



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

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
KARACİĞER VE BÖBREK TRANSPLANTI YAPILAN
HASTALARIN TAKİPLERİNDEKİ SIVI BAZLI
SİTOLOJİ DEĞİŞİKLİKLERİ: RETROSPEKTİF
KOHORT ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem SAMUK YAMAN

Antalya, 2023



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

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
KARACİĞER VE BÖBREK TRANSPLANTİ YAPILAN
HASTALARIN TAKİPLERİNDEKİ SIVI BAZLI
SİTOLOJİ DEĞİŞİKLİKLERİ: RETROSPEKTİF
KOHORT ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem SAMUK YAMAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık ihtisasımız boyunca eğitimimiz için çabalayan sayın Prof. Dr. İ. İnanc Mendilcioğlu hocamıza, gerek tezim gerek ihtisasım esnasında her sorum ve sorunum için koştuğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. N. Utku Doğan'a, Prof. Dr. Tayup Şimşek, Prof. Dr. Mehmet Şimşek, Prof. Dr. Abdullah Boztosun, Prof. Dr. Mete Çağlar, Prof. Dr. Murat Özekinci, Prof. Dr. Cem Yaşar Sanhal, Prof. Dr. Selen Doğan, Doç. Dr. M. İlkin Yeral, Doç. Dr. H. Aykut Tuncer ve Doç. Dr. E. Kerem Dirican Hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

4 yıllık asistanlık hayatımın, 2. yılında hayatıma giren, girdiği günden beri desteğini sonuna kadar arkamda hissettiğim sevgili eşim Ahmet Yaman'a, beni türlü sıkıntılarla uğraştığı halde bu günlere getiren, benden hiç vazgeçmeyen sevgili annem Sevgi Samuk' a, gece gündüz hafta sonu tatil demeden geleceğimiz için çalışan sevgili babam İbrahim Samuk' a, tanıştığımız ilk günden itibaren benim için anneden ve babadan öte olan sevgili annem ve babam, Mesude ve İsmail Yaman'a, kardeşim olmak için yaratılmış, benim için önceliklerinden bile vazgeçen, her zor anımda yanımda olan canım kardeşim Yunus Emre Samuk' a varlıkları için minnet duyuyorum. Asistanlığım ile beraber tanıştığım, gelmeden yolunu dört gözle beklediğim, her anımda yanımda olan sevgili kız kardeşim Esra Bağcıoğlu'na, hayatımın diğer yarısıyla tanışmama vesile olan, her daim yanına koşarak gittiğim sevgili kız kardeşim Pınar Altan'a, sonradan hayatıma giren; ama ilk günden beri varmış, yanımdaymış gibi hissettiğim sevgili Selin Er' e

Eğitimim boyunca yanımda olan uzman hekimlerimize ve yoğun çalışma koşullarında yanımda olan, çalıştığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde çalıştığım süre boyunca emeği geçen tüm hemşire, ebe ve hastane personelimize,

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviksin Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi	3
2.1.1. Serviksin Histolojisi	3
2.1.2. Serviksin Embriyolojisi	4
2.1.3. Serviksin Anatomisi	4
2.2. Serviksin Premalign Lezyonları ve Yönetimi	5
2.2.1. Premalign Lezyonlarda Sınıflandırma	5
2.2.2. Premalign Lezyonlarda Yönetim	7
2.3. Servikal Kanseri Risk Faktörleri	12
2.3.1. HPV	13
2.3.2. Sigara Kullanımı	15
2.3.3. İmmünsüpresyon Durumu	15
2.3.4. OKS Kullanımı	15
2.3.5. Diğer Durumlar	16
2.4. Serviks Kanseri Tarama Yöntemleri	16
2.4.1. Servikal Sitoloji	17
2.4.2. HPV Testi	20
2.4.3. Kolposkopi	23
2.5. HPV Aşısı	35
2.6. Servikal Kanseri	37
2.7. Solid Organ Nakli	37
2.7.1. Organ Nakli Endikasyonları	38
2.7.2. İmmünsupresif İlaçlar	38
2.7.2.1. Kortikosteroidler	39
2.7.2.2. Siklosporin	40
2.7.2.3. Tacrolimus	40
2.7.2.4. Mikofenolat Mofetil	41
2.7.2.5. Azotropin	41
2.7.2.6. Sirolimus ve Everolimus	41
2.7.3. Solid Organ Nakli ve Malignite İlişkisi	42
2.7.3.1. Nakil Alıcılarında Sık Görülen Kanselerler	45
2.7.4. Solid Organ Nakli Yapılan Hastalarda Kanseri Taraması	46
2.7.4.1. Nakilli Hastalarda Serviks Kanseri Taraması	47

3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	48
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi	48
3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri	54
3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama	54
3.5. Verilerin Analizi	54
3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	54
3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri	55
4. BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	56
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	71
7. ÖZET	72
8. ABSTRACT	74
9. KAYNAKLAR	76
10. EKLER	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D.	Amerika Birleşik Devletleri
A.C.O.G.	Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Cemiyeti
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
AGC	Atypical glandular cells
AIS	Adenokarsinoma İn situ
ALTS	ASCUS- LSIL Triage Study
ASC	Atypical squamous cells
ASCCP	Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
ASC-H	Atypical squamous cells- cannot exclude high grade lesion
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance
CIN	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
DES	Dietilstilbestrol
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Epstein-Barr Virüsü
ECC	Endoservikal Küretaj
EVA	Gelişmiş Görsel Değerlendirme Sistemi
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Human İmmündeficiency Virus
HPV	İnsan Papiloma Virüsü
HR-HPV	High risk HPV
HHV-8	İnsan Herpes Virüsü 8
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
IFCPC	Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu
KDIGO	Küresel Sonuçları İyileştirme Klavuzu

KOK	Kombine Oral Kontraseptif
KOLP	Kolposkopi
KS	Kaposi Sarkom
LAST	Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji
LEEP	Loop Electrosurgical Exicision Procedure
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion
MCV	Merkel Hücreli Polioma Virüsü
MMF	Mikofenolat Mofetil
OKS	Oral Kontraseptif
Rb	Retinoblastom
SCJ	Skuomokolumnar Bileşke
SIL	Skuamoz İntraepitelyal Lezyon
SIR	Standartlaştırılmış İnsidans Oranı
TGF-beta	Transforming Büyüme Faktörü Beta
TX	Transplantasyon
TZ	Transformasyon Zonu
WHO	Dünya Sağlık Örgü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazinin Terminolojisi	7
2.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazide Risk Faktörleri	12
2.3. Yüksek ve Düşük Riskli HPV Tipleri	20
3.1. BD Viper LT System: HPV Walkaway modu	50
4.1. Genel Özellikler	56
4.2. Transplantasyon ile ilgili Genel Veriler	56
4.3. Etiyoloji	57
4.4. Menopoz	57
4.5. Ek Hastalık	58
4.6. Ailedeki Kanser Öyküsü	58
4.7. Kullanılan İmmüsupresyon Tedavileri	58
4.8. HPV	59
4.9. Sıvı Bazlı Sitoloji ve Kolposkopi Durumu	59
4.10. LEEP	60
4.11. Trakelektomi Oranları	60
4.12. Transplantasyon Sonrası Yeni Oluşan Kanselerler	61
4.13. Transplantasyon Öncesi Servikal Sitoloji Tarama Sonuçları	
Anormal Olan Hastaların HPV İzlemi	61
4.14. Transplantasyon Öncesi Servikal Sitoloji Tarama Sonuçları	
Anormal Olan Hastaların Sıvı Bazlı Sitoloji İzlemi	62
4.15. Transplantasyon Öncesi Servikal Sitoloji Tarama Sonuçları	
Anormal Olan Hastaların İzlemi	63
4.16. Transplantasyon Öncesi Servikal Sitoloji Tarama Sonuçları	
Anormal Olan Hastaların Progresi	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Transformasyon zonu	4
2.2. Kolposkop	23
2.3. Servikal Skuamokolumnar Bileşke (SCJ) ve Transformasyon Zonu	28
2.4. Serviksin Kolposkopisi	31
2.5. Serviksin Kolposkopisi: İnvaziv Servikal Karsinom	32
2.6. Serviksin Kolposkopisi: Ridge Belirtisi	33



1. GİRİŞ

Organ transplantasyonu, son evre organ yetmezliğinin dünyaca kabul edilmiş tedavisidir [1]. Organ nakli, ölü veya canlı bir insandan başka bir insana, bir insanın kendi vücudundan yine kendisine veya bir hayvandan bir insana gerçekleştirilir. Organ transplantasyonu sonrası, doku reddini önlemek amacıyla çeşitli immünsüpresif ajanlar başlanmaktadır. Solid organ transplantasyonu sonrası, kullanılan bu immünsüpresif ajanlar, grefte karşı oluşabilecek rejeksiyonu önlemek amacıyla verilir. Etkili immünsüpresyon, başarılı bir organ naklinin olmazsa olmazıdır. İmmünosüpresif ajanların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu immünsüpresif ilaçlar, allogreft karşı oluşan immünolojik cevabın farklı basamaklarını etkilerler. Bu immünsüpresif ajanlar; steroidler, anti-proliferatif ajanlar (azotrofin ve mikofenolat), Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), poliklonal ve monoklonal antikor preparasyonlarıdır. İmmünosüpresif tedavinin ömür boyu kullanılması gerekmektedir. İmmünsüpresyon kullanımı ve HPV sıklığının artması nedeniyle kanser geliştirme sıklığı genel popülasyona göre yaklaşık 3 kat daha fazladır [2]. Organ transplantasyonu yapılan hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan sonra en önemli mortalite ve morbidite sebebi kanserdir. Böbrek transplantı yapılan hastalarda 5 yıl içindeki kanser oluşturma kümülatif insidansı %4-5 artış gösterirken, 10 yıl içinde %10, 20 yıl içinde %20 artış göstermektedir[3]. Genel olarak baktığımızda solid organ transplantasyonundan sonra ideal servikal kanser tarama sıklığı net değildir[4]. Amerikan Kanser birliği, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Birliği ve Amerikan Klinik Patoloji Birliği kılavuzları, immün bağışıklığı tam olan kadınlarda 3-5 yılda bir tarama önerirken [5]; solid organ transplantı yapılan immünsüpresif hastalarda serviks kanseri için taramanın daha sık yapılması önerilmektedir [6].

Bu çalışmadaki amaç Organ nakli merkezimizde böbrek ve karaciğer nakli yapılan hastalarının nakil öncesi ve sonrası sıvı bazlı sitoloji takipleri, HPV durumları, preinvaziv ve invaziv servikal lezyonların sıklığının araştırılmasıdır. Hastaların yaş, gravida, parite, sigara kullanımı, menopoiz durumu, vücut kitle indeksi, dahili hastalıkları, ailedeki kanser öyküsü, oral kontraseptif kullanımı,

immüsupresyon için alınan immüsupresyon tedavi tipi, böbrek kaybına neden olan durum, kadavradan veya canlı nakil olması, HPV durumu araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

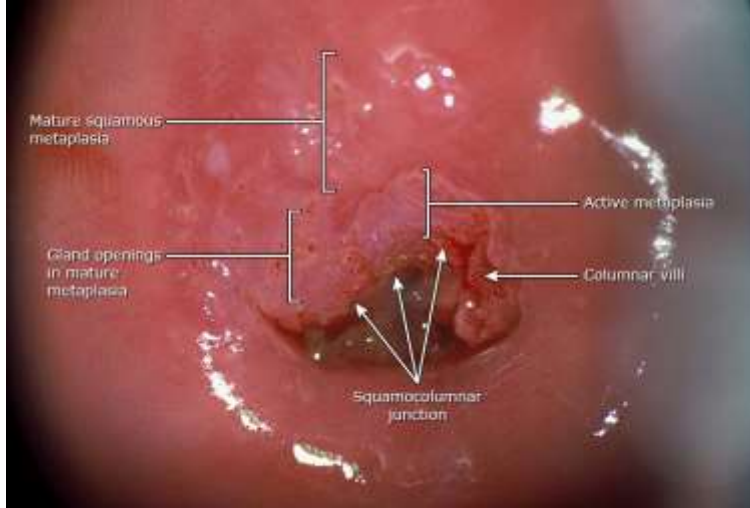
2.1. Serviksin Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi

2.1.1 Serviksin Histolojisi

Serviks, uterusun vajene açılan dar kısmıdır. Endoservikal kanal ve ektoserviksten oluşmaktadır. Uterusun korpusunun aksine servikal stroma, çoğunlukla kollajen olmak üzere düz kas ve elastik doku içerir. Ektoserviks, düz, çok katlı non-keratinize skuamöz epitel ile kaplıdır. Servikal kanal, glandüler kolumnar epitel ile döşelidir.

Skuamokolumnar bileşke, skuamöz epitelin servikal kanalın kolumnar epiteliyle birleştiği geçiş noktasıdır. Puberte döneminde östrojenin artması nedeniyle skuamöz epitelde glikojen depolanır, floradaki laktobasillerle glikojenin metabolize edilmesiyle laktik asit üretilir ve vajen ph'sı 3.5-4.5 olur. Vajinanın asit ortamıyla karşılaşan evert olmuş subkolumnar hücrelerde proliferasyon başlamasıyla birlikte immatür skuamöz metaplazi oluşur. Glikojenizasyon gerçekleşirse matür skuamöz epitel oluşur. Metaplazi sonucunda aktif skuamokolumnar bileşke meydana gelir. Orjinal ve aktif skuamokolumnar bileşkeler arasında kalan bölgeye ise transformasyon zonu (TZ) denir[7]. TZ ve skuamokolumnar bileşke, neoplazi gelişimi açısından en riskli bölgelerdir.

Reproduktif çağlarda skuamokolumnar bileşkede ektoservikse doğru ilerleme görülmektedir. Menopozal dönem gibi düşük östrojenik dönemlerde skuamokolumnar bileşke endoservikal kanala doğru gerileme olmaktadır. Bu nedenle muayenede genellikle görülmez.



Şekil 2.1: Servikal Transformasyon Zonu

2.1.2 Serviksin Embriyolojisi

Kadın genital sistemi embriyolojik olarak mezoderm kaynaklı müllerian kanalları ve kloakanın ventral bölümünü oluşturan ürogenital sinüsten köken almaktadır. Müllerian kanallarının karşılıklı birleşmesi yaklaşık olarak fertilizasyon sonrası 54. Günde başlar ve bu birleşme sonucunda uterus, serviks ve vajen 1/3 üst kısmını oluşturulur. Ürogenital sinüsten ise vajen, vestibulum, üretra ve bartholin bezleri gelişmektedir. Embriyogenez sırasında müllerian kanal, ürogenital sinüs ile birleşir. Vajinal orifis ve himen oluşur. Yaklaşık 66. Günde sinovajinal bulbus oluşur. 91. güne gelindiğinde ise endoservikal bezler ve vajinal forniks oluşmuş olur. Böylece serviksin ilk belirgin görünümü oluşmuş olur [8].

2.1.3 Serviksin Anatomisi

Serviks, uterusun daha dar ve fusiform şekilli 1/3 alt parçasıdır. Puberte öncesi kızlarda serviks, uterin korpusun iki katı uzunluğundadır; bu oran yaşla birlikte tersine döner. Serviks menarştan sonra, uterus uzunluğunun yarısı ile üçte biri arasında değişmektedir [9].

Serviksin, vajina içindeki bölümü ve vajina üstünde kalan bölümü mevcuttur. Serviksin vajinadan baktığımızda görünen kısmına portio vaginalis; serviksin intraabdominal kısımda kalan kısmına ise supravajinal serviks denir.

Servikal kanal uterin kavite ile vajinayı birbirine bağlar. Eksternal servikal os, küçük, yuvarlak ve nulliparlarda merkezi yerleşimlidir. Multiparlarda, doğumun üçüncü evresinde transvers bir aralığa dönüşür. İnternal servikal os, gebe olmayanlarda, hasta multipar olsa bile 3 mm'den fazla değildir. Vajina antevort olan uterusu doksan derecedir. Bu nedenle eksternal servikal os, vajinanın posterior duvarına doğru bakar. Sagittal aksta baktığımızda ise serviksin, mesane ve rektum arasında bulunduğunu görürüz.

Serviks, uterusun bağları arasında yer alan uterosakral ligamentler ve kardinal ligamentler tarafından desteklenir. Uterosakral ligament, serviks ve vajinayı çevreleyerek 2-4.sakral vertebralara doğru uzanarak desteklerken; üç çift ligament olan servikal ligamentler, serviks uteriden pelvis duvarına uzanarak destekler. Kardinal ligament ise serviks uteri ve lateral forniksten, pelvis yan duvarlarına transvers olarak uzanarak destekler. Uterin Arter, uterusu giderken bu ligament içinden geçer ve burada üreteri önden üstten çaprazlar. Pubocervical Ligament; uterusun anterior duvarı ve vajinanın üst bölümünden anteriora doğru uzanarak pubis kemiğinin posterior yüzüne tutunur. Uterosakral Ligament; serviks uterinin her iki yan tarafından arkaya doğru uzanır. Rektumun yan tarafından geçip sacruma tutunur. Plica rectouterinanın (Douglas plikası, pilica sacrouterina) içindeki bağ dokusudur. Hipogastrik plexusa ait dallar içerir. Ligamentin insersiyö yerinin proksimalinden üreter geçer.

2.2 Serviksin Premalign Lezyonları

2.2.1 Premalign Lezyonlarda Sınıflandırma

Serviks kanserinin tanısının sitolojik olarak koyulabileceği ilk kez Babes tarafından 1927 de ileri sürülmüştür. Aynı tarihlerde Papanicolaou, serviks kanserli hastalarda, vajinal sıvıda tümör hücreleri olduğunu saptadı. Bu inceleme yöntemini Pap sıvı bazlı sitoloji olarak tanıttı, sitolojik materyaldeki hücreleri, malignite durumlarına göre değerlendirip, Pap sınıflamasını oluşturdu [10]. 1950'lere gelindiğinde normal servikal epitel ile in situ karsinom arasında kalan epitel değişiklikleri, displazi olarak isimlendirildi. Displazi; epitelde meydana gelen atipi, mitoz artışı ve polaritenin kaybolmasıyla oluşan değişikliklere verilen isimdir [11]. 1960'larda ise in situ karsinom ve displazinin aynı spektrum içinde

yer aldığı, ağır displazi ve in situ karsinomun aynı histopatolojik bozukluğa karşılık geldiği kabul edilmiştir [12]. Bu görüşün ardından, serviks skuamöz hücreli karsinom prekürsörü olan lezyonlar servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak adlandırılmıştır. Bu lezyonların tanısı, biyopsi ile alınan dokunun histopatolojik incelemesi ile konulmaktadır. İntraepitelyal lezyonun şiddeti, bazal membrandan yüzeye doğru baktığımızda etkilenen epitel oranına göre; CIN 1, CIN 2 ve CIN 3 olarak derecelendirilir.

1) CIN1, hafif derece displazi; anormal epitel skuamöz epitelin 1/3 alt kısmında (bazal membrana yakın) sınırlıdır. HPV'nin, sitopatik etkisi genellikle vardır.

2) CIN2, orta derece displazi, 1/3 orta kısma uzanım gösterir.

3) CIN3 ağır displazide, tüm katlarda lezyon gözlenir ve karsinoma in situ olarak adlandırılır. Serviksin skuamöz epitelinde tanımlanan bu neoplastik süreç, kolumnar epitelde gösterilemediğinden kolumnar epitel ile ilgili histolojik anormallikler AIS ya da adenokarsinoma olarak adlandırılır.

Bu sınıflamaya son şekli 2001 yılında verilen Bethesda sistemi izledi. Bu sistemde sitolojik bulgular (Pap test ile) için skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) terimi ve histolojik değişiklikler (biyopsi ile) için servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) terimi tanımlanmıştır.

2012 ye geldiğimizde Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP), HPV'ye bağlı gelişen skuamöz lezyonları tanımlamak için, alt anogenital skuamöz terminoloji (LAST) başlığı altında bir dizi değişiklik yayınladı (Tablo 1). CIN1, önceki terminolojik sistemde olduğu gibi LSIL içinde yer almıştır. CIN2, p16 immün boyanmanın tabakalanmasına göre prekanseröz açıdan değerlendirilmiş olup, CIN2 lezyon spesmenleri p16 negatif ise LSIL, p16 pozitif ise HSIL olarak adlandırılmıştır. CIN3, HSIL olarak adlandırıldı.

LAST SİSTEM,	Sitoloji	LSIL	HSIL	
	Histoloji	LSIL	P16 İLE BOYANMA İZLENEN	HSIL
BETHESDA SINIFLAMA SİSTEMİ	Sitoloji	LSIL	HSIL	
	Histoloji	CIN 1	CIN 2	CIN 3
ÖNCEKİ TERMİNOLOJİ		Hafif Displazi	Orta Derece Displazi	Ağır Displazi

Tablo 2.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazinin Terminolojisi

2.2.2 Premalign Lezyonlarda Yönetim

Servikal sitolojik taramayla elde edilen sonuçlar, kolposkopi ve/veya servikal biyopsi ile ileri değerlendirmeye rehberlik eder. Genellikle kolposkopi eşliğinde alınmış biyopsilerden sonra, histolojik sonuçlara dayanarak, tedavi kararları verilir. Epitelyal hücre anormallikleri skuamöz ya da glandüler olarak sınıflandırılır.

Skvamöz hücre anormallikleri:

Yetersiz sitoloji; Tüm sitolojik yöntemler dahil edildiğinde, yetersiz sitoloji olasılığı %1'den azdır [13]. Bir hastada alınan sıvı bazlı sitoloji sonucu sitoloji yetersiz denilmişse; bu hasta 30 yaş ve üzeri ve HPV bilinmiyor ya da negatifse 2-4 ay sonra sitoloji tekrar edilir. 25 yaş ve üstünde, HPV pozitifse 2-4 ay sonra sitoloji tekrar edilir ya da kolposkopi planlanır [14].

Sitolojide Transformasyon Zonu Yokluğu; Sitoloji negatif, ancak endoservikal ve transformasyon zonu yok veya yetersiz; sitoloji negatif olarak bildirilen ancak endoservikal ve transformasyon zonu olmayan veya yetersiz olan sitoloji, yorumlama için yeterli selülerliğe sahiptir, ancak endoservikal veya metaplastik hücrelerden yoksundur, bu da skuamokolumnar bileşkenin yeterince örneklenmemiş olabileceğini düşündürür. Bu sitolojik anormalliğin %10 ila %20 arasında değiştiğini ve yaşlı kadınlarda daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durumda 21-29 yaş arası kadınlarda rutin taramaya devam edilmesi

önerilir. Tarama için sadece servikal sitoloji yapılmış ve transformasyon zone yokluğunda sitoloji sonucu negatif olan bu yaş grubunda triyaj testi olarak HPV testi yapmak kabul edilemez. 30 yaş ve üzeri kadınlarda HPV negatifse rutin taramaya devam edilir, HPV bilinmiyorsa HPV bakılması önerilir fakat 3 yıl sonra sitoloji tekrarı da kabul edilebilir. HPV pozitifse 1 yıl sonra sitoloji ve HPV bakılır [15].

Pozitif HPV testi ile negatif sitoloji; Negatif sitolojiye rağmen, HPV pozitif olan kadınlar, HPV testi negatif olan kadınlara göre CIN 3 gelişimi açısından daha yüksek risk altındadır. Bu hastaların yönetiminde 2 farklı yol vardır. 1 yıl sonra ko-test yapılır. Sitoloji ve HPV negatifse 3 yıl sonra ko-test tekrarlanır, ASCUS ve üzeri patoloji var ve HPV hala pozitifse kolposkopi yapılır. Diğer seçenekte ise 1 yıl sonra HPV DNA bakılır. HPV 16 ve/veya HPV 18 pozitifliği varsa kolposkopi yapılır, HPV 16 ve/veya HPV 18 negatifse 1 yıl sonra ko-test yapılır [16].

ASC-US; ASC-US takibi için iki yol vardır. Biri 1 yıl sonra sıvı bazlı sitoloji testinin tekrarlanması; ikincisi, yüksek riskli HPV varlığını araştırmaktır. Yıllık takip düşük maliyet, kolay uygulama ve yaygın kullanım avantajlarına sahiptir, ancak HSIL'in %30'u kaçırılabilir. HPV testinin HSIL'i teşhis etme olasılığı daha yüksektir ve %95 negatif prediktivitesi ile oldukça güvenilirdir. 1 yıl sonra sitoloji tekrarı tercih edildiyse sitoloji negatifse 3 yılda bir sitoloji ile rutin takibe devam edilir, ASC ve üzeri patoloji mevcutsa kolposkopi yapılır, lezyon yoksa ve kolposkopi yetersizse ECC de eklenebilir. Diğer seçenek olan HPV bakılması tercih edildiyse HPV pozitifliği durumunda kolposkopi yapılır (lezyon yoksa ve kolposkopi yetersizse ECC de eklenebilir), HPV negatifse 3 yıl sonra ko-test tekrarlanır. 21-24 yaş arası ASC-US yönetiminde ise refleks HPV testi yapılır. HPV negatifse rutin taramaya devam edilir, HPV pozitifse 1 yıl sonra sitoloji tekrarı önerilir. Sitoloji sonucuna göre farklı yaklaşımlar mevcuttur. Sitolojisi AGC, ASC-H, HSIL olanlarda kolposkopi tercih edilir. Sitoloji eğer benign, ASC-US, LSIL gelirse 1 yıl sonra sitoloji tekrarı uygundur. Kontrol sitoloji 2 kez benign gelirse rutin taramaya dönülür, ASC ve üzeri patoloji gelirse kolposkopi yapılır[16].

