



**T.C. ERZİNCAN
BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KLİNİĞİMİZDE SERVİKAL KANSER TARAMA
PROGRAMINDA HPV SIKLIĞI, TİPLERİ,
KOLPOSKOPİ VE BİYOPSİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NESRİN YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. PAŞA ULUĞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ERZİNCAN-2020



T.C. ERZİNCAN

BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE SERVİKAL KANSER TARAMA
PROGRAMINDA HPV SIKLIĞI, TİPLERİ,
KOLPOSKOPİ VE BİYOPSİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. NESRİN YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. PAŞA ULUĞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ERZİNCAN-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 SERVİKS ANATOMİ, FİZYOLOJİ VE HİSTOPATOLOJİSİ	3
2.1.1 Serviksin Anatomisi	3
2.1.2 Serviksin Fizyolojisi	4
2.1.3 Serviksin Embriyolojisi, Histolojisi Ve Patolojisi	4
2.2 HUMAN PAPİLLOMA VİRUS VE ETKİ MEKANİZMASI	7
2.2.1 Human Papilloma Virus (Hpv)	7
2.2.2 Human Papilloma Virüs Enfeksiyonunun Etki Mekanizması	11
2.3. SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI VE TERMİNOLOJİ	12
2.4. SERVİKAL DİSPLAZİ VE KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ	15
2.5 KORUNMA YÖNTEMLERİ	17
2.6. SERVİKAL LEZYONLARIN TANINMASI VE TARANMASI	18
2.6.1. Sitolojik Yöntemler	19
2.6.2 Görsel Yöntemler	21

2.6.3 Diğer Servikal Tarama Yöntemleri	29
2.7. ULUSAL SERVİKAL KANSER TARAMASI	30
GEREÇ VE YÖNTEM	32
BULGULAR	35
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	61
EKLER	62

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca hiç bir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kullandığı her kelimenin ve her hareketinin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım, insani, ahlaki ve mesleki değerleri ile de örnek aldığım anabilim dalı başkanı ve tez hocam sn. Doç. Dr. Paşa ULUĞ başta olmak üzere, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, kendilerinden ilham aldığım sn. Doç. Dr. Ümit ARSLAN NAYKI, Doç. Dr. Cenk NAYKI ve Op. Dr. Sercana ULUĞ' a;

Asistanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında destek ve katkılarından dolayı sn. Dr. Öğr. Üyesi Tunay KİREMİTLİ' ye, eğitime katkı sağlayan ve iyi bir hekim olmam için yol gösteren sn. Dr. Öğr. Üyesi Can TÜRKLER, sn. Dr. Öğr. Üyesi Kemal DİNÇ, sn. Op. Dr. Sevil KİREMİTLİ ve sn. Op. Dr. Betül KALKAN YILMAZ, sn. Op. Dr. ŞÜKRAN KOZALI' ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecime olan katkılarından ve arkadaşlığından dolayı sevgili kıdemlim sn. Op. Dr. Hülya TOKLUCU' ya, bu yorucu süreci birlikte paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte keyifle çalıştığımız ebe, hemşire ve yardımcı sağlık personellerimize,

Desteklerini hayatımın hiçbir alanında hiçbir zaman eksik etmeyen, her zaman yanımda olan canım annem Gülhanım YENİÇERİ, babam Nejdet YENİÇERİ ve kardeşlerim Saygı, Sefacan' a;

Uzmanlık eğitimimin zorlu dönemlerini benimle birlikte sabırla ve sevgiyle geçiren, her türlü üzüntümü ve sevincimi paylaştığım kıymetli eşim Dr. Emrah YILMAZ' a, en büyük şansım ve mutluluk kaynağım canım oğlum Abdülhamid Ali' ye içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nesrin Yılmaz

Erzincan-2020

KISALTMALAR

AGC	:Atypical Glandular Cells
AIS:	:Adenocarcinoma In Situ
ASC:	:Atypical Squamous Cells(Atipik Skuamoz Hücreler)
ASCCP	:American Society For Colposcopy And Cervical Pathology
ASC-US	:Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance(Önemi Belirsiz Atipik Skuamoz Hücreler
ASC-H	:Atypical Squamous Cells-Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion(Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyonu Dışlayamayan Atipik Skuamoz Hücreler)
CIN	:Cervical Intraepithelial Neoplasia
DNA	:Deoksi-Ribo-Nükleik Asit
EUROGIN	:European Research Organisation On Genital Infection And Neoplasia
FDA	:Food And Drug Administration
HC II	:Hybrid Capture II
HGSIL	:High-grade Squamous Intraepithelial Lesion(Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
HPV	:Human Papilloma Virus
HR-HPV	:High Risk HPV
KOK	:Kombine Oral Kontraseptif
LAST	:The Lower Anogenital Squamous Terminology
LEEP	:Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü

LGSIL :Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion(Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)

LR-HPV :Low Risk HPV

PAP TEST :Papanicolaou

PCR :Polimerase Chain Reaction

SCB :Skuamokolumnar Bileşke

SIL :Squamous Intraepithelial Lesion(Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)

