



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**HPV DNA BAKILAN HASTALARIN SMEAR VE
KOLPOSKOPİK BİYOPSİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yasemin ÇETER
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2017



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**HPV DNA BAKILAN HASTALARIN SMEAR VE
KOLPOSKOPİK BİYOPSİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. YASEMİN ÇETER
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

1. TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK

2. TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Fatih Mehmet FINDIK

DİYARBAKIR-2017

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen başta rektörümüz Prof. Dr. Talip GÜL ve diğer saygı değer hocalarım Prof. Dr. Ahmet YALINKAYA, Doç. Dr. M. Sıddık EVSEN, Doç. Dr. Abdulkadir TURGUT, Doç. Dr. M. Erdal SAK, Doç. Dr. Ali ÖZLER, Yrd. Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK, Yrd. Doç. Dr. Senem Yaman TUNÇ, Yrd. Doç. Dr. M. Sait İÇEN ve Yrd. Doç. Dr. Fatih Mehmet FINDIK'a ayrı ayrı teşekkürlerimi borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım başta eş kıdemlilerim Dr. Aydın ÖÇAL, Dr. Hüseyin KAYAALP olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım, İstatistiksel değerlendirmede yardımcı olan Arş. Gör. Emre DİRİCAN'a, hemşire-ebe arkadaşlarım, personel arkadaşlarım ve diğer kliniklerdeki çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Tezimde ve meslek hayatımda bana yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK'a ayrıca teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan değerli babam Abdulhakim ÇETER'e, anneme, kardeşlerime ve sevgili eşim Yasin ÇETER'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Yasemin ÇETER

Ocak 2017

ÖZET

Amaç: Smear ve HPV-DNA testinde anormallik saptanan hastalarda serviksin kolposkopik olarak incelenerek preinvaziv-invaziv neoplazi bulunma olasılığı yüksek olan hasta grubunu tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda; 01.06.2015-31.05.2016 tarihleri arasında, eş zamanlı HPV DNA ve smear bakılan 1753 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Smearler sıvı bazlı sitoloji ile alınmıştır. Smear sonuçları, Bethesda Sistemi 2001 ile yorumlanmıştır. HPV DNA Genotiplendirme çalışması Roche marka Cobas 4800 sisteminde, Cobas 4800 HPV Test kullanılarak Real Time PCR(polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemiyle çalışılmıştır. Kolposkopik muayeneler; LEİSEGANG marka BG/LED model, teaching monitor bağlanılabilen binoküler kolposkop ile serviks incelenmiştir.

Verinin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18 istatistik paket programında yapılmıştır. Çalışmamızdaki bütün değerlendirmeler % 95 güvenle yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak öngörülmüştür. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson ki-kare testi, ki-kare test kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerle demografik bulgular özetlenmiştir.

Bulgular: Kadın doğum jinekoloji polikliniğine başvuran ve eş zamanlı HPV DNA ve smear bakılan toplam 1753 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $41,89 \pm 12,19$ bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 1753 hastanın %93,3 benign (n:1639), %6,7 anormal smear (n:114) sonucu tanısı almıştır. Anormal smear sonuçlarının %53,5'i LSIL (n:61), %13,1'i HSIL (n:15), %29'u ASCUS (n:33), %2,6'sı ASC-H (n:3), %1,8'i AGUS (n:2) tanısı almıştır. Hastaların %87,7'si HPV DNA negatif (n:1538), %8,7'si HPV DNA pozitif (n:152), %3,6'sı geçersiz-hücre yetersizliği (invalid) (n:63) sonuç almıştır. HPV-DNA pozitif hastaların 46 tanesi HPV DNA 16+ (%30,3), 13 tanesi HPV-DNA 18+ (%8, 5), 93 tanesi HPV-DNA diğer HR (yüksek risk) (%61,2) tespit edilmiştir. Hastaların sadece 72 (%27) tanesine kolposkopik biyopsi yapılmıştır. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının %34,7'si benign

(n:25), %45,8'i LSIL (n:33), %16,7'si HSIL (n:12), %2,8'i karsinoma in situ (n:2) olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Düşük gradeli lezyonlarda preinvaziv bir lezyonu atlamamak veya gereksiz invaziv uygulamalardan kaçınmak için; sitolojiye ek olarak HPV DNA testi ve kolposkopi eşliğinde muayene yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Smear, HPV DNA, kolposkopi



ABSTRACT

Objective: In patients who is subjected to the abnormal cervical smeare and abnormal HPV-DNA test and by colposcopic examination of the cervix, We am aimed to determine the patient group with a high probability of having preinvasive - invasive neoplasia.

Method and Material: We am retrospectively evaluated 1753 patients with performed tests which is HPV DNA and smear test, between 01.06.2015 and 31.05.2016 in our study. The smears were examined and checked by liquid-based cytology. Smear results of patients were interpreted with Bethesda 2001. HPV DNA genotyping work was performed on a Roche brand Cobas 4800 system by using the Cobas 4800 HPV test and studied by using the REAL TIME PCR(polymerase chain reaction) method. Colposcopic examinations; the cervix was examined with a binocular colposcope that could be connected to a teaching monitor having LEISEGANG brand BG / LED model.

Statistical analysis of the data was made in the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18 statistical package program. All the evaluations that we made in our study were performed with 95% confidence. The level of significance was predicted as $p = 0.05$. Pearson Chi square test and Chi square test were used when categorical data were examined. Demographic findings were summarized with descriptive istatistics.

Results: Totally 1753 patients who apply to gynecology polyclinic and were examined at the same time by performed HPV DNA and smear test. The average age of the patients was $41,89 \pm 12,19$. Of the 1753 patients included in the study, % 93,3 had benign (n:1639) and %6,7 (n:114) had abnormal smear outcome diagnosis. 53,5 % of the abnormal smear results were diagnosed LSIL (n:61) and remaining as follows: %13,1 were HSIL (n:15), %29 were ASCUS (n:33), %2,6 were ASC-H (n:3), %1,8 were AGUS (n:2). %87,7 of the patients HPV-DNA negative (n:1538), %8,7 HPV DNA positive (n:152), %3,6 invalid (n:63) were diagnosed. 46 of the HPV DNA positive patients were HPV DNA 16+ (%30,3), 13 of them HPV DNA

18+ (%8,5) and finally 93 of them HPV DNA other HR (high risk) (%61,2) were determined. Colposcopic biopsy was performed on only 72 patients (%27). %34,7 percent of colposcopic biopsy results were benign (n:25) and remaining as follows: %45,8 of them LSIL (n:33), %16,7 of them HSIL (n:12), %2,8 of them carcinoma in situ were detected.

Conclusions: In the low-grade lesions, in order to not miss out a preinvasive lesion or in order to avoid unnecessary invasive applications; in addition to cytology, HPV DNA test and colposcopy examination should be performed.

Keywords: Smear, HPV DNA, colposcopy

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviks Anatomisi	3
2.2. Serviks Histolojisi	3
2.3. Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi	5
2.3.1. Serviks Kanseri ve Öncü Lezyonlar İçin Risk Faktörleri	6
2.3.2. Serviksin Premaling Lezyonları	7
2.3.3. Serviksin Malign Lezyonları	9
2.4. HPV ve Serviks Kanseri İlişkisi	9
2.4.1. HPV Aşıları	15
2.5. Servikal Lezyonlarda Kullanılan Tanı Yöntemleri	16
2.5.1. Pap Smear	17
2.5.2. Sıvı Bazlı Sitoloji	17
2.5.3. PAP Smear ve BETHESDA Sistemi	18
2.5.4. BETHESDA 2014	18
2.5.5. HPV Testi	21
2.5.6. Kolposkopi	23
2.5.6.1. Şüpheli Kolposkopik Bulgular	24
2.5.6.2. Kolposkopi Endikasyonları	24
2.5.6.3. Kolposkopik Sınıflama-International Federation for Cervical Pathology and colposcopy (IFCPC) 2011	25
2.6. Anormal Servikal Smearda Yönetim	26
2.6.1. Skuamoz Hücre Anormalikleri	26

2.6.2. AGC Sonrası Yönetim	33
2.6.3. Adenokarsinoma İn Situ	33
2.6.4. Histolojik Tanı Almış Servikal Anomalilerin Yönetimi	33
2.7. Tarama Önerileri (ASC-ACOG)	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfalar

Şekil 1: HPV genomu; erken ve geç genlerin fonksiyonları	10
Şekil 2: Smear sonuçlarının dağılımı	39
Şekil 3: HPV-DNA sonuçlarının dağılımı	41
Şekil 4: Kolposkopik biyopsi sonuçlarının dağılımı	41
Şekil 5: HPV-DNA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	44
Şekil 6: Smear sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	45



TABLO LİSTESİ

Sayfalar

Tablo 1: HPV genomunda bulunan genlerin işlevleri	11
Tablo 2: Onkojenik risk potansiyeline göre HPV subtiplerinin sınıflandırılması	12
Tablo 3: Smear negatif Fakat endeservikal ve transformasyon zon komponenti yetersiz veya olmayan sitoloji	27
Tablo 4: Sitoloji negatif, HPV pozitif olgularda yönetim	28
Tablo 5: ASC-US'ta yönetim	28
Tablo6: LGSIL yönetim	29
Tablo 7: ASC-US veya LSIL 21-24 yaş yönetimi	29
Tablo 8: Gebede LGSIL yönetimi	30
Tablo 9: ASC-H yönetimi	30
Tablo10: HGSIL yönetimi	31
Tablo 11: Gebede HGSIL ve ASC-H yönetimi	31
Tablo 12: ASC-H ve HGSIL 21-24 yaş yönetimi	32
Tablo 13: CIN1 (ASC-H veya HSIL Sitolojili) yönetimi	32
Tablo 14: Servikal kanser taraması için öneriler (2012 ASCCP)	36
Tablo 15: Hastaların yaş değerlerinin dağılımı	39
Tablo 16: HPV DNA subtipleri ve smear ilişkisi	40
Tablo 17: HPV DNA ile smear sonuçlarının dağılımı	42
Tablo 18: Anormal smear sonuçları ile HPV DNA Sonuçlarının dağılımı	43
Tablo 19: HPV DNA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	43
Tablo 20: Smear sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	45
Tablo 21: Kolposkopik biyopsi sonuçlarının smear sonuçları ile olan ilişkisi	46
Tablo 22: Kolposkopik Biyopsi sonuçlarının HPV DNA sonuçları ile olan ilişkisi	47
Tablo 23: HPV-DNA ile Kolposkopik biyopsi sonuçları	47
Tablo 24: HPV DNA subtipleri ile kolposkopik biyopsi sonuçlarının dağılımı	48

KISALTMALAR

ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	: American Cancer Society
AGUS	: Önemli belirlenemeyen atipik glandular hücreler
ALTS	: ASCUS-LSIL Triage Study
ASC	: Atipik skuamoz hücreler
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	: Atipik skuamoz hücreler - yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon dışlanamıyor
ASC-US	: Atipik skuamoz hücreler - önemi bilinmeyen
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi
DES	: Dietilstilbesterol
HPV DNA	: Human Papillomavirus DNA
HPV	: Human Papilloma Virüs
HSIL	: Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon
IFCPC	: International Federation for Cervical Pathology and colposcopy
LAST	: The Lower Anogenital Squamous Terminology
LSIL	: Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyo
SKB	: Skuamokolumnar bileşke
TZ	: Transformasyon Zonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, kadınlarda görülen en sık jinekolojik kanserdir. Diğer faktörler enfeksiyon sonrası neoplastik progresyonu etkilese de serviks kanserlerinin çoğu HPV (Human Papilloma Virüs) enfeksiyonundan kaynaklanır. Jinekolojik maligniteler karşılaştırıldığında, serviks kanseri daha genç kadınlarda gelişir (1).

Servikal kanser tarama programlarının hedefi invazif kanser ve öncü lezyonları belirlemektir. Sitolojik sonuçlara göre klinik yaklaşımlar uygulanır. Bu yaklaşımlar arasında sitolojik sonuçlar ile değişmekle beraber pap smear takibi, kolposkopi ve HPV DNA testi yer almaktadır. Bu klinik ve laboratuvar yaklaşımların her birinin kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Örneğin kolposkopi maliyeti artıran bir uygulama iken, HPV DNA testinin bazı sitolojik patolojilerde bakılmasının anlamı yoktur (2).

Epidemiyolojik çalışmalar serviks kanseri için majör risk faktörünün HPV enfeksiyonu olduğunu göstermektedir. Serviks kanseri-HPV enfeksiyonu ilişkisi, akciğer kanseri-sigara ilişkisinden daha sıkı bir ilişkidir. Diğer taraftan HPV enfeksiyonu son derece yaygın bir enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre dünyada seksüel aktif kadın ve erkeklerin yaşam boyu HPV ile enfekte olma olasılığı en az %50 olarak bildirilmiştir. Serviks kanseri olgularının çok büyük bir bölümünde HPV DNA izole edilir (3).

Kolposkopi; alt genital sistem ve vulvanın büyük büyütme ile incelenmesi ve ayrıntılı değerlendirilmesi için kullanılan diagnostik bir tarama testidir. İlk kez 1925 yılında Hinselman tarafından kullanılmıştır (4). Sitolojisi anormal olan hastaların kolposkopik muayenesi sonrası şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Kolposkopi; doktorun histolojik tanıyı tahmin etmesine yarayan bir tarama testidir. Tanıda altın standard histolojidir ve tek tanı testidir (5).

Çalışmamızın amacı; smear ve HPV DNA testi bakılan hastalardan servikal smear testinde atipi saptanan (ASCUS, LSIL, HSIL, AGC) ve HPV DNA pozitif olgularda serviksin kolposkopik olarak incelenerek anormal sitolojik bulgunun histopatolojik değerlendirmelerle klinik öneminin ortaya konması ve preinvaziv-

invaziv neoplazi bulunma olasılığı yüksek olan hasta grubunun belirlenebilmesi amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks Anatomisi

Serviks; erişkinlerde uterusun alt kısmını oluşturan, 3-4 cm uzunluğunda, 2-3 cm çapında silindirik şekilli bir organdır. Kadının yaşına, doğum sayısına ve hormonal durumuna göre büyüklüğü ve şekli değişir. Vajina içine doğru uzanan kısmına “portio vaginalis”, vajinanın üstünde kalan kısmına ise “portio supravaginalis” adı verilir. Endoservikal kanal; internal ostium ile uterusu, eksternal ostium ile vajinaya açılır. Eksternal ostium, nullipar kadınlarda küçük ve yuvarlak yapıda olup, multipar kadınlarda enine bir yarık şeklinde bulunur. Serviksin stroması; içinden damar, sinir ve lenfatiklerin geçtiği yoğun fibromüsküler dokudan meydana gelir. Serviksin arterleri; uterin arterin servikal ve vajinal dallarından köken alır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda iner. Venler; arterlere paralel seyrederek ve hipogastrik venöz ağa drene olur. Serviksin lenfatikleri; common iliak, eksternal iliak ve internal iliak, obturator ve parametrial lenf nodlarına drene olur. Serviksin sinirleri, hipogastrik pleksustan köken alır. Endoservikste yoğun duyu uçları vardır, ektoservikste nadir bulunur. Sempatik ve parasempatik lifler de endoservikste yoğun bulunduğu için dolayı endoserviksin manipülasyonu bu sinir uçlarını uyarabilir, baş dönmesi veya bayılmalara neden olabilir (6).

2.2. Serviks Histolojisi

Serviks iki tip epitel ile örtülüdür. Bu epitel skuamokolumnar bileşkede birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epitelden oluşmaktadır.

Skuamoz epitelium: Ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çoklu hücre tabakasından oluşur. İncelemede soluk- pembe renkli görünür. Bazal, parabazal, intermedier ve süperfisyal hücreler olmak üzere 4 tabaka bulunur. Bazal tabaka; büyük çekirdekli ve az miktarda sitoplazmaya sahip immatür hücreler dizisidir. Bazal hücreler; parabazal, intermedier ve süperfisyal tabakadaki hücreleri oluşturmak için bölünür ve farklılaşır. Bazal tabakadan süperfisyal tabakaya doğru gittikçe hücrelerin sitoplazmalarında artış, çekirdeklerinin büyüklüğünde küçülme ve protein içeriklerinde azalma olur.

Süperfisyal tabaka; glikojen dolu sitoplazma ve küçük çekirdekli 5-8 sıra yassı hücrelerden oluşur. Çekirdek piknotiktir. Bu hücreler yüzeyden ayrılır. Dökülen bu hücreler Pap smear testinin temelini oluşturur. Postmenopozal dönemde skuamoz epitelyum hücreleri parabazal tabakadan sonrasına olgunlaşamaz. Böylece skuamoz epitel ince ve atrofik hale gelir. Asetik asit, geri dönüşlü olarak hücrel proteinler ile presipite olur. Normal epitele asetik asit uygulanması, süperfisyal hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişikliğine neden olmaz. Intermedier ve süperfisyal hücreler sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerir. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından dolayı lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır.

Kolumnar epitelyum: Endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir. İnspeksiyonda; tek katlı hücre tabakası, alttaki stromanın damarlı kırmızı renginin kolayca görünmesini sağlar. Endoservikal kript oluşumu ile servikal stromada çok sayıda invajinasyon oluşur.

Skuamokolumnar bileşke (SKB); endoservikse ait kolumnar epitelin sonlandığı, ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir. SKB; puberte, gebelik, menopoz ve hormonal uyarılara yanıt veren dinamik bir alandır. Yenidoğanlarda SKB ektoservikse yerleşmiştir. Reprodüktif dönemde ise östrojen üretimi vajinal epitelin glikojenle dolmasına neden olur. Laktobasillerin pH'yı değiştirmesi, skuamokolumnar rezerv hücrelerinde metaplazi oluşumuna neden olur. Metaplazi kolumnar villusların üzerinden ilerleyerek transformasyon sınırının oluşmasını sağlar. Metaplazinin en aktif olduğu reprodüktif dönemde ve gebelik sonrası dönemde onkojenler ile karşılaşma servikal intraepitelial neoplazi (CIN) gelişmesi nedeni ile önemlidir (7). Bir kadın reprodüktif yaşamdan perimenopozal yaşa doğru ilerlerken metaplazinin gelişmesine paralel olarak, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal os'a doğru ilerler. Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks östrojen eksikliği nedeni ile atrofiye uğrar ve skuamokolumnar bileşkenin eksternal os'a ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi hızlanır. Postmenopozal kadınlarda SKB endoservikal kanal içinde yerleşmiştir, gözle muayenede görülemez.

Transformasyon zonu (TZ); kolumnar epitelin metaplastik skuamöz epitel tarafından değiştirildiği veya değiştirileceği servikal alanı tanımlar. Transformasyon zonu; genellikle ektoservikal yerleşimlidir, menopozda endoservikal kanalın içine doğru çekilir. Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu TZ’de, SKB’ye yakın gelişir (7).

2.3. Serviks Kanserinin Epidemiyolojisi

Bütün Dünya’da kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer alan serviks kanseri, gelişmekte olan ülkelerin bazılarında kadınlarda en sık görülen kanser olabilmektedir. 2008 yılı GLOBOCAN verilerine göre dünyada yaş için kontrol edildikten sonra insidansı her 100 000 kadında 15,2 dir (kümülatif risk 1,56). Serviks kanseri sıklığı bakımından ülkeler arasında 20 kat dolayında farklılık olabilmektedir. Dünyanın değişik bölgelerinde serviks kanseri insidans hızı yüzbinde 7 ile yüzbinde 43 arasında, mortalite hızları ise yüzbinde 3 ile yüzbinde 34 arasında değişmektedir (8, 9).

Tüm servikal kanserlerin % 85’inde yüksek risk gösteren HPV DNA subtipleri gözlemlendiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (10). Genital hijyen, erkeğin sünnnet durumu gibi özelliklerin de hastalığın ortaya çıkışında rolü olduğu düşünülmekte ve bu rolün doğrudan mı yoksa cinsel yaşam ile mi ilgili olduğu konusu tartışılmaktadır (10, 11, 12, 13, 14).

Serviks kanseri; erken yaşta evlenmiş, erken yaşta çocuk sahibi olmuş ve çok doğum yapmış olan kadınlarda daha çok görülür. Çeşitli veneral hastalıklarla ilişkili bulunmakla birlikte, erken başlayan cinsel aktivite ve çok eşlilikle ilgili olabilir. Serviks kanserinin HPV enfeksiyonu ile ilişkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu enfeksiyon ile hastalık oluşu arasında bağlantılar kurulmuştur (10, 13, 14). Serviks kanseri ile sigara arasında da anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Sigara içen kadınlarda diğer kadınlara göre preinvazif ve invazif serviks kanseri görülme olasılığı daha yüksektir (10,14).