LSIL; Sitolojisi LSIL gelen bir hastada, HPV DNA testi negatif ise hasta yıllık kontrol ile takip edilmelidir. HPV DNA testi pozitif ise, hastalar kolposkopiye yönlendirilir ve sonuçlara göre tedavi edilir. HPV DNA testi yapılamıyorsa kolposkopik inceleme yapılır; normal ise sıvı bazlı sitoloji normale dönene kadar hasta yıllık kontrollerle periyodik olarak takip edilir. Kolposkopi ile anormal bir lezyon tespit edilirse, acil tedavi gereklidir. 21-24 yaş arası hastalarda yönetimi ASC-US ile aynı şekildedir. Gebelikte ise kolposkopi postpartum en az 6 hafta sonraya ertelenir. CIN 2, CIN 3 yoksa postpartum dönemde takip edilir. CIN 2, CIN 3 mevcutsa ASCCP kriterlerine göre yönetilir.

ASC-H; ASC-H, zaman içinde CIN 3 için daha yüksek risk oluşturur. Yüksek HPV prevalansı nedeniyle ASC-H'de refleks HPV testi önerilmez. Ek olarak, HPV-negatif ASC-H'li kadınlar arasında 5 yıllık kanser riski %2'dir. ASC-H sitolojide kolposkopi yapılır. CIN 2, CIN 3 durumuna göre ASCCP kriterleri esas alınarak yönetilir. 21-24 yaş grubunda kolposkopi CIN 2, CIN 3 gelmesi durumunda ASCCP kriterlerine göre yönetilir. CIN2, CIN 3 yoksa 2 yıl boyunca 6 ay aralıklarla sitoloji ve kolposkopiyle takip edilir. Yüksek dereceli kolposkopik lezyon veya HSIL 1 yıl persiste ederse biyopsi alınır, CIN 2/CIN 3 gelmesi durumunda ASCCP kriterlerine göre yönetilir. HSIL 2 yıl persiste ettiyse ve CIN 2/CIN 3 tanımlanmamışsa diagnostik eksizyonel prosedür uygulanır. 2 negatif sitoloji ve yüksek gradeli kolposkopik anormallik olmaması durumunda da rutin takibe dönülür.

HSIL; HSIL sitolojisi CIN 2 ve 3 özelliklerini içerir. HSIL'de histolojik olarak en az %70 CIN 2-3, %1-2 invaziv kanser saptandığı ve progresyon oranı yüksek olduğu için hemen tedavi edilmesi gerekir. Leep veya soğuk konizasyon uygulanabilir. Endoservikal değerlendirme önemlidir. HPV testi, takipte faydalı olabilir; ancak LSIL takibindeki kadar faydalı olmayacaktır. Kolposkopi ana adımlardan birini oluşturur. Anormal kolposkopik bulguların varlığında biyopsi gereklidir ve tedavi buna göre şekillenir [17].

Glandüler hücre anormallikleri:

AGC; atipik glandüler hücreler, polipler ve metaplazi ile olduğu kadar endometriyum, serviks, over, tuba uterina ve diğer bölgelerin adenokarsinomları dahil neoplazilerle de ilişkilendirilmiştir. 35 yaşın altındaki kadınlarda kanser riski

daha düşük olmasına rağmen, her yaşta CIN 2 ve üstü lezyon riski artmaktadır. Atipik endometriyal hücreler hariç tüm alt kategorilerde endoservikal örnekleme ile kolposkopi önerilir [18]. Endometriyal örnekleme, 35 yaş ve üstü veya anormal kanaması olan (Endometriyal neoplaziyi düşündüren klinik bulgular) kadınlarda önerilir [19].

Adenokarsinom in situ; servikal AIS'li kadınların %50'sinde CIN görülür. Adenokarsinoma in situ, önemli bir adenokarsinom kanseri öncüsü olarak kabul edilir. Endoservikal kanalın tamamı risk altındadır ve lezyonun sitoloji ve küretaj işlemleri ile incelenmesi güvenilir olmayabilir. Cerrahi sınırları pozitif olan hastalarda tekrar konizasyon yapılmalıdır. Fertilite göz ardı edilebiliyorsa, nüks riskinden dolayı cerrahi sınır negatif dahi olsa histerektomi yapılmalıdır[20].

Gebe kadınlar için endoservikal küretaj ve endometriyal biyopsi kabul edilemez. Sitolojik, histolojik veya kolposkopik olarak şüphelenilen CIN 2 veya daha ileri lezyon yoksa takip ve postpartum 6. Haftada değerlendirme önerilir.

Histolojik HSIL Yönetimi (CIN belirlenemeyen)

Servikal biyopsilerin histolojik raporlaması LAST/WHO kriterlerine taşındı, ancak patoloğlar tarafından kabulü evrensel değil ve LAST kriterlerini içeren patoloji raporları bir CIN teşhisini belirtmeyebilir. CIN 3, doğrudan serviks kanseri öncüsü olarak kabul edildiğinden CIN 3 dışlanamıyorsa hastanın CIN 3 varmış gibi yönetilmesi en uygun tercihtir[21]. Hastaya tedavi tercih edilir.

Histolojik HSIL Yönetimi (CIN 2 / CIN 3)

Histolojik HSIL (CIN 3) teşhisi konan gebe olmayan tüm hastalarda tedavi önerilir ve gözlem kabul edilemez. Histolojik HSIL'li (CIN 2) gebe olmayan hastalarda, hastanın tedavisinin gelecekteki gebelik üzerindeki etkisine ilişkin endişeleri kanserle ilgili endişelerden daha ağır basmadığı sürece tedavi önerilir. Skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı tam olarak görüntülenemediğinde veya yapıldıysa endoservikal örnekleme sonuçları CIN 2+ veya derecelendirilmemiş olduğunda gözlem kabul edilemez. Topikal ajanlar, terapötik aşılar ve diğer biyolojikler dahil olmak üzere cerrahi olmayan tedaviler, histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) tedavisi için kabul edilemez. Histerektomi, yalnızca histolojik HSIL (CIN 2, CIN 3 veya sınıflanamayan) tedavisi için birincil tedavi değildir. Ablatif tedavi düşünüldüğünde, özellikle kriyoterapi bazı

durumlarda kabul edilemez. Lezyon kanalın içine uzanıyorsa ve lezyon ektoserviksın yüzey alanının %75'inden fazlasını kaplıyorsa kriyoterapi düşünülmez. WHO eğer LEEP yapılma imkanı varsa kriyoterapi yerine LEEP önermektedir.

Yetersiz kolposkopi, persiste CIN 2-3, endoservikal kanal tutulumu veya derecesi belirtilmemiş CIN varlığında, eksizyonel yöntemler uygulanmalıdır.

Histolojik HSIL (CIN 2) teşhisi konan ve tedavinin gebelik oluştuğunda olumsuz etkileri olacağından endişelenen, bu nedenle tedavi istemeyen hastalarda skuamokolumnar bileşkenin görünür olması ve CIN 2+ veya derecelendirilmemiş CIN olması koşuluyla gözlem veya tedavi kabul edilebilir. 25 yaş ve üzeri hastalar için gözlem, 2 yıla kadar 6 aylık aralıklarla kolposkopi ve HPV tabanlı testleri içermektedir. Eğer CIN 2, 2 yıl persiste ederse, tedavi önerilmesi uygun olacaktır.

Histolojik CIN 1 Yönetimi

Sitoloji HSIL olarak raporlanmış; fakat histolojik tanı LSIL (CIN 1) gelirse, ya hemen tanısal eksizyonel prosedür uygulanır ya da 1. yılda HPV tabanlı test ve kolposkopi ile gözlem yapılır. Gözlem yapılan hastalarda HPV testi negatif ise, HPV testinin bir yıl içinde tekrarlanması önerilir. HPV testi negatif olmaya devam ederse, HPV testinin üç yıl sonra tekrarlanması önerilir. Gözlem sırasında herhangi bir test anormal çıkarsa, tekrar kolposkopi önerilir ve tedavi biyopsi sonucuna göre yapılır. Bir veya iki yıllık vizitte HSIL sitolojisi bulunursa, tanısal eksizyonel prosedür önerilir.

ASC-H için, kolposkopik inceleme yeterliyse, alınan endoservikal örnekleme negatifse, HPV tabanlı test ile 1 yılda gözlem önerilir; tanısal eksizyonel prosedür önerilmez.

Hem HSIL hem de ASC-H sitolojisi için, gözlem tercih edilir ve 1 yıllık takipte tüm testler negatifse, 1 yıl içinde HPV bazlı testin tekrarlanması önerilir. Hem 1 hem de 2 yıllık takiplerde tüm testler negatifse, 3 yıl sonra HPV bazlı test istenmesi önerilir. Takipler sırasında herhangi bir anormal test sonucuyla karşılaşılsa, kolposkopinin tekrarlanması önerilir. Bir veya iki yıllık takipte HSIL sitolojisi bulunursa veya iki yıllık takipte ASC-H kalıcı ise, tanısal bir eksizyonel prosedür önerilir.

HSIL ve ASC-H sitolojisinden sonra histolojik LSIL (CIN 1) tanısı alan hastalarda 1 yıllık CIN 3+ riskleri sırasıyla %3.9 ve %1.4 olup düşüktür. HSIL sitolojisi, ASC-H sitolojisinden daha yüksek bir risk ile ilişkili olduğundan, eksizyon seçilmemişse 1 yıllık takipte HPV tabanlı testlere ek olarak kolposkopi yapılması da önerilir. HSIL'li hastalarda kolposkopide CIN 2+ tespit edilememesi CIN 2+ lezyonunun dışlandığı anlamına gelmez [22].

En az 2 yıl ardışık takibinde teşhis edilen histolojik LSIL (CIN 1) olan 25 yaş ve üstü hastalar için gözlem tercih edilir, ancak tedavi de kabul edilebilir. Hasta ile konuşularak gözlem veya tedavi konusunda karara varılır[23].

2.3. Servikal İntraepitelyal Neoplazide Risk Faktörleri

Transformasyon zonundan köken alan preinvaziv lezyonların, servikal kansere ilerlemesi 10 yıl ila 20 yılı bulabilmektedir [24]. Bu servikal kanseri dönüşüm esnasında çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır. Bunların başında yüksek riskli HPV enfeksiyonu ve ileri yaş gelmektedir.

Tablo 2.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazide Risk Faktörleri [25]	
Demografik Risk Faktörleri	. Etnik köken (Siyahi Irk, Latin Amerika Ülkeleri) . Düşük sosyoekonomik düzey ve düşük eğitim düzeyi . İleri yaş
Davranışsal Risk Faktörleri	. Erken yaşta ilk koitus (<16y) . Multipl seksüel partner veya partneri çok eşli kadınlar . Sigara kullanımı . Beslenme Bozuklukları (Vitamin A, C, E, folik asit eksiklikleri) . Obezite
Medikal Risk Faktörleri	. Yüksek riskli HPV enfeksiyonları: özellikle HPV 16 ve 18
	. Yüksek parite sayısı
	. Ekzojen hormon maruziyeti: KOK ve DES maruziyeti
	. İmmünsüpresyon; AIDS, nakil hastaları, immünsüpresif kullanan kadınlar
	. Yetersiz servikal taramanın yapılması

2.3. 1. HPV ve Serviksin Premalign/ Malign Lezyonları ile İlişkisi

Skvamöz serviks kanserlerinin %99 dan fazlasında HPV DNA bulunur. Dünyada, serviks kanseri gelişiminin neredeyse %70'inden HPV 16 ve 18 sorumlu tutulmaktayken, kondilomlarınsa yaklaşık %90 'ından HPV tip 6 ve tip 11 suçlanmaktadır [26]. HPV tüm kanserlerin %5 inden sorumlu tutulmaktadır [27].

Human Papilloma Virüsleri (HPV), Papillomaviridae ailesinin Papillomavirüs türünü oluşturan küçük, zarfsız, 72 ikozahedral kapsid proteini ile kaplı, çift sarmallı DNA virüsleridir. HPV, yüzey epitelini ve müköz membranlarda epitel proliferasyonuna yol açan epiteliotropik virüslerdir. Servikal kanserlerin başlıca etiyolojik ajanıdır.

Servikal neoplazinin gelişimi için HPV enfeksiyonu gereklidir; ancak HPV ile enfekte olan kadınların çoğunda yüksek dereceli servikal lezyonlar ve servikal kanser oluşmaz. HR-HPV tipleri ile persiste eden enfeksiyon ve çevresel faktörleri de içeren konağın immün durumu, kanser gelişimi için ana faktörlerdir. Yeni HPV enfeksiyonlarının %50'sinden fazlası 6-18 ayda, %80-90'ı 2 ila 5 yıl içerisinde temizlenir[28]. Eğer kişinin yaşı ileriye, enfeksiyona maruziyet süresi uzunsa, HR-HPV mevcutsa, o enfeksiyonun persiste etme ihtimali artar.

Kanser gelişmesinde, onkojenik HPV tipleri büyük rol oynamaktadır. Bu HPV serotipleri, konakçı DNA'sına entegre olur. Buna bağlı olarak ekspresse edilen erken replikasyon proteinleri (E1 ve E2) nedeniyle hücre içerisinde replike olur. Viral çoğalmanın artmasıyla birlikte, viral gen ürünlerinden özellikle E6 ve E7 onkoproteinlerinin sırasıyla p53 tümör süpressör proteinine ve Rb proteinine bağlanması ile birlikte; normal hücrelerin tümör hücrelerine transformasyonu gerçekleşir.

E6 proteinleri, keratositlerdeki telomeraz aktivitesini artırarak uzun süreli enfeksiyon ve kanser gelişimine yatkınlığa sebep olur. P53 proteinini bağlayarak, bu genin DNA hasarı onarma fonksiyonunu bozar. Apoptozis artık meydana gelmez. E7 proteinleri, Retinoblastom (Rb) tümörsüpressörüne bağlandığında transkripsiyon faktörü bozulur ve kontrolsüz hücresel proliferasyon gerçekleşir.

p16 proteini, hücre siklus düzenleyicidir. Yüksek riskli HPV enfeksiyonlarında p16 düzeyinde artış izlenmektedir. Bu özellik sayesinde ayırıcı belirteç olarak p 16 kullanılmaktadır. Histolojik tanısı CIN 2 olan hastalarda eğer p16 ile immün boyanması negatif ise CIN 3'e ilerleme riski düşüktür.

E2 gen ürünleri, HPV genomunun transkripsiyonunun düzenlenmesinden sorumludur. E2 geninde bozulma meydana gelirse buna bağlı olarak E6 ve E7 ekspresse artar ve ölümsüzlük aktivasyonunda artış izlenir.

Yüksek riskli viral onkogenlerin aşırı üretilmesi, serviks kanseri gelişimi için tek başına yeterli değildir. HPV enfeksiyonunun persistansına neden olan HPV genotipi, sigara kullanımı, multiparite, ilk term gebelik yaşı, oral kontraseptif kullanımı, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar, beslenme, immünsupresyon gibi başka faktörler mevcuttur.

HPV enfeksiyonunun bulaş yolu cilt yüzeyinden yayılır. Yakın kişisel temas, kutanöz siğillerin geçişine neden olurken; anogenital ve serviks HPV enfeksiyonları ise genital-oral ve anal yolla bulaşır. Cinsel aktif kişiler hayatları boyunca en az bir kez HPV'nin bir alt tipi ile karşılaşmaktadır. HPV taşıyıcı kişide semptom olmayabilir.[29]. Enfekte kadınların %5-10'unda HPV direnç gösterir ve bu direnç yaş ile birlikte arttığını görürüz[30]. Yüksek riskli HPV'ler tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 iken düşük riskli HPV'ler tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81'dir. HPV tip 16 ve 18 serviks kanserinde en sık görülen tiplerdir [30].

Anogenital HPV enfeksiyonu bulaşı ardından servikal kanser oluşma basamaklarına bakacak olursak;

- 1)HPV bulaşı
- 2)HPV persistansı
- 3)Persiste enfeksiyonun prekanseröz lezyona ilerlemesi
- 4)Lokal invazyon

HPV bulaşı gerçekleştikten sonra enfeksiyon gelişimi için ortalama gereken süre 3 aydır. Genç kadınlarda rastlanan HPV enfeksiyonunun HSIL'e ilerleme riski %3-31 arasındadır. Bu risk yaşla birlikte artar.

2.3.2. Sigara Kullanımı ve Serviksin Premalign/ Malign Lezyonları ile İlişkisi

Sigara kullanımının, Ulusal Kanser Araştırma Merkezi tarafından servikal kanser ile ilişkili olduğu saptanmıştır [31]. Onkojenik HPV DNA pozitifliği bulunan 1800 kadınla yapılan çalışmada sigara içen kadınların CIN 3 ve servikal kansere ilerleme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur [32]. Sigara içilen yıl ile CIN riski kuvvetli şekilde ilişkilidir. Sigara içerisindeki maddeler servikal mukusta konsantre edilip persiste HPV enfeksiyonuna neden olurlar [33].

2.3.3. İmmünsüpresyon Durumu ve Serviksin Premalign/ Malign Lezyonları ile İlişkisi

İmmünsüpresyon, servikal displaziler için önemli bir risk faktörü olmakla beraber, immün cevabın yetersiz olması HPV'nin persiste etmesine sebep olmaktadır. Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon mevcutsa, bu durum HPV girişini kolaylaştırmaktadır. HIV (+) olan kadınlarda HPV enfeksiyonuna yakalanma, HPV'nin persiste etmesi, anormal sitolojilerin oluşması ve HSIL görülme sıklıkları artmaktadır[34]. HIV (+) olgularda CD4+ T helper sayısının az olması bağımsız bir risk faktörüdür. Klamidya Trachomatis gibi mukozal bariyeri bozan enfeksiyonlar; kronik servikal inflamasyon oluşturup, hücre aracılı immüniteyi işlevsiz hale getirir ve HPV'nin persiste etmesine sebep olur [35].

Transplant yapılan hastalarda kullandıkları immünsüpresif ilaçlar, dolayısıyla servikal kanser gelişimi açısından artmış riske sahiptir.

2.3.4. OKS Kullanımı ve Serviksin Premalign/ Malign Lezyonları ile İlişkisi

Ulusal Kanser araştırma Merkezi, oral kontraseptifler uzun süreli kullanımda serviks kanseri riskini artırdığı için, oral kontraseptifleri insanlarda karsinojenik olarak kabul eder. Oral kontraseptif ilaçların uzun süreli kullanımının, HPV pozitif hastalarda servikal karsinom riskini artırdığı gösterilmiştir. Oral kontraseptif kullanımı ile cinsel aktivite arasındaki güçlü ve

tutarlı bir ilişki olması nedeniyle, tek başına oral kontraseptif kullanımı ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek zordur [36]. OKS kullanımı nedensel bir faktörden ziyade HPV 'ye maruz kalmanın bir belirteci olabilir. Oral kontraseptif kullanımı öyküsü olan kadınların endoserviksinde servikal değişiklikler, özellikle "mikroglandüler hiperplazi" görüldüğü bildirilmiştir ve oral kontraseptif kullanımının yaygın olduğu kadınlarda serviksinvaziv adenokarsinomu görülme sıklığının artmış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur[37]. OKS'lerin kesilmesinden sonra serviks kanseri riski azalır ve 10 yıl içinde kullanmayanlarda başlangıç riskine geri döner [38].

2.3.5 Diğer Durumların Serviksin Premalign/ Malign Lezyonları ile İlişkisi

Multiparite, erken yaşta evlilik özellikle HPV pozitif kadınlar arasında, serviks kanseri için bir risk faktörüdür. Gebeliklere bağlı oluşan immünsüpresyon durumunun, servikal epitelde hormonal etkileri ve vajinal doğumlara bağlı fiziksel travmanın sonucu olarak ektoservikal bölgede transformasyon bölgesini etkileyerek servikal karsinogenezde rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, gebelikte transformasyon zonundaki skuamöz metaplastik hücrelerin sayısı artar ve metaplastik hücreler, HPV enfeksiyonuna daha duyarlıdır. Bu nedenle servikal kanser için risk teşkil etmektedir [39].

Diyetle ilgili veriler çok net olmamakla birlikte A, C, E, beta karoten ve folik asit gibi vitamin eksikliklerinin, hücresel immüniteyi zayıflatarak viral enfeksiyonunun persistansını ve servikal karsinogenezini arttırdığı düşünülmektedir[36].

2.4 Serviks Kanseri Tarama Yöntemleri

Serviks kanserinin iki ana tipi vardır: skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom. Aralarında en yaygın olanı skuamöz karsinomdur. Tarama, her iki tipte de prekürsörleri ve erken evre hastalığı tespit etmeye yöneliktir. Serviks kanseri insidansı ve mortalite oranları, Pap testinin başlamasından bu yana azalmıştır.

Yüksek riskli HPV servikal kanser vakalarının gelişimi için gereklidir ama yeterli bir koşul değildir. Bu nedenle serviks kanserini önlemek için HPV bulaşını önlemek ve HPV ile enfekte olan ve dolayısıyla serviks kanseri geliştirme riski yüksek olanların tespit edilmesi gerekmektedir [40]. Bu amaçla servikal sitoloji ve HPV testi adı verilen iki adet tarama testinin kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu testler sayesinde preinvaziv lezyonlar, invaziv hale gelmeden önce saptanır ve hem preinvaziv hem invaziv lezyonlar tespit edilir.

2.4.1. Servikal Sitoloji

Servikal sitoloji için iki metot vardır: konvansiyonel Pap sıvı bazlı sitoloji ve sıvı bazlı ince tabaka preparasyonu. Neoplazi gelişimi için en yüksek risk altındaki transformasyon bölgesini değerlendirmek amacıyla, her iki yöntemde de hücreler, ektoserviks ve servikal kanalın dış yüzeyinden elde edilir[41].

Servikal sitoloji örnekleme için spatula ve ayrı bir endoservikal fırça kullanılabilir. Bir spatula ve ayrı bir endoservikal fırça, yalnızca bir spatula kullanıldığı duruma göre daha fazla endoservikal hücre içeren bir numune sağlar [42]. Pamuk uçlu swablardan kaçınılmalıdır, çünkü bunlar daha az endoservikal hücre toplar ve diğer cihazlar kadar CIN'i saptamazlar [43]. 36 randomize kontrollü çalışmanın ve altı gözlemsel çalışmanın dahil olduğu bir metaanalizde konvansiyonel Pap sıvı bazlı sitoloji uygulanan hastalarda, en sık kullanılan spatulanın (Ayre spatula) uzatılmış uçlu spatulalardan (örn. Aylesbury) daha az endoservikal hücre topladığını, ancak her iki spatula türünün de benzer teşhis sonuçları saptandı [44].

Sıvı bazlı sitoloji alınması için, hasta litotomi pozisyonuna alınır, spekulum yardımıyla serviks inspeksiyonu yapılır. Bir fırça yardımıyla dairesel şekilde 180 derece 6 tur döndürülerek skuamokolumnar bileşkeden hücreler elde edilir [43].

Hücreler iki farklı yöntem ile elde edilir; konvansiyonel yöntem ve sıvı bazlı sitolojiye dayanan yöntem.

Sıvı bazlı ince tabaka sitolojisi için, servikal hücreler bir fırça yardımıyla toplanarak bir solüsyona yerleştirilir ve solüsyonda kuvvetlice on kez döndürülür. Sıvı, sitoloji laboratuvarı tarafından işlendiğinde, hücreler bir filtreye hapsedilir ve daha sonra tek tabaka halinde bir lam üzerine kaplanır.

Konvansiyonel Pap sıvı bazlı sitoloji için, ektoservikal spatula ile örnek alındıktan hemen sonra bir lam üzerine yayılır. Lam daha sonra havada kurumayı önlemek için etil eter ve yüzde doksan beş etil alkol ya da tek başına yüzde 95 etil alkol ile fikse edilir. Hücreler fikse edildikten sonra klasik PAP boyaması (Harris Hemotoksilen, Orange G ve etanol) yapılır. Hızlı değerlendirme imkânı verir. Geleneksel Pap sitolojisinin sensitivitesi %30 ile %87 arasında, spesifitesi ise çeşitli çalışmalarda %86 ile %100 arasında değişmektedir

Her iki yöntemde de hem endoserviksten hem ektoserviksten örnek alınır. Sıvı bazlı sistemin avantajı tek örnek ile hem sitoloji hem HPV çalışılabilir iken; konvansiyonel yöntemde ayrı ayrı örnek almak gerekir.

Sitopatologlar servikal sitoloji yaymalarını inceler. Özellikle ASCUS ve glandüler atipiler söz konusu olduğunda, gözlemciden gözlemciye yorumun değiştiği görülmektedir [45].