VLP :Virus-Like Particle

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yüksek Ve Düşük Riskli Hpv Tipleri	10
Tablo 2. Tüm Hastalarda Saptanan Hpv Tiplerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 3. Grup 1, Grup 2 Ve Grup 3 İle Sigara İçiciliğinin Karşılaştırılması	36
Tablo 4. Sigara İçiciliği İle Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması	36
Tablo 5. Grup 1, Grup 2 Ve Grup 3 Kolposkopi Bulgularının Karşılaştırılması	37
Tablo 6. Grup 1, Grup 2 Ve Grup 3 Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması	38
Tablo 7. Hpv Tiplerinin Sayısı Ve Sıklık Sıralaması	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Servikal Skuamo-Kolumnar Bileşke	6
Şekil 2. Servikal Epitelde Yüksek Riskli HPV'lerin Yaşam Döngüsü	9
Şekil 3. Ayre Spatula	20
Şekil 4. Asetobeyaz Epitel	27
Şekil 5. Lökoplaki	27
Şekil 6. Puntuasyon Ve Mosaizm	28



ÖZET

Amaç:

Sitolojisi normal hastalardaki HPV sıklığının, türlerinin; bu hastaların kolposkopi ve biopsi sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Gereçler ve Yöntem:

Çalışmamızda 2015 Ocak-2019 Aralık tarihleri arasında, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücekgaži Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' ne başvuran HPV pozitif tespit edilip sitoloji sonucu normal olan 508 hastanın retrospektif olarak kolposkopi ve ileri tetkik(servikal biopsi, leep) sonuçları incelenerek karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, öğrenim durumları, vücut kitle indeksleri ve sigara içme durumları da sorgulanmıştır. Sitoloji testi pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22(SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Araştırmamızda biyopsi sonuçları benign, CIN I, CIN II, CIN III ve SCC olarak gruplara ayrılıp, HPV tip 16-18, HR-HPV ve diğer HPV türleri şeklinde 3 grup oluşturuldu. Gruplar biyopsi sonuçları açısından kıyaslandı. HPV tip 16-18 pozitif hastalar, tip 16-18 dışı HR- HPV pozitif hastalar ve diğer HPV türlerini kapsayan Grup 3 hastaların biyopsi sonuçları arasında anlamlı fark olduğu saptandı. HPV tip 16-18 pozitif hastalardaki anormal biyopsi sonuçları %32,1 olup, diğer iki gruba göre daha yüksek oranda olduğu görüldü. HPV tip 16 ve HPV tip 18 dışı HPV pozitifliği olan 126 hastadan 21(%16,6) hasta CIN I, 8(%6,3) hasta CIN II ve 7(%5,5) hasta CIN III lezyona sahipti.

Sonuç:

Servikal sitoloji ile normal olarak değerlendirilen hastaların bazılarında HPV testi preinvaziv ve invaziv lezyonları işaret etmiştir. Servikal sitoloji sonucu normal olan ama HPV tip 16-18 dışı HR-HPV pozitif olan hastalarda servikal preinvaziv ve invaziv lezyon gelişebileceği için bu hastalara kolposkopi yapılmasının yararlı olabileceğini vurgulamak isteriz.

Anahtar Kelimeler: Kolposkopi, HGSIL, LGSIL, HPV



ABSTRACT

Objective:

This study aimed to evaluate the frequency and types of HPV in patients with normal cytology; and the colposcopy and biopsy results of these files

Materials and Methods:

In this study, the data were collected retrospectively from the patients who applied to Erzincan Binali Yıldırım University Faculty of Medicine, Mengücekgazi Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2015 and December 2019. The sample of the study consisted of 508 patients who were found to be HPV positive but have normal cytology results. Their results of colposcopy and advanced examination (i.e., cervical biopsy, loop) were compared and evaluated. The patients with positive cytology tests were excluded from the study. Age, educational status, body mass indexes and smoking status of the patients were also taken into consideration while analyzing the data. The data were classified and then analyzed using IBM Statistical Package for the Social Sciences version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program. Pearson Chi-square test was used to compare categorical variables. In the results, $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

Results:

In this study, biopsy results were divided into three groups as Group 1: HPV type 16-18; Group 2: 16-18 non-type HR- HPV positive patients; and Group 3: other HPV types. The biopsy results (i.e., benign, CIN I, CIN II, CIN III and SCC) were compared and evaluated in each group. A significant difference was found between the biopsy results of Group 1 patients, including HPV type 16-18 positive patients. Abnormal biopsy results in HPV type 16-18 positive patients were 32.1% and were higher than the other two groups. Out of 126 patients with HPV positivity, except for HPV type 16 - 18, 21 (16.6%) patients had CIN I, 8 (6.3%) patients had CIN II and 7 (5.5%) patients had CIN III lesions.

Conclusion:

HPV tests indicated pre-invasive and invasive lesions among the patients who were evaluated as normal by cervical cytology. We would like to emphasize that colposcopy may be beneficial for 16-18 non-type HR-HPV positive patients with normal cervical cytology results due to the fact that cervical pre-invasive and invasive lesions can be developed among those groups of patients.