Olguların % 95’i skuamöz hücreli kanser türündedir. Yirmi yaşından önce çok nadir görülür ve bu yaştan itibaren görülme sıklığı giderek artar, 50 yaş civarında en yüksek değere ulaşır. Literatür incelendiğinde çok sayıda epidemiyolojik çalışmada serviks kanseriyle birbirinden bağımsız, değişik sosyal faktörler arasında

anlamli iliskiler olduğu dikkat çekmektedir. Serviks kanseri sosyo-ekonomik açıdan düşük gruplarda daha sık izlenmektedir. Sosyo-ekonomik durumun hastalık ile olan iliskisinin, hiç değilse bir kısmının, ilk evliliklerinin ve ilk çocuk sahibi olma yaşının düşük olmasına bağı olduğu kabul edilmektedir (10, 12, 13, 14).

2.3.1. Serviks Kanseri ve Öncü Lezyonlar İçin Risk Faktörleri (15).

Demografik faktörler:

- Yaş
- Irk (siyah, hispanik)
- Asya, Afrika, Latin Amerika yerleşimi
- Düşük sosyoekonomik durum
- Düşük eğitim durumu

Davranış ve seksüel faktörler:

- Fazla sayıda seksüel partner (kendisinin veya eşinin)
- Erken ilk koitus yaşı
- Sigara
- Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı
- Folat, karoten ve vitamin C'den fakir diyet

Medikal/ Jinekolojik faktörler:

- Multiparite
- Erken ilk gebelik yaşı
- Cinsel yolla bulaşan hastalık anemnezi(özellikle HSV ve HPV)
- Spesifik tip HPV enfeksiyonu
- HIV enfeksiyonu
- İntrauterin dönemde DES (diethylbestrol) ile karşılaşma
- Rutin sitolojik tarama olmama
- İmmun yetmezlik

2.3.2. Serviksin Premalign Lezyonları

Serviksin premalign skuamoz değişiklikleri; hafif, orta ve ciddi servikal displazi olarak tanımlanır. Terim olarak displazi; büyüme ve diferansiyasyondaki makroskopik veya mikroskopik anormallik olarak adlandırılır. Hücrelerde tek biçimlilik ve yapısal düzenleme kaybolur. Displastik hücreler belirgin bir pleomorfizm gösterir ve sıklıkla koyu boyanan, hücre için anormal derecede büyük çekirdeğe sahiptirler. Mitoz beklenenden daha fazla olur. Mitozlar sıklıkla epitelde anormal yerleşimlerde izlenir. Bu nedenle displastik çok katlı yassı epitelde mitozlar normalde görüldüğü bazal tabakaya sınırlı değildir. Bütün tabakalarda, hatta yüzeyel hücrelerde görülebilir. Displastik değişiklikler belirgin ve epitelin tüm tabakalarını tuttuğu zaman, lezyon kanserin preinvaziv evresi olan karsinoma in situ adını alır.

Serviksin premalign skuamoz değişiklikleri konusunda 1988’de Bethesda sistemi adında yeni bir terminoloji sistemi oluşturulmuş, 1991 ve 2001’de revize edilmiştir. Bethesda sisteminde sitolojik veya histolojik bulgulara göre farklı terimler kullanılmıştır (16, 17). Sitolojik bulgular “skuamoz intraepitelial lezyon (SIL)”, histolojik bulgular “servikal intraepitelial neoplazi (CIN)” olarak tanımlanır. Bazal membranı geçerek stromayı infiltre eden hücreler varlığında CIN süreci bitmiş, invaziv serviks kanseri başlamıştır. İntraepitelial neoplazinin belirgin özellikleri; hücresel immatürite, hücresel düzensizlik, nükleer anormallikler ve artmış mitotik faaliyetler olup (16) çoğunlukla transformasyon zonunda görülürler. Displazi gelişimi epitelin alt 1/3’ünde sınırlı ise CIN 1, alt 2/3’ünde ise CIN 2, epitelin tamamına yakın veya tamamını içeriyorsa CIN 3 olarak adlandırılır. Tüm lezyonlarda bazal membran bütünlüğü korunmuştur ve stromal invazyon yoktur. 2012’de LAST (the Lower Anogenital Squamous Terminology) ve ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) tarafından HPV ilişkili anogenital skuamoz lezyonların terminolojisinde bazı değişiklikler yayınlanmıştır (18, 19). Buna göre CIN 1; LSIL ile, CIN 2; p16 negatifliğine ve pozitifliğine göre LSIL ve HSIL ile, CIN 3 ise HSIL ile ilişkilendirilmiştir.

Epidemiyolojik veriler, CIN ve servikal kanser gelişimine sebep olan çeşitli risk faktörleri belirlemiştir. HPV en önemli etyolojik ajandır (20, 21). Yüzün üzerinde HPV alt tipi tanımlanmıştır. Yaklaşık 40 alt tip anogenital epitele spesifiktir ve malign değişim ile ilişkili bulunmuştur (22). HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,

52, 56, 58, 59 ve 68 subtipleri ile CIN ve invaziv kanser arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu HPV subtiplerinden bir veya daha fazlası ile oluşan enfeksiyonun servikal neoplazi gelişimi için gerekli olduğu kabul edilmektedir. Onkojenik virüslere bağlı tümör gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Buna virüslerin normal hücre siklusunun, insan hücre siklusuna karşı oluşturduğu bir yan etki mekanizması neden olabilir. HPV onkogenezinde; HPV genomuna ait erken proteinler olan E6 ve E7 proteinleri üzerinde durulmaktadır. E6 proteini bir tümör supresör gen olan p53'e bağlanır ve onun bozulmasına neden olur. E7 proteini de bir başka tümör supresör gen olan retinoblastom (Rb) genine bağlanır, onu fosforiller ve proteini inaktive eder. Bu şekilde hücredeki DNA replikasyon fazındaki S fazına girişte genomik hatalar meydana gelir ve hücre siklusunda anormallikler ortaya çıkar. Bu mekanizma ile kromozomal instabilite gelişir, hücre büyümesi ve ölümsüz hücre oluşumu indüklenir.

CIN 1 lezyonlar, hem düşük hem de yüksek riskli HPV tipleri tarafından oluşabilen düşük dereceli lezyonlardır. CIN 1'de hafif displazi izlenir. Bu evrede hücresel atipi minimal olup epitelin 1/3 ve 1/4 alt tabakasını tutar. Bu tür değişiklikler sıradan servikal epitelde veya koilositik değişiklikler içeren epitelde de ortaya çıkabilir. Koilositoz; virüsün sitopatik etkisi sonucu gelişen, perinükleer vakuolizasyonun çevrelediği nükleer çentiklenmedir. Koilositik değişiklikler epitelin daha çok üst tabakalarını etkilemektedir. CIN 1 lezyonların %50-60'ı geriler, %30'u devam eder ve %20'si CIN 3'e progresyon gösterir. Bunlardan sadece %1-5'i invaziv kansere dönüşür (23).

CIN 2'de displazi daha ciddi boyutta olup epitelin alt yarısını tutar. Hücresel ve nükleer boyutta değişikliklerin yanında bazal tabakanın üzerinde normal görünümlü mitozlar görülür. Buradaki değişiklikler orta dereceli displazi şeklinde adlandırılır. Yüzeyel tabakadaki değişiklikler hala iyi diferansiye durumdadır ve bazı olgularda koilositotik değişiklikler izlenebilir (23).

CIN 3'te hücre ve nükleer boyuttaki değişiklikler daha fazla olup, dizilimi bozulmuş hücreler, normal veya atipik mitozlar epitelin tüm katlarını tutmuştur. Yüzeyel tabakadaki koilositotik değişiklikler ve diferansiye hücreler izlenmemektedir. Zamanla bu değişiklikler ileri derecede atipik olup endoservikal bezlere yayılım gösterirler. Tüm bu değişimler epitel tabakasına ve bezlere sınırlıdır.

Bu değişiklikler karsinoma in situyu oluşturur. Bundan sonra invaziv kanser aşaması gelmektedir. CIN 3 lezyonlarda regresyon oranı %33, progresyon oranı %6-74 arasında değişmektedir (23).

2.3.3. Serviksin Malign Lezyonları

İnvaziv serviks kanseri; uzun preinvaziv dönemi, servikal sitoloji tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeni ile önlenebilir bir kanser olarak kabul edilir.

Serviks kanseri; tam olarak ortadan kaldırılamamıştır ve geliştirilen tarama testlerinin de yardımı ile invaziv hastalık insidansı azalmakta böylece daha erken tanı konmakta ve daha iyi sağkalım oranları elde edilmektedir. Serviks kanserinin ortalama yaşı 52.2'dir. Kanserın 35-39 yaşlar ve 60-64 yaşlar arasında iki pik dönemi vardır. Serviks kanseri; ilk ilişki yaşının küçük olması (<16 yaş), multipl seksüel partner, sigara içimi, ırk, multiparite ve düşük sosyo-ekonomik düzey gibi birçok risk faktörü ile ilişkili bulunmuştur (24).

Serviks kanseri bulunan hastalarda en sık rastlanan bulgu vajinal kanamadır. Sıklıkla postkoital kanama şeklinde olup ancak düzensiz veya postmenopozal kanama şeklinde de ortaya çıkabilir. İleri evre hastalığı olanlarda kötü kokulu vajinal akıntı, kilo kaybı veya obstrktif üropati gelişebilir. üremi gelişimi ise terminal dönemde söz konusudur (25).

Serviks kanseri, makroskopik olarak en sık egzofitik tipte görülür. İnfiltiratif veya ülseratif tiplerine de rastlanır. Serviks kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı skuamoz hücrelidir. Kalan %10-15'i adenokarsinomlardır. Skuamoz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognozlu olanı; büyük hücreli non-keratinize tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipidir (25).

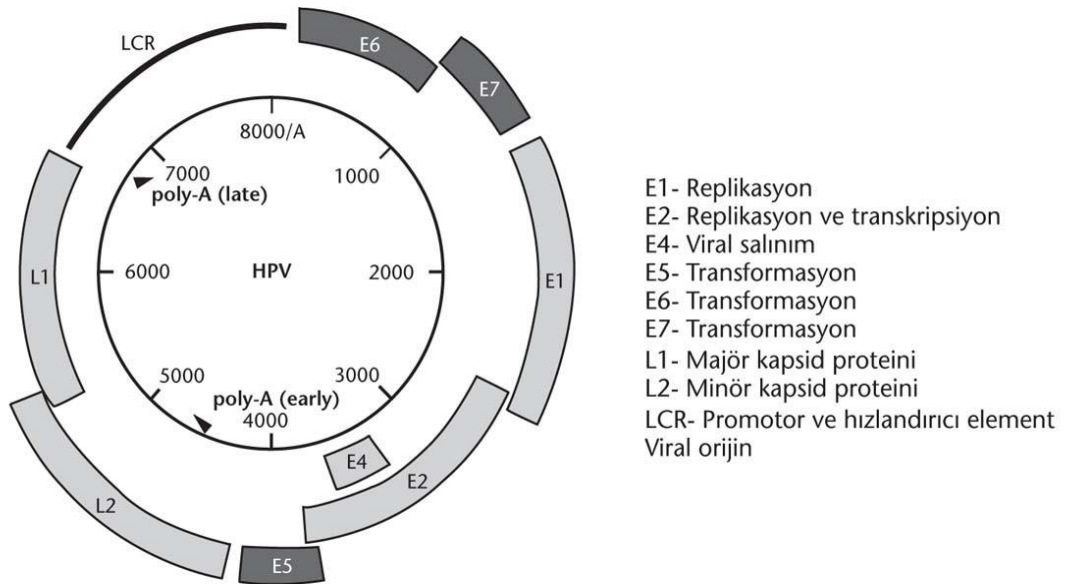
2.4. HPV ve Serviks Kanserİ İlişkisi

Siğiller çok eski zamanlardan beri insanlar için bir problem olarak bilinmekteydi. 20.yüzyılın başlarında, Ciuffo insandan insana geçiş deneyleri için siğil dokusu ekstraktı kullanarak, insan siğillerinin viral etyolojisini göstermiştir.

İlk papillomavirüs Shope ve Hurst tarafından 1933'te tavşanlardan elde edilmiştir (26). HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişki ilk defa 1977 yılında zur

Hausen tarafından bildirilmiş ve bu çalışmasıyla 2008 yılı Nobel Tıp Ödülü'nü paylaşan üç bilim adamından biri olmuştur (27). Günümüze kadar birçok epidemiyolojik ve laboratuvar araştırmalarından elde edilen bilgiler, serviks kanseri ve öncü lezyonlarının oluşumunda HPV enfeksiyonunun en önemli faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur (28, 29).

Human papillomavirüsleri; ikozahedral, zarfsız, çift sarmal ve sirküler 7.9 kb'luk DNA molekülü içeren virüslerdir. Viral genom; sekiz tane açık zincir (open reading frame, ORF), kodlanmayan transkripsiyon regülatör sekansları ve replikasyon başlangıcını (origin of replication) içeren uzun kontrol bölümünden (long control region, LCR) oluşur (şekil 1) (30). Altı adet erken açık zincir bölgesi (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve hücrel transformasyonu regüle eder. Viral kapsid proteinleri (major kapsid proteini L1 ve minor kapsid proteini L2) geç açık zincir bölgesinde kodlanır ve 72 kapsomerden oluşan ikozahedral kapsidi oluşturur (28, 31, 32, 33, 34). HPV genomunda bulunan genlerin işlevleri tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: HPV genomu; erken ve geç genlerin fonksiyonları (30).

Tablo 1: HPV genomunda bulunan genlerin işlevleri (31)

Gen	Fonksiyonu
E1	Helikaz enzimi
E2	Transkripsiyon faktörü
E4	Sitoskeletal protein ile etkileşir
E5	Büyüme faktörü reseptör sayılarının up- regülasyonunu sağlar
E6	E7 ile birlikte keratinositlerin olumsuzluğuna neden olur, p53'e bağlanır
E7	E6 ile birlikte keratinositlerin olumsuzluğuna neden olur, Retinoblastoma (Rb) genine bağlanır
L1	Major kapsid proteini
L2	Minor kapsid proteini

Günümüzde DNA sekanslamasıyla tarif edilmiş 100'den fazla HPV tipi belirlenmiştir. Bunların ancak 40'ı kadınlarda anogenital mukozayı etki etmektedir (31). HPV subtipleri klinik olarak kanser riskini artırmaları açısından yüksek riskli veya düşük riskli olarak gruplandırılır. HPV 16 ve 18 servikal kanser vakalarının %70.7'sinden sorumludurlar. Düşük riskli HPV tiplerinin ise kansere nadiren yol açtığı izlenmiştir (Tablo 2). HPV 6 ve 11 kondiloma akuminata veya genital siğillerin %90'dan fazlasının nedenidir (26, 35).

Tablo 2: Onkojenik risk potansiyeline göre HPV subtiplerinin sınıflandırılması (31)

Düşük onkojenik riskli tipler	Tip 6, 11, 40, 42, 43, 44
Yüksek onkojenik riskli tipler	Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

Human papilloma virüsleri benzer biyolojik özelliklere sahiptir. HPV 16 serviksi en sık enfekte eden HPV tipidir, invaziv kanser ve intraepitelyal neoplaziler ile ilişkisi oldukça fazladır. HPV 16 ile yakın ilişkili tipler; 31, 33, 35, 52, 58 ve 67'dir. HPV 18'in non-skuamöz servikal kanserler ile ilişkisi daha güçlü olsa da, skuamöz lezyonlarda da yaygın olarak izlenmektedir. HPV 18 ile ilişkili tipler; 39,

68, 45, 59, 70 ve 85'tir. Son epidemiyolojik çalışmalar, daha önce düşük riskli olarak kabul edilen tipler 26, 53 ve 66'nın aslında yüksek riskli olabileceği konusunda tartışmalar başlatmıştır (35).

Benzer mukozal virüslerin çoğu farklı mukozal bölgelerde morfolojik olarak benzer lezyonlara neden olurlar. Ancak biyolojik ve patolojik olarak kondilomaya benzeyen larengeal ve konjunktival papillomların en sık nedeni HPV 6 ve HPV 11'dir. Buna karşın, oral kavite, anüs, penis ve vulvanın bowenoid displazisi sıklıkla HPV 16 ile ilişkili bulunmuştur (26).

HPV enfeksiyonları, cinsel aktif erişkinlerde görülen en yaygın cinsel yol ile bulaşan hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı verilerine göre dünya genelinde kadınlar arasında HPV prevalansı %11,4 olarak bildirilmekle birlikte bu oran gelişmekte olan ülkelerde %14'e kadar çıkmaktadır (36).

HPV'nin doku üzerindeki etkileri başlıca üç enfeksiyon biçimi olarak görülmektedir. Bunlar; latent enfeksiyon, prodüktif ve nonprodüktif enfeksiyonlardır.

Latent enfeksiyon safhasında; çok sayıda virüs partikülü epitelyal laserasyonlar yoluyla bazal hücrelere ulaşır ve bu hücreleri enfekte eder. Bu aşamada virüs genomu, hücre içinde ayrı bir sirküler DNA fragmanı (episom) olarak yer alır. Bu aşamada enfekte hücreler histolojik olarak tespit edilemez. Birkaç hafta ile yıllar arasında değişen bir inkübasyon periyodu sonrasında viral replikasyon başlar.

Prodüktif dönemde; hücrelerde patognomonik koilositoz görülürken, papillomatöz çıkıntılar kondilom adı verilen yapıyı meydana getirir. Bu kondilomlar çıplak gözle görülebilen lezyonlar olabildiği gibi, sadece kolposkopi ile görülebilen subklinik enfeksiyonlar şeklinde de olabilir. Kondilom lezyonları vulva, vajina ve servikse yerleşebilir, bazen dev bir boyuta ulaşabilir. Kondilomlarda daha çok HPV 6 ve 11 tespit edilir. Yüksek onkojenik potansiyelli HPV subtipleriyle enfeksiyonda, enfekte hücreler diferansiye olamadığından viral siklusun tamamlanabilmesi mümkün olmaz. Bu safhada yüksek dereceli displazi ve invaziv kansere kadar ilerleyen neoplastik değişiklikler görülür. Lezyon görülmeden invaziv kansere ilerleyen değişimler **nonprodüktif dönemi** meydana getirir. HPV ile bulaş sonrası hangi enfeksiyonun gelişeceği birçok kofaktörün etkisine bağlıdır, çünkü tüm HPV

enfeksiyonlarının sadece %10 kadarı kondilom olarak bulgu verirken, %1'den az bir kısmı ise neoplastik değişikliklere eşlik eder (31).

HPV'ye karşı immün cevap geç oluşur. Latent, non-litik enfeksiyon oluşturması ve viremi fazının olmamasından dolayı HPV'ye karşı antikorlar HPV-DNA tespitinden 8-18 ay kadar bir süre sonra ve düşük düzeyde oluşur. Üstelik HPV ile enfekte keratinositlerin yüzeylerinde az miktarda HPV antijeni eksprese etmeleride virüsün immün cevaptan kaçmasına neden olur. HPV'nin kapsid proteini L1'e karşı gelişen tip spesifik koruyucu IgG veya IgA antikorları, serum veya servikal sekresyonda tespit edilir. Ancak HPV ile enfekte olan kişilerin hepsinde tespit edilebilir düzeyde antikor yanıtı yoktur. Serviks kanseri olan HPV DNA 16 pozitif kişilerin yaklaşık %50'sinde IgG antikor yanıtı oluşur. HPV tip spesifik IgG antikor pozitifliği yıllarca devam edebilir. HPV lezyonlarının gerilemesinde hücrel immünitenin rolü vardır. Hücrel immünitenin baskılandığı HIV enfeksiyonu olan veya transplantasyon yapılan hastalarda HPV lezyonları daha yüksek oranlarda izlenmektedir (37).

HPV'ler serviksin epitel hücrelerini enfekte eder (epitelotropizm). HPV siklusunun tamamlanması keratinositin diferansiyasyon aşamasına bağlıdır. Epitelin proliferatif bölümünde yer alan bazal keratinositler, olgunlaştıkça suprabazal katlara ilerler. En olgun keratinositler epitel yüzeyindeki nükleusu olmayan yassı epitel hücreleridir. Takiben bu hücreler epitel yüzeyinden dökülür. HPV virionları (virüs partikülleri), transformasyon zonundaki epitelin bazal tabakasındaki keratinositleri enfekte eder. Bu invazyon mikrotravma sonrasında görülebilir. L1 ve L2 kapsid proteinleri hücre zarında bulunan reseptörler ile iletişime girerek, viral DNA'nın hücre içine alınmasına neden olur. L1 ve L2 nötralizan antikorlar için önemli antijenik hedefler olup profilaktik aşılar tarafından hedeflenen antijenlerdir (26, 28, 32, 38, 39).

