



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

ENDİKASYONLARINA GÖRE KOLPOSKOPİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İpek ÇAKILKAYA

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BÜLBÜL

ADYAMAN-2021



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

ENDİKASYONLARINA GÖRE KOLPOSKOPİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. İpek ÇAKILKAYA

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BÜLBÜL

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BÜLBÜL danışmanlığında Dr. İpek ÇAKILKAYA tarafından yapılan “ Endikasyonlarına göre Kolposkopi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ” başlıklı tez çalışması/...../ 2021 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim / Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.
...../...../.....

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Her zaman destek olmasından öte ufkumu genişleten, yaşamıma anlam katan, tıbbi misyonu dışında sayılamayacak birçok insani değerin örnek alınası kaynağı Prof. Dr. Berna DİLBAZ 'a, asistanlık maceramın başlangıcından bu yana eğitimimde ve tez hazırlık sürecimde hiçbir desteğini esirgemeyen Dr. Öğt. Üyesi Mehmet BÜLBÜL 'e, bu süreçte başarılarına imrenerek şahit olduğum Doç. Dr. Talip KARAÇOR 'a ve hayattaki duruşuna hayranlık beslediğim Dr. Öğt. Üyesi Selçuk KAPLAN 'a, Adıyaman Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde çok değerli emekleri olan çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Memet ŞİMŞEK 'e, Dr. Öğt. Üyesi M.Can NACAR 'a ve Dr. Öğt. Üyesi Pınar KIRICI 'ya, aynı klinikte çalışmalar yaptığımız uzman doktor, asistan doktor, ebe, hemşire ve personel olarak çalışan tüm çalışma arkadaşlarıma, aileme, küçük veya büyük desteğini esirgemeyen herkese, en zorlandığım zamanlarımın moral ve motivasyon kaynağı, çok değerli zamanını hiç esirgemedi bana destekler için harcayan Prof. Dr. Z. Meltem PİRİMOĞLU 'na sonsuz teşekkür ederim.

İpek ÇAKILKAYA

Mart-2021

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	II
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
ÖZET.....	XI
ABSTRACT	XIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1.SERVİKS	3
2.HPV VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ	10
3.HPV VE GENİTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ	15
4.HPV ENFEKSİYONU VE SÜREÇLERİ	18
5.SERVİKS KANSERİ TARAMASINDA BİYOLOJİK BELİRTEÇLER	20
6.HPV AŞISI VE GENEL BİLGİLER	23
7.SERVİKSİN BENİGN LEZYONLARI.....	27
8. SERVİKAL İNTRAEPİTELAL NEOPLAZİ GELİŞİMİ	29
9.SERVİKAL LEZYON TANI, TARAMA YÖNTEMLERİ.....	38
10.HPV DNA TESTLERİ	48
11.KOLPOSKOPİ.....	50
12.NEDEN KO-TEST?	64
13.SERVİKAL LEZYONLARIN TEDAVİSİ İÇİN TEKNİKLER	64
14.PREKANSERÖZ LEZYONLARIN RİSK BAZLI YÖNETİMİNE DAYALI ASCCP 2019 KILAVUZ ÖZETİ	68
GEREÇ VE YÖNTEM.....	84

BULGULAR.....	86
TARTIşMA	99
SONUÇ.....	107
KAYNAKÇA	108



SİMGELER VE KISALTMALAR

HPV: Human Papilloma Virüs

WHO: World Health Organization(Dünya Sağlık Örgütü)

AMH: Anti-Müllerian Hormon

SKB: Skuamo-Kolumnar Bileşke

TZ: Transformasyon Zonu

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

CIN: Servikal İntraepiteliyal Neoplazi

CIS: Karsinoma In-Situ

ORF: Open Reading Frames

OKS: Oral Kontraseptif

CYBH: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık

HSV: Herpes Simplek Virüsü

URR: Upstream Regulatory Region

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

DES: Dietilstilbestrol

HIV: Human Immunodeficiency Virus-İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüs

ART: Antiretroviral Tedavi

IFN: Interferon

pRB: Retinoblastom

IL: Interlökin

Th: T-helper

CCL20: C-C motif Kemokin Ligand-20

JAK/STAT3: The Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription

FISH: Floresan In-Situ Hibridization

SRSF: Serin / Arginin açısından zengin ekleme faktörleri

TERC: Telomeraz RNA Komponent

FUTURE: Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectoservical Disease

LGSIL: Low Grade Skuamöz İntraepithelial Lesion

HGSIL: High Grade Skuamöz İntraepithelial Lesion

RIA: Rahim İçi kontraseptif Araç

ASC-US: Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler

ASC-H: Atipik Skuamöz Hücreler HSIL'in dışlanamadığı
AGC: Atipik Glandüler Hücre
AIS: Adenokarsinoma In-Situ
LAST: the Lower Anogenital Squamous Terminology
ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ICD: International Classification of Diseases 10th edition
LARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics
ASM: Aile Sağlığı Merkezi
TSM: Toplum Sağlığı Merkezi
KETEM: Kanseri Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri
NGS: Next Generation Sequencing
ACS: American Cancer Society
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
PCR: Polimeraz Chain Reaction
HC: Hybrid Capture
ACOG: the American College of Obstetricians and Gynecologists
LEEP: Loop Electrosurgical Excision Prosedürü
ECC: Endoservikal Küretaj
IFCPC: the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
TAF: Tümör Anjiogenezis Faktör
RCI: Reid Kolposkopi Indexi
NSAİD: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
LLETZ: Large Loop Excision of the Transformation Zone
CKC: Cold Knife Conization-Soğuk Bıçak Servikal Konizasyon
AGC-NOS: Atypical Glandular Cells, Not Otherwise Specified
AES-NOS: Atypical Epithelial Cells, Not Otherwise Specified
NILM: İntraepiteiyal Lezyon veya Malignite için Negatif

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Kadın Genital Sistem Organları.....	3
Şekil 2.Skuamo-Kolumnar Bileşke(SKB)(Squamo-Columnar Junction SCJ)	8
Şekil 3.TZ bölgesinin iç ve dış sınırları	9
Şekil 4.HPV 16.....	11
Şekil 5.Tümör sopressörlerin normal fonksiyonuna engel olan Rb ile p53'e bağlanan HPV E6 ve E7 proteinleri	13
Şekil 6.HPV ve Servikal Karsinogenez Süreci Algoritması	18
Şekil 7.HPV enfeksiyonu ve ideal aşılamanın invaziv süreçlere etkisi	23
Şekil 8.CIN 1, 2, 3 ve displazi karşılığı	32
Şekil 9.CIN1.....	32
Şekil 10.Serviks Kanseri Gelişimi	35
Şekil 11.Servikal Kanser Evrelerinin Yüzde Dağılımları	36
Şekil 12.Serviks kanserinin klinik evrelerini gösteren bir diyagram	37
Şekil 13.Servikal sitolojide AGC saptanan hastada ilk yönetim.....	72
Şekil 14.Şekil 12'de açıklanan değerlendirmelerden sonra yapılması gereken takip yönetimi.....	73
Şekil 15.Yetersiz Sitolojinin Klinik Yönetiminde Yer Alan Adımlar	74
Şekil 16.TZ veya Endoservikal Hücre Bulunmayan Sitolojinin Klinik Yönetimi.....	74
Şekil 17.Histolojik HSIL yönetiminde yer alan adımlar.....	76
Şekil 18.HSIL sitolojisi sonrası histolojik LSIL (CIN 1) yönetimi	77
Şekil 19.25 yaş altı hastalarda sitolojik patolojilerin yönetimi	80
Şekil 20.25 yaş altı hastalarda histolojik LSIL (CIN1) yönetimi.....	80

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.HPV Genomları ve Fonksiyonları	11
Tablo 2.Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 3.Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı(LARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserin Dağılımı.....	35
Tablo 4.American Cancer Society(ACS) Yaşa Göre Tarama Önerileri	41
Tablo 5.FDA(ABD Gıda ve İlaç Dairesi) Onaylı Servikal Tarama Testleri.....	42
Tablo 6.IFCPC Kolposkopik Terimler ve Görünüm Özellikleri	53
Tablo 7.Reid Kolposkopi Indexi(RCI).....	60
Tablo 8.CIN2+ Tespitinde Pap Smear ve HPV DNA testi karşılaştırması.....	64
Tablo 9.Serviks kanseri tarama programları için mevcut seçenekler	68
Tablo 10.Hasta Riski Yönetimi.....	70
Tablo 11.Çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	87
Tablo 12. Kolposkopik biyopsi, endoservikal küretaj ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı.....	88
Tablo 13.HPV pozitifliği ve negatifliğine göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	90
Tablo 14.Smear pozitifliği ve negatifliğine göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	92
Tablo 15.Servikal erozyon durumuna göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	94
Tablo 16.Postkoital kanamaya göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	96
Tablo 17.CIN 3 pozitifliğine göre hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	97
Tablo 18.Endikasyonlara göre kolposkopik biyopsi, endoservikal küretaj ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı	98



ÖZET

“ Endikasyonlarına göre Kolposkopi Sonuçlarının Değerlendirilmesi ”

Dr. İpek ÇAKILKAYA

Kliniğimizde yapılan kolposkopik incelemelerin endikasyonlarına göre kategorizasyonunda ulaşılan kolposkopik biyopsi, endoservikal küretaj ve konizasyon sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık.

Çalışmamıza 2016 Ocak - 2020 Ağustos tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran HPV(Human Papilloma Virüs) pozitifliği veya servikal sitoloji pozitifliği veya diğer klinisyen nedenlerinin(postkoital kanama,servikal erozyon herhangi biri sebebiyle kolposkopik değerlendirme yapılan 478 hastanın retrospektif olarak kolposkopi ve ileri tetkik(servikal biyopsi, endoservikal küretaj,konizasyon) sonuçları incelenerek karşılaştırıldı.Endikasyon kategorizasyonunda HPV pozitifliği durumu literatüre uygun şekilde servikal neoplazi gelişiminde en önemli kriter olarak kabul edildi.Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları,evlilik yaşları,gravidası,paritesi,sigara içme durumu ve rahim içi araç kullanımı sorgulanmıştır.Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve İstatistiksel analizler “ Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.6.3) ve JASP (Version 0.14) programı ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

Araştırmamızda kolposkopik değerlendirme yapılmış hastaların endikasyonları HPV pozitifliği,smear pozitifliği ve diğer nedenler olarak gruplandırıldı.Kolposkopik değerlendirme eşliğinde biyopsi yapılmış hastalar,endoservikal küretaj yapılmış hastalar ve sonrasında konizasyona yönlendirilmiş hastalar 3 grup halinde ele alındı.Endikasyonlarına göre değerlendirilmiş bu 3 grup arasında patoloji sonuçları açısından benzerlik vardı.

Sonuç olarak HPV nin pozitif olduğu hastalarda kolposkopik işlem ve ileri tetkik yapılarak ulaşılan nihai patoloji ile sadece sitoloji sonucu anormallliği ile kolposkopiye yönlendirilen veya klinik şüphe nedeniyle kolposkopiye yönlendirilen hastaların nihai patolojilerinin benzer olması nedeniyle endikasyonlar açısından birbirine üstünlük saptanamamıştır.Fakat klinik şüphe ile kolposkopiye yönlendirilen

hastalar diğ er gruplara benzer patoloji içerdiğinden,klinisyenin şüphesi servikal lezyon yönetiminde önemlidir sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kolposkopi, HPV, HSIL, LSIL



ABSTRACT

" Evaluation of Colposcopy Results According to Its Indications "

Dr. İpek ÇAKILKAYA

We aimed to evaluate the results of colposcopic biopsy, endocervical curettage and conization obtained from colposcopic examinations performed which were in our clinic according to their indications.

In our study, the results of colposcopy and advanced examinations (cervical biopsy, endocervical curettage, conization) of 478 patients were examined retrospectively and compared, those patients had applied to Adıyaman University Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2016 and August 2020. They had underwent colposcopic evaluation due to HPV (Human Papilloma Virus) positivity or cervical cytology positivity or any of the other clinician reasons (postcoital bleeding, cervical erosion). As indication categorization, HPV positivity was accepted as the most important criterion in the development of cervical neoplasia in according to the literature. The age, age of marriage, gravida, parity, the smoking status and the use of intrauterine device of the patients included in the study were questioned. The data were classified in computer environment and the statistical analyzes were conducted with "Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.6.3) and JASP (Version 0.14)", and the significance level in statistical analysis was considered as 0.05 (p-value).

In our study, the indications of patients who underwent colposcopic evaluation were grouped as HPV positivity, smear positivity, and other reasons. All patients similar were handled in 3 groups.

In conclusion, since we found the final pathology results obtained by colposcopic procedure and advanced examination of patients with positive HPV and the final pathologies of the patients who were referred to colposcopy with only cytology result abnormality or who were referred to colposcopy due to clinical suspicion were similar, no superiority was found in terms of indications between them. We found that the Clinician's suspicion is important in cervical lesion

management, since patients referred for colposcopy with clinical suspicion have similar pathology to other groups.

Keywords: Colposcopy, HPV, HSIL, LSIL



GİRİŞ VE AMAÇ

Servikal kanserler dünya kadınlarının sağlığını tehdit eden malignansiler arasında 4.sırada yer almaktadır.2018 yılında 570.000 yeni vaka tespit edilirken 311.000 kadın serviks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir.Farklı coğrafyalarda dağılımı bölgesel farklar içermekle birlikte,her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında görülen tüm kanserler arasında %3.1 yer kaplamaktadır.[1]

Ciddi mortaliteyle ilişkilidir. Serviks kanseri nedeniyle gerçekleşen bu ölümlerin %85'i tedaviye ulaşamayan,geri kalmış ülkelerde görülmektedir. Serviks kanserinin yaşam boyu gelişme riski %0.6'dır.[2]

Türkiye kanser istatistikleri 2016 verilerine göre serviks kanseri 100.000 kişi başına 4.3 görülmektedir.[3]

Servikal kanserler tümör biyolojisi olarak iyi tanımlanmıştır.Predispozan faktörler ve çevrenin etkileşimi ile neoplazik evrelerin progresyonu preinvaziv süreçlerden geçmektedir. Preinvaziv lezyonlar,yavaş ilerleyen ve latent evrenin uzun olduğu lezyonlardır.[4]

Servikal lezyonların HPV enfeksiyonu ile ilişkisi kanıtlanmıştır.Lezyonların %99.7 sinde viral etken gösterilmiştir.HPV nin cinsel yolla bulaşan,hızlı yayılan bir patojen olması servikal kanserleri halk sağlığı sorunu haline getirmiştir.Ortadan kaldırılması fikri etrafında önleme,tarama ve tedavi seçenekleri konusunda çeşitli fikirler öne atılmıştır.[5]

Bulaşıcı bir etkenin yüksek oranda predispozan olması,etkenin erken tespiti ve tedavisi ile lezyonun ilerlemesinin durdurulabileceği hatta etkene yönelik aşılama yapılması ile küresel eliminasyon fikrini beraberinde getirmiştir.Bu fikir etrafında tarama ve aşılama programlarına yönelik sayısız çalışma yürütülmüştür.

WHO (World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü)'nın amacı,15 yaşına kadar tüm kızların %90'ını aşılayarak,35-45 yaş aralığındaki kadınların %70'ini iki kez tarayarak dünya çapında serviks kanserinin 100.000 kadında görülmesini 4'ün altına düşürmektir.Tarama sırasında saptanan tüm kanser öncesi lezyonların en az %90'ının tedavi edilmesi amaçlanmaktadır.[5]

Servikal lezyonların taranmasına yönelik geliştirilen yöntemlerin klinik kullanımı tarihsel süreç içinde evrilmiştir. Toplumların sosyal ve ekonomik yapıları göz önünde bulundurularak kitlesel olarak uygulanabilirliği ekonomik uygunluğu olan taramaların yapılması amaçlanmıştır. Farklı toplumsal tabanlı yapılan çalışmalarda lezyonların yönetimine dair farklı ve cazip algoritmalar geliştirilmiştir.[6]

Triyaj testi olarak Pap-smear (Papanicolaou Testi) gibi sitolojik değerlendirme testleri ve HPV(Human Papilloma Virus) tabanlı testler invaziv lezyonların görülmesini azaltmıştır. Buna rağmen kitlesel tarama aracı olarak kullanılmaları esnasında sitolojik testlerin düşük duyarlılığı ve HPV testlerinin düşük özgüllüğü gözardı edilemeyecek şekilde kesin tanı amacıyla histopatolojik örnekleme yöntemlerinin algoritmik yönetimlerde kullanılmaya devam etmesine neden olmuştur. Histopatolojik tanının altın standart olarak kabul edildiği servikal lezyon algoritmalarında kolposkopik değerlendirme standartize edilmesi zor olan bir adım olarak kabul edilmektedir.[8]

Doğru endikasyon tam terapötik cevap için ilk yapılması gerektirir. Bu nedenle çalışmamızda sosyodemografik yapı, servikal taramanın sitolojik/histopatolojik sonuçları ve kliniği servikal premalign/malign lezyon açısından şüphe uyandıran hastaların kolposkopik olarak taranması ve sonuçların değerlendirilmesi, önlenabilir veya tedavi edilebilir patolojilerin klinik standartizasyonuna imkan sağlayacağı düşüncesiyle; kolposkopik inceleme yapılmasına karar verme aşamasını ele almayı, hastaları hangi endikasyonlarla değerlendirmeye alacağımızı gruplandırmaya çalıştık. Kolposkopik değerlendirme yaptığımız hastaların çeşitli şekillerde edinilen histopatolojik değerlendirmelerini birbirine göre anlamlılıklarını kontrol etmeyi ve sosyodemografik özelliklerin servikal lezyon üzerinde etkilerini saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.SERVİKS

Serviks ,kadın alt genital sistemine dahil yapılardan biridir.



Şekil 1.Kadın Genital Sistem Organları

1.1.Anatomisi

Serviks, uterusun kaudal kısmından ortaya çıkan uzunluğu yaklaşık olarak 2-4 cm olan fuziform bir yapıdır. Bu yapının ortasındaki kanal (canalis servicis uteri)(yaklaşık 3 cm boyunda ve 3 mm çapındadır). Endoservikal kanal katlantılarına ‘Plica Palmatae’ denilir.Orifis yapılarıyla içte ve dışta devam eden kavitelerle bağlantılıdır.Externalde bulunan orifisyal yapısı ile vajinaya, internal orifisyal yapısı ile de uterus kavitesine açılır.Serviksin çapı yaklaşık olarak 2,5-3 cm'dir.Servikal yapı yaşa, hormonal durum ve pariteye göre farklılık gösterir. Doğurmamış ve doğurmuş kadının servikal muayenesi inspeksiyonunda farklılıklar mevcuttur. Vajina içerisinde yer alan bölümü ‘Portio Vajinalis’, üst kısımda kalan bölümü ise ‘Portio Supravajinalis’ olarak adlandırılır. Supravajinal bölümü çok sayıda lif ve düz kas içermektedir.[9]Serviks basit bir yapıda olmamakla birlikte,stroma

bölümü çoğunlukla kollejen, elastin ve proteoglikan ile birlikte az miktarda düz kas içerir.[10]

Portio vaginalis, external servikal osu ihtiva eden rahim ağzının vajinaya doğru çıkıntı yapan ve spekulum muayenesinde görünen kısmıdır(ektoserviks).Portio vaginalis, her iki taraftaki vajinal duvarın ön, arka ve yan forniks olarak adlandırılan yapıları ile çevrilidir.Serviks önde mesane ile arkada ise rektumla yakın komşuluğu vardır.Supravajinal serviksin posteriorundaki periton Douglas boşluğunun astarını oluşturur.Serviks, uterosakral bağlar ve kardinal bağlar tarafından desteklenir.Lig.kardinal ve parametrial yapılar serviksin damar ve lenfatiklerini ihtiva eder.Parametrium içinde üreterlerle yakın komşuluğu vardır.Jinekolojik cerrahi açısından dikkat gerektirir.[11][12]

A.uterina serviks uteriye dallanmaktadır. A.uterina desendes ve a.vaginalis serviksi beslemektedir. Serviksin dış yüzünden saat 3-9 pozisyonunda ilerlemektedirler. Servikal lenfatik drenaj primer ve sekonder grup lenf bezlerine olur.Primer grup; parametrial, paraservikal (üretal), obturator, hipogastrik, eksternal iliak ve sakral lenf bezlerinden, sekonder grup;inguinal, paraaortik ve kommun iliak bezlerden oluşur. Bu drenajın özelliği serviks kanserinin yayılmasında önemlidir.[13][14]

Sinirsel yönetimi otonomiktir (sempatik ve parasempatik). Sinirler her iki taraftan üst servikse girer ve presakral plexusun terminal bir parçası olan Frankenhäuser plexus adı verilen iki yanal yarım daire plexus oluşturur.Endoservikte yoğun duyu uçları vardır,ektoservikte bu duyu uçları pek bulunmaz.Bu sebeple servikal biopsi ve krioterapi uygulamalarında anestezi ihtiyacı oluşmaz [15]

1.2.Embriyolojisi

Embriyoda üriner ve genital sistem ara mezenkimden gelişir. Kadında genital kanal, başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır:

1-Çöломik mezoderminden kaynaklanan Müllerian Kanalları (Paramezonefrik kanal)

2-Ürogenital Sinus

Dişide embriyolojik hayatta cinsel organlar fenotipik olarak hormonal etki altında şekillenir.XX kromozom kodunu taşıyan dişide testiküler gelişimin olmaması

nedeniyle mülleryan inhibitör faktör (AMH-anti müllerian hormon) salgılanamaz. Erkek yönünde evrilemeyen embriyo östrojenin etkisiyle müllerian kanal gelişir ve dişi fenotip izlenir.[16][17]

Müllerian kanallarının kraniyal ucundan fallop tüpleri gelişir. Kaudal ucundan, Y şeklindeki kanalı (uterovajinal primordiyum) oluşturmak için orta hatta kaynaşır. Müllerian tüberkülde; uterovajinal primordium, ürogenital sinüsün endoderm uzantısı ile karşılaşır (himenal halkadaki vajinal ağız bölgesi). Uterovajinal primordiyum, korpus uteri ve serviks bez ve epitelini, vajinanın fibromusküler duvarını oluştururken, komşu mezenkimden endometriyum ve stroma gelişir. [18][19]

Birinci trimesterin sonunda çok katlı skuamöz hücreler, kolumnar hücreler ile yer değiştirmeye başlar ve 16. haftadan itibaren ilkel bir serviks tanınabilir. Kolumnar ve skuamöz hücrelerin biraraya geldiği nokta orijinal ya da doğal skuamo-kolumnar bileşkedir (SKB). Orijinal SKB ‘nin konumu fetal yaşam boyuca değişiklik gösterir. Gestasyonun 24.-32. haftaları arasında endoservikal kanal içindedir. Otuz ikinci haftadan sonra vajinaya doğru uzanır, term ile birlikte (40. gebelik haftası) tekrar kanal içine doğru regrese olur [20].

Müllerian epitel hücreleri endoservikal rezerv hücreler ve endoservikal kolumnar hücreler için kök hücredir. Rezerv hücreler ilk olarak yaklaşık 20 haftalık gebelikte tanımlanır. İlk olarak gelişmekte olan endometriyal kaviteyi kaplayan kolumnar hücreler altında belirirler. Müllerian epitel hücreleri, erken servikal gelişim sırasında endoservikste hem endoservikal kolumnar hem de skuamöz tip epitelyuma dönüşme kapasitesine sahiptirler [21][22]

1.3.Fizyolojisi

Serviks fertilitenin en önemli noktası olan, gebeliği destekleyen çok miktarda berrak mukusu üretir. Spermin uterus boşluğuna geçişini kolaylaştırır. Servikal mukus, endoservikal bezlerden salgılanan gri beyaz renkli bir sekresyondur. Üst dişi üreme sisteminin sterilitesini korur. Servikal mukusun yoğunluğu adet döngüsü boyunca hormon seviyelerine bağlı olarak değişir. Serviks menstrüel kanamada akışa izin vermek için az miktarda açılır.

Östrojenin yüksek olduğu preovulatuvar dönemde servikal mukus artar, viskozitesi düşer, böylece spermatazoa geçirgenliği artar. Ovulasyondan sonra servikal

mukusun akışkanlığı düşük, miktarı az ve asidik pH'da olup, bol lökosit içerir. Servikal mukustaki değişiklikler, mukusun bir mikroskop lamı üzerinde kurutulup incelenmesiyle karakteristik bir "eğreltiotu modeli" gelişir. (Fern Like Pattern-Ferning)[23][24]

Serviks hormonal süreçlere cevaben değişiklikler gösteren bir yapıdır. Premenarş, gebelik ve postmenstrüel dönemlerde kişisel değişiklikler gösterdiği gibi bir menstrüel siklus içindeki hormonal değişikliklere cevaben de farklılıklar gösterir.

Erken gebelikte, servikal stroma içindeki epitelin altındaki artmış damarlanma ektoservikte mavi renk değişikliği oluşturur-Chadwick bulgusu, servikal ödem Goodell bulgusu, istmik yumuşama Hegar bulgusudur[12]. Servikal yumuşamanın nedeni olarak servikse olan hidrasyonun nedeni anlaşılamamıştır.[25]

Serviks tarafından üretilen mukus, gebeliğin oluşumunu takiben servikal bir "tıkaç" oluşturmak için kalınlaşır. Bu embriyoyu enfeksiyondan koruma çabasıdır. Doğum yaklaştığında servikal tıkaç incelir ve atılır. Serviksin bileşimi ve orayantasyonundaki değişiklikler doğumdan önce servikal olgunlaşmayı sağlar. Serviksin gebelik boyunca pasif duruşunun ardında doğum esnasında ortaya çıkan önemli bir görevi vardır ki, fetusun uterustan vajinaya geçişine izin vermek için yeniden konfigüre olarak dilatasyon yapmasıdır. Bu konfigürasyonu neyin tetiklediği halen açıklanamamaktadır.[26][25]

1.4.Histopatolojisi

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır. Uterusun içini döşeyen endometrial dokudan başlayıp endoservikal kanal boyunca devam eden kolumnar epitel, serviksin porsiyö vajinalis bölümüne geldiğinde yassı epitele dönüşür. Bu geçiş bölgesine 'Skuamo-Kolumnar Bileşke (SKB)' adı verilir.

Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir. İncelemede; tek katlı hücre tabakası, alttaki stromanın damarlı kırmızı renginin kolayca görünmesini sağlar.

Skuamöz epitel (çok katlı yassı epitel); ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, non-keratinize, glikojen içeren, çok katlı hücre tabakasından oluşur. Bez

içermez.Soluk pembe renkli görünür.Bazal membran epiteli altındaki stromadan ayırır.

Vajina ve ektoserviksi döşeyen skuamöz epitel 4 tabakadan oluşmaktadır:

- 1- **Bazal Tabaka:**Aktif mitoz ile epitel rejenerasyonunu sağlayan immatür hücre dizileridir.Tek sıralı alçak silindirik, iri çekirdekli ve az miktarda sitoplazmalı hücrelerden oluşur.Bölünme ve farklılaşmaları sonucunda diğer tabakaları meydana getirirler.
- 2- **Parabazal Tabaka (Sivri Uçlu Hücre Tabakası):**İri çekirdekli, çok sıralı polihedral hücrelerden oluşur.Bu hücreler normal mitoz değerlerine sahiptir.
- 3- **Intermediate Tabaka (Naviküler Hücre Tabakası):**Geniş sitoplazmalı, görece küçük çekirdekli, glikojen içeriği fazla 4-6 adet hücre dizisidir.Hücreler arası aralıklı yapıdadırlar.
- 4- **Süperfisyal Tabaka:** Glikojenle dolu geniş bir sitoplazma ve küçük piknotik çekirdeği olan, transparan 5-8 sıra yassılaştırmış hücreden oluşur. Hücrelerde yüzeyden dökülme olur. Bu hücreler Papanicolaou (Pap) testinin temelini oluşturur .[27]

Postmenopozal kadında, skuamoz epitel hücreleri parabazal tabakadan sonrasına olgunlaşamazlar, Skuamoz epitel ince ve atrofik hale gelir. Böylece, soluk ve subepitelyal petesilerle travmaya meyilli ve çok kırılğan görünür.

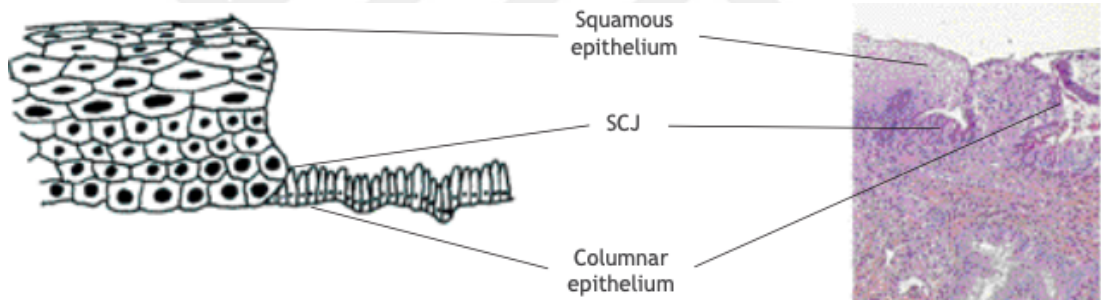
Bazal tabakadan yukarıya çıkıldıkça süperfisyal tabakaya doğru hücre sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinde küçülme, protein içeriklerinde azalma görülür. Kolposkopi sırasında asetik asit uygulandığında, geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetik asit uygulandığında, süperfisyal tabakadaki hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimi olmaz. Intermediate ve süperfisyal hücreler doğal formlarında sitoplazmalarında bol glikojen içerdiklerinden lugolle boyanma sonrası kahverengi-siyah boyanır ve bu Schiller testinin temelini oluşturur. Ektoserviksteki skuamöz epitelin tabakalar halinde olmasından dolayı muayenede skuamöz epitel pembemsi görünür [28]. Kolumnar epitel glikojen üretmez. Bu sebeple Lugol solüsyonu uygulamasından sonra renk degistirmez ,hafifçe rengi bozulmus kalır.

Skuamöz epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen stimölasyonuna bağılı olarak değişir.

1.4.1.Skuamo-Kolumnar Bileşke (SKB)

SKB gözle görünür spekulum muayenesinde değerlendirilebilir. Eksternal osa göre konumlandırılır ve yeri yaş, hormonal durum, gebelik gibi çeşitli hormonal durumlara bağlı olarak değişir. Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve reproduktif dönemde, diğer kadın genital organları gibi östrojenin etkisi altında büyür. Ektoserviksteki kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna yol açar ve ektropiyon ile sonuçlanır. Bu nedenle, reproduktif çağda ve gebelikte SKB ektoservikte ve eksternal osa uzak yerleşmiştir.

Dışa dönen kolumnar epitel asidik vajen ortamı ile karşılaştığında kolumnar hücreleri kaplayan mukusun tamponlayıcı etkisi asitle etkilesir. Bu durum, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamöz epitel tarafından nihai olarak yerinin alınmasına yol açar.[29]



Şekil 2.Skuamo-Kolumnar Bileşke(SKJ)(Squamo-Columnar Junction SCJ)[30]

1.4.2.Skuamöz Metaplazi

Metaplazi, farklılaşmış bir somatik hücre tipinin aynı dokuda başka bir farklılaşmış somatik hücre tipiyle değiştirilmesidir.[31]

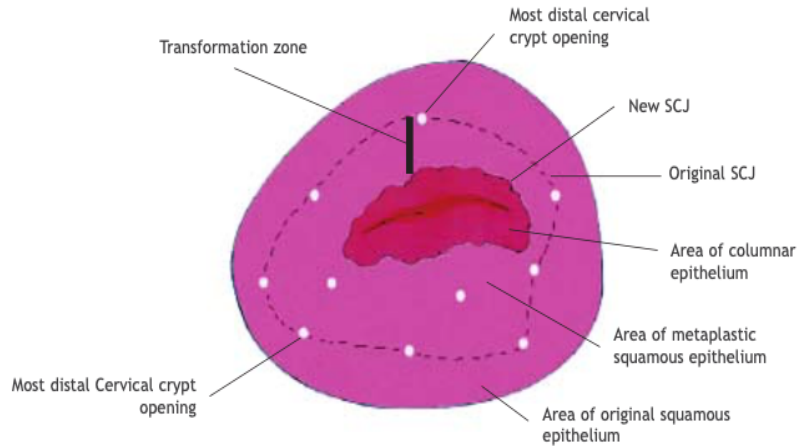
Skuamöz metaplazide ilk olay kolumnar epitelin ekspoz alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak, subkolumnar hücrelerin ortaya çıkışıdır. Bu rezerv hücreler çoğalırlar ve ince, tabaka oluşturmeyen, çok hücreli immatür skuamöz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar

Nabothi kistleri, üstlerini örten metaplastik skuamöz epitel tarafından sıkıştırılan kolumnar epiteldeki kriptlerin ağızlarının tıkanması sonucu gelişen retansiyon kistleridir. Kistlerin içine gömülen kolumnar epitel mukus salgılamaya

devam ederek kistleri büyütebilir. Bir kısım kadında bu metaplazik alan zemininde ortaya çıkan HPV enfeksiyonlarında displastik dönüşüm izlenebilir.

1.4.3.Transformasyon Zonu (TZ)

TZ endoserviks ve ektoserviks arasında kolumnar epitelin metaplastik skuamöz epitel tarafından değiştirilebilir potansiyeli olan küçük bir alanıdır. Çıplak gözle, TZ ‘unun tanınabilirliği ileri incelemeler açısından önem taşımaktadır. Bu zona yerleşik epitel hücreler maturasyon gösterdikçe glikojen depolar ve sonuç olarak orijinal skuamöz epitele benzerler. Orijinal SKB’nin yerini tespit etmenin tek yolu silindirik epitelin varlığını gösteren Nabothi kistleri ve servikal kleft açılımlarına bakmaktır. Önce ektoservikte yer alan bu zon ileri yaşlara doğru östrojenlerin azalan seviyeleri servikal boyutta küçülmeye neden olmasıyla birlikte endoservikal kanala doğru hareket eder. Postmenapozal kadında iyice kanal içine göç edebileceğinden muayenede gözle görülemeyebilir. Servikal neoplazilerin büyük çoğunluğu bu zonda, SKB yakınında gelişir. Mitotik aktivitesi yoğun olmasına rağmen, bu bölgenin kötü huylu ilerlemeye neden bu kadar duyarlı olduğu bilinmemektedir.[32]



Şekil 3.TZ bölgesinin iç ve dış sınırları[30]

2.HPV VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ

2.1.Human Papilloma Virüs (HPV)

HPV sıklıkla cinsel yolla bulaşan (cilt çatlaklarından, kontamine yüzeylerden ve doğum kanalından bulaş nadir), anogenital enfeksiyonlara ve enfeksiyon zemininde genital kanserlere neden olduğu düşünülen, konakçı türüne özgü çift sarmallı zarfsız yaklaşık 55 nm çapında parvovirüs ailesine ait DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) virüsüdür. 72 adet kapsomerden oluşur sferik yapıda kapsidi bulunur. [33][34]

Papilloma virüsleri ve viral yapısı ilk olarak 1907'de insan siğillerinde görüldü ve ilk papilloma virüsü, 1983 yılında Richard Shoppe tarafından tanımlanan bir tavşandan izole edildi.[35]

HPV'nin doğal matür hücrelerde yaptığı sitopatik etkiyi tanımlamak için ilk olarak 1956'da Koss ve Durfee tarafından "koilos(boşluk)" terimi kullanılmıştır.[36] Bu tanım uzun süreler değeri anlaşılamayacak olan skuamöz epitelin farklılaşmış tabakalarında karşımıza çıkan,epitelotrofik bir virüs olan HPV'nin neden olduğu enfektif tablonun patognomonik bir özelliğidir. [37][38]

Yaklaşık 20 yıllık bir sürede önemi anlaşılamayan bu bilgiye 1976'da servikte morfolojik olarak farklı iki tip HPV'nin tanımlanması eklendi.Bu HPV'lerin cinsel yolla bulaştığı kondiloma nedeni olduğu hatta CIN(servikal intraepitelyal neoplazi),CIS(karsinoma insitu) ve invaziv servikal karsinomlarla eş zamanlı enfeksiyonlar olduğunu gösterecek sürecin başlangıcıydı. [39]

İmmunperoksidaz tekniklerinin gelişimi ile lezyonlarda ki HPV gösterilmiş ve hibridizasyon tekniklerinin gelişimiyle HPV DNA sınıflandırılmış, tiplere ayrılmıştır. Ve sonrasında jinekolojik lezyonlar ve onlarla ilişkili HPV tipleri ortaya konulmuştur.

Bugün yaklaşık 206 tip HPV üzerinde konuşulmaktadır.Bunlardan 160 i tam olarak tanımlanmış olup içlerinden 100'den fazlasının genotipi insan patojeni olarak ortaya konulmuştur.[40]

Yeni tip bir HPV tanımlayabilmek için tüm genomun kodlanması ve E6,E7 ve L1 bölgelerindeki nükleotid zincirinin önceki tiplerinkiyle % 10 dan fazla farklılık göstermesi beklenir.%2 -%10 arası benzerlik farklılığı alt türü,%2 den azı varyantı tanımlar .Sınıflandırma DNA içeriğine dayanarak yapılmaktadır.[33]

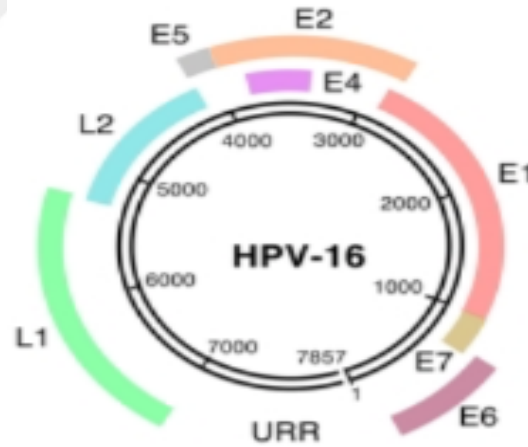
Diğer birçok virüsün aksine HPVler, antijenik yapılarından çok DNA yapısına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve keşfedildikleri sıraya

göre numaralandırılmaktadır.[33]

Yaklaşık 40 tip HPV primer olarak anogenital yolların yassı epitelyumunu infekte etmektedir. Genital HPV adı verilen tüm bu viruslar için genital sistemin nemli mukoza ve komşu cilt epitelyumu rezervuar olarak rol oynamakla birlikte üst solunum yolu, larenks, orofarenks ve özofagus mukoza epitelinde de virusa rastlanmıştır.

Düşük riskli tipler olarak adlandırılan (6,11,42,43,44,53,54,55,62) tipler kondilom gibi iyi huylu lezyonlarla ilişkilidirler ve genellikle maligniteye progrese olmazlar. Yüksek riskli tipler (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82) intraepitelyal lezyon ve invaziv kanserlerde saptanırlar.[41][42]

İleri evre CIN ve servikal kanserde en sık görülen tip HPV 16 olup servikal kanserde %50[43], adenokanserde yaklaşık %30 oranda saptanır.HPV 18 ise CIN olgularında %5 gibi düşük oranda görülürken servikal kanserde 2.sıklıkta görülür. Bu durum, bu tipin çok virulan olup prekürsor lezyonları çok hızlı geçerek hızlıca invazyona ilerlediğini düşündürmektedir. Bu durum HPV 18' i başlı başına kötü prognostik faktör olarak ortaya koymaktadır. [44][45]



Şekil 4.HPV 16[46]

Tablo 1.HPV Genomları ve Fonksiyonları[46]

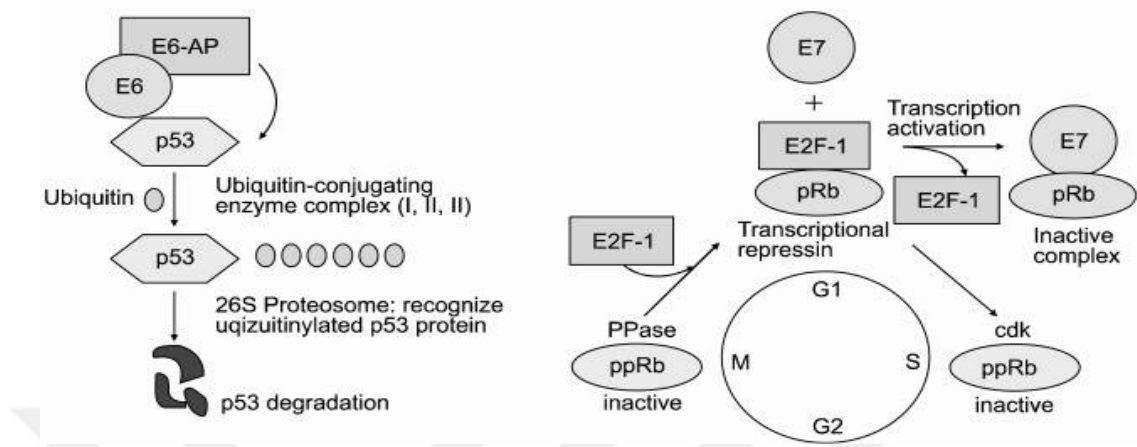
Açık Okuma Kısımları (Open Reading Frame)		Fonksiyonu
Erken (Early)	E1	Viral repikasyon
	E2	Viral transkripsiyon ve replikasyon regülasyonu
	E4	Sitoskeletal proteinlerle etkileşim
	E5	MHC-I prateinlerinin down regülasyonu
	E6	Onkoprotein;tümör supresör protein p53'e bağlanır
	E7	Onkoprotein;tümör supresör protein retinablastoma bağlanır
Geç(Late)	L1	Major viral kapsid protein
	L2	Minör viral kapsid protein

2.2.Viroloji

HPV 72 kapsomerden oluşan zarfsız bir DNA virusudur. İkosahedral (20 yüzlü) bir kapsül içinde çift sarmal DNA içerir. Yaklaşık 55 nm büyüklüğünde, ısıya dayanıklı bir virustür.