Key Words: Colposcopy, HGSIL, LGSIL, HPV



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri insidansı giderek azalmakla beraber hala jinekolojik kanserlerden ölümlerin önemli bir sebebidir. Dünyada kadınlar arasında görülen dördüncü en sık malign tümördür(1). Serviks kanseri 2018 yılında dünya genelinde 570000 yeni kanser vakası ve 311000 ölümle sonuçlanmıştır(2). Servikal kanser ve preinvaziv lezyonları için taşıyıcı kişinin sahip olduğu bazı faktörler neoplastik süreci etkilese de majör etken human papillomavirüs(HPV) enfeksiyonudur(3).

Servikal neoplazilerin sıklıkla genç yaşlarda görülmesi tarama programlarının önemini artırmaktadır. Sitolojik tarama programları sayesinde hastaların preinvaziv hastalık dönemlerinde tespit edilmesi, hastalığın progresyonunu etkilediği kadar yapılacak müdahaleyi ve tedavi maliyetini de değiştirmektedir(4). Preinvaziv dönemde yüksek sağ kalım ve düşük nüks oranları görülürken ileri evre olan hastalarda prognoz oldukça kötüleşebilmektedir.

Tarama; Pap smear(servikal sitoloji), HPV testi ya da her ikisi beraber uygulanarak yapılabilmektedir(5). Gelişmiş ülkelerde serviks kanseri sıklığında azalma görülmesi tarama programlarının önemini bir kez daha göstermiştir.

Serviks kanseri çoğunlukla HPV etkisinde olan hücrelerden kaynaklanıyor olsa da sigara kullanımı, erken yaşta cinsel ilişki, multipartner, immün yetmezlik, cinsel yolla bulaşan hastalıklara sahip olmak, kombine oral kontraseptif(KOK) kullanımı ya da multiparite de serviks kanseri sıklığını etkilemektedir(6).

Malign lezyonların %99,7' si HPV ile ilişkilidir. İnvaziv servikal kanserlerin büyük çoğunluğu HPV 16 ile ilişkili bulunmuşken ikinci sıklıkta HPV 18 görülmüştür(7). Rutin tarama programlarında da smear testi normal ise sadece HPV 16-18 için kolposkopik muayene yapılmaktadır. Ancak kutanöz veya mukozal kategorilere ayrılabilen 200' den fazla HPV türü olduğu bilinmektedir(8). Yapılan bazı çalışmalar HPV tip 16, tip 18 dışı türlerinde de servikal invaziv lezyonların görülebildiğini göstermiştir(9). Preinvaziv lezyonu olan bir hastanın erken teşhisi ve hastaya yapılan erken müdahale progresyonu oldukça değiştirebilmektedir(10).

Biz bu çalışma ile son 5 yıllık süreçte, retrospektif olarak, hastanemizde muayenesi yapılan, sitolojisi normal hastalardaki HPV sıklığını, türlerini; bu hastaların kolposkopi ve biopsi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 SERVİKS ANATOMİ, FİZYOLOJİ VE HİSTOPATOLOJİSİ

2. 1. 1 Serviksin Anatomisi

Uterus; corpus uteri, isthmus uteri ve serviks uteri olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Serviks uteri; isthmus uteri ile vajina arasında kalan bölümü oluşturmaktadır. Yaklaşık olarak 2 cm uzunlukta olup corpus uteriye göre daha dar ve daha yuvarlaktır. Serviks üst(portio supravajinalis cervicis) ve alt(portio vajinalis cervicis) iki kısımdan meydana gelmektedir(11).

Serviksin üst kısmı önde mesane ile komşudur. Bu iki organ arasında parametrium bulunur. Parametrium ligamentum latum uterinin iki yaprağı arasında pelvis yan duvarlarına uzanır. Arteria uterina parametrium içerisinde üreteri çaprazlar. Serviksin alt kısmı yani portio vaginalis cervicis, serviksin vajina içerisinde yer alan kısmıdır ve ostium uteri ile uterusu bağlanır. Serviks kişinin yaşına, paritesine ve hormonların etkisine bağlı olarak şekil ve boyut farklılığı gösterir. Ostium uteri hiç doğum yapmamış bir kadında yuvarlak izlenirken, doğum yapmış kadınlarda ise transvers bir yarık şeklindedir(11).

Servikte bulunan ve uterin kavite ile vajeni birleştiren kanala; servikal kanal denir. Servikal kanalın uç kısımları orta bölümüne göre daha kalındır. Servikal kanalın uterusu açılan bölümüne internal os, vajene açılan bölümüne ise eksternal os denir. Serviksin alt kısmı vajene doğru uzanmış şekildedir. Bu kısım postmenopozal ya da pelvik radyasyona maruz kalmış kadınlarda muayene sırasında vajen ile aynı hizada olabilir. Kanalın ön ve arka duvarlarında, uzunlamasına seyreden birer çukıntı mevcuttur. Bu çukıntılardan başlayan plikalara plicae palmatae denir. Canalis cervicis uteride yer alan plikaların tümüne birlikte arbor vitae uterinae adı da verilir(11).