Viral gen ekspresyonu epitelin diferansiyasyon derecesine göre farklılık gösterir. E1 ve E2 parabazal keratinositlerde bulunur; viral epizomun stabilize edilmesi ve viral replikasyonun başlatılması için gereklidirler. E2 geni; E6 ve E7 genlerinin transkripsiyonunu düzenler. Bu proteinler; hücrenin büyüme ve siklus kontrol mekanizmalarını bozar, DNA sentezini yeniden başlatırlar ve replikasyon proteinlerini aktive ederler. Kapsid proteinleri L1 ve L2, sadece en olgun

keratinositlerde bulunur. E4 geni de bu hücrelerce eksprese edilir. E4 gen proteininin, hazır virionların hücreden salınımında rol aldığı düşünülmektedir (28, 39, 40, 41).

Geniş epidemiyolojik araştırmalar sonucunda HPV ile anogenital tümörler (kondilomlar, servikal displazi ve servikal karsinom) arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Mukozaya afiniteleri olan HPV subtipleri benign ya da malign oluşumlarla ilişkilerine göre düşük risk ve yüksek risk olarak iki grup olarak sınıflandırılmıştır. Düşük risk HPV 6 ve 11, kondiloma akuminatada tespit edilirken bu HPV tipleri kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre etmezler. DNA'ları ekstrakromozomaldır (28, 37, 39). Buna karşın yüksek riskli olarak tanımlanan HPV 16 ve 18 serviksin yassı hücreli kanserlerinin önemli bir bölümünde tespit edilir. Diğer yüksek riskli HPV tipleri arasında HPV tip 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 bulunmaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre ederler. Entegrasyon sonrası kodlanan E6 ve E7 genleri keratinositleri etkileyerek onkoproteinleri kodlarlar. Bu özellik sadece yüksek risk tiplere ait gibi durmaktadır; çünkü HPV 6 ve 11'e ait E6 ve E7 genleri aynı özelliği göstermemektedir (40, 41). Yüksek riskli HPV'lerde E6 ve E7 sırasıyla tümör supresör genleri p53 ve Rb'nın ürünlerini inaktive ederek hücre büyüme regülasyonunu engelleyebilir. Dolayısıyla E6 ve E7'ye viral onkogenler denir. E6'nın p53'e bağlanması, p53'ün hücre içinde degradasyonuna sebep olur. Sadece yüksek riskli HPV-E6 geni p53'ün yıkımını sağlayabilir (41). Aynı şekilde sadece yüksek riskli HPV-E7'nin Rb'ye bağlanması transkripsiyon regülasyonunda aksamaya ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur (42, 43).

Benign lezyonlarda viral genom her zaman ekstrakromozomal epizom olarak bulunur. Malign transformasyonda tipik olarak viral DNA hücre genomuna eklenir. HPV genomunun entegrasyonu sırasında viral E2 proteinin geninde (E2- ORF) bozulma meydana gelir. E2 geni, E6 ve E7'nin transkripsiyonunu regüle ettiği için entegre olan olgularda E2'deki bozulma nedeni ile E6 ve E7 daha stabil olarak eksprese edilir. Entegrasyon sonrasında viral partikül replikasyonu görülmesine bile E6 ve E7 hücre döngüsünü uzatarak ve DNA tamir mekanizmalarını bozarak genetik bozuklukların birikmesine neden olur. E6 ve E7'nin kombine etkisi siklusun kontrol edilmediği ve proliferasyonun arttığı bir ortam sağlar (42, 43, 44). Bu ortam mitotik

olayların ve mutasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar da hücreyi onkojenik transformasyona iter. E6, telomerazi aktive ederek hücrenin ölümsüzlüğünü sağlar. Servikal kanser gelişimi çok basamaklı bir süreçtir (43, 45). Persistan HPV enfeksiyonu, onkogenlerin destabilize olması ve daha ileri olayların birikimi kanser gelişimine katkıda bulunur.

2.4.1. HPV Aşıları

HPV aşısı 2006 yılında onaylanmış ve kullanıma sunulmuştur. HPV aşısının lisansı 9-26 yaşlar arasındaki genç kız ve kadınlara yapılmak üzere alınmıştır (46). Günümüzde quadrivalan (Gardasil[®], Merck & Co., Inc., NJ, USA) ve bivalan (Cervarix[™], GlaxoSmithKline, London, UK) olmak üzere iki tip HPV aşısı mevcuttur. Quadrivalan aşı HPV'nin 6, 11, 16, 18 suşlarına karşı; bivalan aşı ise 16 ve 18 suşlarına karşı geliştirilmiştir. Her iki aşının da adölesan dönemde uygulanması en yüksek immün cevabı oluşturmaktadır. Özellikle 15 yaşından sonra aşıya verilen immün yanıt azalmaktadır. İleri yaşlarda yanıt azaldığından dolayı erken dönemde aşılama hayati öneme sahiptir. Ayrıca bivalan aşı, genç kızlara ek olarak erkeklere de uygulanabilmektedir (47). Özellikle quadrivalan HPV aşısının 12-13 yaşlarındaki kız çocuklara yapılması amaçlanmaktadır (48). HPV aşısı üç doz olarak ve ikinci ile üçüncü dozlarının ilk dozdan 2 ve 6 ay sonra yapılması önerilir. 11-12 yaşındaki kızlara rutin yapılması önerilir. Aşı en erken 9 yaşında başlanabilir ve 13-26 yaşında aşılanmamış olanların aşılanması önerilir (49). Toplumda HPV'nin onkojenik tiplerinin yaygınlığına bağlı olarak aşının HPV enfeksiyonlarını %65-76 oranında önlediği tespit edilmiştir (46). HPV 16 ve 18 suşlarına bağlı oluşan hastalıkları önlemede hem bivalan hem quadrivalan aşının koruyuculuğu %90'ın üzerindedir. Bununla birlikte quadrivalan aşının %100 etkin olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Cervarix[™]'in faz 3 çalışmaları; Kuzey Amerika, Latin Amerika, Avrupa ve Asya'da 18.000'in üstünde kadını kapsamıştır ve bu çalışmaların sonunda aşının yeni enfeksiyona karşı %92, persistan enfeksiyona karşı %100 koruyucu olduğu tespit edilmiştir. Gardasil[®] ile 25.000 kadın aşılanarak persistan enfeksiyondan %100 korunabildiği tespit edilmiştir (49).

Amerikan İlaç Gıda Dairesi ve Avrupa Komisyonu; prekanseröz servikal lezyonun, prekanseröz vulvar displastik lezyonların, yüksek dereceli servikal displazinin ve yaygın genital siğillerin önlenmesi için quadrivalan ve bivalan aşıları onaylamıştır. Bu aşılar ilk uygulamada 11-12 yaşlarında 3 doz olarak yapılmaktadır. Profilaktik HPV aşılarının, rutin servikal tarama ile birlikte, HPV ilişkili morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkileri olacağı öngörülmektedir (49). Bu virüsün her kadında enfeksiyon yapabilmesi ve buna sekonder kansere yol açabilmesinden dolayı HPV aşısı için bir risk grubu söz konusu değildir. Hedef 9-26 yaş grubundaki her kadının, mümkünse ilk cinsel ilişkiden önce, değilse mümkün olan en kısa zamanda aşılansıdır. Diğer taraftan HPV enfeksiyonu erkeklerde de görüldüğünden, aşının yalnızca kız çocuklara yapılmasının yeterli olup olmayacağı, aynı yaş grubundaki erkeklerin de aşılansının gerekliliği tartışma konusu olmuştur (46). Erkeklerde HPV aşısı ile ilgili cesaretlendirici çalışmalar yapılmaktadır. Hillman ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kuadrivalan aşının 16-26 yaş arası erkeklerde ekstra-genital lezyon (external genital siğiller, penile/perianal/perineal intraepitelyal neoplazi (PIN), penil, perianal ve perineal kanser) gelişimini %90,4 oranında, AIN (anal intraepitelyal neoplazi) ve anal kanser gelişimini %77,5 oranında azalttığı bildirilmiştir (50).

2.5. Servikal Lezyonlarda Kullanılan Tanı Yöntemleri

Sitolojik yöntemler:

- PAPS (PAP Smear)
- Sıvı bazlı teknikler (ThinPrep)
- Kompüterize teknikler (AutoPap-papnet)

Vizüel yöntemler:

- Asetik asit testi (VİA/VİAM)
- Spektroskopi
- Speculoskopi
- Servikografi
- Kolposkopi

Diğerleri:

- HPV testleri
- Polarprobe

2.5.1. Pap Smear

Pap smear; sitolojik bir tarama testi olup dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesidir. Böylece preinvaziv ve erken invaziv lezyonların saptanmasına olanak sağlanır ve serviks kanserine bağlı mortalite ve morbidite de azaltılmış olur. İlk kez Papanicolaou tarafından tanımlandığı için Pap Smear olarak tanımlanmıştır (51).

Pap smearde yetersizlik; örnek alınımında hatalar, laboratuvar hatası ve laboratuvar kalite denetimindeki yetersizlikten kaynaklanmaktadır (52, 53). Smearde hücre bulunmaması örnekleme ve hazırlama hataları nedeni ile olur. Pap smearin yayılmasına kadar geçen sürede hücrelerin %80'i kaybedilebilir. Lama yayılabilen hücreler arasında anormal hücreler saptandığında, ortamda bulunabilen kan, mukus, inflamatuvar debris gibi kontaminasyonlar veya yaymanın kalın yapılmış olması ile havada kurumaya bağlı artefaktlar smearde yanlış yorumlanmaya sebep olabilir (54).

2.5.2. Sıvı Bazlı Sitoloji

Alınan örnek lam üzerine yayılmak yerine tamponlanmış alkol içeren bir şişe içerisine karıştırılır. Elde edilen bu hücre süspansiyonu özel bir filtre sisteminden geçirilerek kan, mukus ve diğer ölü hücreler ayrıştırılır. Geride kalan hücreler lam üzerine yayılır ve bu şekilde diğer hücreler tarafından görülmesi engellenen servikse ait hücreler daha kolay görülüp incelenebilir. Thin Prep tekniği ile alınan smear testinde hatalı negatif oranı %4 civarındadır (55).

Birçok çalışmada; sıvı bazlı sitoloji sayesinde tanısal servikal hücrenin daha çok toplandığı ve örnekten hazırlanan preparatlarda hücre kümeleşmesi, kan ve yangısal değişikliklere bağlı artefaktların daha az olduğu, sıvı bazlı sitoloji ile yetersiz örnekleme oranının azaldığı, LGSIL ve HGSIL olgularında da daha yüksek sensitivitelere ulaşıldığı düşünülmektedir (56).

2.5.3. PAP Smear ve BETHESDA Sistemi

İlk Bethesda sistemi; 1988 yılında servikal ve sitolojik tanıların bildirilmesi, düzenli bir terminoloji oluşturulması ve tanısal raporları standartize hale getirmek amacıyla geliştirilmiştir. 1991 ve 2001 yılında gözden geçirilmiş (57), son halini 2014 yılında almıştır.

Pap smear, en sık kullanılan servikal tarama testi olup invaziv serviks kanserinin insidans ve mortalitesinde dünya çapında görülen azalmanın nedenidir. Ancak Pap smear testinin belirli dezavantajları bulunmaktadır. Testin öznel nitelikte olması, yetişmiş eleman ve laboratuvar ihtiyacı, çoğu rutin uygulamada duyarlılığının düşük oluşu bunlardan en önemlileridir. Pap smearın rutin uygulamalarda CIN 2 ve üstü lezyonları tespit etmedeki duyarlılığı %47-62 arasında değişirken, özgüllüğü %60-95 arasında bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde Pap testinin duyarlılığı %31-78, özgüllüğü %91-96 aralığında bildirilmiştir (58).

2.5.4. BETHESDA 2014 (59)

Örnek/Spesmen Türü

- Pap Smear; konvansiyonel veya likid bazlı
- Diğer

Örnek/Spesmenin Yeterliliği

- Değerlendirme için yeterli
- Endoservikal veya transformasyon zonunun varlığı veya yokluğu ya da kısmi kan veya inflamasyon varlığı
- Değerlendirme için yetersiz (nedenini belirtiniz)
- Örnek reddedildi veya işleme alınmadı (nedenini belirtiniz)
- Örnek işleme alındı ve değerlendirildi fakat epiteliyal anormalliklerin değerlendirilebilmesi için yeterli bulunmadı

Genel Sınıflama (isteğe bağlı)

- İntraepitelyal Lezyon veya Malignite için Negatif
- Epitelyal hücre anomalisi (Yorum/sonuca bakınız)
- Diğer (Yorum/sonuca bakınız)

Yorum/Sonuç

İNTRAEPİTELYAL LEZYON VEYA MALİGNİTE NEGATİF

Non-neoplastik Bulgular

Non-neoplastik hücresel değişiklikler

- Skuamöz metaplazi
- Keratotik değişiklikler
- Tubal metaplazi
- Atrofi
- Gebelikle ilgili değişiklikler

Reaktif hücresel değişiklikler

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

Histerektomi sonrası glandüler hücreler

Organizmalar

- Trichomonas Vaginalis
- Morfolojik olarak Candida ile uyumlu fungal organizma
- Bakteriyel Vaginozisi düşündüren flora değişikliği
- Morfolojik olarak Actinomyces türleri ile uyumlu bakteriler
- Herpes Simpleks virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler
- Cytomegalovirüs ile uyumlu hücresel değişiklikler

DİĞER

- Endometrial hücreler (45 yaşında bir kadında)
- (“skuamöz intraepitelyal lezyon negatif” varsa ayrıca belirtin)

EPİTELİAL HÜCRE ANORMALLİKLERİ

Skuamöz Hücre

- Atipik skuamöz hücreler

Önemi belirlenemeyen (ASC-US)

HGSIL ekarte edilemeyen (ASC-H)

- Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LGSIL)
(HPV/Hafif Displazi/CIN 1)
- Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HGSIL)
(Orta ve şiddetli displazi CIS/CIN 2/CIN 3)
- Skuamöz hücreli karsinom

Glandüler hücre

- Atipik

Endoservikal hücreler

Endometrial hücreler

Glandüler hücreler

- Atipik

Endoservikal hücreler, daha çok neoplazi lehine

Glandüler hücreler, daha çok neoplazi lehine

- Endoservikal insitu adenokarsinom

- Adenokarsinom

Endoservikal

Endometrial

Ekstrauterin

Spesifiye edilemeyen (NOS)

DİĞER MALİGN TÜMÖRLER

BİRLEŞİK TEST

Test yöntem(leri) için kısa bir açıklama ve klinisyen tarafından kolayca anlaşılabilir şekilde bir sonuç raporu sağlanması.

SERVİKAL SİTOLOJİDE BİLGİSAYAR DESTEKLİ YORUM

Vaka otomatik cihaz tarafından incelenmiş ise, cihazı ve sonucu belirtin.

SİTOLOJİ RAPORLARINA EKLENEN EĞİTİM NOTLARI VE YORUMLAR

Öneriler öz olmalı ve profesyonel kuruluşlar tarafından yayınlanan klinik takip klavuzları ile uyumlu olmalı (ilgili yayınlara referanslar dahil edilebilir).

2.5.5. HPV Testi

Polimeraz chain reaction (PCR) ve hybrid capture II (HCII) günümüzde HPV DNA araştırmasında geçerli iki testtir. Her iki testin kendine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (60). PCR ve HCII testlerinin kullanıldığı klinik olarak kanser olan vakaların incelendiği bir çalışmada (ALTS: ASCUS-LSIL Triage Study) sensitivite ve spesifiteleri PCR için %87,4 ve %55,6 HC II testi için %92,5 ile %51,1 bulunmuştur (61).

PCR, biyolojik örneklerde bulunan HPV parçacıklarının artırılmasını sağlayarak ölçülebilir düzeylere getirilen belirli hedefli bir amplifikasyon yöntemidir. Alınan örneğin alındığı dokunun tipine, DNA ekstraksiyonu işlemlerine, primer setlerin ve PCR ürününün büyüklüğüne, reaksiyon koşulları ve reaksiyonda kullanılan DNA polimerazın performansına göre PCR bazlı yöntemlerin sensitivite ve spesifiteleri değişebilmektedir. Çoğu laboratuarda korunmuş L1 genine karşı primerler kullanılır. Literatürde PCR'ın yüksek grade'li CIN olgularının ortalama %82'sinde (%75-95), HPV DNA'sını doğru olarak belirleyebildiği tespit edilmiştir (62). PCR testi; fosfatla tamponedilmiş serumlarda saklanan smearler, sitolojik koruma ortamındaki materyallere hatta arşive kaldırılmış smear'lere bile uygulanabilmektedir (63).

HCII ise yarı otomatik, daha basit ve çabuk sonuç veren sık kullanılan bir yöntemdir. Bu test sinyal amplifikasyon ilkesine dayanmaktadır. HC II; uzun, tek sarmallı RNA problemleri kullanarak örnek içerisindeki moleküllerin hem yakalanmasına hem ayırt edilmesine imkan sağlar. HPV DNA'sının denatürasyonunu takiben DNA ve RNA'lar hibridler oluşturarak bu hibridler için oluşturulmuş antikorlarca mikrotabakalar üzerinde yakalanırlar. Daha sonra alkali fosfataz ile işaretlenmiş anti-RNA-DNA monoklonal antikorlarının yakalanmış hibridlerle reaksiyona girmesi sağlanır. Hibridlenmemiş nükleik asitler yıkama ile ortamdan uzaklaştırılır. Geride kalan alkali fosfatazın kimiluminesent bir substrat ile

inkubasyonu esnasında luminometre ile ölçülebilen bir ışık oluşturulur. Değerler bilgisayara aktarılarak analiz edilir (62).

Testte örneklemeyi toplamak için tercih edilen iki yöntem bulunmaktadır. Bir yöntemde standart sitolojik smear gibi konik naylon fırçanın servikal osun etrafında 3 defa döndürülmesi ve transport ortamına aktarılmasıdır. Bir diğer örneklemede sitolojik örnek sıvı ortamlarda nakil edilir. HC2 testi CIN olgularını saptamada en duyarlı testtir (ortalama %94) (64, 65). Diğer HPV tipleriyle (düşük riskli HPV ve diğerleri...) yanlış pozitif sonuç verebilir. Ortalama %10 kadar hastada izlenen bu durum klinik özgüllükte anlamlı bir düşüş yaratmaz. Düşük riskli HPV tipleriyle yanlış pozitif sonuç verebilmesi testin olumsuz yönüdür. Bundan dolayı düşük riskli HPV'nin sık görüldüğü toplumlarda önemli bir problemdir. Test, virüsün L1 proteinine karşı antikor oluşumuna dayandığı için bu proteinde delesyon veya mutasyon ortaya çıkması sonuçları değiştirecektir.

Son zamanlarda yine üzerinde çok durulan PCR ile düşük yoğunluklu mikroarray teknolojisini birleştiren HPV DNA saptama teknolojisi ile ilgili birçok araştırma mevcuttur. Burada HPV DNA'nin PCR ile amplifikasyonunu takiben, amplifiye edilmiş ürünler düşük-yoğunluk mikroarray temeline dayalı olan yeni bir teknoloji kullanılarak saptanır. Basit çift sarmallı bir DNA'dan amplifikasyon ile 30 bölünme sonrası bir milyon kopya oluşturulabilir. PCR da farklı primer genler amplifikasyon için kullanılabilir. En sık kullanılan L1 genidir ve bütün mukozal HPV subtipleri tespit edilebilir. Gp5/6, değiştirilen gp5+/6+, my09/11 ve spf gibi primerler kullanılabilir. Testin duyarlılığı kullanılan primer ajana göre değişir.

Kullanılan bu teknoloji, çoklu moleküler markerların eş zamanlı olarak tesbit edilmesine olanak sağlar. Hibridizasyonun algılanması problemlarla yakalanmış amplifiye ürünlerin bulunduğu merkezlerde mikroarray de çözünmez ürünün üretimi temeline dayanmaktadır. 22 HPV DNA tipini içeren bir çipin kullanıldığı bir çalışmada bu tekniğin sensitivitesi %96, negatif prediktif değeri %9,9 olarak tespit edilmiştir (66). Başka bir çalışmada tekniğin sensitivitesi %93,7 olarak verilmiş ve Hybrid capture ile sonuçların eşit olduğu tespit edilmiştir (67).

Yine 402 smear üzerinde yapılmış bir mikroarray çalışmasında smear, HPV-DNA ve servikal biyopsi korele edilmiş ve HC (Hybrid Capture) ile karşılaştırılmış. Sonuç olarak hybrid capture ve mikroarray tekniği tüm kategorilerde aşağı yukarı

aynı sonuçları vermiş. Hybrid Capture sonuçları düşük risk ve yüksek risk olarak vermekte ve 2 veya daha fazla yüksek riskli HPV DNA pozitifliğini atlamaktadır (68). Bu konuda yapılmış en geniş çalışmada 7520 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Bu çalışmada test HPV saptamada 'hybrid capture' sistemiyle aşağı yukarı eşit bulunmuş ve oldukça güvenilir multipl lezyonları saptamada başarılı bir test olarak kabul edilmiştir. Anormal sitoloji grubunda en sık rastlanan HPV tipleri 16, 18, 52, 58, 33, 31 olarak verilmiştir (69).

