomavirus DNA and its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 1984; **3**:1151-57.
24. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; **80**:3812-15.
25. Kahn T, Schwarz E, zur Hausen H. Molecular cloning and characterization of the DNA of a new human papillomavirus (HPV 30) from a laryngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1986; **37**:61-5.
26. Lorincz AT, Lancaster WD, Kurman C, et al. Characterization of human papillomaviruses in cervical neoplasia and their detection in routine clinical screening. In Peto R, zur Hausen H (eds): *Viral Etiology of Cervical Cancer*. Cold Spring Harbour, New York, Cold Spring Harbour Laboratory 1986; **225-38**.
27. Crum CP, Mitao M, Levine RU, et al. Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesions. *J Virol* 1985; **54**:675-9.
28. Lewandowski G, delgado G, Holloway RW, et al. The use of in situ hybridization to show human papillomavirus deoxyribonucleic acid in metastatic cancer cells within lymph nodes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **163**:1333-37.
29. Reid R, Greenberg M, Jenson AB, et al. Sexually transmitted papillomaviral infections. I. The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 1987; **156**:212-6.
30. Smotkin D, Berek JS, Fu YS, et al. Human papillomavirus-deoxyribonucleic acid in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1986; **68**:241-7.
31. Yoshikawa H, Matsukura T, Yamamoto E. Occurrence of human papillomavirus types 16 and 18 DNA in cervical carcinomas from Japan: Age of patients and histological type of carcinomas. *Int J Cancer Res* 1985; **76**:667-70.
32. Fujinaga Y, Shimada M, Okazawa K, et al. Simultaneous detection and typing of genital human papillomavirus DNA using the polymerase chain reaction. *J Gen Virol* 1991; **72**:1039-44.
33. Bokhman JV, Kuznetsov OK, Maximov SJ, et al. Study of sequences of DNA of the human papillomavirus genotypes 6 and 16 in patients with cancer of vulva and cervix uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1990; **17**:117-20.
34. Fuchs PG, Girardi F, Pfister H. Papillomavirus infection in cervical tumors of Austrian patients. *Cancer Cells* 5, Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory 1987.
35. Di Luca D, Pilotti S, Stefanon B, et al. Human papillomavirus type 16 DNA in genital tumors: a pathological and molecular analysis. *J Gen Virol* 1986; **67**:583-5.
36. Fukushima M, Okagaki T, Twiggs LB, et al. Histological types of carcinoma of the uterine cervix and detectability of human papillomavirus DNA. *Cancer Res* 1985; **45**:3252-55.
37. Parakash SS, Reeves WO, Sisson GR, et al. Herpes simplex virus type 2 and human papillomavirus type 16 in cervicitis, dysplasia and invasive cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1985; **31**:55.
38. Schneider A, Kraus H, Schuhmann R, et al. Papillomavirus infection of the lower genital tract; Detection of viral DNA in gynecological swabs. *Int J Cancer* 1985; **35**:443-8.
39. Nielsen AL. Human papillomavirus type 16/18 in uterine cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma. A study by in situ hybridization with biotinylated DNA probes. *Cancer* 1990; **65**:2588-93.
40. Bjersing L, Evander M, et al. HPV 18 and cervical adenocarcinomas. *Anticancer Res* 1991; **11**:123-7.
41. Wilczynski SP, Bergen S, Walker J, et al. Human papillomaviruses and cervical cancer: Analysis of histologic and pathologic features associated with different virus types. *Hum Pathol* 1988; **19**:697-704.
42. Tase T, Okagaki T, Clark BA, et al. Human papillomavirus types and localization and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix: A study by in situ DNA hybridization. *Cancer Res* 1988; **48**:993-8.
43. Twiggs LB, Okagaki T, Adcock LL, et al. Adenocarcinoma of the cervix, histologic variations, problems and diagnosis and special considerations in biology, in *Cervical pathology and colposcopy* (S. Kurihara et al, Eds.), Elsevier Science, Heidelberg 1985; **61-8**.
44. Okagaki Y, Twiggs LB, Zachow KR, et al. Identification of human papillomavirus in cervical and vaginal intraepithelial neoplasia with molecularly cloned virus specific DNA probes. *Int J Gynecol Pathol* 1983; **2**:153-9.
45. Carson LF, Twiggs LB, Okagaki T, et al. Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1988; **72**:63-9.
46. Yaegastii N, Yajima H, Shihano K, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) type 16 and 52b in cervical cancer tissues by Southern Blot hybridization and polymerase chain reaction (PCR). *Virus Genes* 1990; **4**:313-23.
47. Rakoczy P, Hutkinson L, Kulski JK, et al. Detection of human papillomavirus in reprocessed routine Papanicolaou smears by DNA hybridization. *Diag Cytopathol* 1990; **6**:210-4.
48. Shroyer KR, Hosey J, Swanson LE, et al. Atypical squamous cells, a case-series study of the association between Papanicolaou smear results and human papillomavirus DNA genotype. *J Reprod Med* 1991; **36**:291-7.
49. Rader JS, Rosenzweig BA, Spinaz R, et al. Atypical squamous cells. A case-series study of the association between Papanicolaou smear results and human papillomavirus DNA genotype. *J Reprod Med* 1991; **36**:291-7.
50. Borst M, Butterworth CE, Baker V, et al. Human papillomavirus screening for women with atypical Papanicolaou smears. *J Reprod Med* 1991; **36**:95-9.
51. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university student as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991 Jan; **265**:472.
52. Campion MJ, McCance RJ, Cuzick J, et al. Progressive potential of mild cervical atypia. Prospective cytological, colposcopic, and virological study. *Lancet* 1986; **2**:237-42.