Bazı yerlerde sitoloji slaytlarının ilk incelemesini gerçekleştirmek için tescilli algoritmalar kullanan otomatik örnek yorumlama sistemleri mevcuttur. Otomatik slayt yorumlama sistemine bir örnek, slaytların birincil taraması için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ThinPrep Görüntüleme Sistemidir. Bu sistem, en çok ilgili olan alanları gözden geçirmek için programlanmış algoritmalar kullanır. Anormallikler bulunursa, örneğin tamamı bir sitopatolog tarafından gözden geçirilir. Bir çalışmada, bu cihazın kullanımının, manuel taramaya kıyasla yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların (HSIL) saptanmasını yüzde 38 ve düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonların saptanmasını yüzde 46 artırdığı görülmüştür[46]. Başka bir çalışmada bu sistemin kullanımıyla, konvansiyonel sitolojiye göre benzer (yüzde 1,8'e karşı yüzde 3,1) saptama oranlarının mevcut olduğu ve HSIL'nin daha iyi saptama oranlarının daha yüksek olduğu görüldü[47]. Otomatik sistemlerin klinik etkinliği ve serviks kanseri taramasındaki rolü kesin olarak belirlenmemiştir.

Birleşik Devletlerde, kalite güvence düzenlemeleri, laboratuvarlarda, başlangıçta negatif olarak yorumlanan rastgele seçilen servikal sitoloji yaymalarının yüzde 10' unu yeniden taramasını zorunlu tutmaktadır [48]. Tüm negatif sitoloji yaymalarının manuel olarak yeniden taranması zaman alıcı olup

hızlı manuel yeniden tarama (slayt başına 30 ila 120 saniye) Birleşik Krallık 'ta ve başka yerlerde uygulanabilir ve uygulanmaktadır.

Servikal sitoloji sonuçlarını raporlamak için standartlaştırılmış terminoloji, en son 2014'te revize edilen Bethesda Sistemi ile 1988'de tanıtıldı [49].

Çoğu laboratuvar, anormal sitoloji örnekleri yorumlanırken, servikal anormalliklerin saptama oranını artırmak amacıyla, başka testler sunar. Bunlar, klinik olarak ilgili servikal neoplazi ile yüksek oranda ilişkili olan moleküler belirteçleri saptayan ticari testleri içerir. Bu belirteçlerin (dual boyama p16/Ki-67) negatif olarak saptanması hastalık olma riskinin neredeyse olmadığını gösterir[50]. Bu tür testler ASCUS, LSIL varlığında tanıya yardımcı olduğu için sitopatologlar tarafından yaygın kullanılıyor olup hızla rutin haline gelmektedir.

Günümüzde servikal kanser taramaları ile ilgili birçok kılavuz mevcuttur. HPV ile ilişkili hastalıklar genç bireyler ile yaşlı bireyler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılık yeni kılavuzlara da yansımıştır.

Adölesanlarda sitolojik anormallik erişkinlerden daha fazla görülür. Adölesanlardaki sitolojik anormalliklerin servikal kansere ilerleme sıklığı daha azdır. Servikal kanser taraması ile ilgili kılavuz Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tarafından 2021 yılında yayınlanmıştır [51].

ACOG KRİTERLERİ (2021)

1. Geçmişteki seksüel yaşama bakılmaksızın tüm taramalara 21 yaşında başlanmalı ve 21 yaşına gelmiş olan tüm kadınlar yıllık muayene ve Pap testi yaptırmalıdır. 21 yaşından gençse tarama önerilmez.
2. 21-29 yaş aralığındaki kişilere HPV testi yapılması da düşünülebilir; ancak 3 yılda bir yalnızca pap test yapılması önerilmektedir.
3. 30 – 65 yaş arasındaki kişilere 3 yılda bir sıvı bazlı sitoloji kontrolü veya 5 yılda bir kotest veya pap test kontrolü önerilmektedir
4. 65 yaş üzerindeki kişilerde, yüksek dereceli displazi ve daha üstü bir lezyon öyküsü veya anormal tarama öyküsü ve immünsüpresif bir hastalığı yoksa, son 10 yıllık süreçte, sonuncu yapılan test 3 veya 5 yıl içinde yapılmak şartıyla, 2 kez negatif kotest veya HPV testi varsa ya da 3 kez pap test sonucu varsa tarama sonlandırılabilir. Bu dönemde kanser riski oldukça düşüktür.

6. Kişinin eğer HIV hastalığı, zayıf immün sisteme sahipse, serviks kanseri öyküsü varsa, doğum öncesi DES maruziyeti varsa daha sık taranmalıdır.
7. Benign hastalık sebebiyle total histerektomi ameliyatı olmuş hastalarda tarama sonlandırılabilir. Fakat supraservikal histerektomi olan hastalarda serviks halen bulunduğu için taramaya devam edilmelidir.
8. Histerektomi geçirmiş, ancak CIN 2-3 anamnezi olan kişilerde taramaya CIN 2-3 tedavisinden sonra en az 20 yıl devam edilmelidir.

Sıvı bazlı sitoloji yönteminin kullanılması serviks kanseri tarama, erken teşhis ve tedavisinde etkin rol oynamasına rağmen, yalancı negatif sonuçlar %10-35 civarındadır.

2.4.2 HPV Testi

HPV Testleri, servikal kanserler için yüksek riskli hpv tiplerini belirlemek için kullanılır(Tablo 2.4.)[52].

Yüksek Riskli HPV Tipler	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Düşük Riskli HPV Tipleri	HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Tablo 2.3. Yüksek ve Düşük Riskli HPV Tipleri [52]

HPV testinin, sitolojiden daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur[53].

HPV testleri, hem primer HPV testi (servikal sitoloji olmadan) hem de kotest (servikal sitoloji ile) olarak mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA onaylı onaylanmış 2 adet primer HPV testi ve 5 adet kotest mevcuttur. Kotest, ASCUS sitoloji sonucu sonrasında refleks test için uygundur.

HPV testi endikasyonları:

- Sitoloji sonucu ASCUS olarak raporlanan olguların kolposkopi ihtiyacını belirlemek
- 30 yaş üstü kadınlarda sitolojiyle birlikte ko-test olarak tarama yapmak

- FDA onayı ile 2014’de tek başına 25 yaş ve üstü kadınlar için serviks kanseri taraması için kullanılması [54]

HPV testi için numuneler, endoserviksten bir servikal spatula veya servikal fırça yardımıyla toplanabilir ve sonrasında HPV test taşıma besiyerine ekilebilir [55]. Bazı sıvı bazlı sitoloji numune alma sistemlerinde, aynı numune aynı zamanda hem HPV testi hem de sitoloji için kullanılabilir.

Pap testi alırken, önceki sitoloji sonuçları veya serviks kanseri için risk faktörlerinden bağımsız olarak, kabarmış, kırılğan veya kondilom görünümündeki herhangi bir lezyon görülürse mutlaka bu lezyondan biyopsi alınmalıdır [56].

Eğer hasta yüksek vücut kitle indeksine sahipse, sezeryanla doğum yapmışsa, hastanın uterusu ileri derecede antevert veya retrovert ise, hastada vajinal forniks oblitere ise, bu hastalarda pelvik muayene esnasında serviksi görmek zordur. Eğer klinisyen, serviksi göremezse; vajinal apekse ulaşabilmek için Graves veya Pederson spekulumu kullanabilir. Bimanuel muayene yardımıyla serviksin yerini saptayabilir. Hastanın bacaklarının yeterince abduksiyonda olduğundan emin olur ve kalça, havlu vb objelerle yükseltilir. Hastanın serviksinin olduğu, histerektomize olmadığı doğrulanır.

Servikal hücrelere uygulanacak herhangi bir işlemin (örneğin, önceki Pap örnekleme, servikal kültürler, sürüntü alma) Pap testi hücreliliğini bozacağı ve dolayısıyla serviks kanseri taramasının etkinliğini tehlikeye atacağı algısı vardır. Ancak veriler bu endişeleri desteklememektedir. Baktığımızda servikal sitoloji alacağımız hastanın regl olmaması ya da vajinal kanamasının olmamasını isteriz. Ancak kan serviksten temizlenemiyorsa, testi ertelemek yerine alınması önerilir. Eğer kan temizlenebiliyorsa, serviksin büyük bir pamuk çubukla temizlenmesinin, numunenin hücreliliği üzerinde çok az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığı ve HPV saptanması üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmektedir [57].

Eğer serviksten temizlenemeyen kan mevcut ise, Konvansiyonel Pap sıvı bazlı sitoloji yöntemi, sıvı bazlı teknikler kırmızı kan hücrelerini filtrelediği için, sıvı bazlı yöntemlere göre yetersiz olma olasılığı daha yüksektir. Hollanda'da 100 000'in üzerinde, düzenli menstrüel siklusları olduğunu bildiren hastalar ile yapılan

retrospektif bir çalışmada, hastalar konvansiyonel Pap sıvı bazlı sitoloji kullanılarak serviks kanseri açısından tarandı. Tatmin edici olmayan sıvı bazlı sitoloji oranı, 0 ila 3. döngü günleri sırasında yüzde 23 iken, döngünün geri kalanında yüzde 2 idi[59]. Sıvı bazlı Pap testleri için bakıldığında ise adet döngüsü zamanlamasının sitolojik sonuçlarda anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür. Başlangıç sitolojisi ASCUS veya LSIL olan 5060 hasta ile yapılan çalışmada 20.000 sıvı bazlı Pap test alınmış olup spesmenlerin tatmin ediciliği açısından adet döngüsünün dönemleri arasında belirgin farklılık izlenmemiştir[58].

Numune yetersizse veya kolposkopi sırasında kısa bir aradan sonra Pap testinin tekrarlanması gerekebilir. Pap testleri arasındaki kısa aralık (15 ila 30 gün) servikal neoplazinin saptanması için sensitiviteyi etkilemediği saptanmıştır[59]. Pap testleri alınması arasındaki kısa aralıkla ilgili endişe, sitoloji için önceki örnek alınırken, potansiyel bir anormalliğin ortaya çıkma olasılığının en yüksek olduğu servikal hücrelerin en üstteki katmanını ortadan kaldıracağı hipotezine dayanmaktadır. Bu süperfisyal hücrelerin yenilenmesi bir süre (genellikle iki aya kadar tahmin edilir) alacaktır [60]. Bu nedenle, örnekleme çok erken gerçekleştirilirse, altta yatan hücreler örneklenebilir ve normal görünerek, yapılan testin yanlış negatif bir test olarak görünmesine neden olur.

Kayganlaştırıcı jel, vajinal akıntı, meni, spermisit veya intravajinal ilaçlar gibi kontaminantların servikal örnekleme etkilediği düşünülmüştür. Konvansiyonel bir yaymada endişe, karbomerler veya karbopol polimerleri içeren lubrikanlar söz konusu olduğunda, bunların yaymayı kalınlaştırıp okunmasını zorlaştırabileceği ve numune yorumlanmasını engelleyebileceğidir. Bu nedenle, büyük miktarlarda vajinal kontaminant mevcutsa, akıntı büyük bir pamuklu çubukla nazikçe uzaklaştırılmalıdır. Az miktarda akıntının veya diğer kontaminantların rutin olarak çıkarılması gereksizdir. Klinisyenler ayrıca onaylanmış kayganlaştırıcıları belirlemek için sitoloji laboratuvarlarına danışmalıdır.

Genel olarak hastalara Pap testinden önceki 48 saat boyunca vajinal aktivitelerden (örn. Vajinal duş, tampon kullanımı, cinsel ilişki) kaçınmaları tavsiye edilirken, hastalara vajinal aktivitelerden kaçınmalarını önermek

klınısyenler için külfetli olabilir ve bu sorgulama Pap testlerinin zamanında planlanmasını zorlaştırabilir. Vajinal aktiviteilerin servikal sitoloji veya HPV testi üzerindeki etkisini doğrudan değerlendiren çok az veri vardır ve bu testleri yapmadan önce bu aktiviteileri sorgulamıyoruz. Hastaların sentetik polyester swablar veya bir tamponla kendi kendine numune aldığı HPV testiyle ilgili bir çalışmada, numune alımından önceki 48 saat içinde vajinal ilişki meydana geldiğinde HPV saptanması üzerinde anlamlı bir etki bulunmadı [61]. Son cinsel aktiviteyi takiben sitoloji örneklerinde tespit edilen HPV'nin erkek partnerden kaynaklanmış olması mümkün olsa da, bu standart yönetim algoritmasını değerıştirmemelidir. Anormal servikal sitolojisi olan 132 hastayı değerlendiren sonraki bir çalışmada, HPV saptanması, vajinal duştan öncesinde ve sonrasında benzerdi (duyarlılık, duştan önce yüzde 98; duştan sonra yüzde 96 idi); duşun sitoloji sonuçları üzerindeki etkisinin sonuçları bildirilmemiştir[62].

2.4.3. Kolposkopi

Kolposkopi, serviks, vajina, vulva veya anüsün aydınlatılmış, büyütülmüş bir görüntüsünü elde etmek için bir kolposkopun (eşitli büyütme lenslerine sahip bir mikroskop) kullanıldığı bir teşhis prosedürüdür (şEKİL 2.2.) [63]. Kolposkopinin temel amacı, erken tedavi edilebilmeleri için prekanseröz ve kanserli lezyonları belirlemektir. Serviksin kolposkopisi anormal servikal tarama testlerinin (sitoloji ve/veya HPV testi) ileri değerlendirilmesi için kullanılır. Vajinanın ve vulvanın kolposkopisi de burada gözden geçirilir.



şekil 2.2. : Kolposkop

Kolposkopik değerlendirme, malign ve premalign lezyonların kolposkopi tarafından tanınabilen kontur, renk ve vasküler patern açısından spesifik görsel özelliklerine dayanarak ayırt edilebilmesine dayanır. Çıplak gözle görsel incelemeye kıyasla kolposkopi ile epitel yüzeylerinin daha iyi görüntülenmesi, kolposkopistin normal anormal alanlardan ayırt etme ve eş zamanlı biyopsiler alma becerisini artırır.

Kolposkopi, anormal serviks kanseri tarama testlerini (sitoloji ve/veya HPV) veya serviks, vajina veya vulvanın muayenesindeki anormal bulguları değerlendirmek için kullanılır. Tek başına kullanıldığında servikal kanser için etkili bir tarama aracı olduğu bulunmamıştır [64].

Anormal servikal sitoloji veya HPV pozitif test dışındaki yaygın kolposkopi endikasyonları şunları içerir [65]:

. Görsel olarak ve palpasyonla anormal olan bir serviks, vajina veya vulvanın değerlendirilmesi.

. Servikal sitoloji veya HPV testi dışında servikal neoplazi için anormal bir testten sonraki değerlendirme için yapılır. Bu yöntemler en yaygın olarak düşük kaynak ayarları ve asetik asit veya Lugol iyot ile inspeksiyon, servikografi veya spekülскопиyi içerir.

• Servikal neoplazi tedavisi ile birlikte bilinen lezyonların tamamen çıkarılmasını veya tedavi edilmesini sağlamak, çevredeki eşlik eden diğer lezyonları tespit etmek ve tedavi sonrası izlemi yönetmek için kolposkopi uygulanabilir.

Eğer hastada servisit, kanama bozukluğu, gebelik ve immünsupresyon varsa kolposkopi yapılması kontrendikedir.

Kolposkop, ilgilenilen dokuyu (örn. servikal, vajinal veya vulvar epitelyum) büyüten ve böylece anormal dokuyu düşündüren özellikleri tanımlamaya yardımcı olan ışıklı bir binoküler mikroskoptur. Kolposkopun özellikleri ve kurulumu şunları içerir: Prosedürün başlangıcında, klinisyen, binoküler görüşü sağlamak için kolposkop üzerindeki iki oküler arasındaki göz içi mesafeyi ayarlar. Kolposkop, görüntülenecek dokudan yaklaşık 30 cm uzağa yerleştirilmelidir. Çoğu kolposkopun odak uzaklığı (yani lens ile hedef doku arasındaki çalışma mesafesi) 30 cm'dir. Bu odak uzaklığı, kolposkopistin aletlerle

servikse rahatça ulaşması için uygun alan sağlar. Kolposkoplar üreticiye göre değişmekle beraber büyütme 3,5x ile 30x arasında değişebilir. Konvansiyonel kolposkoplarda, kolposkopun başı hastadan daha yakına ve daha uzağa hareket ettirilir ve bu odağı ve bazen de büyütmeyi değiştirir. Bir tür video kolposkop, odağa bağlı kalarak, skopun hastaya ne kadar yakın olduğuna bağlı olarak büyütmeyi otomatik olarak ayarlar. Bir düğme çevrilerek ince odaklama yapılabilir; kaba odaklama, aleti hastaya doğru veya hastadan uzağa doğru hareket ettirerek gerçekleştirilir. Düşük güç (2x ile 10x) genellikle yüzeysel dokular hakkında genel bir izlenim elde etmek ve vulvanın incelenmesi için kullanılır. Vajina ve serviksi değerlendirmek için orta (10x ile 20x) ve yüksek (20x ile 25x) güçler kullanılırken, yüksek güç özellikle yüksek-dereceli veya invaziv hastalık ile ilişkili olan vasküler paternlerin yakından incelenmesi için yararlıdır. Muayenelerin karşılaştırılabilir ve tekrarlanabilir olması için tutarlı bir büyütme planı (genellikle 15x'ten başlayarak) önemlidir. Genel olarak, organ daha yakın olduğundan ve bu nedenle daha az büyütme gerektirdiğinden, serviks ve vajina için 15x ve vulvanın değerlendirilmesi için 3,5 ile 7,5x büyütme kullanılır. Serviksin genel görünümü için muayene düşük güçte beyaz ışıqla başlamalıdır. İki ışık ayarı arasında geçiş yapmak için yeşil bir filtre anahtarı mevcuttur. Yeşil filtre ışığı vasküler değişiklikleri tanımlamaya yardımcı olabilir. "Akıllı" kolposkoplar artık mevcuttur ve klinisyenin görüntüleri ve videoları yakalayıp bunlara açıklama eklemesine ve bunları hastanın elektronik tıbbi kaydına dahil etmesine olanak tanır; bu tür bir cihaz, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanan Gelişmiş Görsel Değerlendirme Sistemi (EVA) kolposkopudur [66].

Kolposkopi yapmadan önce hastanın, tıbbi öykü ve kayıtların gözden geçirilmesi gerekmektedir. Servikal neoplazi için en büyük risk faktörü, servikal neoplazi öyküsü, özellikle yıllar boyunca tekrarlayan veya persiste eden anormal sonuçlardır. Hastanın önceki normal ve anormal servikal sitoloji (Pap testi) ve insan papilloma virüsü (HPV) testleri, varsa önceki servikal, vulvar ve vajinal biyopsi sonuçları ve genital sistem kanserleri veya önceki kanser geçmişi, kondilom öyküsü, almışsa serviks, vajina ve vulva tedavileri sorgulanmalıdır. Eğer mümkünse, öyküyü doğrulamak için önceki anormal sonuçların belgeleri alınmalıdır. Çoğu hasta için önceki sitoloji ve histolojinin yazılı raporları

yeterlidir. Bazı durumlarda önceki preparatlar istenip patoloji laboratuvarında tekrar incelenebilir. Genel olarak, hasta ile ikinci bir görüşmede için veya sitoloji ile biyopsi sonucu arasında bir tutarsızlık olduğunda (özellikle sitoloji sonuçları yüksek dereceli bir skuamöz epitel lezyonu veya in situ adenokarsinom olduğunda) olarak raporlandığı halde, kolposkopik incelemede bu anormalliği açıklayan lezyon izlenmediği takdirde tekrar preparat incelemesi yapılır.).

Ayrıca hastanın son adet dönemi, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, doğum kontrol yöntemi, servikal veya pelvik cerrahi öyküsü ve varsa, tarihleriyle birlikte HPV aşılama durumu sorgulanmalıdır. Aşılama durumu kolposkopik değerlendirmeyi etkilemiyor gibi görünmektedir. İsveç'te kolposkopi için başvuran 160 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada, aşılanmış hastalarla (yüzde 56) aşılanmamış hastalar kıyaslandığında kolposkopi sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür. HPV 16/18 enfeksiyonu prevalansının aşılanan alt grupta daha düşük olduğu saptanmıştır (yüzde 8'e karşı yüzde 33) [67].

Ayrıca immünsüpresyon durumu ve sigara içme öyküsü sorgulanmalıdır. Sigara içenlerde servikal neoplazi riski artar. Antikoagülasyon, kanama bozuklukları, iyot alerjisi gibi işlemin güvenliğini etkileyebilecek faktörler sorgulanmalıdır. Prosedür hastaya açıklanmalıdır. Prosedürle ilgili sorular cevaplanmalı, olası sonuçlar ve prognoz ve takip. Görüşme tıbbi kayıta belgelenir ve bir onay formu imzalanır.

Kolposkopi, özellikle skuamokolumnar bileşke (SCJ) ve transformasyon bölgesi incelenmek üzere serviksin tüm yüzeyi incelemek için kullanılır. Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) tarafından kolposkopik uygulamadaki eksiklikleri gidermek için öneriler yapılmıştır [68]. Kolposkopi pratiği ve bulguların raporlanması için terminoloji standardize edilmelidir. Kolposkopi uygulamasını, önceki risk düzeyine veya prekanser/kanser bulma olasılığına göre uyarlamalıdır. Servikal kolposkopi prosedürü şunları içerir: Endikasyon varsa servikal sitoloji tekrarlanır. Kolposkop altında vulva, vajina ve serviksin incelenir. Serviksin ve vajinanın üst üçte birinin kolposkopik muayenesi yapılır. Belirtildiği şekilde biyopsi ve/veya endoservikal örnekleme yapılır. Bulgular belgelenir.

Anormal kolposkopik bulgular biyopsi yapılacak bölgeleri gösterir. Ancak, kolposkopik bulgular tek başına servikal neoplazi tanısı koydurmaz; ancak biyopsi yapılan dokunun patolojik incelemesi ile kesin tanı konulabilir. Deneyimli bir kolposkopist tarafından yapılan kolposkopi genellikle hastalık bölgelerini saptar, ancak normal kolposkopik muayeneye sahip bazı hastalarda hala önemli bir histolojik anormallik olabilir. Bu nedenle her hasta için bir tanı ve yönetim planı yaparken sitolojik, kolposkopik ve histolojik bulguları beraber göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

İşleme başlamak için hasta dorsal litotomi pozisyonuna alınır. Vulva, biyopsi veya kolposkopik inceleme gerektiren herhangi bir şüpheli lezyon veya bulgu için incelenir. Vajinaya bir spekulum yerleştirilir; tüm serviks ve vajinal fornikslerin görülebilmesi için hastanın kolayca tolere edebileceği en büyük spekulumun kullanılması en iyisidir. Kolposkopi tipik olarak iyi tolere edilir ve genellikle anestezi veya analjezi gerekmez. 19 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, plasebo ile karşılaştırıldığında oral analjezik verilen hastalarda ağrı skorlarında bir fark bulamamıştır [69].

Endikasyon varsa servikal sitoloji tekrarlanır (HPV testi ile). Pratikte, kolposkopi ile orijinal Pap sıvı bazlı sitoloji arasındaki süre altı haftadan uzunsa sitolojiyi tekrarlanır. Genel olarak, HPV yılda bir defadan fazla tekrarlanmaz. Anormal servikal sitoloji bulguları zamanla gerileyebilir veya ilerleyebilir. Bu durum asla unutulmamalıdır.

Geleneksel olarak, servikal sitoloji testleri arasındaki aralığın en az altı hafta olması tavsiye edilir, ancak daha kısa aralıklarla örnek alınmasının, numunenin yeterliliğini tehlikeye atmadığı görülmektedir.

Kolposkopik muayenede ilke olarak herhangi bir solüsyon uygulamadan, çıplak gözle parlak ışık altında serviks ve vajina incelenir. Serviksin görünümü tıkalıysa (mukus, kan, akıntı) temizlemek için serum fizyolojik ile ıslatılmış pamuk kullanılabilir.

Klinisyen aşağıdaki bulguları aramalı ve tanımlamalıdır:

- . Erozyon
- . Ülserasyon

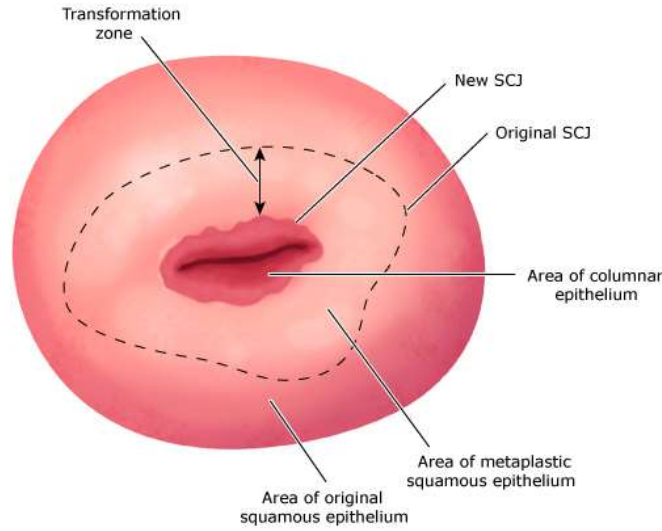
. Ektoserviksin düzensiz bir yüzeye sahip olduğu alanlar (ektoserviksin yüzeyi normalde pürüzsüzdür) – Bu, neoplazm veya kondiloma gibi mitotik olarak aktif dokuyu temsil edebilir

- . Lökoplaki
- . Pigmente lezyonlar
- . Egzofitik büyüme

Ülserasyonlar veya erozyonlar servikal neoplaziye bağlı olabilir, ancak travma veya enfeksiyona da bağlı olabilir. Gross inceleme genellikle anormallikleri belirleyebilir. Herhangi bir anormallik tespit edilirse biyopsi alınmalıdır.