Papilloma viruslar doğal konaklarına göre isimlendirilerek sınıflara ayrılırlar.(İnsan Papilloma Virus gibi).Alt sınıflama ise genotipik özelliklerine göre yapılır..HPV viral genomu başlıca 3 bölgeye ayrılmaktadır.Bunlar;infeksiyöz viral partiküllerin montajında kullanılan yapısal proteinlerin senteziyle ilgili “Late Region”(genomun %40'ını oluşturur),viral replikasyon ve onkojenik proteinleri kodlayan “Early region”(genomun %45'i) ve virusun yaşamında regulator fonksiyonları yürüten “URR” (Upstream regulatory region)'dir.Tüm papilloma viruslarda Late Region'da L1 ve L2 denilen iki ORF mevcuttur.(ORF:Open reading frames;genomun bitiş kodonu olmayan ve transkripsiyonda önemli rol oynayan kısımlarına ORF adı verilmektedir). L1 major kapsül proteininin (kapsülün %95' i) sentezinden sorumludur. Bu protein tüm papilloma viruslarda bulunur.Anti-kapsül antikoları, bu proteine karşı hazırlanmaktadır.L2 ise minör kapsül protein sentezinden (%5) sorumlu olup ,HPV tipine özeldir. Early region'da E1,E2,E4,E6,E7 olmak üzere 5 ORF tanımlanmıştır.E1 ve E2 virus replikasyonunun ilk aşamasında yer alırken,virus maturasyonunun sağlanmasında rol oynayan proteinle E4 bölümü tarafından sentezlenir.Hücre transformasyonunda kilit rol oynayan E6 ve E7 bölümleri , HPV 16

ve 18'deki onkogenlerin sentezinden sorumludur. Bu bölümlerin aktif çalışmasıyla HPV'ye bağlı kanserler meydana gelir.[35][42][46]



Şekil 5. Tümör supressörlerin normal fonksiyonuna engel olan Rb ile p53'e bağlanan HPV E6 ve E7 proteinleri[47]

2.3. İmmün Yanıt

İnsan bedeninin dışardan vücuda giren bir patojene karşı oluşturduğu immün yanıt:

- Doğal immünite
- Edinsel immünite olarak ayrılır.

İlk savunma sistemi doğal immünitedir. Patojenlerin yaklaşık %90'nını etkisizleştirir. Doğal immünitenin bu etkisi fagositler, sitokinler, proteinler, kompleman ve epitel bariyerleri tarafından meydana gelir. Bu tip immünite hafıza oluşturmaz ancak hafıza oluşturacak yolları uyarır.

Edinsel immünite ise, humoral ve hücreli immünite olarak ikiye ayrılır. Humoral bağışıklık antijene karşı antikor yanıtında, hücreli bağışıklık ise virüsle enfekte hücrelerin temizlenmesi ve hafıza oluşumu ile ilişkilidir.

1978 yılında genital ve plantar siğil virüsü ile yapılan in vivo bir çalışmada HPV'ye karşı hücre aracılı bir bağışıklık belirlendi.[48]

HPV doku tropizmi gösterir. Bağışıklık sisteminden kaçınmak için çeşitli mekanizmaları mevcuttur. HPV, viral gen ekspresyonunu bağışıklık merkezlerinden uzakta bulunan, kısa bir ömre sahip olan keratinositleri kullanarak gerçekleştirir ve çoğalır. Keratinositin doğal olarak kısa yaşam döngüsü, virüsün hücreyi yok etme ihtiyacını ortadan kaldırır, bu da iltihabı ve bağışıklık tepkisini tetikler. [49]

Virüs ilk olarak bazal keratinositleri olasılıkla hedef kök hücreleri enfekte eder. Yüksek miktarda viral proteinlerin çoğalmasında yüzeysel epitelyumda st.spinosum ve st. granulosum tabakalarında da enfeksiyon olur.İnfeksiyon başlangıcı ile virüsün salınımı arasındaki süre yaklaşık 3 hafta iken, klinik lezyonların ortaya çıkması için geçen süre birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir.Yine de aylar yıllar içinde gerçekleşebilir.Enfeksiyon döngüsü intraepitelyal olarak meydana gelir,epitelyumun alt kenarlarında viremi yoktur veya çok azdır.HPV çoğalımı sitoliz ya da sitopatik etki yaratmaz.Apoptotik ölümü yaşayan değişmiş keratinositler immün etkinin uzak olduğu üst tabakalarda dökülürler(deskuamasyon).HPV enfeksiyonunda tehlikeli bir sinyal oluşmadığından inflamasyon meydana gelmez.HPV ile mücadele hücresel immünite ile karakterizedir.Hücresel immünite lezyonların gerilemesini ve serum nötralizan antikor gelişimini sağlar. Bu antikorlar L1 kapsid proteinine karşı oluşur. [50]

Antijen uyarımı düşük olduğundan B ve T hücrelerinin yüksek oranda aktive olması engellenir.Ancak düşük seropozitivite ile de koruyuculuk sağlanabilir.

Çalışmalar HPV ile enfekte olan hastaların yarısında serolojik yanıt oluştuğunu göstermektedir.HPV intrasellüler bir enfeksiyon olduğundan ve viremi oluşturmadığından antikor yanıtı en tepe noktasında bile oldukça düşüktür.[51]

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda, HPV enfeksiyonun seyri bağışıklığın önemine dikkat çekmektedir.Bu hastalarda CD4 eksikliği neoplastik dönüşümün ana nedeni olarak düşünülmektedir.HPV enfeksiyonundaki hücresel immünitenin kanıtları immünohistokimyasal olarak da ortaya konulmuştur.Gerilemeyen genital siğiller immün hücrelerin yokluğuyla karakterizedir.Siğillerin gerilemesi stroma ve epitelde çok miktarda mononükleer hücrenin aktive olmasıyla olur.Bu hücrelerin çoğu CD4 olmakla birlikte, epitelde çok miktarda CD8 hücreleri görülür. Hayvan deneylerinde oral papilloma virüs incelenmiş ve oral siğilin gerilemesinden yaklaşık bir hafta sonra, önce CD4 sonra CD8 ağırlıklı bir mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Stromada bununla MHC klass 1 ve klass 2' nin üretimi artmıştır.[52]

Genital HPV enfeksiyonu cinsel aktif genç kadınlarda çok sıktır (%80). 20-25 yaşları arasında pik yapmakta fakat bunların büyük kısmı da spontan regrese olmaktadır. [53] Regresyondaki değişiklikler, yabancı antijene gecikmiş tipte bir aşırı

duyarlılık reaksiyonu ile tutarlıdır.Geliştirilecek tedavi modeliteleri açısından yön belirleyicidir.[52]

Cinsel bir başlangıçtan sonraki iki yıl içinde cinsel enfeksiyon riski, incelenen popülasyona ve HPV tipine bağlı olarak % 40 ila 80 arasında değişir.[54]

HPV'nin çoğu enfeksiyonu geçicidir ve konak hastalığı kolayca atlatabilir.Fakat kalıcı olan enfeksiyon yıllar sonra oluşacak olan rahim ağzı kanseri tablosuna neden olacaktır.[55]

3.HPV VE GENİTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

HPV'nin serviks kanseri üzerindeki rolü 1970'li yıllarda virüsün izole edilmesine yardımcı tekniklerin geliştirilmesi sonrası yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Serviks kanseri etiyolojisi diğer kanser çeşitlerine göre daha net aydınlatılmıştır. HPV ile ilişkisi birden fazla çalışmada gösterilmiştir.[56][57]

Günümüzün teknikleriyle serviks kanser hücrelerinin %99.7 oranında HPV DNA saptanabilmektedir. HPV toplumda yaygın görülen en sık cinsel temas yoluyla bulaşabilen bir enfeksiyon ajanıdır.Amerika Birleşik Devletlerin(ABD)'de toplumun %1 de genital siğil %15 inde subklinik enfeksiyona sahip olduğu yapılan HPV DNA testleri ile anlaşılmıştır.HPV DNA pozitifliği cinsel ilişki partner sayısı ile artmaktadır. 18-28 yaş arası yetişkinlerde yüksek enfeksiyon oranları bulunur.[58]

İlk seks partneri bildirildikten sonra 12 aylık kümülatif ilk HPV enfeksiyonu insidansı % 28,5 idi.24. ayda % 49.1'e yük seldi.[59]

Non-onkojenik ve onkojenik HPV risk faktörleri üzerine çalışan bir araştırma grubu gösterdi ki onkojenik tipler için HPV pozitifliği, yaş arttıkça açık bir şekilde azaldı ve 18-24 yaş grubunda % 24,3'ten 45-60 yaşındaki kadınlarda % 8,7'ye değişti.[60]

HPV tipleri içinde en fazla karsinojen olanı HPV 16'dır. CIN3(%45) ve serviks kanserlerinde (%50) en fazla görülen HPV tipidir. İkinci sırada yer alan HPV 18 ise serviks skuamöz hücreli karsinomların %13'ünde görülmektedir. Bu oran servikal adenokarsinomda ve adenoskuamöz karsinomda HPV 18 için %37'ye kadar çıkmaktadır [61][62][63]

1990 yılında yapılan bir çalışma tasarımına göre kadınların serviks ve vajinalarından toplanan lavaj sıvılarında yapılan hibridizasyon ile elde edilen DNA da tespit edilen HPV'nin yaş gruplarına göre farklı sıklıkta izlendiği fark edildi. HPV'nin sıklığı artan yaş gruplarında daha az olarak saptandı.[64]Devam eden çeşitli çalışmalarda yapılan HPV DNA testinin 25 yaş altı olgularda 45 yaş üstü olgulara oranla yüksek tespit edilmesi dikkate değer bulunmuştur. (HPV enfeksiyonu prevelansı 25 yaş altında %36, 45 yaş ve üzerinde %1)[65]

Diğer olası riskler açısından farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bu risk faktörlerini aşağıya sıraladık:

Koît ve Seksüel Davranış: İlk cinsel ilişkinin 20 yaş altında olması,yalnız yaşayan(bekar veya dul)olması servikal kanser gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur.[66]Kadının toplam partner sayısı ve bu partnerlerin ilişkiye girdiği diğer partnerlerin sayısının servikal kanseri epidomiyoloji açısından önemi tespit edilmiştir. [67][68]

Oral Kontraseptifler(OKS): Serviks kanserinin epidemiyolojisi konusunda çalışan araştırmacılar HPV pozitif olan kadında bireysel farklılıklar zemininde geliştiğini düşünmüşler,oral kontraseptifleri bireysel farklılıklardan kabul ederek araştırma yapmışlardır.Çoğu araştırmada yaklaşık değerler elde edilmiş olup;HPV pozitifliği olan kadın 5 yıldan fazla oral kontrasepsiyon kullanım öyküsü veriyorsa servikal kanser gelişme riski 2 kat artmıştır.Risk OKS kullanımını bıraktıktan 10 sene sonra normale dönmektedir .[69][70][71]

Sigara Kullanımı: Skuamöz hücreli kanserler için sigarayla ilişki net olarak gösterilmiştir. Hatta aktif sigara içiminin yanı sıra pasif içicilik, serviks kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sigara içmek servikal HPV enfeksiyonunu daha uzun süre korur ve onkojenik enfeksiyonu temizleme potansiyelini azaltır. Bu nedenle, detoksif enzim kodlama lokuslarındaki polimorfizmin serviks kanserine duyarlılığı belirlemesi oldukça olasıdır.[72].

Enfeksiyonlar: Genital sistem enfeksiyonları için yüksek düzey bir uyumdan bahsedilebileceği fikriyle yola çıkan çalışmalar gösterilmiştir ki,mevcut bir 'Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık(CYBH)' olması halinde servikal neoplazi açısından riskin

anlamli şekilde arttiğı tespit edilmiştir.[73][74]Herpes Simplek Virüsü-2(HSV-2)'nin servikal neoplaziler için anlamli bir kofaktör olabileceği 2002 yılında yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir.[75]

Diyet ve Vitaminler: Jinekolojik kanserler üzerine diyet ve beslenme alışkanlıklarını inceleyen 2019 yılına ait bir çalışmada “Rahim ağzı kanseri riskini azaltmak için, A, C, D ve E vitaminleri, karotenoidler, sebzeler ve meyveler gibi antioksidanların uzun vadeli tüketimini teşvik etmemiz ve sigara içmekten kaçınmamız gerekebilir.”sonucu elde edilmiştir.Bu sonuç vitaminlerin kanser hücre proliferasyonunu inhibe etmesi,p53 proteinin stabilize etmesi,DNA hasarını önlemesi ,immüsupresyonu azaltması ve reseptör sinyal iletim yollarını destelemesi bilgilerine dayandırılmaktadır.[76]

Dietilstilbestrol(DES): DES sentetik bir östrojendir.1941-1971 yılları arasında kullanılmıştır. Maruz kalan kişilerde vajen ve servikte berrak hücreli adenokarsinom riski artmış olarak bulunmuştur. DES kızlarında berrak hücreli dışı invaziv kanser insidansının araştırıldığı bir çalışmada gözardı edilemeyecek olan mevcut bir risk artışından bahsedilir.[77]

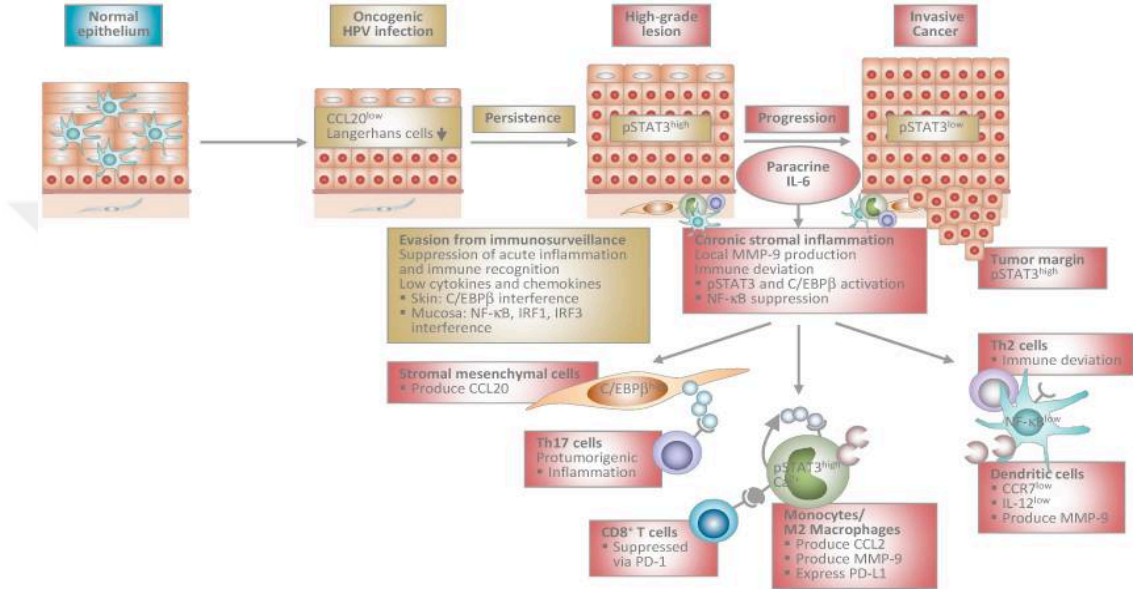
Multiparite: Yalnızca HPV'nin pozitif olduğu bir grupta yapılan çalışmada paritenin servikal kanser üzerindeki etkisi göstermiştir ki, paritenin artan değerlerinde skuamöz hücreli kanser riski koreleli olarak artmıştır.[78]

İrk: ABD 2001-2005 verilerine göre hispanik ve siyahiler hem insidans hem de mortalite açısından beyaz ırktan daha yüksek oranlara sahiptir.

Sosyoekonomik Statü:Üreme davranışlarının sosyoekonomik farklılıkla çeşitli varyasyonlarda izlenmesi servikal kanser risk faktörleri açısından farklı sonuçlar doğurabilir nitelikteydi.[79]2012 yılında yapılan bir çalışmada servikal prekanseröz lezyonların Human Immunodeficiency Virus-İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) pozitif ve negatif olan kadınlar arasındaki sitolojik ve histolojik değerlendirmesinde benzer kümülatif sonuçlar elde edilmiş, HPV'nin kanser oluşturma sürecine katkısından bahsedilmiştir(Keller et al. 2012)Kronik immüsupresyonun HPV ile ilişkili hastalıklar için ciddi risk faktörü olduğu

vurgulanmıştır.[82]İlerleyen yıllarda artan tedavi imkanıyla HIV pozitif olup antiretroviral tedavi(ART) alan topluluklarda yapılan benzer çalışmalarda ART'nin servikal invaziv kanser ve servikal prekanseröz lezyonları azalttığı sonucu elde edilmiştir.[83][84]

4.HPV ENFEKSİYONU ve SÜREÇLERİ



Şekil 6.HPV ve Servikal Karsinogenez Süreci Algoritması[85]

Servikal HPV' nin hedef bölgesi TZ de bulunan immatür yapıdaki skuamöz metaplazidir.Bu bölge immatür yapısı nedeniyle malign transformasyon açısından yüksek risk taşır.Maturasyonun az olduğu fetal dönem,puberte ve gebeliğin erken dönemi TZ metaplazisi en aktif olarak görülür.

HPV enfeksiyonunun başlıca 3 aşaması vardır.

- Latent evre
- Subklinik evre
- Klinik evre

a)Latent Evre: Virüs ilk önce stratum germinatumda ki bazal hücreleri infekte eder.Virüs genomu kılıfından ayrılır ve hücrenin çekirdeğine girerek konak DNA' sına

girmeden latent olarak kalır.Bu evre ortalama 3 hafta ile 8 ay arasında sürer.Ancak tesbit edilmeden yıllarca da kalabilir.

b) Subklinik Evre: Bu dönemde immünolojik kontrol kaybı ile replike olan virüslerden bahsedilir.Epitel proliferasyonu,akantozis,hiperkromazi olur.CIN ve intraepitelyal neoplaziler subklinik evreye örnek teşkil eder.Ölü st. Granulosum hücrelerinden oluşan koilositler (boşluklu yapılar içeren hücreler) de yine bu dönemde görülebilir. Koilositler HPV nin karakteristik bulgusudur.Düşük riskli HPV'lerle birliktelik gösterirler.Subklinik dönemde sitoloji ve kolposkopi pozitif olabilir. Hücresel boyutta ise HPV bu dönemde konak genomuna entegre olabilir veya olmayabilir. Konak genomuna entegre olmadığına da (epizomal hastalık) anormal Pap testlerine neden olup kolposkopik bulgu verebilir.Ancak konak DNA'sına yalnızca yüksek riskli tipler entegre olur.

HPV açısından şüphelenilen hastada sitoloji, histoloji ve kolposkopi önemli yöntemlerdir.Ancak kesin tanı, polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR), nükleik asit amplifikasyon testi ve in-situ hibridizasyon gibi tekniklerle HPV DNA'sının saptanması sayesinde konulur .[86][87]Yüksek riskli tiplerin tespit edilmesi kesinlikle tedavi gerektirir.

c)Klinik Evre: Kondilom, lezyon ve kanser gelişimi ile karakterizedir.Tümör gelişebilmesi için çoğunlukla virüs genomunun konak DNA'sına entegre olması gerekmektedir.Bu birleşme E1 ve E2 bölgelerinden olur.E2 bu şekilde inaktifleşerek, E6 ve E7 nin aktifleşmesine neden olur.Bu da tümör baskılayıcı genler olan P53 ve pRB'nin baskılanmasına ve kontrolsüz çoğalma ve malign dönüşüme neden olur.[88]

Sonuç olarak enfeksiyonu meydana getirebilmek için HPV'nin bazal ve parabazal hücrelere ulaşması gerekmektedir.E6 ve E7 onkoproteinleri interferon(IFN) tip 1 yolu hedefleyerek sitokin ekspresyonunu ve sinyallemeyi bozar.[89]E6 ve E7 aktivasyonu ile tümör baskılayıcı genler olan P53 ve pRB(retinoblastom) gen inhibisyonuna yol açar.E6 ve E7 ayrıca sentromer fonksiyonlarını da bozarak hücrenin mitotik fonksiyonlarını da bozar,apapitozisi inhibe eder.Bunun sonucu ise, mitoz sırasında sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklerin meydana gelmesidir.Bu yolla servikal karsinogenez indüklenir.[87]

İnvaziv kansere ilerleme esnasında kronik stromal bir inflamasyon tabloya hakimdir.Paracrin interlökin-6(IL-6) Myelomonocytic hücreler aracılığıyla aktive olan yolda pro-tümorejenik(vaskülogenez ve anjiyojenik ortam) ve immünsüpresif mikro ortam oluşumu başlatılmış olur. Paracrine IL-6, T-helper 17(Th17) artmış infiltrasyonunu desteklemek için stromal mezenkimal hücrelerde CCL20(C-C motif kemokin ligand-20) kemokin ekspresyonunu indükler.JAK/STAT3(The Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription) yolu aktivasyonu düzenlenmesi yeni aydınlatılan servikal karsinogenezinden sorumlu senaryolardır.Bu senaryolar üzerinden oluşturulacak olan immünoterapi ajanları servikal kanser surveyinde yüz güldürücü olabilir.[85]

5.SERVİKS KANSERİ TARAMASINDA BİYOLOJİK BELİRTEÇLER

Tarama araçlarının servikal malign formasyonuna dönüşme ihtimallerini tespit edebilir olmasının istenmesi üzerine, gelişen teknolojik teknikleri kullanarak yeni tarama modeliteleri oluşturmak amaçlanmıştır.

Viral genomun malign dönüşüme katkısı olduğu FISH(Floresan In-Situ Hibridization) yönteminin artan duyarlılığı ile kesinliğe kavuşmuş olup,düşünceler malign transformasyon esnasında entegrasyon ve epizomal HPV ayırımının yapılması mekanizmanın anlaşılmasına faydalıdır hipotezine yönelmiştir.[90]

Uzun zaman önce serviks kanseri örneklerinde E6 ve E7 genlerinin en azından bir kopya olarak konakçı genomunda korunduğu gösterilmiş devam eden çalışmalarda bunu destekleyen veriler elde edilmiştir. [91]

E6 ve E7 mRNA'da invazyon, migrasyon, proliferasyon inhibisyon geni, epitel mezenkimal geçiş ve proliferasyonuna bağlı protein içeriği, mRNA'nın HPV ekspresyon hızı Rahim ağzı kanserinin gelişmesiyle birlikte artar.[92]

Tek bir genden çoklu mRNA izoformlarının üretimi, serin / arginin açısından zengin ekleme faktörleri (SRSF'ler) tarafından kontrol edilir.SRSF2'nin HPV16 onkoprotein ekspresyonunun ve servikal tümör progresyonundaki kanıtlanmış etkisi,çalışmaları patojenin genoma entegrasyonunu kanıtlamaya yönlendirmiştir.E6 ile düzenlenen p53 proteinlerinin ve E7 onkoproteininin kendisinin azalmış seviyelerine neden olur.SRSF2'nin yokluğu modellerinde hücre proliferasyonunda azalma,koloni oluşumunda azalma ve artan apoptoz ile sonuçlanmıştır.SRSF2'nin

servikal tümör ilişkisinde E6 ve E7 mRNA'larının stabilizasyonunu korumada anahtar düzenleyici olduğunu gösterdi.[93]

Histoloji olarak doğrulanmış 20 CIN3 vakası ve 10 skuamöz hücreli kanserin mikrodiseke dokusundan çalışılan gen ekspresyon profilleri ortaya koymuştur ki;bu iki seviye arasında ileri derece uyumlu gen dizilimleri mevcuttur.[94]

Onkojenik HPV'nin genomik entegrasyonu ve 3q26'da insan telomeraz geninin TERC(Telomeraz RNA Komponent)kazanımı, uterus servikal displazinin invazif kansere ilerlemesinde güçlü bir şekilde ilişkili olaylardır.[95]

P53 ve pRb onko-presörlerinin E6 ve E7 onkoproteinleri tarafından fonksiyonel inaktivasyonu kanser gelişimine neden oluşturur. E7'nin ekspresyonu, pRb'nin inaktivasyonunu ve sonuç olarak hücrede serbest E2F'nin artar.Bu da hem sikline bağlı kinaz inhibitörü p16'da (p16INK4a) bir artışa hem de anormal proliferasyona (artan Ki-67 ekspresyon seviyeleri ile işaretlenir) yol açar . p16INK4a hücre büyümesini çok etkili engelleyen bir antijendir. Bu antijeni eksprese eden hücrelerde normal fizyolojik şartlarda hücre farklılaşması durur ve apoptoza gider.Diğer bir çok kanserde tümör supressör olarak tanımlanmıştır.[96]

Ki-67 hücre döngüsünün G2 ve mitotik fazları sırasında eksprese edilen proliferasyon antijenidir.Tümörün büyüme fraksiyonunun bir göstergesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.138 servikal koni biyopsisinden oluşan bir seri analizinde p16INK4a ve Ki-67'nin sadece displastik lezyonlarda birlikte eksprese edildiğini gösterdi.H&E ile boyanan slaytların histopatoloji yorumu, CIN tanısı için altın standarttır. Bununla birlikte, lezyonun şüpheli morfolojik derecesi ve atrofi, reaktif değişiklikler, bazı skuamöz metaplazilerin yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziyi taklit etmesi yanlış patolojik yorumlamalara neden olabilir. Ki67/p16INK4a ikili immünohistokimyasal boyama, HPV lezyonları için bir belirteç olarak servikal patolojide uygulanır, servikal neoplazi tanısında gözlemciler arası anlaşmayı ve doğru tespiti kolaylaştırır bulunmuştur.[97]

Displazinin ve servikal kanserin incelendiği büyük serilerde p16INK4a displastik epitellerin proliferen olan kısımlarında kuvvetli yoğun boyama oluşturduğu gözlenirken, normal epitel ise immünreaktivite göstermez.Servikal lezyonlarda yapılan çalışmalarda P16INK4a'nın ekspresyonunun yüksek grade'li lezyonlara ilerleme riskinin artmış olduğu ortaya konmuştur.[98]

226 hastanın parafin kesitlerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar gösterdi ki,p16INK4a geni, rahim ağzı kanserinin erken taranması için bir biyolojik belirteç olarak ve hTERC geni, rahim ağzı kanserinin klinik tanısını doğrulamak için kullanılabilir.[99]

P53 ve pRb onkompresörlerinin E6 ve E7 onkoproteinleri tarafından fonksiyonel inaktivasyonu, hücre dönüşümü ve kanser gelişimi ile ilgili çeşitli hücresel yolların değişmesini belirler. E7'nin ekspresyonu, pRb'nin inaktivasyonunu ve sonuç olarak hücrede serbest E2F'nin artmasını belirler, bu da hem sikline bağlı kinaz inhibitörü p16'da (p16INK4a) bir artışa hem de anormal proliferasyona (artan Ki-67 ekspresyon seviyeleri ile işaretlenir) yol açar.[96]

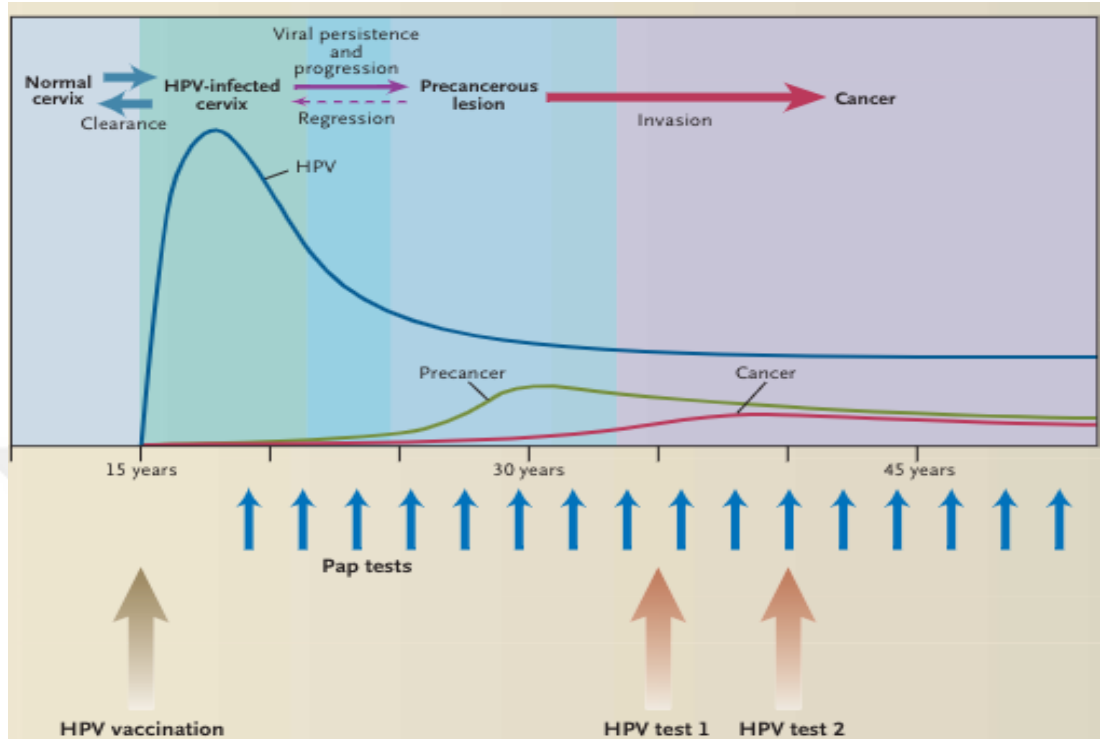
Hücre kaderinin anahtar düzenleyicileri olarak, SOX transkripsiyon faktörleri ailesi, bazı durumlarda aşırı eksprese edilen tek faktör olarak bulunur. SOX faktörlerinin, özellikle SOXB1, E ve F alt sınıflarının hücre kaderini yeniden programlamak için olan geniş kapasitesi hücre bazlı tedaviler için muazzam bir potansiyel sunmaktadır.[100]

Embriyonik kök hücrelerde, SOX2 ve POU5F1 (OCT3 / 4) kombinasyonu, pluripotent stabilizasyonu sağlar.Farklılaşmada rol alan genlerin inhibisyonu sağlayarak farklılaşmamış durumu korur.SOX2 inhibisyonu halinde kansere öncülük eden kontrolsüz farklılanma süreçleri başlar[101]

Servikal neoplazili hastalarda doğal SOX2 üretimi yerine SOX17 ekspresyonunun varlığı dikkat çekicidir.SOX17 topografik dağılımı ile gen promoter bölgesinin metilasyon durumu arasında ilk kez doğrudan bir korelasyon olduğunu göstermektedir.[102]

HPV tipleri ve inflamasyon arasındaki bağlantı üzerinde yapılan bir çalışmada,HPV nin displastik değişikliklere ve karsinogeneze yol açan, indüklenebilir nitrik oksit sentaza bağlı DNA hasarını teşvik ettiğini,p16 ve bağlı bir mekanizmayla 8-nitroguanin, iltihaplanma aracılı servikal karsinogeneze riskini değerlendirmek için kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu gösterildi.[103]

6.HPV AŞISI VE GENEL BİLGİLER



Şekil 7.HPV enfeksiyonu ve ideal aşılamanın invaziv süreçlere etkisi[104]

İmmünoinformatik çalışmaların çeşitli dallarda hız kazandığı günümüz pandemi sürecinde,HPV'nin önlenabilir enfeksiyöz ajanlardan olabilmesi açısından çeşitli çalışmalar mevcuttur.Aşılama ile hayat kurtarmanın yanında,sağlık masraflarını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak ana fikirlerdendir.[105]

2005 yılında çalışmaları tamamlanan aşının 2006 yılında FDA onayı almasının ardından,kitleleri aşılamak amaçlı kullanıma sunulmuştur.Günümüzde 120'yi aşkın ülkede kullanımı mevcuttur.[106]

İnsanlarda kanser nedeni olarak enfeksiyöz ajanların tespit edilmesi üzerine yürütülen çalışmalarda gösterilmiştir ki ; HPV tüm kanserlerin yaklaşık %5 lik kısmına zemin hazırlamaktadır.[107][85]

HPV'lerin cinsel yolla en sık bulaşan ajanlardan olmaları nedeniyle aşılama ile oluşabilecek,enfeksiyon ve kanser aralığındaki bütün patolojilerin yolunu kesmek hedeflenmiştir.

Mevcut HPV Aşıları :

- 9vHPV (Gardasil 9) lisanslıdır ve şu anda ABD'de dağıtılmaktadır.

HPV tipi 6, 11, 16, 18(yani rahim ağzı kanserinin% 70'ine ve genital siğillerin% 90'ına neden olan alt tipler) ve diğer 31, 33, 45, 52, 58 (bu da% 15'lik ek rahim ağzı kanserine neden olur) tipleri önler.[108]

- 4vHPV ve 2vHPV (Cervarix) lisanslıdır ancak şu anda ABD'de dağıtılmamaktadır.
 - 4vHPV, HPV tiplerini önler 6, 11, 16, 18
 - 2vHPV, HPV tiplerini önler 16, 18

(Gardasil® 9, 15.000'den fazla kadın ve erkeğin katıldığı klinik çalışmalarda ve 29.000'den fazla kadın ve erkekle klinik deneylerde incelenmiştir.Cervarix®, 30.000'den fazla kadın ile klinik deneylerde incelenmiştir.)[109]

HPV Aşısının Özellikleri:

- Virüsün HPV L1 majör kapsid proteini, bağışıklama için kullanılan antijendir. Rekombinant teknolojiyle üretilirler.
- L1 proteinleri virüs benzeri parçacıklar (VLP) halinde kendi kendine birleşir.
- VLP'ler bulaşıcı değildir ve kanserojen değildir.
- Kas içi enjeksiyon yapılır.

HPV Aşısı Önerileri:

- 11 veya 12 yaşındaki kadın ve erkekler için önerilen rutin aşılama (minimum 9 yaş)
- 26 yaşına kadar yeterince aşılanmamış tüm kişiler için önerilen yakalama aşısı
- Yakalama aşısı 26 yaşın üzerindeki tüm yetişkinler için önerilmez
- 27-45 yaşları arasındaki bazı yetişkinler için paylaşılan klinik karar verme önerilmektedir
- 45 yaşın üzerindeki yetişkinler için lisanslı değil

HPV Aşılama Programı:

- 2 dozlu seri
 - 15. doğum gününden önce ilk geçerli dozu alan bağışıklığı yeterli kişiler için
 - 0, 6-12 aylık program
 - Minimum 5 aylık aralık
- 3 dozluk seri
 - 15. doğum gününde veya sonrasında ilk geçerli dozu alan kişiler için
 - Birincil veya ikincil bağışıklığı zayıflatan rahatsızlıkları olan kişiler için
 - 0, 1-2, 6 aylık program
- Program kesintiye uğrarsa serinin yeniden başlatılmasına gerek yoktur
- Aşılama öncesi değerlendirmeler önerilmez
- Mevcut HPV enfeksiyonu, anogenital siğiller veya HPV ile ilişkili lezyonlar üzerinde terapötik etki yok

HPV Aşı Etkinliği:

- Yüksek aşı etkinliği
- Alıcıların% 98 'inden fazlası, seriyi tamamladıktan sonra bir ay içinde kapsanan HPV tiplerine karşı bir antikor yanıtı geliştirir
- FUTURE(Females United to Unilaterally Reduce Endo/ Ectoservical Disease)-II çalışmalarında aşının HPV tip 16 ve 18 ilişkili kanser ve öncül ilişkili lezyonları önlemede %98-%100 oranlarında başarılı olduğu bildirilmiştir.[110]
- Bir HPV tipi ile önceki enfeksiyon, diğer aşı HPV tiplerine karşı aşının etkinliğini azaltmadı

HPV Aşısı Kontrendikasyonları ve Önlemleri:

- Kontrendikasyon
 - Bir aşı bileşenine veya önceki bir dozun ardından şiddetli alerjik reaksiyon
 - Mayaya karşı ani aşırı duyarlılık öyküsü (yalnızca 4vHPV ve 9vHPV)

- Latekse karşı anafilaktik alerji (yalnızca 2vHPV)
- En yaygın şikayet,büyük ölçüde kendi kendini sınırlayan ve sonrasında kendiliğinden düzelen enjeksiyon bölgesindeki rahatsızlıktır.[111]
- Önlem
 - Orta veya şiddetli akut hastalıklar (semptomlar düzelene kadar erteleyin)

Gebelikte HPV Aşısı:

- Aşı serisinin başlatılması, gebeliğin tamamlanmasına kadar ertelenmelidir.
- Aşılama serisine başladıktan sonra bir kadının hamile olduğu tespit edilirse, kalan doz(lar) hamilelik sonrasına kadar ertelenmelidir.
- Hamilelik sırasında bir aşı dozu uygulanmışsa, müdahale endikasyonu yoktur.

HPV Aşı Güvenliği:

- HPV aşısı genellikle iyi tolere edilir
- Lokal reaksiyonlar (ağrı, kızarıklık, şişlik) % 20 -% 90
- Ateş % 10-% 13
- Anafilaksi nadirdir[109]

Hem bivalent hem de quadrivalent aşılardan tüm randomize klinik deneyleri,mükemmel bir güvenlik profilini kanıtlar.[111]

Servikal lezyonların yol açtığı mortalite riskini taşıyan hastaların büyük çoğunluğu, HPV aşılarna ulaşma imkanı en düşük olan kadınlardır.Az gelişmiş ülkelerde servikal kanserler daha fazla görüldüğü gibi(%86) buna bağlı ölümler de daha fazla görülmektedir.[112]

78 düşük-orta gelirli ülkenin dahil edildiği WHO çalışmasında, sadece kızlara yönelik aşılama yürütülmesi ve ömür boyu 2 kez tarama politikasıyla rahim ağzı kanserini ortadan kaldırabilmesi ihtimali %100 olarak bulundu.Bu oran ile bölgeye bağlı olarak 2059 ile 2102 yılları arasında tam eliminasyon gerçekleşebileceği düşünülmektedir.[113]

Peki, kolposkopi ve rahim ağzı kanseri taraması için sırada ne var? Rahim ağzı kanseri taramasının mevcut bağlamı, eş zamanlı iki gelişmeye odaklanmıştır: HPV DNA testi ve HPV aşısı.