Günümüzde HPV DNA testleri için kabul edilen endikasyonlar:

- Sitolojide ASCUS'lu olguların yönetimi
- Anormal sitoloji sonrası kolposkopi yapılan olguların takibi
- CIN 2-3 tedavisi sonrası takip
- 30 yaş üzeri kadınlarda sitoloji ile birlikte tarama testi olarak sıralanabilir.

HPV DNA testi; günümüzde tedavi sonrası takipte, tam olmayan tedavilerin daha çabuk belirlenmesinde ve takip süresinin kısaltılmasına yöneliktir. Primer taramada ise sitoloji ile beraber sensitivitenin artırılması, yetersiz sonuçların azaltılması ve tarama aralıklarının uzatılması için kullanılabilir. Tek başına ise triajda sitoloji yerine kullanılabileceği üzerinde durulmaktadır. Ancak günümüzde HPV DNA testlerinin invazif serviks kanserinin morbidite ve mortalitesini azalttığına dair bir kanıt yoktur (70, 71).

2.5.6. Kolposkopi

Hinselman tarafından İlk defa 1925 yılında ortaya çıkarılan kolposkop daha sonra teknolojik gelişmelere paralel olarak geliştirilmiştir. Kolposkopi, serviks ve vaginanın epiteline bir takım sıvılar sürülüp stereoskopik binoküler mikroskop yoluyla büyütülüp incelenmesidir. Testin amacı; transformasyon zonunun, morfolojik olarak farklı bölgelerin, varsa lezyonların, kan damarlarının, iyot tutulumu olan bölgelerin, asetik asit pozitif olan alanların incelenmesidir. Kadın hayatında kolumnar epitelin ektoservikste fizyolojik olarak bulunduğu üç dönem; fetal hayat, ergenlik dönemi ve ilk gebeliktir (72). Kolposkoplar görüntüyü 6 ila 40 kat arasında büyütürler, fakat genelde 10 büyük büyütmede çalışılır. Serum fizyolojik ile

servikal epitelyum temizlendikten sonra %3' lük asetik asit uygulanır ve serviks, lezyonlar ve vasküler paternler açısından incelenir. Daha sonra lugol sürülerek anormal epitel vizualize edilmeye çalışılır. Şüpheli alanlardan biyopsi alınır.

2.5.6.1. Şüpheli Kolposkopik Bulgular

- Asetobeyaz epitel
- Lökoplaki
- Puntuasyon
- Mozaik patern
- Atipik damarlanma

Kolposkopi uygulandığında önce yapılmamış ise sitolojik örnekleme yapılır daha sonra serviks serum fizyolojik ve akabinde %3 asetik asit ile mukus ve hücresel artıkları temizlemek için silinir. Kolposkop, squamokolumnar bileşke değerlendirilecek şekilde servikse ve transformasyon zonuna odaklanır ve bu bölge saat yönünde incelenir. Hamile olamayan her hastada endoservikal değerlendirme yapılmalıdır.

2.5.6.2. Kolposkopi Endikasyonları (73)

- Anormal Pap Smear değerlendirilmesi
- LSIL varlığı (TBS: The Bethesda system)/(BSCC: British Society for clinical cytology)
- HSIL varlığı / orta veya şiddetli diskaryozis
- Glandüler bozuk hücre varlığı
- Invaziv kanser şüphesi
- Keratinize hücre varlığı
- Sürekli yetersiz smear
- Uygun tedaviye rağmen sürekli inflamatuvar hücreler
- Yüksek riskli HPV
- Postkoital kanama, kanlı vajinal akıntı, hipertrofik transformasyon zon varlığı
- Çıplak gözle serviks-vajen ca şüphesi
- CIN tedavisinin takibi

- VIN veya VaIN'li hastaların değerlendirme ve takibi
- Herhangi bir şekilde klinik invaziv kanser şüphesi

2.5.6.3. Kolposkopik Sınıflama-International Federation for Cervical Pathology and colposcopy (IFCPC) 2011 (73)

Genel değerlendirme

- Yeterli/yetersiz ise sebepler (örn.serviks inflamasyondan görülüyor; kanama, skar vs)
- Skuama-kolumnar bileşkenin görülebilirliği: tam görülüyor; kısmen görülüyor; görülüyor
- Transformasyon zonu tipi: 1, 2, 3

Normal kolposkopik bulgular

- Orijinal skuamoz epitel
 - Matür
 - Atrofik
- Kolumnar epitel
 - Ektopi
- Metastatik skuamoz epitel
 - Naboti Kistleri
 - Bez(kript) açıklıkları
 - Gebelikte desiduozis

Anormal Kolposkopik Bulgular

- Genel değerlendirme:
- Lezyonun lokalizasyonu
 - T/Z içinde-dışında
 - Saat kadranına göre yeri
- Lezyonun büyüklüğü
 - Lezyonun kapladığı servikal kadran sayısı

Servikste kapladığı alan yüzdesi

- Grade 1 (minör)

Hafif aseto beyaz epitel

İnce mozaik

İrregüler coğrafi sınır

İnce punktasyon

- Grade 2 (major)

Yoğun, dens aseto beyaz epitel

Kaba mozaik

Hızlı beyazlanma

Kaba punktasyon

Manşet biçimli bez(kript) ağzları

Keskin sınır

İnternal sınır belirtisi

Ridge belirtisi

- Non-spesifik: Lökoplapi (keratozis, hiperkeratozis), Erozyon

- Schiller testi (Lugol boyanma): boyanıyor/boyanmıyor

- İnvazyon şüphesi: Atipik damarlar

- Ek bulgular: frajil damarlar, irregular yüzey, ekzofitik lezyon, nekroz, ülserasyon, gros tümör

- Diğer bulgular: Konjenital T/Z (transformasyon zonu), Kondilom, Polip (endo- ekto servikal) İnflamasyon, Stenozis, Konj. anomaliler,

- Tedavi sonrası bulgular, Endometriozis

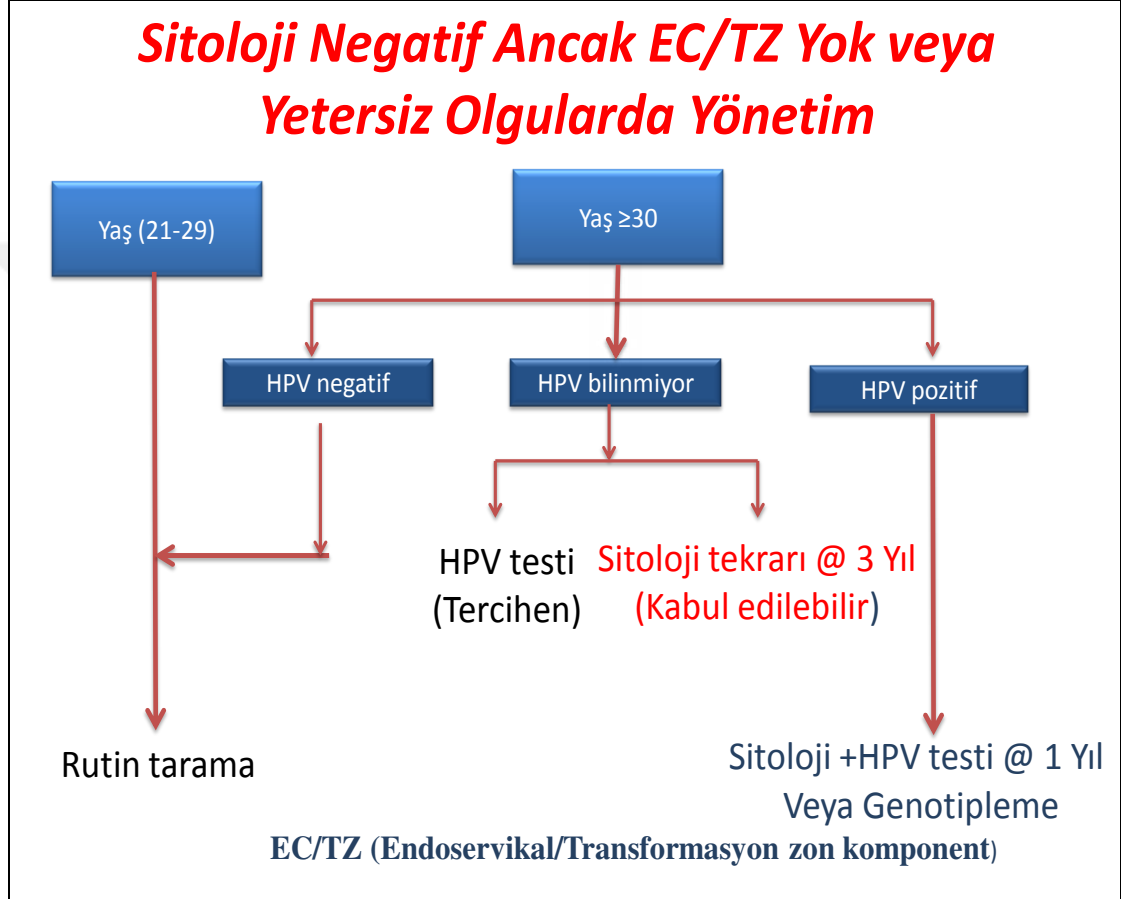
2.6. Anormal Servikal Smearde Yönetim

2.6.1. Skuamoz Hücre Anomalikleri

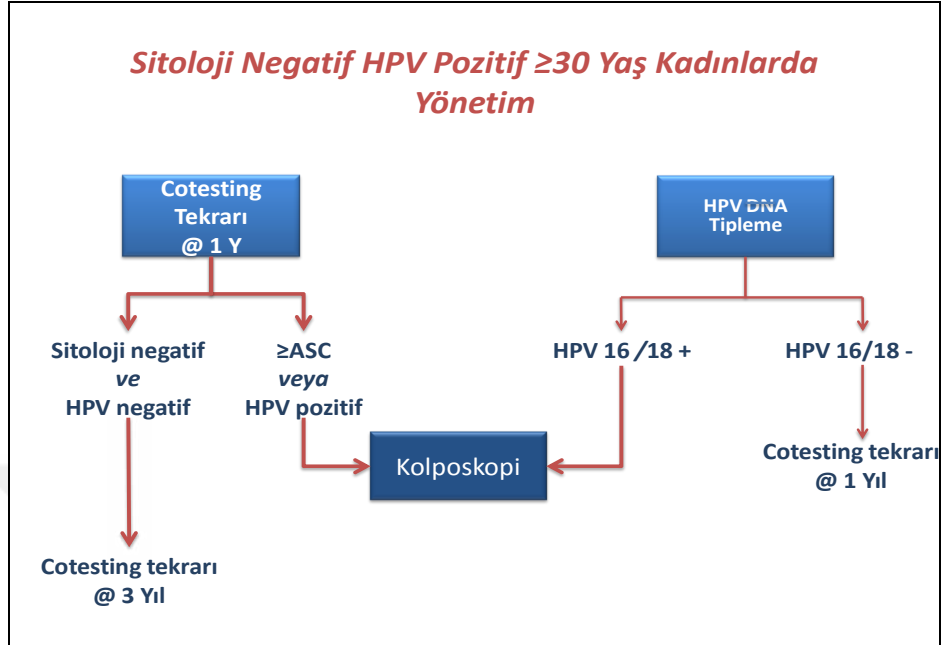
Yetersiz sitoloji: HPV testinin negatif olması veya bilinmemesi durumunda 2-4 ay içinde taramanın tekrarlanması önerilir. HPV testi ile triaj yapılmamalıdır.

Atrofi ve enfeksiyon varlığında uygun tedavi önerilebilir. İki kere üst üste yetersiz sitoloji varlığında kolposkopi yapılmalıdır (73).

Tablo 3: Smear negatif fakat endoservikal ve transformasyon zon komponenti (-), yetersiz veya olmayan sitoloji (74)

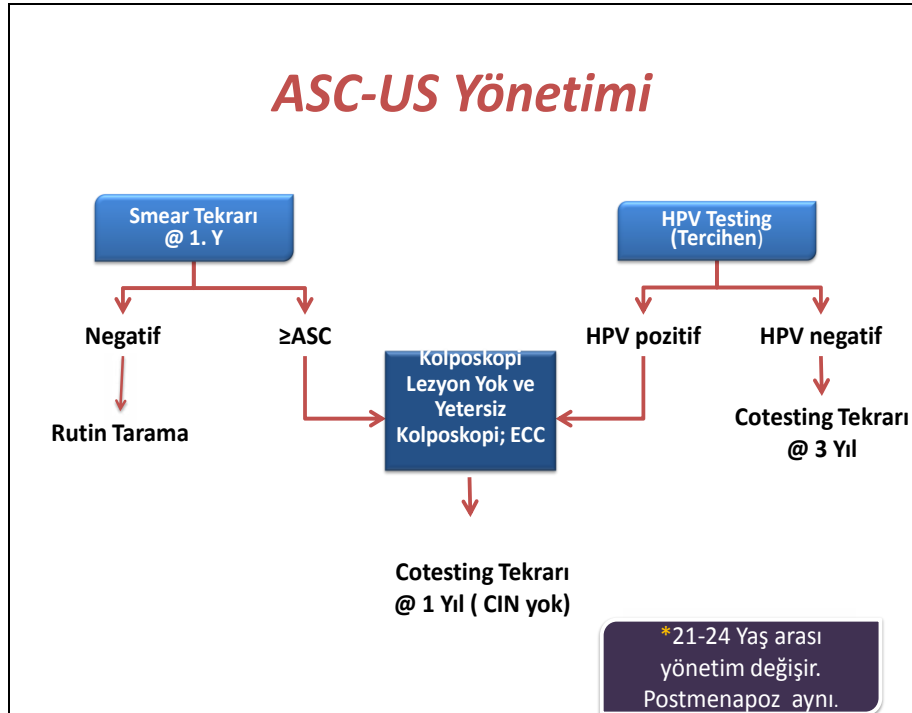


Tablo 4: Sitoloji Negatif HPV pozitif olgularda yönetim (74)



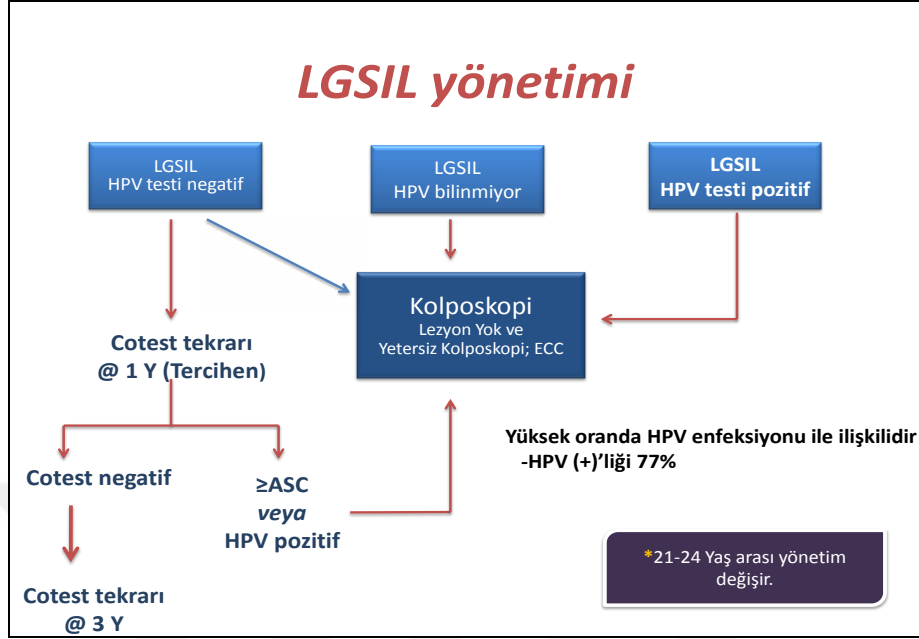
ASC: Atipik skuamoz hücre, HPV:human papilloma virüs

Tablo 5: ASC-US'ta yönetim (74)



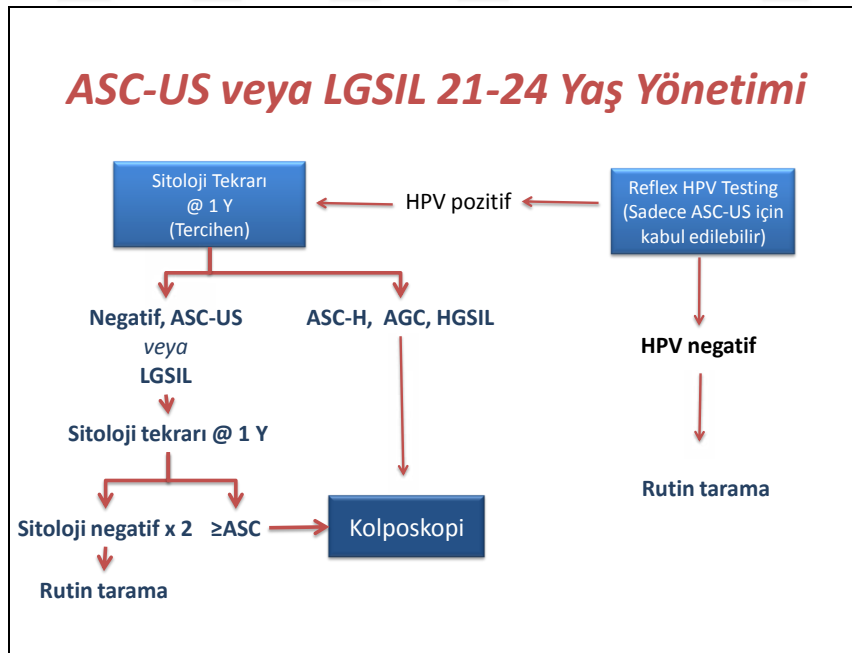
ASC: Atipik skuamoz hücre, HPV: Human papilloma virus

Tablo 6: LGSIL'da yönetim (74)

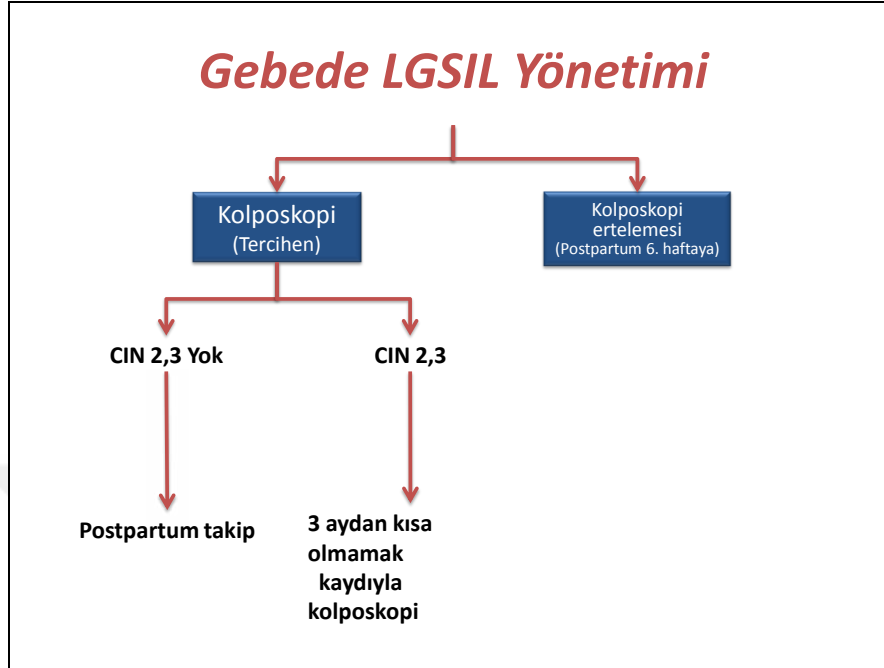


ECC: Endoservikal küretaj, ASC: Atipik skuamöz hücre

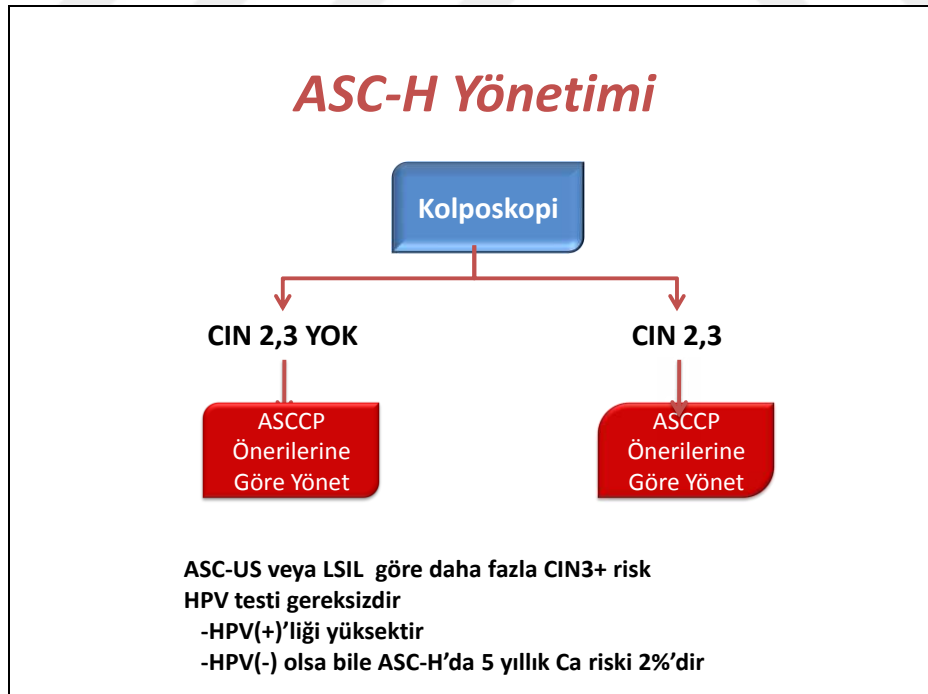
Tablo 7: ASC-US veya LGSIL 21-24 yaş yönetimi (74)