Portio vajinalis cervicis ile vajen duvarı arasında oluşan çıkmaza fornix vajinae adı verilir. Ön bölümüne pars anterior, yan bölümlerine pars lateralis, arka kısmına da pars posterior denir.

Servikal kanalın üst 2/3' ünü örten mukozada çok sayıda bez mevcuttur. Bu servikal glandlar alkali vasıflı müköz bir salgı yaparlar.

Serviks stroması yoğun fibromusküler bir yapıdadır. İçinden arter, ven, lenfatik yapılar ve sinirleri geçer. Serviksin beslenmesini hipogastrik arterin ön dallarından biri olan arteria uterinadan çıkan servikal ve vajinal dallar sağlar. Bu yapılar servikte saat 3 ve 9 hizalarında seyrederek. Venöz yapılar arterlerle beraber seyreder ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar. Lenfatik yapılar mukoza altı ve bağ dokusu stromasının derin kısımlarından başlayarak common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olurlar. Sinir yapılar ise yine hipogastrik pleksustan köken alır(12,13).

2. 1. 2 Serviksin Fizyolojisi

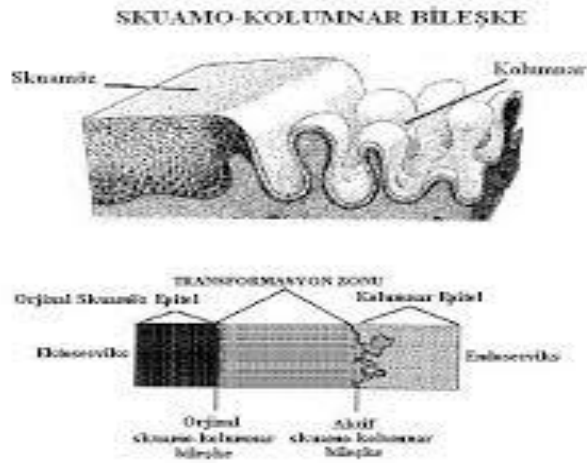
Serviksin asıl fonksiyonu, yapısında var olan bezler sayesinde mukus sekresyonu yapmaktır. Üretilen mukus berrak bir yapıya sahip olup, gri beyaz renklidir. Ancak yapısı hormonal sıklıya bağlı değişiklik gösterir. Menstrüasyon sonrası östrojenin etkisi ile daha sulu ve alkalen bir yapıya sahiptir. Bu dönemin etkisinde artan sodyum klorür ve potasyum değerleri ferning oluşumunu sağlar. Menstrüasyondan ovülasyona kadar geçen sürede artan östrojene bağlı olarak servikal mukusun miktarı artar ve viskozitesi düşer. Bu sayede spermetazoaya geçirgenliği kolaylaşır. Ovülasyon sonrası ise östrojenin azalmasını takiben miktarı azalır, viskozitesi artar ve asidik bir yapıya bürünür. Bol miktarda lökosit ihtiva eder. Gebelik durumunda ise daha kalın ve daha güçlü bir yapı halini alarak servikal kanalı kapatır. Bu sayede spermlerin ve mikroorganizmaların uterusu geçişini önler. Aynı östrojen gibi progesteron hormonu da servikal mukusun viskozitesini değiştirir(14).

2. 1. 3 Serviksin Embriyolojisi, Histolojisi Ve Patolojisi

İntrauterin hayatın 6.-7. haftalarında müllerian kanalın birleşmesi ile alt genital kanal oluşur. Bu yapı 10 hafta civarında aşağıda ürogenital sinüs ile birleşir. Ürogenital sinüsten üretra, vestibulum, vajina ve Bartholin bezleri meydana gelirken; müllerian kanaldan tuba uterina, uterus ve vajinanın 1/3 üst kısmı gelişir(15). Serviks ve vajen kolumnar epitelle döşelidir. İntrauterin 16. haftada skuamoz metaplazi meydana gelmeye başlar; vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamoz epitele dönüşür(16).

Skvamoz epitel, serviksin external yüzünün büyük bir kısmını sarar. Nonkeratinize, glikojen içeren çok katlı yassı epitel hücrelerinden meydana gelir. Bunlar kendi aralarında 4 tabakaya ayrılır: bazal, parabazal, intermedier ve superfisyal tabaka. Bazal tabakadaki hücreler immatür hücreler olup, çekirdek sitoplazma oranı daha büyüktür ve bu hücreler öteki tabakalara temel oluşturur. Aktif mitoz bu tabakada görülür. Epitel hücreleri farklılaşıp superfisyal tabakaya ulaştığında ise glikojen dolu bir sitoplazmaya ve daha küçük, piknotik çekirdeklere sahip olurlar. Çekirdeklerinin küçülmesi bu hücrelerin protein içeriğinin azalması anlamına gelir. Kolposkopi de asetik asit uygulandığında, asetik asit geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle tepkime oluşturur ve bu sayede renk değişikliği meydana gelir. Normal epitele asetik asit uygulandığında, süperfisyal tabakadaki hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimi olmaz. Bu asetik asit testinin temelidir. Intermediate ve süperfisyal hücreler sitoplazmalarında bol glikojen içerdiklerinden lugolle boyanma sonrası kahverengi-siyah boyanırlar ve bu da Schiller testinin temelini oluşturur. Ektoservikste ki skuamöz epitelin tabakalar oluşturması muayenede skuamöz epitelin pembemsi görünmesinin temel nedenidir(17). Superfisyal tabakadaki hücreler yüzeyden dökülme gösterirler ve bu hücreler smear testi yaparak incelenen hücreleri oluştururlar(18).