Kolposkopik muayene

Kolposkop, serviksin tüm yüzeyini incelemek için kullanılır, ancak en çok SCJ ve transformasyon bölgesinin incelenmesine önem verilir. Neoplazi için en büyük risk altındaki alanlardır



ŞEKİL 2.3. Servikal Skuamokolumnar Bileşke (SCJ) ve Transformasyon Zonu

Görüntülemeye şunlar yardımcı olur:

- Asetik asit uygulaması – Serviks önce yüzde 3 ila 5'lik asetik asit solüsyonu olmadan ve ardından bu solüsyonla incelenir. Bu, anormal alanların

kolposkopik olarak daha iyi görüntülenmesini sağlar. Asetik asit, pamuklu çubuk kullanılarak servikse bol miktarda uygulanır [70]. 30 ila 60 saniye sonra, asidik çözelti hücreleri dehidrate eder, böylece nispeten büyük veya yoğun çekirdekli skuamöz hücreler (örn. metaplastik hücreler, displastik hücreler, HPV ile enfekte hücreler) ışığı yansıtır ve bu nedenle beyaz görünür [71]. Buna "asetobeyaz değişim" denir. Kan damarları ve kolumnar hücreler etkilenmez, ancak beyaz arka plan üzerinde görüntülenmeleri daha kolay hale gelir. Asetobeyaz değişikliklerinin solması genellikle üç dakika sonra gerçekleşir [72] ve bu nedenle, bu süreden sonra gerektiğinde asetik asit yeniden uygulanmalıdır. Vajinadaki fazla asetik asit havuzları, tahrişe neden olabileceğinden kuru bezlerle temizlenmelidir.

- Glandüler hücreler ve skuamöz hücrelerin farklı ışık emilimi – Hücre tiplerini ayırt etmeye yardımcı olan bir doku özelliği, skuamöz ve glandüler hücrelerin farklı ışık emilimine sahip olmasıdır. Ektoserviksin skuamöz hücreleri pürüzsüz gri-pembe görünümdeyken ve endoserviksin glandüler hücreleri pembe-kırmızı parke taşı görünümündedir.

- Yeşil veya mavi filtre – Kolposkopta yeşil veya mavi filtrenin kullanılması anormal damar yapısını vurgulayabilir. Yeşil veya mavi filtre ile görülen kan damarları daha koyu görünür. Bu da damarlar ve çevreleyen epitel arasındaki kontrastı keskinleştirir.

- Asetik asit uygulandıktan sonra lezyon görülmez ise servikse ve vajinaya dilüe Lugol veya Schiller solüsyonu sürülerek tespiti yardımcı olunur. Lugol iyot, 100 ml distile suda 5 g iyot ve 10 g potasyum iyodürden oluşur [17].

Boyanın eşit şekilde dağılması, kolposkopistin lezyon olmadığı yönündeki izlenimini doğrulayacaktır. Glikojen içeren hücreler iyotu alır ve koyu kahverengi olur. Normal kolumnar veya glandüler hücreler, yüksek dereceli lezyonlar ve birçok düşük dereceli lezyon gibi glikojene olmayan hücreler iyotu almaz ve açık sarı kalır. Böylece, numune alma veya tedavi amaçlı olarak normal dokudan kolayca ayırt edilebilirler. İyot boyama, muayene eden kişinin daha önce salin veya asetik asit ile tanımlamadığı herhangi bir lezyonu ortaya çıkarmamalıdır.

Serviks incelendikten sonra vajinanın üst üçte biri, özellikle lateral forniksler de incelenir. Transformasyon bölgesi ve SCJ, özellikle genç hastalarda

vajinanın üst kısmına kadar uzanabilir. Anormal vajinal bulgular arasında polipler, kistler, diethylstilbestrol morfolojisi, kondilom ve preinvaziv veya invaziv hastalığı düşündüreren değişiklikler yer alır.

SCJ'yi veya bir lezyonun üst kenarını görüntülemek zorsa, endoservikal bir spekulum kullanılabilir veya ektoservikse ıslak bir pamuklu çubuk yerleştirilerek doku kenara çekilir ve os açılır (şekil 3). Pamuklu çubuk genellikle endoservikal spekulumdan daha az travmatiktir. Hastanın hipertrofik bir serviksi veya belirgin derecede fazla vajinası varsa, bazen serviksi hareket ettirmek için büyük bir pamuklu çubuk kullanmak veya tüm serviksin ve vajinanın manipülasyonuna ve görüntülenmesine izin vermek için servikse tenakulum takmak gerekir.



ŞEKİL 2.4. Serviksin Kolposkopisi

Anormalliklerin yerleri saatin ön yüzünde olduğu gibi not edilir. Bir anormalliğin tipi ve özellikleri, anormalliğin derecesine karşılık gelebilir. Böylece kolposkopist, görüntülemeye bakarak hastalığın ciddiyetine ilişkin bir sonuç oluşturur. Bununla birlikte, kolposkopik bir izlenim tanısal değildir ve histolojik sonuçlar elde etmek için biyopsiler yapılmalıdır. Hiçbir kolposkopik bulgu serviks kanseri için patognomonik değildir. ASCCP Kolposkopi Standartları, kolposkopik

değerlendirmeyi belgelemek için hem kapsamlı hem de minimum tavsiyeler içerir [68].

Servikal kolposkopi sırasında dikkat edilmesi gereken anormallikler şunları içerir:

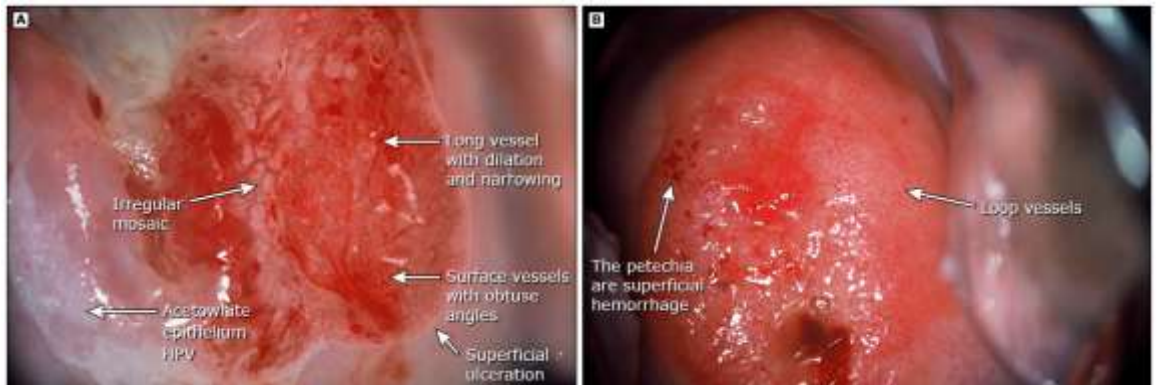
- Asetobeyaz epitel – Keskin kenarlı asetobeyaz lezyonların yüksek dereceli lezyonlar olma olasılığı daha yüksekken, yaygın sınırlar düşük dereceli hastalığı düşündürür.

- Anormal vasküler paternler;

- Mozaizm – Bir araya toplanmış aseto-beyaz epitel alanlarını sirküler veya her yönden çevreleyen terminal kapillerler mozaizm olarak tanımlanır. Anormal epitel alanları çevresinde ağ oluşturan bu damarlar, birçok punktuasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağzlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir.

- Punktuasyon: Düzgün kapiller damarsal yapılarda, displastik sürece girdiğinde anormal damarlanma ortaya çıkar. Epitelin yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler ağ, kolposkopik olarak nokta şeklinde görülür ki buna punktuasyon adı verilir

- Atipik damarlar – Atipik damarlar; düzensiz ve kaba görülebilir. Ani yön değişiklikleri gösterebilir, aniden sonlanabilir veya mikroinvaziv veya invaziv hastalığı düşündüren, tirbuşon, virgül veya saç tokası desenleri gibi görünüme sahip olabilir.



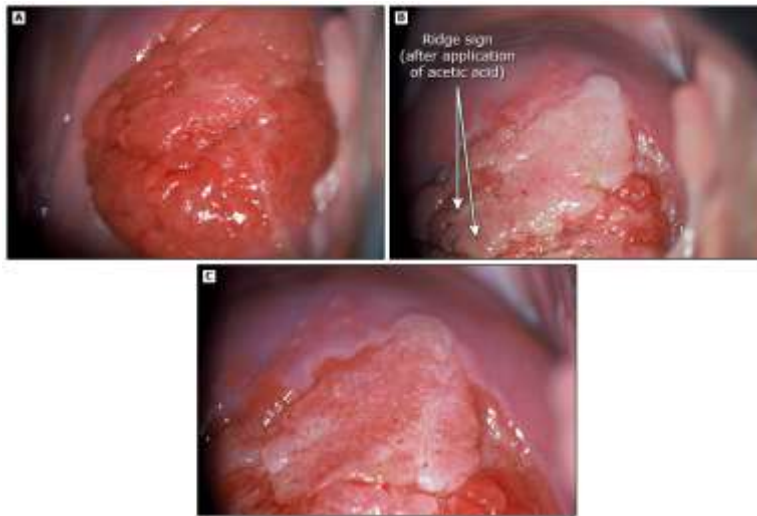
ŞEKİL 2.5. Serviksin Kolposkopisi: İnvaziv Servikal Karsinom

Serviksteki enflamatuvar değişikliklerin, diffüz mozaizizm ve servikal frajilite ile yüksek dereceli lezyonlara benzer görünebileceği unutulmamalıdır.

Serviks iltihaplı görünüyorsa veya daha önce akut enflamasyon, reaktif değişiklikler veya foliküler servisit düşündüren biyopsiler varsa, gonore ve klamidyaya testleri yapılır ve kolposkopi yapmadan önce hastaya ampirik olarak tek doz azitromisin (oral, 1 g) verilir. Gonore testi pozitifse, daha ileri tedavi gereklidir.

2011 Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) serviksin kolposkopik terminolojisi, muayenenin bileşenlerini ve anormal bulguları tanımlayan terminolojiyi içerir [73] . Bu sınıflandırma, anormal histoloji ile ilişkili olması muhtemel aşağıdaki bulguları içerir:

- Düşük dereceli hastalığı düşündüren özellikler – İnce asetobeyaz epitel; düzensiz, coğrafi sınır; ince mozaizm; ince punktuasyon
- Yüksek dereceli hastalığı düşündüren özellikler – Yoğun asetobeyaz epitel, hızlı asetobeyazlaşma görünümü, bez açıklıkları, kaba mozaik, kaba punktuasyon, keskin sınır, iç bordür levhası, ridge belirtisi (şekil 2.6.).
- İnvaziv kanseri düşündüren özellikler – atipik damarlar, frajil damarlar, düzensiz yüzey, Egzofitik lezyon, nekroz, ülserasyon (nekrotik), tümör/aşıkâr neoplazm.
- Spesifik olmayan bulgular – Lökoplaki (keratoz, hiperkeratoz), erozyon.



ŞEKİL 2.6. Serviksin Kolposkopisi: Ridge Belirtisi

Servikal biyopsiler, uzun biyopsi aletleri kullanılarak alınır. Kevorkian veya Tischler biyopsi aletleri tercih edilmektedir. Çıkarılan doku miktarı yaklaşık 1-2 mm arasında değişmektedir. Bu biyopsilere, punch biyopsiler denir. Anestetiğin enjeksiyonu muhtemelen biyopsi kadar ağrılı olduğundan, serviks ve üst vajina biyopsilerinde rutin olarak lokal anestezi kullanılmaz. Bir anestezi enjeksiyonu da epiteli bozarak lezyonun görselleştirilmesini zorlaştırabilir. Topikal ve oral analjezikler etkisizdir [74]. Her örnek, saat konumuna göre ayrı ayrı etiketlenir ve her biyopsi numunesi, kalıcı bir fiksatif içeren ayrı, etiketli bir kaba yerleştirilir. ASCCP, tüm asetobeyaz alanların hedefli biyopsilerini ve en az iki ve en fazla dört biyopsi alınmasını önerir [75]. Servikal kanser riski düşük olan hastalarda (servikal sitolojide LSIL veya daha düşük dereceli ve HPV 16/18 negatif) ve kolposkopide görünür lezyonu olmayan hastalarda rastgele biyopsiler önerilmez. Anormal servikal sitolojinin değerlendirilmesine yönelik randomize bir çalışmadan elde edilen gözlemsel verilerde, iki (%82) veya üç veya daha fazla (%83) biyopsinin duyarlılığının bir biyopsiden (%68) daha üstün olduğu görülmüştür [76]. Ek olarak, prospektif bir çalışmada, çoklu biyopsilere karşı tek bölge biyopsisinin, yeni HPV enfeksiyonlarına yakalanma olasılığının artmasıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir [77]. Görünür bir lezyon yoksa, genellikle rastgele biyopsiler alınması önerilmez, ancak transformasyon bölgesi iyi görüntülense bile endoservikal bir örnek alınması önerilir. Özellikle servikal sitolojide veya HPV testinde HPV 16 veya 18 pozitifliği gösteren yüksek dereceli lezyonu olan hastalarda kapsamlı bir vajinal ve vulvar kolposkopi gereklidir.

Kanın görüntülemeyi engellememesi için biyopsi alma sırası arkadan öne doğru olmalıdır. Ferrik subsülfat (Monsel solüsyonu), kanamayı kontrol etmek için biyopsi yapılan alanlara küçük veya büyük pamuklu çubuklarla uygulanır. Önemli kanama olması durumunda, cerrahi ve/veya vajinal tamponların hazır bulundurulması tavsiye edilir. Kanama riski yüksek olan hastalarda, çok küçük biyopsiler alınmasına ve alınan biyopsi sayısının sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Komplikasyon risk faktörleri olan hastalar, varsa kolposkopi için deneyimli bir klinisyene sevk edilmelidir. Antikoagülanlar veya kanama bozuklukları, hamile hastalar, invaziv bir lezyonun biyopsisi şiddetli kanamaya neden olabilir. Kanser şüphesi taşıyan bir lezyon bulunursa, hasta deneyimli bir

klinisylene sevk edilmeli ve biyopsi, vajinal tampona erişim, transfüzyon, ameliyathane ve radyasyon tedavisi de dahil olmak üzere kanama meydana gelmesi durumunda başa çıkmak için iyi donanımlı bir ortamda yapılmalıdır.

Eğer ASC-H dışlanamaz, sitoloji HSIL gelmişse, adenokarsinom in situ, ASC-US gelmişse endoservikal örnekleme yapmak gerekir veya LSIL mevcut olan durumda yapılan kolposkopide herhangi bir lezyon görülmemişse, kolposkopi yetersizse, hastada ablatif tedavi düşünülüyor veya dönüşüm bölgesi net değilse endoservikal örnekleme yapılır. Gebe hastalarda endoservikal örnekleme yapılmaz.

Servikal biyopsiler alındıktan sonra hastadan 48 saat boyunca vajinal ilişkiden kaçınmalarını öneririz.

ASCCP'nin güncel 2019 kılavuzunu, eski versiyonlardan ayıran temel fark, risk bazlı yönetime geçilmesidir. Kolposkopi, tedavi ya da gözlem kararı, hastanın en son alınan ve geçmişte alınan sonuçlarına (bilinmeyen öykü de dahil) dayanarak oluşturulmuş CIN3+ riskine göre verilir. Aynı son alınan test sonuçları ile, farklı hasta öykülerinde farklı yönetim önerilerinde bulunabilir. En son alınan tarama testi sonuçları ve tarama geçmişinin olası tüm kombinasyonları için risk tahmin tabloları, 1,5 milyondan fazla hasta ile prospektif olarak oluşturulmuştur. Kılavuz kararlarının altında yatan tüm risk tahminleri, Egemen ve ark. tarafından hazırlanan makalede detaylandırılmıştır [78]. Bu makaledeki tablolar kullanılarak, birçok hastanın risk seviyesi tanımlanabilir ve buradaki önerilere göre yönetimine karar verilebilir. Hastaların yönetimi rutin tarama, 1 ya da 3 yıllık takip, kolposkopi ya da tedavi olarak şekillendirilmiştir. Bu tablolara akıllı telefon uygulaması(ücretli) ya da <http://www.asccp.org> adresi (ücretsiz) üzerinden ulaşılabilir.

Diğer başlıca değişikliklere bakılacak olursa [75], CIN3+ riski düşük olan hastalarda, sadece HPV enfeksiyonunu işaret eden minör tarama sonucu anormallik izlenmişse, kolposkopi yapmak yerine 1 sene sonra HPV/ kotest tekrarı önerilir

25 yaş ve üstü gebe olmayan hastalar için, anlık CIN3+ riski %60 ve üzerinde ise hızlandırılmış tedavi tercih edilirken; aynı zamanda risk %25-60 arası ise kabul edilebilir bir seçenektir. Yine 25 yaş ve üstü gebe olmayan hastada,

HSIL ve HPV 16(+) veya nadir ya da hiç tarama yaptırmayan biri ise HPV tipinden bağımsız HPV pozitif ve HSIL ise hızlandırılmış tedavi tercih edilir. Hastaya yapılacak tedavinin ilerdeki gebelik sonuçlarına olası etkileri hakkında bilgi verip, hasta ile ortak karar verilmelidir.

Histolojik HSILCIN2 ve HSILCIN3 için ablasyon yerine eksizyonel tedavi tercih edilir. AIS için eksizyon önerilmektedir.

CIN1 için tedavi yerine takip tercih edilir.

LAST/ WHO önerilerine dayalı histopatoloji raporlarında histolojik HSIL, CIN2 ya da CIN3 ibarelerini, HSILCIN2 ve HSILCIN3 şeklinde içermelidir.

Tüm pozitif HPV tarama sonuçları için, tipinden bağımsız olarak, kolposkopi ya da kolposkopi yapılmadan direkt tedavi kararı vermemize yardımcı olması için aynı laboratuvar örneğinden refleks sitoloji testi yapılmalıdır.

HPV 16/18 pozitif bulunan hastalar, CIN3 ve okült kanser için en yüksek riske sahiptir ve sitoloji negatif bile olsa kolposkopi yapmak gereklidir. HPV 16/18 pozitif ve ek test yapılamıyorsa doğrudan kolposkopi yapılmalıdır

Histolojik HSIL, CIN2, CIN3 ya da AIS tedavisinden sonra, en az 25 yıl boyunca, 3 yıl arayla HPV/ kotest ile takip önerilir. 25 yıllık takipten sonra da bu 3 yılda 1 takibe devam etmek kabul edilebilir.

2012 rehberinde 5 yıllık taramaya dönülmesini önermiş ve taramanın ne zaman biteceğini tam belirtmemiş iken, yeni veriler tedavi edilmiş hastalarda en az 25 yıl riskin devam ettiğini ve hastaların 5 yıllık taramaya dönebilmesi için herhangi bir kanıt olmadığını belirtmektedir.

Hasta, HPV ya da ko-test yapılamadığı durumlarda, yalnız sitoloji ile takip edilebilir. Sitolojinin duyarlılığı, HPV testinin duyarlılığına göre daha az olduğu için sitolojiyi HPV testine göre daha sık yapmak gerekir. HPV testi, yıllık öneriliyorsa sitoloji 6 ay ara ile HPV testi 3 yıl arayla öneriliyorsa, sitoloji yıllık yapılmalıdır.

2.5. HPV Aşısı

Üç farklı HPV aşısı mevcut olup, bu aşılar, HPV enfeksiyonunu ve HPV enfeksiyonuna bağlı oluşan lezyonları önlemek amacıyla üretilmişlerdir. Amerika

Birleşik Devletleri'nde dokuzlu aşı, özellikle serviks, vulva, vajina, anal, orofarengeal ve diğer baş ve boyun kanserlerinin önlenmesi, anogenital kanser ve displastik lezyonlar ile genital siğillerin önlenmesi için onaylanmıştır. Ayrıca anal, orofarengeal ve diğer baş ve boyun kanserlerinin, anal kanser ve displastik lezyonların ve genital siğillerin erkeklerde önlenmesi için de onaylanmıştır[79].

Üç farklı aşı bulunmaktadır;

- Human papilloma virüsü dörtlü aşısı (Gardasil), HPV tipleri 6, 11, 16 ve 18'i hedef alır.
- Human papilloma virüsü 9-valent aşısı (Gardasil 9), dörtlü aşının hedeflediği HPV tipleri (6, 11, 16 ve 18) ile birlikte 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerini de hedefler.
- Human papilloma virüsü ikili aşısı (Cervarix), HPV tipleri 16 ve 18'i hedefler.

HPV aşılmasının hedef yaş aralığı 11-12 yaştır. 9 yaşında aşılama başlanılabilir. 26 yaşa kadar aşılama yapılabilir. 27-45 yaş aralığında bireysel karar verilmelidir [80].

Aşı Programı

ABD'de önerilen aşılama programı aşının başlatıldığı hastanın yaşına bağlıdır[81, 82]:

- 9 ila 14 yaş arasında aşılama başlayan bireyler - HPV aşısı, iki dozu şeklinde, 0 ve 6/12 ay arasında verilmelidir.

Eğer ikinci doz, ilk dozdan beş aydan daha kısa bir süre sonra verilmişse, ikinci dozdan en az 12 hafta sonra ve ilk dozdan en az beş ay sonra, doz tekrarlanmalıdır.

- 15 yaş ve üzerinde aşılama başlayanlar - HPV aşısı 3 doz şeklinde yapılması önerilmekte olup, 0, 1/2 ve 6. ayda yapılmalıdır.

İlk iki doz arasındaki minimum süre dört hafta, ikinci ve üçüncü doz arasındaki minimum süre 12 hafta ve ilk ve üçüncü doz arasındaki minimum süre beş aydır. Eğer bir doz daha kısa bir sürede verildiyse, en son dozdan itibaren önerilen minimum süre geçtikten sonra tekrarlanmalıdır.

- İmmün yetmezlikli hastalar - Yaşa bakılmaksızın, immün yetmezlikli hastalara üç doz HPV aşısı verilmelidir.

Bu ACIP tarafından önerilen aşı takvimi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Stratejik Aşı Danışma Grubu (SAGE) tarafından önerilen aşı takvimi ile aynıdır [83].

2.6.Serviks Kanseri

Uterin serviks kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki jinekolojik kanserler arasında üçüncü en yaygın jinekolojik kanser ve ölüm nedenidir [84]. Serviks kanseri, GLOBOCAN 2018 verilerine göre dünyada en sık izlenen kanserdir[85] . Kadınlarda kansere bağlı ölüm oranlarında ise dördüncü sırada yer almaktadır. Serviks kanseri tarama ve önleme programlarına erişimi olmayan ülkelerde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir

İnsan papilloma virüsü (HPV), servikal neoplazinin gelişiminde merkezidir ve servikal kanserlerin yüzde 99,7'sinde saptanabilir [86].

Rahim ağzı kanserinin en yaygın histolojik tipleri skuamöz hücreli (serviks kanserlerinin yüzde 70'i) ve adenokarsinomdur (yüzde 25) [87].

2.7. Solid Organ Nakli

Organ yetmezliği insidansı tüm dünyada artmakta olup; solid organ nakli, son evre organ yetmezliğinin dünyaca kabul edilmiş tedavisidir[1].

Organ naklinin tarihsel gelişimine bakılacak olursa, canlı insandan böbrek nakli ilk defa 1947'de ve ilk başarılı kalp nakli 1967'de Amerika'da gerçekleştirilmiş olup, ilk başarılı böbrek nakli de 1954'te yine Amerika'da Dr. Joseph Murray tarafından yapılmış olup, bu sayede Murray 1990'da tıp alanında Nobel ödülü almıştır. Türkiye'de ise 1970'lerin başında Hacettepe Üniversitesi'nde 1975'te Dr. Mehmet Haberal tarafından bir anneden oğluna böbrek nakledilmesi ilk başarılı organ naklidir. Bu gelişmenin ardından ölüden ilk böbrek nakli 1978'de, yine ölüden ilk karaciğer nakli 1988'de, ilk başarılı kalp nakli 1989'da ve ilk kalp kapağı nakli 1991'de gerçekleştirilmiştir. 24 Nisan 1990 tarihinde dünyada ilk defa Türkiye'de yapılan karaciğer naklini de Dr. Haberal yapmıştır. Tüm bu gelişmeler organ naklinin gerekliliği konusunda farkındalık oluşturmuş ve insanların organ naklini desteklemesi ve nakillerin kolaylaştırılması amacıyla 1980'de "Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı" kurulmuştur. 1990'da da Dr. Haberal "Türkiye Organ Nakli Derneği"ni kurmuş ve 1997'de bu dernek Avrupa'daki "Transplantasyon Derneği"ne üye olmuştur. 2001'de dönemin sağlık bakanı Osman Durmuş'un girişimiyle "Ulusal Koordinasyon Merkezi" sağlık bakanlığı bünyesinde faaliyete başlamış, organ naklinin

kolaylaşması için ülkemizi altı bölgeye ayrılmıştır. Günümüz itibari ile ülkemizde artık birçok organ ve doku nakilleri merkezi mevcuttur ve istatistiksel olarak organ nakillerinin sayısı her geçen yıl artmaktadır [88] .