İskoçya'daki kolposkopi kliniklerinde yüksek riskli HPV-16 prevalansında bir azalma ve aşılanmış kadınlarda CIN2+ olan grupta bir gözlemsel çalışma yürüttü. İlginç bir şekilde, aşılanan grupta kolposkopinin pozitif prediktif değerinde de bir azalma olmuştur. Bu da HPV aşılmasını hesaba katmak için tarama kılavuzlarının yeniden değerlendirilmesi için olası bir ihtiyacı gösteriyordu. [114]

7.SERVİKSİN BENİGN LEZYONLARI

7.1.Kondilomlar (Genital siğiller, Kondiloma Acuminata):

Sıklıkla servikte izlenen, vajina ve vulvada da bulunabilen 6 ve 11 gibi düşük riskli HPV tiplerinin neden olduğu, sıklıkla çok sayıda olan ekzofitik lezyonlardır. Serviks ve vajinadaki tiplerinde diffüz yayılım, grimsi-beyaz renkli lezyonlar izlenebilir. Kondilomlar çıplak gözle görülebilirler. Cinsel aktif popülasyonda yaklaşık %1 oranında izlenirler.Servikal smearde “Koilosit “adı verilen patognomik hücreler izlenebilir.Yaygın tedaviler arasında topikal terapötik maddeler;siğillerin kriyoterapi, elektrokoter veya lazerlerle fiziksel olarak uzaklaştırılması;fotodinamik terapi tedavi modeliteleri yer alır[115]

7.2.Serviksin İnflamasyonu:

Kadınların serviksini etkileyen en yaygın patolojik olay inflamasyondur. Çoğunlukla enfeksiyon (genellikle polimikrobiyal) ve daha az sıklıkla, yabancı cisimler, travma, jeller ve kremler gibi kimyasal iritanlar tarafından oluşturulur.

Servikte inflamasyon oluşturan enfeksiyon etkenleri şunlardır:Trichomonas vaginalis,Candida albicans,Gardnerella vaginalis,G.Mobiluncus,Haemophilus ducreyi,Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Escherichia coli, streptococci, staphylococci,peptostreptococcuslar gibi bakteri enfeksiyonları,HSV gibi viral enfeksiyonlar.[116]

Enfeksiyon ve iltihabın, kansere neden olan faktörlerin yaklaşık% 25'ini oluşturduğu fikri DNA metilasyonu ve mikroRNA düzensizliği gibi epigenetik değişikliklerin özellikle inflamasyonla ilişkili kanserlerde karsinogenez sürecinde izlenmesi ile desteklenir.[117]

Genel olarak, uterin serviksin TZ'sinin HPV enfeksiyonu için hedef alan olduğu kabul edilir.Bu bölgedeki hücre tipleri SOX17 ve SOX2 ekspresyonu

özellikleriyle değerlendirilmiş ve kolumnar yapıdaki hücrelerin enfeksiyon zemininde premalign -malign transformasyona uğramasını daha olası bulunmuştur.[118]

7.3.Servikal Polipler ve Kistler:

a.Endoservikal Polipler,en yaygın tiptir; genellikle menopo  öncesi kadınlarda gör l rl r.

b.Ektoservikal Polipler, menopo  sonrası kadınlarda daha yaygındır.

Risk faktörlerinden bazıları ş nlardır:

- Premenopozal kadınlar
- Multigravida
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
-  nceki servikal polip  yk s 

Prevalansı %2-5 olarak tespit edilmiştir.2/3 asemptomatik seyirlidir.Vakaların% 0.2 ila 1.5'inde malign transformasyon görülebilir.[119][120][121]

Servikal kistlerden en sık görüleni Nabothi Kistleridir.Bunlar,servikal kript ağızlarının tıkanmasıyla oluşan,beyaz-grimsi renkte izlenen retansiyon kistleridir. Diğ r kistler arasında embriyolojik kalıntı kistleri ve endometriotik kistler sayılabilir .

7.4.Servikal Lökoplaki:

Çıplak gözle görülebilen iyi sınırlı beyaz hiperkeratotik alanlardır.Genellikle idiopattiktir,ancak kronik yabancı cisim irritasyonu,HPV enfeksiyonu veya skuamoz neoplazi tarafından da oluşturulabilir .

7.5.Servikal Leiomyomlar:

Uterusun tüm myomlarının %8'i servikal kaynaklıdır. Makroskopik ve mikroskopik olarak korpustakilere benzerler. Serviksin tek taraflı büyümesinin nedeni olabilirler.Komşu organlara bası yaparak kabızlık,ıdrar sıklığı ve retansiyon gibi semptomlara neden olurlar, gebelikte görülerek distosi oluşturabilirler.

8. SERVİKAL İNTRAEPİTELAL NEOPLAZİ GELİŞİMİ

İlk defa 1967 yılında Richard tarafından önerilen ‘Servikal İntraepitelyal Neoplazi’(CIN) deyimi,lezyonları diferansiyasyonlarına göre gruplandıran,iyi differansiye intraepitelyal neoplazi olarak başlayıp invaziv karsinomda sonlanan intraepitelyal değişiklikler olarak tanımlanmıştır.[30]

Diferansiyasyon bağlamında lezyonların,CIN 1,CIN2 ve 3’ün birbirine ilerlemesi sonucu olduğu sanılmıştır.Ancak sonrasında öncül lezyon olmaksızın HPV patojeninin de-novo etkisiyle ileri evre lezyon olarak oluşabileceği üzerinde durulmuştur.[30]

Servikal intraepitelyal neoplazi, sınıflaması tüm dünyada uzunca bir süre sevilerek kullanıldı. Fakat HPV’nin servikal neoplazi gelişimindeki rolü ortaya çıktıkça ,HPV’ye bağlı sitolojik değişiklikleri tanımlamak için yeni bir kalsifikasyona ihtiyaç duyulmasının ardından 1988 yılında Bethesda’da yapılan Sağlık Enstitüleri Çalıştayı kararıyla ‘Bethesda Sınıflaması’ kabul görmüştür. [8]

1994 yılında sınıflama ve kodlamaların kabulunu takiben ilk Bethasda Atlası yayınlanmıştır.[122]

Bethesda Sınıflaması ile HPV’ye bağlı koilositoz gibi hücrel değişiklikler temelinde CIN 1 ile LGSIL (Low Grade Skuamöz Intraepithelial Lesion) başlığı altında,ağır displazi,karsinoma in situ,CIN2 ve CIN 3 ise HGSIL(High Grade Intraepithelial Lesion) başlığı altına birleştirilmiştir.

8.1.Serviksin Premalign Lezyonları

1988'den beri, Bethesda Servikal Sitolojiyi Raporlamak için Sistem,ABD’de kabul edilen raporlama sistemi olmuştur.1991-2001 ve 2014’de düzenlemeler yapılan sistemin 2014 revizyonu en güncel olanıdır.[123]

Bethesda Klasifikasyonu

Cullen’in uterus kanseri ile ilgili 1900 yılına ait eserinde ilk kez invaziv olmayan lezyonlardan bahsedilmiştir.Bunu takiben Schaueristein(1908) ve Rubin(1910) süperfisyal metaplastik epitelin yassı epitel hücreli karsinomanın erken evresi olduğuna kararına varmışlardır.1927 yılında Schiller preinvaziv neoplazi kavramını desteklemiştir.Broders 1932 yılında ‘Karsinoma Insitu(CIS)’ terimini

kullanmıştır.1940’larda sitolojinin Papanicolaou ve Trout tarafından kullanılmasıyla, herhangi bir semptomun ve muayene bulgusunun eşlik etmediğinden değeri daha önce saptanamamış olan preinvaziv servikal neoplazi kavramı önem kazanmıştır.İlk olarak kullanılan orijinal sitolojik sınıflama “sınıf1”in normal-benign,”sınıf5”in inaziv kanser açısından şüpheli olduğu sınıflama şeklinde belirlenmişti.Displazinin tanımlanması zaman almış fakat sınıflandırmalar açısından anlamlı kategorizasyon kolaylığı getirmiştir.

1956’da Reagan ve ark. servikte normal epitelyum ile arasında histolojik ve sitolojik farklılıkları gösteren anormallikleri displazi olarak adlandırmış; hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayırmıştır.Richart 1967 yılında skuamöz hücreli serviks kanserinin preinvaziv komponentini belirlemiş ve CIN(1,2,3) terimini displazik progresyon çevresinde tanımlamıştır.Servikal intraepitelyal neoplazini hafif displazi içeren ilk basamak tanımı:CIN1,orta displaziye benzer:CIN2,ciddi displazi ile karsinoma in situ’nun izlenebildiği basamak:CIN3’tür.[124]

2014 Bethesda Klasifikasyonu[8]

Örneklendirme hangi preparatla yapılmış (geleneksel-konvansiyonel Pap-smear veya diğer sıvı bazlı preparatlar vb...) belirtmek gereklidir. Endoservikal / TZ komponentlerinin varlığının yeterliliği, patolojiyi gölgeleyebilecek inflamasyon ve kan içeriği gibi bilgilerin not edilmiş olması gerekmektedir.

Sonuç Yorumu:

I-İNTRAEPİTELYAL LEZYON VEYA MALİGNİTE AÇISINDAN
NEGATİF (Neoplazinin hücresel bir kanıtı olmadığında)

NON-NEOPLASTİK BULGULAR

1•Neoplastik olmayan hücresel varyasyonlar

- Skuamöz metaplazi
- Keratotik değişiklikler
- Tubal metaplazi
- Atrofi
- Hamilelikle ilişkili değişiklikler

2• Aşağıdakilerle ilişkili reaktif hücresel değişiklikler:

- İnflamasyon
 - Lenfositik (foliküler) servisit
- Radyasyon
- Rahim içi kontraseptif araç (RİA)

3• Histerektomi sonrası glandüler hücrelerin durumu

ORGANİZMALAR

- Trichomonas vaginalis
- Morfolojik olarak Candida spp. ile uyumlu mantar organizmaları
- Bakteriyel vajinozu düşündüren flora değişimi
- Morfolojik olarak Actinomyces spp ile uyumlu bakteri
- Herpes simpleks virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler
- Sitomegalovirüs ile uyumlu hücresel değişiklikler

DİĞER

- Endometrial hücreler (45 yaş ve üzeri bir kadında) ("Skvamöz intraepitelyal lezyon için negatif" olup olmadığını belirtin)

II-EPİTELİYAL HÜCRE ANORMALLİKLERİ

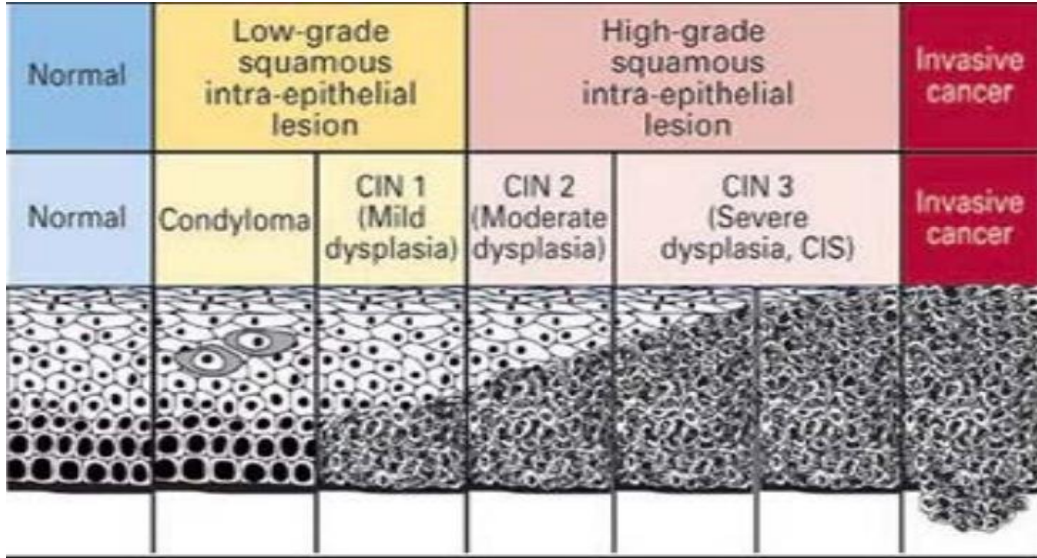
1.SKUAMÖZ HÜCRE

- Atipik skuamöz hücreler
- Belirlenemeyen öneme sahip (ASC-US)
- HSIL in hariç tutulmadığı (ASC-H)
- LSIL: Kapsamında HPV / hafif displazi/ CIN 1 yer alır
- HSIL: Kapsamında orta ve şiddetli displazi / CIS / CIN 2 ve CIN 3 yer alır
- Skvamöz hücre karsinoması

2.GLANDÜLER HÜCRE

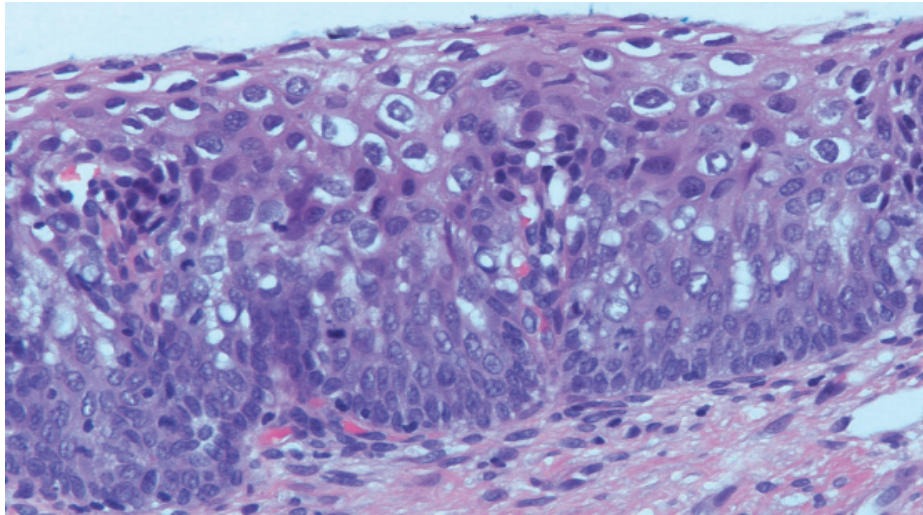
- Atipik (AGC)
- Endoservikal adenokarsinom in-situ (AIS)
- Adenokarsinom

3.DİĞER MALİGN NEOPLAZMLAR



Şekil 8.CIN 1, 2, 3 ve displazi karşılığı

CIN1: Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafiftir. Anormal mitoz sayı olarak sınırlı saptanır. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır.



Şekil 9.CIN1(en iyi bazal katmanlarda görülen, atipi ve mitozlarda sadece hafif artış)[125]

CIN2: Nükleer atipi yüzeye kadar izlenir, epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN 1'den daha belirgindir. Anormal formdaki mitozlar bazal 2/3'de görülebilir.

CIN3: Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Anormal mitozlar epitelin tüm tabakalarında çok sayıda görülür.

Sitolojik bulgulara göre sınıflamadan 'SIL' şeklinde bahsedilirken, histolojik bulgulara göre sınıflamaya ise 'CIN' denilir. 2012'de LAST (the Lower Anogenital Squamous Terminology) ve ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) tarafından terminolojide bazı değişiklikler yapılmıştır. Buna göre LGSIL: CIN 1 ve p16-negatif CIN2, HGSIL: p16 pozitif CIN2 ve CIN 3'ten oluşur. Bu lezyonlar stromal invazyon içermez ve bazal membran bütünlüğü korunmuştur. [126] 1973'te WHO sitolojik tanı için başka bir rapor hazırlamıştır.

Tablo 2. Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırılması

Displazi Terminolojisi	Orijinal CIN Terminolojisi	Modifiye CIN Terminolojisi	Bethesda (SIL) Terminolojisi (1991)
Normal	Normal	Normal	Benign hücresel değişiklikler (ASCUS/AGUS)
Atipi	Koilositik atipi, kondiloma, epiteliyal değişiklikler	LGCIN	LSIL
Hafif displazi	CIN1	LGCIN	LSIL
Orta displazi	CIN2	HGCIN	HSIL
Şiddetli displazi	CIN3	HGCIN	HSIL
Karsinoma in-situ	CIN3	HGCIN	HSIL
İnvaziv karsinom	İnvaziv karsinom	İnvaziv karsinom	İnvaziv karsinom

Büyük ölçekli örnekleme sahip servikal tarama test sonuçlarının yaklaşık % 90'ı normal ve yaklaşık %0.75 ciddi derecede anormaldi. Kalanlar minimal anormal,

hrHPV-pozitif testine eşzamanlı sitolojisi negatif intraepitelyal lezyon veya malignite, ASC-US ve LGSIL içeren grupları oluşturmaktaydı.Çok sayıda tarama testi çeşitliliği ve sonuçların farklı senaryolarla ortaya çıkışı standadize edilmiş yönetim algoritmaları gerektirmektedir.[127]

ABD’de 1950’lerden itibaren Pap-smearin yaygınlaşmasını takiben invaziv servikal kanser insidansı ve mortalitesi %70’lerden daha fazla düşüş göstermiştir.[123]

Kanada Koruyucu Sağlık Bakım Görev Gücü, “en ileri rahim ağzı kanseri (ve ilişkili ölüm oranı), hiç tarama yapılmamış veya Pap testleri arasında uzun bir süre geçmiş olan kadınlarda meydana geldiğini” belirtmektedir [128]

HPV her zaman enfeksiyon tablosuyla karşımıza çıkmaz,virus latent olarak kalabilir.PCR ile HPV-DNA bakıldığında %90 oranında regresyon saptanır.Viral gerileme 4-6 ay ile 1-2 yıl arasında olmaktadır. Sonuç olarak HPV ile enfekte kadınların % 90 gibi büyük çoğunluğu iki yıl içerisinde regrese olacak,%10’u progrese olarak servikal intraepitelyal neoplazi gelişecek ve % 1’i invazif kansere ilerleyecektir.[51]

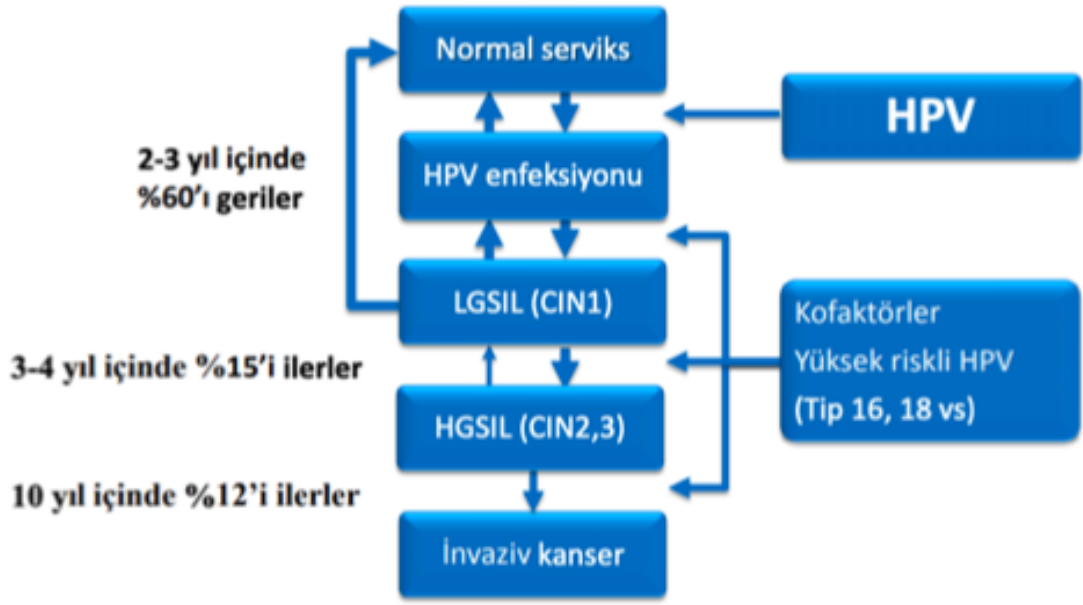
Servikal kanserin gelişimi on yılları bulabilen zaman zarfında oluşmaktadır.[129]

CIN1’lerin en az 2/3’ü, CIN2’lerin 1/2’si, CIN3’lerin 1/3’ü geriler. Sonuçta,İnvaziv kansere ilerleyen kısım küçük bir yüzdeyi kapsamaktadır.

8.2.Serviksin Malign Lezyonları

(International Classification of Diseases onth edition [ICD-10] Kodu: C53)

İnvaziv serviks kanseri,etiyojik farkındalık,tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların tedavi edilebilir olması nedeniyle önlenabilir bir kanser olarak kabul edilmekle birlikte nadiren hızlı ilerleyen serviks kanseri şeklinde karşımıza çıkabilir.



Şekil 10.Serviks Kanseri Gelişimi

CIN, üreme çağında daha sık görülen bir hastalıktır.

GLOBOCAN'da dünya çapında tahmin edilen serviks uteri kanseri vakalarının mutlak sayısı zamanla artmıştır. (2000'de 471.000, 2008'de 529.000 ve 2018'de 570.000).

Tablo 3.Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (LARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserın Dağılımı

	Türkiye*	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroit	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Akciğer	Tiroit	Uterus korusu	Kolorektal
4	Uterus korusu	Uterus serviksi	Uterus korusu	Uterus serviksi	Tiroit
5	Akciğer	Tiroit	Akciğer	Akciğer	Uterus korusu

*Türkiye Birleşik Veri Tabanı,2016

Dünya çapında serviks kanseri kadınlar arasında meme kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen dördüncü kanserdir; ve aynı zamanda kadınlar arasında meme (627.000 ölüm), akciğer (576.000) ve kolorektal (387.000) kanserlerden sonra dördüncü sıradaki kansere bağlı ölüm nedenidir. [130]

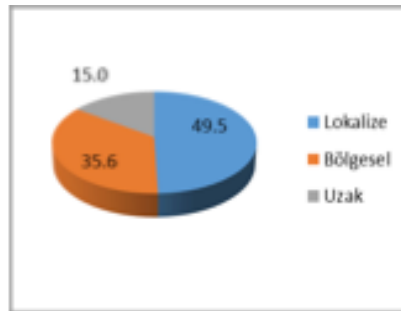
Yapılan 2 çalışmada hastalığın histolojik prevalansı, CIN 1 için %18, CIN 2 ve CIN 3 için %8, invaziv kanser için %0.8 'dir. [131]

Çalışmalar, viral entegranların HPV 18 pozitif vakaların % 100 'ünde ve HPV 16 pozitif servikal karsinom vakalarının % 70-80 'inde tespit edildiğini göstermiştir.

Servikal kanserler için yaygın bir biçimde kullanılan evreleme sistemi FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) tarafından geliştirilmiştir. Bu evreleme sistemi tümör büyüklüğü ve hastalığın pelvisteki yayılımını esas almaktadır. Erken evre hastalık FIGO evrelemesinin I ile IIa'sını kapsamaktadır. Geç evre hastalık ise IIb ve üstü evreleri içerir. [132]

Gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri tanısı alan hastaların %85'inin gelişteki evresi FIGO evrelemesine göre Evre III ve Evre IV'tür. Gelişmiş ülkelerde ise tarama testleri daha iyi yapılabildiğinden genelde CIS iken veya mikroinvaziv dönemde tespit edilerek tedavi edilebilmektedir. [133]

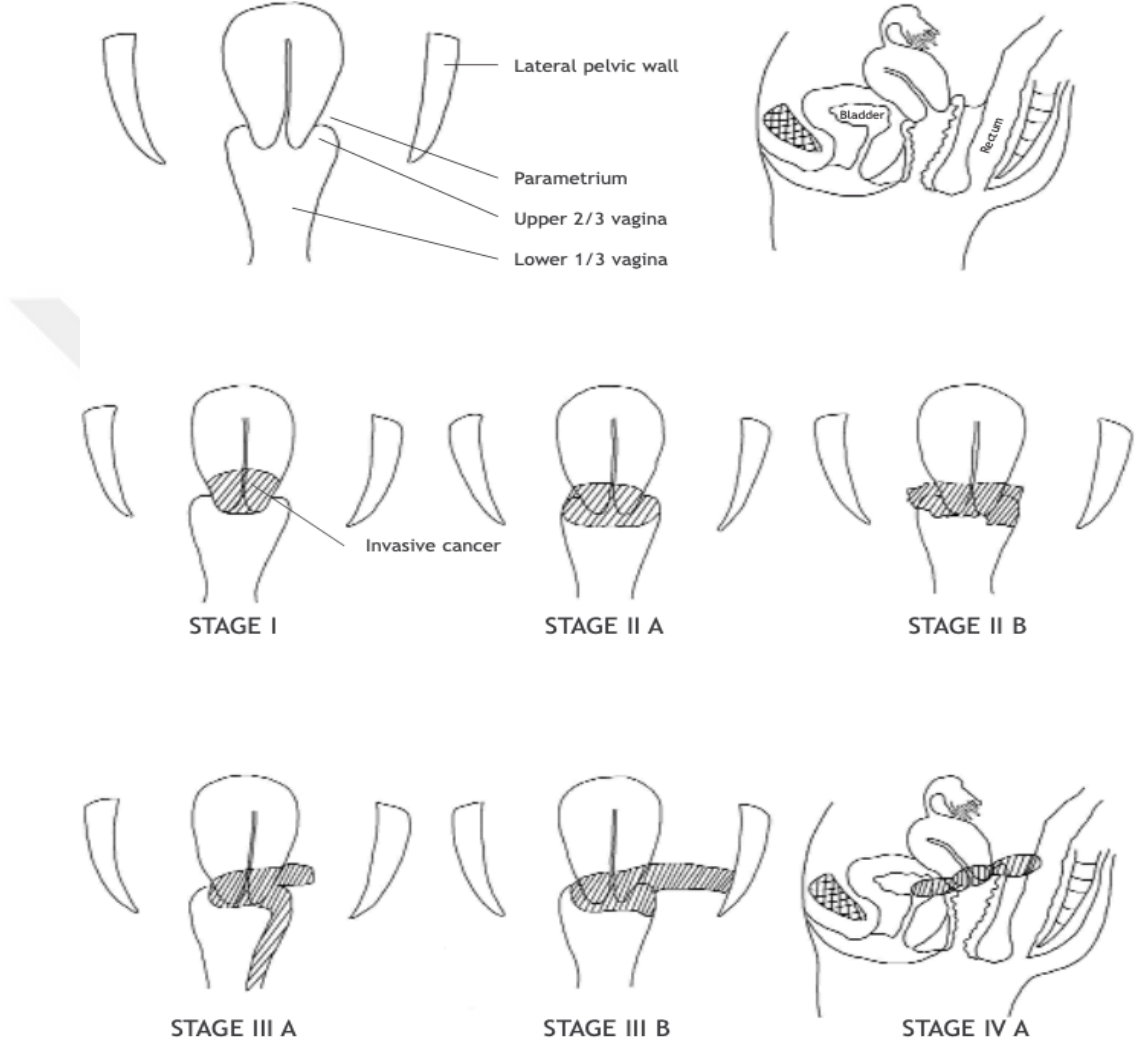
Serviks kanserli hastalarda en sık rastlanan semptom vajinal kanamadır. Kanama postkoital olarak da görülebilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda bel ağrısı, alt abdominal ağrı, alt ekstremitelerde ödem, obstrüktif üropati, barsak obstrüksiyonu, ciddi anemiye bağlı nefes darlığı ve kaşeksi görülebilmektedir



Şekil 11. Servikal Kanser Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016)

Serviks kanserinin sık görülen histolojik tipleri; skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Skuamöz hücreli karsinom serviks kanserlerinin %75 'ini oluşturmaktadır.[134]

Skuamoz hücreli serviks kanserlerinden büyük hücreli keratinize olmayan tipi iyi prognoz gösterirken, küçük hücreli kanser tipi en kötü prognozu gösterir.



Şekil 12.Serviks kanserinin klinik evrelerini gösteren bir diyagram[30]

Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları[135]

Bu program, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafınca yürütülen toplum tabanlı serviks kanseri tarama programı çalışmaları sonuçlarıyla ulaşılan ulusal standardizasyonu içerir. Servikal patolojileri erken evrede yakalarken karmaşık ve pahalı yollardan kaçınmak temel olarak amaçlanmıştır.

Ülkemiz koşulları dikkate alınarak, 30 ve 65 yaşların dahil edildiği bu aralıktaki hedef kitlenin 5 yılda bir Pap-smear testi veya HPV testi ile tarama ideal yöntem olarak bildirilmiştir.

Aile hekimliklerine kayıtlı bireyler temel alınarak davet yöntemiyle taramalar Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kansere Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından yürütülür.

HPV testinin pozitif olması veya Pap-smear’de anormal hücrelerin görülmesi, anormal olarak yorumlanmış sonuçtur. Hastaya bilgi verilir ve ileri merkeze sevk edilir.

Son 2 testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilmelidir. Bening nedenlerle histerektomi yapılmış olguların takibi gerekli görülmemekle birlikte, CIN2-3 nedeniyle histerektomi yapılmışsa 3 kez negatif sitoloji ve son 10 yılı içeren anormal sonuç yokluğunda tarama kesilmelidir.

9. SERVİKAL LEZYON TANI, TARAMA YÖNTEMLERİ

Servikal lezyon için tarama ilk kez 1927 yılında Babas tarafından ortaya atılmış ve daha sonra Papanicolaou ve Traut tarafından yaygınlaştırılmıştır.

1950’li yıllarda kullanılmaya başlanılan konvansiyonel yöntemler yerini son 10 yıldır likid (sıvı) aracılıklı sistemlere bıraktı.

WHO göre, günümüzde sistematik servikal sitolojik tarama programı ile erken evre lezyonlarda artış görülmesine rağmen serviks kanserine bağlı ölümlerin %70 azalacağı hesaplanmaktadır.

Sitolojik Yöntemler:

- 1-PAPS(Pap-smear)
- 2-Sıvı Bazlı Teknikler
- 3-Kompüterize Teknikler (AutoPap-Papnet)

Vizüel Yöntemler :

- 1-Asetik Asit Testleri
- 2-Spektroskopi
- 3-Speküloskopi
- 4-Servikografi

5-Kolposkopi

Diger: Günümüzde kitlelerin en düşük maliyet ve en yüksek doğruluk ile taranması isteği yeni ve kolay uygulanabilir, standartize edilmiş yöntemler üzerine çalışmaların sıklaşmasına neden olmuştur.

HPV testleri ,Polarprobe,INNO-LiPA,elektrokimyasal DNA çipi,yeni nesil dizileme(Next Generation Sequencing:NGS),otomatik tarama,trucreen DNA İmaj Sitometrisi,Hyperspectral görüntüleme, moleküler işaretler (telemoraz,hTERT gibi)..vb gibi tekniklere ek olarak Yapay zeka tarama programları[136] da güncel olarak konuşulanlar arasındadır.Örnek olarak, Otomatik tarama, yapılan yaymaların inceleme aşamasının bir cihaz aracılığıyla yapılması tasarısıdır.Medikolegal bağlamda kullanılmasını destekleyen yeterli veri yoktur. Trucreen,

taşınabilir bir sistemdir.Servikse düşük seviye elektrik ve ışık tutar. Serviksten gelen ışık yansımalarına göre, şüpheli görülen yerlerden smear ya da biopsi alınması mantığına dayanır.

Polarprobe bazı tümörlerde ve kanseröz lezyonlarda tümör hücreleri gibi atipik hücrelerin dökülmesi yavaştır Bu fikirden yola çıkarak dokuların elektrofizyolojik özellikleri kullanılarak tarama yapılması tekniğine dayanır.1990'lı yılların ortalarında çalışılmaya başlanan bu teknikte yaklaşık 20 cm boyunda ve 5 mm kalınlığında bir prob ektoservikte gezdirilerek düşük voltajlı elektrik akımı verilip kaydedilmekte ve mevcut bilgilerle karşılaştırılmaktadır.

9.1.Sitolojik Yöntemler:

9.1.1.PAPS(Pap-smear):

Servikal kanserin kadın ölümlerinin önde gelen nedenlerinden olması 1928'de anatomi ve insan fizyolojisi üzerine çalışmalar yürüten George Papanicolaou'ı, vajendeki dökülmüş hücreleri incelerken tesadüfen kanser hücrelerini bulabildiğine sevindirdi.[137]Papanicolaou 1939'da bir jinekolog olan Dr.Herbert Traut ile birlikte çalışarak,servikal topladıkları sıvının yaymasının mikroskop altında incelenme tekniğini geliştirdi.

1947'de Dr. Ayre kendi adıyla anılan tahta spatulu oluşturdu. Bu spatulayla transformasyon bölgesinde SKB kazınarak hücreler alınabilmektedir ve yanlış negatif oranı düşüktür .

Testin anormal hücreleri tespit etmedeki duyarlılığı çeşitli çalışmalarda % 67-75 arasındadır.[138]

Kovansiyonel Pap smear testinin yanlış negatiflik oranı en iyi ihtimalle kabul edilen çalışmalarda yaklaşık olarak %5,6 dır.Bunun yaklaşık olarak %70 lik yanlışlık nedeniyse örnekleme hatalarıdır.[139]

Yanlış negatif smear,lezyonun servikal kanalın içine doğru yerleşmesinden, teknik kaynaklı hatalardan ve inflamasyondan kaynaklanabilir.[140]

Yanlış negatif oranını azaltmak için uygulamada dikkat edilmesi gerekenleri sıralayacak olursak;Hastanın vajinal kanaması olmamalı,menstrüel siklusun proliferatif fazında iken örnek alınması,spekulum uygulamasında lubrikan kullanılmamalı, postmenopozal hastalarda endoservikal fırça (cyto-brush) kullanılmalı (TZ daha yukarı olduğundan), smeari fikse etmek için %95 'lik alkol tercih edilmeli, hızlı fiksasyon sağlanmalı,smear alınmadan 48 saat önce koit, vajinal duş yapılmamalı, 7 gün önce de vajinal ovüller bırakılmalıdır.[141]

High grade lezyonlar için; konvansiyonel Pap-smear %70, HPV testiyle kombine sıvı bazlı sitoloji ise %100 duyarlıdır [142]

Smearlerin %10-20 kadarının yetersiz yorumu yapılır. Bu yorum numunede endoservikal hücrelerin bulunmaması anlamında kullanılır.

Pap-smear yaptırmamak servikal kanser açısından tanı konulmamış sitoloji nedeniyle risk taşımaktadır.Yıllık taramanın serviks skuamöz karsinomu vakalarının % 93,5 'ini önleyebileceği düşünülmektedir.[142]

Gelişmiş ülkelerde kadınların %85'i en az bir kez yaptırmış, az gelişmiş ülkelerde bu oran %5 'e kadar düşmektedir.[143]

Amerikan Sitopatoloji Derneği Kriterleri arasında bulunan bazı ibareler şu şekilde sıralanabilir:

1. Pap-smear son adet tarihinden 10-18 gün sonra alınmalıdır
- 2.Testten önceki son 48 saat içinde intravajinal herhangi bir uygulama olmamalı
- 3.Pap-smear ile birlikte hastanın bilgileri not edilmeli
- 4.Steril veya tek kullanımlık spekulum kullanılmalıdır
- 5.Test esnasında lumbrikan kullanılmamalıdır

6.Hücrelerin spatula üzerinde kalmaması amacıyla tahta veya plastik spatula kullanılmalıdır. Süpürge tarzı fırçalar hem ektoserviks, hem de endoserviks örneği alabilmektedir.Fırça 5 tam dur döndürülerek kullanılmalıdır.

7.Fiksasyon spreyları ile yapılıyorsa , bu amaçla üretilmiş spreylar kullanılmalıdır

8.Tek/çift preparat arasında maliyet ve işgücü dışında, medikal açıdan üstünlük yoktur.[144]

Tablo 4.American Cancer Society (ACS) Yaşa Göre Tarama Önerileri (Fontham et al. 2020)

NÜFUS	SERVİKAL KANSER TARAMASI İÇİN ÖNERİLER ACS(American Cancer Society) 2020
25 yaşından küçük	Tarama yok
25-65 yaş arası	-25 yaşında başlayarak, her 5 yılda bir tek başına birincil HPV testi (tercih edilir) -Birincil tarama için FDA onaylı bir HPV testi kullanın -Her 5 yılda bir yeniden test veya her 3 yılda bir sitoloji kabul edilebilir seçeneklerdir.* -Tek başına yeniden test veya sitoloji testi, birincil HPV testine erişimin sınırlı olduğu veya mevcut olmadığı durumlarda kabul edilebilir; ABD birincil HPV testine geçiş yaptığından, rahim ağzı kanseri taraması için tek başına test veya sitoloji kullanımı gelecekteki kılavuzlara dahil edilmeyecektir.* -Olumlu sonuçların yönetimi ve sonraki sürveyans için, ASCCP 2020 Risk Temelli Yönetim Konsensüs Kılavuzuna bakın.

65 yaş üzeri	-Ön taramadan önce yeterli negatif çıkarsa taramaya son verin -Ön taramanın dokümantasyonu olmayan 65 yaş üstü bireyler, bırakma kriterleri karşılanana kadar taramaya devam etmelidir. -Yeterli negatif ön tarama, şu anda son 10 yıl içindeki 2 ardışık, negatif birincil HPV testi veya 2 negatif test veya 3 negatif sitoloji testi olarak tanımlanmaktadır ve en son test, teste bağlı olarak son 3-5 yıl içinde yapılmıştır.
Histerektomi sonrası	Serviksi olmayan ve CIN2+ öyküsü olmayan veya son 25 yılda daha ciddi bir tanı veya rahim ağzı kanseri olmayan bireyler asla taranmamalıdır.
HPV aşılanmış	Yaşa özel tarama önerilerini takip edin (aşılanmamış kişilerle aynı)

*Bireyler, kullanılan test için önerilen aralıktan daha sık taranmamalı ve her yaşta herhangi bir yöntemle yıllık olarak taranmamalıdır. Anormal tarama sonuçlarından sonra gözetim olarak yıllık test önerilebilir.

Tablo 5.FDA(ABD Gıda ve İlaç Dairesi) Onaylı Servikal Tarama Testleri[145]

TARAMA TESTİ	TANIM	FDA ONAYLI TEST	GENOTİP
Sitoloji (Pap testi veya Pap smear olarak da bilinir)	Anormal hücrelerin varlığını kontrol etmek için rahim ağzından alınan bir numunedeki hücrelerin mikroskop altında incelenmesi (anormal hücreler kanser öncesi veya kanserli hücreler olabilir)		
Birincil HPV testi	Rahim ağzından alınan bir numunede onkojenik (yüksek riskli) HPV türlerinin DNA'sını tespit etmek için bir test HPV, neredeyse tüm rahim. ağzı	cobas [®] HPV (2014 onaylı) Onclarity HPV (onaylı 2018)	HPV türleri 16 ve 18 HPV türleri 16, 18, 45, 31, 51, 52, 33 + 58, 35 + 39 + 68, 56 +

	kanserlerinin nedensel ajanıdır		
Cotest (sitoloji ve HPV testi birlikte uygulanır)	Mikroskop altında hücrelere bakmak ve rahim ağzından alınan aynı örnekte HPV DNA testi yapmak için sitolojiyi birleştiren bir test	Digene HC2 (2003 onaylı) Cervista HPV HR (2009 onaylı) Cervista HPV16 / 18 (2009 onaylı) Aptima HPV (2011 onaylı) Aptima HPV16 ve 18/45 (2012 onaylı) Cobas HPV (2011 onaylı) Onclarity HPV (onaylı 2018)	Hayır Hayır HPV türleri 16 ve 18 Hayır HPV türleri 16 ve 18/45 HPV türleri 16 ve 18 HPV türleri 16, 18, 45, 31, 51, 52, 33 + 58, 35 + 39 + 68 ve 56 + 59 + 66

9.1.2.Sıvı Bazlı Sitolojik Teknikler:

Pap-smear klasik tarzda alınır.Daha sonra smear çubuğu özel bir koruyucu solüsyona daldırılır.Likid ortamdan yararlanılarak hazırlanan bu yöntemlerin Thin-prep,Autocyteprep gibi çeşitleri vardır.Yapısının bozulma olasılığının az olduğu, hücrelerin tabakada iyi bir şekilde dağıldığı,sıvı içinde ince yayma preparatlar geliştirilmiştir.Hücre süspansiyonu kan ve debrisin ayrıştırıldığı bir filtre sistemine konur daha sonra bir lamele yayılır.Preparat Papanicolaou boyasıyla boyanıp incelenir.

Sıvı bazlı ThinPrep örnek hazırlama yöntemi, geleneksel Pap test yöntemine kıyasla servikal sitolojik tanıda ve yeterli örnek elde edilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden oldu.[146]Yalancı negatif sonuçlar konvansiyonel Pap-smear için %15, Thin prep için %4'tür.[147]

Bir çalışmada,histolojik olarak doğrulanmış CIN 1 ve CIN 2 / 3'ü olan hastalardan alınan numunelerin konvansiyonel sonuçlara göre ThinPrep ile çalışılan yüzdesi sırasıyla % 16.3 ve % 9.3 arttı.Numune yeterliliğinde daha iyi bir teknikti.Sonuçların bir kohort popülasyonu içindeki geçmiş verilerle

karşılaştırılması,daha önceki verileri güçlendirdi ve ThinPrep testinin klinik uygulamada geleneksel yaymadan "önemli ölçüde daha etkili" olduğu iddiasını daha da destekledi.[148]

9.1.3.Kompüterize Teknikler

İki farklı kompüterize teknik; Autopap ve Papnet, FDA'dan onay almıştır.1990'lı yılların ortalarında uygulanır hale gelmişlerdir.