Endoservikal kanal kolumnar epitel ile kaplıdır. Tek katlı silindirik epitelden oluşur ve çekirdekleri koyu boyanır. Kolumnar epitel serviksin stromasına multiple invajinasyonlar yapar ve endoservikal glandları oluşturur. Oluşan bu bezler mukus salgılar. Bu yapılarda meydana gelecek bir tıkanıklık, içerisinde mukus birikimi olan “Nabothi kisti” denen epitelyal kistleri oluşturur(19). Kolumnar epitel tek tabakalı olduğu için stromasında yer alan vasküler yapılar görülebilir. Bu yüzden kırmızımsı izlenir. Kolumnar epitelde intrastoplazmik glikojen birikimi olmadığından dolayı lugol solusyonundan sonra ya renk değişimi olmaz ya da hafifçe lekelenir.



Şekil 1 : Servikal Skuamo-kolumnar Bileşke

Skuamoz epitelden kolumnar epitele geçiş bölgesine ise skuamokolumnar bileşke(SCB) denir. Servikal lezyonların büyük çoğunluğu bu bölgeden köken alır. Puberte, menopoz, gebelik ve hormonal medikasyon bu alanda değişiklikler meydana getirir. Bu bölge yaşamın ilk aylarında daha ekstoserviks doğudur. Pubertal dönemde östrojenin artması ile skuamoz epitelin glikojen içeriği artar. Laktobasiller glikojeni metabolize ederek laktik asit üretirler ve pH asidik olur. Asidik pH skuamokolumnar bölgedeki hücrelerde metaplazi gelişimine neden olur(19). Yaş ilerledikçe metaplazinin etkisinde skuamokolumnar bileşke daha yukarı çıkar. Bu haline aktif skuamokolumnar bileşke denir. İlk yerleşim yeriyle aktif skuamokolumnar bileşke arasında kalan servikal bölgeye transformasyon zonu denir.

Aynı zamanda artan östrojenin etkisi altında genital organların boyutlarında da artma görülür. Buna bağlı olarak serviks genişler ve endoservikal kanal uzar. Bu durum, servikal kanalın alt bölümündeki tek katlı kolumnar epitelin serviksin dışına dönmesine(eversiyon) neden olur. Böylece orjinal SCB eksternal ostian uzaklaşmış olur. Bu durum özellikle portio vajinalis cervicisin anterior ve posteriorunda belirgindir. Bu bölge muayenede kolumnar epitelin gözükmemesinden dolayı kırmızımsı olarak görülür. Buna ektropiyon denir.

Metaplastik süreçteki immatür hücreler onkogenik faktörlere daha duyarlıdır. Ortamda bir mutajen bulunmasıyla(örneğin HPV) immatür skuamoz metaplazi,

displastik epitele(prekanseröz hücresel değişiklikler gösteren epitel) dönüşebilir. Bu olaya atipik metaplazi denir. Atipik metaplastik hücrelerde; kendi aralarında şekil, büyüklük, çekirdek, kromozom içeriği ve epitel diferansiasyonu açısından farklılıklar vardır. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde(reprodüktif dönem, gebelik sonrası) onkojenlere maruz kalma, servikal intraepitelyal neoplazilere(CIN) progresyonda çok önemlidir(16). Bu atipik hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ve ekspansiyonunu takiben anormal displastik bir epitel oluşur. Zaman içinde bu displastik yapı regrese olabilir. Ancak persiste edip invaziv kansere de dönüşebilir.

Bu neoplastik süreci dört ana başlıkta toparlayacak olursak(20);

1. Transformasyon zonundaki metaplastik epitelin onkojenik HPV ile enfekte olması
2. Persiste HPV enfeksiyonunun oluşması
3. Persiste enfeksiyondan prekanseröz lezyona ilerleme
4. Bazal membranın aşılması ile karsinom ve invazyon gelişimi

Serviksin duvarında az sayıda düz kas hücresi ve çok miktarda yoğun fibriller vardır. Bu servikse sıkı kollajenöz bir yapı kazandırır.