Ülkemizde, 29.05.1979 tarih ve “2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Yasası’na göre, organ bağışıyla alakalı uygulamalar yapılmakta olup; yasa, 2000 yılında “Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği” ile detaylandırılmıştır. Yapılan düzenlemeyle, Türkiye’de organ ve doku nakline yönelik hizmet sunan kurum ve kuruluşlar arasında gerekli iş birliğini sağlamak, kadavradan elde edilen organ sayısını artırmak ve tıbbi etik anlayışa uygun organ ve doku dağıtımını sağlamak amacıyla “Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi” kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı tarafından, Türkiye Organ ve Doku Bağış Bilgi Sistemi’nde saklanmakta olan Organ ve Doku Bağış Kartı hazırlanmıştır. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı veri tabanından elde edilen bilgilere göre, Türkiye’de 2022 yılında 3621 böbrek nakli, 1610 karaciğer nakli olmak üzere toplam 5269 nakil işlemi gerçekleştirilmiştir.

Ülkemizde kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, ince bağırsak, kemik iliği, kan, kornea, deri gibi yaşamsal önemi olan pek çok organ ve dokunun nakli gerçekleştirilebilmektedir. Organ nakillerinde verici canlı veya kadavra olabilir.

2.7.1. Organ Nakli Endikasyonları

Son evre organ yetmezliğinin tedavisi, organ naklidir. Son evre karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer hastalıklarında, kornea hastalıklarında, böbrek yetmezliği gelişmiş diyabet hastalarında, cildinin önemli bir bölümünü kaybetmiş hastalarda, yüzünün çoğunu kaybetmiş hastalarda doku veya organ nakli yapılabilir.

2.7.2. İmmünsüpresif İlaçlar

Akut rejeksiyon ve renal allograft kaybını önlemeye yardımcı olmak için neredeyse tüm nakil alıcılarına idame immünsüpresif tedavi uygulanır. İmmünsüpresyonu sağlamak için yeterli düzeyde bir bağışıklık baskılaması gerekmesine rağmen, immünsüpresyona bağlı oluşabilecek enfeksiyon ve malignite riskini azaltmaya yardımcı olmak için kronik immünsüpresyon seviyesi akut rejeksiyon riski azaldıkça zamanla azaltılır.

Böbrek transplantasyonunda optimal idame immünosüpresif tedavi belirlenmemiştir. Çeşitli kombinasyon rejimlerinde bulunan başlıca immünosüpresif ajanlar, glukokortikoidler, azatiyoprin, mikofenolat mofetil (MMF), siklosporin takrolimus, everolimus, rapamisin (sirolimus) ve belatacepttir [89].

Geleneksel idame rejimleri, etki mekanizmasına göre farklılık gösteren immünosüpresif ajanların bir kombinasyonundan oluşur. Bu strateji, genel etkinliği en üst düzeye çıkarırken, her ajan sınıfıyla ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirir. Bu tür rejimler hastaya, nakil merkezine ve coğrafi bölgeye göre değişebilir.

Bu immünosüpresif ajanlar; anti-proliferatif ajanlar (azotropin ve mikofenolat), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), steroidler, mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), poliklonal ve monoklonal antikor preparasyonlarıdır.

Çoğu nakil merkezi, aşağıdaki ajanlarla üçlü immünosüpresyon tedavisinden oluşan bir idame rejimi kullanır [89]:

- Bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus)
- Bir antimetabolit (azatiyoprin, mikofenolat mofetil [MMF]).
- Prednizon.

Bu üçlü immünosüpresif tedavi planı, böbrek nakli için 2009 Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) klinik uygulama kılavuzlarıyla tutarlıdır [90]. Birkaç randomize, kontrollü çalışma ve meta-analizde bu üçlü immünosüpresif tedavi ile bir yılda >%90 allograft sağkalımını ve <%20 akut ret oranlarını gösteren analizler mevcuttur [91].

Rapamisin (mTOR) inhibitörü veya belatacept rutin olarak ilk basamakta kullanılmaz; fakat toksisite nedeniyle kalsinörin inhibitörü kullanmaya devam edemeyen, transplantasyon sonrası yeni kanser gelişen veya tedaviye uyumsuz hastalarda alternatif ajan olarak mTOR inhibitörü veya belatacept kullanılır.

2.7.2.1. Kortikosteroidler (Prednizon, Metilprednizolon)

Böbrek transplantasyonu sonrası idame tedavi için başlanan glukokortikoidlerin optimal dozu konusunda fikir birliği yoktur [88]. Üçlü ajan immünosüpresif rejimin bir parçası olarak, ameliyathanede intravenöz 7 mg/kg

(maksimum 500 mg) metilprednizolon uygulanır, daha sonra transplantasyondan sonraki ilk üç gün için 1 mg/kg/gün dozunda (maksimum doz 80 mg) oral prednizonu başlatılır ve daha sonra ilk hafta için bu doz 20 mg/gün'e düşürülür. Günlük doz daha sonra her hafta 5 mg azaltılarak bir hafta için 15 mg/gün, diğer hafta için 10 mg/gün ve ardından 5 mg/gün ile sonuçlanır. Akut rejeksiyon gerçekleşmezse, genellikle böbrek naklinden sonraki bir ay içinde glukokortikoid dozu günde 5 mg'a düşülür. Glukokortikoidlere atfedilen olumsuz yan etkileri olan stabil hastalarda günlük glukokortikoid dozu günde 2.5 mg'a düşürülmeye çalışılabilir. Glukokortikoidlerin kesilmesi ayrıca azatiyoprin, MMF veya MPA'nın miyelosupresif etkisini artırabilir ve bu nedenle beyaz kan hücresi sayımı dikkatle izlenmelidir. Glukokortikoidlerin kesilmesi, tekrarlayan glomerülonefrit riskinde artış ile de ilişkilidir [92].

Ayrıca glukokortikoid kullanımına bağlı olarak kortikal kemik kütlesi hızla azalır ve muhtemelen osteopeniye, iskelet kırıklarına ve avasküler nekroza sebep olabilir. Mevcut olan diyabet kötüleşirken, yeni diyabet vakaları gelişebilir. Özellikle obezler arasında yara iyileşmesi önemli bir sorundur.

İlacın azaltılmadan direkt kesilmesi, adrenal yetmezliğe sebep olabilir.

2.7.2.2. Siklosporin (Sandimum/Neoral)

T hücreleri baskılayan ve kombine tedavide kullanılan bir ajandır. Kalsinörin inhibitörüdür. Karaciğer yetmezliği gibi durumlarda dozu iyi ayarlanmalıdır. İlk başta haftada iki kez bakılan kan düzeyi altı ay sonrasında genelde hedeflenen düzeye geldiği için ayda bir kez bakılır. Birçok ilaçla etkileşime geçtiği için yeni bir ilaca başlamadan önce dikkat edilmesi gereklidir

2.7.2.3. Tacrolimus (Prograf)

Bu ilaç da kalsinörin inhibitörüdür. Böbrek nakli yapılan hastaların çoğunda, azalan akut rejeksiyon oranları ve benzer genel maliyetlerle ilişkili olduğu için takrolimus tercih edilir. Bu, 2009 Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçları İyileştirme (KDIGO) kılavuzlarıyla tutarlıdır. Ek olarak, nakil sonrası yeni başlayan diyabet oranlarının daha yüksek olmasına rağmen, takrolimus siklosporine kıyasla hastalar tarafından daha iyi tolere edilir ve tercih edilir.

Takrolimus, siklosporinden farklı olarak mikofenolat düzeylerini düşürmez ve bu nedenle takrolimus kullanıldığında nispeten daha düşük dozlarda mikofenolat gerekir. Doz ayarlaması gerekir.

2.7.2.4. Mikofenolat Mofetil (Cellcept) ve Mikofenolik Asit (Myfortic)

Antimetabolit bir ajandır. Eskiden kullanılan azotropinden daha az yan etkisi ve daha etkin olması sebebiyle kombine tedavilerde günümüzde popüler olmuştur. Siklosporinle birlikte kullanıldığında kan düzeyi azalır. Gebelikte kullanımı güvenli değildir. Kan düzeyine bakmaya gerek yoktur. Ancak kan sayımlarıyla lenfosit sayısı takip edilmelidir. Özellikle bu yan etkisi nedeniyle enfeksiyonlara karşı dikkatli olunmalıdır.

2.7.2.5. Azotropin (İmuran)

Bu ilaç da antimetabolit ajandır. Böbrek yetmezliği durumunda dozu azaltmaya gerek yoktur. Kanda düzeyi bakılarak doz ayarlamasına gerek yoktur. Lökosit sayımına göre dozu ayarlanır. Özellikle tedavi başladıktan sonra ilk ay haftalık kan sayımları yapılmalıdır. Gıda etkileşimi yoktur. Siklosporin ve steroid ile beraber kullanıldığında dozu azaltılmalıdır. Günümüzde yerini mikofenolata bırakmıştır.

2.7.2.6. Sirolimus (Rapamine) ve Everolimus (Certican)

Karaciğer naklinde kullanılan mTOR inhibitörleri arasında everolimus ve sirolimus bulunur. mTOR inhibitörleri, kemik iliği baskılanması ve zayıf yara iyileşmesi gibi olumsuz olaylarla ilişkilidir [93]. Bu nedenle, mTOR inhibitörleri ikinci seçenek olarak kullanılır. Ayrıca, postoperatif dönemde artmış hepatik arter trombozu ve yara iyileşmesi komplikasyonları riski nedeniyle genellikle transplantasyondan sonraki 30 günden önce mTOR inhibitörlerine başlanmaz [94]. Yan etkisini azaltmak için, kalsinörin inhibitörleriyle beraber kullanılabilirler. Böbreğe toksik etkili değildirler. Everolimusun yarı ömrü sirolimustan daha kısadır. Gebelikte kullanımı güvenli değildir.

2.7.3. Solid Organ Nakli ve Malignite İlişkisi

Solid organ nakli alıcılarında, allogreft reddini önlemek için immünsupresif ajanların kullanımı, genel popülasyonla kıyaslandığında uzun vadede malignite riskini artırır.

Solid organ transplantı yapılan hastalarda, çok çeşitli kanserlerin riskinde artış gösterilmiştir[95]. En kapsamlı veriler, 1987 ile 2008 yılları arasında 175.000'den fazla solid organ nakli alıcısında malignite sıklığını analiz eden geniş bir kohort çalışmasından elde edilmiştir [95]. Nakledilen en yaygın organlar arasında böbrek, karaciğer, kalp ve akciğer (sırasıyla yüzde 58, 22, 10 ve 4'ünde) bulunmaktadır. Genel olarak, 10.656 vakada malignite tespit edildi; genel popülasyonla karşılaştırıldığında 2.1 (%95 CI 2.06-2.14) standartlaştırılmış insidans oranı (SIR) saptandı. Yılda 100 000 kişide 719 vaka artış olduğu saptanmıştır.

30'dan fazla farklı primer bölgede, malignite riski önemli ölçüde artmıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında beş kat veya daha fazla artış gösteren tümör bölgeleri aşağıdakileri içermektedir: Kaposi sarkomu (KS; SIR 61.5), deri (melanom olmayan, epitelyal olmayan; SIR 13.9), Non-Hodgkin lenfoma (SIR 7.5), karaciğer (SIR 11.6), anüs (SIR 5.8), vulva (SIR 7.6), dudaklar (SIR 16.8).

Güneşe maruz kalma da dahil olmak üzere, transplant alıcıları arasında sekonder malignite insidansındaki artışla bağlantılı birkaç faktör vardır; immünsüpresyonun türü, kapsamı ve süresi; ve eşlik eden viral enfeksiyon. Nadir durumlarda, donörden malignite nakledilmiştir.

Transplantasyon sonrası malignite riskini artıran başlıca faktör immünsüpresyon gibi görünmektedir [96]. Artmış bir immünsüpresyon seviyesi ile malignite olasılığı arasındaki ilişki aşağıdaki verilerle gösterilebilir:

Avrupa ve Kuzey Amerika'daki merkezlerde, böbrek ve kalp nakli yapılan 50,000 üzeri hastanın dahil edildiği bir çalışmada, Posttransplant lenfoproliferatif hastalık insidansının ilk yıl içinde en yüksek olduğu izlenmiştir. Transplantasyon sonrası ilk yıl en yoğun immünsüpresyon zamanı olup hastalarda ardından bu immünsüpresyon oranı yaklaşık yüzde 80 oranında düşürülmüştür [97]. İnsidansın, kalp nakli alıcılarında önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüş olup, bu

bulgunun, hastalarda daha yüksek derecede immünsüpresyon ile tutarlı bir bulgu olduğu düşünülmektedir.

Transplantasyondan sonraki ilk yıldaki greft reddi ataklarının sekonder maligniteyi arttırdığı görülmüş olup, bu durum muhtemelen rejeksiyonu tedavi etmek için gerekli olan daha yüksek düzeyde immünsüpresyon uygulandığı için meydana gelmektedir[98].

Bir denemede, 231 böbrek allogreft alıcısı, 75 ila 125 ng/ml (düşük doz grubu) arasındaki kan konsantrasyonları veya 150 ila 250 ng/ml (normal doz grubu) arasındaki kan konsantrasyonları elde edilecek şekilde ayarlanmış siklosporin dozlarını almak üzere 12 aylık standart immünsüpresif tedaviden sonra rastgele ayarlandı [96]. Ortalama 66 ayda, düşük doz siklosporin rejimi alan hastalarda tüm sekonder kanserlerin (23'e karşı 37 kanser), özellikle cilt kanserlerinin (17'ye karşı 26 kanser) insidansı daha düşük izlendi.

Malignite riskinin, immünsüpresyon için kullanılan ajanlara bağlı olarak değiştiği görülmektedir:

Antikor tedavisi – T lenfositlerine yönelik antikor tedavisi, özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) tarafından indüklenen transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıklara zemin hazırlar. Buna karşılık, B lenfositlerini hedefleyen antikor tedavisi (rituksimab ile olduğu gibi), lenfoproliferatif bozuklukların insidansını azaltabilir ve birçok kişi tarafından bu bozukluklar için uygun birinci basamak tedavi olarak kabul edilir.

●**Kalsinörin inhibitörleri** – Hayvan modellerinden elde edilen sınırlı kanıtlar, siklosporinin, esas olarak TGF-beta üretimi yoluyla kanserin ilerlemesini destekleyebileceğini göstermektedir. Laboratuvar ortamında siklosporin uygulaması, immün yetmezliği olan hayvanlarda tümör büyümesini teşvik eder [99]. Hem in vitro hem de in vivo değişiklikler, anti-TGF-beta antikorlarının uygulanmasıyla önlenir. Siklosporin ile vasküler endotelial büyüme faktörünün artan ekspresyonuna bağlı olarak proanjiyojenik etkide bir artış bildirilmiştir [98]. Artmış seviyeleri olan bir başka dikkate değer sitokin, EBV'nin neden olduğu B hücresi büyümesine yardımcı olabilecek interlökin-6'dır [100]. Bir seriden elde edilen veriler, takrolimus kullanımının böbrek transplantasyonunu takiben

malignite riskini artırdığını düşündürmektedir [101]. Takrolimusun, siklosporin ile tümör büyümesi ile açıkça ilişkili bir etki olan TGF-beta düzeylerini arttırdığı görülmektedir [102].

●**Azatioprin** – Azatioprin kullanımı, özellikle kutanöz skuamöz hücreli karsinom riskinde artış olmak üzere, transplantasyon sonrası malignite ile ilişkilendirilmiştir [96].

●**Mikofenolat mofetil** – Mikofenolat mofetil, inosin monofosfat dehidrojenaz enziminin inhibisyonu yoluyla pürin biyosentezini bloke ederek lenfosit fonksiyonunu bozar. Bazı solid tümörler de dahil olmak üzere bazı maligniteler, bu enzimde dramatik artışlara sahiptir, bu da bu ajanın bir miktar antiproliferatif aktiviteye sahip olabileceğini düşündürür [103]. Bazı çalışmalarda, mikofenolat mofetil ile malignite gelişme riskinin yükselmediğini ve hatta riskin azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [104]. İki büyük kayıt defterinden alınan verileri kullanan bir çalışmada, mikofenolat bazlı tedaviye karşı mikofenolat bazlı olmayan tedavi ile riskte azalma yönünde anlamlı olmayan bir eğilim vardı [104]. Oluşma derecesine göre mikofenolat mofetil ile malignite riskinin daha düşük olmasının ana mekanizması, akut rejeksiyon insidansının azalması olabilir. Bu, immünosüpresif ajanların artan dozlarına olan ihtiyacın azalmasına neden olur.

●**Sirolimus** – Bazı veriler sirolimusun, mTOR inhibitörü, çeşitli hayvan modellerinde tümörlerin büyümesini ve çoğalmasını baskılar [100, 105, 106]. Muhtemel etki mekanizmaları arasında p70 S6K inhibisyonu (böylece hücre çoğalmasını azaltır), interlökin-10 (tümör hücresi Jak/STAT aktivitesini azaltır), Ve siklinler (hücre döngüsü aktivitesini bloke eder) rol oynar. Lenfanjiyogenez ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörleri A ve C'nin bozulmuş sinyali yoluyla da engelleniyor gibi görünmektedir [107]. İnsanlarda, kanıtlar aynı zamanda sirolimusun diğer immünosüpresif ilaçlarla karşılaştırıldığında malignite riskinde azalma sağlayabileceğini düşündürmektedir [100, 108, 109]. Böbrek ve böbrek-pankreas nakli alıcılarından elde edilen verileri kullanarak sirolimuslu ve sirolimussuz immünosüpresif rejimleri karşılaştıran randomize çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizinden elde edilen sonuçlarda; sirolimus, genel malignite riskinde yüzde 40'lık bir azalma ve melanom dışı cilt kanseri riskinde yüzde 56'lık bir azalma ile ilişkilendirildi [110]. Buna karşılık, sirolimus

denemelerinin analizi, sirolimus ve kontroller arasında malignite riskinde bir fark olmadığını ortaya koydu. Bununla birlikte sirolimus, artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir, sirolimus grubunda artan kardiyovasküler ve enfeksiyona bağlı ölümlerden kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalar, transplant alıcıları arasında sirolimus kullanımıyla ilişkili prostat kanseri insidansının daha yüksek olduğunu bulmuştur [111].

Eşlik eden viral enfeksiyon — Nakledilen hastalarda en az dört virüs kokarsinojenik olabilir: EBV, insan herpes virüsü 8 (HHV-8), insan papilloma virüsü (HPV) ve Merkel hücreli polioma virüsü (MCV).

- Epstein-Barr virüsü ve lenfoma – Lenfomalar transplantasyonun en sık görülen komplikasyonları arasındadır; birçoğu EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir.

- Human herpes virüsü 8 ve Kaposi sarkomu – Tümör dokusunda HHV-8'in varlığı tüm Kaposi Sarkomu formlarında kabul edilmiştir[112]. Suudi Arabistan'dan böbrek nakli alıcıları üzerinde yapılan bir araştırmada, kaposi sarkomu insidansının Batı ülkelerindeki hastalardan yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu ve kaposi sarkomu olan hastalarda, olmayanlarla karşılaştırıldığında, HHV-8 antikorları belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.(yüzde 92'ye karşı yüzde 28) [113].

- Human papilloma virüsü ve skuamöz cilt kanserleri – Cilt kanserleri, organ nakli alıcılarındaki malignitelerin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturur ve beyaz organ nakli alıcılarının yüzde 50'sinden fazlasında gelişir[114].

- Merkel hücreli poliomavirüs ve Merkel hücreli karsinom – MCV'nin Merkel hücreli karsinomaya katkıda bulunan bir faktör olduğuna inanılmaktadır

2.7.3.1 Nakil Alıcılarında Sık Görülen Kanser Tipleri

Cilt kanserleri — Deri kanserleri, özellikle skuamöz hücreli ve bazal hücreli karsinomlar, aynı zamanda melanom, Merkel hücreli karsinom ve Kaposi sarkomu, nakil yapılmayan popülasyona göre daha yaygındır.

Kaposi sarkomu — Nakil sonrası kaposi sarkomu vakalarının çoğu Akdeniz, Yahudi, Arap, Karayip veya Afrika kökenli bireylerde görülür [115].

Lenfoproliferatif bozukluklar — Solid organ transplantasyonunu takiben ortaya çıkan malign lenfoproliferatif bozuklukların çoğu, en yaygın olarak Hodgkin

olmayan lenfoma olmak üzere B hücresi kaynaklıdır. T hücresi lenfoproliferatif bozuklukları tarif edilmiştir ancak nadirdir.

Anogenital kanserler — Anogenital bölgeyi (yani anüs, vulva, perianal bölge, penis, skrotum veya perine) tutan kanserler, organ nakli yapılan hastalardaki kanserlerin yüzde 2 ila 3'ünü oluşturur [116, 117]. Özellikle eş zamanlı serviks kanseri olan kadınların üçte birinde ezyonlar çoklu ve/veya yaygın olma eğilimindedir. Klinik olarak, bu lezyonlar sıklıkla pigmente papüler lezyonlar olarak ortaya çıkar, ancak genital siğillere benzeyebilirler. Anogenital kanserler, nakilden ortalama 84 ila 112 ay sonra ortaya çıkar [114]. Latans, çocukken allogreft alan hastalarda daha da uzundur ve oluşan lezyonların sıklıkla yetişkinlik döneminde ortaya çıktığı görülmüştür (bir seride vulva ve perine karsinomları için transplantasyondan sonraki ortalama aralık 142 aydır. [118].

Akciğer kanseri — Akciğer kanseri insidansının özellikle kalp ve akciğer nakli alıcılarında arttığı kaydedilmiştir ve bu durum, kalp ve akciğer hastalığına yol açan sigara içme insidansının yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [119]. Bununla birlikte, insidansın böbrek ve karaciğer transplantasyonlarından sonra da arttığı görülmektedir [120].

Karaciğer kanseri — Karaciğer kanseri riski, genel popülasyona kıyasla karaciğer nakli alıcılarında belirgin şekilde daha yüksektir[95] . Bu kanserlerin büyük çoğunluğu nakilden sonraki ilk altı ay içinde teşhis edilir fakat karaciğer kanseri riski, diğer solid organ nakli alıcılarında daha yüksek görünmemektedir.

Böbrek kanseri — Böbrek nakli alıcılarında böbrek kanseri hem kalan doğal böbrekte hem de nakledilen böbrekte gelişebilir[121].

2.7.4. Solid Organ Nakli Yapılan Hastalarda Kanser Taraması

Nakil hastasında solid organ malignitelerini, özellikle erken evre kanserleri önleme ve tespit etmek için, periyodik tarama muayenelerine ve profilaktik önlemlere sıkı sıkıya bağlı kalmak gerekir. Bununla birlikte, solid organ nakli alıcılarında spesifik tarama uygulamalarını destekleyen doğrudan kanıtlar eksiktir [122]. Genel olarak, çoğu nakil merkezi, solid organ nakli alıcılarında, genel nüfus için önerilen kanser taramasına benzer yaşa uygun kanser taraması

yapmaktadır. Cilt kanseri, karaciğer kanseri, servikal kanser ve anogenital kanserler gibi belirli maligniteler için, solid organ nakli alıcıları için genel popülasyon için tavsiye edilenden daha sık tarama önerilir.

2.7.4.1 Nakil Yapılan Hastalarda Serviks Kanseri Taraması

Uzun süreli immünosupresif tedavi gören hastalarda human papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonunun temizlenme oranları azalmış ve servikal displazi ve kanser oranları artmıştır [123, 124]. HIV'li hastalarda olduğu gibi, uzun süreli immünosupresif tedavi gören ve tarama sonuçları normal olan hastalar, her üç yılda bir sonraki tarama için adaydır. Solid organ nakli sonrası benign servikal kanser taraması yapılan 310 hastayı (18 ila 60 yaş arası) içeren retrospektif bir çalışmada, 284 hasta (%92) 60 ay boyunca normal tarama sonuçlarına sahip olmaya devam etti [125]. Anormal servikal sitolojisi olan 26 hastanın 17'sinde düşük dereceli lezyonlar, beşinde yüksek dereceli lezyonlar vardı ve dördünde atipik glandüler veya endometriyal hücreler vardı; Çalışma süresi boyunca hiçbir hastada serviks kanseri gelişmedi.

Kılavuzda solid organ transplantı yapılan hastalar için serviks kanseri taraması aşağıdaki gibidir;

.30 yaşından küçükse sitoloji önerilir.

.30 yaşında veya daha büyükse, ko-test tercih edilir, ancak sitoloji de kabul edilebilir.

. Tek başına sitoloji kullanılıyorsa, yıllık servikal sitoloji yapılmalıdır. Ardışık 3 sitoloji sonucunun sonuçları normal ise 3 yılda bir sitoloji yapılmalıdır.

. Ko-test kullanılıyorsa, sitoloji ve HPV ile temel ortak test gerçekleştirilmelidir. Sitoloji sonucu normal ve HPV negatif ise 3 yılda bir ko-test yapılabilir.

. Yaşam boyu (65 yaş üstü) taramaya devam edilir. Yaş yerine, yaşam kalitesi ve süresine ilişkin ortak tartışmaya dayalı olarak taramayı sonlandırılır.