Nükleustaki nükleik asidin akridin oranla boyanması kuvvetine göre slaytlar seçilir. Bu teknikte özel dijital kameraya birleştirilmiş otomatik mikroskop kullanılır. Pahalı tekniklerdir. Örneğin, 2003 yılında 14.145 servikal smearın dahil edildiği bir çalışma,AutoPap sistemi için biraz daha fazla özgüllükle,esasen aynı duyarlılığa sahip olduğunu ileri sürdü. Bu nedenle,AutoPap sistemi ile geleneksel okuma karşılaştırmaları esas olarak maliyet analizine odaklanmalıdır,şeklinde sonuçlandı.[149]

9.2.Vizüel Yöntemler

Serviksin doğrudan veya aracılı olarak çıplak göz ile değerlendirilebildiği testlerdir.

9.2.1.Asetik Asit Testleri

VIAM: Asetik Asit uygulamasından sonra büyüteçli gözlem (Visual Inspection with a Magnifying Glass)

VILI: Lugol ya da iyot uygulaması sonrası gözlem (Visual Inspection after application of Lugol's Iodine). Servikse Lugol solüsyonu uygulanır ve ardından boyanmayan (iyot almayan) bölgeler tespit.

VIA: Asetik Asit uygulaması sonrası gözlem (Visual Inspection after application of Acetic acid). Burada servikse %5'lik asetik asit uygulanır ve bir dakika sonra beyaz lezyonların varlığına bakılır.

VIA İçin Gerekli Araç ve Gereç:

1. Diz destekli veya topuk konulacak tipte muayene masası
2. Işık kaynağı (halojen lamba)

3. Steril 2 valvli spekulum (Cusco, Grave's veya Collin's)
4. Eldiven
5. Pamuk çubuklar, gazlı bez
6. Ring forseps veya tutucu pens
7. % 3 'lük asetik asit
8. % 0.9 'luk NaCl
9. Aletlerin dekontaminasyonu amacı ile kullanılacak ve % 0.5 'lik klor solüsyonu içerecek plastik kova
10. Tıbbi atıkların ve kirli çubukların atımında kullanılacak ve polietilen bir plastik torba içeren plastik kova

% 3'lük Asetik Asit'in Hazırlanması:

3 ml glasiyal asetik asit içine 97 ml distile su karıştırılması ile elde edilir.

VIA'nın Fizyolojik Temeli:

% 3-5 asetik asit uygulaması hücrenin protein içeriğine göre geri dönebilen koagülasyon ve proteinlerde presipitasyon yaptığı düşünülmektedir. Işığın stromadan yansması normal skuamoz epitel pembe, kolumnar epitel kırmızı görünür hale getirir. Asetik asit uygulanmış epitel stromasının rengi koagülasyondan dolayı kaybolur. Bu alanlar 'Asetobeyaz' olarak adlandırılır, test esnasında pozitif olarak değerlendirilir.

Artmış nükleer aktivite ve DNA içeriği alanlar (örn: CIN ve invaziv ca gibi), protein içeriği ile orantılı olarak beyaz renk değişimini gösterir. CIN 'de, asetik asit beyazlaşması SKB yakınında TZ'una sınırlıyken, kanserde sıklıkla bütün serviksi tutar.

CIN ve erken invaziv kanser ile ilişkili asetobeyaz epitel daha yoğun, kalın, opak ve çevresindeki normal epitelden iyi sınırlanmış kenarlarla ayrılırken, immatür skuamoz metaplazi, inflamasyon ve rejenere olan epitel ile ilişkili asetik asit beyazlaşması daha soluk, ince, sıklıkla şeffaf ve iyi sınırlanamayan yamalar şeklindedir. İnflamasyon ve iyileşmeye bağlı asetik asit beyazlaşması servikste genellikle yaygın şekilde dağılır, TZ 'una sınırlı değildir ve hızla kaybolabilir. Asetik asit etkisi CIN lezyonlarında ve erken preklinik invaziv kanserlerde, immatür skuamoz metaplazi ve inflamasyona göre çok daha yavaş geri döner.

VIA, CIN2+ lezyonlarının saptanması için %79 duyarlılığa ve %85 özgüllüğüne sahiptir. VILI kullanımı hassasiyeti marjinal olarak %10 artırabilir ve özgüllüğü değiştirmez. VIAM tek başına VIA'ya benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Görsel algılamamanın duyarlılığı ve özgüllüğü, sağlayıcının becerisine bağlıdır ve büyük ölçüde değişir.

VIA ile servikal kanser taramasının kansere bağlı ölümleri %45 oranında azalttığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı çalışmada Pap-smearin sensitivitesi %57 iken spesifitesi %93 olarak saptanmıştır. Bu tür taramalar, özellikle gelişmekte olan ve kalabalık nüfusa sahip, kısıtlı tarama şartları olan ülkelerde önerilmektedir. [150][151]

Basit ve ucuz olması, hemen sonuç vermesi, tanının ardından aynı seansta tedavi planlanabilmesi avantaj olarak görünmekteyken; spesifitesinin düşük olması belirgin dezavantajdır.

VIA Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

Değerlendirmeye başlamadan önce yapılan servikal muayenede external os kanamalı izlenirse işlem ertelenir.

Muayenede Serviksin büyüklüğü ve yapısı incelenir. Eksternal os, kırmızı renkteki tek katlı epitel, pembe renkli çok katlı epitel ve SKB belirlenir. TZ gözlenir.

Ektropion, servikal polip, nabothi kistleri, servikal dudaklardaki iyileşme izleri, lökoplaki, kondilom ve servisit bulguları değerlendirilir. Postmenopozal kadında serviks soluk ve gevrek izlenebilir. Akıntının özellikleri değerlendirilir.

VIA Negatif (-) demek için,

1. Servikte asetobeyaz lezyon olmaması
2. Serviksten sarkan mavi-beyaz renkte asetobeyaz içeren polipler
3. Nabothi kistleri, beyaz akne gibi düğmeye benzer görülürler
4. Endoservikte benekli saha, asetik asit uygulanmış silindirik epitelin üzüm salkımı şeklindeki görünümüdür
5. Serviksin diğer bölümlerinde karışık şekilde görülebilen parlak, pembe-beyaz, mavi-beyaz şüpheli düzensiz kenarlı sağlıklı tanımlanan lezyonlar
6. SKB'de silik, çizgisel asetobeyaz görünüm

VIA Pozitif (+) demek için,

1. Belirgin, iyi tanımlanmış, yoğun (opak, donuk renkli), düzenli veya düzensiz kenarlı, TZ 'undan SBK'ye çok yakın veya temas halinde olan asetobeyaz bölgeler
2. Kolumnar epitel bölgesinde çarpıcı yoğunlukta görünen asetobeyaz bölge
3. Tüm serviksin asetik asit uygulaması sonrasında yoğun olarak beyazlaşması
4. SKB 'ye yakın bulunan kondilom ve lökoplakinin asetik asit sonrası yoğun olarak beyazlaşması
5. Serviks üzerinde, asetik asit uygulaması sonrasında hemen beyaz renge dönüşen ve dokunma ile kanayan klinik olarak görülebilir. Ülseroproliferatif büyüyen lezyon invaziv kanser olarak düşünülmelidir.

Görsel tabanlı tarama tetkiklerinin düşük bütçe ile sağlanabilir olması, yüksek sensitivitesinin olması sosyoekonomik yetersizlikleri olan ülkelerde VIA gibi görsel araçları kullanarak servikal tarama maliyetinin düşürülüp taranmayan hasta oranının azaltılması planlanmıştır. Yapılan bir çalışmada,VIA pozitif olması halinde sitoloji ikincil triyaj olarak değerlendirilip, kolposkopi için yönlendirme yapılan 16.424 kadın tarandı. Bu yöntem ile kolposkopi için yönlendirmeleri % 4,97 'sine düşürebileceği ancak bu teknik kullanıldığında yüksek dereceli CIN'ların yaklaşık %25 'inin kaçırabileceği sonucuna ulaşıldı.[152]

Çağımızın oyuncağı akıllı telefonları kullanarak geliştirilen “ akıllı telefon tabanlı endoskopik VIA değerlendirmesi ” çalışması son güncel çalışmalardandır. Test kalitesinin yükseltilmesi hedeflenmektedir.[153]

9.2.2.Spektroskopi:

Servikal dokuya gönderilen ve geri gelen ışığın değerlendirilmesidir. Değerlendirme esnasında asetik asit kullanılmaz. Dokudaki hemoglobin konsantrasyonu, mukozal kalınlaşma, kapiller perfüzyon, nükleer oran, gibi değişiklikler hastalıkla ilgili olarak optik sonuç verecektir.

9.2.3.Speküloskopi:

Serviks yüzeyine %3-5 'lik asetik asit sürüldükten sonra ışık kaynağı ve/veya büyütme kullanılarak değişiklikler değerlendirilir.

9.2.4.Servikografi:

Serviks yüzeyine seyreltilmiş asetik asit sürüldükten sonra serviksin yüksek

kalitede fotoğrafları çekilir ve uzmanlar tarafından yorumlanır. Sensitivitesi %50, spesifitesi %88 'dir. Hastaları geri çağırma gereksinimi vardır. Avantajı ise ucuz ve kolay bir yöntem olmasıdır.

9.2.5.Kolposkopi (Bkz.s.50)

10.HPV DNA TESTLERİ

Polimeraz Chain Reaction (PCR) ve Hybrid CaptureII (HCII) günümüzde HPV DNA araştırmasında geçerli iki yöntemdir. [87]

HPV DNA tespit tekniklerinin geliştirilmesiyle viral yük ile servikal lezyonun kümülatif insidansının önemli ölçüde ilişkili olduğu bilinmektedir. CIN veya malignite için negatif örneklerinin yüksek bir yüzdesinde yüksek riskli HPV DNA 'sı tespit edilmesi fikrinden yola çıkarak HPV DNA tespit teknikleri ile koreleli ilerleyen genetik yöntemlerin önü açılmıştır.[154][155]

PCR biyolojik örneklerde bulunan HPV parçacıklarının arttırılmasını sağlayarak ölçülebilir düzeylere getirilen hedefli bir amplifikasyon yöntemidir. PCR çift sarmallı bir DNA'dan amplifikasyon ile 30 bölünme sonrası bir milyon kopya oluşturulabilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü birden fazla parametreye bağımlı olarak değişebilir. L1 proteini için seçilmiş gen bölgesi (I veya II olması) sonucu etkiler.[156][87]

PCR da amplifiye edilen HPV geni L1 genidir. Gp5/6, değiştirilen Gp5+/6+, MY09/11 ve SPF gibi primerler kullanılabilir. Kullanılan primer ajana göre testin duyarlılığı değişir. Normal sitolojili 140 ve hafif displazili 140 örnek üzerinde yapılan bir çalışmada hafif displazi numuneleri için, HPV DNA MY09 / MY11 ile % 37.1 (140'ın 52'si) ve Gp5+/6+ kullanılarak % 50'si (140'ın 70'i) tespit edilmiştir. Normal servikal örneklerde, pozitiflik oranı astar Gp5+/6+ kullanılarak iç içe yerleştirilmiş PCR ile % 38,5'e yükseldi, ancak tek Gp5+/6+ ile negatif olan sadece 2 hafif displazi örneği,otomatik test edilmiş PCR ile pozitifti. Bu sonuçlar, düşük viral yüklü numunelerde, HPV DNA tespitinin hassasiyetinin sadece primer setlerine değil, aynı zamanda PCR performansına da bağlı olduğunu göstermektedir. [157]

PCR saklanmış numunelere de uygulanabilen bir yöntemdir.

HCII ise yarı otomatik, çabuk sonuç veren bir testtir. Bu test sinyal

amplifikasyon ilkesine dayanmaktadır.HCII uzun tek sarmallı RNA problemleri kullanarak örnek içerisindeki moleküllerin hem yakalanmasına hem ayırt edilmesine olanak sağlar.

HCII teknolojisi, mikropalak kemiluminesans yöntemi kullanılarak sinyal amplifikasyonu ile nükleik asidin hibridizasyonunu gerçekleştiren bir testtir. Hibridlenen nükleik asitleri içeren substrat işlenerek veriler bilgisayar aracılığı ile analiz edilir.[158]HCII testi, özellikle HPV tip16 ve 18'in belirlenmesinde etkilidir.[159]

Son yıllarda yine üzerinde çok durulan PCR ile düşük yoğunluklu mikroarray teknolojisini birleştiren HPV DNA saptama teknolojisi ile ilgili bir çok çalışmalar mevcuttur. Burada HPV DNA'nın PCR ile amplifikasyonunu takiben, amplifiye edilmiş ürünler düşük yoğunluk mikroarray temeline dayalı olan yeni bir teknoloji kullanılarak saptanır.[160]

Diğer bir çalışmada tekniğin sensitivitesi %93.7 olarak verilmiş ve HCII ile sonuçların eşit olduğu gösterilmiştir.[161]

ACOG(the American College of Obstetricians and Gynecologists) HPV DNA test ve Pap-smear eş zamanlı yapıldığında;her ikisi negatif çıktığında, CIN2, 3 yada serviks kanseri riskinin 1000'de 1 olduğu, kanıt düzeyinin A olduğunu 2005 de yayınlamış olduğu bir bültende ifade etmiştir. HPV DNA pozitif kadınların 15–50 kat daha fazla servikal kanser geliştirme riskine sahip olduğu belirtilmektedir.Bu nedenle, sıvı bazlı sitoloji teşhisini servikal kanser taramasında HPV DNA testi ile birleştirilerek yapılmış geniş çaplı çalışmaların verileri bunu destekler şekildedir.[162]

Pap-smear ve HPV DNA testi birlikte uygulanarak “ Ko-test ” olarak adlandırılan tarama testini oluşturur. Sonuçları değerlendirilen hastalardan riskli grupta olanları kolposkopik muayeneye yönlendirilir. Bu hastalardan gereği halinde,kolposkopi eşliğinde yapılan biyopsi tanı için altın standart yaklaşımdır.

2017 yılında HPV DNA testinin tüm dünyada uygulanamayan bir test olmasından yola çıkarak, HPV DNA çalışılmadığı durumlarda sitolojide minör anormallik tespit edilmesi halinde acil kolposkopi gerekliliği 11.466 katılımcı ile değerlendirilmiştir. Sonuçta, HPV DNA testi yokluğunda tek bir düşük dereceli lezyonu olan hastada yapılan kolposkopiler,yüksek dereceli lezyonları saptamayı

arttırmayabilir fakat düşük uyumluluk gösteren popülasyonda acil kolposkopi yaklaşımı genel bir politika olabileceğine ulaşılmıştır.[163]

11.KOLPOSKOPİ

Kolposkopinin kelime anlamı vajina içine bakmaktır. Kolposkop, Hans Hinselmann tarafından serviksin değerlendirilmesi konusunda kolaylık sağlaması bunu yaparken de doğru karar verilebilmesi amacıyla 1925 yılında icat edilmiştir. İcadından yaklaşık 30 yıl sonra amacına uygun klinik uygulanıma geçen alet 1970’lerde ün kazanmıştır.[114]

En yeni dizaynlanmış şekliyle bile kullanım amacı aynıdır,büyütme esasına dayanan servikal inceleme.[164]

Kolposkopi işlemi litotomik pozisyonda gerçekleştirilir.İlk olarak dış genital sistem incelenir,ardından serviks tamamen değerlendirilebilecek tarzda spekulum vajinaya yerleştirilir.sonrasında üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir. Mukus fazlalığı yavaşça alınır.Bu ilk incelemeden sonra, %3-5’lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir.Ardından serviks ve üst vajina tekrar incelenir.Bu aşamadan sonra serviks ve üst vajinaya Schiller solüsyonu uygulanarak inceleme yapılır.Başka bir teknik salin tekniğinde ise; asetik asit ve Schiller solüsyonunun subepitelyal damar yapısını gizlemesi nedeni ile servikse salin uygulanarak yeşil filtre kullanımı ile de kolposkopik olarak serviksin damarları değerlendirilir.

11.1.Enstrümantasyon

Kolposkop: Modern kolposkoplar 6 ile 40 kat büyültmeye izin verebilen mercek sistemi ile ışık sisteminden oluşmaktadırlar [164] Yeşil filtre kırmızı ışığı emerek vasküler yapıların siyah görünmesini sağlar. Kolposkopideki fotoğraflama ya da video ünitesi önemli aksesuarlardır.

Spekulum:Boyutları farklı ölçülerde mevcut olup işlem esnasında uygun bir görüş sağlanması amaçlı kullanılırlarVajinal retraktörler aynı amaçla kullanılabilen farklı seçenek aletlerdir.

Endoservikal spekulum.

Biyopsi forsepsleri: Kevorkian,Tischler-Morgan, Mini-Townsend...vb.

Tenakulum ve Polip Forsepsleri:Servikal fiksasyonu sağlamak için tenakulum kullanılabilir.

Chrobak's Saund:Normal doku veya benign tümörün direnci dokuya geçini engeller fakat malign oluşumların yumuşak olan dokusuna batar.

Diğerleri: Ayre spatulası ve endoservikal fırça, pamuk ya da kare gaz, Schiller solüsyonu,asetik asit solüsyonu, Monsel solüsyonu....vb.

11.2.Kolposkopi Endikasyonları:Kolposkopik muayene için ana endikasyon, servikal neoplazi için yüksek risk altında olan kadınların değerlendirilmesidir.

- Anormal veya sonuçsuz rahim ağzı kanseri tarama testleri
- Pelvik muayene sırasında bulunan herhangi bir şüpheli servikal anormallik, anormal genital sistem kanaması veya açıklanamayan servikovajinal akıntı dahil olmak üzere olası servikal kanser semptomları veya bulguları
- Geçmiş sitolojik ve / veya patolojik anogenital sistem anormallikleri,tedavi edilmiş veya tedavi edilmemiş.[165]

11.3.Kolposkopik Muayene Tekniği

Pozisyon: Hasta litotomi pozisyonunda hazırlanır.Spekulum uygulanır.Servikal görüş netleştirilir.

Smear Alınması: Smear muayenenin başında,asetik asit uygulamadan alınmalıdır.

Direkt Bakış:Serum fizyolojik ile ıslatılmış bir gaz ile yavaşça temizlenir.Önce çıplak gözle sonra kolposkop ile serviks vizüalize edilir.Multipar hastada serviks dudakları dikkatlice değerlendirilmelidir.Direk bakışda renk değişiklikleri,normal doku ile lezyonlar arasındaki yüzeyel kontur ya da marjinler dikkatlice kaydedilmelidir.

Yeşil Filtre ile Bakış: Vasküler yapıları değerlendirmekte daha güçlü bir uygulamadır.Atipik damarlanmayı visüalize etmek için kullanılabilir.

Asetik Asit Testi:Yukarıda bahsi geçen visüel yöntemlerde detaylıca anlatılan Asetik asitin etkisi,hücrenin içerdiği nükleer protein miktarına bağlı olduğundan,yüksek protein içerikli anormal epitelde maksimum oranda astik asit tutulumu olacaktır.Böylece ışığın geçişi engellenmiş olacaktır.Asetik asit ile yapılan inceleme kolposkopik açıdan oldukça değerlidir.

Schiller Testi:1929'da Schiller tarafından tanımlanan iyodin, hala kullanılmaktadır.Schiller testi olarak bilinen iyodin kullanılarak hazırlanan lugol solüsyonuyla yapılan servikal muayene,biyopsi için en uygun yerin bulunmasında yardımcıdır. [166]Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Lugol solüsyonu glukojeni yoğun miktarda içeren normal skuamöz epitel tarafından tutulur,fakat kolumnar epitel ile anormal epitel tarafından tutulmamaktadır.Teste göre glikojen içermeyen, iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller pozitif),iyodu tutan,koyu kahverengi boyanan bölgeler ise iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir.

Kolposkopik Bulguların Dökümantasyonu: Kolposkopun aksesuarı olarak bulunan bir fotoğraf makinesi ya da videokolposkop ile işlem esnasında saptanan bulguların kayıtları alınmalıdır.

Biyopsi: Lezyonun büyüklüğüne uygun biyopsi yöntemi seçilir.

-Punch Biyopsi:

Punch, kullanılan biyopsi forsepsinin ismidir. Yapılan örnekleme işlemi “punch biyopsi” adıyla anılmaktadır

-Loop Diathermy Excision Prosedürü (LEEP):

LEEP'in amacı lezyonları, TZ bölgesini keserek çıkarmak ve hemostazı sağlamaktır.Bunun için elektrik akımını kullanır.Elektrik enerjisi dokuda ısıya dönüşerek dokuyu buharlaştırarak kesme işleminin oluşmasını,dokuyu dehidre ederek pıhtılaşmanın oluşmasını sağlar.İşlem sonrası hemostaz kontrolü top başlı koter ile yapılabilir.Etkilenen epitelin yok olmadan çıkarılmasını sağladığından alınan örneğin histopatolojik incelenmesine izin verir.İşlem anestezi gerektirir

-Endoservikal Küretaj (ECC)

Endoservikal kanala bir küret yardımı ile uygulanan küretaj işlemidir. Kime ve ne zaman yapılacağı konusu tartışmalı olmasına rağmen ASCCP'e göre, yüksek gradeli sitolojisi olan veya kolposkopik muayenede kesin lezyonu olmayan düşük gradeli sitolojisi olan veya kolposkopik incelemenin yetersiz olduğu kadınlarda ECC yapılması planlanabilir.[167] İşlemin ağırlı olduğu hususu unutulmamalı, işlem öncesi hastaya bilgilendirme yapılmalıdır.

Tablo 6. IFCPC (The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) Kolposkopik Terimler ve Görünüm Özellikleri

KOLPOSKOPİ	KOLPOSKOPİK TERİM	KOLPOSKOPİK GÖRÜNÜM
NORMAL BULGULAR	Orijinal çok katlı yassı epitel	• Pembe yüzey alan • Asetik asit uygulaması sonrası değişiklik yok
	Orijinal silindirik epitel	• Asetik asit uygulaması sonrası üzüme benzer yapılar
	Fizyolojik TZ	• Nabothi kistleri • Düzenli damarlar
ANORMAL BULGULAR	Asetik asit beyazı	• Yüzeyden kabarık olmayan • Yüzeyden kabarık
	Punktüasyon	• Kırmızı beneklenme • Asetik asit uygulaması sonrası keskin sınırlı, beyaz, iyot negatif alanlar
	Mozaizm	• Mozaik görünümlü düzensiz damar yapısı • Asetik asit uygulaması sonrası belirginleşen iyot negatif alanlar
	Lökoplaki	• Asetik asit uygulaması öncesi keskin sınırlı, beyaz, iyot negatif alanlar (asetowhite alan)
	İyot negatif epitel	• İyot negatif alan
	Atipik damarlanma	• Asetik asit uygulaması sonrası asetowhite alanlar • Spiral, düzensiz damar
ŞÜPHELİ İNVAZİV KANSER		• Damar atipileri • Ekzofitik ve endofitik görünüm
DİĞER BULGULAR	Beyaz olamayan mikropapiller yüzey	
	Ekzofitik kondilom	

	İnflamasyon	•Diffüz veya lokal ödemli ve kızamık epiteliyum •Damarlanmanın artması,iyot negatif alanlar
	Atrofi	•Lokal veya diffüz kanama odakları,subepitelyal damarlar görülebilir.
	Ülser(Erozyon)	
YETERSİZ BULGULAR	Görülemeyen TZ	•Yaşlılarda,kriyocerrahi,konizasyon sonrası
	Görülemeyen serviks	•Histerektomiden sonra ve yaşlılarda

11.4.Normal Kolposkopik Morfoloji

Kolposkopide en iyi sonuca Kolpofotograflardan yararlanılarak histolojinin iyi şekilde bilinmesiyle ulaşılabilir.

11.4.1.Skuamöz Epitel: Skuamöz epitel yüzeyi pürüzsüzdür, gland açıklıkları içermez.Reprodüktif dönemde mat kırmızı renktedir.Tonlamada değişkenlikler gösterebilir.Skuamöz epitelde astik asit ile renk değişimi gözlenmez.Glikojen içeriği yüksektir,dolayısıyla Schiller testinde iyot tutar.

11.4.2.Atrofik Skuamöz Epitel: Menopozdan sonra epitel incelir, glikojen ihtivasi azalır, stromal kan akımı azalır. Bu değişiklikler epitelin soluk görünmesine neden olur.Açık kahverengi ya da sarı görünüm izlenir.İncelen kapiller yapılar yaygın veya adacıklar şeklinde iodonin düzensiz alınıma dolasıyla alacalı görünüme yol açar.İncelen epitelde terminal damarları minör travmalarla ortaya çıkan subepitelyal hemoraji ve erozyonlara görülebilir.

11.4.3.Kolumnar Epitel: Tek katlı kolumnar epitel villöz görünümde dir. Altındaki vasküler yapılar daha belirgindir bu sebeple daha kırmızı görünüm izlenir.Asetik asit sonrası villöz yapı belirgin beyaz görünür .

11.4.4.Transformaston Zonu(TZ):Nonspesifik kırmızı bir alan olarak görünür.Asetik asit ile grimsi beyazımsı renk alır.Zon içinde gland ağızları,adacıklar şeklinde kolumnar epitel bulunur.Orijinal skuamöz epitelden sınırları net olarak ayırt

edilemez.İmmatür ya da aktif metaplazi sürecindeki epitelin asetobeyaz olduğu ve anormal epitelle karışması kolay olduğu için tanımak zordur.Coppleason ve Reid (1986) skuamöz metaplazinin kolposkopik olarak tanınabilecek üç aşamadan geçtiğini tanımlamıştır.

Stage 1: Kolumnar epitel villuslarının ışık geçirgenliği azalmıştır ve villuslar buzlu cam gibi opak görünürler.

Stage 2: Üzüm benzeri konfigürasyon kaybolmuş, komşu villuslar birleşmiş ve aralarındaki boşluk dolmuştur.

Stage 3: Villöz yapı tamamen kaybolmuş, ışık geçirgenliği giderek azalan yeni bir yüzey teşekkül etmiştir. Villusların birleşimi sonucu artık normal yassı hücreli bir epitel görünümü oluşmuştur.(bazı kriptleri ve nabothian retansiyon folikülleri izlenebilir) [30]

11.4.5.Vasküler Yapılar: Skuamöz epitelde ilk kez Koller ve Kolstad tarafınan tanımlanan 4 kapiller tipi ayırt edilebilir.

1-Saç Tokası Şeklinde Kapillerler: Bu tipteki terminal vasküler yapılar, aslında dikey olarak yükselir, döngü yapar ve sonra geldikleri yerden stromaya geri inerler. Bu esnada bir halka oluştururlar.Eğer yüzey epiteli incelmış haldeyse kolposkopide tüm halkayı izlemek olasıdır.Fakat genellikle halkanın uç kısımlarına denk gelen alanlarda küçük noktalanmalar izlenir.

2-Ağ(retiküler) Kapillerleri: Bazen yassı hücreli epitelin terminal kapillerleri birbirleri ile ağ şeklinde bağlantı yapan çok ince, oldukça düzensiz bir yapı oluşturabilirler.

3-Çift Kapillerler: Saç tokası tipindeki terminal kapillerlerin, halkalarının ucunda iki ya da daha fazla çıkıntı olduğu zaman bu terim kullanılır. Çatal, geyik boynuzu, yonca yaprağına benzerlikleriyle isimlendirilebilirler. Trichomonas vajinalis enfeksiyonlarında sık rastlanan bir görünümdür.

4-Dallanma Gösteren Damarlar: Büyük terminal damarlar irregüler bir dallanma paterni gösterirler.Ancak düzenli şekilde dal verdikçe daha ince boyutlara

ulaşıp,ince bir ağ yapısı ile sonlanırlar. Sadece TZ 'da izlenirler. Özellikle retansiyon duvarlarında ya da gland ve yarıkların ağızlarında izlenirler.

11.5.Anormal Kolposkopik Morfoloji

Lökoplaki: Kronik yabancı cisim tahrişi, HPV enfeksiyonu veya skuamöz neoplaziden de kaynaklanabilir. Çıplak gözle görülebileceği gibi,kolposkopi de gerektirebilecek morfolojik bir paterndir.Histolojik olarak lökoplaki; parakeratoz ve gerçek keratinizasyona karşılık gelir.Kolposkopik olarak yama tarzı beyaz düzenli görünüm parakeratoza karşılık gelirken,hiperkeratoz kalın düzensiz yüzeyli plaklar şeklinde izlenir.Eğer yüzeydeki keratin tabakası tamamen ortadan kaldırılsa alttaki epitelin punktuasyon gösterdiği görülür.Hinsellman bunu” zemin lökoplakisi”olarak tanımlamıştır.TZ dışında olduğunda;orijinal skuamöz epitelden köken almaktadır.Lökoplaki alttaki epitelin kolposkopik olarak değerlendirilmesini engelleyen bir yapıdadır.Bu sebeple görüldüğünde biyopsi yapmak gerekir.

11.5.1.Anormal Vasküler Görünüm: Gelişen neoplastik dokunun beslenmesi ve oksijenlenmesinden sorumludurlar. Tümör Anjiogenezis Faktör(TAF) gelişimlerinde rol alır.Düzensiz kaba dallanmalar gösterirler.Kolposkopide değişik çaplarda asimetrik görünürler.İmmatür metaplazi ve karsinom bulgusu olabilirler.

İnterkapiller aralıktaki mesafe;displazi ağırlaştıkça,beslenmenin ve oksijenasyonun azalmasına bağlı ölçüde artar.(Normal Aralığı:50-250 mikrometre/ort:100 mikrometre)[168]

11.5.2.Punktuasyon: TZ 'de izlenen peteşiyel alanlar olarak karşımıza çıkar. Genellikle punktuasyon bez açıklıkları, nabothian folikülleri yüzeyinde görülebilir. Punktuasyon derecesi alttaki epitel anormalliğın derecesi ile paralel olarak değişir. İnce fokal punktuasyonlar inflamasyon nedeni ile olabileceği gibi LGSIL ile de ilişkilendirilebilir. Schiller iyot testi sonrası sarıdan koyu sarı renk sklasında görünebilirler. Kaba punktuasyonda peteşiler daha belirgindir ve aynı zamanda geniş şekilde yayılmıştır. Asetik asit uygulamasından sonra kaba punktuasyonlar onu çevreleyen yüzey epitelinden belirgin farklı şekilde görülür. [169]

11.5.3.Mozaizm: İnce ve kaba olmak üzere iki ayrı yapıda karşımıza çıkabilir.

İnce Mozaizm yakından bakıldığında birbirine çok yakın görünen ince cidarlı damar ağlarıdır, keskin sınırlıdır.Asetik asit uygulamadan önce görünüm nonspesifik olabilir ama bez açıklıkları ve retansiyon kistleri yoktur. Mozaizim soluk kırmızı çizgilerden oluşan bir ağ tarafından belirlenir.LGSIL’e eşlik edebilir.

Kaba Mozaizm daha kaba yapıda interkapiller mesafenin geniş olduğu damar ağlarıdır.Alana eşlik eden fissürler oldukça belirgindir.TZ dışında orijinal skuamöz epitelde bulunabilir.CIN 2, CIN 3 lezyonları ve erken preklinik invaziv kanser gibi daha şiddetli neoplastik lezyonlarda ortaya çıkma eğilimindedir.Bazen, iki desen bir alanda üst üste binmiş şekilde bulunur böylece kılcal halkalar her mozaik "karonun" merkezinde meydana gelir.Bu görüntü ‘umblikasyon’ olarak adlandırılır.[30][87]

TZ dışında rastlanan mozaizm ve punktuasyon histolojik olarak % 70’i benign epitelial lezyonlarda ve % 30’u CIN’larda karşımıza çıkar.

Tam tersine TZ içinde rastlanan mozaizm ve punktuasyonun % 20’sinde benign epitel ve % 80’inde CIN izlenir.[169]

11.5.4.Atipik TZ: Bu terime lökoplaki, punktuasyon ve mozaizm gibi tüm anormal kolposkopik bulguları kast ederek anlam yüklemek yanıltıcı olur. Zira bu lezyonlar TZ dışında da yer alırlar.

TZ terimini kolumnar epitelin skuamöz epitele dönüştüğü alanlar olarak anlamak gerekir. Bu alan ektopinin varlığı ile karakterizedir.Skuamöz epitel içinde gerçekleşen değişimler bu şekilde yorumlanarak tahmin edilemez.Bu nedenle servikal kanserin bir atipik TZ’den kaynaklandığı terimi yanlıştır.”Atipik TZ” terimini “beyaz epitle” eş anlamlı kullanmaktan kaçınmak büyük bir yanlış anlaşılmanın önüne geçmenin ilk adımıdır.Beyaz epitel, mozaizm, punktuasyon ya da lökoplaki göstermez ve genellikle bez ağızları,retansiyon kistleri içerir.Genellikle normal TZ gibi olmasına rağmen bir çok önemli farklılıklar gösterir.

11.5.5.Erken İnvaziv Karsinom Bulguları:Stroma içine milimetrik boyutta ulaşmış karsinom kolposkopik muayene ile saptanamayabilir.Erken invaziv karsinom ihtimali lezyonun genişliği arttıkça artar.Tamamen endoservikal kanal içine yerleştiğinde muayene esnasında bir bulgu saptanamayabilir.Atipik damarların fokal toplanmasıyla karakterize ektoservikal lezyonlar yüksek derecede mikroinvaziv

karsinom riski taşırlar.Preklinik Erken invaziv servikal karsinomaya ait lezyonlar, asetik asit uygulamasından sonra çok hızlı bir şekilde yoğun grimsi beyaz veya sarımsı beyaza döner.Erken kolposkopik bulgular,mozaik oluşumlar ve atipik damarlanmadır.İnvaziv kanser aşamasına yaklaştıkça,damarların düzensizliği belirginleşir,kanamaya olan meyili artar.Bu damar şekilleri, geniş saç tokası, atık iplik, tuhaf tel ipliği,mantar vidası,sarmaşık,kök benzeri veya ağaç benzeri gibi etiketlerle tanımlanmıştır.Bu anormal damar paternlerinin, özellikle yeşil filtre ile doğru bir şekilde değerlendirilmesi,erken invaziv servikal kanserlerin kolposkopik tanısında çok önemli bir adım oluşturur.Temelde ekzofitik olan erken invaziv karsinomlar,kabarık ve yuvarlak kenarlı,yumuşak yapıda ve yoğun grimsi beyaz renkte olma eğilimindedir.Atipik damarlanma nedeniyle yüzeyinden kanama eğiliminde lezyonlardır.[30]

11.5.6.İnvaziv Karsinoma: Ektoservikste ki invaziv karsinoma çıplak gözle görülebilir. Büyük tümörlere bağlı olarak ektoserviks görünümü bozulur. Ekzofitik lezyonlar,karnabahar gibi düzensiz yarıklanmalar içerebileceği gibi geniş mantarsı yapısıyla vajinaya sarkabilirler. Tersine endofitik lezyonlar sadece kırmızı ya da beyaz aşınmış alanlar olarak görülebilirler.Yüzeyel papiller yapılar ve atipik damarlar değerlendirme açısından önemlidir.Çoğu eksternal osa yakın yerleşmeye eğilimlidirler.Papilla yapıları düzenli görünüme sahip ise ektopi ile karıştırılabilir. Keratotik lezyonlardan biyopsi alınması altta kalan epitelin değerlendirilebilmesi açısından önemlidir. İnvaziv karsinom çeşitli atipik vasküler yapılar içerir.İnvaziv lezyonlar asetik asit uygulaması ile daha belirgin olurlar.

İnvaziv karsinom için şüpheli bir lezyondan tam kat geniş biyopsi ve ECC yapılması invazyonu net değerlendirebilmek için önem taşır. Doğru histopatolojik tanıya ulaşma için nekroz alanlarını içermeyen büyümenin çevresinden biyopsi alınmalıdır.

İnvaziv serviks kanserleri nadiren glikojen üretir ve bu nedenle lezyonlar lugol uygulandıktan sonra hardal sarısına veya safran sarısına döner.[30]

11.5.7.Glandüler Lezyonlar: AIS ve mikroinvaziv adenokarsinoma bu grupta incelenecek olan patolojilerdendir. Glandüler lezyonların ortak kabul görmüş kolposkopik bulguları yoktur. Bu lezyonlar genellikle CIN ile birlikte ve CIN'ın

içerdiği kolposkopik değişimler izlenir.

CIN lezyonları hemen hemen her zaman SKB ile bağlantılı iken,glandüler lezyonlar kolumnar epitelde yoğun beyaz ada lezyonları gösterebilir.AIS'li kadınların yaklaşık yarısında, lezyon tamamen endoservikal kanal yerleşimlidir.AIS tespitinde sitolojik duyarlılık düşüktür.Bu yüzden ECC glandüler lezyon varlığında doğru yaklaşım olacaktır.[170]

Dallanmış damarlanmalar içeren kolumnar epiteldeki bir lezyon glandüler hastalığı akla getirebilir.Düzensiz asetobeyaz yüzeyli,papiller yapılar,epitelyal tomurcuklar ve kolumnar epitelde büyük kript açıklıkları olan alacalı kırmızı ve beyaz bir lezyon şüphe uyandırıcıdır.Ayrıca atipik glandüler epitel genellikle glandin kriptalarına lokalizedir. Yüzeyel olduğunda yumuşak ve kanamaya meyilli bir yapıdadır.

11.5.8.Kondilomatöz Lezyonlar:Bu oldukça bulaşıcı bir hastalıktır,genital siğilleri olan bireylerin partnerlerinin yaklaşık %65'i genital kondilomatoz geliştirecektir.[59]Genital kondilomatozun sadece %20-30'u kendiliğinden geriler.[59]

Kondiloma accuminata kolposkopik muayenede kolay tanınır özelliktedir.Yüzeyel kondilomatöz lezyon klasik olarak papillerdir.Kondilomların renkleri keratinizasyonuna göre değişir,Açık kırmızıdan beyaza kadar değişen renklerde görülebilir.Kondilomlar değişik boyutlarda izlenebilir.Daha yüksek büyütmelerde kondilom içindeki damarlar virgül,tirbüşon ya da boynuzsu şekilde görülebilir.Düz ve pürüzsüz olanlar hiperkeratozisin bir sonucu olarak tipik olarak ”inci “ gibi görüntü sergileyebilirler.

Ekzofitik karsinomla yapısal yönden karıştırılabilir yapıdadır.Chrobak’s saund bu gibi durumlarda kullanılabilir.Schiller testinde;kondilomatöz lezyonlar ve aynı lezyonun yüzeyi farklı iyot tutma eğilimindedirler.Bu durum fokal keratin üretiminden kaynaklanabilir.Bu nedenle iyot tutulumu noktasaldır.Kondilomatöz lezyonda depo edilen glikojenin derecesine göre iyodin pozitif mozaizm ya da punktuasyon izlenebilir.Bu görünümün daima kondilomatöz lezyonlardan dolayı olup olmadığı ve tipik olup olmadığı açık değildir.Malign lezyonlar ile karışabilirler.