2.2 HUMAN PAPİLLOMA VİRUS VE ETKİ MEKANİZMASI

2. 2. 1 Human Papilloma Virus (Hpv)

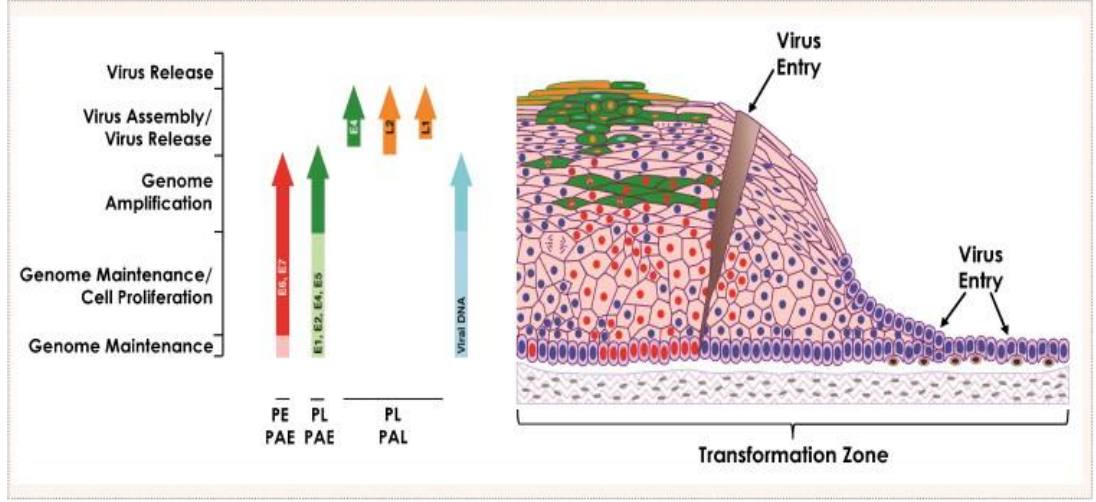
İnsan papilloma virüsü; papillomaviridae familyasının papillomavirüsü cinsini oluşturur. Yaklaşık 7900 baz çiftinden oluşan 50-55 nm çapında küçük bir deoksiribonükleik asit(DNA) virüsüdür(21). Virüs zarfsızdır ve DNA' ları çift sarmallıdır. Konakçı türüne özgüdür. Yani sadece insanları enfekte eder. Doku tropizmine bağlı olarak kutanöz veya mukozal kategorilere ayrılabilen 200' den fazla HPV türü vardır(22). Amerika Birleşik Devletleri' nde en yaygın cinsel yolla bulaşan ajandır(21). Yüzey epitelini ve müköz membranları etkileyerek epitel proliferasyonuna neden olur.

Viral DNA' nın 7 erken(Early; E1-E7) ve iki geç(Late; L1- L2) gen bölgeleri vardır(Open Reading Frames; ORFs)(23). Bu gen bölgelerinin çeşitli görevleri bulunmaktadır: E1 ve E2; viral DNA replikasyonunu sağlar. HPV genomu iki şekilde

bulunur. En sık; konakçı hücre çekirdeğinin içinde ancak kromozomunun dışında, otonom olarak replike olan, dairesel bir epizom şeklindedir. Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar(HGSIL) ve kanserin gelişimi ile alakalı koşullar altında, dairesel haldeki epizom lineer hale gelir ve konakçı hücre genomuna entegre olur. Epizomal formdaki lineerizasyon bölgesi genellikle E2 viral geninde bulunur ve E2 gen ürünüde bir değişikliğe yol açar. E2' nin baskılayıcı fonksiyonlarını bozarak E6 ve E7 onkoproteinlerinin ekspresyonlarının artmasına neden olur(24). HPV insan genomuna E1 ve E2 proteinleri ile bağlanır. E5 ise hücre büyümesinin düzenlenmesini sağlar(25). Human keratinosit hücre kültürleri ve tümör hücre serileri; E6 ve E7 genlerinin, ölümsüzleştirme ve transformasyonda görevli olduğunu ortaya koymuştur(26). E6 proteini p53 genine bağlanarak, o genin esas görevi olan DNA hasarını giderme özelliğini bozarken, E7 proteini ise pRB(retinoblastom proteini) genine bağlanarak hücrenin sentez aşamasının başlamasına ve DNA sentezinin artmasına neden olur. Bunun sonucunda hücrelerde kontrolsüz replikasyon döneminin başladığı görülür(27).

Bir hücre kültürü sisteminde eksprese edilen L1 proteini, virüs benzeri bir parçacık(VLP) oluşturmak için viral genomun yokluğunda kendiliğinden birleşir. L1 VLP, HPV aşılarında kullanılan immünojendir. L2, L1 ile birlikte HPV bulaşıcılığına aracılık eden küçük kapsid proteinidir(28,29).

Virüsün replikasyon döngüsü, epitelyal matürasyonla bağlantılıdır. Bazal kök hücrenin ilk enfeksiyonu, epitelde mikroskobik kırılmaların bir sonucu olarak ortaya çıkar(30,31). Enfekte olan HPV viryonlarının, dokuya özgü heparan sülfat proteoglikanları yoluyla bazal kök hücreye bağlandığı görülmektedir(32,33,34). Spesifik gen ürünleri, skuamöz keratinositlerin matürasyon evrelerinin her birinde kopyalanır(30). Matürasyonun sonlarına doğru L1, L2 ve E4 genleri, HPV genomunun paketleniği viral kapsidin montajı için kopyalanır. Bu aşamadan sonra enfeksiyöz HPV viryonları salınır(Şekil 2).