. Diyalizdeki ve nakil sonrası hastalar benzer şekilde taranır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, 01.01.2007 – 20.04.2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniğinde karaciğer nakli yapılan 50 hasta ve renal nakil yapılan 342 hasta üzerinden etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, hasta kayıtları yardımı ile “retrospektif” olarak gerçekleştirildi. Tedavi sürecinde hastaların demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hasta dosyalarından ve klinik veri tabanından elde edildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışma evrenini 01.01.2007 – 20.04.2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniğinde karaciğer nakli yapılan 50 hasta ve renal nakil yapılan 342 hasta olmak üzere 23-86 yaş arası 392 hasta oluşturmaktadır. Dahil edilme kriterleri; 2007-2023 tarihleri arasında karaciğer ve böbrek transplantı yapılan ve transplant öncesi ve sonrasında en az 1 tane servikal sitoloji sonucu olan kadın hastalar oluşturmaktadır. Dışlanma edilme kriterleri ise; Transplant yapıldıktan sonra ilk 1 yıl içerisinde servix yoksa ve transplant sonrası 30 gün içerisinde ölüm gerçekleşen hastalar olarak belirlenmiştir.

Hastanemizde hastaların nakil olmadan önceki ilk başvurusunda ve nakil olduktan sonraki başvurularında, jinekolojik muayene öncesi servikal sürüntü örneği alınmaktadır. Servikal sürüntüler Gynecological Pine Type Pap Spin Brush çubuğu yardımıyla alınmakta olup alınan örnekler örnekler Gyn – prep Pap spin (Denmak Laboratory Systems) solüsyonuna daldırılmaktadır ve cytospin preparasyon tekniğiyle çalışılmaktadır. Hastalardan alınan HPV DNA tarama örnekleri, 2021 yılından itibaren BD Onclarity HPV ile 2020 yılına kadar Digene HC2 DNA toplama çubukları (Qiagen, USA) ile, Hybrid capture 2 yöntemiyle değerlendirilmiştir. Örnekler incelenmek üzere Akdeniz Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına ulaştırılmıştır.

Cytospin preparasyon tekniği

Bir cytospin, bir hücre süspansiyonundan tek bir hücre tabakası elde etmek için santrifüj kuvvetini kullanarak, seyreltilmiş hücre süspansiyonundan hücreleri izole etmek, yoğunlaştırmak ve bir lamın dairesel bir alanına yerleştirmek suretiyle elde edilir. Amacı, hücrelerin morfolojisinin incelenebilmesini

sağlayarak hücreleri sağlam tutmak ve sıvı ortamdan hücrenin ayrılabilmesini sağlamaktır. Bu teknik sitoloji, histoloji ve hematoloji dahil olmak üzere geniş bir uygulama alanına sahiptir.

Prosedüre gelecek olursak; öncelikle kullanılan hücre hattını bir kalemle işaretlenir. Lam, tutucuya (slideclip) yerleştirilerek, rodajlı üst kısmının yukarıda olduğundan emin olunur. Filtre kartı, absorban yüzeyi lama dokunacak şekilde yerleştirilir ve tüm deliklerin eşleştiğinden emin olunup için cytofunnel'e yerleştirin. Tutucu sıkılır. Monte edilmiş tutu, Cytospin'e karşılık gelen oyuk içine yerleştirilir. Bir seferde en fazla on iki lam santrifüj edilebilir. Cytospin her zaman dengede olmalıdır. Protein içeren ortamda, $0,5 \times 10^6$ hücre/ml'den fazla olmayan bir hücre süspansiyonu hazırlanır. Her hücre hattı için optimal hücre yoğunluğunun belirlenmesi gerekebilir. Hücre süspansiyonu, cytofunnel içine nazıkçe pipetle bırakılır. İyi bir hücre tabakası elde etmek için, hücrelerin kümelenmemesi için, farklı cytofunnel'lara iki veya üç damla (sırasıyla 100-200µl hücre süspansiyonuna karşılık gelen) koyulması önerilir. Yüklenen hacim, kullanılan her hücre hattı için optimize edilmelidir. Cytospin kapağı kapatılır ve $1000 \times g$ 'de 5 dakika boyunca santrifüj yapılır. Lamlar ve cytofunnel'lar santrifüjden çıkarılır. Filtre kağıdının, lamdan kaymamasına dikkat edilerek, hücre hazırlığını zarar vermeden, dikkatlice çıkarmaya özen gösterilir. Dilenirse lamlar ve filtre kartları cytofunnel'dan çıkarılır ve cytofunnel ile birlikte cytospin'e yerleştirilmeden önce ters çevrilebilir. Hücreler eklenerek iki hücre hazırlıklı bir lam elde edilebilir. Her bir lam, en az 2 saat oda sıcaklığında, kasede yerleştirilir. Lamların oda sıcaklığında kurumaları için gece boyunca bırakılması önerilir. Hava ile kurumuş slaytları oda sıcaklığında 10 dakika boyunca aseton içinde (alternatif olarak 10 dakika boyunca 2% paraformaldehit veya %100 metanol içinde) sabitleyin. Sabitleme yöntemi her hazırlık için optimize edilmelidir. Lamları 2 saat kurumaya bırakın, alüminyum folyo ile sarın veya sıkıca kapatılmış kutulara koyun ve -20°C 'de saklayın. Slaytları açmadan veya sıkıca kapatılmış kutulardan çıkarmadan önce oda sıcaklığına gelmelerine izin verin. Bu, slaytlarda kondensasyon problemlerini önler. Slaytlardaki hücrelerin konumunu hidrofobik bir işaretleyici ile işaretleyin. Slaytlar şimdi kullanıma hazırdır[121].

Diegene Hybrid Capture 2 HPV Tarama Testi

Hybrid Capture 2, DNA saptamak için RNA problemlerinin kullanıldığı, DNA-RNA hibrid oluşumuyla HPV yi saptayan ve sinyal amplifikasyonuna dayanan invitro bir testtir. DNA hibridizasyon testlerinde temel prensipler şu şekildedir. Örnek hücre 0.25 M ya da daha fazla alkali bir ortamda ısıtılır veya deterjan ya da proteazlarla, DNA içeriğinin açığa çıkarılması için işlenir. DNA sarmalları, tek sarmala ayrılır. Tek sarmallı DNA'lar önceden hazırlanmış, etiketlenmiş, tamamlayıcı tek sarmallı RNA problemleriyle aynı ortama alınır. Prob ve DNA hibridize olur. Hibridize DNA'lar yıkama yöntemi ya da kimyasal yollarla hibridize olmamış DNA'lardan ayrılır. Sinyal amplifikasyonu sırasında, alkalik fosfatazla konjuge edilmiş birden fazla antikorla yakalanan RNA-DNA hibritleri tespit edilir. Her bir alkalik fosfataz enzimi kimyasal olarak boyalı binlerce dioxetan molekülüyle tepkime vererek düzenli bir foton akışı ortaya çıkarır. Bu fotonlar bir luminometre yardımıyla çoğaltılarak, bu reaksiyondan kaynaklanan sinyal okunur ve sonuçlar otomatik olarak yorumlanır[122].

Hybrid Capture 2 testi, yüksek risk grubu HPV tiplerinden 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 ile düşük risk grubu HPV tiplerinden 6,11,42,43,44 tespit edilebilmektedir. Aynı zamanda, HPV virüsünün L1 geninin delesyona uğradığı durumlarda da HPV tespit edilebilmektedir. Test dünya çapında kullanılmakta olan bir test olup ALTS çalışmasında kullanılan yöntem de Hybrid Capture 2 olmuştur ve test sonuçları 5 ayrı merkezde tekrarlanmıştır[123]. Hybrid Capture 2 yöntemi, FDA tarafından rutin klinik kullanım için onay almıştır.

BD Viper LT System: HPV Walkaway modu

Tablo 3.1. BD Viper LT System: HPV Walkaway modu

Örnek Kaydı	
1	Güç kaynağı, Isıtıcı Blok ve Viper LT Sistemini açın.
2	Örnek kaydına başlamadan önce eldiven giyin.
3	Kontrollerin hazırlanması

	☐ HPV kontrollerini manuel olarak sulandırın: önce Negatif sonra Pozitif kontrol tüpü, BD HPV LBC diluent tüpü içeriğindeki tampon ile sulandırılır. ☐ Vorteksleyin. HPV Örneklerinin hazırlanması - Sıvı Bazlı Sitoloji (SurePath/ThinPrep) Örnekleri: Örnekler sitoloji öncesi veya sonrası alınabilir. ☐ Örnekler, transfer öncesi 8-12 s. vortekslenir. ☐ 0.5ml sıvı bazlı sitoloji örneği, HPV Dilüent T üpüne (Siyah Kapak) aktarılır. ☐ Örnek ve dilüentin karışmasını sağlamak için tüp 3 - 4 kere ters düz edilir. HPV Örneklerinin hazırlanması – Servikal Fırça Örnekleri: BD Onclarity Servikal Fırça Örnek Toplama Kiti ile toplanan örnekler, toplandıkları andan itibaren çalışmaya hazırdır. Direkt çalışılır.
5	Ana ekranda “Rack Operations” simgesine dokununuz  . “Rack operation” menüsü açılır.
6	“Rack login” simgesine dokununuz  .
7	Örnek rakının (tepsisinin) barkodunu okutun ve ışıklı kayıt istasyonu üzerine koyun
8	Test tipini seçin (HPV)
9	Pozitif Kontrol tüpünün barkodunu okutun ve ışıklı kayıt istasyonu üzerinden bulunan örnek tepsisi üzerinden ışıkla belirtilen yere veya A1* pozisyonuna koyun.
10	Negatif Kontrol tüpünün barkodunu okutun ve ışıklı kayıt istasyonu üzerinden bulunan örnek tepsisi üzerinden ışıkla belirtilen yere veya B1* pozisyonuna koyun.

11	İlk örnek tüpünün barkodunu okutun ve ışıklı kayıt istasyonu üzerinden bulunan örnek tepsiyi üzerinden ışıkla belirtilen yere veya C1 pozisyonuna koyun.
12	Çalışılacak diğer örneklerin de barkodlarını okutup sırayla tepsiye yerleştirin.
13	Tüm örnekler kaydedildikten sonra sırasıyla  simgesine ve  simgesine dokunup plak yerleşimini görmek için açın. Eğer gerekli ise yeni reaktif kit numarasını girin. ! Eğer aynı çalışmada ikinci bir lot numarasında mikrokuyucuklar kullanılacaksa ikinci bir kontrol seti eklenmelidir. Eğer isterseniz ekstraksiyon ve amplifikasyon plaklarını yerleşim planını yazdırabilirsiniz
14	Örnek tepsisini Isıtıcı Blok'a yerleştirin. Isıtıcı Blok, tepsinin barkodunu okur ve ilgili ısıtma -soğutma protokolünü başlatır. Örnek tepsisinin barkodu ısıtıcı blok tarafından okunamaz ise  simgesine dokunun ve listeden seçin

Viper LT Sistemini Hazırlama	
15	Eldivenlerinizi değiştirin ve cihazı hazırlayın.
16	Ekstraksiyon tüplerini ekstraksiyon tepsisine yerleştirin
17	Amplifikasyon plağını, siyah plastik taşıyıcısını kullanarak hazırlayın.
18	Pipet uçlarını 5 pipet ucu taşıyıcısına yerleştirin.
19	Reaktif oluşunu (Reagent Trough) ambalajından çıkartın ve ilgili pozisyona yerleştirin. Kilitlerinin kapatıldığından emin olun.
20	Eldivenlerinizi değiştirin
21	Plak kapatıcısını, yapışkan yüzeyi aşağı bakacak şekilde ilgili pozisyona yerleştirin.
22	Vakum vantuzlarını her çalışma öncesinde alkollü bez ile silin.
23	Eldivenlerinizi değiştirin.
24	PCR Amplifikasyon plağını yerleştirin.
25	Ekstraksiyon tüp tepsisini yerleştirin.

26	Isıtıcı blok üzerinden işi bitmiş örnek tepsisini alın ve cihaza yerleştirin
27	BD Viper LT cihazının kapağını kapatın.
28	Sıvı Atık şişesini kontrol edin. Şişe boş değilse, sıvı atık için gün sonu temizlik prosedürünü uygulayın.
29	Atık pipet ucu kabını kontrol edin. Gerekli ise (yarıdan fazla dolu ise) boşaltın.
Çalışmanın Başlatılması	
1	Ana Durum (Main Status) ekranında Çalışmayı Başlat (Start Run) ► simgesine dokunun. Ekranı PCR amplifikasyon tüplerinin yeri görünür.
2	Cihazın Walkaway modunda olduğunu kontrol edin.
3	PCR Amplifikasyon plağının ve yapışkan kapatıcısının yerlerinde olduğunu, ekrandan doğrulayın. Renk, sarıdan yeşile dönecektir.
4	Başlat (Start) simgesine dokunun ► .
4	Katı atık kabını, eğer gerekli ise boşaltın
5	Çalışmaya başlamak istediğinizi teyit edin.
6	Çalışma Durumu (Run Status) simgesi üzerinden çalışmanın durumunu kontrol edebilirsiniz
7	Çalışma devam ederken sonraki örnek tepsilerini kaydedebilirsiniz.

Note: Aynı çalışmada farklı lot amplifikasyon kuyucukları ekstraksiyon tüpleri ve HPV Dilüent tüpleri kullanılır ise:

İkinci kontrol seti eklenmeli. Yeni Pozitif ve Negatif Kontrol eklemek için

Kontrol Çifti (QC Pair) simgesine dokunun .

o **QC kit numarası ve barkodunu okutun.**

o QC Kit Lot numarası 7 haneli olmalı

o Not: Kit numarası, ilk örnek kaydedilene kadar girilemez.

Amplifikasyon kuyucukları, HPV Dilüent tüpleri ve Ekstraksiyon tüplerinin lot numaraları eklenmiş olmalıdır

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma retrospektif bir kohort çalışmasıdır. 01.01.2007 – 20.04.2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniğinde karaciğer ve böbrek nakli yapılan 392 hastanın demografik özelliklerine ve ilgili parametrelere bakılmıştır (yaş, gravida - parite, menopoz durumu, immüsupresyona maruziyet süresi, transplantasyon öncesindeki ve sonrasındaki sıvı bazlı sitoloji patolojisi, bakıldıysa HPV tipi, yapıldıysa kolposkopik biyopsi patolojisi, leep - trakelektomi yapılmışsa patolojik sonuçları, hastaların immüsupresyona maruz kaldıkları süre boyunca yeni gelişen kanserler). Hastaların başvurusunda rutin olarak alınan sıvı bazlı sitoloji takipleri gibi veriler hastane sisteminden elde edildi. Hasta dosyasında olmayan, dış merkez takipli hastaların bilgileri için hastalar telefon ile aranarak gerekli parametreler soruldu. Veriler elde edildikten sonra çeşitli istatistiksel metodlar kullanılarak grupların birbiriyle olan ilişkisi değerlendirildi.

3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Çalışmada veri aracı olarak hasta kayıtlarından yararlanılmıştır. Hasta kayıtlarından çalışma kapsamına girmeyen veriler ayıklanarak veri tabanına aktarılmış ve sonrasında “.sav” (SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Test ve Monte Carlo Exact Test kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir özellik taşıması

bakımından çalışmada ek bir tetkik istenmemiştir. Çalışmada herhangi bir kuruma ek yük getirecek bir işlem uygulanmamıştır.

3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için T.C. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.04.2023 tarih ve KAEK - 331 nolu kararı ile onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.



4. BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada yer alan hastaların ortalama yaşı $50,3 \pm 11,5$ yıl(23-86) olarak saptanmıştır. Ortalama vücut kitle indeksi ise $26,6 \pm 5,5$ 'tir. En uzun immüsupresyona maruz kalınan süre 14 yıl olarak ölçülmüştür. Hastaların ortalama $6,1 \pm 3,6$ yıl immüsupresyona maruz kaldıkları görülmektedir. Gravida ortalama $3,1 \pm 2,2$, Parite ise ortalaması ise $2,6 \pm 1,9$ (0-10)'dur (Tablo 4.1.). Hastalarda sigara kullanım oranı %12 olarak ölçülmüştür. Oral Kontraseptif kullanan 5 hasta mevcut olup oranı %1,3 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1. Genel Özellikler

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (yıl)	392	$50,3 \pm 11,5$	51(42-59)	23-86
VKİ (kg/m ²)	390	$26,65 \pm 5,5$	25,95(22,6-30,2)	15-43,5
İmmüsupresyon (yıl)	391	$6,1 \pm 3,6$	6(3-9)	0-14
Gravida	389	$3,1 \pm 2,2$	3(2-4)	0-11
Parite	389	$2,6 \pm 1,9$	2(1-4)	0-10

Hastaların %7'sinde rejeksiyon durumu yaşanmıştır. Hastaların %87,2'sinde Renal, geriye kalan %12,8'inde ise Karaciğer Transplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Hastaların %88,8'ine canlıdan, %11,2'sine ise kadavradan nakil gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Transplantasyon ile ilgili Genel Veriler

Değişkenler		N	Yüzde(%)
Rejeksiyon Durumu	Yok	361	93,0
	Var	27	7,0
Transplantasyon Tipi	Renal	342	87,2
	Karaciğer	50	12,8
Nakil Durumu	Kadavra	44	11,2
	Canlı	348	88,8

Tablo 4.3.'de yer alan etiyoloji bilgileri, karaciğer transplantasyonu ve renal transplantasyon başlıklarında ayrı ayrı verilmiştir. Karaciğer Transplantasyonu etiyolojileri arasında %44 ile kronik karaciğer yetmezliği ve %34 ile diğer sebepler öne çıkarken; Renal Transplantasyon etiyolojilerinde ise nedeni bilinmeyen etiyolojiler (%30,9) ve HT (%26,8) en sık etiyolojiler olmuştur.

Tablo 4.3. Etiyoloji

Değişkenler	N	Yüzde (%)
Karaciğer Transplantasyonu Etiyolojisi	50	
Akut Karaciğer Yetmezliği	3	6,0
Kronik Karaciğer Yetmezliği	22	44,0
Metabolik Hastalık	3	6,0
HCC	1	2,0
Diğer Sebepler	17	34,0
Renal Transplantasyon Etiyolojisi	342	
Diabetik Nefropati	34	10,0
HT	91	26,8
Glomerulonefrit	27	7,9
Kistik Böbrek Hastalığı	26	7,6
Ürolojik Hastalık	34	10,0
Diğer Sebepler	45	13,2
Nedeni Bilinmeyen	105	30,9

Menopozda olan hastaların oranı %50,5'tir. Hastaların %48,5'i menopozda değilken, Histerektomize hastaların oranı %1'dir. Menopozdaki hastaların menopozda kaldıkları ortalama süre 10,6±7,3 yıldır (1-35). (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Menopoz Durumu

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Menopoz (yıl)	200	10,6±7,3	10(4-15)	1-35
Menopoz Durumu	392			
Menopozda Değil		190	48,5	
Menopozda		198	50,5	
Histerektomize		4	1,0	

Tablo 4.5.'de nakil yapılan hastaların %83,4'ünde ek hastalık görülmekte olup, en sık görülen eşlik eden ek hastalık %57,4 ile HT olmuştur.

Tablo 4.5. Ek Hastalıklar

	N	Yüzde (%)
Dahili Hastalıklar	327	83,4
Kardiyovasküler Hastalık	28	7,1
HT	225	57,4
DM	98	25
Kanser	6	1,5
Diğer Hastalıklar	106	27,1

Çalışmada yer alan 46 (%11.7) hastanın ailesinde kanser öyküsüne rastlanmıştır. En sık görülen kanser türü nonjinekolojik kanserler olmuştur (%82,6). Meme kanser öyküsü %13 ve jinekolojik kanser öyküsü ise %6,5'lik oranlara sahiptir (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Ailedeki Kanser Öyküsü

	N	Yüzde (%)
Ailedeki Kanser Öyküsü	46	11,7
Ailede Jinekolojik Kanserler	3	6,5
Ailede Meme Kanseri	6	13,0
Ailede Nonjinekolojik Kanserler	38	82,6

Çalışmada yer alan hastaların tamamına Prednisolon tedavisi uygulanmıştır. Hastaların genelinde üçlü immüsupresif tedavişi uygulanmış olup, immüsupresyon tedavisi olarak Tacrolimus kullanılan hastaların oranı %98,7 iken, Mikofenalat Mofetil kullanım oranı %79,1'dir. Cyclosporin (%12) ve Azathiopirin (%4,1) ise nispeten daha az tercih edilen tedaviler olmuştur (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Kullanılan İmmüsupresyon Tedavileri

	N	Yüzde (%)
Cyclosporin	47	12,0
Tacrolimus	387	98,7
Mikofenalat Mofetil	310	79,1
Azathiopirin	16	4,1
Prednisolon	392	100,0

Tablo 4.8.'de HPV değişkenine ilişkin dağılımlar yer almaktadır. HPV pozitif çıkan hastaların oranı %3,1'dir. Pozitif HPV çeşitlerine bakıldığında genel olarak yüksek riskli HPV tiplerinin pozitif olduğunu görmekteyiz. HPV pozitif

kalınan yıl süre, yıl olarak değerlendirildiği zaman 2 hastanın da HPV sinin en fazla 5 yıl persiste ettiği görülmüştür. HPV aşısı olan hasta sayısı ise yalnızca 1’dir.

Tablo 4.8. HPV

	n	n	Yüzde (%)
HPV Durumu	130		
Negatif		126	96,9
Pozitif		4	3,1
HPV Çeşidi	4		
18, 52, 56		1	25
16, 45, 51		1	25
Yüksek Riskli		1	25
Diğer tip		1	25
HPV Aşısı	35		
Yok		34	97,1
Var		1	2,9

Tablo 4.9. Sıvı Bazlı Sitoloji ve Kolposkopi Durumu

	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Transplantasyon Öncesi Sıvı Bazlı Sitoloji	391		
NILM		350	89,5
ASCUS		24	6,1
LSIL		14	3,6
ASC-H		1	0,3
HSIL		2	0,5
Tx Öncesi Alınan Sıvı Bazlı Sitoloji	16		
Sonrası Yapılan Kolposkopi			
Kronik Servisit		3	18,7
LSIL		13	81,3
En Son Alınan Sıvı Bazlı Sitoloji	325		
NILM		307	94,5
ASCUS		11	3,4
LSIL		2	0,6
ASC-H		3	0,9
HSIL		2	0,6
Son alınan Sıvı Bazlı Sitoloji Sonrası		5	
Kolposkopi			
LSIL		2	40
HSILCIN2		1	20
HSILCIN3		2	40

Tablo 4.9.'da bu kez sıvı bazlı sitoloji değişkenine ilişkin dağılımlar gösterilmektedir. Transplantasyon öncesi alınan sıvı bazlı sitoloji'de NILM büyük bir orana sahiptir (%89,5). Transplantasyon öncesi alınan sıvı bazlı sitoloji sonrası yapılan kolposkopi sonuçlarında, hastaların %81,3'ünde LSIL, %18,7'sinde ise kronik servisit saptanmıştır. Nakil sonrası alınan sıvı bazlı sitolojide de yine NILM en fazla görülen kategori olmuştur (%94,5). Nakil sonrası alınan son sıvı bazlı sitoloji sonrası kolposkopi sonucunda ise LSIL ve HSILCIN3 %40 olarak saptanırken, HSILCIN2 ise hastaların %20'sinde görülmüştür.

Nakil yapılan hastaların %1,4'ünde LEEP işlemi uygulandığını göstermektedir. Bu hastalarda LEEP sonuçlarına bakıldığında LSIL (%40) ve HSILCIN2 (%40) sonuçlarının ilk sırada yer aldığı görülmektedir. HSILCIN3 sonucunun görülme sıklığı ise %20'dir (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. LEEP Oranları

	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
LEEP Sonucu	5		
LSIL		2	40
HSILCIN2		2	40
HSILCIN3		1	20

Hastaların yalnızca 1'inde (%0,3) Trakelektomi operasyonu gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Trakelektomi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Trakelektomi		
Yapılmayan	391	99,7
Trakelektomi yapılan	1	0,3

Transplantasyon sonrasında yeni oluşan kanserlere ilişkin dağılımlar Tablo 4.12.'dedir. 14 hastada nakil sonrasında kanser tanısı konulmuştur. En sık görülen kanser, %50 ile cilt kanseridir. Hematopoetic Kanser %21,4 ve Genital Sistem Kanseri %14,3 ile cilt kanserini takip etmiştir. Bas-boyun GIS Kanseri ve Akciğer Kanserinin görülme sıklıkları %7,1dir.

Tablo 4.12. Transplantasyon Sonrası Yeni Oluşan Kanserler

	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yeni Oluşan Kanser	364	14	3,8
Cilt Kanseri	14	7	50
Hematopoetic Kanser	14	3	21,4
Genital Sistem Kanseri	14	2	14,3

Tablo 4.13.'de transplantasyon öncesi servikal sitoloji tarama sonuçları anormal olan hastaların HPV izlemlerine ilişkin dağılımlar yer almaktadır. Bu 42 hastadan, sadece 24 hastaya HPV testi bakılmış olup, HPV pozitif çıkan hasta oranı %8,3'tür. HPV pozitif çıkan 2 hastanın 1'inde HPV çeşidi 16, 45, 51 iken diğerinde ise yüksek riskli HPV görülmüştür. Bu HPV pozitifliğinin 5 yıldan az sürdüğünü görmekteyiz. Bu 42 hastada, HPV aşısı olan hasta bulunmamaktadır.