Tablo 8: Gebede LGSIL yönetimi (74)

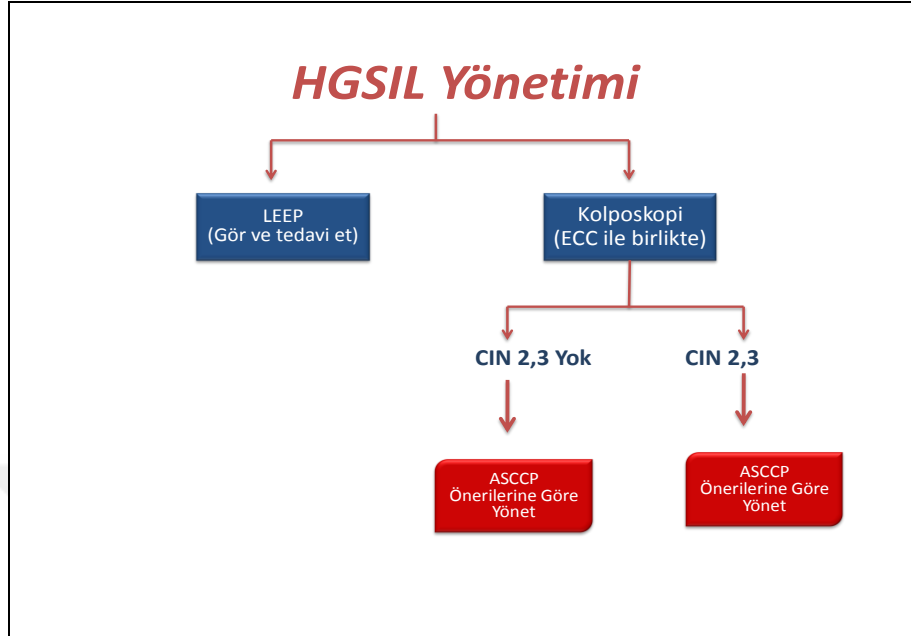


Tablo 9: ASC-H yönetimi (74)



ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (2012)

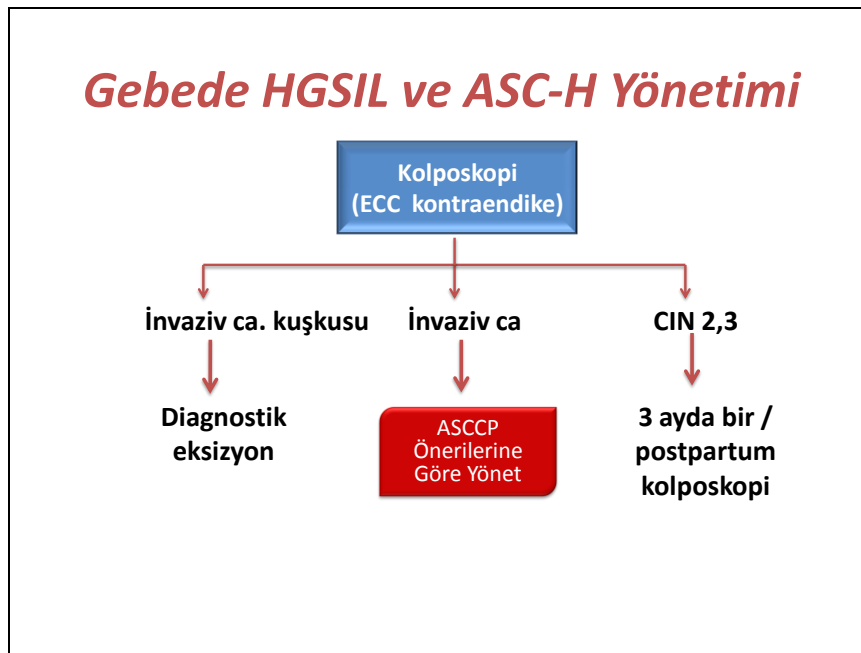
Tablo 10: HGSIL yönetimi (74)



ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology(2012)

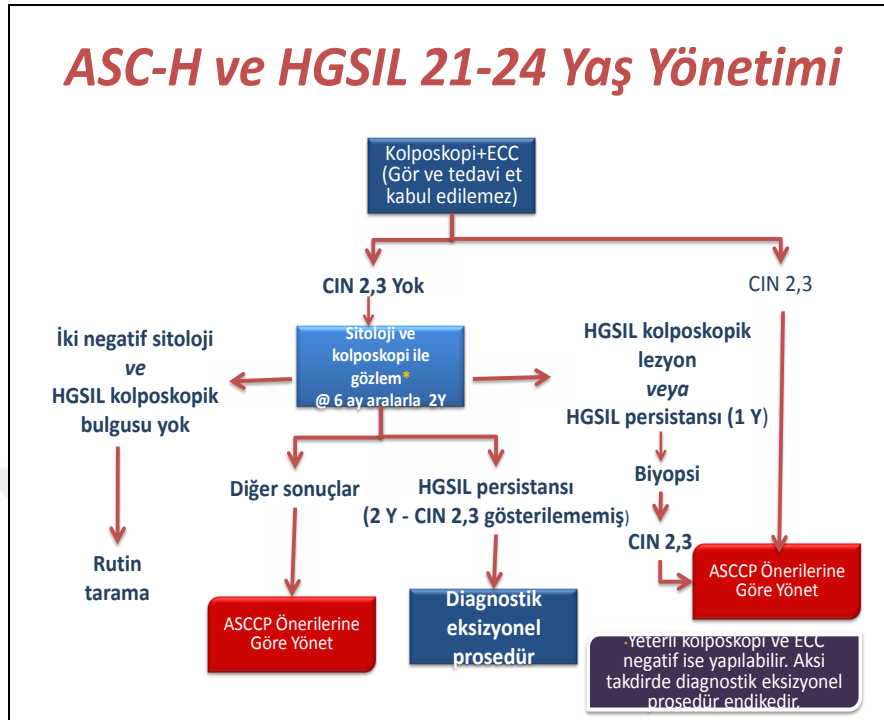
LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedur

Tablo 11: Gebede HGSIL ve ASC-H yönetimi (74)



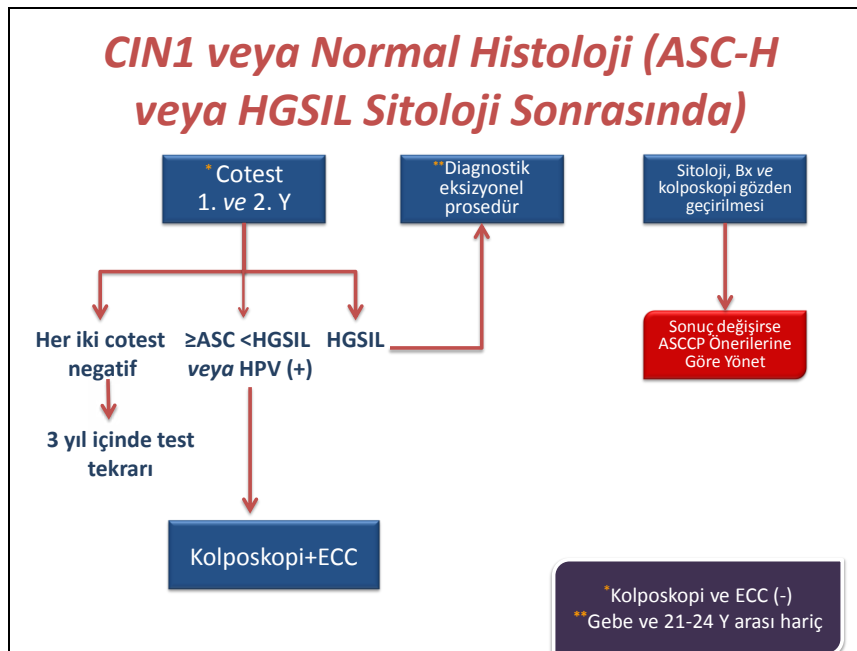
ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (2012)

Tablo 12: ASC-H ve HGSIL 21-24 yaş yönetimi (74)



ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (2012)

Tablo 13: CIN1 (ASC-H veya HGSIL Sitolojili) yönetimi (74)



ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (2012)

2.6.2. AGC Sonrası Yönetim

Atipik glandüler hücreler sıklıkla polip veya metaplazilerle birlikte olması yanında, endometrial adenokarsinomalar, serviks, over, tuba ve diğer neoplazilerle de birlikte olabilir. 35 yaş altında kanser riski daha az olmakla birlikte, CIN 2 ve üzeri lezyon olasılığı her yaşta artmıştır. AGC sitolojisi genellikle CIN 1 olmak üzere daha çok squamoz lezyonlarla birlikte. Atipik endometrial hücrelerin bulunduğu alt tip hariç, tüm alt tiplerde ECC ile birlikte kolposkopi yapılmalıdır. 35 yaş üstünde veya anormal kanaması olan olgularda ve endometrial hücrelerin var olduğu alt tiplerde endometrial örnekleme yapılmalıdır (73).

2.6.3. Adenokarsinoma İn Situ

Adenokarsinoma in situ, ciddi bir adenokarsinoma kanser öncüsü olarak kabul edilmelidir. Tüm endoservikal kanal risk altındadır ve sitoloji veya endoservikal küretaj yoluyla lezyonun incelenmesi güvenilir olmayabilir. Pozitif koni sınırına sahip olan hastanın, mükerrer konizasyona tabi tutulması gerekir. Doğurganlık gözardı edilebilirse, negatif sınır durumunda bile, nüksetme riski nedeni ile histerektomi yapılmalıdır (73).

2.6.4. Histolojik Tanı Almış Servikal Anomalilerin Yönetimi

CIN 1 lezyonların yönetimi: Birinci yılda kotest ile takip uygun olup, eğer HPV ve sitoloji negatif ise yaş aralığına uygun rutin takip yapılır. CIN 1 en az iki yıl süresince devam ediyorsa, takip veya tedavi yapılmalıdır. Tedavide ablasyon veya eksizyonel işlemlerden ikiside uygun olup, kolposkopi yetersizliğinde ve endoservikal örneklemede CIN 2 ve üzeri lezyon tespit edilirse tanısal eksizyonel işlem tercih edilmelidir. Yetersiz kolposkopi durumunda ablatif işlem yapılmamalıdır. CIN 1 lezyonlar için histerektomi bir tedavi seçeneği değildir. CIN 1 nedeniyle takipte olan bir olguda sitoloji HSIL olarak gelirse tanısal eksizyonel işlem yapılır (74).

21-24 yaş CIN 1 lezyonların yönetimi: ASC-US veya LSIL sitoloji sonrası takipte olan 21-24 yaş arası grupta CIN 1 saptanması durumunda 12 ayda bir sitoloji tekrarı önerilmektedir. Bu grup hastalarda HPV testi ile takip uygun değildir. 12. ay

takibinde ASC-US veya HSIL varlığında kolposkopi yapılır. 24. ay takibinde ASC-US ve daha ileri anomali saptandığında yine kolposkopi yapılmalıdır. ASC-H ve HSIL sonrası CIN 1 varlığında 24 aya kadar 6 ayda bir kolposkopi ve sitoloji ile takip önerilmektedir. Takipte biyopsi ile CIN 2 üzeri lezyon saptanırsa uygun tedavi yapılır (74).

CIN 2-3 lezyonların yönetimi: Histolojik olarak tanı almış CIN 2, CIN 3 lezyonlar için yeterli kolposkopi varlığında olgu gebe değilse, ablasyon veya eksizyon yapılabilir. Tekrar eden CIN 2, CIN 3 varlığında tanısal eksizyonel işlem yapılmalıdır. Yetersiz kolposkopi, endoservikal örneklemede CIN 2 ve üstü lezyon saptandığında ablatif işlem yapılmamalıdır. Gebe ve genç hastalar dışında CIN 2 ve CIN 3 lezyonların sitoloji ve kolposkopiyle takibi uygun bir seçenek değildir. Takiplerde CIN 2 ve CIN 3 persistansı olması ve tekrar eksizyonel girişimin mümkün olamadığı durumlarda histerektomi yapılabilir. Benzer şekilde persistan ve reküren CIN 2 ve CIN 3 hastalarda histerektomi önerilir (74).

Genç Olgularda CIN 2 ve CIN 3 lezyonların yönetimi: Bu grup olgularda yeterli kolposkopi varlığında, yukarıda bahsedildiği şekilde uygun tedavi veya 12 aya kadar 6 ayda bir kolposkopi ve sitoloji ile takip yapılabilir. Genç olgularda histolojik olarak CIN 2 varlığında gözlem ve takip önerilmekte ise de tedavi de yapılabilir. Lezyonun kolposkopik görünümünde kötüleşme ve sitolojide HSIL varlığında biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Kolposkopinin yetersiz olduğu CIN 3 olgularda, 24 aydan uzun süre persiste eden CIN 2 ve CIN 3 hastalarda yukarıda bahsedilen uygun tedavi yapılmalıdır (74).

Gebe olgularda CIN 2 ve CIN 3 lezyonların yönetimi: Bu grup gebe olgularda 12 haftada bir kolposkopi ve sitoloji yapılmalıdır. Biyopsi tekrarı sadece lezyonun görünümünde ve sitolojide kötüleşme varsa önerilir. Tanısal eksizyonel işlem sadece invazyon şüphesi durumunda yapılmalıdır (74).

2.7. Tarama Önerileri (ACS-ACOG) (73).

Servikal Smear alınmasıyla ilgili WHO kurallarına göre kabul gören bilgilerimiz 16 yıl boyunca uygulanmıştır. Ancak 2003 yılında American Cancer Society (ACS) ve the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) arka arkaya yeni kılavuzlar çıkardılar. 2012 yılında da arka arkaya yeni düzenlemeler getirdiler. Bu yeni kılavuzlara göre tarama başlangıcı, tarama aralıkları, tarama kesilmesi ve özel durum değerlendirmesi yapılmalıdır.

Smear Alınma Koşulları

Smear alınırken; vajen yıkanmamış, hasta en az iki günlük cinsel perhizde bulunmuş, vagene hiçbir medikasyon kullanılmamış ve muayene dahil tüm jinekolojik girişimlerin (endoservikal kültür hariç) yapılmamış olması gerekmektedir.

Tarama Başlangıcı

Önceki kılavuzlarda “Smear taramasının başlangıcı seksüel aktivite başladıktan 3 yıl sonra veya en geç 21 yaş olmalıdır.” denmekte iken artık 21 yaşından önce smear alınmaması konusunda tüm ilgili kuruluşlar fikir birliğine varmıştır. Buradaki üç yıldaki amaç; HPV enfeksiyonlarındaki spontan regresyon zamanı olan üç yıl olup böylece spontan regrese olacak hastalara gereksiz tetkik ve tedaviyi önlemek idi.

Tarama Aralıkları

Smear tarama başlangıcı; ACS’ye ve ACOG’a göre 21 yaşında başlanmalı ve 21-29 yaş arasında 3 yılda bir sitoloji, 30-65 yaş arasında 5 yılda bir sitoloji + HPV testi veya 3 yılda bir sitoloji tekrarı şeklinde yapılmalıdır. HIV tanısı olan veya immünoşüpresif tedavi alan hastalarda ilk yıl iki kez, sonuçları negatif ise yılda bir pap smear testi yapılmalıdır. İn utero DES (Dietilstilbestrol) maruziyeti, immünoşüpresif tedavi alan olgular tarama kesilme kriterleri sağlanıncaya kadar düzenli aralıklarla taranmalıdır.

Tarama Kesilmesi

Tarama kesilmesi ACS'ye ve ACOG'a göre; dökümente edilebilen üç veya daha fazla teknik yeterli negatif smear ve son 10 yılda anormal/pozitif sitoloji yokluğunda 65 yaşındadır. Serviks kanseri, in utero DES'e maruz kalma ve/veya immünsüpressif tedavi (HIV + olgular dahil) alan olgular iyi sağlık koşulları olana kadar yılda bir devam edilmelidir. Bu olguların hayatı kısıtlayan kronik durumları söz konusu değildir. Benign jinekolojik nedenlerle total histerektomi yapılmış olgularda (CIN 2 ve 3 benign kabul edilmemektedir) vajinal sitoloji ile takip endikasyonu yoktur. Subtotal histerektomi yapılmış hastalarda serviks intakt olgulardaki rehber geçerlidir. CIN2 VE CIN 3 nedeniyle histerektomize olgularda; üç dokümente edebilen, teknik yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sitoloji yokluğunda tarama kesilmelidir.

Gebelerde Tarama

Gebelerde ilk trimesterde tarama yapılmalıdır. Endoservikal fırça kullanılmayıp sadece ektoserviksten örnek alınmalıdır.

Tablo 14: Servikal kanser taraması için öneriler (74)

Yaş grubu	Önerilen tarama metodu	Öneri-yorum
<21 yaş	Tarama yok	Bu yaş grubunda tarama, ASCUS yönetimi için HPV Testi kullanılmamalıdır
21-29 yaş	3 yılda bir sitoloji	Bu yaş grubunda tarama için HPV Testi kullanılmamalıdır
30-65 yaş	Önerilen:5 yılda bir sitoloji ve HPV testi Kabul edilebilir:3 yılda bir sadece sitoloji	Bu yaş grubu için sadece HPV testi ile tarama uygun değildir
>65 yaş	Yeterli negatif sonrası takip yok	CIN 2 ve üzeri lezyon tanısı olanlarda rutin tarama en az 20 yıl sürmelidir
Histerektomi sonrası	Tarama yok	Serviksi olmayan, 20 yıl içinde CIN 2 ve üzeri lezyon ve servikal kanser hikayesi olmayan kadınlar için geçerli
HPV aşılanmış nüfus		Yaşa uygun tarama

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi 02-06-2016 tarihli 239 no'lu etik kurul izin belgesi ile yürütüldü.

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne kontrol veya vajinal akıntı, karın ağrısı gibi şikayetler ile başvuran, 01-06-2015 ile 31-05-2016 tarihleri arasında eş zamanlı Pap smear ve HPV testi bakılan 1753 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hasta bilgilerine patoloji anabilim dalından hasta dosyaları taranarak erişildi. Patoloji laboratuvarımızda pap smarlere sıvı bazlı sitoloji yöntemi ile, HPV DNA Genotiplendirme çalışması; Roche marka Cobas 4800 sisteminde, Cobas 4800 HPV Test kullanılarak Real Time PCR yöntemiyle çalışılmıştır. Cobas 4800 HPV genotipleme testi, 600 kopya/ml düzeyi ve üzerindeki HPV DNA genotiplerini saptamaktadır. Bu vakalara ait Pap smear preparatları uzman bir patolog tarafından tekrar ışık mikroskopunda (nikon-eclipse 50i) değerlendirilmiştir. Hastaların smear sonuçları; Bethesda Sistemi 2001 ile yorumlanmıştır. Smear sonuçları; BENİGN, ASCUS, LSIL, HSIL, ASC-H, AGUS şeklinde değerlendirildi. HPV DNA sonuçları; HPV DNA NEGATİF, HPV DNA 16+, HPV DNA 18+, HPV DNA HR (31, 33, 35,39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68'i kapsamaktadır) olarak değerlendirildi.

Hastaların servikal smear testinde atipi saptanan (ASCUS, LSIL, HSIL, AGUS, ASC-H) ve HPV-DNA pozitif olgularda serviks kolposkopik olarak incelenmiştir. Kolposkopik muayenesi normal olan hastalara biyopsi yapılmamıştır. Kolposkopik biyopsi sonuçları; benign, LSIL (CIN1), HSIL(CIN2 veya CIN3), karsinoma in situ, kolposkopi yapılamayan şeklinde değerlendirildi.