Benzer görünümlü kondilomatöz ve non-kondilomatöz lezyonları anlayabilmek için Reid ve arkadaşları klinik HPV enfeksiyonunu destekleyen bir

sınıflama önerdiler.[171]Histoloji ve doğruluk korelasyonu kaygıları tıp camiasını bu index üzerinde değişiklik yapmaya sevk ettiğinden geliştirilmiş değişik kolposkopik indexler mevcuttur.(swede indexi,clinico-colposcopic index .vb)[172][171]

Tablo 7.Reid Kolposkopi Indexi(RCI)

Kolposkopik Bulgu	0 Puan	1 Puan	2 Puan
SINIR	•Kondilomatöz beyaz mikropapiller dış hat •Belirsiz sınır •Floküle tüysü sınır •Pürüzlü açık lezyon •Satellit lezyonlarda asetowhite	•Düzgün sınırlı düzenli lezyon •Keskin çevresel sınır	•Değişik şekillerde lezyonlar
RENK	•Parlak kar beyazı •Yarı geçirgen	•Parlak orta derecede beyaz	•Mat gri renk •Persistan yoğun asetik asit
DAMARLAR	•İnce punktuasyon •İnce mozaik •İnce çaplı •Genişlememiş kapiller	•Asetik asit sonrası yüzeysel damarlarda tekil damar dilatasyonu	•Kaba punktuasyon •Uniform yada kaba mozaik •Geniş interkapiller aralık
İYOT İLE BOYAMA	Pozitif iyot alımı	Parsiyel iyot alımı	Negatif iyot
TOPLAM RCI PUANI	0-2:Normal veya CIN1	3-5:CIN1 veya 2	6-8:CIN2 veya 3

Kolposkopi aynı anda hem değerlendirme hem de tedavi etmeye imkan sağlayan bir yöntem olduğundan, tedavinin doğruluğunu yükseltmeyi amaçlayan bir çalışmada; Klasik RCI değerlendirmelerinden biri olan iyot ile boyanma basamağını büyüklük ve yer olarak sınıflandırmanın ,kesme yüksekliğinin doğruluk ve yeterliliğine etkisi değerlendirilmiş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.[172]Ek olarak, kolposkopinin özneliği, teknolojiye ve kalitatif ölçümde ilerlemeler gerektirir.[114]

11.5.9.Polip: Çok sıklıkla düzgün yüzeyle skuamöz epitel ile örtülü şekilde,üzüme benzeyen tanınmış yapıda gelişim gösterir.Tek halde veya çoklu olarak bulunabilir.Sınırları belirgindir.Nadiren yüzey epiteli atipiktir.Kolposkopik

değişiklikleri serviksin diğer bölgelerindeki atipik değişimlere uyar.Kolposkopi ile rahatça ayırım yapılabilir.

11.6.İnflamatuar Değişiklikler

Servikal ve vajinal mukozanın inflammatuar lezyonları akıntı ve alt karın ağrısı, sırt ağrısı,kaşıntı,kaşıntı ve dispareni gibi semptomlarla ilişkilidir.

11.6.1Servikovajinit:

Serviks ve vajinanın skuamöz epitelinin iltihaplanması anlamına gelir. Mukoza, yüzey hücrelerinin hasarlanması ile başlayan inflammatuar süreç yüzeysel ve glikojen içerikli ara katmanların kaybını takiben soyulma ve ülserasyona neden olur. Verilen hasar ile karakterize edilen inflammatuar bir reaksiyonla enfeksiyona yanıt verir.Dokuda ödem,kılcal dilatasyon,vasküler demetleri içeren stromal papillaların genişlemesi ve stromanın inflammatuar hücre infiltrasyonu görülür.[30]

11.6.2.Servisit:

Servisit, serviksin enfeksiyonlara daha duyarlı,kolumnar epitelini içeren inflamasyonu ifade etmek için kullanılan terimdir. Altta yatan bağ dokusunun tıkanması, hücrelerin dökülmesi ve mukopürülan akıntı ile ülserasyon ile sonuçlanır. İltihap devam ederse villöz yapılar düzleşir ve üzüm benzeri görünüm kaybolur ve mukoza daha az mukus salgılayabilir. Servisit durumunda, kolumnar epitel yoğun bir şekilde kırmızıdır, temas halinde doku kanayabilir.Servikovajinit ve servisit durumlarını takiben, oluşan doku nekrozunu tamir mekanizmaları ile lezyonlar onarılır. Kronik süreçlerde yeni oluşan epitel çok sayıda damara sahiptir ve bağ dokusu proliferasyonu çeşitli derecelerde fibroz ile sonuçlanır.[30]

11.7.Asetik Asit Uygulaması Öncesi Değerlendirme:

- T.vaginalis enfeksiyonunda (trichomoniasis) bol, kabarcıklı, köpüklü, kötü kokulu, yeşilimsi sarı, mukopürülan akıntı,
- Bakteriyel enfeksiyonlar ince, sıvı, seropürülan akıntı,
- Anaerobik bakteri büyümesi, bakteriyel vajinoz ve Trichomonas enfeksiyonu durumunda salgı kötü kokulu,

-Kandidiyazis (moniliyazis) ve diğerk maya enfeksiyonları durumunda, salgı kalın ve koyu kıvamlı (peynirimsi) beyazdır ve yoğun kaşıntının neden olduğu kızarık bir vulva,

-Yabancı cisimlere bağı iltihaplanma durumlarıyla ilişkilidir (örn.tutulan bir tampon),kötü kokulu,koyu renkli mukopürülan deşarjlar,

-Neisserria gonorrhoeae enfeksiyonunda, pürülan vajinal akıntı ve servikal hassasiyet,

-HSV enfeksiyonunun veziküler fazında serviks ve vajinada seröz sıvıyla dolu küçük vezikülleri takiben ağırlı vulvar, vajinal ve servikal ülserasyonlar,

-Tüberküloz, schistosomiasis ve amebiasis nedeniyle nadir ve yaygın olmayan servikal enfeksiyonlar, invaziv kanseri taklit eden semptom ve bulgularla birlikte servikte yaygın ülserasyon ve nekroz,

-Trichomoniasis,moniliyazis ve karışık bakteriyel enfeksiyonlarda ekssoriasyon işaretleri,izlenebilir.[173]

Bahsedilen inflamatuvar süreçlerde ayırıcı tanıya götüreren işaretler olabileceğı gibi invaziv kanseri düşündürebilecek işaretler de olabilir.Bu gibi durumlarda ‘şüphe varsa ,biyopsi ile doğrula’ ya başvurulmalıdır.

11.8.Asetik Asit Uygulaması Sonrası Değerlendirme:

Asetik asit serviks ve vajinayı salgılardan arındırır, ağrıya neden olabilir. Sekresyonlar uzaklaştırıldığında çok sayıda kırmızı nokta görülebilir. Bu kırmızı noktalar asetik asit uygulamasını takiben beyazımsı renk alırlar.

11.9.Lugol İyotu Uygulaması Sonrası Değerlendirme:

Lugol'ün iyot çözeltisinin uygulanmasından sonraki test sonucu, dekuamasyona ve glikojen içeren hücre katmanlarının kaybına bağıdır.Pul pul dökülme, skuamöz epitelin en ince olduğı stromal papilla zirvesi ile sınırlıysa,maun-kahverengi zemin üzerinde bir dizi ince sarı lekeler görülür ve noktalı bir görünüm verir.İnflamasyon devam ettiğinde ve enfeksiyon kronikleştiğinde,küçük pulları dökülmüş alanlar,leopar derisi adı verilen görünüme yol açan geniş çapaklanmış alanlar oluşturmak için birleşir.

Kronik inflamatuvar süreçte oluşan gruplanmış büyük kılcal damar koleksiyonları nedeniyle büyük,fokal kırmızı noktalar görünür.Pembe arka fonda görünen bu kırmızı lekelerle 'çilek lekeleri' denilir.[30]

11.10.Kolposkopide Displaziyle Karışabilecek Durumlar

-Gebelikte ve servikal inflamasyonda izlenen yaygın punktuasyon,

-Menapozdaki incelmış epitel nedeniyle alttaki kapillerlerin daha yakından görünen atipik damarlanmayı hatırlatan hali,

-Granülasyon dokusunda damarların neovaskülarizasyonla artmış yoğunluğu ,

-Kondilamatöz değişiklikler.

11.11.Kolposkopik Muayene Bulguları

(Temel)

- SKB görünürlüğü (tamamen görselleştirilmiş / tam olarak görselleştirilmemiş)
- Acetowhite boyanma (evet / hayır)
- Lezyon (lar) mevcut (asetobeyaz veya diğer) (evet / hayır)
- Kolposkopik izlenim (normal / iyi huylu; düşük dereceli; yüksek dereceli; kanser)

(Kapsamlı)

- Serviks görünürlüğü (tamamen görselleştirilmiş/tam olarak görselleştirilmemiş)
- SKB görünürlüğü (tamamen görselleştirilmiş / tam olarak görselleştirilmemiş)
- Acetowhite boyanma (evet / hayır)
- Lezyon (lar) mevcut (asetobeyaz veya diğer) (evet / hayır)
- Görselleştirilmiş lezyon (tamamen görselleştirilmiş / tam görselleştirilmemiş)
- Lezyon (lar) ın yeri
- Lezyonların boyutu
- Vasküler değişiklikler
- Lezyonların diğer özellikleri (renk / kontur / sınırlar / Lugol tutulumu / vb.)

- Kolposkopik izlenim (normal / iyi huylu; düşük dereceli; yüksek dereceli; kanser)

12.NEDEN KO-TEST?

HPV testinin yüksek duyarlılık ve düşük özgüllük ve Pap-smear düşük duyarlılığı ve yüksek özgüllüğü birbirini desteklemek için kullanılabilir.

Uygulamada, bu testler tek başına rahim ağzı kanseri için toplu taramada tek bir test olarak kullanıldığında, bunu çok güçlü bir şekilde söyleyebiliriz: Pap-smear, kanserli veya kanser öncesi vakaların bazılarını gözden kaçırırken, HCII testi (veya muhtemelen başka herhangi bir HPV DNA testi)) çok sayıda yanlış pozitif vakaya neden olacaktır(yani, HPV enfeksiyonu olan, rahim ağzı kanseri bir yana, herhangi bir prekanseröz lezyonu olmayan ya da hiç olmayan kadınlar). Bu HPV DNA pozitif kadınlar kolposkopiye sevk edilirse, tüm jinekolojik poliklinikler kısa sürede doldurulacaktır. Çalışmanın sonuçları daha önceki bazı makalelerde gösterildiği gibi, HPV DNA pozitifliğinin miktarının lezyonun ciddiyetiyle pratikte kullanılacak kadar güçlü bir şekilde ilişkili olmadığını da doğruladı. [174]

Tablo 8.CIN2+ Tespitinde Pap Smear ve HPV DNA testi karşılaştırması

Ölçek	Duyarlılık	Özgüllük
Pap-smear	%53-55,4	%96,3-96,8
Yüksek riskli HPV DNA testi	%94,6-96,1	%90,7-94,1
Pap-smear+ Yüksek riskli HPV DNA testi	%100	%92,5

.(HPV DNA 'sına karşı Pap rahim ağzı kanseri için tarama testleri N Eng J Med.2007;357(16).1579)

Yüksek teknoloji molekül biyobelirteçlerin triyaj olarak kullanılabilirliği tartışılan bir dünyada,düşük teknoloji VIA'nın tek uygun triyaj testi olabileceği durumlar gibi farklı senaryolar altında HPV pozitif kadınların klinik yönetiminin kurgulanmasına yönelik geniş çaplı çalışmalar halen devam etmektedir.[7]

13.SERVİKAL LEZYONLARIN TEDAVİSİ İÇİN TEKNİKLER

Soğuk bıçak konizasyonu,LEEP'den daha fazla ve LEEP ise kriyoterapiden daha fazla yan etkiye sebep olur.CIN tedavisi için cerrahi teknikleri karşılaştıran

Cochrane derlemesinde, tedavi başarısızlığı veya morbidite açısından hiçbir tekniğin açıkça üstün olmadığı sonucuna varılmıştır[175]

Eksizyonel teknik uygulaması sonrası patolojik değerlendirme ‘normal epitel’ olarak gelebilir, bunun en olası nedeni morfolojik değişikliklerin daha öncesinde yapılan kolposkopik biyopsi ile çıkarılmasıdır.

13.1.Kriyocerrahi

1970'lerin başında soğutucu olarak basınçlı karbondioksit veya nitroz oksit kullanarak, servikal epitel 6 ila 10 mm derinliğe kadar dondurma işlemi olarak rapor edilmiştir. Topuz başlık yardımıyla servikal soğutma işlemi 3 dk süre ile yapılır. Doku, sulu bir akıntı olarak 10 ila 14 günlük bir süre içinde yavaşça soyulur. Ucuz bir yöntemdir. Fertilitesi tamamlamış olan hastada endoservikal lezyon uzanımının fazla olmadığı durumlarda iyi sonuç verir.[176]

13.2.Lazer Vaporizasyon

1970'lerin sonunda konuşulmaya başlayan bu yöntem 1980'lere bakıldığında tedavinin temeli haline geldi. Uyarılmış radyasyon emisyonu ile ışık amplifikasyonu mantığına dayanan uygulamada; lazer, kızılötesi spektrumda elektriğin bir gazdan geçirilmesiyle üretilen ışıktır. Bu gaz alt genital sistem için karbondioksittir. Böyle bir lazerin dalga boyu öncelikle su tarafından emilir. Böylece, tek tek hücreler, ışık onlarla temas ettiği anda anında ısıtılır ve hücre sel su içeriğini kaynatarak buharlaşma sağlanır. Doku penetrasyonu ayarlanabilir. Genellikle 7 ila 10 mm derinliğe kadar yapılır. Uygulama sonrası rahatsızlığı azaltmak için non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar(NSAİD) kullanılarak lokal anestezi altında ofiste güvenle yapılabilir. Günümüzde Lazerin yerini büyük ölçüde LEEP almıştır. Fakat alt genital sistemin çoklu tutulumlarında lazer vaporizasyonu kullanım avantajı sağlamaktadır.[176]

13.3.Lazer Eksizyonel Konizasyon

Lazer ışınının ablatif değil de eksizyonel bir şekilde hareket etmesi ile yapılan konizasyon tekniğidir. Cerrahi sınır lezyonlarının patolojik olarak net değerlendirilememesi ve LEEP'in kullanım kolaylığı bu yöntemi geri plana atmıştır.

13.4. Loop Electrical Excisional Procedure (LEEP)

Loop veya LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone), olarak bilinen LEEP, telden geçen elektrocerrahi akımı ile uygulanan bir işlemdir. Koagülatif ve kesici elektrocerrahi akımlarının bir karışımı olan akım, minimum kanama ile eksizyona izin verir. Eksizyonel sınırdaki minimal koagülatif artefakt izlenir bu sayede patolojik değerlendirmeye izin verir.[176]

Prosedür; işlem önce optimal analjezi için epinefrin veya pitressin gibi ajanlar içeren lokal anesteziklerin intrastromal uygulanması[177], eksizyondan önce serviksini modifiye Schiller iyot solüsyonu ile boyanması, lezyonun çıkarılması, hemostazın topbaşı koter ile veya Monsel solüsyonu ile sağlanması tercih edilir. Cerrahi dikiş önerilmez.[176]

13.5. Soğuk Bıçak Servikal Konizasyon (Cold Knife Conization-CKC)

CKC'nin rolü, LEEP'in yaygın kullanımı nedeniyle giderek daha sınırlı hale gelmiştir. CKC'nin rezeksiyon sınırları önemlidir, çünkü LEEP lezyon sınırında yorumlanması zor bir dağlama etkisi bırakabilir.

Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda AIS insidansı artmaktadır ve doğurganlığın korunması önemli bir husustur. CKC buna imkan sağlar.

CKC dorsal litotomi pozisyonunda genel anestezi altında yapılır. Servikal TZ, iyot kullanılarak tanımlanır.

Kolposkopide Konizasyon Sonrası Değişimler:

CKC veya LEEP uygulanan servikte benzer değişiklikler meydana gelir.[178] Laser vaporizasyon teknikleri ile daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilebilir.

Konizasyon sonrası serviks skuamöz epitel ile kaplanır. SKB eksternal os'ta tekrar belirir. Konizasyondan 6 hafta sonra skar yayılabilir. Tekrarlanan kolposkopilerde skuamokolumnar bileşke görülebilir.

Eksik konizasyondan kaynaklanan rezidüel lezyonlar yeni oluşmuş eksternal os bölgesinde takip eden kolposkopik muayenede saptanabilir.

13.6.Histerektomi

Şu anda yaygın olarak kullanılmasa da, anormal Pap testinin tedavisinde histerektominin hala bir rolü vardır. Tekrarlayan yüksek dereceli CIN 'lerde kullanılabilir.Fertilitesini tamamlamış hasta tercih edilebilir. Ancak hastaya histerektomi sonrası da üst vajinal kubbede preinvazif hastalık oluşabilir bilgisi verilmelidir.

13.7.İmmünoterapi

1890 yılında William Coley isimli cerrahın fikir babalığını yaptığı immünoterapi duraklama süreçlerinde olduğu,yerini kemoterapi ve radyoterapiye bıraktığı uzunca aralardan sonra günümüzde önemli bir dönüm noktası olarak göz önüne gelmektedir.[106]

Kanser immünoterapi modelitelerinin arasında yer alan 'profilaktik kanser aşılı' kavramı arasında HPV aşısının yeri dikkat çekicidir. Serviks kanseri üzerine etkileri bugün net şekilde bilinen HPV için aşılama yaklaşımı “ DNA aşısı tabanlı kanser immünoterapisi ” başlığı ile geliştirilmeye açık bir alandır.Aşı yaklaşımlarının günümüz standartları yukarıda anlatılmıştır.(Bkz:S. 23)

Yerel mikro ortamının ve bağışıklık sisteminin karsinogenez üzerinde çok önemli olduğu 2000'li yıllarda hız kazanan çalışmalarla gösterilmiştir.[179]

HPV ile indüklenen karsinogenezde, viral olarak enfekte keratinositler ile yerel immün mikro ortam arasında,hastalığın seyrini belirleyebilen,aşamaya özel bir etkileşim olduğuna dair pek çok kanıt vardır.Bu bilgiden yola çıkarak,mikro ortam ile bağışıklığın değerlendirilmeye alındığı “immün-skorlama”nın kullanım gerekleri ve HPV kaynaklı karsinogenezde kritik aşamaya özgü mekanizmaları hedefleyen immünoterapötik yaklaşımlar ele alınması gereken konular arasındadır.[85]

Tablo 9.Serviks kanseri tarama programları için mevcut seçenekler [180]

	SİTOLOJİ	HPV	COTEST(SİTOLOJİ+HPV)
Duyarlılık	En düşük	Daha yüksek	En yüksek
Negatif Tarama için Tekrar aralığı	En kısa	Daha uzun	En uzun
Tarama Sonuçları Pozitif olan Kadın Sayısı	En düşük	Daha yüksek	En yüksek
Triyaj Test Gerekliliği	Şüpheli sitolojik Sonuçlar için	Tüm Pozitif Sonuçlar için	Tüm HPV-pozitif, Sitoloji-Negatif Sonuçlar için
Triyaj Test Seçenekleri	HPV/Sitoloji Tekrarı/Biyobelirteçler	Sitoloji/HPV Genotip/Biyobelirteçler	Kotest Tekrarı/HPV Genotip/biyobelirteçler
Tanısal Test	Kolposkopik Bx	Kolposkopik Bx	Kolposkopik Bx

14.PREKANSERÖZ LEZYONLARIN RİSK BAZLI YÖNETİMİNE DAYALI ASCCP 2019 KILAVUZ ÖZETİ

ASCCP'nin ilk kılavuzu 2001 yılında yayınlanmış olup, 2006 ve 2012 yıllarında revize edilmiştir.2015 yılında primer HPV taraması ile ilgili ara bir bildiri yayınlanmıştır.2019 da klavuz güncel olarak yeniden düzenlenmiştir.

Prekanser ve kanser (CIN3+ olarak ifade edilir:CIN3, AIS ve invaziv kanseri kapsar) gelişimi için,HPV enfeksiyonunun gerekli olduğu bilgisi 2019 kılavuzunun temelini oluşturmaktadır.

Veriler,yeni anormal test sonucu olan bir hastanın son 5 yıl içinde negatif HPV/ kotest sonucunun varlığının,CIN3+ olma riskini yaklaşık %50 azalttığını göstermiştir.Aynı risk azalmasını son 3 yıldaki normal sitoloji sonucu sağlayamamaktadır.

Klavuz hazırlanırken,hastanın önceki HPV testleri ve kolposkopi/biyopsi sonuçları CIN3+ tanı ve tedavisini sağlarken, yeni HPV enfeksiyonu olan düşük riskli hastalara gereksiz müdahalede bulunulmasını önlemek amaçlanmıştır.

14.1.Kılavuzun Esasları:

1)HPV bazlı testler (tek başına/sitoloji ile birlikte kotest) risk hesaplamasının temelini oluşturmaktadır.

HPV tipi ve enfeksiyon süresi hastanın CIN3+ riskinin belirlenmesini sağlar. Sitoloji HPV'ye göre düşük duyarlılık ve negatif prediktif değere sahiptir.HPV testi(tek başına/sitoloji ile birlikte kotest) kontrol aralıklarının açılmasına ve düşük riskli sonuçlarda kolposkopinin ertelenmesine olanak sağlar.

2) Hastanın güncel ve geçmiş sonuçlarının bilinmesiyle kişiye özgü risk bazlı yönetim yapmak mümkündür. Her ihtimal için oluşturulmuş risk eşik değerlerine göre belirlenen öneriler rutin tarama, 1 ya da 3 yıl sonra gözlem, kolposkopi ya da tedaviden oluşmaktadır.

Klinik Eylem Eşik değeri,farklı klinik yönetim stratejilerini harekete geçiren risk seviyelerini ifade eder.Örneğin, % 4 olan anlık CIN 3+ riski kolposkopi için Klinik Eylem Eşiğidir; bu eşik değerin altındaki riskler sürveyansa tabi tutulurken, bu eşiğin üzerinde olup hızlandırılmış tedavi eşiğinin altında olan risk düzeyleri kolposkopiye tabi tutulur.

3) Aşılanmış daha çok hastanın tarama yaş aralığına ulaşmasıyla yeterli veri ve yayınlar ile kılavuz modifiye edilebilecektir

4)Kolposkopi,ASCCP Kolposkopi Standartlarına göre yapılmalıdır. Kolposkopi sonrası CIN2+ saptanmayan hastalarda çok daha az agresif yönetim uygulandığı için,her kolposkopik muayene çok değerlidir.Kolposkopik muayenede asetobeyaz ve diğer tüm anormal alanlardan, genellikle 2-4 biyopsi alınması önerilmektedir.HSIL'den düşük sitoloji,HPV tip 16/18 negatif ve tamamen normal kolposkopik izlenimi olan hastalardan rastgele biyopsi alınması önerilmemektedir; biyopsisiz takip edilmesi bu grup için uygundur.

5) Esas amaç prekanseröz lezyonları tanıyıp tedavi ederek,kanseri önlemektir.

6)Serviksi olan tüm bireyler(kadın,serviksi olan transseksüel erkekler ve supraservikal histerektomize hastalar) için kılavuz geçerlidir.

7) Aynı risk düzeyi için aynı yönetim.

8) Kar-zarar dengesi sağlanmalıdır.Kanserden korunmayı en yüksek düzeyde tutarak,fazla test ve girişimlerin yol açacağı zararı en aza indirecek şekilde tasarlanmıştır.

9) Kılavuz asemptomatik hastaların anormal tarama sonuçları için geçerlidir. Anormal kanama, şüpheli serviks görünümü vb. varsa ek tanısal işlem gerekebilir.

Tablo 10.Hasta Riski Yönetimi [181]

Yönetim seçeneği	Klinik Eylem Eşiği
Hızlandırılmış tedavi tercih edilir *	$\geq\% 60^{\dagger}$
Hızlandırılmış tedavi veya kolposkopi kabul edilebilir *	$\% 25 - <\% 60^{\dagger}$
Kolposkopi önerilir	$\% 4 - <\% 25^{\dagger}$
1 yılda testi tekrarlayın	$\% 0,55 \text{ ila } <\% 4^{\ddagger}$
3 yıl içinde testi tekrarlayın	$\% 0,15 \text{ ila } <\% 0,55^{\ddagger}$
5 yıllık aralıklarla rutin taramaya dönün	$<\% 0,15^{\ddagger}$

*25 yaş ve üzeri hamile olmayan hastalar için

$\dagger$ Acil CIN3+ riski

$\ddagger$ 5 yıllık CIN3+ riskini ifade eder

14.2.Yönergelerin Geneline Bakış:

1.Öneriler (kolposkopi ve tedaviye karşı sürveyans) CIN 3+ riskine dayanmaktadır.

-Önceki geçmiş ve ayrıca tarama sonuçlarına göre belirlenen risk

-Risk tabloları ayrıca 'bilinmeyen geçmiş' senaryosunu da ele alır

2.Kolposkopinin ertelenmesi: CIN 3+ için düşük risk(risk tablolarla tanımlanmıştır)

-1yılıda HPV testini tekrarlayın

-1 yıllık takip testinde, hala anormal ise kolposkopiye sevk

3.Hızlandırılmış tedavi kategorisinin genişletilmesi (tedaviden önce biyopsi gerekmez), örneğin, hamile olmayan ≥ 25 yaş hastalarda, hızlandırılmış tedavi

-Tercih edilen: CIN 3+ riski $\geq 60\%$ 'tır

-Tercih edilen: HPV 16 pozitif HSIL sitolojisi ve HPV genotipinden bağımsız olarak HPV pozitif HSIL'li hastalar asla veya nadiren taranmamış

-Kabul edilebilir: CIN 3+ riski% 25 ile% 60 arasındadır

-Paylaşılan karar verme, "hamilelik sonuçları üzerindeki etki" bağlamında önemlidir

4.Eksizyonel tedavi

-ABD'de HSIL (CIN 2 veya CIN 3) için ablasyona tercih edilir

-AIS için önerilir

5.CIN 1

-Tedavi yerine gözlem tercih edilir

-Kalıcı CIN 1 sonuçları > 2 yıl ile kabul edilebilir tedavi

6.Histolojik HSIL bildirimi için LAST/ WHO önerileri

-Dahil HSIL (CIN 2) ve HSIL (CIN 3) (yani, CIN 2 ve 3 eleme dahil)

7.Refleks sitoloji

-Genotipe bakılmaksızın tüm pozitif HPV testlerinde yapılmalıdır

-HPV 16 ve 18 testi pozitifse ancak aynı numunenin ek laboratuvar testleri uygun değilse,doğrudan kolposkopiye geçin

8.Histolojik HSIL , CIN 2, CIN 3 veya AIS sonrası sürveyans önerileri

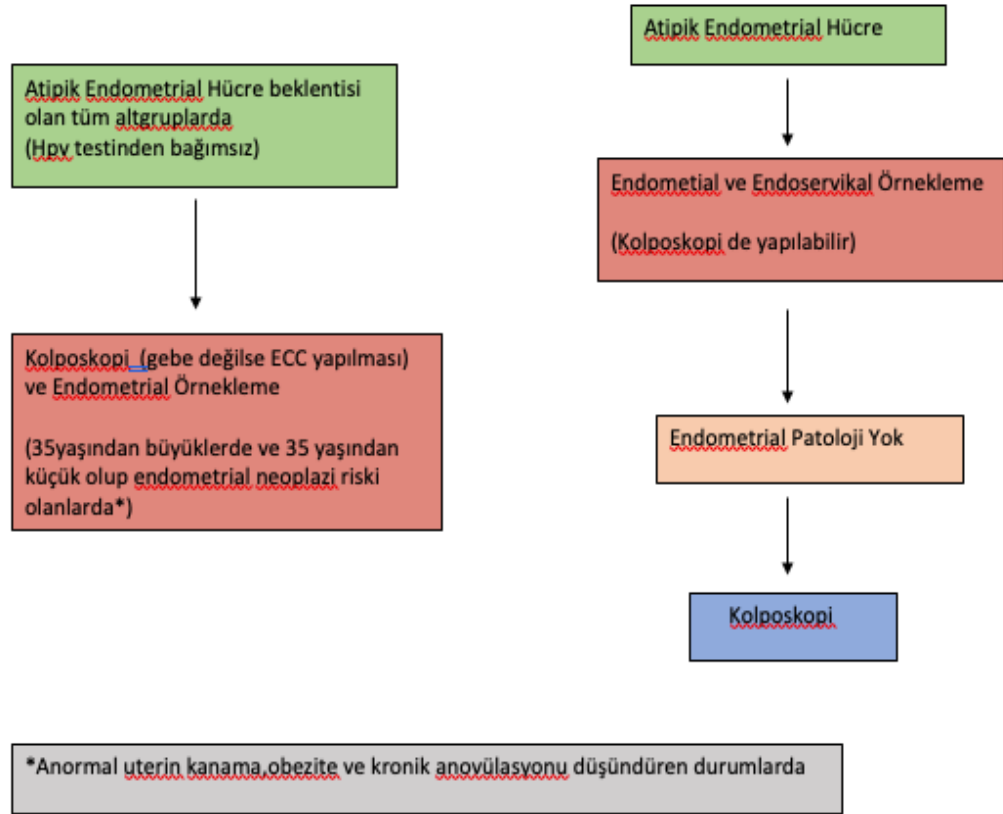
-En az 25 yıl boyunca 3 yıllık aralıklarla HPV testi veya tekrar testi ile gözetime devam edin (önerilir)

- > 25 yıl kabul edilebilir, "hastanın yaşam beklentisi ve tarama yeteneği ciddi sağlık sorunları nedeniyle önemli ölçüde tehlikeye atılmadığı sürece"

9.HPV testleri yönetim için kullanılmalıdır.

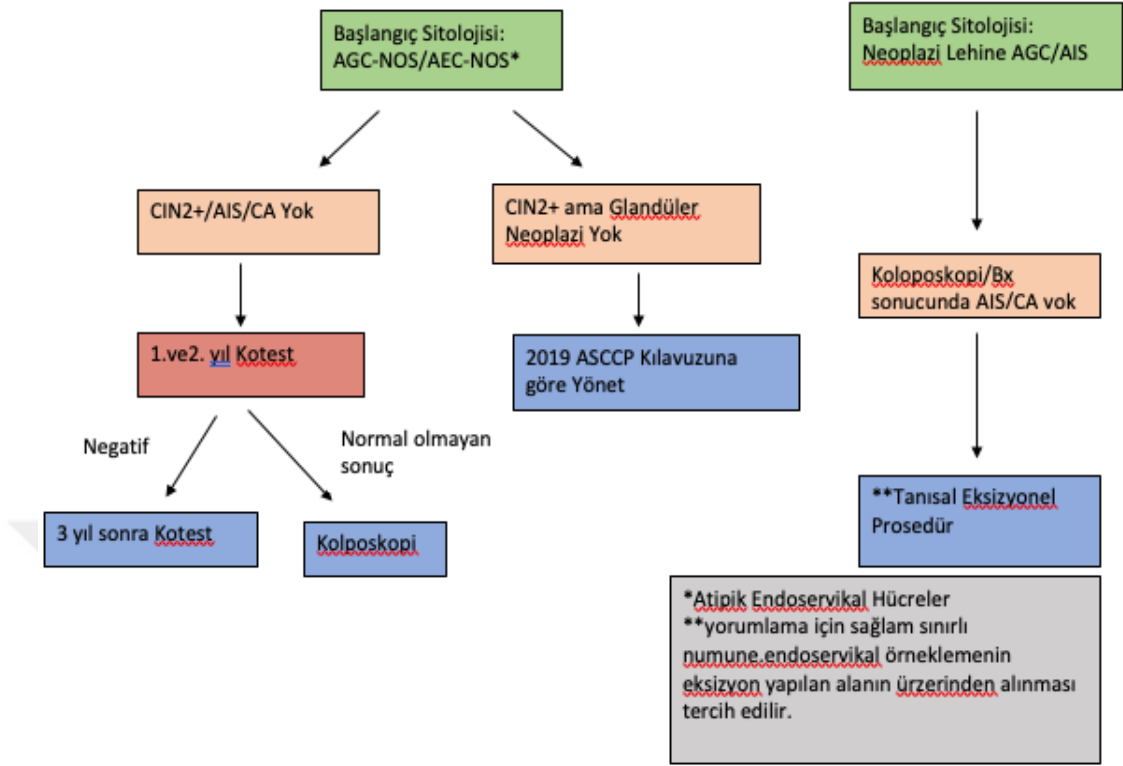
14.3.Nadir Sitoloji Sonuçlarının Yönetimi

14.3.1.AGC veya AIS Sitolojilerinin Değerlendirilmesi



Şekil 13.Servikal sitolojide AGC saptanan hastada ilk yönetim[181]

AGC,serviks adenokarsinomlarının yanı sıra polip ve metaplazi ile ilişkilendirilebilir.HPV negatif olan yaşlı kadınlarda özellikle endometrium,tuba, over ve diğer bölgelerin kanserleri açısından dikkatli olmak gerekir.AGC, neoplazi lehine veya adenokarsinom sitolojisi sıklıkla preinvaziv veya invaziv hastalığın göstergesidir.HSIL veya AIS tanımlanmamış olsa bile tanısal eksizyon prosedürlerinin uygulanması önerilir.



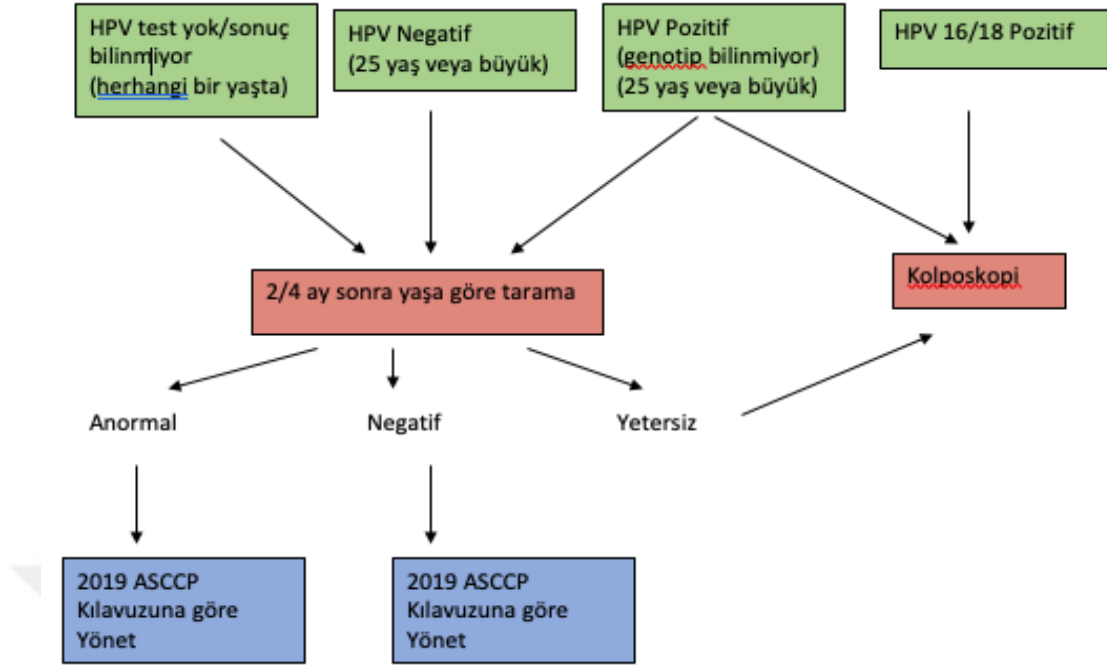
AGC-NOS: Atypical Glandular Cells,Not Otherwise Specified

AEC-NOS: Atypical Epithelial Cells,Not Otherwise Specified

Şekil 14.Şekil 12'de açıklanan değerlendirmelerden sonra yapılması gereken takip yönetimi[181]

14.3.2.Yetersiz sitoloji

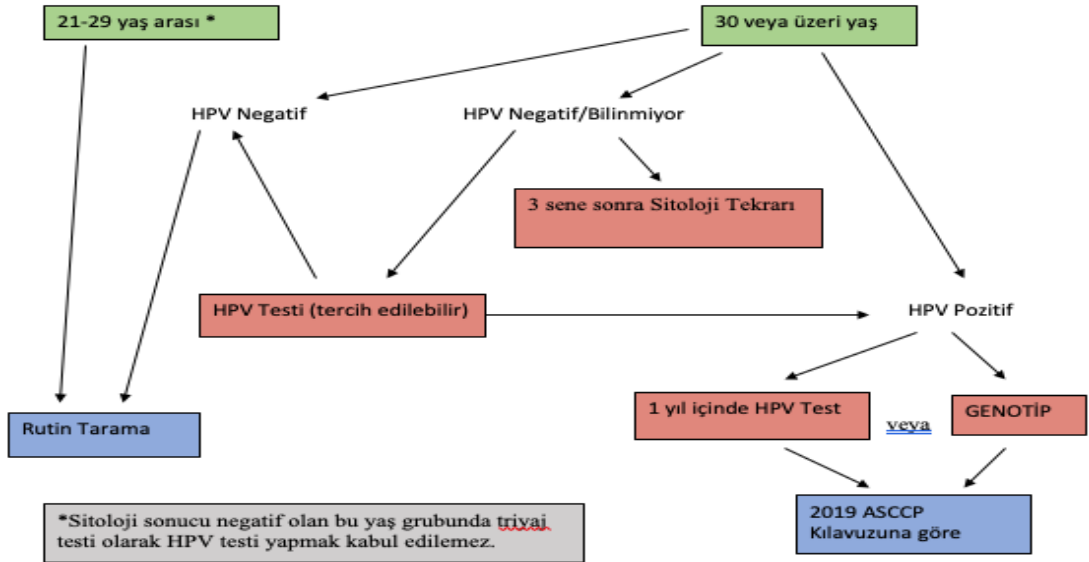
Kotest yapıldığında, yetersiz sitoloji sonucuyla birlikte HPV testinin negatif oluşu yetersiz örnek kaynaklı olabilir. Sitolojide hücre sayısı tanı için yetersiz olduğunda,HPV testi (sitoloji ile aynı anda yapılmış olan) için yeterli olabilir ve negatif sonuç gerçek olabilir. Ancak böyle bir durum, negatif bir HPV taramasından sonra 5 yıla kadar testin tekrarının önerilmemesi nedeniyle, sitolojide yetersiz hücre değerlendirmesiyle negatif bir HPV sonucu,negatif primer HPV testi olarak yorumlanmamalı ve tekrarlanmalıdır.



“Bilinmeyen genotip” hem genotipleme olmaksızın HPV testini, hem de genotiplemenin HPV 16/18 için negatif, ancak diğer yüksek riskli HPV tipleri için pozitif olduğu HPV testini temsil etmektedir.

Şekil 15.Yetersiz Sitolojinin Klinik Yönetiminde Yer Alan Adımlar[181]

Sitolojide Transformasyon Zonu Yokluğu



Şekil 16.TZ veya Endoservikal Hücre Bulunmayan Sitolojinin Klinik Yönetimi[181]

TZ / endoservikal hücre olmayan hastaların, bu hücrelerin mevcut olduğu hastalara göre,CIN 3+ riskinin daha düşük olduğu gösterildi.

14.4.Histoloji Sonuçlarının Yönetimi

25 yaş altında, HPV enfeksiyonu ve CIN 2'nin spontan gerileme oranlarının yüksek olması ve kanser insidansının düşük olması nedeniyle,tedavi kılavuzları 25 yaşından küçük veya 25 yaş ve üstü hastalar için ikiye ayrılmıştır.