Tablo 4.13. Transplantasyon Öncesi Servikal Sitoloji Tarama Sonuçları Anormal Olan Hastaların HPV İzlemi

Değişkenler	n	N	Yüzde (%)
HPV Durumu	24		
Negatif		22	91,7
Pozitif		2	8,3
HPV Çeşidi	2		
16, 45, 51		1	50
Yüksek Riskli		1	50
HPV Pozitif Kalınan Yıl	2		
0-5 Yıl Persiste		2	100,0

Tablo 4.14.'de ise nakil öncesi servikal sitoloji tarama sonuçları anormal olan hastaların sıvı bazlı sitoloji izlem sonuçları görülmektedir. Bu hastalara baktığımızda, % 57.5 ile en fazla oranda ASCUS, %35 ile LSIL patolojisine sahip olduğunu görmekteyiz. Nakil öncesi alınan sıvı bazlı sitoloji sonrası yapılan kolposkopi sonucunda LSIL hastaların %85,7'sinde, Kronik Servisit ise %14,3'ünde görülmüştür. Transplantasyon sonrası duruma baktığımızda 8 hastada ilk alınan sıvı bazlı sitoloji sonuçlarında ise NILM olarak sonuçlanma oranı %75'tir, 1 hastada ASCUS, 1 hastada HSIL saptanmıştır. HSIL saptanan bu hastaya kolposkopi yapılmış ve sonuç LSIL olarak gelmiştir. Nakil sonrası, ikinci kez sıvı bazlı sitoloji alınan 4 hastanın tamamında ise NILM görülmüştür. Nakil sonrası son sıvı bazlı sitoloji ise 37 hastaya uygulanmış ve NILM %83,8, %10,8 ASCUS, %5.4

ASC-H saptanmıştır. Son sıvı bazlı sitoloji sonrası yapılan kolposkopi sonuçlarında ise LSIL %75 ve HSILCIN2 %25 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.14. Transplantasyon Öncesi Servikal Sitoloji Tarama Sonuçları Anormal Olan Hastaların Sıvı Bazlı Sitoloji İzlemi

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Transplantasyon Öncesi Sıvı Bazlı Sitoloji	40		
ASCUS		23	57,5
LSIL		14	35,0
ASC-H		1	2,5
HSIL		2	5,0
Nakil Öncesi Alınan Sıvı Bazlı Sitoloji Sonrası	14		
Kolposkopi			
Kronik Servisit		2	14,3
LSIL		12	85,7
Transplantasyon Sonrası Sıvı Bazlı Sitoloji (ilk)	8		
NILM		6	75
ASCUS		1	12,5
HSIL		1	12,5
Transplantasyon Sonrası Kolposkopi	1		
LSIL		1	100
Transplantasyon Sonrası Sıvı Bazlı Sitoloji (ikinci)	4		
NILM		4	100
Transplantasyon Sonrası Sıvı Bazlı Sitoloji (Son)	37		
NILM		31	83,8
ASCUS		4	10,8
ASC-H		2	5,4
Son Sıvı Bazlı Sitoloji Sonrası Kolposkopi	4		
LSIL		3	75
HSILCIN2		1	25

Tablo 4.15., transplantasyon öncesi Servikal Sitoloji tarama sonuçları anormal olan hastaların tamamının tüm ölçümlerde aldığı değerleri ayrı ayrı göstermektedir.

Tablo 4.15. Transplantasyon Öncesi Servikal Sitoloji Tarama Sonuçları Anormal Olan Hastaların İzlemi

Hast a no	HPV 1. İZLEM	SIVI BAZLI SİTOLOJİ İ TX ÖNCESİ SONUÇ	KOL P	SIVI BAZLI SİTOLOJİ İ TX SONRAS İ İLK İZLEM	TX SONRAS İ İLK SIVI BAZLI SİTOLOJİ İ SONRAS İ KOLP.	LEEP SONUÇ	SIVI BAZLI SİTOLOJİ İ TX SONRAS İ SON İZLEM	SON SIVI BAZLI SİTOLOJİ SONRASI KOLP.
1	HPV16 -45-51+	YOK	YOK	HSIL	LSIL	HSILCIN 2	ASCUS	HSILCIN 2
2	YOK	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
3	NEG.	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
4	NEG.	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
5	YOK	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
6	YOK	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
7	YOK	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	ASCUS	YOK
8	YOK	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
9	YOK	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
10	YOK	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
11	YOK	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
12	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
13	NEG	ASCUS	YOK	NILM	YOK	YOK	NILM	YOK
14	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
15	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
16	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
17	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
18	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
19	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
20	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
21	NEG	ASCUS	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
22	NEG	ASCUS	YOK	ASCUS	YOK	YOK	NILM	YOK
23	NEG	ASCUS	YOK	NILM	YOK	YOK	NILM	YOK
24	NEG	ASCUS	YOK	NILM	YOK	YOK	NILM	YOK
25	YOK	LSIL	KR. SER.	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
26	YOK	LSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
27	YOK	LSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
28	YOK	LSIL	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
29	YOK	LSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
30	YOK	LSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
31	YOK	LSIL	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
32	YOK	LSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
33	YOK	LSIL	LSIL	NILM	YOK	YOK	NILM	YOK
34	NEG	LSIL	YOK	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
35	NEG	LSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	ASCUS	YOK
36	NEG	LSIL	LSIL	NILM	YOK	YOK	NILM	YOK
37	NEG	LSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
38	NEG	LSIL	LSIL	YOK	YOK	LSIL	ASC-H	LSIL
39	NEG	ASC-H	KR. SER.	YOK	YOK	LSIL	NILM	YOK
40	NEG	HSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	NILM	YOK
41	NEG	HSIL	LSIL	YOK	YOK	YOK	ASC-H	LSIL
42	POZ	YOK	YOK	NILM	YOK	YOK	ASCUS	LSIL

Transplantasyon öncesi servikal sitoloji tarama sonuçları anormal olan hastaların, söz konusu tarama sonuçlarının transplantasyon sonrasındaki takiplerinde anlamlı bir fark yaratıp yaratmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 4.16.'da yer almaktadır. Tabloda, hastaların nakil sonrası sıvı bazlı sitoloji sonuçları, nakil sonrası kolposkopi sonuçları ve HPV sonuçları anlamlı farklılığın arandığı değişkenler olmuştur. Ancak analiz sonuçları, nakil öncesi sıvı bazlı sitoloji sonuçlarının bu değişkenler üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmadığını göstermektedir ($p>0,05$). Örneğin, nakil öncesi sıvı bazlı sitoloji sonucu ASCUS olan hastaların %65,2'sinin hpv sonuçları negatif çıkarken, bu oran nakil öncesi sıvı bazlı sitoloji sonucu LSIL olanlarda %35,7'dir. Nakil öncesi sıvı bazlı sitoloji sonucu ASC-H ve HSIL olanların ise tamamında HPV sonuçları negatif çıkmıştır. Bahsedilen oranlar istatistiki açıdan bu grupların benzer olduğunu göstermektedir ($p=0,098$).

Tablo 4.16. Transplantasyon Öncesi Servikal Sitoloji Tarama Sonuçları Anormal Olan Hastaların Progresi

Değişkenler	Nakıl Öncesi Sıvı Bazlı Sitoloji Sonucu				p*
	Anormal Olan Hastalar				
	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL	
Nakıl Sonrası Sıvı Bazlı Sitoloji					0,267
NILM	20(87)	9(64,3)	1(100)	1(50)	
ASCUS	1(4,3)	1(7,1)	0(0)	0(0)	
ASC-H	0(0)	1(7,1)	0(0)	1(50)	
Yaptırmamış	2(8,7)	3(21,4)	0(0)	0(0)	
Nakıl Sonrası Kolposkopi					0,091
LSIL	0(0)	1(7,1)	0(0)	1(50)	
HSIL CIN2	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Yapılmamış	23(100)	13(92,9)	1(100)	1(50)	
HPV Durumu					0,098
Negatif	15(65,2)	5(35,7)	1(100)	2(100)	
Pozitif	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Baktırmamış	8(34,8)	9(64,3)	0(0)	0(0)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Monte Carlo Exact Test, n(%)

5. TARTIŞMA

Organ yetmezliği gelişen, organ nakline ihtiyacı olan insan sayısı tüm dünyada artmaktadır. Amerika’da her on dakikada biri ulusal transplantasyon bekleme listesine alınmaktadır. Ortalama olarak günde 21 insan nakil sırası beklerken ölmektedir. Amerika’da 2015 yılında 24.980 kadavra, 5.989 canlıdan olmak üzere toplamda 30.969 nakil yapılmıştır. Bunların 17.878’sini böbrek, 7.127’sini karaciğer nakli oluşturmaktadır Amerika’da 2016 Nisan ayında 100.170 böbrek, 14.749 karaciğer olmak üzere toplamda 121.102 kişi organ nakli bekleme listesindedir. Amerika’da 2016 yılında ocak ayından Nisan ayına kadar 2.126 kadavra, 427 canlıdan olmak üzere toplamda 2.553 nakil yapılmıştır. Bunların 1.447’sini böbrek, 579’unu karaciğer nakli oluşturmaktadır [126]. Avrupa’da 2023 ocak ayında toplamda 13.276 kişi organ nakli bekleme listesindedir [127].

Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı veri tabanından elde edilen bilgilere göre, Türkiye’de 2022 yılında 3621 böbrek nakli, 1610 karaciğer nakli olmak üzere toplam 5269 nakil işlemi gerçekleştirilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi’nden edinilen verilere göre 2010-2023 yılları arasında 4346 hastaya böbrek nakli yapılmış iken; 2000-2023 yılları arasında 758 hastaya karaciğer nakli yapılmış olup, çalışmamıza ise 342 renal ve 50 karaciğer nakli olan hastamız dâhil edilmiştir. Bu nakil yapılan hastaların %93.3 ünde rejeksiyon izlenmemiş olup aktif olarak immünsüpresyon tedavisine devam etmektedirler.

Çalışmamızda organ nakli yapılan hastalarda, sıvı bazlı sitoloji ve HPV sonuçlarının yıllar içindeki değişimi ve persistansı araştırılmıştır ve immünsüpresif alan bu hastalarda yeni oluşan kanserler araştırılmıştır. Serviks kanseri dağılımına baktığımızda genellikle 47 yaş civarı görülmekle birlikte, vakaların dağılımının 35-39 yaş ve 60-64 yaş şeklinde bimodal olduğunu görürüz [128]. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 50 olup hastaların yaşı 23 ile 86 arasında değişiklik göstermektedir. Hastaların % 17,6 sı 31-40 yaş arasında, %27,9 u 41-50 yaş arasındayken, %29,4 ü 51-60 yaş arasındadır. Çalışma grubumuzdaki yaş dağılımı, preinvaziv lezyonlar ve solid organ transplant ilişkisini araştıran diğer çalışmalarla [129] benzerdir.

Çoğu çalışma, immünsupresif tedavi süresi uzadıkça, Squamöz İntraepitelyal Lezyon (SIL) riskinin arttığını göstermiştir. Renal nakil sonrası 2 ila 5 yıl süresince bu tedaviyi alan hastalarda, SIL riski %10 ila %20 arasında değişen oranlarda, 2 ila 6 kat artış göstermektedir. [129]. Ancak Meeuwis ve ark. tarafından, renal transplant yapılan 224 hastada ise SIL riskinde artış saptanmamıştır. Bu popülasyondaki kadınların sadece % 3.6 sında SIL mevcuttur.[130]. İmmünsupresyon süresinin serviks kanseri riskini potansiyel olarak artırabileceği düşünülmüş olsa da, bu konuyla ilgili çok az çalışma yapılmıştır. Meeuwis ve ark. ilk transplantasyonla, CIN gelişimi arasında geçen süreyi ortalama 12.3 yıl (aralık: 3.5–13.7 yıl) olarak bulmuşlardır [130]. Vajdic ve ark. [131] böbrek nakli sonrası serviks kanseri tanısı için ortalama (SD) süreyi 8.5 (4.7) yıl olarak rapor etmiştir. Çalışmamızda ise hastaların ortalama olarak 6 yıllık immünsupresyona maruz kaldığı görülmüş olup bu immünsupresyon maruziyeti 1 ile 13 yıl arasında değişmektedir. Hastaların %39,7 sinde 5-9 yıl arası maruziyet olup, %22.5 inde 10 yıl ve üzeri immünsupresif maruziyeti vardır.

Hastaların diğer risk faktörlerine baktığımızda parite ve servikal kanser arasındaki ilişkinin güçlü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [132]. Aksine Safaei ve ark. sitolojisi malignite açısından negatif olan hastalarla ilgili yaptığı bir çalışmada parite ve HPV prevelansı arasında bir ilişki bulamamıştır [133]. Yetimalar ve ark. yaptığı bir çalışmada parite ve HPV enfeksiyonu arasında ilişki bulunduğu, fakat pariteyle servikal kanser risk artışı arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür [134]. Bizim çalışmamızda sadece 4 hastada HPV pozitifliği olduğu için herhangi bir görüş bildirememekteyiz.

Sigara kullanımının, Ulusal Kanser Araştırma Merkezi tarafından servikal kanser ile ilişkili olduğu saptanmış olup [32], çalışmamıza baktığımızda nakil hastalarının %12.1' inin sigara kullanıcısı olduğu ve transplantasyon sonrası en son alınan sıvı bazlı sitoloji sonucu ASCUS, LSIL, HSIL olan hastaların istatistiksel olarak sigara kullanımının anlamlı olduğunu saptadık.

Oral kontraseptif kullanımı ile bariyer yöntem kullanmadan cinsel aktivite arasındaki güçlü ve tutarlı bir ilişki olması nedeniyle, tek başına oral kontraseptif kullanımı ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek zordur [37].

Bosch ve arkadaşlarına göre 5 yıldan az OKS kullanımı servikal kanserle ilişkili değildi (OR:0.77,95%CI=0.46-1.25). 5-9 yıl arasında OKS kullanımının (OR:2.72,95%CI=1.36-5.46) ve 10 yıl OKS kullanımının (OR:4.48;95CI:2.24-9.36) servikal kanser riskini arttırdığını bildirmişlerdir [135]. Çalışmamızda ise 392 hastadan sadece 4 tanesinin OKS kullanması nedeniyle, servikal kanser ile önemli bir ilişkisi bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların %50.8'inin menopozda olduğu tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Aynı şekilde Misra ve ark. yaptığı bir çalışmada menopoz durumunun serviks kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [136].

Lacey ve ark. yaptığı bir çalışmada servikal adenokarsinom ve vücut kitle indeksi arasında pozitif ilişki bulunmuştur[137]. Çalışmamızda ise ortalama vücut kitle indeksi 26 olarak saptanmış olup 15-43 arasında değişmektedir.

Lee ve ark. [138] ve Durowade ve ark. [139] yaptığı bir çalışmada aile öyküsünün servikal kanser için önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda 46 hastada, 38 hastanın ailesinde non-jinekolojik kanserler mevcutken, 6 hastada ailede meme kanseri, 3 hastanın ailesinde ise jinekolojik kanser mevcut olup ilişki gösterilememiştir.

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda beklenen yaşam süresi artmış olup, dolayısıyla uzun süreli immüsupresif ilaç kullanımı, ayrıca graft-versus-host hastalığı ve onkogenik virüslerin neden olduğu enfeksiyonlara bağlı olarak çeşitli kanser risklerinde artış görülmektedir. Bu yüzden bu hasta popülasyonunu servikal kanser için taramak ve tedavi etmek oldukça önemlidir.

Bir çalışmada, 2013-2017 yılları arasında 25-65 yaş arası 1.5 milyon hastada alınan sitoloji sonuçları incelendiğinde % 94 NILM, %3,6 ASCUS, %1.7 LSIL, ASC-H %0,3, HSIL % 0,3 olarak bulunmuştur[78, 140]. Bizim çalışmamızda ise genel popülasyonla benzer şekilde transplantasyon yapılmadan önce hastalardan alınan sitoloji sonuçları incelendiğinde 350 hastanın (89,5%) sitolojisi malignite açısından negatif saptanmış olup 24 tanesi ASCUS (%6,1), 14 tanesi LSIL(%3,6), 1 tanesi ASC-H (0,3), 2 tanesi HSIL (%0,5) olarak saptanmış olup, bu hastalardan 16 tanesine kolposkopi yapılmış olup 3 tanesi kronik servisit olarak raporlanırken 13 tanesi LSIL olarak raporlanmıştır. Bu hastalardan 4 tanesi

HPV pozitif olarak saptanmıştır. Takipler esnasında ise 307 hastanın sıvı bazlı sitoloji sonucu NILM (%94,5) olarak saptanırken, 11 hasta (%3,4) ASCUS, 2 hasta (0,6) LSIL, 3 hasta (%0,9) ASC-H, 2 hasta (%0,6) HSIL olarak saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da ASC-H ve HSIL sıklığının, topluma göre arttığını görmekteyiz. Sıvı bazlı sitoloji sonucu ASC-H ve HSIL olarak raporlanan bu 5 hastaya leep işlemi uygulanmış olup bu hastaların 2 sinde patoloji sonucu LSIL, 2 sinde sonuç HSILCIN2 ve 1 inde HSILCIN3 olarak gelmiştir. Bu leep yapılan 5 hastaya baktığımızda 3 ünde HPV pozitifliği mevcuttur. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu hastalarda LEEP sonrası HPV testi yapıldığında, bu hastaların HPV DNA pozitiflik durumunda düzelme izlenmiştir. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, LEEP sonrası takipte CIN1 grubunda hem sitolojik anormallik, hem de HPV DNA pozitiflik durumunda düzelme izlenmiştir [141]. Bu hastalardan sadece 1 ine trakelektomi yapılmıştır.

Trakelektomi yapılan bu hastamız 38 yaşında olup sigara kullanımı mevcuttur. HPV pozitifliği mevcut olan hastamızın takiplerinde HSIL CIN3 gelişmesi üzerine, hastaya 2 kere LEEP işlemi gerçekleştirildi. Cerrahi sınır pozitif olan, fertilité isteği olan hastamıza basit Trakelektomi operasyonu yapılmıştır. Hastamızın takipleri normal olup, 2. Kez böbrek nakil rejeksiyonu gelişmiştir, şu an rejeksiyon sürecinde olan hastamızda henüz gebelik olmamıştır.

Transplantasyon öncesi yapılan sıvı bazlı sitoloji sonucunda preinvaziv servikal lezyon saptanan 42 hastayı incelediğimizde ise transplantasyon öncesi sıvı bazlı sitoloji sonucu ASCUS gelen 23 hastanın, transplantasyon sonrası bakılan sıvı bazlı sitoloji sonuçları 20 hastada NILM, 1 hastada ASCUS olarak saptanmış olup 2 hastada sıvı bazlı sitoloji alınmamıştır. Hastaların % 52.4 ü 2023 yılında sıvı bazlı sitoloji aldırılmıştır. Hastaların 15 tanesine HPV testi yapılmış olup negatif olarak sonuçlanmıştır.

42 hastadan nakil öncesi alınan sıvı bazlı sitoloji testlerinden 14 tanesi LSIL olarak gelmiş olup yapılan kolposkopi sonuçları 10 hastanın sonucu LSIL, 2 hastanın sonucu kronik servisit olarak gelmiştir, nakil sonrası bakılan testlerde 9 tanesi NILM, 1 ASCUS, 1 ASC-H mevcut olup 3 hasta sıvı bazlı sitoloji yaptırmamıştır. ASC-H gelen hastaya yapılan kolposkopi sonucu LSIL olarak raporlanmış olup yapılan leep sonucu LSIL olarak gelmiştir. Bu hastaların

yalnızca 5 tanesine HPV bakılmış olup negatif gelmiştir; ancak 9 tanesine HPV testi bakılmamıştır.

Nakil öncesi sıvı bazlı sitoloji sonucu ASC-H gelen 1 hastaya ise yapılan kolposkopi sonucu LSIL gelmiş olup 2023 yılında alınan sıvı bazlı sitoloji testi NILM olarak raporlanmıştır. Hastanın HPV testi negatif olarak değerlendirilmiştir. Nakil öncesi sıvı bazlı sitoloji sonucu HSIL gelen 2 hastaya ise yapılan kolposkopi sonuçları LSIL olarak gelmiş olup, nakil sonrası yapılan sıvı bazlı sitoloji testlerinde NILM ve ASC-H olarak raporlanmışlardır. ASC-H olan hastaya yapılan kolposkopi sonucu LSIL olarak görülmüştür.

Nakil sonrası sıvı bazlı sitoloji sonuçları ile nakil Sonrası Kolposkopi sonuçları ve HPV sonuçları arasında anlamlı bir farklılığın olup olmadığı araştırıldığında ise, nakil öncesi sıvı bazlı sitoloji sonuçlarının bu değişkenler üzerinde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Bahsedilen oranlar istatistiki açıdan bu grupların benzer olduğunu göstermiştir ($p=0,098$). Ancak transplantasyon yapılan bu popülasyona baktığımızda, hastaların transplantasyon sonrası takiplerinin yetersiz olması popülasyondaki hasta sayımız yeterli olduğu halde, sonucumuzun bu şekilde çıkmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

Bu popülasyona baktığımızda çalışmamıza solid organ nakli yapılan 392 hasta dahil edilmiş olup sadece 128 hastanın HPV sine bakıldığı, toplumun % 67.3 ünün HPV taraması yapılmadığı saptanmıştır. HPV bakılan 128 hastanın sadece 4 tanesinde HPV pozitifliği saptanmış olup bu oran, benzer çalışmalardaki popülasyonlarla uyusmamaktadır[142]. Dolayısıyla immünsupresyon altındaki bu grupta sonuçları net değerlendirememize sebep olmaktadır. Sıvı bazlı sitoloji sonuçlarına baktığımızda ise daha yüksek sıvı bazlı sitoloji aldırma oranı görmekteyiz. 392 hastanın, 324 (%82.7) tanesi transplantasyon sonrası sıvı bazlı sitoloji aldirmiş olup, bu hastalardan sadece 17 (% 4.3) hastada sıvı bazlı sitoloji testinde preinvaziv lezyon saptanmıştır. Bu hastaların 14 tanesinde HPV testi bakılmış olup 4 tanesinde HPV pozitif olarak saptanmıştır.

Hastalara baktığımız zaman HPV pozitif olan bu 4 hastanın tedavi edilmesi sonucu HPV lerinin negatife döndüğünü, persiste etmediğini görmekteyiz. Bununla ilgili Madeleine ve ark.[143], 1987 ile 2009 tarihleri

arasındaki ABD Bilimsel Organ Nakli Kayıtlarını kullanarak, solid organ nakli geçiren 73.035 kadında HPV ile ilişkili kanser riskini incelemiş ve bu kadınlarda servikal kanser riskinde genel nüfusla karşılaştırıldığında bir artış olmadığını bulmuşlardır. Bu durumun nedeninin ise, preinvaziv hastalıkların agresif tarama ve tedavisinden kaynaklandığını tahmin etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise solid organ nakli yapılan popülasyonda HPV enfeksiyon sıklığı, HPV tipi ve HPV klirens oranını incelenmiştir. Bir vaka - kontrol çalışmasında, 60 böbrek nakli alıcısı ile 60 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmış ve yüksek riskli HPV oranlarının iki grup arasında farklı olmadığını bulmuşlardır[144]. Nakil grubundaki klirens oranı, kontrol grubundan biraz daha azdı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla %82 ve %93; $p = 0.37$).

Solid organ transplantasyonu yapılan 392 hastaya baktığımız zaman 364 hastada kanser oluşup oluşmadığı sorgulanmış olup, 14 (%3,8) hastada kanser olduğu saptanmış olup, bu hastaların %50 sinde cilt kanseri, % 21 inde hematopoetik kanser olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda genel olarak, deri kanserlerinin insidansının, transplantasyondan sonra geçen takip süresiyle birlikte arttığı ve bu durumun kronik olarak bağışıklık baskılanmasına doz tepkisi gösterdiği gözlemlenmiştir[145].

Son olarak bu hastalara HPV aşısı yapıp yapılmadığı sorgulandığı zaman, hastaların çoğunun bu aşı hakkında bilgi sahibi olmadığı görüldü. Sorulan hastalardan hiçbiri HPV aşısı yaptırmamıştı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, böbrek ve renal transplant yapılan bu popülasyonda, hastaların servikal kanser taraması olarak önerilen sıvı bazlı sitoloji ve HPV test takiplerini düzenli olarak yaptırmadığı saptanmıştır. Bu hastaların çoğunun HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olmadığı ve HPV aşısı yaptırmadıklarını görmekteyiz. Bu hasta popülasyonunda, transplantasyon sonrasında takip oranı düşük olduğu için, transplantasyon öncesi ve sonrası sıvı bazlı sitoloji sonuçları ile transplantasyon sonrası kolposkopi sonuçları ve HPV sonuçları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak transplantasyon sonrası preinvaziv lezyon saptanan hastaları geriye dönüp taradığımız zaman anlamlı şekilde HPV pozitifliği görmekteyiz.

Nakil popülasyonu, genel nüfusa kıyasla daha yüksek servikal riskini yansıtmakta olup, bu kadınlar için tarama sıklığının normal popülasyondan fazla olması gerekmektedir.