Jinekoloji polikliniğimize başvuran hastalar litotomi pozisyonunda masaya uzanır. Muayene spekulumu kuru olarak vajene yerleştirilir. Işık kaynağı altında serviksin portio vaginalis kısmı net olarak görüldükten sonra servikal sürüntüler smear fırçası yardımı ile alınır. Smear fırçası, hücreleri bozulmadan taşımak üzere hazırlanmış olan içerisinde solüsyonu hazır şişede (örnek kabı) 10 kez çalkalanır ve fırça atılır. Örnek kabının ağzı kapatılır, etiketlenir ve laboratuara gönderilir. Patoloji anabilim dalında smear ve HPV DNA bakılıp, raporlandırılır.

Hastalardan servikal smear testinde atipi saptanan (ASCUS, AGC, LSIL, HSIL) ve HPV-DNA pozitif olgularda serviks kolposkopik olarak incelenmiştir. Kolposkopik inceleme yapılmış ve patolojik kolposkopi bulguları kaydedilmiştir. Kolposkopik muayeneler de LEİSEGANG marka BG/LED model, teaching monitor bağlanılabilen binoküler kolposkop ile incelendi. Kolposkopi sırasında serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra %3- 5 asetik asit uygulanmış ve 60 saniye beklendikten sonra küçük, sonra büyük büyütmelemlerle (x7.5, x15, x30) tüm serviks normal ve anormal kolposkopik bulgular açısından değerlendirilmiştir. Aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edilmiştir. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon, lökoplaki, atipik damarlanma tespit edilen alanlardan biyopsi alınmıştır. Biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Sitoloji değerlendirmeleri bir jinekolojik sitopatolog tarafından yapılmıştır. Biyopsi sonuçları bir uzman jinekolojik patolog tarafından değerlendirilmiştir. Kolposkopik değerlendirme onkoloji deneyimi olan bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yapılmıştır.

Verinin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18 istatistik paket programında yapılmıştır. Çalışmamızdaki bütün değerlendirmeler % 95 güvenle yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak öngörülmüştür. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson ki-kare testi, ki-kare uygunluk testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerle demografik bulgular özetlenmiştir.

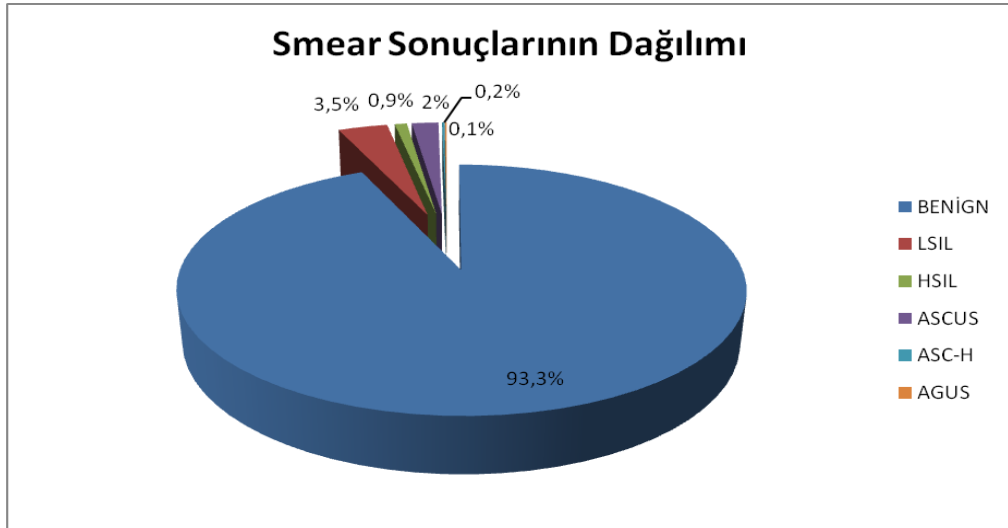
4. BULGULAR

Kadın doğum jinekoloji polikliniğine başvuran ve eş zamanlı HPV DNA ve smear bakılan toplam 1753 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları 16-102 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması $41,89 \pm 12,19$ bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 15: Hastaların yaş değerlerinin dağılımı

SAYI	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ S.D.
1753	16,00	102,00	$41,89 \pm 12,19$

Çalışmaya dahil edilen 1753 hastanın %93,3 benign (n:1639), %6,7 anormal smear (n:114) sonucu tanısı almıştır. Anormal smear sonuçlarının %53,5'i LSIL (n:61), %13,1'i HSIL (n:15), %29'u ASCUS(n:33), %2,6'sı ASC-H (n:3), %1,8'i AGUS (n:2) tanısı almıştır.

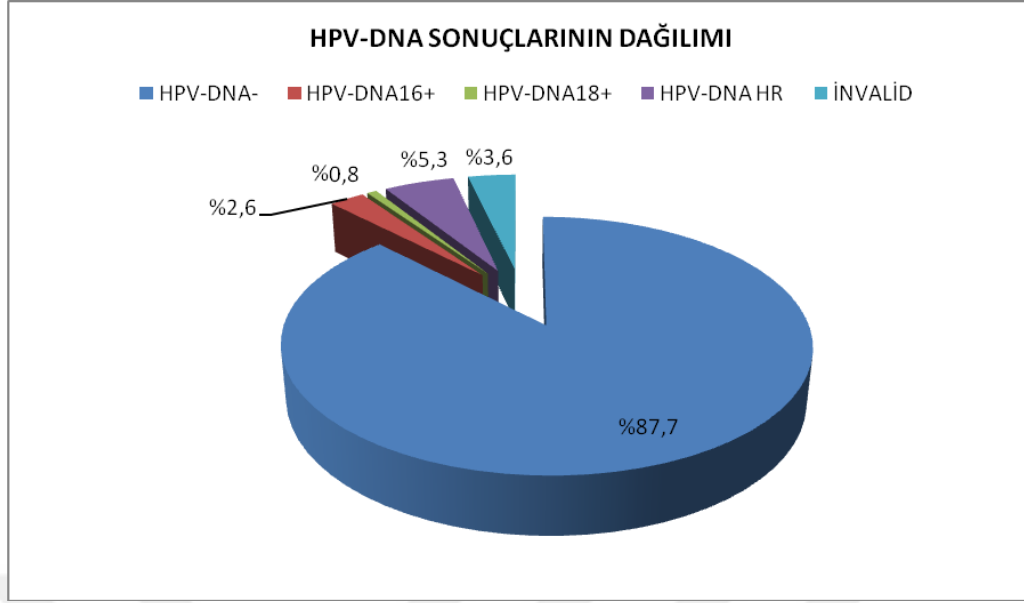


Şekil 2: Smear sonuçlarının dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 1753 hastaya smear ile beraber eş zamanlı HPV DNA bakılmıştır. Çalışmamızda HPV DNA genotiplerinden HPV DNA 16, HPV DNA 18, HPV DNA diğer HR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) araştırıldı. Hastaların %87,7 'si HPV DNA negatif (n:1538), %8,7' si HPV DNA pozitif (n:152),%3,6'sı geçersiz-hücre yetersizliği (invalid)(n:63) sonuç almıştır. HPV-DNA pozitif hastaların 46 tanesi HPV DNA 16+ (%30, 3), 13 tanesi HPV DNA 18+ (%8,5), 93 tanesi HPV-DNA diğer HR (yüksek risk) (%61,2) tespit edilmiştir. Hastalar grup olarak değerlendirildiğinde en fazla HPV DNA diğer HR tespit edilmiş gibi izlense de tek tek genotip olarak ele alındığında HPV DNA 16+ daha sık izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 16 ve Şekil 3'de özetlenmiştir.

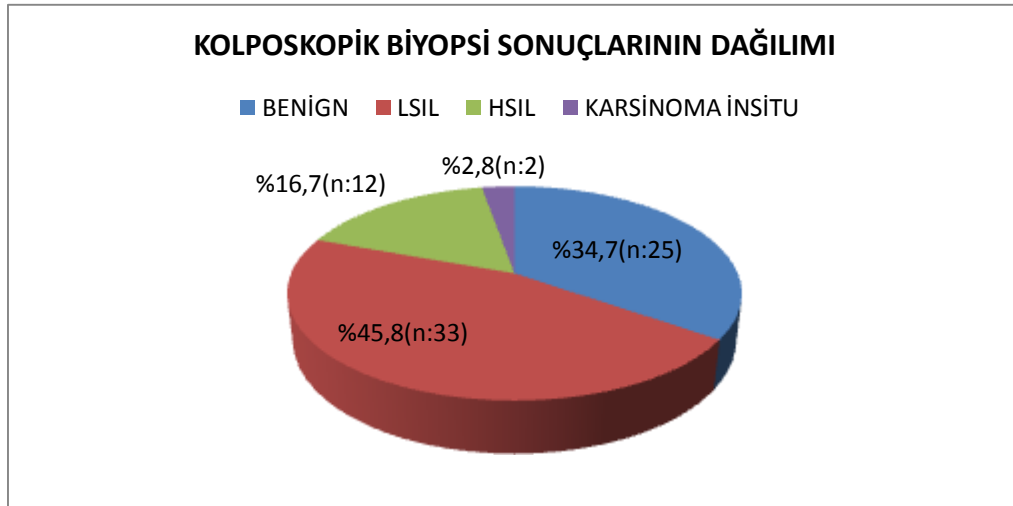
Tablo 16: HPV DNA subtipleri ve smear ilişkisi

			HPV					Total
			HPV DNA-	HPV DNA 16 +	HPV DNA 18 +	HPV DNA HR+	invalid	
	BENİGN	Sayı	1446	38	12	80	63	1639
		Yüzde	88,1%	2,4%	0,8%	4,9%	3,8%	100,0%
	LSIL	Sayı	55	1	1	4	0	61
		Yüzde	90,2%	1,6%	1,6%	6,6%	0,0%	100,0%
	HSIL	Sayı	6	3	0	6	0	15
		Yüzde	40,0%	20,0%	0,0%	40,0%	0,0%	100,0%
SMEAR	ASCUS	Sayı	29	2	0	2	0	33
		Yüzde	87,8%	6,1%	0,0%	6,1%	0,0%	100,0%
	ASC-H	Sayı	0	2	0	1	0	3
		Yüzde	0,0%	66,7%	0,0%	33,3%	0,0%	100,0%
	AGUS	Sayı	2	0	0	0	0	2
		Yüzde	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Total	Sayı	1538	46	13	93	63	1753
		Yüzde	87,7%	2,6%	0,8%	5,3%	3,6%	100,0%



Şekil 3: HPV-DNA sonuçlarının dağılımı

Çalışmaya dahil edilen HPV DNA pozitif (n:152) ve anormal smear sonucu olan (n:114) 266 hastanın 72 (%27) tanesine kolposkopik biyopsi yapılmıştır. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının %34,7'si benign (n:25), %45,8'i LSIL(CIN1) (n:33), %16,7'si HSIL (CIN2 veya CIN3) (n:12), %2,8'i karsinoma in situ (n:2) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: Kolposkopik biyopsi sonuçlarının dağılımı

HPV DNA sonuçları ile anormal smear sonuçları arasında ileri derecede anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Çalışmamızda tüm anormal smear sonuçlarının %80,7 sine HPV-DNA negatif sonuçlar eşlik eder iken %19,3'üne HPV DNA pozitif sonuçlar eşlik etmektedir (Tablo 17).

Tablo 17: HPV DNA ile Smear sonuçlarının dağılımı

	HPV						p value
			HPV DNA-	HPV DNA+	Invalid (Geçersiz)	Total	
SMEAR	BENİGN	Sayı	1446	130	63	1639	0,001
		Yüzde	88,2%	7,9%	3,9%	100,0%	
	Anormal Smear	Sayı	92	22	0	114	
		Yüzde	80,7%	19,3%	0,0%	100,0%	
	Total	Sayı	1538	152	63	1753	
		Yüzde	87,7%	8,7%	3,6%	100,0%	

Smear sonuçları tek tek ele alındığında HPV DNA sonuçları ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). Bu ilişkinin varlığı bize HPV DNA + ve HPV DNA – bulgularına Smear sonuçlarından en çok benign smear sonucunun eşlik ettiğini göstermektedir. Ayrıca HPV-DNA negatif (n:1538) hastaların %94'üne benign smear sonuçları eşlik eder iken % 6'sına anormal smear sonucu eşlik etmiştir. HPV-DNA servikal örneklerin 152 tanesinde (%8,7) pozitif olarak saptandı. Anormal smear sonuçlarının HPV DNA pozitiflik oranı; LSIL'de %9,8, HSIL'de %60, ASCUS'ta %12,1, ASC-H'ta %100 tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 18).

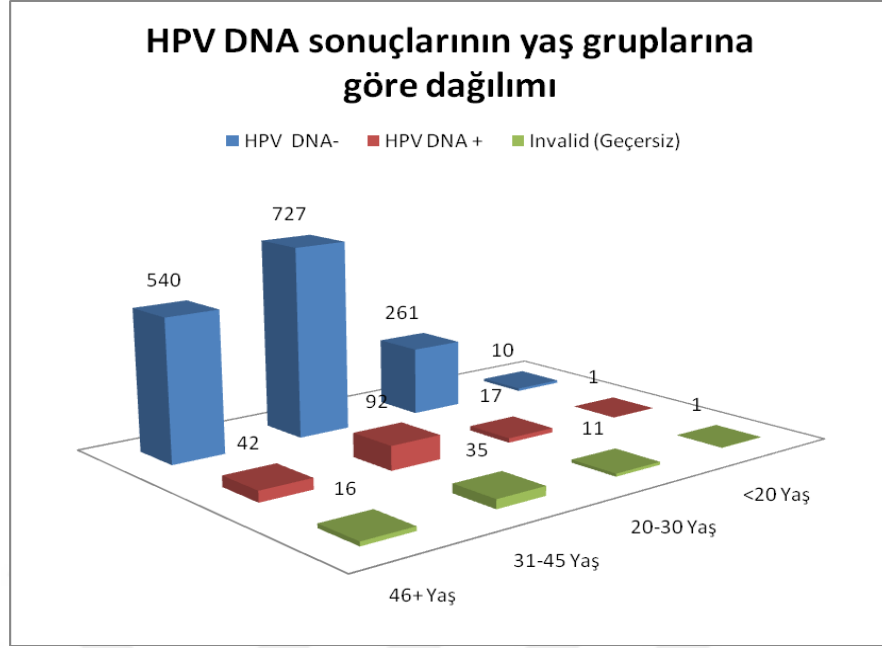
Tablo 18: Anormal Smear sonuçları ile HPV DNA sonuçlarının dağılımı

		SMEAR							p
		BENİGN	LSIL	HSIL	ASCUS	ASC-H	AGUS	Total	
HPV DNA-	Sayı	1446	55	6	29	0	2	1538	0,001
	Yüzde	94,0%	3,6%	0,4%	1,9%	0,0%	0,1%	100,0%	
HPV DNA +	Sayı	130	6	9	4	3	0	152	0,001
	Yüzde	85,5%	3,9%	5,9%	2,6%	1,9%	0,0%	100,0%	
Total	Sayı	1576	61	15	33	3	2	1690	0,001
	Yüzde	93,3%	3,6%	,9%	2,0%	,2%	,1%	100,0%	

HPV-DNA pozitif-negatif hastaların yaş gruplarına göre dağılımı ilişkili bulunmuştur ($p=0,044$). HPV DNA pozitif hastalar en fazla 31-45 yaş aralığında (%60,5) izlenmiş olup diğer yaş gruplarına göre anlamlı bulunmuştur (Tablo 19).

Tablo 19: HPV DNA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

		Yaş Grupları						p
		<20 Yaş	20-30 Yaş	31-45 Yaş	46+ Yaş	Total		
HPV	HPV DNA-	Sayı	10	261	727	540	1538	0,044
		Yüzde	0,7%	16,9%	47,3%	35,1%	100,0%	
	HPV DNA +	Sayı	1	17	92	42	152	
		Yüzde	0,7%	11,2%	60,5%	27,6%	100,0%	
	Invalid (Geçersiz)	Sayı	1	11	35	16	63	
		Yüzde	1,6%	17,5%	55,5%	25,4%	100,0%	

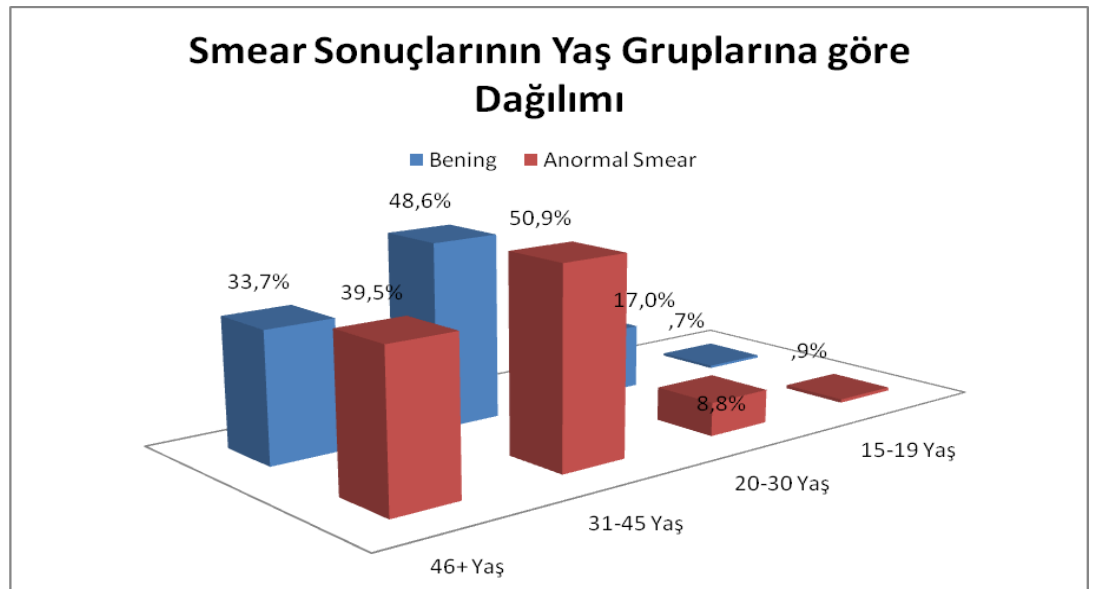


Şekil 5: HPV-DNA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Smear sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı tablo 20 da verilmiştir. Benign ve ASCUS smear sonuçları 31-45 yaş aralığında diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$). LSIL smear sonuçları en sık 46+ yaş gurubunda izlenmiş olup anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 20: Smear sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

		Yaş Grupları						
		<20	20-30	31-45	46+	Total	p	
		Yaş	Yaş	Yaş	Yaş			
SMEAR	BENİGN	Sayı	11	279	796	553	1639	
		Yüzde	,7%	17,0%	48,6%	33,7%	100,0%	0,001
	LSIL	Sayı	0	4	26	31	61	0,001
		Yüzde	0,0%	6,6%	42,6%	50,8%	100,0%	
	HSIL	Sayı	0	2	8	5	15	0,165
		Yüzde	0,0%	13,3%	53,3%	33,3%	100,0%	
	ASCUS	Sayı	1	4	20	8	33	0,001
		Yüzde	3,0%	12,1%	60,6%	24,2%	100,0%	
	ASC-H	Sayı	0	0	2	1	3	0,564
		Yüzde	0,0%	0,0%	66,7%	33,3%	100,0%	
	AGUS	Sayı	0	0	2	0	2	...
		Yüzde	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
Total	Sayı	12	289	854	598	1753		
	Yüzde	,7%	16,5%	48,7%	34,1%	100,0%		



Şekil 6: Smear sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Kolposkopik biyopsi sonuçları ile smear sonuçları arasındaki ilişki tablo 21 de verilmiştir. Smear sonucu benign olarak gelen ve HPV pozitifliği veya anormal kolposkopik bulgular nedeni ile biyopsi yapılan hastaların sonuçları; %47,5 LSIL (CIN1) bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Anormal smear sonucu nedeni ile kolposkopik biyopsi yapılan hastaların biyopsi sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Smear sonucu HSIL olan hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları %42,8 LSIL (CIN1), %42,8 HSIL(CIN2 veya CIN3), %14,4 karsinoma insitu olarak tespit edilmiştir. Smear sonucu AGUS olarak izlenen hastanın kolposkopik biyopsi sonucu benign olarak rapor edilmiştir.