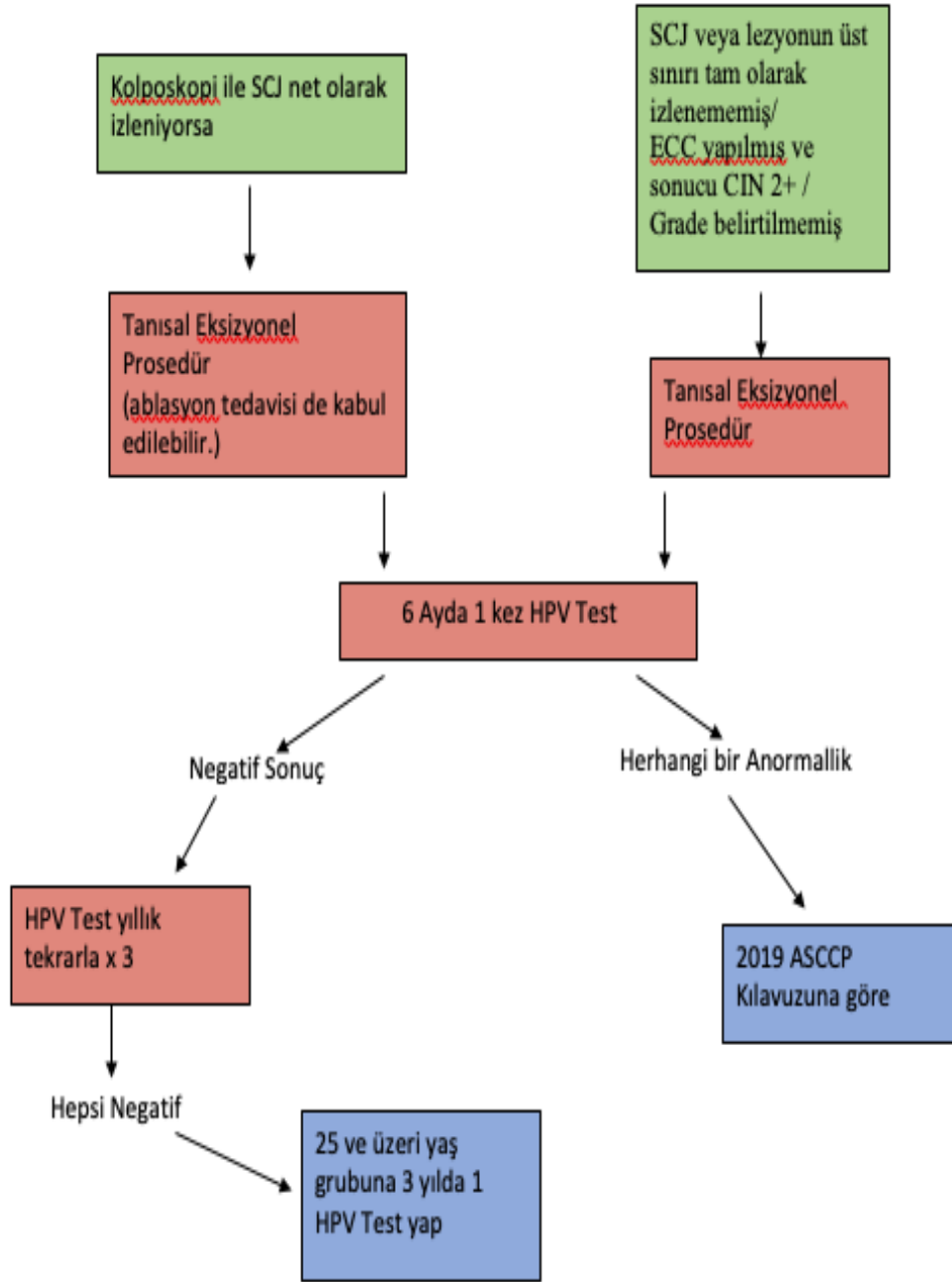
14.4.1. 25 Yaş ve Üzeri Hastalarda Tedavi

Histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) Yönetim

Histolojik HSIL (CIN 3) tanısı konmuş gebe olmayan tüm hastalarda tedavi önerilmektedir ve gözlem kabul edilemez.Histolojik HSIL (CIN 2) olan ve gebe olmayanlarda, hastanın gebelik istemi ile ilgili kaygısı yoksa tedavi edilmelidir.Tedavinin gelecekteki gebelik üzerine potansiyel etkilerinden endişe duyan hastalarda CIN 2 için gözlem kabul edilebilir.

Tek başına histolojik HSIL (CIN2, CIN3 veya belirtilmemiş) primer tedavisi için histerektomi kabul edilemez.

Ablatif tedavi, özellikle kriyoterapi, şu durumlarda kabul edilemez: WHO tarafından tanımlandığı şekilde (a) lezyon kanala uzanıyorsa ve (b) lezyon ektoserviksin yüzey alanının %75'inden fazlasını kaplıyorsa veya kullanılan kriyo başlığının ötesine uzanıyorsa.Kriyoterapinin önerilmediği ek durumlar şöyledir: (a) SKB veya lezyonun üst sınırı tam olarak izlenememiş ise; (b) endoservikal kanal örneği CIN 2+ veya derecelendirilemeyen CIN olarak teşhis edilmiş ise; (c) CIN2 + tedavi öyküsünden sonra ise; (d) histolojik tanıyı doğrulamak için serviksten yetersiz biyopsiler alınmış ise; (e) kanserden şüpheleniliyorsa.



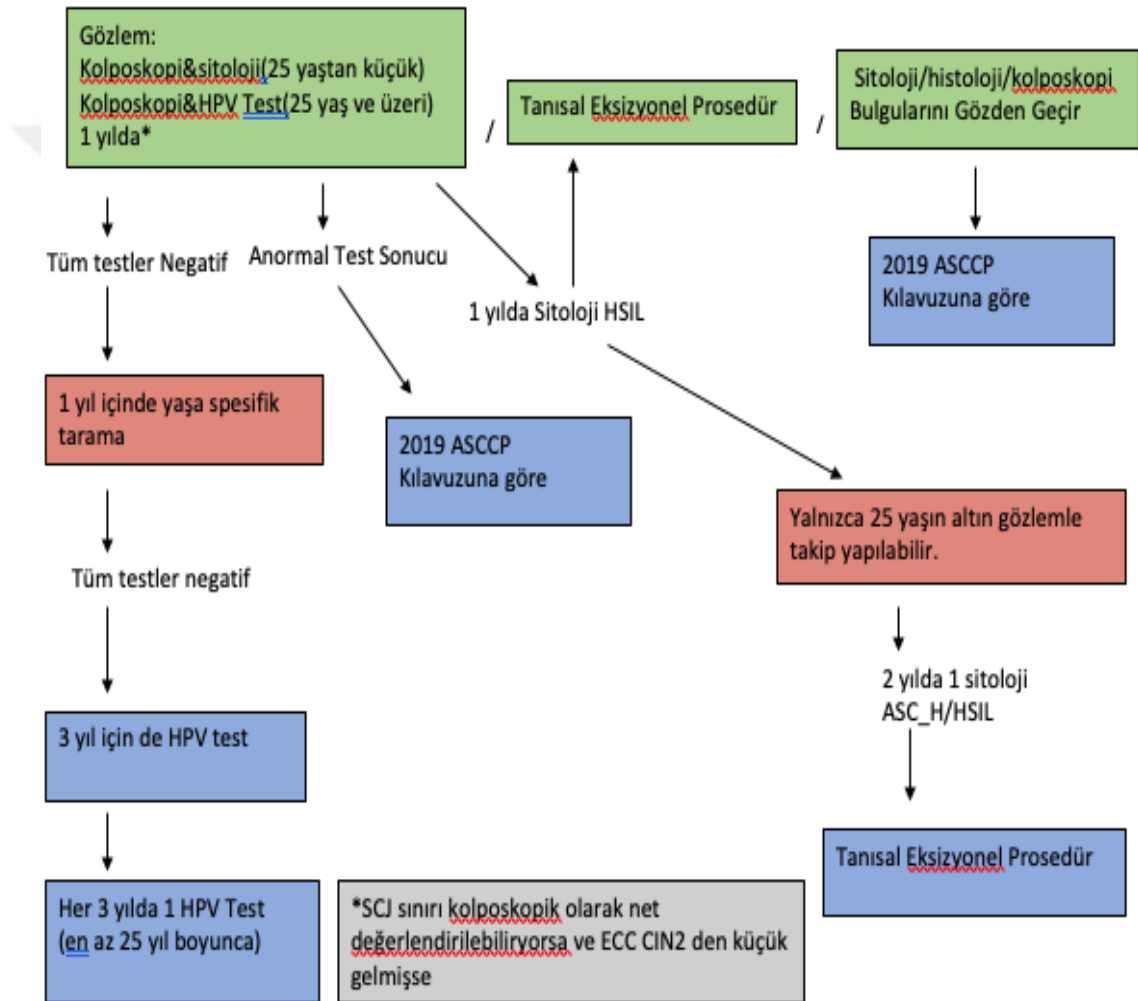
Şekil 17.Histolojik HSIL yönetiminde yer alan adımlar[181]

Tedavinin Gelecekteki Gebelik Sonuçları Üzerine Potansiyel Etkisi Konusunda Kaygılı Olan Hastalarda CIN 2 Yönetim

Doğrudan bir kanser öncüsü olarak kabul edilen CIN 3'ün aksine, CIN 2'de kayda değer gerileme izlenir.1973-2016 arası yapılan çalışmaların sistematik derleme

ve meta-analizi, konservatif bir şekilde yönetilen CIN 2 histolojilerinin, % 50'sinin gerilediğini, % 32'sinin devam ettiğini ve % 18'inin CIN 3+ seviyesine ilerlediğini göstermiştir.Çoğu gerileme özellikle ilk 12 ayda meydana gelirken,ilerleme oranları zamanla artmaya devam etmiştir.30 yaş altındaki kadınlarda gerileme oranları daha yüksektir (% 60).

ASC-H veya HSIL Sitoloji Sonrası Histolojik LSIL (CIN 1) Yönetimi



Şekil 18.HSIL sitolojisi sonrası histolojik LSIL (CIN 1) yönetimi[181]

En Az 2 Yıl Tekrarlayan Histolojik LSIL (CIN1) Kılavuz:

25 yaş ve üzerinde, en az 2 yıl ardışık kontrollerinde histolojik LSIL (CIN 1) saptanan hastalarda gözlem tercih edilebileceği gibi tedavi de bir seçenektir.Tedavi,

hasta tercihine göre ortak karar verildikten sonra kabul edilebilir bir seçenektir. Tahmin edilen anlık CIN3+ riski %25'lik tedavi eşiğinin altında olduğundan, bu özel bir durum olarak kabul edilmektedir.

Histolojik LSIL (CIN 1), HPV enfeksiyonunun histolojik tezahürüdür. CIN 1, onkojenik (yüksek riskli) veya düşük riskli HPV enfeksiyonları ile ilişkili olabilir. HPV tip 16 CIN 3'e göre CIN 1'de daha az saptanır. Histolojik LSIL (CIN 1) ve HPV (+) ASC-US ve sitolojik LSIL biyolojik olarak aynıdır ve bu nedenle benzer şekilde yönetilmelidir. Özellikle genç hastalarda iyileşme oranları yüksektir.

AIS Yönetimi

AIS için çeşitli nedenlerle histerektomi önerilmektedir. AIS sıklıkla endoservikal kanal içinde yer alır ve kolposkopik değişiklikler minimal olabilir; bu nedenle, servikal eksizyonel numune için gerekli uzunluğun belirlenmesi zor olabilir. AIS'in multifokal olma riski de daha yüksektir, bu nedenle eksizyonel doku örneğindeki negatif sınırlar, hastalığın tam olarak çıkarılmasını garanti etmez. Son olarak, skuamöz hücreli kanser öncüllerinin (örn, CIN 3) artan tanı ve tedavisi, invaziv skuamöz hücreli karsinom insidansında azalma ile ilişkili olmasına rağmen, aynı AIS için gösterilmemiştir.

Kesin histerektomi planlanmış olsa bile, invaziv adenokarsinomu dışlamak için servikal biyopside AIS tanısı alan tüm hastalara tanısal bir eksizyonel prosedür önerilir.

Maksimal eksizyonel girişimlerden sonra negatif sınırlar elde edilemezse, fertilitte koruyucu tedavi önerilmez. Fertilitte koruyucu yönetim uygulanan hastalar için, en az 3 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonra en az 2 yıl boyunca veya histerektomi yapıldıktan sonra yılda bir kotest ve endoservikal örnekleme ile gözlem önerilir. 5 yıl boyunca sürekli olarak negatif test ve endoservikal örnekleme sonuçları olan hastalar için, takibin altıncı yılından başlayarak kontrol aralığının her 3 yılda bir olacak şekilde uzatılması kabul edilebilir.

Bu nedenle, sürekli olarak negatif kotest ve endoservikal örnekleme sonuçlarına sahip hastalar için, çocuk doğurduktan sonra da gözlem kabul edilebilir. Takip sırasında pozitif HPV testi sonuçları veya anormal sitoloji / histoloji sonuçları olan hastalar için, çocuk doğduktan sonra histerektomi tercih edilir.

14.5.Anormal Sonuçları Yönetirken Belirli Test ve Test Aralıkları

14.5.1.Histolojik HSIL Tedavi Sonrası Kısa Dönem Takip

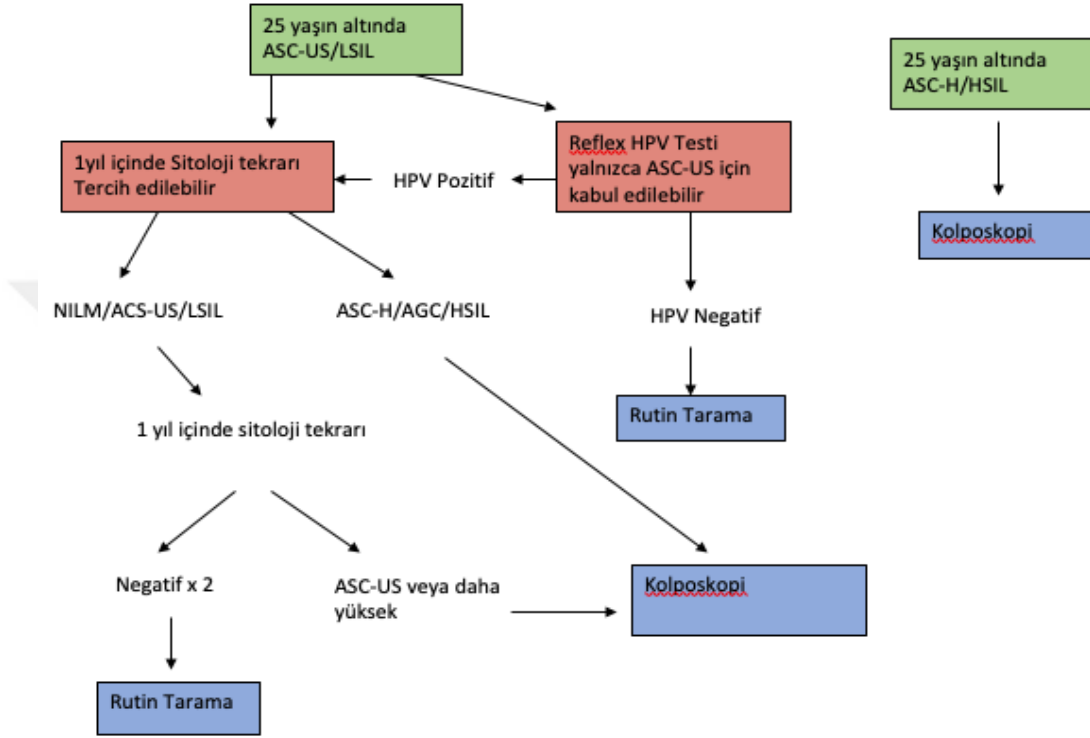
Tedaviden sonra, çıkarılan dokunun sınır durumuna bakılmaksızın 6. ayda HPV bazlı test tercih edilir.HPV bazlı testler pozitifse, kolposkopi ve uygun biyopsiler yapılmalıdır. Kolposkopi ve ECC ile 6. ayda kontrol de kabul edilebilir bir seçenektir. Eksizyonel işlem sırasında uygulanan ECC veya sınırlar CIN 2+ için pozitif olduğunda,tedavinin gelecekteki gebelik sonuçları üzerine etkisinden endişe duymayan 25 yaş veya üzerindeki hastalarda tekrar eksizyon veya gözlem kabul edilebilir.Gözlem için 6. ayda HPV bazlı test tercih edilir; 6. ayda kolposkopi ve ECC yapılması da kabul edilebilir. 25 yaşından küçük veya tedavinin gelecekteki gebelik sonuçları üzerindeki potansiyel etkisinden endişe duyan hastalar için gözlem önerilir. Eksizyonel tedaviden sonra tekrarlayan histolojik HSIL (CIN 2+) gelişirse ve tekrar eksizyon mümkün değil ya da istenmiyorsa histerektomi önerilir.

14.5.2.Yüksek Grade’li Histoloji/Sitolojinin Tedavi Sonrası Uzun Dönem Takip

Histolojik veya sitolojik HSIL tedavisi gören hastalarda, 6. aydaki ilk HPV bazlı testten sonra, 3 ardışık negatif test elde edilene kadar yıllık HPV/ kotest tercih edilir . Yüksek grade’i histoloji (histolojik HSIL, CIN 2, CIN 3 veya AIS) veya yüksek dereceli sitoloji (HSIL veya kalıcı ASC-H) tedavisini takiben ilk yoğun takip döneminden sonra,hasta 65 yaşın üzerinde olsa bile 3 yıllık kontrollerin devamı önerilmektedir.Tedavi edilmiş yüksek grade’li histoloji/ sitoloji öyküsü olan hastalar 65 yaşına geldiğinde,ilk 25 yıllık gözlem dönemini tamamlamışlarsa,3 yıllık aralıklarla devam eden kontrol kabul edilebilir ve hasta sağlıklı olduğu sürece devam edebilir.Hastanın sınırlı yaşam beklentisi varsa taramanın sonlandırılması önerilir. Histoloji veya sitolojide bulunan en yüksek grade’li anormalliğe göre yönetim önerilir.

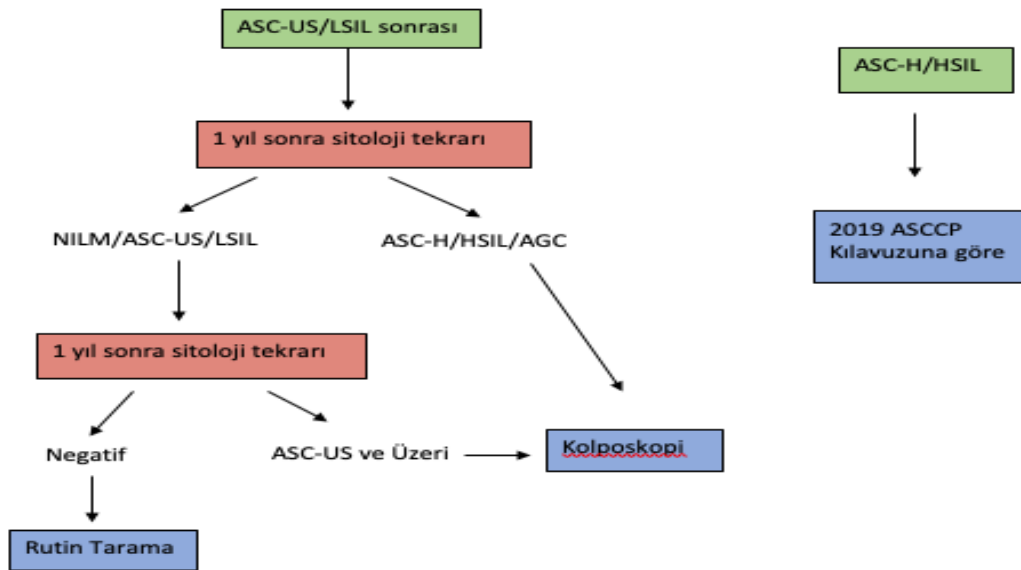
14.6.Özel Durumlar

-25 Yaş Altı Hastaların Yönetimi



NILM:İntraepiteiyal Lezyon veya Malignite için Negatif

Şekil 19.25 yaş altı hastalarda sitolojik patolojilerin yönetimi[181]



Şekil 20.25 yaş altı hastalarda histolojik LSIL (CIN1) yönetimi[181]

-Gebelikte Yönetim Kılavuz:

Gebelikte lezyonların kansere ilerleme oranının farklı olduğu düşünülmemektedir.

Gebelikte ECC, endometrial biyopsi ve hızlandırılmış tedavi kabul edilemez.

Tanısal eksizyonel girişim veya tekrar biyopsi yalnızca sitoloji, kolposkopi veya histoloji sonucunda kanserden şüpheleniliyorsa önerilir .

Gebelik sırasında ilk kolposkopi muayenede histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) teşhis edilirse,12-24 haftada bir kontrol kolposkopi ve test (yaşa bağlı sitoloji / HPV) yapılması tercih edilir, ancak kolposkopinin doğum sonrası döneme ertelenmesi de kabul edilebilir.

İnvazyondan şüpheleniliyorsa veya lezyonun görünümü kötüleşiyorsa tekrar biyopsi yapılması önerilir.

Hamilelik sırasında histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) tedavisi önerilmez.

Gebelikten sonra, doğumdan en erken 4 hafta sonra kolposkopi önerilir.

Gebelik sırasında histolojik HSIL (CIN2 veya CIN3) tanısı almış hastalarda, doğum sonrası kolposkopide bir lezyon tespit edilirse, eksizyonel bir tedavi prosedürü veya tam bir tanısal değerlendirme (servikal sitoloji, HPV ve biyopsi) kabul edilebilir.

-İmmünsuprese Hastaların Yönetimi

HIV (+) için giderek artan sayıda veri var olması nedeniyle diğer tüm immünsuprese gruplar için HIV (+) hastalar için oluşturulan benzer yönetim rehberi hepsi için kullanılmaktadır.

Tarama, ilk cinsel ilişkiye girdikten sonraki 1 yıl içinde başlamalı ve hastanın yaşamı boyunca devam etmelidir.

Otuz yaşından önce göreceli olarak yüksek HPV prevalansı nedeniyle, 30 yaşın altındaki HIV'li hastalarda HPV testi önerilmez.

Üç yıl boyunca yılda bir,sonra 30 yaşına kadar her 3 yılda bir sadece sitoloji ile ve 30 yaşından sonra 3 yılda bir tek başına sitoloji / kotest ile devam edilmelidir.

Herhangi bir yaşta immünsuprese hastalarda, HIV (+) bireyler arasında düşük dereceli sitolojik patolojilerde bile yüksek CIN 3+ riski olması nedeniyle,HPV(+) ASC-US veya daha yüksek sitoloji sonuçlarının tümü için kolposkopiye sevk edilmesi

önerilir.ASC-US sonucunda HPV testi yapılmaz ise, sitolojinin 6-12. ayda tekrarlanması ve sonuç ASC-US veya üstü gelirse kolposkopi yapılması önerilir.

LSIL veya daha kötü tüm sitoloji sonuçları için (ASC-H, AGC, AIS ve HSIL dahil), HPV test sonucuna bakılmaksızın kolposkopiye sevk edilmesi önerilir.

-Histerektomi Sonrası Yönetim

Tedavi için histerektomi yapılırsa, hastalar uzun dönem takibe girmeden önce arka arkaya 3 kez yıllık HPV bazlı test yaptırmalıdır.

Histolojik HSIL (CIN 2 veya CIN 3) veya AIS tedavisinden sonra uzun dönem takip, hastanın tedavi için veya takip sırasında herhangi bir nedenle histerektomi olduğu fark etmeksizin, 25 yıl boyunca 3 yıl aralarla HPV bazlı test ile yapılır.

Histerektomi olmuş, ancak önceki 25 yıl içinde daha önce CIN 2+ tanısı olmayan veya 25 yıllık takip süresini tamamlamış hastalar için tarama genellikle önerilmez.

Histolojik HSIL tedavisi için histerektomi yapılan hastalarda, yüksek grade'li vajinal intraepitelyal neoplazi riski yüksektir.HPV testi vajinal örnekler için FDA onaylı olmamasına rağmen, histolojik HSIL için histerektomi tedavisinden sonra HPV bazlı testin hassasiyeti tek başına sitolojiden üstün görünmektedir.

Benign hastalık için histerektomi yapılmış ve sitoloji ve / veya HPV testi ile taranan hastalardan ASC-US HPV(+) ve LSIL sitolojisi olanlara 12 ay sonra kontrol önerilmeli,sadece yüksek dereceli sitolojisi olanlar (HSIL , ASC-H, AGC) hemen vajinal kolposkopiye yönlendirilmelidir.

-Anormal Tarama Öyküsü Olan 65 Yaş Üstü Hastaların Yönetimi

65 yaş üzerindeki hastalara HPV testi, kotest veya sitoloji yapılmışsa, 25-65 yaş arasındaki hastalar için geçerli olan kılavuza göre yönetim önerilir. Anormal tarama sonucu veya prekanser lezyon tedavisi sonrası takip önerilen durumda, hastanın sağlık durumu iyi ise ve test uygulanabilirse takiplerin sonlandırılması kabul edilemez.Ancak Sınırlı yaşam beklentisi olan hastalar için takip sonlandırılması önerilir.

65 yaş üstü hastalarda tarama için ulusal kılavuzlara uyulmalıdır. Serviks kanserlerinin yaklaşık % 20'si 65 yaşın üzerindeki hastalarda ortaya çıkar.65 yaşın

üzerindeki hastalarda taramanın serviks kanseri gelişimi riskinde düşüşe neden olduğunu göstermektedir.

Kanser oranları 65 yaş üzerinde kayda değer olduğundan ve mamografi, meme biyopsisi ve kolonoskopi gibi kanser tarama prosedürleri 65 yaş üzerinde önerildiğinden, anormal sonuçları olan ancak sınırlı yaşam beklentisi olmayan yaşlı bireyleri değerlendirmede, 25-65 yaş arası hastalar için olan kılavuzların kullanılmasında fikir birliğine varılmıştır. Uygun örnek almak için sınırlı süre (3 hafta) vajinal östrojen kullanılabilir.

-Premenopozal Hastalarda Benign Endometriyal Hücreler veya Histerektomi Yapılmış Hastalarda Benign Glandüler Hücrelerin Yönetimi

Sitolojide endometriyal hücre görülen postmenopozal hastalarda artmış endometriyal patoloji riski izlenmiş, ancak anormal uterin kanamanın olmadığı benign endometriyal hücre izlenen premenopozal hastalarda artmış endometriyal kanser riski görülmemiştir. Bu yüzden premenopozal grupta ek değerlendirme önerilmezken, postmenopozal grupta endometriyal değerlendirme önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir kohort araştırması şeklinde planlanmış olup, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine direkt müracatında tespit edilen endikasyonu veya ulusal servikal kanser tarama programı sonucu pozitif olduğu için refere edilerek değerlendirilen hastaların gerekli görülen endikasyonları aracılığıyla yapılan kolposkopik değerlendirme dosyaları incelenmiştir.

Çalışmaya Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 2020/9-34 nolu onayı ile başlandı. Çalışmamız Seul,Ekim 2008 Helsinki Deklarasyonu'na uygun etik kurallar çerçevesinde yapıldı.

Çalışmamız kapsamında 2016 Ocak-2020 Ağustos tarihleri arasındaki dosyalar taranmıştır. Hastaların başvuru sırasındaki klinik özellikleri ve bulguları,kolposkopi sonuçları,sosyodemografik özellikleri hasta dosyaları değerlendirilerek derlenmiştir.Hasta yaşı,evlilik yaşı,gravida,parite,sigara kullanımı ve RİA kullanımı derlenen demografik özelliklerdir.Hastaların dosya bilgilerine hastane arşivinden ve KARMED elektronik veritabanından ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Hastanın kliniğimizde takip ve tedaviyi kabul ediyor olması,
- HPV test pozitifliği veya anormal servikal sitolojik ve/veya histolojik değerlendirme sonucunun olması veya klinisyen tarafından servikal patoloji açısından şüpheli vaka olarak tespit edilmiş olması,
- Mevcut endikasyonlar ile kolposkopik işlem planlanan hastanın kolposkopisinin tamamlanmış olması, yapılan ileri takip/tedavi açısından patoloji raporunun değerlendirilmiş olması,
- Eğer ileri tetkik olarak LEEP/Konizasyon yapılmış ise raporlarının yorumlanmış olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Hastanın kliniğimizde takip ve tedaviyi kabul etmiyor olması,
- Kolposkopik muayenenin tamamlanamamış olması,
- Dosya bilgilerine ulaşamayan hastalar.

Hastalardan alınan Pap-smear sonuçları Bethesda Klasifikasyonu Terminalojisine uygun olarak yorumlanmış şekilde raporlanmıştır.

Araştırmamızın planı aşamasında HPV'nin servikal kanserlerin önlenabilir nedenlerinden olmasını göz önünde bulundurduk. Kolposkopik değerlendirme endikasyonları açısından gruplama yapılırken HPV çalışılmış ve pozitif olarak yorumlanmış hastalar, sitoloji sonucundan bağımsız yalnızca HPV'si pozitif olması nedeniyle ileri tarama endikasyonu oluşturduğu varsayılmıştır. Buna göre smear testi sonuçlarının pozitif olarak kabul edildiği grupta HPV testi negatif veya hiç çalışılmamış hastalar bulunmaktaydı. Bu nedenle smear pozitifliği grubundaki hastalar HPV'den bağımsız yalnızca sitolojik pozitifliği olan hastalardı.

Bu kriterler kapsamında toplam 478 hasta belirlenmiş ve analiz için bilgileri değerlendirilmiştir.

İstatistik analizimiz esnasında, çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak *ortalama ± standart sapma* ve *medyan, minimum ve maksimum* olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler *sayı ve yüzde* olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik testi *Kolmogorov Smirnov* ile kontrol edildi.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda *Independent Samples T* test, normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U* testi kullanıldı.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda *Pearson Ki-Kare*, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise *Fisher's Exact Test* kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise *Fisher Freeman Halton test* kullanıldı.

İstatistiksel analizler “Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.6.3) [Computer Software] (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) ve JASP (Version 0.14) (Retrieved from <https://jasp-stats.org>) programı ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

BULGULAR

Çalışmada yaş ortalaması $44,4 \pm 9,3$ yıl olan toplam 478 hasta vardı. Hastaların evlilik yaşı ortalama değeri 21 yıl idi. Hastaların gebelik sayısı ortalama değeri 4 olup, minimum ve maksimum değerleri sırası ile 0 ile 18 idi. Gerçekleşen doğum sayısı ortalama 4 olarak bulundu. Sigara öyküsü hastaların 344'ünde (%72,1) yoktu. RİA kullanımına hastaların 397'sinde (%83,2) rastlanmadı. Hastalara ait demografik ve klinik veriler Tablo 12'de özetlendi.

Bethesda 2014 Sınıflamasına göre hastalardan alınan smear örneklerinde 256 hastanın (%53,6) sonucu intraepitelyal lezyon ya da malignensi açısından negatif olarak değerlendirildi. ASC-US 117 hastada (%24,5) rastlandı. LGSIL ve HGSIL sırası ile 58 (%12,1) ve 6 hastada (%1,3) tespit edildi. AGC 4 hastada (%0,8) görüldü. Çalışma grubundaki 37 hastaya (%7,7) smear testi yapılmadı.

Toplam 37 hastada (%7,7) HPV tiplendirmesi negatif olarak değerlendirildi. Tip 16 ve Tip 18'e ait HPV tipleri 141 hastada (%29,5) tespit edildi. Tip 16 ve Tip 18 dışındaki diğer tipler 276 hastada (%57,7) vardı.

Hastaların klinik özellikleri ve smear sonuçları dikkate alındığında, kolposkopik değerlendirme için en sık dikkate alınan endikasyonun 417 hastada (%87,2) tespit edilen HPV pozitifliği olduğu görüldü. Smear pozitifliği 31 hastada (%6,5) ve servikal erozyon 18 hastada (%3,8) kolposkopik değerlendirme kararı verilmesinde dikkate alındı. Postkoital kanama 12 hasta (%2,5) ile en az görülen endikasyon idi. Servikal erozyon ve postkoital kanama bazı aşamalarda diğer nedenler olarak gruplandırıldığında toplam 30 hasta (%6,3) kolposkopik olarak değerlendirildi.

Tablo 11.Çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (yıl) [†]		44,4 ± 9,3
Evlilik yaşı (yıl) [‡]		21 [6 – 47]
Gravida [‡]		4 [0 – 18]
Parite [‡]		3 [0 – 13]
Sigara ^β	Var	133 (27,9)
	Yok	344 (72,1)
RİA ^β	Var	80 (16,8)
	Yok	397 (83,2)
Smear sonucu ^β	İnflamasyon-enfeksiyon	256 (53,6)
	ASC-US	117 (24,5)
	LGSIL	58 (12,1)
	HGSIL	6 (1,3)
	AGC	4 (0,8)
	AIS	0(0)
	Karsinom	0(0)
	Çalışılmamış	37 (7,7)
HPV tipi ^β	Negatif	37 (7,7)
	Tip 16, Tip 18	141 (29,5)
	Diğer Tipler	276 (57,7)
	Çalışılmamış	24 (5)
Endikasyon ^β	HPV pozitifliği	417 (87,2)
	Smear pozitifliği	31 (6,5)
	Servikal erozyon	18 (3,8)
	Postkoital kanama	12 (2,5)
Endikasyon ^β	HPV pozitifliği	417 (87,2)
	Smear pozitifliği	31 (6,5)
	Diğer	30 (6,3)

[†]: ortalama ± standart deviasyon, [‡]: median (minimum-maksimum), ^β: n (%).

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

RİA: rahim içi araç, ASC: atipik skamöz hücreler, L-SIL: düşük dereceli intraepitelyal lezyon, H-SIL: yüksek dereceli intraepitelyal lezyon, AGC: atipik glandüler hücreler, HPV: İnsan papilloma virüsü.

Kolposkopik biyopsi, ECC ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçları Tablo 12’de verildi.

Kolposkopik değerlendirme yapılan 472 hastanın 275’inde (%58,3) biyopsi sonucu doğal olarak değerlendirildi. CIN 1, CIN 2 ve CIN 3 sırası ile 83 (%17,6), 68 (%14,4) ve 45 hastada (%9,5) tespit edildi. Karsinom 1 hastada (%0,2) vardı.

Endoservikal küretaj sonucuna göre 452 hastanın 427’inde (%94,5) biyopsi sonucu doğal olarak değerlendirildi. CIN 1, CIN 2 ve CIN 3 sırası ile 7 (%1,5), 8 (%1,8) ve 10 hastada (%2,2) tespit edildi.

Konizasyon yapılan 87 hastanın 18’inde (%20,7) biyopsi sonucu doğal olarak değerlendirildi. CIN 3 ise 29 hasta (%33,3) ile en sık görülen patolojik değerlendirme idi. CIN 1 ve CIN 2 18 (%20,7) ve 20 hastada (%23) tespit edildi. Karsinom ve in situ karsinom birer hastada (%1,1) vardı.

Tablo 12.: Kolposkopik biyopsi, endoservikal küretaj ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı

Kolposkopik biyopsi ^β	Doğal	275 (57,5)
	CIN1	83 (17,6)
	CIN2	68 (14,4)
	CIN3	45 (9,5)
	İn situ Karsinom	0(0,0)
	Karsinom	1 (0,2)
ECC ^β	Doğal	427 (94,5)
	CIN1	7 (1,5)
	CIN2	8 (1,8)
	CIN3	10 (2,2)
	İn situ Karsinom	0(0,0)
	Karsinom	0(0,0)
Konizasyon ^β	Doğal	18 (20,7)
	CIN1	18 (20,7)
	CIN2	20 (23)
	CIN3	29 (33,3)
	İn situ karsinom	1 (1,1)
	Karsinom	1 (1,1)

^β: n (%).

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi, ECC: endoservikal küretaj.

HPV pozitifliği ve negatifliğine göre hastaların demografik ve klinik zellikleri Tablo 13'te verildi.

HPV tiplendirmesine göre pozitif olarak değerlendirilen 417 hasta (%98,5) vardı. HPV pozitifliği ve negatifliği açısından yaşı ve diğer demografik özellikler gruplar arasında benzer özellikler göstermekteydi ($p>0,05$).

Smear sonucu ile HPV pozitifliği arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. HPV pozitif olan hastalarda %60,5 oranında intraepitelyal lezyon ya da malignensi açısından negatif smear sonucu tespit edilmesine karşı, HPV negatif olan hastalarda anlamlı olarak daha az oranda intraepitelyal lezyon ya da malignensi açısından negatiflik söz konusu idi ($p=0,001$).

HPV negatif hastalarda yüksek dereceli intraepitelyal lezyon ve atipik glandüler hücrelere daha fazla oranda rastlandı. Atipik skamöz hücreler ve düşük dereceli intraepitelyal lezyon açısından anlamlı farklılıklar yoktu.

Kolposkopik biyopsi, endoservikal küretaj ve konizasyonun patolojik değerlendirme sonuçları gruplar arası benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 13. HPV pozitifliği ve negatifliğine göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		HPV sonucu		p
		Pozitif (n=417)	Negatif (n=37)	
Yaş (yıl) †		44,8 ± 9,3	44,1 ± 9,5	0,627**
Evlilik yaşı (yıl) ‡		21 [12 – 47]	20 [15 – 32]	0,435***
HPV Gravida ‡		4 [0 – 18]	4 [0 – 11]	0,405***
Parite ‡		3 [0 – 13]	3 [0 – 9]	0,882***
Sigara β	Var	118 (28,4)	11 (29,7)	0,860*
	Yok	298 (71,6)	26 (70,3)	
RİA β	Var	71 (17)	7 (18,9)	0,770*
	Yok	346 (83)	30 (81,1)	
Smear sonucu β	İnflamasyon-enfeksiyon	231 (60,5)	11 (30,6)	0,001*
	ASC	96 (25,1)	14 (38,9)	
	LGSIL	49 (12,8)	7 (19,4)	
	HGSIL	4 (1)	2 (5,6)	
	AGC	2 (0,5)	2 (5,6)	
	İn situ Karsinom	0(0)	0(0)	
	Karsinom	0(0)	0(0)	
Kolposkopik biyopsi β	Doğal	232 (56,2)	24 (64,9)	0,128*
	CIN1	75 (18,2)	6 (16,2)	
	CIN2	65 (15,7)	3 (8,1)	
	CIN3	41 (9,9)	3 (8,1)	
	İn situ Karsinom	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0 (0)	1 (2,7)	
ECC sonucu β	Doğal	376 (94,7)	29 (87,9)	0,066*
	CIN1	5 (1,3)	2 (6,1)	
	CIN2	8 (2)	0 (0)	
	CIN3	8 (2)	2 (6,1)	
	İn situ Karsinom	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0(0)	0(0)	
Konizasyon sonucu β	Doğal	15 (18,5)	2 (50)	0,329*
	CIN1	18 (22,2)	0 (0)	
	CIN2	19 (23,5)	0 (0)	
	CIN3	27 (33,3)	2 (50)	
	İnsitu karsinom	1 (1,2)	0 (0)	
	Karsinom	1 (1,2)	0 (0)	

†: ortalama ± standart deviasyon, ‡: median (minimum-maksimum), β: n (%).

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

HPV: İnsan papilloma virüsü, RİA: rahim içi araç, ASC: atipik skamöz hücreler, L-SIL: düşük dereceli intraepitelyal lezyon, H-SIL: yüksek dereceli intraepitelyal lezyon, AGC: atipik glandüler hücreler, CIN: servikal intraepitelyal neoplazi.

*: Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**: Independent Samples T test kullanıldı.

***: Mann-Whitney U test kullanıldı.

Smear pozitifliği ve negatifliğine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 14’te verildi.

Smear sonucuna göre pozitif olarak değerlendirilen 31 hasta (%6,5) vardı. Hastaların yaşı, ilk evlenme yaşı, gravida ve parite sayıları, sigara ve RİA kullanımları açısından smear pozitifliğine göre anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0,05$).

Endikasyon gruplaması yapılırken malignensi açısından günümüzde en değerli görülen HPV Pozitifliği temel endikasyon kabul edildi. Eğer hastanın HPV Pozitifliği varsa diğer sitolojik anomallikler yokmuş gibi veri girişi yapıldığından smear sonucu ile HPV tipleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. Planlandığı şekliyle HPV tipleri sadece smear sonucu negatif olan hastalarda tespit edildi ($p<0,001$).

Endoservikal küretaj ile smear sonuçları arasında anlamlı farklılıklar vardı. Smear sonucu negatif olan hastaların endoservikal küretaj sonucunun doğal olması, smear sonucu pozitif olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek idi (%95,4 vs. %85,2). CIN 1 sonucu smear sonucu pozitif olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (%7,4 vs. %1,5) ($p=0,034$).

Kolposkopik değerlendirme ve konizasyonun patolojik değerlendirme sonuçları gruplar arası benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 14.Smear pozitifliği ve negatifliğine göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Smear pozitifliği		p
		Pozitif (n=31)	Negatif (n=410)	
Yaş (yıl) †		42 ± 10,1	44,5 ± 9,3	0,152**
Evlilik yaşı (yıl) ‡		19 [15 – 32]	21 [12 – 47]	0,166***
Gravida ‡		4 [0 – 11]	4 [0 – 18]	0,485***
Parite ‡		3 [0 – 9]	3 [0 – 13]	0,798***
Sigara β	Var	9 (29)	115 (28,1)	0,913*
	Yok	22 (71)	294 (71,9)	
RİA β	Var	3 (10)	71 (17,3)	0,301*
	Yok	27 (90)	339 (82,7)	
HPV tipi β	Negatif	23 (100)	13 (3,3)	<0,001*
	Tip 16, Tip 18	0 (0)	126 (31,9)	
	Diğer	0 (0)	256 (64,8)	
Kolposkopik biyopsi β	Doğal	22 (71)	234 (57,9)	0,497*
	CIN1	4 (12,9)	75 (18,6)	
	CIN2	2 (6,5)	60 (14,9)	
	CIN3	3 (9,7)	34 (8,4)	
	İn situ Karsinom	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0 (0)	1 (0,2)	
ECC sonucu β	Doğal	23 (85,2)	371 (95,4)	0,034*
	CIN1	2 (7,4)	5 (1,3)	
	CIN2	0 (0)	7 (1,8)	
	CIN3	2 (7,4)	6 (1,5)	
	İn situ Karsinom	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0 (0)	0 (0)	
Konizasyon sonucu β	Doğal	1 (33,3)	15 (20,3)	0,643*
	CIN1	0 (0)	18 (24,3)	
	CIN2	0 (0)	16 (21,6)	
	CIN3	2 (66,7)	23 (31,1)	
	İn situ karsinom	0 (0)	1 (1,4)	
	Karsinom	0 (0)	1 (1,4)	

†: ortalama ± standart deviasyon, ‡: median (minimum-maksimum), β: n (%).