Şekil 2: Servikal Epitelde Yüksek Riskli HPV' lerin Yaşam Döngüsü(35)

(PAE: Erken poliadenilasyon sahasının konumu; PAL: Geç poliadenilasyon sahasının konumu; PE: p97 olarak da adlandırılan erken promotör; PL: geç promotör, ayrıca p670 olarak da adlandırılır.)

Ölümsüzlükten malign fenotipe ilerlemenin nasıl gerçekleştiğine dair hipotezler vardır. Bu hipotezler; hücreler arası sitokin aracılı kontrolün, malign dönüşümün baskılanmasında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Malign fenotipe ilerleme, muhtemelen hücre içi veya hücreler arası sinyalleri kontrol eden yollarda genetik bir değişiklik içerir(36). HPV enfeksiyonunu karakterize eden kromozomal bir dengesizlik, bu genetik değişikliklere yol açan bir mekanizma olabilir.

Kanserojen HPV genotipleri olanlar da dahil sitolojik anormallik olsun ya da olmasın çoğu HPV enfeksiyonu tipik olarak 12 ay içinde hücresel immünite tarafından baskılanır(37,38). Aktif servikal HPV enfeksiyonu sırasında, düşük dereceli sitolojik anormallikler taramada klinik olarak tespit edilebilir, ancak bunlar genellikle geçicidir. Bununla birlikte, 12 aydan uzun süre devam eden yüksek riskli HPV türlerinin enfeksiyonları, prekanseröz veya invaziv kanser riskini artırır. Amerika Birleşik Devletleri' nde, sitolojik olarak saptanan prekanseröz servikal lezyonların ortalama yaşı, cinsel aktivitenin başlangıç yaşından yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkar(39). HPV latent enfeksiyon şeklinde de kalabilir(40,41). Ayrıca, HIV(Human Immunodeficiency Virus) bulaşmış kadınlar ve yaşlı kadınlar da dahil olmak üzere bazı popülasyonlarda servikal viral reaktivasyon olduğu gösterilmiştir(42). Bununla birlikte, bir HPV enfeksiyonu alt grubunun tamamının mı

yoksa sadece bir kısmının mı latent hale geldiği bilinmemektedir. Bu bilinmezliğe tekrar aktive olan HPV enfeksiyonlarının önemli bir kanser riski taşıyıp taşımadığı da eşlik etmektedir.

Serviks kanseri olan hastaların tamamına yakını HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir; HPV 16 vakaların yaklaşık yüzde 50' sini oluştururken, HPV 18 yüzde 20' sini oluşturur(43). HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58'in yüzde 19 oranında eşlik ettiği tahmin edilmektedir(44). HPV 18' e bağlı kanserlerin tamamında, HPV 16' ya bağlı kanserlerin ise %75' inde, HPV genomu konakçı kromozomuna fiziksel olarak adeze olur. Böylece E6-E7 genlerinin ekspresyonuyla enfekte olan hücreler kontrolsüz olarak çoğalmaya başlar.

Çeşitli HPV genotipleri ile ilişkili riski daha iyi belirlemek için; histolojik olarak doğrulanmış skuamöz hücreli serviks kanserli 1918 hasta ve 1928 kişilik kontrol grubunu içeren dokuz ülkeden 11 vaka kontrol çalışmasının meta analizi yapılmıştır. 1918 serviks kanserli hastanın 1739' unda (%90,7), 1928 kişilik kontrol grubunun ise 259' unda(%13,4) HPV DNA tespit edilmiştir(45).

Bir çalışmada; en yaygın HPV tiplerinin 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 ve 58 olduğu gösterilmiştir ve en sık HPV tip 16 ve tip 18' in vakaların yüzde 71' ini oluşturduğu bulunmuştur(43).

Virüs hastalık yapabilme gücüne göre yüksek ve düşük risk olarak sınıflandırılır(46):

Tablo 1: Yüksek ve düşük riskli HPV tipleri

Yüksek riskli HPV tipleri	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Düşük riskli HPV tipleri	6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81

Düşük riskli gruptakiler, invaziv lezyona nadiren ilerleyip daha çok kondülom gibi benign lezyonlar oluştururlar. Yüksek riskli gruptakiler ise prekanseröz lezyonlar ve invaziv kanserle daha çok ilişkilidir. Tip 16 ve 18 serviks kanserinde en sık izole edilen HPV tipleridir ve HPV tip 16 hastaların yaklaşık yüzde

50' sinde bulunur(43). HPV virüsünün düşük ve yüksek riskli tipler şeklinde sınıflandırılmasıyla bir kişide yüksek riskli tiplerin(özellikle 16 ve 18) saptanması hastayı da yüksek risk grubuna sokar. Eğer bu tiplere LGSIL(düşük dereceli skuamöz lezyon) durumu da eşlik ediyorsa bu hastanın HGSIL ya da invaziv kansere ilerleme riski daha fazladır. Bunun yanında, HPV tip 16 veya 18 ile enfekte tüm olgular kansere ilerlemez(47).

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonu, preinvaziv ya da invaziv lezyon oluşturmada önce tespit edilebilir. Taşıyıcı olup servikal sitolojisi normal olan hastaların birkaç yıl içinde preinvaziv lezyon ya da serviks kanserine ilerleme riskleri belirgin bir biçimde artış göstermektedir(48,49).