Tablo 21: Kolposkopik biyopsi sonuçlarının smear sonuçları ile olan ilişkisi

			KOLPOSKOPİ				Total	
			BENİNG	LSİL(CİN1)	HSİL(CİN2- CİN3)	KARSİNOMA İNSİTU		p
SMEAR	BENİGN	Sayı	15	19	5	1	40	0,001
		Yüzde	37,5%	47,5%	12,5%	2,5%	100,0%	
	LSİL	Sayı	6	9	2	0	17	0,113
		Yüzde	35,3%	52,9%	11,8%	0,0%	100,0%	
	HSİL	Sayı	0	3	3	1	7	0,56
		Yüzde	0,0%	42,8%	42,8%	14,4%	100,0%	
	ASCUS	Sayı	2	1	1	0	4	0,778
		Yüzde	50,0%	25,0%	25,0%	0,0%	100,0%	
	ASC-H	Sayı	1	1	1	0	3	0,652
		Yüzde	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%	100,0%	
AGUS	Sayı	1	0	0	0	1	...	
	Yüzde	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%		
Total		Sayı	25	33	12	2	72	
		Yüzde	34,7%	45,8%	16,7%	2,8%	100,0%	

HPV DNA sonuçları ile Kolposkopik biyopsi sonuçları arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,001$). HPV DNA + olup kolposkopi yapılamayan hasta sayısı %66,5 (n:101) olup kontrole gelemeyen hasta grubunu oluşturmaktadır. HPV DNA + olup kolposkopik biyopsi yapılan hasta sayısı %33,5 (n:51) bulunmuştur. Bu

sonuçların %35, 3'ü benign (n:18), %45,1'i LSIL(CIN1) (n:23), %15,7'si HSIL (CIN2 veya CIN3) (n:8), %3,9' u karsinoma in situ (n:2) tanısı almıştır (Tablo 22).

Tablo 22: Kolposkopik biyopsi sonuçlarının HPV DNA sonuçları ile olan ilişkisi

		KOLPOSKOPİ						p
		Kolposkopi yapılamayan	BENİGN	CIN1	CIN2veya CIN3	KARSİNOMA İNSİTU	Total	
HPV DNA-	Sayı	1517	7	10	4	0	1538	0,001
	Yüzde	98,6%	0,5%	0,6%	0,3%	0,00%	100,00%	
HPV DNA +	Sayı	101	18	23	8	2	152	0,001
	Yüzde	66,5%	11,8%	15,1%	5,3%	1,3%	100,00%	
Total	Sayı	1618	25	33	12	2	1690	0,001
	Yüzde	95,7%	1,5%	2%	0,7%	0,1%	100,00%	

HPV DNA genotipleri ile kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirildiği tabloda HPV DNA pozitifliği nedeni ile kolposkopik biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları en sık LSIL tanısı almıştır. HPV DNA negatif olup anormal kolposkopik bulgular nedeni ile biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçları en sık LSIL tanısı almıştır (Tablo 23).

Tablo 23: HPV DNA ile Kolposkopik biyopsi sonuçları

			KOLPOSKOPİ				
			HSIL(CIN2 KARSİNOMA				Total
			BENİGN	LSIL(CIN1)	-CIN3)	İNSİTU	
HPV	HPV DNA-	Sayı	7	10	4	0	21
		Yüzde	33,3%	47,6%	19,1%	0,0%	100,0%
	HPV DNA +	Sayı	18	23	8	2	51
		Yüzde	35,3%	45,1%	15,7%	3,9%	100,0%
	Total	Sayı	25	33	12	2	72
		Yüzde	34,7%	45,8%	16,7%	2,8%	100,0%

HPV DNA genotipleri ile kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirildiği tabloda en sık HPV DNA 16 pozitifliği bulunmuştur. HPV DNA 16+ nedeni ile kolposkopik biyopsi yapılan hastaların %13,6'si benign, %50'si LSIL(CIN1), %27,3'ü HSIL (CIN2 veya CIN3), %9,1'i Karsinoma insitu tanısı almıştır (Tablo 24).

Tablo 24: HPV DNA subtipleri ile kolposkopik biyopsi sonuçlarının dağılımı

			KOLPOSKOPİ				Total
			BENİNG	CIN1	CIN2 veyaCIN3	KARSİNOMA İNSİTU	
HPV	HPV	sayı	7	10	4	0	21
	DNA-	yüzde	33,3%	47,6%	19,1%	0,0%	100,0%
	HPV	sayı	3	11	6	2	22
	DNA	yüzde	13,6%	50,0%	27,3%	9,1%	100,0%
	16 +						
	HPV	sayı	4	3	0	0	7
	DNA	yüzde	57,1%	42,9%	0,0%	0,0%	100,0%
	18 +						
HPV	sayı	11	9	2	0	22	
	DNA	yüzde	50,0%	40,9%	9,1%	0,0%	100,0%
HR+							
total		sayı	25	33	12	2	72
		yüzde	34,7%	45,8%	16,7%	2,8%	100,0%

5. TARTIŞMA

Servikal kanser dünya üzerinde kadın popülasyonu açısından ikinci en yaygın kanser tipidir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Bütün kanser ölümlerinin yaklaşık %10'undan sorumludur (75). Günümüzde moleküler teknoloji destekli epidemiyolojik çalışmalar HPV enfeksiyonlarının servikal kanser gelişimindeki ana rolünü kanıtlamıştır (76, 77). En karsinojenik HPV genotipi HPV tip 16'dır ve bütün servikal kanserlerin %55-60'ından sorumludur. İkinci sırada HPV genotip 18 gelmektedir ve servikal kanserlerin %10- 15'inden sorumludur (78).

Çeşitli ülkelerde, hatta ülkemizin çeşitli bölgelerinde HPV DNA pozitiflik oranları farklılıklar göstermektedir. HPV DNA pozitifliği üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde; İran'da normal servikal sitoloji gösteren hastalarda yapılan bir çalışmada HPV DNA pozitiflik oranı %13 olarak bulunmuştur (79). Yurtdışında yapılan iki çalışmada (Kulmala ve ark./ Kroupis ve ark.) tarama grubunun %23,6-27,2'sinde HPV pozitif olarak tespit edilmiştir (80, 81). Sivas bölgesinde yapılan bir çalışmada; olguların %6,4'ünde HPV DNA pozitifliği tespit edilmiştir. Sitolojik olarak normal hastalarda HPV DNA pozitiflik oranı %77,8 bulunmuştur. Smear negatif, HPV negatif hasta %94,7 iken %5,3 hastada smear negatif HPV pozitif tespit edilmiştir (82). Eren ve ark.'nın İstanbulda yaptığı bir çalışmada toplam HPV DNA pozitifliği %44,2 iken, pap smear testinde hücresel değişiklik saptanmayan olgularda HPV DNA pozitifliği %36,4 olarak bulunmuştur (83). Allen ve ark. yaptığı çalışmada; HPV DNA (+) olgularda ASCUS %30,6, LSIL %63,3, ve HSIL %83 oranında tespit edilmiştir (84). Kolombiya merkezli Latin Amerikalı kadınlar arasında yapılan bir çalışmada, normal servikal sitolojiye sahip kadınlarda HPV oranı %14,5 ile %16,6 oranında bulunmuştur (85). Çalışmamız 1753 vaka üzerinde yürütülmüş olup, hastaların %87,7'si HPV DNA negatif (n:1538), %8,7'si HPV DNA pozitif (n:152), %3,6'sı geçersiz(hücre yetersizliği) (invalid) (n:63) sonuç almıştır. Pap smear testinde hücresel değişiklik saptanmayan olgularda HPV DNA pozitifliği %7,9, anormal smear saptanan olgularda HPV DNA pozitifliği %19,3 olarak tespit edilmiştir. Anormal smear sonuçlarının HPV DNA pozitiflik oranı; LSIL'de %9,8, HSIL' de %60, ASCUS' ta %12,1, ASC-H 'ta %100 tespit edilmiştir. Bu oranların düşüklüğü Kadın Hastalıkları ve Doğum

Kliniğine çeşitli jinekolojik şikâyetlerle başvuran hastalar üzerinde yürütülmüş olması yanı sıra olgu sayısının nispeten az olmasına ve bölgesel farklılığa bağlı olabileceği düşünüldü.

Koyuncu (86) tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada normal sitoloji gösteren pap smearli kadınlarda HPV genotip dağılımı araştırılmış, %52,9 ile HPV genotip 16 birinci sırada bulunurken, HPV genotip 18 %29,14 ile ikinci sırada, daha sonra azalan sıklıklarla HPV genotip 52 ve 45 bildirilmiştir. Anormal sitolojili kadınlarda ise en sık HPV tipi olarak %52,9 ile HPV genotip 16 bulunmuş, sonra sırasıyla %22 ile HPV genotip 18, %11,8 ile HPV genotip 52 tespit edilmiştir. Ergünay ve ark. (87) 2007 yılında yaptıkları karsinojenik riskli ve sınıflandırılmayan riskli genotiplerin sıklığı çalışmasında, HPV DNA tespit edilen hastaların 22'sinde (% 78,6) HPV 16, 18, 31, 45, 56, 59, olası risk taşıyan 2 hastada HPV genotip 53 (% 7,1), 4 hastada (%14,3) ise sınıflandırılmayan HPV 6, 54, 72, 81 genotipini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda HPV DNA pozitif hastaların 46 tanesi HPV DNA 16+ (%30,3), 13 tanesi HPV DNA 18+ (%8,5), 93 tanesi HPV DNA diğer HR (yüksek risk: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 56, 58, 59, 66 ve 68'i kapsamaktadır) (%61,2) tespit edilmiştir. Bizim çalışmada da HPV DNA HR daha yüksek oranda izlenmiş gibi görünse de bu grupta 12 subtip bulunduğu için HPV DNA 16+ daha sık izlenmiş olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda HSIL grubundaki HPV DNA pozitifliğinin LSIL ve/veya ASCUS grubundakilere göre yüksek olduğu bildirilmektedir. Abalı ve ark. (88) çalışmalarında HPV DNA pozitifliğini HSIL grubunda %100, LSIL grubunda %14,2 ve ASCUS grubunda %13,5 olarak tespit etmişlerdir. Park ve ark. (89) ise çalışmalarında yüksek riskli HPV DNA pozitiflik oranını; normal servikal sitolojiye sahip kadınlarda %17,6, LSIL grubundaki kadınlarda %73,5, HSIL grubunda %92,2 ve invaziv servikal kanserli olgularda %95,2 olarak bildirmişlerdir. Eren ve ark. (83) yaptığı çalışmada HSIL, LSIL ve ASCUS gibi patolojik smearlerdeki HPV DNA pozitifliği sırasıyla; %87,5 , %50 ve %11,1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda; HPV DNA negatif (n:1538) hastaların %94' üne benign smear sonuçları eşlik eder iken %6'sine anormal smear sonucu eşlik etmiştir. HPV-DNA servikal örneklerin 152 tanesinde (%8,7) pozitif olarak saptandı. Anormal smear sonuçlarının HPV DNA pozitiflik oranı; LSIL'de %9,8, HSIL'de %60,

ASCUS' ta %12,1, ASC-H' da %100 bulunmuştur. HSIL grubundaki HPV DNA pozitifliği, LSIL ve ASCUS grubundaki pozitiflikten istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. HSIL'de HPV DNA(+)'lik oranı literatüre göre bizde düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün nedeni HSIL' de HPV dışında başka nedenlerin de yol açabileceğini düşündürdü.

ABD'de yapılan HPV prevalansının yaşlara göre değerlendirildiği bir çalışmada HPV prevalansı 14-19 yaş arası %24,5, 20-24 yaş arası %44,8, 25-29 yaş arası %27,4, 30-39 yaş arası %27,5, 40-49 yaş arası %25,2 ve 50-59 yaş arası %19,6 olarak bulunmuştur. Buna göre HPV prevalansının 20-24 yaş arasında en yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da cinsel aktivitenin en yoğun olduğu dönemle uyumlu olup 40 yaşından sonra belirgin bir şekilde azalmaktadır (90). Kanadalı kadınlar arasında yapılan bir çalışmada; HPV DNA pozitifliğini, 15-19 yaş grubunda %15,7, 20-24 yaş grubunda %24, 25-29 yaş grubunda %16,4, 30-34 yaş grubunda %12,3, 35-39 yaş grubunda %9,6, 40-44 yaş grubunda %8,3, 45 yaş ve üzerinde %3,4 bulmuşlardır (91). Ülkemizde, İstanbul'da yapılan bir çalışmada HPV DNA oranı, anormal servikal sitolojide 17-30 yaş grubunda en düşük (%12,7) düzeyde iken 31-45 yaş grubunda en yüksek (%52,4) seviyededir ve 45 yaş üzerinde (%34,9) tekrar azalma gösterdiği saptanmıştır ve 45 yaş üzerinde (%16,1) en düşük düzeydedir (92). Çalışmamızda HPV-DNA pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımında; <20 yaş altında %0,7, 20-30 yaş arası %11,2, 31-45 yaş arası %60,5, 46 yaş ve üstünde %27,6 tespit edilmiş olup 31-45 yaş aralığında daha yüksek bulunmuştur. Smear sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımında; Benign ve ASCUS smear sonuçları en sık 31-45 yaş aralığında izlenmiş olup sırası ile %48,6 ve %60,6 oranında tespit edilmiştir. LSIL smear sonuçları %50,8 ile en sık 46 yaş ve üstü grupta izlenmiştir. Bu oranlar Türkiye'de ilk koit yaşının daha geç oluşu, partner sayısı-çok eşlilik ve bölgeler arası sosyo-ekonomik farklılık ile açıklanabilir.

Türk Servikal Kanseri ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubu'nun 33 merkezle birlikte yürüttüğü 140334 hastanın bulunduğu çalışmada; ülkemizde ASCUS prevalansı %1,07, LSIL %0,3, HSIL %0,17 olarak tespit edilmiştir (93). Şanlıurfa'da gerçekleştirilen Avrupa Birliğinin finanse ettiği toplum bazlı tarama programında ise yaklaşık 10.000 smear alınmış olup, 144 tanesinde (% 1,6) ASCUS, 6 tanesinde (% 0,06) ASC-H, 7 tanesinde (% 0,07) LSIL, 2 tanesinde (% 0,02) HSIL, 1 tanesinde (%

0,01) ise skuamöz hücreli karsinom bulunmuştur (94). Bizim yaptığımız çalışmada; 1753 hastanın %93,3'ü benign (n:1639), %6,7'si anormal smear (n:114) sonucu tanısı almıştır. Smear sonuçlarının %3,5'i LSIL (n:61), %0,9'u HSIL (n:15), %2 ASCUS (n:33), %0,2 ASC-H (n:3), %0,1 AGUS (n:2) tanısı almıştır. Anormal smear sonuçlarımızın bu çalışmalardan yüksek oluşu hasta sayımızın az olmasından ve bölgesel farklılıktan (gelenek ve görenekler) dolayı olabilir.

Bayramov ve ark. (95) tarafından Ankara'da yapılan çalışmada anormal smear sonuçlarının %63,9'u ASCUS, %3,4'ü AGC, %23'ü LSIL ve %10,4'ü HSIL olarak bulunmuştur. Fındık ve ark. (96) tarafından İstanbul'da yapılan çalışmada anormal smear sonuçları %55 ASCUS, %2 ASC-H, %32 LGSIL, %4 HGSIL, %2 invaziv kanser ve %5 AGC olarak bulunmuştur. İki çalışmada da ASCUS oranı daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda; anormal smear sonuçlarının %53,5'i LSIL (n:61), %13,1'i HSIL (n:15), %29'u ASCUS (n:33), %2,6'sı ASC-H (n:3), %1,8'i AGUS (n:2) tanısı almıştır. Çalışmamızda LSIL oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık; bölgeler arası sosyo-ekonomik durum, erken yaşta evlilik ve erken yaşta çocuk doğurma, kişisel hijyen ile ilgili olabilir.

Çok merkezli, hastane bazlı, Türk Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun dahil olduğu merkezler tarafından yapılan, 6388 hastanın dahil edildiği bir retrospektif analizde, Türkiye'deki HPV prevalansı %25 olarak bulunmuş ve bu oranın dünya geneli ile benzer olduğu görülmüştür. En sık saptanan HPV tipleri sırasıyla HPV 16 (%32), HPV 6 (%17), HPV 11 (%9), HPV 18 (%8), HPV 31 (%6), HPV 51 (%5) ve HPV 33 (%3) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar özellikle batı ülkelerinde görülen HPV tipleri ile benzerlik göstermektedir (97). Bizim çalışmamızda; Hastaların %87,7'si HPV DNA negatif (n:1538), %8,7'si HPV DNA pozitif (n:152), %3,6'sı geçersiz-hücre yetersizliği (invalid) (n:63) sonuç almıştır. HPV DNA pozitif hastaların 46 tanesi HPV DNA 16+ (%30,3), 13 tanesi HPV DNA 18+ (%8,5), 93 tanesi HPV-DNA diğer HR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) (%61,2) tespit edilmiştir. Hastalar grup olarak değerlendirildiğinde en fazla HPV DNA diğer HR tespit edilmiş gibi izlense de bu grupta 12 tip mevcut olduğundan dolayı HPV DNA 16+ daha sık izlenmiş olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Hasta sayımızın azlığı ve tüm hastalarda tip tayini yapamayıp, grupların küçüklüğü ve HPV DNA

testi bakılan cihazın farklılığı nedeniyle yüksek risk oluşturan tipleri ayrı gruplayarak inceleyemememiz sonuçları etkiliyor olabilir.

Amerika'da 30 yaş üzerinde ASCUS tanısı almış hastaların yüksek riskli HPV için test yaptırması önerilmektedir (98). Veijalainen ve arkadaşlarının 2004-2012 yılları arasındaki 127 ASCUS, 118 LSIL hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada, ASCUS grubunda yüksek riskli HPV pozitifliğini % 40,9, LSIL grubunda % 68,6 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda anormal smear sonuçlarının HPV DNA pozitiflik oranı; LSIL de %9,8 (n:6), HSIL'de %60 (n:9), ASCUS'ta %12,1 (n:4), ASC-H da %100 (n:3) tespit edilmiştir. Anormal smear sonuçlarında HPV DNA (+) oranı (%19,3), normal smear de HPV DNA(+) (%7,9) oranından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu farkın vaka sayısının azlığından ve bölgesel farklılıktan, cinsel yaşama başlama yaşı ve kişisel hijyen gibi faktörlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ülkemizde yapılan 76 olgulu, İstanbulda yapılan bir araştırmada (99); Anormal kolposkopik bulgu saptanan 26 hastanın 13'ünde (%50) HPV DNA pozitif iken %50'sinde HPV DNA negatiftir. Alınan 27 punch biyopsinin 18'inde (%66) biyopside CIN2 ve üzeri biyopsi ile kanıtlanmış patoloji izlenmiştir. Smear sonucu ile HPV tipi arasında ve smear sonucuyla biyopsi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.01$). Smear sonucu HGSIL olan olgularda patolojik biyopsi oranı (CIN 2-3, ca) (%87,8), smear sonucu LGSIL (%29,6) ve ASCUS (%8,3) olan olgulardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yazıcı ve ark.(100) yaptığı bir çalışmada; servikovajinal smearlerinde epitelyal hücre anormallığı saptanan ve kolposkopik muayene eşliğinde servikal biyopsileri alınan 111 hasta dahil edilmiştir. LSIL hastalarının biyopsi sonuçlarının büyük bölümünü (%71) normal patoloji oluşturur iken, %17,9 CIN1, %5,1 CIN2, %5,1 CIN3 tanısı konulmuştur. HSIL saptanan hastaların %28,6'sı normal, %7,1'i CIN2, %28,6'sı CIN3, %35,7'sini invaziv kanser bulmuşlar. Bu çalışmada HSIL hastalarında invaziv kanser oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda; HPV DNA pozitif (n:152) ve anormal smear sonucu olan (n:114) 266 hastanın 72 (%27) tanesine kolposkopik biyopsi yapılmıştır. Kolposkopik biyopsi sonuçlarının %34,7'si benign (n:25), %45,8'i LSIL (CIN1) (n:33), %16,7'si HSIL (CIN2-CIN3) (n:12), %2,8'i karsinoma in situ (n:2) olarak tespit edilmiştir. Smear sonucu HSIL olan hastaların kolposkopik

biyopsi sonuçları %42,8 LSIL (CIN1), %42,8 HSIL (CIN2 veya CIN3), %14,4 karsinoma insitu bulunmuştur. Smear sonucu LSIL saptanan hastaların kolposkopik biyopsi sonucu %52,9 LSIL (CIN1), smear sonucu AGUS olarak izlenen hastanın kolposkopik biyopsi sonucu benign olarak tespit edilmiştir. HPV DNA(+) nedeni ile kolposkopi yapılan hastaların %45,1'inde LSIL (CIN1), %15,7'sinde HSIL (CIN2-CIN3) tespit edilmiştir. Kolposkopik biyopsi sonuçlarımıza göre LSIL oranı daha yüksek bulunmuş olup literatürde yapılan çalışmalar ile uyuşmamaktadır. Hasta sayımızın az olması nedeni ile daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmamızda; hastalardan alınan sıvı bazlı smear sonuçları ile kolposkopik biyopsi sonuçları, histopatolojik özellikler ve HPV birlikteliği araştırılmıştır. Tanı ve taramaya yönelik yöntemlerin birlikte kullanımının önemi gösterilmiştir. Bu konuda daha geniş popülasyonlara ulaşılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Serviks kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadın genital kanserleri içinde önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2009 verilerine göre serviks kanseri kadın kanserleri içerisinde 4,5/100000 oranında görülmekte ve onuncu sırada yer almaktadır.