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

HPV: İnsan papilloma virüsü, RİA: rahim içi araç, ASC: atipik skamöz hücreler, L-SIL: düşük dereceli intraepitelyal lezyon, H-SIL: yüksek dereceli intraepitelyal lezyon, AGC: atipik glandüler hücreler, CIN: servikal intraepitelyal neoplazi, ECC: endoservikal küretaj.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Independent Samples T test kullanıldı.

***. Mann-Whitney U test kullanıldı.

Servikal erozyon durumuna göre hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 15’te verildi.

Servikal erozyonu olan hasta sayısı 18 (%3,8) idi. Hastaların yaşı, ilk evlenme yaşı, gravida ve parite sayıları, sigara ve RİA kullanımları açısından servikal erozyon durumuna göre anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0,05$).

Smear, kolposkopik değerlendirme, ECC ve konizasyonun patolojik değerlendirme sonuçları gruplar arası benzerdi ($p>0,05$).



Tablo 15. Servikal erozyon durumuna göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Servikal erozyon		p
		Pozitif (n=18)	Negatif (n=460)	
Yaş (yıl) [†]		40,3 ± 6,6	44,6 ± 9,4	0,058**
Evlilik yaşı (yıl) [‡]		20 [15 – 28]	21 [12 – 47]	0,516***
Gravida [‡]		3,5 [2 – 8]	4 [0 – 18]	0,165***
Parite [‡]		3 [2 – 6]	3 [0 – 13]	0,607***
Sigara ^β	Var	5 (27,8)	128 (27,9)	0,992*
	Yok	13 (72,2)	331 (72,1)	
RİA ^β	Var	5 (27,8)	75 (16,3)	0,202*
	Yok	13 (72,2)	384 (83,7)	
Smear sonucu ^β	İnflamasyon-enfeksiyon	15 (88,2)	241 (56,8)	0,154*
	ASC-US	2 (11,8)	115 (27,1)	
	LGSIL	0 (0)	58 (13,7)	
	HGSIL	0 (0)	6 (1,4)	
	AGC	0 (0)	4 (0,9)	
	İn situ Karsinom	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0 (0)	0 (0)	
Kolposkopik biyopsi ^β	Doğal	13 (76,5)	262 (57,6)	0,685*
	CIN1	2 (11,8)	81 (17,8)	
	CIN2	1 (5,9)	67 (14,7)	
	CIN3	1 (5,9)	44 (9,7)	
	İn situ Karsinom	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0 (0)	1 (0,2)	
ECC sonucu ^β	Doğal	17 (100)	410 (94,3)	0,999*
	CIN1	0 (0)	7 (1,6)	
	CIN2	0 (0)	8 (1,8)	
	CIN3	0 (0)	10 (2,3)	
	İn situ Karsinom	0(0)	0(0)	
	Karsinom	0 (0)	0(0)	
Konizasyon sonucu ^β	Doğal	2 (66,7)	16 (19)	0,206*
	CIN1	0 (0)	18 (21,4)	
	CIN2	1 (33,3)	19 (22,6)	
	CIN3	0 (0)	29 (34,5)	
	İn situ karsinom	0 (0)	1 (1,2)	
	Karsinom	0 (0)	1 (1,2)	

[†]: ortalama ± standart deviasyon, [‡]: median (minimum-maksimum), ^β: n (%).

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

HPV: İnsan papilloma virüsü, RİA: rahim içi araç, ASC: atipik skamöz hücreler, L-SIL: düşük dereceli intraepitelyal lezyon, H-SIL: yüksek dereceli intraepitelyal lezyon, AGC: atipik glandüler hücreler, CIN: servikal intraepitelyal neoplazi, ECC: endoservikal küretaj.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Independent Samples T test kullanıldı.

***. Mann-Whitney U test kullanıldı.

Postkoital kanamaya göre hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 16'da verildi.

Postkoital kanaması olan hasta sayısı 12 (%2,5) idi. Hastaların yaşı, ilk evlenme yaşı, gravida ve parite sayıları, sigara ve RİA kullanımları açısından servikal erozyon durumuna göre anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0,05$).

Smear, kolposkopik değerlendirme, endoservikal küretaj ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçları gruplar arası benzerdi ($p>0,05$).

Postkoital kanama endikasyonu ile kolposkopik biyopsi yapılan hastalarda karsinom sonuçları anlamlı olarak daha yüksekti. ($p=0,023$)

Yalnızca postkoital kanama endikasyonu olan hastaların hiçbirine patolojik doğrulama yapılmadan konizasyon yapılmamıştı. Karsinom olarak yakalanan postkoital kanama şikayeti olan hastaya ise ileri tedavi planlanmıştı.

Tablo 16. Postkoital kanamaya göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Postkoital kanama		p
		Pozitif (n=12)	Negatif (n=466)	
Yaş (yıl) [†]		42,4 ± 9,9	44,5 ± 9,3	0,451**
Evlilik yaşı (yıl) [‡]		20,5 [16 – 26]	21[12-47]	0,846***
Gravida [‡]		4,5 [1 – 8]	4 [0 – 18]	0,282***
Parite [‡]		3 [0 – 8]	3 [0 – 13]	0,340***
Sigara ^β	Var	1 (8,3)	132(28,4)	0,193*
	Yok	11 (91,7)	333(71,6)	
RİA ^β	Var	1 (8,3)	79 (17)	0,700*
	Yok	11 (91,7)	386 (83)	
Smear sonucu ^β	İnflamasyon-Enfeksiyon	10 (90,9)	246(57,2)	0,322*
	ASC-US	1 (9,1)	116 (27)	
	LGSIL	0 (0)	58 (13,5)	
	HGSIL	0 (0)	6 (1,4)	
	AGC	0 (0)	4 (0,9)	
	İn situ Karsinom	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0(0)	0(0)	
Kolposkopik biyopsi ^β	Doğal	8 (72,7)	267(57,9)	0,023*
	CIN1	2 (18,2)	81 (17,6)	
	CIN2	0 (0)	68 (14,8)	
	CIN3	0 (0)	45 (9,8)	
	İn situ Karsinom	0(0)	0(0)	
	Karsinom	1 (9,1)	0 (0)	
ECC sonucu ^β	Doğal	11 (100)	416(94,3)	0,999*
	CIN1	0 (0)	7 (1,6)	
	CIN2	0 (0)	8 (1,8)	
	CIN3	0 (0)	10 (2,3)	
	İn situ Karsinom	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0 (0)	0(0)	
Konizasyon sonucu ^β	Doğal	0 (0)	18 (20,7)	-
	CIN1	0 (0)	18 (20,7)	
	CIN2	0 (0)	20 (23)	
	CIN3	0 (0)	29 (33,3)	
	İnsitu karsinom	0 (0)	1 (1,1)	
	Karsinom	0 (0)	1 (1,1)	

[†]: ortalama ± standart deviasyon, [‡]: median (minimum-maksimum), ^β: n (%).

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

HPV: İnsan papilloma virüsü, RİA: rahim içi araç, ASC: atipik skamöz hücreler, L-SIL: düşük dereceli intraepitelyal lezyon, H-SIL: yüksek dereceli intraepitelyal lezyon, AGC: atipik glandüler hücreler, CIN: servikal intraepitelyal neoplazi, ECC: endoservikal küretaj.

CIN 3 pozitifliği hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 17’de özetlendi.

Smear, kolposkopik değerlendirme, endoservikal küretaj ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçlarına göre CIN 3 pozitif olarak değerlendirilen toplam 56 hasta (%11,7) vardı. Hastaların yaşı, ilk evlenme yaşı, gravida ve parite sayıları ve RİA kullanımları açısından CIN 3 pozitifliği durumuna göre anlamlı farklılıklar tespit edilmedi ($p>0,05$).

CIN 3 pozitifliği gelişen hastaların sigara kullanma oranı %39,3 idi. CIN 3 negatif olan hastalardan 111’i (%26,4) sigara içicisi idi. CIN 3 pozitifliği gelişimi olan hastaların sigara kullanma oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,043$).

Kolposkopik değerlendirme yapılmı endikasyonlarına göre patolojik sonuçların CIN3 olarak sonuçlanması arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,805$).

Tablo 17.CIN 3 pozitifliğine göre hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		CIN3 pozitifliği		p
		Pozitif (n=56)	Negatif (n=422)	
Yaş (yıl) [†]		43,3 ± 7,5	44,6 ± 9,5	0,356**
Evlilik yaşı (yıl) [‡]		20 [13 – 38]	21 [12 – 47]	0,426***
Gravida [‡]		4 [1 – 11]	4 [0 – 18]	0,794***
Parite [‡]		3 [1 – 9]	3 [0 – 13]	0,569***
Sigara ^β	Var	22 (39,3)	111 (26,4)	0,043*
	Yok	34 (60,7)	310 (73,6)	
RİA ^β	Var	12 (21,4)	68 (16,2)	0,321*
	Yok	44 (78,6)	353 (83,8)	
Endikasyon	HPV pozitifliği	51 (91,1)	366 (86,7)	0,805*
	Smear pozitifliği	3 (5,4)	28 (6,6)	
	Diğer	2 (3,6)	28 (6,6)	

[†]: ortalama ± standart deviasyon, [‡]: median (minimum-maksimum), ^β: n (%).

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.

RİA: rahim içi araç.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

**. Independent Samples T test kullanıldı.

***. Mann-Whitney U test kullanıldı

Tablo 18’de endikasyonlara göre kolposkopik değerlendirme, ECC ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçları gruplar arası benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 18. Endikasyonlara göre kolposkopik biyopsi, endoservikal küretaj ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı

		HPV pozitifliği	Smear pozitifliği	Diğer	p^*
Kolposkopik biyopsi ^β	Doğal	232 (56,2)	22 (71)	21 (75)	0,059
	CIN1	75 (18,2)	4 (12,9)	4 (14,3)	
	CIN2	65 (15,7)	2 (6,5)	1 (3,6)	
	CIN3	41 (9,9)	3 (9,7)	1 (3,6)	
	İnsitu karsinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)	
Konizasyon sonucu ^β	Doğal	15 (18,5)	1 (33,3)	2 (66,7)	0,332
	CIN1	18 (22,2)	0 (0)	0 (0)	
	CIN2	19 (23,5)	0 (0)	1 (33,3)	
	CIN3	27 (33,3)	2 (66,7)	0 (0)	
	İnsitu karsinom	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	
ECC sonucu ^β	Doğal	376 (94,7)	23 (85,2)	28 (100)	0,131
	CIN1	5 (1,3)	2 (7,4)	0 (0)	
	CIN2	8 (2)	0 (0)	0 (0)	
	CIN3	8 (2)	2 (7,4)	0 (0)	
	İnsitu karsinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Karsinom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

^β: n (%).

*Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

TARTIŞMA

HPV'nin servikal lezyon süreçleri üzerine olan etkisi kanıtlanmıştır. Servikal kanserin kadın kanserleri arasında ciddi bir yerinin olması ve bulaşıcı bir etken tespiti nedeniyle HPV aşılması gelişmiş ülkelerin aşı takvimine yakın dönemde eklenmiştir. Fakat servikal kanser gelişen bireyler daha çok sosyo-ekonomisi düşük topluluklarda aşı ve tedaviye ulaşma imkanı olmayan bireylerde mevcut olduğundan, günümüzde etkenin eradikasyonu henüz gündemde değildir. Bu yüzden aşılama ile engel olamadığımız viral süreçlerin erken tespiti konusunda tarama süreçleri önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmamıza ileri test ile kesin histopatolojik tanıya ulaşılması hedeflenerek kolposkopiye yönlendirilmiş 478 hasta dahil edildi. Bu hastalardan bazılarında kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi, ECC veya kolposkopi sonrası tanılarına göre servikal konizasyon yapıldı.

Günümüzde kitlesel tarama programları ile servikal lezyonlar preinvaziv dönemde saptanarak invaziv progresyonunun önüne geçilebilmektedir. Bu sayede ciddi mortalite ile sonuçlanan tabloda iyileşme saptanmaktadır.

Servikal tarama yöntemleri ve sonuçlarının sınıflandırılmasına yönelik çalışmalar standartizasyonu sağlayabilmek için sürekli olarak güncellenmektedir.

Farklı yaş gruplarında farklı olarak yoğunlaşan servikal lezyonlar bazı çalışmalarda pik değerleri şu şekilde tespit edilmiştir: LGSIL 20 ile 29 yaşları arasında, HGSIL 30 ile 39 yaşları arasında ve karsinom vakaları 50 ile 59 yaşları arasında. Buna göre lezyonların progresyonun yaşla birlikte arttığı söylenebilir.[182]

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $44,4 \pm 9,3$ yıl idi.

Sherwani ve ark . , sitolojide LGSIL ve HGSIL'in, 20 yaşından önce cinsel aktiviteye başlayan hastalarda daha yaygın olduğunu bulmuşlardır. Sonuçlar LGSIL, HGSIL ve karsinom hastaları için ortalama evlilik yaşı sırasıyla 18.5, 19.5 ve 18.3 tespit edilmiştir.[183]

Bizim çalışmamızda ele aldığımız hastaların evlilik yaşı ortalaması 21 idi.

Yüksek gravida ve parite servikal invaziv lezyon gelişme sürecinde uzun süredir şüphelenilen başlıca faktörlerden biridir. HPV pozitif kadınlardan oluşan bir

havuzda yapılan gravide-parite analizinde skuamöz hücreli servikal kanser için riski 3-4 kata kadar arttırdığı bulunmuştur.[78]

Çalışmamıza dahilen edilen hasta popülasyonunda ise gebelik sayısı ortalama değeri 4 olup, minimum ve maksimum değerleri sırası ile 0 ile 18 idi. Gerçekleşen doğum sayısı ortalama değeri 4 olarak bulundu.

1540 kadın üzerinde yapılan bir başka araştırmada sigara içen,pasif içen veya partneri sigara içen durumlarında nikotinin sinerjistik etkisinin yanında HPV'nin kanserojen doğasına bağışıklık sistemini baskılayarak da etkide bulunarak servikal patolojinin derecesini arttırdığı gösterilmiştir.[184]

Literatürde rastgele oluşturulan inceleme topluluklarında karşılaştırıldığı gibi bizim çalışmamızda da sigara içiciliği içmeyene göre daha azdı. Dahil edilen hastaların 344'ünde (%72,1) sigara içiciliği yoktu.CIN 3 pozitifliği gelişen hastaların sigara kullanma oranı %39,3 idi. CIN 3 negatif olan hastalardan 111'i (%26,4) sigara içicisi idi.CIN 3 pozitifliği gelişimi olan hastaların sigara kullanma oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,043$).

RİA kullanımına geçen kadınların %66'sı semptomatik olması üzerine yapılan servikal sitolojilerde yüksek oranda inflamatuvar ve enfektif belirteçler izlenmiştir. Yakalanan servikal lezyonlarda RİA'nın çıkarılmasını takip eden test tekrarlarında hafif displazilerin gerilemesinin anlamlı olduğu gösterildi.Yüksek dereceli displazilerde de RİA'nın çıkarılarak gözlem yapılması önerildi. [185][186]

Toplumda RİA kullanımının yaygın olduğu düşüncesiyle çalışmamız sosyodemografik parametrelerine eklenmiştir. RİA hastaların 80(%16,8)'inde izlendi.HPV pozitifliği veya diğer servikal patolojilerle ilgisi gösterilememiştir.HPV den bağımsız sitolojik değişikliği olan grupta yalnızca 3 hastada RİA izlenmişti.

HPV tabanlı taramanın,tek başına sitoloji ile karşılaştırıldığında sonraki tarama turları sırasında yüksek dereceli CIN veya servikal kanser vakalarının insidansını azalttığını göstermiştir.[187][188]Bu çalışma planı yapılırken kolposkopiye sevk endikasyonları gruplandırılmasında sitolojik anormallikler aynı hastada HPV pozitifliği olması durumlarında geri planda tutulmuştur.

HPV çeşitli derecede servikal lezyonlar ile %95 oranında ilişkilendirilmiştir.Fakat çok fazla tip çeşitliliği olan HPV'nin özellikle iki tipi

mevcuttur ki %70 oranla,en büyük nedenselliği oluşturmaktadırlar:HPVtip 16-HPV tip 18[189]

Geniş çaplı bir analizde,14.249 kadının servikal örnekleme dahil edilerek analiz edilmiş ve sık rastlanan HPV tiplerine ulaşılmıştır.HPV tip 16 ve 18 %70 oranında izlenirken diğer tipler olan 31-33-35-45-52-58 azımsanamayacak bir oran olan %20 sonucuna ulaşılmıştır.[190]

Bu nedenle çalışma planı oluşturulurken en sık dikkate alınan endikasyon 417 (%87,2) hasta ile HPV pozitifliği olarak görüldü.Yüksek ilişkiden dolayı HPV 16-18 ayrıca bir grup oluşturacak şekilde,diğer tipler ayrıca bir grup oluşturacak şekilde gruplandırma yapıldı.Bu hastalarda sitolojik değişiklikler varsa bile kolposkopi yapılmasına endikasyon olarak HPV pozitifliği temel neden olarak kabul edildi.

Predispozan faktörlerin karmaşık ilişkisi ile meydana gelen servikal lezyonların sitolojik sınıflandırılması için ‘Bethesda Sınıflandırması’ uzun süredir klinik standardizasyonu sağlamak amacıyla kullanımdadır.

FDA 31.03.2004 tarihinde HPV DNA testini onaylaması ile birlikte serviks kanseri taramasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.30 yaş üzerinde triyaj testi olarak kullanılabilir olarak kabul görmüştür.“Tek başına yeniden test veya sitoloji testi,birincil HPV testine erişimin sınırlı olduğu veya mevcut olmadığı durumlarda kabul edilebilir;ABD birincil HPV testine geçiş yaptığından,rahim ağzı kanseri taraması için tek başına test veya sitoloji kullanımı gelecekteki kılavuzlara dahil edilmeyecektir.”ibaresi 2019 ASCCP Servikal Lezyon Yönetim Kılavuzunda yer almaktadır.

Çalışmamızda hastadan alınan smear örneklerinin Bethesda 2014 sınıflamasına göre:256 hastanın (%53,6) sonucu intraepitelyal lezyon ya da malignensi açısından negatif olarak değerlendirildi.ASC-US 117 hastada (%24,5) rastlandı. LGSIL ve HGSIL sırası ile 58 (%12,1) ve 6 hastada (%1,3) tespit edildi.AGC 4 hastada (%0,8) görüldü.

Yapılan çalışmalarda servikal intraepitelyal lezyonlar farklı coğrafyalarda farklı oranlarda saptanmıştır.Meksika’da 2017 yılına ait 159.288 kişilik bir çalışmada smear sitoloji taramasında %64.4’ünün sitolojisi benign,%26.6’nın LGSIL ve %8.8’nin HGSIL olarak bildirilmiştir.[191]

2019 yılında Danimarka’da yürütülen 7.105 kişilik genel sitoloji taramasında %25.2 benign;%17,6 ASC-US;%16.3 LGSIL;%11.2 ASC-H;%1.3 AGC;%11 HGSIL ve %0.2 kanser;%13,7 ise yetersiz sitoloji olarak raporlanmıştır.[192]Nijeryada yapılan bir çalışmada ise %40.6 benign;%34.2 inflamasyon;%6.5 ASC-US;%11.7 LGSIL;%6.2 HGSIL;%0.7 AGC-H;%0.2 skuamöz kanser tespit edilmiştir.[193]

Sitoloji ile histolojiyi karşılaştıran benzer çalışmalarda, duyarlılık % 23,5 ile %76 arasında,özgüllük %63,2 ile %99 arasında değişik aralıkta bulunduğu görülmüştür.[194]

Toplumsal tarama amacına en uygun testin tespit edilmesi tarihinde HPV testlerinin kullanılabilir olmasıyla tekil kullanımı veya sitoloji ile birlikte kullanımının pratik kazançları konusu önemle konuşulmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda ko-test kullanımı veya HPV’nin tek başına triyaj testi olarak kabul edilebileceği sonuçlarına ulaşan farklı vaka serileri mevcuttur.

Hiroyuki Fujiwara ve ark. HPV testi kullanımının başlamasıyla 2012 yılından itibaren görülmeye başlanan ko-test sonuçlarını değerlendirmek için,2012-2014 yılları arasında taranan hastalar üzerinde bir çalışma yaptı.Kayıtlı verilere göre,smear sitolojisi normal olup HPV+ olan hastalarda 1 yıl sonra ko-test tekrarı önerilmektedir.[195]

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, smear sonucu ile HPV pozitifliği arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü.HPV pozitif olan hastalarda %60,5 oranında intraepitelyal lezyon ya da malignensi açısından negatif smear sonucu tespit edildi.

2017 yılında Yuri Sasaki ve ark. Japonya’da primer serviks kanseri taraması için HPV testinin değerini belirlemek için yaptıkları çalışmaya 5065 hasta dahil edildi. Başlangıç aşamasında,30 yaş ve üstü kadınlara %20,7 ,30 yaşından küçük kadınlarda % 7,2 HPV pozitif olarak saptandı.Takip aşamasında HPV pozitif grupta CIN2+ / CIN3 + 'e ilerleme oranı, HPV negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.CIN2 + 'ya ilerleme göreceli riski, HPV pozitif grupta 15.9 kat daha yüksekti ve CIN3 + 'e ilerleme, HPV pozitif grupta 16.1 kat daha yüksekti.Bu nedenle HPV testi, CIN'e ilerlemeyi tahmin etmek için yararlı bir testtir ve birincil tarama aracı olarak önerilmektedir. [196]

2018 yılında yapılan 1.156.387 hastanın 4 yıllık kotest takiplerinin dahil edildiği bir çalışmada 0-3 ardışık negatif ortak testin ardından, pozitif bir HPV testini

takiben 5 yıllık CIN3 + riskleri kademeli olarak % 7,2'den %1,5'e düşmüştür.Bu da demek olur ki,belgelenmiş negatif ortak testler veya HPV testlerinin ardından, HPV pozitif ASC-US veya LGSIL olan kadınlar, kolposkopi sevkine ihtiyaç duymayacak kadar düşük CIN3 + riskine sahip olabilir ,kolposkopiye sevk edilmeden önce gözlem yapılması önerilir.[197]

Kolposkopik muayene için ana endikasyon, servikal neoplazi için yüksek risk altında olan kadınların değerlendirilmesidir.[165]Kolposkopi standartlarını oluşturmaya yönelik çalışmalarda endikasyon gruplaması risk temelli yapılmasına yönelik planlamaların geçmişi çok uzak olmamakla birlikte 2019 yılında ASCCP tarafından yayınlanan klavuzda risk temelli yönetim netleştirilmiştir.”Geçmiş ve güncel test sonuçlarına dayanan tahmini anlık CIN3+ riski % 4 ve üzerinde ise kolposkopi önerilir.”[175]

Kolposkopi muayesinde farklı kolposkopistlerin muayeneleri arasında hatta aynı kolposkopistin farklı muayenelerinde farklı sonuçlara ulaşıldığı olur.Yetersiz veya normal kolposkopik muayene,basit HPV enfeksiyonları gibi durumlar histolojik değerlendirmeyi gerektirecek durumlar ile karşılaşılabılır.Yanlış negatifliği yüksek olan sitolojik taramaların yapılmasını kolposkopi eşliğinde planlayarak bu oranın azaltılabileceği fikri gösterilmiştir.Fakat tek başına triyaj olarak kullanımı pahalı olmasından dolayı uygun olmadığı gibi bu şekilde yapılan sitolojik incelemelerde kabul edilemez şekilde yüksek riskli lezyonlara yalancı negatif tanı konulmasını arttırdığından ideal bir ikincil testtir.[198]

MD Anderson Kanser Merkezinde yapılan başka bir çalışmada kolposkonin servikal lezyon tanı aracı olarak yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bu yüzden tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir.[199]

Kolposkopi yapılma esnasında şüpheli lezyon saptanmaması durumunda rastgele servikal biyopsi son yayınlara göre kabul edilemez karşılanmaktadır.Bu durumda kolposkopi ile takip gereğinde servikal lezyon biyopsisi önerilmektedir.[175]

Kolposkopik muayenede servikal lezyon derecesini tahmin etmek için kullanılan ortak bir skorelama sistemi bulunmamakla birlikte Reid ve Scalzi tarafından bildirilen skorelama sistemi yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.Fikir birliğinin sağlanmasına yönelik kolposkopi temelli eğitimler önerilmektedir.Yine de

kolposkopik muayenenin doğruluğu lezyonun şiddeti, kolposkopi yapan jinekoloğun deneyimi ve yeteneği gibi farklı faktörlere bağlanmıştır.[200]

Postkoital kanama insidansı 100.000 kadında 400 ila 900 arasında değişir.25-30 yaş arası en yüksek oranda rastlanır.Yapılan bir çalışmada kontrol gurubu ile karşılaştırılan postkoital kanama hastalarında CIN1 veya daha yüksek dereceli patoloji saptanmıştır.[201]

Postkoital kanama endikasyonu ile kolposkopik biyopsi yapılan hastalarda karsinom sonuçları anlamlı olarak daha yüksekti($p=0,023$).

Bugün kolposkopi üzerine yürütülen çok fazla sayıda çalışma olması kolposkopinin sınırlamaları,doğruluğu ve tekrarlanabilirliği açısından büyük oranda fikir sahibi olunmasını sağlamıştır.ASCCP kolposkopi performansını etkileyeceği düşünülen en önemli faktörlerden birini standart bir terminolojinin olmaması olarak göstermiştir.Diğer bir faktörden hangi hastada hangi formatta kolposkopi uygulanacağını uzmanlar arası farklılıklar göstermesi olarak bahsedilmiştir.Kalite güvence önlemlerinin eksik olarak tanımlanmış olması kolposkopi performansını etkilediği düşünülen 3 faktörden sonuncusudur.[202]

Kolposkopinin lezyonları saptama üzerine yapılan (Mitchell ve ark) bir metaanalizde preinvazif ya da invazif lezyonu öngörmedeki sensitivitesi %95, spesifitesi %45,pozitif prediktif değer %82,negatif prediktif değer %79 olarak bulundu.Aynı ekip,kolposkopinin LGSIL'i HGSIL'den ayırmada %79 sensitivite, %67 spesifite, %57 pozitif prediktif değer ve %85 negatif prediktif değere sahip olduğunu bildirdiler.[203]

Tanı anında kolposkopik taramanın doğruluğuna yönelik 1850 olguluk geniş bir seride kolposkopinin doğruluğu tarama testi ve tanı testi olarak karşılaştırıldı. Tüm olgularda kolposkopik muayenede normal ve anormal görünümlü bütün alanlardan biyopsi alınmıştı. Tanı grubunda HGSIL ve kanser oranı % 29 iken,tarama grubunda sadece %2.2 idi.Hastalık eşik değeri HGSIL olarak alındığında tanı grubunda kolposkopinin sensitivitesi % 98,spesifitesi %45 bulunmuş;tarama grubunda bu oranlar sırasıyla %19 ile %96 olarak bulundu.Eşik değer olarak LGSIL alındığında tanı grubunda sensitivite ve spesifite sırasıyla %71 ile %81 olarak bulunmuş iken tarama grubunda bu oranlar sırasıyla %28 ila %87 olarak bulunmuştu.Histolojide 3 hasta invaziv kanser,3 hasta CIN 3 saptandı.Sitoloji sonucu HGSIL olan olgularda

invazif kanser olasılığı yüksektir.Bu hastalarda nadir olarak kolposkopide lezyon izlenmemektedir.Bu durumda endoservikal kanal değerlendirilmeli ya da diagnostik eksizyonal prosedürler düşünülmelidir. [199]

ECC ile smear sonuçları arasında anlamlı farklılıklar vardı. Smear sonucu negatif olan hastaların ECC sonucunun doğal olması,smear sonucu pozitif olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek idi (%95,4 vs. %85,2).CIN 1 sonucu smear sonucu pozitif olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (%7,4 vs. %1,5) (p=0,034).

2 yıl boyunca North Staffordshire Üniversitesi Hastanesinde kolposkopi kliniğinde yapılan kolposkopik sonuçların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada,kolposkopik muayeneler sertifikalı uzman kolposkopistler tarafından yapıldı.Çalışmada daha önce tedavi almış serviksi olan olgularda kolposkopik muayenenin ayırt etme yeteneğinin tespiti amaçlandı.Yetersiz kolposkopik muayenesi olan olgular çalışmadan çıkarıldılar.Yeterli kolposkopik muayeneye sahip ve histolojik örneklem yapılmış 505 olgu incelendi.Sonuç olarak;kolposkopinin herhangi bir servikal hastalık için tedavi almamış kadınlarda sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %93.9, %51.9, %96.7 ve %34.1 olarak bulundu Kolposkopinin duyarlılığı daha önce alınan tedavinin servikal skuamokolumnar epitelin görünümünü bozduğu durumlarda düştü.[204]

Kolposkopik izlenim ve biyopsi histolojisi arasındaki korelasyon gücünü tespit etmeye yönelik dizayn edilen bir çalışmada,kolposkopi eşliğinde lezyon saptanması durumunda biyopsi alınmamış olup 2112 hasta için kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmıştır.Ulaşılan sonuçlara kolposkopik izlenimler ile histolojik uyuma vakaların sadece %37'sinde görülebilmisti.Kolposkopinin yüksek dereceli lezyonları saptarken lezyon seviyesini yükseltmesi nihai patolojideki uyumsuzluk sebebi olarak gösterilmiştir.[205]

Hastalarda sevk anındaki sitoloji,yapılan biyopsi sonuçları ve kolposkopik izlemi değerlendirmek için yapılmış 84.244 olguluk bir seride yalnızca anormal smear sonucu olan olgular kolposkopik olarak incelenmişlerdir.Çalışmada lezyonun şiddeti arttıkça kolposkopik tahminin doğruluğu artmıştır.Kolposkopik olarak kanser ya da HGSIL bulgusu histolojide %85 doğrulanırken,bening ya da LGSIL tahmini %15 olarak doğrulanmıştır.Sitoloji sonucu anormal olan tüm gruplarda lezyonu tahmin

etmedeki sensitivitesi %95.45, spesifite %65.79, pozitif prediktif değer %6.36 ve negatif prediktif değer %92. 59 bulunmuştur.Yani kolposkopi sekonder bir tanı aracı olarak kullanıma uygundur.[206]

Kolposkopik değerlendirme yapılan 472 hastanın 275'inde (%58,3) biyopsi sonucu doğal olarak değerlendirildi.CIN 1, CIN 2 ve CIN 3 sırası ile 83 (%17,6), 68 (%14,4) ve 45 hastada (%9,5) tespit edildi. Karsinom 1 hastada (%0,2) vardı. ECC sonucuna göre 452 hastanın 427'inde (%94,5) biyopsi sonucu doğal olarak değerlendirildiCIN 1, CIN 2 ve CIN 3 sırası ile 7 (%1,5), 8 (%1,8) ve 10 hastada (%2,2) tespit edildi. Konizasyon yapılan 87 hastanın 18'inde (%20,7) biyopsi sonucu doğal olarak değerlendirildi.CIN 3 ise 29 hasta (%33,3) ile en sık görülen patolojik değerlendirme idi.CIN 1 ve CIN 2 sırasıyla 18 (%20,7) ve 20 hastada (%23) tespit edildi. Karsinom ve in situ karsinom birer hastada (%1,1) vardı. Endikasyonlara göre kolposkopik değerlendirme,ECC ve konizasyon patolojik değerlendirme sonuçları gruplar arası benzerdi ($p>0,05$).

Kliniğimizde ileri tetkik edilecek hasta grupları oluşturulurken literatüre uygun şekilde, riski yüksek olan grupların öncelikli olarak değerlendirilmesi diğerlerinin ikincil sebepler olarak kabul edilmesi uygun bir yaklaşım olurken, ulaşılan nihai patoloji sonuçları gruplar arası benzerlik gösterdi.

SONUÇ

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde retrospektif bir çalışma olarak yapıldı. Çalışma prospektif olarak kontrollü bir şekilde planlanabilir. Çalışma ayrı ayrı lezyonların yönetimi konusunda spesifik farklı yollar izlenebilir seviyeye getirilebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda kolposkopik değerlendirme için endikasyon olarak kabul edilen, HPV testi pozitif olan, sitolojisi pozitif olan ve klinisyen endikasyonu olan hastaların, kolposkopik değerlendirme ve eşliğinde yapılan servikal biyopsi, ECC gibi histopatolojik değerlendirme sonuçları açısından servikal preinvaziv ve invaziv lezyonların erken teşhisinde birbirine üstün olmadığı gösterildi.

Literatür taramalarında ulaşılan bilgilere göre HPV testi ve sitolojik testlerin servikal intraepitelial neoplazi süreçlerindeki önemi açıkça karşımıza çıkmaktadır. Fakat biz çalışmamızda, HPV pozitif ve sitoloji pozitif hastaların kolposkopik değerlendirmesinin önemli olduğu kadar klinisyenin gerekli gördüğü endikasyonlarla da kolposkopik değerlendirme yapmak önemlidir sonucuna vardık.

KAYNAKÇA

- [1] “Cervix uteri,” 2020. Accessed: Jan. 04, 2021. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today>.
- [2] “Rahim Ağzı Kanseri-Kanser Durumu Gerçekleri.” <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> (accessed Jan. 04, 2021).
- [3] “2016 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri,” Dec. . <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2016-yili-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html> (accessed Dec. 01, 2020).
- [4] G. Hudelist *et al.*, “Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: Different levels of viral integration are correlated with lesion grade,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 92, no. 3, pp. 873–880, 2004, doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.035.
- [5] M. Arbyn *et al.*, “Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis,” *Lancet Glob. Heal.*, vol. 8, no. 2, pp. e191–e203, Feb. 2020, doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- [6] C. A. Liverani, J. Di Giuseppe, L. Giannella, G. Delli Carpini, and A. Ciavattini, “Cervical Cancer Screening Guidelines in the Postvaccination Era: Review of the Literature,” *J. Oncol.*, vol. 2020, p. 8887672, Nov. 2020, doi: 10.1155/2020/8887672.
- [7] M. Almonte *et al.*, “Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: The ESTAMPA screening study protocol,” *BMJ Open*, vol. 10, no. 5, May 2020, doi: 10.1136/bmjopen-2019-035796.
- [8] R. Nayar and D. C. Wilbur, “The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective,” *Acta Cytol.*, vol. 61, no. 4–5, pp. 359–372, Aug. 2017, doi: 10.1159/000477556.
- [9] “Benign servikal lezyonlar ve serviksin konjenital anomalileri - UpToDate,” Dec. 01, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/benign-cervical-lesions-and-congenital-anomalies-of-the-cervix#H18> (accessed Dec. 01, 2020).
- [10] H. Feltovich and L. Carlson, “New techniques in evaluation of the cervix,” *Seminars in Perinatology*, vol. 41, no. 8. W.B. Saunders, pp. 477–484, Dec. 01, 2017, doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.006.
- [11] S. Eid, J. Iwanaga, R. J. Oskouian, M. Loukas, and R. S. Tubbs, “Comprehensive Review of the Cardinal Ligament,” *Cureus*, vol. 10, no. 6, Jun. 2018, doi: 10.7759/cureus.2846.
- [12] S. L. B. Leveno Kenneth J, F. Gary Cunningham, *williams obstetrik*. 2015.
- [13] H. Sözen and Z. G. Özkan, “Sentinel Lymph Node Procedures in Gynecological Malignancies,” *Nucl. Med. Semin.*, vol. 3, no. 2, pp. 140–150, Jul. 2017, doi: 10.4274/nts.2017.014.
- [14] R. Sankaranarayanan *et al.*, “Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol’s iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India,” *Int. J. Cancer*, vol. 106, no. 3, pp. 404–408, Sep. 2003, doi: 10.1002/ijc.11245.
- [15] “Inferior Hypogastric Plexus - genel bakış | ScienceDirect Konuları.” <https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/inferior-hypogastric-plexus> (accessed Dec. 03, 2020).
- [16] A. Graziottin and D. Gambini, “Anatomy and physiology of genital organs - women,” in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 130, Elsevier B.V., 2015, pp. 39–60.

- [17] S. D. Blaschko, G. R. Cunha, and L. S. Baskin, "Molecular mechanisms of external genitalia development," *Differentiation*, vol. 84, no. 3. NIH Public Access, pp. 261–268, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.diff.2012.06.003.
- [18] Aatsha and K. Krishan, *Embryology, Sexual Development*. StatPearls Publishing, 2020.
- [19] "Ev." <http://www.embryology.ch/indexdu.html> (accessed Dec. 01, 2020).
- [20] "Atop CHM to PDF Converter 2.0 The Developing Human, 8th Edition." Accessed: Dec. 03, 2020. [Online]. Available: <http://www.chmconverter.com><http://www.chmconverter.com/chm-to-pdf/>.
- [21] "Embriyoloji, Genitoüriner - StatPearls - NCBI Bookshelf," *Sabrina Libretti; Narothama R. Aeddula*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559309/#article-22207.s1> (accessed Dec. 01, 2020).
- [22] S. Libretti and N. R. Aeddula, *Embryology, Genitourinary*. StatPearls Publishing, 2020.
- [23] "Vajinal Sıvı Eğreltme." <https://fpnotebook.com/ob/Lab/VgnlFldFrng.htm> (accessed Dec. 03, 2020).
- [24] S. Şahmay, "üreme fizyolojisi ve kontraseptif yöntemlerin etki mekanizması." http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodasiyayinlari/ist_ecz_aile_p/7.pdf (accessed Dec. 03, 2020).
- [25] J. Vink and K. Myers, "Cervical alterations in pregnancy," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 52. Bailliere Tindall Ltd, pp. 88–102, Oct. 01, 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.007.
- [26] K. J. Straach, J. M. Shelton, J. A. Richardson, V. C. Hascall, and M. S. Mahendroo, "Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening," *Glycobiology*, vol. 15, no. 1, pp. 55–65, Jan. 2005, doi: 10.1093/glycob/cwh137.
- [27] L. P. Shulman, C. C. Klett, and O. P. Phillips, "Preliminary comparison of papanicolaou smear and speculoscopy for assessing cervical cancer precursor lesions in pregnant adolescents," *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, vol. 12, no. 2, pp. 78–82, 1999, doi: 10.1016/S1083-3188(00)86631-0.
- [28] "Klinik Jinekolojik Onkoloji - 8. Baskı." <https://www.elsevier.com/books/clinical-gynecologic-oncology/9780323074193> (accessed Dec. 04, 2020).
- [29] H. Fritsch, R. Hoermann, M. Bitsche, E. Pechriggl, and O. Reich, "Development of epithelial and mesenchymal regionalization of the human fetal utero-vaginal anlagen," *J. Anat.*, vol. 222, no. 4, pp. 462–472, Apr. 2013, doi: 10.1111/joa.12029.
- [30] J. W. Sellors and R. Sankaranarayanan, "Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual." Accessed: Dec. 12, 2020. [Online]. Available: <http://www.iarc.fr/>.
- [31] V. Giroux and A. K. Rustgi, "Metaplasia: Tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence," *Nature Reviews Cancer*, vol. 17, no. 10. Nature Publishing Group, pp. 594–604, Oct. 01, 2017, doi: 10.1038/nrc.2017.68.
- [32] H. Deng, E. Hillpot, S. Mondal, K. K. Khurana, and C. D. Woodworth, "HPV16-Immortalized Cells from Human Transformation Zone and Endocervix are More Dysplastic than Ectocervical Cells in Organotypic Culture," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-33865-2.