Solid organ transplant hastaları için [123]:

- Hasta 30 yaş altındaysa sitoloji önerilir.
- 30 yaş veya üstüdeyse ko-test tercih edilir, ancak tek başına sitoloji de kabul edilebilir.
- Sadece sitoloji kullanılıyorsa, serviks sitolojisi her yıl yapılmalıdır. Üç ardışık sitoloji sonucu normalse, sitoloji her 3 yılda bir yapılmalıdır.
- Ko-test kullanılıyorsa, başlangıçta Ko-test yapılmalıdır. Sitolojinin sonucu normal ve HPV negatifse, ko-test her 3 yılda bir yapılabilir.
- 21 yaşından önce nakil yapıldıysa, ilk cinsel ilişki tarihinden itibaren 1 yıl içinde taramaya başlanmalıdır.
- Yaşam boyunca (65 yaşından büyükse de) taramaya devam edilmelidir. Yaşa göre değil, yaşam kalitesi ve süresi hakkında yapılan paylaşılan bir tartışmaya dayanarak tarama sonlandırılmalıdır.

7. ÖZET

Çalışmada 01.01.2007 – 20.04.2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniğinde karaciğer ve böbrek nakli yapılan 392 hastanın transplantasyon öncesi ve sonrası sıvı bazlı sitoloji sonuçları, HPV durumu, hastalara Leep – trakelektomi yapılma oranı ve hastalarda transplantasyon sonrası oluşan yeni kanserler retrospektif olarak araştırılmıştır. İmmüsupresyon alan bu hasta grubunda, preinvaziv servikal lezyon ve servikal kansere dönme ihtimali yüksek olduğu için, bu hastaların takiplerinin yakın yapılması önemlidir. Bu hasta grubunda yaklaşık immüsupresyona maruziyet süresi $6,15 \pm 3,69$ olarak bulunmuştur. Bu 392 hastadan yalnızca 128 hastada HPV (%32.7) bakıldığı ve bu hastaların sadece 4 tanesinin pozitif olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu durum HPV ile ilişkili net görüş bildirememize sebep olmaktadır. Ayrıca bu hastaların HPV aşılama oranları oldukça düşük olup, HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olmadıklarını görmekteyiz. Sıvı bazlı sitoloji sonuçlarına baktığımızda ise 324 (%82.7) tanesi transplantasyon sonrası sıvı bazlı sitoloji aldirmiş olup, bu hastalardan sadece 17 (% 4.3) hastada sıvı bazlı sitoloji testinde preinvaziv lezyon saptanmıştır. Bu hastaların 14 tanesinde HPV testi bakılmış olup 4 tanesinde HPV pozitif olarak saptanmıştır.

Transplant öncesi bakılan sıvı bazlı sitoloji testlerinde ise 42 hastada preinvaziv lezyon saptanmıştır. Bu hastaların 23 tanesi ASCUS, 14 tanesi LSIL, 1 ASC-H, 2 HSIL gelmiş olup hastaların yalnızca 25 tanesine HPV testi bakılmış ve 23 tanesi negatif saptanmıştır, 2 tanesi HPV pozitif saptanmıştır. Transplant sonrası bakılan sıvı bazlı sitoloji sonuçlarında ise 31 hasta NILM, 2 hasta ASCUS, 2 HASTA ASC-H olarak saptanmıştır. HPV pozitifliği bulunan 2 ASCUS hastaya kolposkopi yapılmış olup patoloji sonuçları HSILCIN2 ve LSIL olarak raporlanmıştır. Aynı zamanda 2 ASC-H hastaya da kolposkopi işlemi gerçekleştirilmiş olup patoloji sonuçları LSIL olarak raporlanmıştır. Takipte olan hastaların sayıları yetersiz olduğu için transplantasyon öncesi- sonrası sıvı bazlı sitoloji sonuçları ve HPV sonuçları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Ancak takip yetersizliği nedeniyle bu sonuca ulaşıldığı göze alınarak ve bu hastaların immüsupresyon altında yaşadıkları ve topluma göre servikal kanser riskinin daha yüksek olduğu ve preinvaziv lezyonlara daha erken

aşamada tanı koymak gerektiği için topluma göre daha sık tarama yapılması gerekmektedir. Ayrıca nakilli hastalar, HPV aşıısı hakkında bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nakil, İmmünsupresyon, HPV, Preinvaziv Lezyon, Sıvı bazlı sitoloji



8. ABSTRACT

In this study, before and after transplant liquid-based cytology results, HPV status, the rate of LEEP - trachelectomy performed on 392 patients who underwent liver and kidney transplantation at the Akdeniz University Transplantation Clinic between 01.01.2007 and 20.04.2023, and new cancers developed in patients after transplantation were retrospectively investigated. Considering the high likelihood of developing pre-invasive cervical lesions and cervical cancer in this group of immunosuppressed patients, close monitoring of these patients is so crucial. The approximate duration of exposure to immunosuppressive therapy in this patient group was found to be 6.15 ± 3.69 years. Among these 392 patients, HPV was performed in only 128 patients (32.7%), with only 4 of these patients testing HPV positive. The limited number of patients tested for HPV creates difficulty in making a conclusive interpretation regarding the relationship between HPV and immunosuppression. Furthermore, we observe significantly low rates of HPV vaccination among these patients, indicating their lack of awareness regarding HPV vaccination.

Regarding the results of liquid-based cytology, 324 (82.7%) patients underwent liquid-based cytology after transplantation, with only 17 (4.3%) of these patients showing pre-invasive lesions in the cytology test. HPV testing was performed on 14 of these patients, with 4 testing positive for HPV.

In the pre-transplant liquid-based cytology tests, pre-invasive lesions were detected in 42 patients. Among these patients, 23 were ASCUS, 14 were LSIL, 1 was ASC-H, and 2 were HSIL. Only 25 of these patients were tested for HPV, with 23 testing negative and 2 testing positive for HPV. Post-transplant liquid-based cytology results showed 31 patients as NILM, 2 as ASCUS, and 2 as ASC-H. Among the 2 ASCUS patients with HPV positivity, colposcopy was performed, and pathology results were reported as HSILCIN2 and LSIL, respectively. Additionally, colposcopy was performed on 2 ASC-H patients, and the pathology results reported LSIL.

Due to the insufficient number of patients in follow-up, no significant difference was observed between pre- and post-transplant liquid-based cytology results and HPV results ($p>0.05$). However, considering the inadequacy of follow-up leading to this conclusion, and the higher risk of cervical cancer in these patients compared to the general population due to their immunosuppressed status, it is essential to perform more frequent screenings compared to the general population to diagnose pre-invasive lesions at an earlier stage. Furthermore, transplant recipients should be educated about HPV vaccination.

Keywords: Transplantation, Immunosuppression, HPV, Pre-invasive Lesion, Liquid-based cytology.



9. KAYNAKLAR

1. Kaminski, P., et al., *Gynecological issues after organ transplantation*. Neuro Endocrinol Lett, 2008. **29**(6): p. 852-6.
2. Wong, G., J.R. Chapman, and J.C. Craig, *Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence?* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3 Suppl 2**(Suppl 2): p. S87-S100.
3. Tessari, G., et al., *Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study*. Am J Transplant, 2013. **13**(1): p. 214-21.
4. Long, M.E., P.D.M. Chantigian, and A.L. Weaver, *Cervical Cytology and Histology After Solid Organ Transplant: A Longitudinal Cohort Study*. J Low Genit Tract Dis, 2018. **22**(4): p. 362-366.
5. Saslow, D., et al., *American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer*. Am J Clin Pathol, 2012. **137**(4): p. 516-42.
6. Committee on Practice, B.-G., *ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(5): p. 1222-38.
7. Hoffman, B.L., et al., *Williams gynecology*. 2020: McGraw Hill Professional.
8. Kobayashi, A. and R.R. Behringer, *Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals*. Nat Rev Genet, 2003. **4**(12): p. 969-80.
9. Jones, H.W. and J.A. Rock, *Te Linde's operative gynecology*. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.
10. İlvan Ş, *Jinekolojik Sitoloji*. İn: Günalp S, Yüce K. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Üçüncü Baskı. Ayrıntı Basım Yayın ve matbacılık Hiz.San.Tic.Ltd.Şti. Ostim/Ankara 2014:678-691
11. Waxman, A.G., et al., *Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix*. Obstetrics and gynecology, 2012. **120**(6): p. 1465.
12. Werner CL, *Alt Genital Sistemin Preinvaziv Lezyonları*. İn: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, Williams GYNECOLOGY, Second edition. Dallas, Texas. The McGraw-Hill Companies 2015:730-768
13. Moriarty, A.T., et al., *Unsatisfactory reporting rates: 2006 practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in gynecologic cytology*. Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(12): p. 1912-6.
14. Köse, F.M. and M.M. Naki, *Cervical premalignant lesions and their management*. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2014. **15**(2): p. 109-21.
15. Huang, A., M. Quinn, and J. Tan, *Outcome in women with no endocervical component on cervical cytology after treatment for high-grade cervical dysplasia*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. **49**(4): p. 426-8.

16. Saslow, D., et al., *American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(3): p. 147-72.
17. Massad, L.S., Y.C. Collins, and P.M. Meyer, *Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system*. Gynecol Oncol, 2001. **82**(3): p. 516-22.
18. Liu, A.H., et al., *Diagnosis of Cervical Precancers by Endocervical Curettage at Colposcopy of Women With Abnormal Cervical Cytology*. Obstet Gynecol, 2017. **130**(6): p. 1218-1225.
19. Zhao, C., et al., *Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods*. Gynecol Oncol, 2009. **114**(3): p. 383-9.
20. Massad, L.S., et al., *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. J Low Genit Tract Dis, 2013. **17**(5 Suppl 1): p. S1-s27.
21. Lindeque, B.G., *Management of cervical premalignant lesions*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2005. **19**(4): p. 545-61.
22. Wright, T.C., Jr., et al., *2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(1): p. 295-304.
23. Govindappagari, S., M.B. Schiavone, and J.D. Wright, *Cervical neoplasia*. Clin Obstet Gynecol, 2011. **54**(4): p. 528-36.
24. Schiffman, M. and S.K. Kjaer, *Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2003(31): p. 14-9.
25. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical, C., *Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies*. Int J Cancer, 2006. **119**(5): p. 1108-24.
26. Münger, K., *The role of human papillomaviruses in human cancers*. Front Biosci, 2002. **7**: p. d641-9.
27. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2007. **356**(19): p. 1944-56.
28. Vinodhini, K., et al., *Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **285**(3): p. 771-7.
29. Willoughby, B.J., et al., *A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005*. J Public Health (Oxf), 2006. **28**(4): p. 355-60.
30. de Sanjose, S., et al., *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study*. Lancet Oncol, 2010. **11**(11): p. 1048-56.
31. IARC Monographs. Lyon, France: International Agency for

Research on Cancer; 2003.

32. Castle, P.E., et al., *A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(18): p. 1406-14.
33. Oh, H.Y., et al., *Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women*. J Epidemiol, 2016. **26**(1): p. 22-9.
34. Jamieson, D.J., et al., *Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(1): p. 21-7.
35. Silva, J., F. Cerqueira, and R. Medeiros, *Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(4): p. 715-23.
36. Castellsagué, X., *Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2008. **110**(3 Suppl 2): p. S4-7.
37. Bosch, F.X., et al., *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*. J Clin Pathol, 2002. **55**(4): p. 244-65.
38. Appleby, P., et al., *Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies*. Lancet, 2007. **370**(9599): p. 1609-21.
39. Hinkula, M., et al., *A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland*. Br J Cancer, 2004. **90**(5): p. 1025-9.
40. Jemal, A., et al., *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels*. J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(3): p. 175-201.
41. Arbyn, M., et al., *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology*. Cytopathology, 2007. **18**(3): p. 133-9.
42. Marchand, L., et al., *Optimal collection technique and devices for a quality pap smear*. Wmj, 2005. **104**(6): p. 51-5.
43. Harrison, D.D., E. Hernandez, and C.J. Dunton, *Endocervical brush versus cotton swab for obtaining cervical smears at a clinic. A cost comparison*. J Reprod Med, 1993. **38**(4): p. 285-8.
44. Martin-Hirsch, P., et al., *Collection devices for obtaining cervical cytology samples*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. Cd001036.
45. Stoler, M.H. and M. Schiffman, *Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study*. Jama, 2001. **285**(11): p. 1500-5.
46. Lozano, R., *Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology*. Gynecol Oncol, 2007. **104**(1): p. 134-8.
47. Davey, E., et al., *Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study*. Bmj, 2007. **335**(7609): p. 31.

48. Tabbara, S.O. and M.K. Sidawy, *Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure*. Diagn Cytopathol, 1996. **14**(1): p. 84-6.
49. Solomon, D., *The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the National Cancer Institute Workshop in Bethesda, Maryland, December 12-13, 1988*. Hum Pathol, 1990. **21**(7): p. 704-8.
50. Wentzensen, N., et al., *p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(12): p. djv257.
51. <https://www.acog.org/womens-health/infographics/cervical-cancer-screening>
52. Nayar, R. and D.C. Wilbur, *The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated."* (after a quotation from Mark Twain). J Am Soc Cytopathol, 2015. **4**(3): p. 170-180.
53. zur Hausen, H., *Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas*. Curr Top Microbiol Immunol, 1977. **78**: p. 1-30.
54. Basu, P., et al., *Efficacy and safety of human papillomavirus vaccine for primary prevention of cervical cancer: A review of evidence from phase III trials and national programs*. South Asian J Cancer, 2013. **2**(4): p. 187-92.
55. Zhao, X.L., et al., *[Effectiveness of the thermal ablation in the treatment of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2021. **101**: p. 1875-1881.
56. Partridge, E.E., et al., *Cervical cancer screening*. J Natl Compr Canc Netw, 2010. **8**(12): p. 1358-86.
57. Kotaska, A.J. and J.P. Matisic, *Cervical cleaning improves Pap smear quality*. Cmaj, 2003. **169**(7): p. 666-9.
58. Sherman, M.E., J.D. Carreon, and M. Schiffman, *Performance of cytology and human papillomavirus testing in relation to the menstrual cycle*. Br J Cancer, 2006. **94**(11): p. 1690-6.
59. Bishop, J.W., J.S. Hartinger, and G.F. Pawlick, *Time interval effect on repeat cervical smear results*. Acta Cytol, 1997. **41**(2): p. 269-76.
60. Koss, L.G., et al., *Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. a long-term prospective study*. cancer, 1963. **16**: p. 1160-211.
61. Harper, D.M., et al., *Factors affecting the detection rate of human papillomavirus*. Ann Fam Med, 2003. **1**(4): p. 221-7.
62. Chen, F.C., et al., *Diagnosis of human papillomavirus infection by abnormal cervical cytology is highly reproducible after vaginal douching*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2008. **47**(4): p. 412-6.
63. Pierce, J.G., Jr. and S. Bright, *Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2013. **40**(4): p. 731-57.
64. Cantor, S.B., et al., *Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting*. Obstet Gynecol, 2008. **111**(1): p. 7-14.

65. www.ASCCP.org (Accessed on August 13, 2012).
66. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K161871> (Accessed on July 08, 2020).
67. Sahlgren, H.A.I., et al., *Colposcopic performance in a birth cohort previously eligible for human papillomavirus vaccination*. Am J Obstet Gynecol, 2022. **226**(5): p. 704.e1-704.e9.
68. Wentzensen, N., et al., *Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States*. J Low Genit Tract Dis, 2017. **21**(4): p. 216-222.
69. Gajjar, K., et al., *Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**(7): p. Cd006120.
70. MacLean, A.B., *Acetowhite epithelium*. Gynecol Oncol, 2004. **95**(3): p. 691-4.
71. Marina, O.C., C.K. Sanders, and J.R. Maurant, *Effects of acetic acid on light scattering from cells*. J Biomed Opt, 2012. **17**(8): p. 085002-1.
72. Hilal, Z., et al., *How long is too long? Application of acetic acid during colposcopy: a prospective study*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(1): p. 101.e1-101.e8.
73. Bornstein, J., et al., *2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(1): p. 166-72.
74. Church, L., et al., *Analgesia for colposcopy: double-masked, randomized comparison of ibuprofen and benzocaine gel*. Obstet Gynecol, 2001. **97**(1): p. 5-10.
75. Perkins, R.B., et al., *2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors*. J Low Genit Tract Dis, 2020. **24**(2): p. 102-131.
76. Gage, J.C., et al., *Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(2): p. 264-72.
77. Castle, P.E., et al., *Effect of the number of biopsies on the subsequent acquisition of new human papillomavirus infections*. Obstet Gynecol, 2009. **114**(5): p. 1057-1062.
78. Egemen, D., et al., *Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines*. J Low Genit Tract Dis, 2020. **24**(2): p. 132-143.
79. Gardasil 9 (Human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant. US FDA approved product information; Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc. June 2020.
80. *Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion Summary, Number 809*. Obstet Gynecol, 2020. **136**(2): p. 435-436.
81. Murthy, N., et al., *Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2023*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2023. **72**(6): p. 141-144.
82. Markowitz, L.E., et al., *Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 2014. **63**(Rr-05): p. 1-30.

83. [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)
84. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2023*. CA Cancer J Clin, 2023. **73**(1): p. 17-48.
85. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
86. Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J Pathol, 1999. **189**(1): p. 12-9.
87. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
88. <http://www.mehmethaberal.com.tr/anasayfa.php>
89. Halloran, P.F., *Immunosuppressive drugs for kidney transplantation*. N Engl J Med, 2004. **351**(26): p. 2715-29.
90. *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 3**: p. S1-155.
91. Lebranchu, Y., et al., *Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy*. Am J Transplant, 2002. **2**(1): p. 48-56.
92. Kukla, A., et al., *Recurrent glomerulonephritis under rapid discontinuation of steroids*. Transplantation, 2011. **91**(12): p. 1386-91.
93. Gurk-Turner, C., W. Manitpisitkul, and M. Cooper, *A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor*. Transplantation, 2012. **94**(7): p. 659-68.
94. Saliba, F., et al., *Efficacy and Safety of Everolimus and Mycophenolic Acid With Early Tacrolimus Withdrawal After Liver Transplantation: A Multicenter Randomized Trial*. Am J Transplant, 2017. **17**(7): p. 1843-1852.
95. Engels, E.A., et al., *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients*. Jama, 2011. **306**(17): p. 1891-901.
96. Buell, J.F., T.G. Gross, and E.S. Woodle, *Malignancy after transplantation*. Transplantation, 2005. **80**(2 Suppl): p. S254-64.
97. Opelz, G. and R. Henderson, *Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients*. Lancet, 1993. **342**(8886-8887): p. 1514-6.
98. Caforio, A.L., et al., *Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy*. Circulation, 2000. **102**(19 Suppl 3): p. Iii222-7.
99. Hojo, M., et al., *Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism*. Nature, 1999. **397**(6719): p. 530-4.
100. Guba, M., et al., *Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation*. Transplantation, 2004. **77**(12): p. 1777-82.
101. Imao, T., et al., *Risk factors for malignancy in Japanese renal transplant recipients*. Cancer, 2007. **109**(10): p. 2109-15.
102. Maluccio, M., et al., *Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression*. Transplantation, 2003. **76**(3): p. 597-602.

103. Engl, T., et al., *Mycophenolate mofetil modulates adhesion receptors of the beta1 integrin family on tumor cells: impact on tumor recurrence and malignancy*. BMC Cancer, 2005. 5: p. 4.
104. Robson, R., et al., *Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil*. Am J Transplant, 2005. 5(12): p. 2954-60.
105. Guba, M., et al., *Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor*. Nat Med, 2002. 8(2): p. 128-35.
106. Luan, F.L., et al., *Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis*. Kidney Int, 2003. 63(3): p. 917-26.
107. Huber, S., et al., *Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis*. Kidney Int, 2007. 71(8): p. 771-7.
108. Campistol, J.M., et al., *Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(2): p. 581-9.
109. Luan, F.L., et al., *Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy*. Transplantation, 2002. 73(10): p. 1565-72.
110. Knoll, G.A., et al., *Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data*. Bmj, 2014. 349: p. g6679.
111. Yanik, E.L., K. Siddiqui, and E.A. Engels, *Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis*. Cancer Med, 2015. 4(9): p. 1448-59.
112. Miller, G., et al., *Antibodies to butyrate-inducible antigens of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in patients with HIV-1 infection*. N Engl J Med, 1996. 334(20): p. 1292-7.
113. Qunibi, W., et al., *Serologic association of human herpesvirus eight with posttransplant Kaposi's sarcoma in Saudi Arabia*. Transplantation, 1998. 65(4): p. 583-5.
114. Euvrard, S., J. Kanitakis, and A. Claudy, *Skin cancers after organ transplantation*. N Engl J Med, 2003. 348(17): p. 1681-91.
115. Moosa, M.R., *Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation*. Medicine (Baltimore), 2005. 84(1): p. 12-22.
116. Adami, J., et al., *Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden*. Br J Cancer, 2003. 89(7): p. 1221-7.
117. Penn, I., *Cancers complicating organ transplantation*. N Engl J Med, 1990. 323(25): p. 1767-9.
118. Penn, I., *De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients*. Pediatr Transplant, 1998. 2(1): p. 56-63.
119. Rinaldi, M., et al., *Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 2001. 19(5): p. 696-701.
120. Génèbès, C., et al., *Characteristics of thoracic malignancies that occur after solid-organ transplantation*. J Thorac Oncol, 2010. 5(11): p. 1789-95.

121. Dahle, D.O., et al., *Renal Cell Carcinoma and Kidney Transplantation: A Narrative Review*. Transplantation, 2022. **106**(1): p. e52-e63.
122. Acuna, S.A., et al., *Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines*. Am J Transplant, 2017. **17**(1): p. 103-114.
123. Moscicki, A.B., et al., *Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection*. J Low Genit Tract Dis, 2019. **23**(2): p. 87-101.
124. Nguyen, M.L. and L. Flowers, *Cervical cancer screening in immunocompromised women*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2013. **40**(2): p. 339-57.
125. Long, M.E., P.D.M. Chantigian, and A.L. Weaver, *Would Women With Solid Organ Transplant Qualify for Triennial Cervical Cancer Screening as Recommended by the American College of Obstetricians and Gynecologists in 2016 and American Society for Colposcopy and Cervical Pathology in 2019?* J Low Genit Tract Dis, 2021. **25**(2): p. 92-97.
126. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), United Network for Organ Sharing (UNOS) 2016
127. <https://www.eurotransplant.org/region/eurotransplant-region/>
128. Siegel, R.L., et al., *Cancer Statistics, 2021*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(1): p. 7-33.
129. Cordiner, J.W., F. Sharp, and J.D. Briggs, *Cervical intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women after renal transplantation*. Scott Med J, 1980. **25**(4): p. 275-7.
130. Meeuwis, K.A., et al., *Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients*. Transpl Int, 2010. **23**(2): p. 191-9.
131. Vajdic, C.M., et al., *Cancer incidence before and after kidney transplantation*. Jama, 2006. **296**(23): p. 2823-31.
132. Brinton, L.A., et al., *Parity as a risk factor for cervical cancer*. Am J Epidemiol, 1989. **130**(3): p. 486-96.
133. Safaei, A., et al., *Prevalence of high-risk human papillomavirus types 16 and 18 in healthy women with cytologically negative pap smear in Iran*. Indian J Pathol Microbiol, 2010. **53**(4): p. 681-5.
134. Yetimalar, H., et al., *Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **285**(3): p. 805-10.
135. Bosch, F.X., Y.L. Qiao, and X. Castellsagué, *CHAPTER 2 The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer*. Int J Gynaecol Obstet, 2006. **94 Suppl 1**: p. S8-s21.
136. Misra, J.S., A.N. Srivastava, and Z.H. Zaidi, *Cervical Cytopathological Changes Associated with Onset of Menopause*. J Midlife Health, 2018. **9**(4): p. 180-184.
137. Lacey, J.V., Jr., et al., *Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix*. Cancer, 2003. **98**(4): p. 814-21.
138. Lee, S.A., et al., *Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNACHIP*. Cancer Lett, 2003. **198**(2): p. 187-92.

139. Durowade, K.A., et al., *Prevalence and risk factors of cervical cancer among women in an urban community of Kwara State, north central Nigeria*. J Prev Med Hyg, 2012. 53(4): p. 213-9.
140. Alrajjal, A., et al., *Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System*. Cytojournal, 2021. 18: p. 16.
141. Dogan, N. U. (2008). *Servikal Intraepiteliyal Neoplazilerde LEEP Sonrası Takipte HPV DNA Testinin Servikal Sitolojik Takibe Katkısı ve Düşük Dereceli Servikal Lezyonlarda (CIN1) LEEP işleminin HPV Eradikasyonu Üzerine etkisi*. (Uzmanlık Tezi), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, 2008
142. Veroux, M., et al., *Surveillance of human papilloma virus infection and cervical cancer in kidney transplant recipients: preliminary data*. Transplant Proc, 2009. 41(4): p. 1191-4.
143. Madeleine, M.M., et al., *HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States*. Am J Transplant, 2013. 13(12): p. 3202-9.
144. Pietrzak, B., et al., *Prevalence of high-risk human papillomavirus cervical infection in female kidney graft recipients: an observational study*. Virol J, 2012. 9: p. 117.
145. Penn, I. and M.E. Brunson, *Cancers after cyclosporine therapy*. Transplant Proc, 1988. 20(3 Suppl 3): p. 885-92.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

Kişisel verilerin korunması kanunu kapsamında kaldırılmıştır.