Günümüzde iyi bilinen HPV-serviks kanseri ilişkisi göz önüne alındığında HPV DNA testi ile tiplendirmenin klinik ve epidemiyolojik açıdan önemi açıktır. Serviksten alınan örneklerde düşük ve yüksek onkojenik risk taşıyan HPV DNA'nın tespiti, serviks kanseri gelişiminin tahmininde veya kanser öncesi değişikliklerin gösterilmesi ile uygun takip ve tedavi protokolünün planlanmasında önem taşımaktadır.

Sitolojik çalışma ile karşılaştırıldığında HPV DNA servikal kanser gelişme riski olan kadınların büyük çoğunluğunda tanımlanmıştır. HPV DNA testi, sitolojik taramadan daha yüksek bir sensitiviteye sahip olmakla birlikte; bu ve daha önceki çalışmalardan anlaşıldığına göre, ASCUS tanısı alan ve ileri takip gerektirecek kadınları belirlemede HPV DNA testi daha etkili bir şekilde kullanılabilir. Olası servikal kanserin tanısına erken ulaşmada, kolposkopiye yönlendirmede, sitolojiye ek olarak yüksek onkojenik riskli HPV DNA araştırması yapmak uygun gibi görünmektedir. Yüksek onkojenik riskli HPV ile konağın etkileşiminin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile tanı ve tedavide daha iyi gelişmelerin olacağı düşünülmektedir. Ayrıca HPV ile ilgili aşılama araştırmaları da umut verici gözükmemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hoffman, L. B., Schorge, O.J., Schaffer, I. J., Halvorson, M. L., Bradshaw, D. K. & Cunningham, G. F (2015). Serviks Kanseri. Williams Jinekoloji (Editör: Yıldırım, G.), İstanbul, Nobel kitapevi.
2. Wright, T.C. Jr, Massad, L.S., Dunton, C.J., Spitzer, M., Wilkinson, E.J. & Solomon, D. (2006). Consensus Guidelines for the management of women with abnormal cervical screening test, ASCCP Sponsored Consensus conference.
3. Akhan, S.E. (2007). Ülkemizde Servikal kanser epidemiyolojisi ve HPV serotipleri. Ankem Dergisi, 21(ek 2): 96-98.
4. Hinselman, H. (1925). Improvement in the inspection of vulva, vagina and cervix. MMW Munch Med Wochenshr, 77: 1733.
5. Çiçek, N., Akyürek, C., Çelik, Ç. & Haberal, A. (2004). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Bölüm 98, sf: 1145-1163.
6. Sankaranarayanan, R., Ramani, S. & Wesley, R. (2005). Servikal neoplazilerde gözle tarama pratik el kitabı. (1. Baskı). Bölüm 1. Ankara: Arkadaş Form Matbaacılık.
7. Hatch, K.D. (1989). Handbook of colposcopy. Diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infections. Boston: Little, Brown and Co, 7-19.
8. Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. & Parkin D.M. (2010). GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

9. Curado, M. P., Edwards, B., Shin, H.R., Storm, H., Ferlay, J., Heanue, M., and Boyle, P. ,eds. (2007). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX IARC Scientific Publications No.160, Lyon, IARC.
10. DiSaia, P.J. (ed.). (1997). Clinical Gynecologic Oncology. (5th ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, MI.
11. Bilir, N. (1986). Cancer Occurrence in Developing Countries (icinde Turkey, s. 303-307). IARC Sci. Publ. No:75, Lyon.
12. Cramer, D.W. (1996). Epidemiology for the Gynecologist. Novak's Gynecology (Ed: Berk, J.S.), Mass Publishing Co. pp.51-67.
13. Copeland, L.J. (ed.). (2000). Textbook of Gynecology. (2nd ed.). W.B. Saunders Co. Philadelphia, PA.
14. Berek, J.S. (ed.). (1996). Novak's Gynecology. (2nd ed.). Middle East Edition. Mass Publishing Co., Mısır.
15. MA., Q. (2003). Screening and prevention of gynaecolgical cancer. Rew Gynaecol Prac. 3:p.148-155.
16. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., et al. (2002). The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology, JAMA; 24;287: 2114-9.
17. Addis, B. I., Hatch, D.K. & Berek, S.J. (2006). Intraepithelial Disease of the Cervix, Vagina and Vulva, General Gynecology. Berek & Novak's Gynecology (Ed: Berek, S.J.). 14 th. Ed.

18. Waxman, A.G., Chelmow, D., Darragh, T.M., Lawson, H. & Moscicki, A.B. (2012). Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* , 120:1465.
19. Darragh, T.M., Colgan, T.J., Thomas, C. J., Heller, D.S., Henry, M.R., Luff, R. D et al. (2013). The Lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the college of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*, 32:76.
20. Schiffman, M.H., Bauer, H.M., Hoover, R.N., Glass, A.G., Cadell, D.M., Rush, B.B., et al. (1993). Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J NaH Cancer Inst*, 85:958.
21. Kaufman, R.H., Adam, E., Icenogle, J., Lawson, H., Lee, N., Reeves, K. O., et al. (1997). Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* , 176:87.
22. De Villiers, E.M., Faquet, C., Broker, T.R., Bernard, H.U. & Zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324: 17.
23. Kumar, V., Cotran, R.S. & Robbins, S.L. (2000). Kadın genital sistemi ve meme. Temel patoloji (Çev. Ed: Çevikbaş, U.). 6.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul
24. Erk, A. & Özkan, S. (ed.). (2004). Berek and Novak Jinekoloji.13.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 1199-200.
25. Disaia, J.P., & Creasman, T.W. (2003). Klinik Jinekolojik Onkoloji (Çev. Ed: Ayhan, A.). 6. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 3-61, 633.

26. Stoler, M. (2005). The Impact of Human Papillomavirus Biology on the Clinical Practise of Cervical Pathology. *Pathology Case Reviews*, 10(3):119-127.
27. Zur Hausen, H., Meinhof, W., Scheiber, W., & Bornkamm, G.W. (1974). Attempts to detect virus specific-DNA sequences in human tumors: nucleic acid hybridization with complementary RNA of human warts virus. *Int J Cancer*, 13:650-6.
28. Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, J.A., Shah, K.V., et al. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*; 189: 12–9
29. Rozendaal, L., Walboomers, J.M., Van der Linden, J.C., Voorhorst, F.J., Kenemans, P., Helmerhorst, T.J., et al. (1996). PCR based high- risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer*, 68: 766–69.
30. Howley, P.M. (1983). The molecular biology of papillomavirus transformation. Warner-Lambert Parke-Davis Award Lecture. *Am J Pathol*, 113(3): 414-21.
31. Tuncer, Z.S. (2007). Jinekolojik Açıdan Human Papilloma Virüs Enfeksiyonu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38:8-14.
32. Adams, M., Borysiewicz, L., Fiander, F., Man, S., Jasani, B., Navabi, H., et al (2001). Clinical Studies of Human Papilloma Vaccines in Pre-Invasive and Invasive Cancer, *Vaccine*, 19(17-19): 2549-56.
33. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (2006), volume 90, human papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

34. Parkin, D.M., Pisani, P., & Ferlay, J. (1999). Estimates of The Worldwide Incidence of 25 Major Cancers in 1990. *Int J Cancer* , 80: 827-841.

35. Munoz, N., Bosch, F.X., de Sanjose, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, K.V., et al (2003). for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 348:518–27.

36. Human papillomavirus and related cancers (2010). WHO/ICO HPV Information Centre. Summary report update. November 15, [cited 2011 July 21].

37. Stanley, M. (2006). Immune responses to human papillomavirus vaccine, 24 Suppl. 1: 16-22.

38. De Villiers, E.M. (1989). Heterogeneity of the human papillomavirus group, *J Virol*;63(11): 4898-903.

39. Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz,N.,_Sherman, M., Jansen, A.M., Peto, J., et al. (1995). Prevalance of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group, *J Natl Cancer Inst*, 87(11):796-802.

40. Howley, P.M. (1996). Papillomaviridae: The viruses and their replication, “Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds): *Fundamental virology*” kitabında s.947-78, Lippincot- Raven, Philadelphia.

41. Nasiell, K., Roger, V., & Nasiell, M. (1986). Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up, *Obstet Gynecol*, 67(5):665-9.

42. Lowy, D.R., & Howley, P.M. (2001). Fields virology, “Knipe DM, Howley PM (eds): Papillomaviruses” kitabında s.2231- 64, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia.
43. Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle, J Clin Virol, 32 (Suppl 1): 7-15.
44. Munger, K., Baldwin, A., Edwards, K.M., Hayakawa, H., Nguyen, C.L. & Owens, M. (2004). Mechanisms of human papillomavirus- induced oncogenesis, J Virol, 78(21):11451-60.
45. Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J., & Zinkernagel R.M. (2002). Tıbbi Mikrobiyoloji (Çev. Ed: Küçüker, A. M., Tümbay, E., Anđ, Ö., & Erturan, Z.). 9.baskı. Nobel Tıp Kitabevi.
46. Skinner, S.R., Garland, S.N., Stanley, M.A., Pitts, M. & Quinn, M.A. (2008). Human papillomavirus vaccination for the prevention of cervical neoplasia: is it appropriate to vaccinate women older than 26 MJA, 188 (4):238- 242.
47. Bilir, N. (2007). Serviks kanseri kontrolü çalışmaları ve HPV aşısı. Halk sağlığı uzmanları derneği teknik raporları no: 03.
48. Salman, N. (2007). İnsan papilloma virus aşısı. ANKEM Dergisi, 21(Ek 2):99-101.
49. Ayhan, A., Dursun,P., Gültekin, M., & Taşkıran, Ç. (Ed.). (2013). Gebelik ve Kanser. Jinekolojik Onkoloji; Güneş Tıp Kitabevi, Bölüm 67; sf 547-50.
50. Georgousakis, M., Jayasinghe, S., Brotherton, J., Gilroy, N., Chiu C., & Macartney, K. (2012). Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. Lancet Infect Dis., 12(8): 627-34.

51. Atasü, T. & Aydınlı, K. (1999). Jinekolojik Onkoloji, ikinci baskı (sayfa:178-259).
52. McCrory, D.C, Matchar, D.B., Bastian, L., Datta, S., Hasselblad, V., Hickey, J., et al. (1999). Evaluation of cervical cytology. Evid Rep Technol Assess (Summ), Jan; (5): p. 1-6.
53. Fahey, M.T., L. Irwig., & P. Macaskill. (1995). Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol, 141(7): 680-9.
54. Shingleton, H.M., Patrick, R.L., Johnston, W.W., & Smith, R.A. (1995). The current status of the Papanicolaou smear. CA Cancer J Clin, 45(5): p. 305-20.
55. Jhon, A. Rock & Howard W. Jones. (Eds). (2003). Te Linde's Operative Gynecology (9.basım), Bölüm 45-46.
56. Sherwani, R.K., Khan, T., Akhtar, K., Zeba, A., Siddiqui, F.A., Rahman, K., et al. (2007). Conventional Pap Smear and Liquid Based Cytology for Cervical Cancer Screening. A Comparative Study . J Cytol; 24:167-72.
57. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O Connor, D., Prey, M., et al. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA, 287 (16): p. 2114-9.
58. P, Boyle., & B.L., (eds.). (2008). Screening for Cervical Cancer. World Cancer Report. Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 288-296.
59. Nayar, R. & Wilbur, D.C. (2015). The Pap Test and Bethesda 2014. "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain). Acta Cytol, 59(2): p. 121-32.

- 60.** Iftner, T., & Villa, L.L. (2003). Human papillomavirus Technologies. J Natl Cancer Inst Monogr, 31: 80-88.
- 61.** Schiffmann, M., Wheeler, C., Dasgupta, A., Solomon, D., & Castle, P. (2005). Efor The Alts Group: A Comparison Of A Prototype Pcr Assay And Hybride Capture 2 For Detection Of Carcinogenesis HPV DNA In Women With Equivocal Or Mildly Abnormal Pap Smears Am J Clin Pathol, 124:111.
- 62.** Arvas, M. & Gezer A. (2007). Genital HPV (1. Baskı). İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
- 63.** Gravitt, P.E., Peyton, C.L., Alessi, T.Q., Wheeler, C.M., Coutlle, F., Hildesheim, A., et al. (2000). Improved amplification of genital human papillomaviruses. J Clin Microbol. 38:357-61.
- 64.** Petry, K., Menton, M., Menton, S., Carhvallo, G. H., Holz, B., Schopp, B., et al. (2003). Inclusion Of Hpv Testing In Routine Cervical Cancer Screening For Woman Above 29 Years Germany Results For 8466 Patients Br J Cancer, 88: 15701577.
- 65.** Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Sherman, M.F., & Bratti, M. (2000). Hpv Dna Testing Cervical Cancer Screening Results From Women In High Risk Province Of Costa Rica Jama, 283:8793.
- 66.** An, H. J., Cho, H.N., Lee, Y.S., Kim, H.I., Lee, C. Kim, J.S., et al. (2003). Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. Cancer, 92: 1672-1680.

67. Kim, J.C., Jeong P, K.J., Park, M., Park, S.T., Park, C.T., Namkoong, E.S., et al. (2003). HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. *Gynecologic Oncology*, 89- 2:210-217.
68. Nuovo, G.J, Bartholomev, D., Jung, W.W., Han, I.K., Um, T., Grabarz, D.F., et al. (2008). Correlation of Pap Smear, cervical Biopsy, and Clinical follow-up with an HPV Typing Microarray System. *Diagnosis Mol. Pathology*, Jun;17(2):107-11.
69. Tao, P.P., Bian, M.L., Ou, H., Chen, Q.Y., Li, M., & Liu, J. (2006). Application research on the flow- through hybridization and gene chip in human papillomavirus detection. *Zhonghua Fu chan Ke Za zi*, 41-1: 43-7.
70. Kaufma, R.H., & Adam, E. (1999). Is human papillomavirus testing of value in clinical practice? *Am J Obstet Gynecol*, 88:1049-53.
71. Kaufman, R.H., Adam. E., Icenogla, J. & Reeves, W.C. (1997). Human papillomavirus testing as trage for atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specifity and cost effectiveness. *Am J Obstet Gynecol*, 177:930-6.
72. Philip J. Disaia & William T. Creasman (2002). *Clinical Gynecologic Oncology* (6 th Ed.), Sf 1724 62-1.
73. Köse, F.M., Naki,M.M., Turan,T. & Üreyen, I. (2014). Servikal Premalign Lezyonlar ve bu lezyonlara yaklaşım. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* (Editörler: Günalp, S. &Yüce, K.) (3.basım), Güneş Kitabevi, Ankara.
74. Massad, L.S., Einstein, M.H., Huh, W.K., Katki, H.A., Kinney, W.K., Solomon, D., et al. (2013). 2012 updated concensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*;17(5):S1-S27.

75. Rossi, G.P., Ricciardi, A., Cohet, C., Palazzo, F., Furnari, G., Valle, S., et al. (2009). Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health*, 1186: 1471-2458-9-71.
76. McIntyre, P. (2005). Finding the viral link: the story of Harald zur Hausen. *Cancer World*, 32-37.
77. Paola, M. P., & Banks, L. (2008). Transformation assays for HPV oncoproteins. *Methods Mol Med*, 119: 381-95.
78. Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H.W., Killackey, M., Kulasingam, S.L., Cain, J., et al. (2012). American cancer society, american society for colposcopy and cervical pathology, and american society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*, 137: 516-42.
79. Ghaffari, S.R., Sabokhar, T., Mollahajian, H., Dastan, J., Ramezanzadeh, F., Ensani, F., et al. (2006). Prevalence of human papillomavirus genotypes in women with normal and abnormal cervical cytology in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*, 7(4):529- 532.
80. Kulmala, S.M., Shabalova, I.P., Petrovichev, N., Syrjänen, K.J., Gyllenstein, U.B., & Syrjänen, S.M. (2007). Prevalence of the most common high-risk HPV genotypes among women in three new independent states of the former Soviet Union. *J Med Virol*, 79(6):771-781.
81. Kroupis, C., Thomopoulou, G., Papathomas, T.G., Vourlidis, N., & Lazaris, A.C. (2007). Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Athens, Greece. *Epidemiol Infect*, 135(6): 943-950.

- 82.** Yıldırım, D., Yıldırım, E.M., & Bakıcı, M.Z. (2013). Sivas Bölgesinde Yaşayan Kadınlarda Servikal Örneklerde Human Papillomavirüs Pozitifliği ve Genotiplerinin Sıklığı. Fırat tıp dergisi, 18(2): 94-97.
- 83.** Eren, H., Özgüneş, N., Bayram, Y., Güzin, K., & Parlak, M. (2013). Serviksin Prekanseroz Lezyonlarında Human Papilloma Virus (HPV) Tiplerinin Belirlenmesi. Van Tıp Dergisi: 20(2): 70-75.
- 84.** Allan, B.R., Marai, D.J., Denny, L., Hoffman, M., Shapiro, S., & Williamson A.L. (2006). The agreement between cervical abnormalities identified by cytology and detection of high-risk types of human papillomavirus. S Afr Med J.; 96(11):1186-90.
- 85.** Perez, G., Lazcano-ponce, E., Hernandez-Avila, M., García, P.J., Muñoz, N., Villa, L.L., et al. (2008). Safety immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (type 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in Latin American women. Int J Cancer, 122: 1311-8.
- 86.** Koyuncu, E. (2006). Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastaların servikal sitolojilerin servikal kanser risk faktörlerine göre analizi normal ve anormal sitolojik sonuçlarda yüksek onkogenik HPV prevalansı. Uzmanlık Tezi. İstanbul.
- 87.** Ergunay, K., Misirlioğlu, M., Pinar, F., Tuncer, Z. S., Tuncer, S., & Ustaçelebi, S. (2007). Human papillomavirüs DNA in cervical samples with cytological abnormalities and typing of the virus. Mikro- biyol Bült. 41: 219-26.
- 88.** Abalı, R., Bozkurt, S., Arıkan, İ., Şahin, A., Erdener, O., Özkılıç, T. ve ark. (2006). Serviksin Prekanseroz Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Sitoloji, Kolposkopi, Histoloji ve Human Papilloma virusün Yeri. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi, 20:38-45.

89. Park, T. C, Kim, C. J., Koh, Y. M., Lee, K. H., Yoon, J. H., Kim, J. H., et al.(2004). Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia. *DNA Cell Biol*, 23(2):119-125.
90. Dunne, E. F., Unger, E. R., Stenberg, M., McQuillan, G., Swan, D.C., Patel, S.S., et al. (2007). Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297: 813-9.
91. Seslor, J.W., Mahony, J.B., Kaczorowski, J., Lytwyn, A., Bangura, H., & Chong, S. (2000). Prevalans and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ*. 163: 503-508.
92. Batmaz, G., Çetin, A., Dane, C., Gürgen, H., & Dane, B. (2009). *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 1, Sayfa 10-14.
93. Ayhan, A., Dursun, P., Kuşçu, E., Mülâyim, B., Haberal, N., Özen, O., et al. (2009). Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol. Obstet*, 106 (3): 206-209.
94. Özgül, N. (2008). The state of cervical cancer in Turkey and cervical cancer screening studies. Tuncer M. *Cancer Control in Turkey*. Second edition, Ankara, Onur Matbaacılık, pp 34 7- 56.
95. Bayramov, V., Şükür, Y.E., & Tezcan, S.(2011). Anormal pap smear sonucu yönetiminde kolposkopi, yüksek riskli HPV-DNA ve histopatolojik incelemenin önemi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, Cilt: 8(4): 272- 8.
96. Fındık, M.F., Mihmanlı, V., Taner, M., Ulupınar, N. & Taşdemir, D. (2012). Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğimize başvuran hastalara yapılan Pap-smear sonuçlarının değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 28(3): 142-145.

- 97.** Dursun, P., Ayhan, A., & Mutlu, L. (2013). HPV types in Turkey: Multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers. *Turk Patoloji Dergisi*, 29: 210-6.
- 98.** Ramos, M., Jenison, S., Schiffman, M., Castle, P., Benard, V., Saslow, D., et al. (2015). Human papillomavirus testing 2007- 2012: co-testing and triage utilization and impact on subsequent clinical management. *Int J Cancer*. 136(12): p. 2854-63.
- 99.** Çilingir, U. I. (2008). İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalara servikal kanser tarama programında sitolojik patoloji saptanan hastalarda HPV DNA tayini ve tiplemesinin kolposkopik ve histopatolojik sonuçlarla ve sitoloji tekrarıyla karşılaştırmalı analizi. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- 100.** Yazıcı, F., Tazegül, A., Esen H. & Çelik, Ç. (2011). Anormal Servikovajinal Smear Saptanan Hastalarda Kolposkopi Eşliğinde Alınan Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynekol Obst*, 21(2): 83-8.