- [33] E. M. De Villiers, C. Fauquet, T. R. Broker, H. U. Bernard, and H. Zur Hausen, "Classification of papillomaviruses," *Virology*, vol. 324, no. 1. *Virology*, pp. 17–27, Jun. 20, 2004, doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
- [34] D. DiMaio and J. B. Liao, "Human Papillomaviruses and Cervical Cancer," *Advances in Virus Research*, vol. 65. *Adv Virus Res*, pp. 125–159, 2006, doi: 10.1016/S0065-3527(06)66003-X.
- [35] R. Faridi, A. Zahra, K. Khan, and M. Idrees, "Oncogenic potential of human papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer," *Virology Journal*, vol. 8, no. 1. BioMed Central, p. 269, Jun. 03, 2011, doi: 10.1186/1743-422X-8-269.
- [36] Z. Safi Öz Zonguldak Karaelmas Ünv Tıp Fakültesi and T. Biyoloji Anabilim Dalı, "Koilosit Oluşumuna İnsan Papilloma Virüs Proteinleri İle Yaklaşım," 2010.
- [37] E. Krawczyk *et al.*, "Koilocytosis," *Am. J. Pathol.*, vol. 173, no. 3, pp. 682–688, Sep. 2008, doi: 10.2353/ajpath.2008.080280.
- [38] J. N. Bouwes Bavinck *et al.*, "Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma," *Cancer Res.*, vol. 70, no. 23, pp. 9777–9786, Dec. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0352.
- [39] K. J. Syrjänen, "Human papillomavirus (HPV) infections of the female genital tract and their associations with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma.," *Pathology annual*, vol. 21 Pt 1. *Pathol Annu*, pp. 53–89, 1986, Accessed: Dec. 03, 2020. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3001622/>.
- [40] R. D. Burk, A. Harari, and Z. Chen, "Human papillomavirus genome variants," *Virology*, vol. 445, no. 1–2, pp. 232–243, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.virol.2013.07.018.
- [41] D. R. Lowy and J. T. Schiller, "Papillomaviruses and Cervical Cancer: Pathogenesis and Vaccine Development," *JNCI Monogr.*, vol. 1998, no. 23, pp. 27–30, Apr. 1998, doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024169.
- [42] N. Muñoz *et al.*, "Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 6, pp. 518–527, Feb. 2003, doi: 10.1056/nejmoa021641.
- [43] A. Hui-Chia Liu *et al.*, "Diagnosis of cervical precancers by endocervical curettage at colposcopy of women with abnormal cervical cytology," *Obstet. Gynecol.*, vol. 130, no. 6, pp. 1218–1225, 2017, doi: 10.1097/AOG.0000000000002330.
- [44] M. Schiffman *et al.*, "A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser cohort study," *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 20, no. 7, pp. 1398–1409, 2011, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0206.
- [45] M. Safaeian *et al.*, "Risk of HPV-16/18 Infections and Associated Cervical Abnormalities in Women Seropositive for Naturally Acquired Antibodies: Pooled Analysis Based on Control Arms of Two Large Clinical Trials," in *Journal of Infectious Diseases*, Jun. 2018, vol. 218, no. 1, pp. 84–94, doi: 10.1093/infdis/jiy112.
- [46] A. B. Riemer *et al.*, "A conserved E7-derived cytotoxic T lymphocyte epitope expressed on human papillomavirus 16-transformed HLA-A2+ epithelial cancers," *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no. 38, pp. 29608–29622, Sep. 2010, doi: 10.1074/jbc.M110.126722.

- [47] E.-K. Yim and J.-S. Park, "The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis," *Cancer Res. Treat.*, vol. 37, no. 6, p. 319, 2005, doi: 10.4143/crt.2005.37.6.319.
- [48] J. Viac, M. J. Staquet, M. Miguet, M. Chabanon, and J. Thivolet, "Specific immunity to human papilloma virus (HPV) in patients with genital warts," *Br. J. Vener. Dis.*, vol. 54, no. 3, pp. 172–175, 1978, doi: 10.1136/sti.54.3.172.
- [49] M. Stanley, "Immune responses to human papillomavirus," *Vaccine*, vol. 24, no. SUPPL. 1, p. S16, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.002.
- [50] G. Gross, "Genitoanal Human Papillomavirus Infection and Associated Neoplasias," in *Current Problems in Dermatology (Switzerland)*, vol. 45, S. Karger AG, 2014, pp. 98–122.
- [51] J. J. Carter *et al.*, "Comparison of Human Papillomavirus Types 16, 18, and 6 Capsid Antibody Responses Following Incident Infection," *J. Infect. Dis.*, vol. 181, no. 6, pp. 1911–1919, Jun. 2000, doi: 10.1086/315498.
- [52] N. Coleman *et al.*, "Immunological Events in Regressing Genital Warts," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 102, no. 6, pp. 768–774, Dec. 1994, doi: 10.1093/ajcp/102.6.768.
- [53] G. Guzzetta, L. Faustini, D. Panatto, R. Gasparini, and P. Manfredi, "The impact of HPV female immunization in Italy: Model based predictions," *PLoS One*, vol. 9, no. 3, Mar. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0091698.
- [54] P. L. Reiter, W. F. Pendergraft, and N. T. Brewer, "Meta-analysis of human papillomavirus infection concordance," *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 19, no. 11, pp. 2916–2931, Nov. 2010, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0576.
- [55] R. L. Winer *et al.*, "Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women," *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 20, no. 4, pp. 699–707, Apr. 2011, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1108.
- [56] G. Y. F. Ho *et al.*, "Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 87, no. 18, pp. 1365–1371, Sep. 1995, doi: 10.1093/jnci/87.18.1365.
- [57] K. L. Liaw *et al.*, "Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 91, no. 11, pp. 954–960, Jun. 1999, doi: 10.1093/jnci/91.11.954.
- [58] L. Koutsky, "Epidemiology of genital human papillomavirus infection," *Am. J. Med.*, vol. 102, no. 5A, pp. 3–8, 1997, doi: 10.1016/s0002-9343(97)00177-0.
- [59] R. L. Winer, Q. Feng, J. P. Hughes, S. O'Reilly, N. B. Kiviat, and L. A. Koutsky, "Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner," *J. Infect. Dis.*, vol. 197, no. 2, pp. 279–282, Jan. 2008, doi: 10.1086/524875.
- [60] M.-C. Rousseau *et al.*, "A Cumulative Case-Control Study of Risk Factor Profiles for Oncogenic and Nononcogenic Cervical Human Papillomavirus Infections," *Cancer Epidemiol. Prev. Biomarkers*, vol. 9, no. 5, 2000.
- [61] M. Schiffman *et al.*, "The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution," *Virology*, vol. 337, no. 1, pp. 76–84, Jun. 2005, doi: 10.1016/j.virol.2005.04.002.
- [62] J. S. Smith *et al.*, "Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-

- grade cervical lesions: A meta-analysis update,” *Int. J. Cancer*, vol. 121, no. 3, pp. 621–632, Aug. 2007, doi: 10.1002/ijc.22527.
- [63] M. J. Khan *et al.*, “The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice,” *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 97, no. 14, pp. 1072–1079, Jul. 2005, doi: 10.1093/jnci/dji187.
 - [64] J. P. Figueroa, E. Ward, T. E. Luthi, S. H. Vermund, A. R. Brathwaite, and R. D. Burk, “Prevalence of human papillomavirus among std clinic attenders in jamaica: Association of younger age and increased sexual activity,” *Sex. Transm. Dis.*, vol. 22, no. 2, pp. 114–118, 1995, doi: 10.1097/00007435-199503000-00007.
 - [65] R. D. Burk *et al.*, “Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors,” *Sex. Transm. Dis.*, vol. 23, no. 4, pp. 333–341, 1996, doi: 10.1097/00007435-199607000-00013.
 - [66] J. D. Makuza, S. Nsanzimana, M. A. Muhimpundu, L. E. Pace, J. Ntaganira, and D. J. Riedel, “Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 22, 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.22.26.7116.
 - [67] K. Torres-Poveda, I. Ruiz-Fraga, V. Madrid-Marina, M. Chavez, and V. Richardson, “High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: A population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program,” *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1186/s12885-019-6388-4.
 - [68] P. Appleby *et al.*, “Cervical carcinoma and sexual behavior: Collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies,” *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 18, no. 4, pp. 1060–1069, Apr. 2009, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1186.
 - [69] J. Moodley, “Combined oral contraceptives and cervical cancer,” *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, vol. 16, no. 1, Curr Opin Obstet Gynecol, pp. 27–29, Feb. 2004, doi: 10.1097/00001703-200402000-00006.
 - [70] “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*, vol. 370, no. 9599, pp. 1609–1621, Nov. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5.
 - [71] C. La Vecchia and S. Boccia, “Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer,” *Eur. J. Cancer Prev.*, vol. 23, no. 2, pp. 110–112, Mar. 2014, doi: 10.1097
 - [72] R. C. Sobti *et al.*, “Interaction of passive smoking with GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) genotypes in the risk of cervical cancer in India,” *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 166, no. 2, pp. 117–123, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.cancergencyto.2005.10.001.
 - [73] D. C. M. Boyle and J. R. Smith, “Infection and cervical intraepithelial neoplasia,” *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 9, no. 3, Int J Gynecol Cancer, pp. 177–186, 1999, doi: 10.1046/j.1525-1438.1999.99007.x.
 - [74] M. Martinelli *et al.*, “Prevalence of human papillomavirus (HPV) and other sexually transmitted infections (STIS) among italian women referred for a colposcopy,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, no. 24, Dec. 2019, doi: 10.3390/ijerph16245000.

- [75] J. S. Smith *et al.*, “Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 94, no. 21, pp. 1604–1613, Nov. 2002, doi: 10.1093/jnci/94.21.1604.
- [76] Koshiyama, “The Effects of the Dietary and Nutrient Intake on Gynecologic Cancers,” *Healthcare*, vol. 7, no. 3, p. 88, Jul. 2019, doi: 10.3390/healthcare7030088.
- [77] J. Verloop *et al.*, “Risk of cervical intra-epithelial neoplasia and invasive cancer of the cervix in DES daughters,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 144, no. 2, pp. 305–311, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.ygyno.2016.11.048.
- [78] N. Muñoz *et al.*, “Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study,” *Lancet*, vol. 359, no. 9312, pp. 1093–1101, Mar. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08151-5.
- [79] H. Ma, L. Bernstein, M. C. Pike, and G. Ursin, “Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: A meta-analysis of epidemiological studies,” *Breast Cancer Res.*, vol. 8, no. 4, Jul. 2006, doi: 10.1186/bcr1525.
- [80] J. Pattyn, S. Van Keer, W. Tjalma, V. Matheeußen, P. Van Damme, and A. Vorsters, “Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature,” *Papillomavirus Research*, vol. 8. Elsevier B.V., Dec. 01, 2019, doi: 10.1016/j.pvr.2019.100185.
- [81] M. J. Keller *et al.*, “Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 308, no. 4, pp. 362–369, Jul. 2012, doi: 10.1001/jama.2012.5664.
- [82] U. Wieland, A. Kreuter, and H. Pfister, “Human papillomavirus and immunosuppression,” *Curr. Probl. Dermatology*, vol. 45, pp. 154–165, 2014, doi: 10.1159/000357907.
- [83] H. Kelly *et al.*, “Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis,” *Lancet HIV*, vol. 5, no. 1, pp. e45–e58, Jan. 2018, doi: 10.1016/S2352-3018(17)30149-2.
- [84] H. A. Kelly *et al.*, “Epidemiology of high-risk human papillomavirus and cervical lesions in African women living with HIV/AIDS: Effect of anti-retroviral therapy,” in *AIDS*, Jan. 2017, vol. 31, no. 2, pp. 273–285, doi: 10.1097/QAD.0000000000001301.
- [85] S. Smola, “Immunopathogenesis of HPV-associated cancers and prospects for immunotherapy,” *Viruses*, vol. 9, no. 9. MDPI AG, Sep. 12, 2017, doi: 10.3390/v9090254.
- [86] A. Molijn, B. Kleter, W. Quint, and L. J. Van Doorn, “Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections,” *Journal of Clinical Virology*, vol. 32, no. SUPPL. Elsevier, pp. 43–51, Mar. 01, 2005, doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.004.
- [87] İ. P. Virüsü, G. A. Avcı, and G. Bozdayı, “DERLEME / REVIEW,” *Kafkas J Med Sci*, vol. 3, no. 3, pp. 136–144, 2013, doi: 10.5505/kjms.2013.52724.
- [88] S. D. Balasubramaniam, V. Balakrishnan, C. E. Oon, and G. Kaur, “Key molecular events in cervical cancer development,” *Medicina (Lithuania)*, vol. 55, no. 7. MDPI AG, 2019, doi: 10.3390/medicina55070384.
- [89] M. A. Stanley, M. R. Pett, and N. Coleman, “HPV: From infection to cancer,” in *Biochemical*

Society Transactions, Dec. 2007, vol. 35, no. 6, pp. 1456–1460, doi: 10.1042/BST0351456.

- [90] A. H. N. Hopman, M. A. Kamps, F. Smedts, E.-J. M. Speel, C. S. Herrington, and F. C. S. Ramaekers, “HPV in situ hybridization: Impact of different protocols on the detection of integrated HPV,” *Int. J. Cancer*, vol. 115, no. 3, pp. 419–428, Feb. 2005, doi: 10.1002/ijc.20862.
- [91] H. Zur Hausen, “Papillomaviruses in human cancers,” *Proceedings of the Association of American Physicians*, vol. 111, no. 6. Blackwell Publishing Inc., pp. 581–587, 1999, doi: 10.1046/j.1525-1381.1999.99723.x.
- [92] Z. Lu, H. Chen, X. M. Zheng, and M. L. Chen, “Expression and clinical significance of high risk human papillomavirus and invasive gene in cervical carcinoma,” *Asian Pac. J. Trop. Med.*, vol. 10, no. 2, pp. 195–200, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.apjtm.2017.01.007.
- [93] M. McFarlane, A. I. MacDonald, A. Stevenson, and S. V. Graham, “Human Papillomavirus 16 Oncoprotein Expression Is Controlled by the Cellular Splicing Factor SRSF2 (SC35),” *J. Virol.*, vol. 89, no. 10, pp. 5276–5287, May 2015, doi: 10.1128/jvi.03434-14.
- [94] I. Sopov *et al.*, “Detection of cancer-related gene expression profiles in severe cervical neoplasia,” *Int. J. Cancer*, vol. 112, no. 1, pp. 33–43, Oct. 2004, doi: 10.1002/ijc.20351.
- [95] A. H. N. Hopman *et al.*, “Genomic integration of oncogenic HPV and gain of the human telomerase gene TERC at 3q26 are strongly associated events in the progression of uterine cervical dysplasia to invasive cancer,” *J. Pathol.*, vol. 210, no. 4, pp. 412–419, Dec. 2006, doi: 10.1002/path.2070.
- [96] M. L. Tornesello, L. Buonaguro, P. Giorgi-Rossi, and F. M. Buonaguro, “Viral and cellular biomarkers in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer,” *BioMed Research International*, vol. 2013. 2013, doi: 10.1155/2013/519619.
- [97] M. Reuschenbach *et al.*, “Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16INK4a and Ki-67 in epithelial cells,” *Int. J. Cancer*, vol. 130, no. 2, pp. 388–394, Jan. 2012, doi: 10.1002/ijc.26017.
- [98] S. Kawashita *et al.*, “Significance of p53-Binding Protein 1 Nuclear Foci in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions: Association With High-Risk Human Papillomavirus Infection and P16INK4a Expression,” *Cancer Control*, vol. 27, no. 1, 2020, doi: 10.1177/1073274819901170.
- [99] W. Huo *et al.*, “Relevance research between the expression of p16INK4a, Notch1, and hTERC genes: The development of HPV16-positive cervical cancer,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 34, no. 5, May 2020, doi: 10.1002/jcla.23207.
- [100] L. M. Julian, A. C. McDonald, and W. L. Stanford, “Direct reprogramming with SOX factors: masters of cell fate,” *Current Opinion in Genetics and Development*, vol. 46. Elsevier Ltd, pp. 24–36, Oct. 01, 2017, doi: 10.1016/j.gde.2017.06.005.
- [101] J. De Jong *et al.*, “Differential expression of SOX17 and SOX2 in germ cells and stem cells has biological and clinical implications,” *J. Pathol.*, vol. 215, no. 1, pp. 21–30, May 2008, doi: 10.1002/path.2332.
- [102] A. N. H. Hopman *et al.*, “SOX17 expression and its down-regulation by promoter methylation in cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma,” *Histopathology*, vol. 76, no. 3, pp. 383–393, Feb. 2020, doi: 10.1111/his.13980.

- [103] Y. Hiraku, T. Tabata, N. Ma, M. Murata, X. Ding, and S. Kawanishi, “Nitritative and oxidative DNA damage in cervical intraepithelial neoplasia associated with human papilloma virus infection,” *Cancer Sci.*, vol. 98, no. 7, pp. 964–972, Jul. 2007, doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00497.x.
- [104] “Perspective,” 2005. Accessed: Jan. 14, 2021. [Online]. Available: www.nejm.org.
- [105] A. N. Oli *et al.*, “<p>Immunoinformatics and Vaccine Development: An Overview</p>,” *ImmunoTargets Ther.*, vol. Volume 9, pp. 13–30, Feb. 2020, doi: 10.2147/itt.s241064.
- [106] M. Özdoğan, “İmmunoterapi ve Kanser Aşısı.” <https://www.drozdogan.com/immunoterapiler-ve-kanser-asilari/> (accessed Dec. 20, 2020).
- [107] D. M. Parkin, “The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002,” *Int. J. Cancer*, vol. 118, no. 12, pp. 3030–3044, Jun. 2006, doi: 10.1002/ijc.21731.
- [108] M. McNamara, P. Batur, J. M. E. Walsh, and K. M. Johnson, “HPV Update: Vaccination, Screening, and Associated Disease,” *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 31, no. 11, pp. 1360–1366, Nov. 2016, doi: 10.1007/s11606-016-3725-z.
- [109] “HPV Aşısı Önerileri | İnsan Papilloma Virüsü | HKM.” <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html> (accessed Dec. 17, 2020).
- [110] T. F. I. S. Group, “Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 19, pp. 1915–1927, May 2007, doi: 10.1056/nejmoa061741.
- [111] “Safety of HPV vaccination: A FIGO STATEMENT,” 2013.
- [112] “WHO | Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries,” *WHO*, 2011.
- [113] M. Brisson *et al.*, “Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries,” *Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. 575–590, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4.
- [114] M. Bokil and B. Lim, “Colposcopy: a closer look into its past, present and future,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 126, no. 4, pp. 543–543, Mar. 2019, doi: 10.1111/1471-0528.15554.
- [115] J. Yuan *et al.*, “Genital warts treatment: Beyond imiquimod,” *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, vol. 14, no. 7. Taylor and Francis Inc., pp. 1815–1819, Jul. 03, 2018, doi: 10.1080/21645515.2018.1445947.
- [116] A. Çelik *et al.*, “Klinik Araştırma Serviko-Vajinal Pap Smear Taramasında Trichomonas Vaginalis, Candida ve Gardnerella Vaginalis Sıklığının Yaşa Göre Değerlendirilmesi An Evaluation About the Frequency of Trichomonas Vaginalis, Candida and Gardnerella Vaginalis at The Serviko-Vaginal Pap Smear Examination According to Age.” Accessed: Dec. 12, 2020. [Online]. Available: www.firattipdergisi.com.
- [117] M. Murata, “Inflammation and cancer,” *Environmental Health and Preventive Medicine*, vol. 23, no. 1. BioMed Central Ltd., p. 50, Oct. 20, 2018, doi: 10.1186/s12199-018-0740-1.
- [118] J. M. Moshi *et al.*, “Switches of SOX17 and SOX2 expression in the development of squamous metaplasia and squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix,” *Cancer Med.*, vol. 9, no.

- 17, pp. 6330–6343, Sep. 2020, doi: 10.1002/cam4.3201.
- [119] R. J. Heffernan, “Cervical polyp,” *Am. J. Surg.*, vol. 36, no. 1, p. 239, Sep. 1937, doi: 10.1016/S0002-9610(37)90821-3.
 - [120] I. Stamatellos, P. Stamatopoulos, and J. Bontis, “The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps,” *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 276, no. 4. Arch Gynecol Obstet, pp. 299–303, Oct. 2007, doi: 10.1007/s00404-007-0417-2.
 - [121] M. Rexhepi, E. Trajkovska, and K. Koprivnjak, “An Unusually Large Fibroepithelial Polyp of Uterine Cervix: Case Report and Review of Literature,” *Open access Maced. J. Med. Sci.*, vol. 7, no. 12, pp. 1998–2001, Jun. 2019, doi: 10.3889/oamjms.2019.102.
 - [122] R. Nayar and D. C. Wilbur, “The Pap test and Bethesda 2014,” *Cancer Cytopathol.*, vol. 123, no. 5, pp. 271–281, May 2015, doi: 10.1002/cncy.21521.
 - [123] F. L. Kitchen and C. M. Cox, *Papanicolaou Smear*. StatPearls Publishing, 2020.
 - [124] C. Buckley, E. Butler, and H. Fox, “Cervical intraepithelial neoplasia,” *Journal of Clinical Pathology*, vol. 35, no. 1. BMJ Publishing Group, pp. 1–13, 1982, doi: 10.1136/jcp.35.1.1.
 - [125] “Atlas der Kolposkopie: Grundlagen, klinische Kolposkopie und spezielle ... - Erich Burghardt, Frank Girardi, Hellmuth Pickel - Google Kitaplar.” [https://books.google.com.tr/books/Burkhardt_E._Über_die_atypische_Umwandlungszone._Geburtshilfe_Frauenheilkd._\(accessed_Dec._09,_2020\).](https://books.google.com.tr/books/Burkhardt_E._Über_die_atypische_Umwandlungszone._Geburtshilfe_Frauenheilkd._(accessed_Dec._09,_2020).)
 - [126] A. G. Waxman, D. Chelmow, T. M. Darragh, H. Lawson, and A. B. Moscicki, “Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 120, no. 6. NIH Public Access, pp. 1465–1471, Dec. 2012, doi: 10.1097/AOG.0b013e31827001d5.
 - [127] G. F. Sawaya, R. Lamar, and R. B. Perkins, “Managing Minimally Abnormal Cervical Cancer Screening Test Results,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 324, no. 15. American Medical Association, pp. 1557–1558, Oct. 20, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12488.
 - [128] Dickinson *et al.*, “Recommendations on screening for cervical cancer,” *CMAJ*, vol. 185, no. 1, pp. 35–45, Jan. 2013, doi: 10.1503/cmaj.121505.
 - [129] D. Das, B. Sarkar, S. Mukhopadhyay, C. Banerjee, and S. B. Mondal, “An altered ratio of CD4+ And CD8+ T lymphocytes in cervical cancer tissues and peripheral blood - A prognostic clue?,” *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 19, no. 2, pp. 471–478, Feb. 2018, doi: 10.22034/APJCP.2018.19.2.471.
 - [130] M. Arbyn *et al.*, “Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis,” *Lancet Glob. Heal.*, vol. 8, no. 2, pp. e191–e203, Feb. 2020, doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
 - [131] K. L. Wang, “Human papillomavirus and vaccination in cervical cancer,” *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 46, no. 4, pp. 352–362, 2007, doi: 10.1016/S1028-4559(08)60004-2.
 - [132] “Figo servikal kanserlerin evrenlenmesi.” <https://screening.iarc.fr/viaviliappendix1.php?lang=6> (accessed Dec. 22, 2020).
 - [133] H. S. Cronjé, “Screening for cervical cancer in developing countries,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 84, no. 2, pp. 101–108, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.ijgo.2003.09.009.

- [134] A. P. Vizcaino *et al.*, “International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma,” *Int. J. Cancer*, vol. 89, no. 2, pp. 429–435, May 2000, doi: 10.1002/(sici)1097-0215(20000501)86:3
- [135] “Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları.” <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-programi-ulusal-standartlari.html> (accessed Dec. 25, 2020).
- [136] P. Sanyal, P. Ganguli, and S. Barui, “Performance characteristics of an artificial intelligence based on convolutional neural network for screening conventional Papanicolaou-stained cervical smears,” *Med. J. Armed Forces India*, vol. 76, no. 4, pp. 418–424, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.mjafi.2019.08.001.
- [137] A. Nogueira-Rodrigues, “HPV Vaccination in Latin America: Global Challenges and Feasible Solutions,” *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.*, no. 39, pp. e45–e52, May 2019, doi: 10.1200/edbk_249695.
- [138] P. Sanyal, P. Ganguli, and S. Barui, “Performance characteristics of an artificial intelligence based on convolutional neural network for screening conventional Papanicolaou-stained cervical smears,” *Med. journal, Armed Forces India*, vol. 76, no. 4, pp. 418–424, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.mjafi.2019.08.001.
- [139] M. S. Chacho, M. E. Mattie, and P. E. Schwartz, “Cytohistologic correlation rates between conventional Papanicolaou smears and ThinPrep cervical cytology: A comparison,” *Cancer*, vol. 99, no. 3, pp. 135–140, Mar. 2003, doi: 10.1002/cncr.11102.
- [140] M. E. Sherman *et al.*, “Performance of a semiautomated papanicolaou smear screening system: Results of a population-based study conducted in Guanacaste, Costa Rica,” *Cancer*, vol. 84, no. 5, pp. 273–280, Oct. 1998, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981025)84:5
- [141] “Rahim Ağzı Kanseri Taraması | ACOG.” <https://www.acog.org/womens-health/faqs/cervical-cancer-screening> (accessed Dec. 20, 2020).
- [142] H. Mitchell, J. Hocking, and M. Saville, “Improvement in protection against adenocarcinoma of the cervix resulting from participation in cervical screening,” *Cancer*, vol. 99, no. 6, pp. 336–341, Oct. 2003, doi: 10.1002/cncr.11835.
- [143] D. Y. S. Kuo and G. L. Goldberg, “Screening of cervical cancer: Where do we go from here?,” *Cancer Invest.*, vol. 21, no. 1, pp. 157–161, 2003, doi: 10.1081/CNV-120016410.
- [144] K. Yazari *et al.*, “Pap Smear: Ne Zaman? Nasıl? Kimde?” Accessed: Dec. 26, 2020. [Online]. Available: www.statistics.gov.uk.
- [145] E. T. H. Fontham *et al.*, “Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 70, no. 5, pp. 321–346, Sep. 2020, doi: 10.3322/caac.21628.
- [146] K. R. Lee, R. Ashfaq, G. G. Birdsong, M. E. Corkill, K. M. McIntosh, and S. L. Inhorn, “Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin- layer system for cervical cancer screening,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 90, no. 2, pp. 278–284, Aug. 1997, doi: 10.1016/S0029-7844(97)00228-7.
- [147] D. C. Wilbur, E. M. Parker, and J. A. Foti, “Location-Guided Screening of Liquid-Based Cervical Cytology Specimens,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 118, no. 3, pp. 399–407, Sep. 2002, doi: 10.1309/7LRF-DU8Q-8H1W-N7T4.

- [148] J. L. Papillo, M. A. Zarka, and T. L. St. John, "Evaluation of the ThinPrep Pap Test in Clinical Practice," *Acta Cytol.*, vol. 42, no. 1, pp. 203–208, 1998, doi: 10.1159/000331547.
- [149] M. Confortini *et al.*, "A feasibility study of the use of the AutoPap screening system as a primary screening and location-guided rescreening device," *Cancer*, vol. 99, no. 3, pp. 129–134, Jun. 2003, doi: 10.1002/cncr.11077.
- [150] N. Wentzensen, M. Schiffman, T. Palmer, and M. Arbyn, "Triage of HPV positive women in cervical cancer screening," *Journal of Clinical Virology*, vol. 76, no. Suppl 1. Elsevier B.V., pp. S49–S55, Mar. 01, 2016, doi: 10.1016/j.jcv.2015.11.015.
- [151] M. Arbyn *et al.*, "Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India," *Int. J. Cancer*, vol. 123, no. 1, pp. 153–160, Jul. 2008, doi: 10.1002/ijc.23489.
- [152] G. A. Mishra, S. A. Pimple, and S. D. Gupta, "Evaluation of cytology as secondary triage in visual inspection after application of 4% acetic acid-based cervical cancer screening program.," *South Asian J. cancer*, vol. 8, no. 2, pp. 102–107, 2019, doi: 10.4103/sajc.sajc_50_18.
- [153] J. K. Bae *et al.*, "Quantitative screening of cervical cancers for low-resource settings: Pilot study of smartphone-based endoscopic visual inspection after acetic acid using machine learning techniques," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 8, no. 3, 2020, doi: 10.2196/16467.
- [154] T. S. Kim *et al.*, "Significance of 'not Detected but Amplified' Results by Real-Time PCR Method for HPV DNA Detection," *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/5170419.
- [155] C. M. Ho *et al.*, "Human papillomaviral load changes in low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix," *Br. J. Cancer*, vol. 95, no. 10, pp. 1384–1389, Nov. 2006, doi: 10.1038/sj.bjc.6603430.
- [156] A. Gillio-Tos *et al.*, "Assessment of viral methylation levels for high risk HPV types by newly designed consensus primers PCR and pyrosequencing," *PLoS One*, vol. 13, no. 3, Mar. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0194619.
- [157] "Asya Pasifik Kanseri Önleme Dergisi." <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:17696746&key=2007.8.2.279> (accessed Dec. 06, 2020).
- [158] B. G. Kadioğlu, E. Çinar Tanriverdi, H. Alay, and M. Uçar, "Relation of cervical cancer with the results of human papillomavirus (HPV) screening carried out via hybrid capture 2 Method on 52.000 Women in Erzurum," *Mikrobiyol. Bul.*, vol. 52, no. 4, pp. 367–375, Oct. 2018, doi: 10.5578/mb.67419.
- [159] E. Y. Ki, Y. K. Lee, A. Lee, and J. S. Park, "Comparison of the PANArray HPV genotyping chip test with the cobas 4800 HPV and hybrid capture 2 tests for detection of HPV in ASCUS women," *Yonsei Med. J.*, vol. 59, no. 5, pp. 662–668, Jul. 2018, doi: 10.3349/ymj.2018.59.5.662.
- [160] D. A. M. Heideman *et al.*, "Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 49, no. 11, pp. 3983–3985, Nov. 2011, doi: 10.1128/JCM.05552-11.
- [161] C. J. Kim *et al.*, "HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions," *Gynecol. Oncol.*, vol. 89, no. 2, pp. 210–217, May 2003, doi:

10.1016/S0090-8258(02)00069-0.

- [162] H. C. Kitchener *et al.*, “HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 7, pp. 672–682, 2009, doi: 10.1016/S1470-2045(09)70156-1.
- [163] M. Kyrgiou *et al.*, “Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for minor cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 1. John Wiley and Sons Ltd, Jan. 27, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD009836.pub2.
- [164] J. Jordan *et al.*, “European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1,” *Cytopathology*, vol. 19, no. 6. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 342–354, Dec. 01, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2303.2008.00623.x.
- [165] M. J. Khan *et al.*, “ASCCP Colposcopy Standards,” *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 21, no. 4, pp. 223–229, Oct. 2017, doi: 10.1097/LGT.0000000000000338.
- [166] “Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners’ manual.” <https://screening.iarc.fr/colporeference.php> (accessed Dec. 09, 2020).
- [167] T. Y. Ikbāl *et al.*, “Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreli (ASC-US) Kadınların Kolposkopisinde Displastik Lezyonların Saptanmasında Endoservikal Kürtajın Kullanımı,” vol. 12, no. 2, pp. 151–55, 2020, Accessed: Dec. 10, 2020. [Online]. Available: https://www.journalagent.com/iksst/pdfs/iksst-75437-research_article-temel_yuksel.pdf.
- [168] P. Kolstad, “The Development Of The Vascular Bed In Tumours As Seen In Squamous-Cell Carcinoma Of The Cervix Uteri,” *Br. J. Radiol.*, vol. 38, pp. 216–223, Jan. 1965, doi: 10.1259/0007-1285-38-447-216.
- [169] “(No Title).” http://gynecology.sbm.ac.ir/uploads/4_5769212118817570817.pdf (accessed Dec. 15, 2020).
- [170] S. Niu *et al.*, “Challenges in the Pap diagnosis of endocervical adenocarcinoma in situ,” *J. Am. Soc. Cytopathol.*, vol. 8, no. 3, pp. 141–148, May 2019, doi: 10.1016/j.jasc.2018.12.004.
- [171] “Asc/Lsıl/Cın1:Kolposkopi” Muzaffer Sancı.
- [172] S. Boonlikit and P. Arnont, “Replacing iodine staining with size of lesion: The performance of modified Reid Colposcopic Index,” *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 20, no. 10, pp. 3021–3028, 2019, doi: 10.31557/APJCP.2019.20.10.3021.
- [173] O. Balci and M. Çapar, “Vajinal Enfeksiyonlar,” 2005.
- [174] P. Nieminen, S. Vuorma, M. Viikki, M. Hakama, and A. Anttila, “Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 111, no. 8, pp. 842–848, Aug. 2004, doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00210.x.
- [175] H. Yumru, Ç. İstanbul, T. Fakültesi, and J. Onkoloji, “Anormal Serviks Kanseri Tarama Sonuçlarının Ve Prekanseröz Lezyonların Risk Bazlı Yönetimine Dayalı Asccp 2019 Kılavuz Derlemesi,” 2020. Accessed: Dec. 20, 2020. [Online]. Available: <http://www.asccp.org>.
- [176] “Danforth’s Obstetrics and Gynecology Contents.”

- [177] K. Gajjar, P. P. L. Martin-Hirsch, A. Bryant, and G. L. Owens, "Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2016, no. 7. John Wiley and Sons Ltd, Jul. 18, 2016, doi: 10.1002/14651858.CD006120.pub4.
- [178] S. A. El-Nashar, S. A. Shazly, M. R. Hopkins, J. N. Bakkum-Gamez, and A. O. Famuyide, "Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations," *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 21, no. 2, pp. 129–136, Apr. 2017, doi: 10.1097/LGT.0000000000000287.
- [179] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "The hallmarks of cancer," *Cell*, vol. 100, no. 1. Elsevier, pp. 57–70, Jan. 07, 2000, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
- [180] R. Nayar and D. C. Wilbur, "The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes Third Edition."
- [181] R. B. Perkins *et al.*, "2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors," *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 24, no. 2, pp. 102–131, Apr. 2020, doi: 10.1097/LGT.0000000000000525.
- [182] M. Bal, A. Suri, R. Goyal, and M. Mohi, "Detection of abnormal cervical cytology in Papanicolaou smears," *J. Cytol.*, vol. 29, no. 1, p. 45, Jan. 2012, doi: 10.4103/0970-9371.93222.
- [183] R. Sherwani *et al.*, "Conventional Pap smear and liquid based cytology for cervical cancer screening - a comparative study," *J. Cytol.*, vol. 24, no. 4, p. 167, 2007, doi: 10.4103/0970-9371.41888.
- [184] A. G. Siokos, O. Siokou-Siova, and I. Tzafetas, "Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners," *Hell. J. Nucl. Med.*, vol. 22, pp. 184–190, Sep. 2019, Accessed: Dec. 05, 2020. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802062/>.
- [185] B. Pillay, A. R. A. Gregory, M. Path, and M. Subbiah, "Cytopathologic Changes Associated with Intrauterine Contraceptive Devices. A Review Of Cervico-Vaginal Smears in 350 Women."
- [186] H. Erdem *et al.*, "Servikovajinal Pap Smear Sonuçlarının Klinik Parametrelerle Karşılaştırılması Comparison of Cervicovaginal Pap Smear Results with Clinical Parameters," doi: 10.5505/jkartaltr.2011.40469.
- [187] M. Schiffman *et al.*, "Proof-of-principle study of a novel cervical screening and triage strategy: Computer-analyzed cytology to decide which HPV-positive women are likely to have $\geq$ CIN2," *Int. J. Cancer*, vol. 140, no. 3, pp. 718–725, Feb. 2017, doi: 10.1002/ijc.30456.
- [188] M. H. Stoler *et al.*, "HPV testing with 16, 18, and 45 genotyping stratifies cancer risk for women with normal cytology: Data from the baseline phase of the onclarity trial," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 151, no. 4, pp. 433–442, 2019, doi: 10.1093/AJCP/AQY169.
- [189] D. Rosillon *et al.*, "Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in adult women seropositive or seronegative for naturally acquired HPV-16/18 antibodies," *Cancer Med.*, vol. 8, no. 10, pp. 4938–4953, 2019, doi: 10.1002/cam4.1879.
- [190] S. de Sanjose *et al.*, "Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study," *Lancet Oncol.*, vol. 11, no. 11, pp. 1048–1056, Nov. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.

- [191] I. Jácome-Galarza *et al.*, “Prevalence of human papillomavirus in women from the state of Michoacan, Mexico, Showed high frequency of unusual virus genotypes,” *Rev. Investig. Clin.*, vol. 69, no. 5, pp. 262–269, Sep. 2017, doi: 10.24875/RIC.17002065.
- [192] B. K. Kristiansen, B. Andersen, F. Bro, H. Svanholm, and P. Vedsted, “Direct notification of cervical cytology results to women improves follow-up in cervical cancer screening - A cluster-randomised trial,” *Prev. Med. Reports*, vol. 13, pp. 118–125, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.pmedr.2018.11.015.
- [193] A. C. Akinfolarin, A. K. Olusegun, O. Omoladun, G. O. Omoniyi-Esan, and U. Onwundiegu, “Age and pattern of Pap smear abnormalities: Implications for cervical cancer control in a developing country,” *J. Cytol.*, vol. 34, no. 4, pp. 208–211, Oct. 2017, doi: 10.4103/JOC.JOC_199_15.
- [194] R. N. O. Cobucci *et al.*, “Pap test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion,” *Indian J. Cancer*, vol. 53, no. 1, pp. 74–76, Jan. 2016, doi: 10.4103/0019-509X.180825.
- [195] H. Fujiwara, M. Suzuki, H. Morisawa, M. Sayama, and K. Kimura, “The impact of triage for atypical squamous cells of undetermined significance with human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Japan,” *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 20, no. 1, pp. 81–85, Jan. 2019, doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.81.
- [196] Y. Sasaki *et al.*, “Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan,” *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 27, no. 3, pp. 523–529, Mar. 2017, doi: 10.1097/IGC.0000000000000898.
- [197] P. E. Castle *et al.*, “Role of Screening History in Clinical Meaning and Optimal Management of Positive Cervical Screening Results,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 111, no. 8, pp. 820–827, Aug. 2019, doi: 10.1093/jnci/djy192.
- [198] M. Kyrgiou *et al.*, “The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 32, no. 7, pp. 516–523, Nov. 2006, doi: 10.1016/j.ctrv.2006.07.008.
- [199] S. B. Cantor *et al.*, “Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 111, no. 1, pp. 7–14, Jan. 2008, doi: 10.1097/01.AOG.0000295870.67752.b4.
- [200] P. Gordon, “Colposcopy training in family practice residency programs,” *Fam. Med.*, vol. 23, no. 4, pp. 310–312, May 1991, Accessed: Jan. 09, 2021. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/2065883>.
- [201] O. Cohen *et al.*, “Postcoital bleeding is a predictor for cervical dysplasia,” *PLoS One*, vol. 14, no. 5, May 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0217396.
- [202] T. C. Wright, “The New ASCCP Colposcopy Standards,” *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 21, no. 4, p. 215, Oct. 2017, doi: 10.1097/LGT.0000000000000337.
- [203] M. F. Mitchell, D. Schottenfeld, G. Tortolero-Luna, S. B. Cantor, and R. Richards-Kortum, “Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 91, no. 4, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 626–631, 1998, doi: 10.1016/S0029-7844(98)00006-4.
- [204] E. L. Moss, K. K. Dhar, J. Byrom, P. W. Jones, and C. W. E. Redman, “The Diagnostic

- Accuracy of Colposcopy in Previously Treated Cervical Intraepithelial Neoplasia,” *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 13, no. 1, pp. 5–9, Jan. 2009, doi: 10.1097/LGT.0b013e31817f36d4.
- [205] L. S. Massad and Y. C. Collins, “Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 89, no. 3, pp. 424–428, Jun. 2003, doi: 10.1016/S0090-8258(03)00082-9.
- [206] J. L. Benedet, J. P. Matisic, and M. A. Bertrand, “An analysis of 84,244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 92, no. 1, pp. 127–134, 2004, doi: 10.1016/j.ygyno.2003.10.001.