Sigara kullanımı, erken yaşta cinsel ilişki, multipartner, immün yetmezlik, cinsel yolla bulaşan hastalıklara sahip olmak, kombine oral kontraseptif kullanımı ya da multiparite persiste hastalık oluşmasını ciddi anlamda etkiler(50,51). HPV enfeksiyonunun genç kadınlardaki sıklığı %10-20' dir. Enfekte kadınların %5- 10' unda HPV persiste eder ve bu durum yaş ilerledikçe artar. Bütün bu risk faktörlerinin dışında; servikal kanser için en büyük risk, hiç Pap smear yaptırmamaktır. Dünyada tarama programlarını kullanan her ülkede servikal kansere yakalanan hasta sayısı ve servikal kansere bağlı ölüm oranları azalmıştır(47).

2. 2. 2 Human Papilloma Virüs Enfeksiyonunun Etki Mekanizması

İnsan papilloma virüsü, insanda onkogenik süreci tetikleyen ciddi mekanizmalara sahiptir. Dünyada yaygın olmasına karşın, genellikle lokal olarak kalır ve spontan regresyon gösterir. HPV' nin etki edebilmesi için skuamokolumnar bölgedeki bazal ve parabazal hücrelere yani epitelin immatür kısımlarına ulaşması gerekir. Bu da servikte meydana gelen mikrotravmalar ile olur. HPV skuamöz hücrelerde karakteristik değişikliklere yol açar; koilositiz ve diskeratoz oluşumu HPV enfeksiyonu için patognomoniktir. Koilositoz demek için; piknotik nükleus, perinükleer sitoplazmik halo veya multinükleasyon bulgularından en az bir tanesi olmalıdır. Diskeratositler ise kalın üç boyutlu gruplar halinde çekirdekleri koilositler ile aynı özellikte olan hücrelerdir.

Buradaki immatür hücreler enfekte olduğunda virüs hücre içinde latent formda kalır. DNA nükleusta yer alırken replikasyon sadece normal hücre siklusu ile eş zamanlı oluşur. Bu duruma **latent enfeksiyon** denir. Bu aşamada hücreler morfolojik olarak normal hücrelerdir. Hiçbir bulgu oluşturmazlar. Bu dönem yaklaşık 3 hafta ile 8 ay arasında değişebilir. Ancak yıllarca da sürebilir. Tam virion oluşmadığı için latent enfeksiyonu taşıyanlar bu virüsü başkalarına bulaştırmazlar. Yalnızca HPV DNA hibridizasyonu gibi yöntemlerle tespit edilebilirler.

Çoğunlukla regrese olan bu enfeksiyon açıklanamayan nedenlerle bazı bireylerde latent haldeyken hücre siklusundan bağımsız olarak replikasyona başlamakta ve çok miktarda virion oluşmaktadır. Bu aşamaya **prodüktif viral dönem(subklinik evre)** denmiştir. Sağlam haldeki dairesel HPV genomu, enfekte hücrelerin kromozomlarına entegre olmadan kalır ve onkogenleri çok düşük düzeylerde eksprese edilir(52). Bu dönemde viral replikasyon öncelikle intermediyat ve süperfisyal hücrelerde ortaya çıkmaktadır. Viral replikasyon erken genler tarafından kontrol edilir. Bu dönemde epitel proliferasyonu, akantozis ve hiperkromazi görülür. Servikal intraepitelyal neoplazi ya da kondiloma aküminata subklinik evreye örnek teşkil eder. Bu dönemde sitoloji ve kolposkopi pozitif olabilir. İnvaziv kansere ilerlemeyi önlemek için bu evrede hastaya kesinlikle tedavi verilmelidir.

Kondilom ve kanser gelişiminin olduğu evre ise **kllinik evredir**.

2.3. SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI VE TERİNOLOJİ

Servikal intraepitelyal neoplazi(CIN I, II, III) terimi ilk defa 1967 yıllarında Richart RM tarafından tanımlanmıştır. Bu değişiklikler hafif, orta ve ciddi servikal displazi olarak kategorize edilir. Bu tanımlamada CIN I hafif displazi, CIN II ise orta displazi ile eşdeğerdir. Ancak CIN III ve karsinoma in situ beraber ciddi displazi olarak tanımlanmıştır. Bu sayede 4 gruptan oluşan sınıflandırma 3 grup şeklinde revize edilmiştir(53).

Displaziyi tanımlayacak olursak; büyüme ve diferansiyasyondaki makroskopik veya mikroskopik anormallikler olarak söyleyebiliriz. Epitel hücrelerindeki benzerlik ve yapısal düzen bozulur. Bu hücrelerdeki belirgin

pleomorfizm dikkat çeker. Çekirdek boyutları oldukça artmıştır ve daha koyudur. Mitotik aktivite sadece bazal tabakada değil öteki tabakalarda da görülmeye başlar. Yüzeyel katmanı bile etkileyebilir. Bu şekilde tüm katmanların tutulduğu duruma preinvaziv lezyon olarak bilinen karsinoma in situ denir.

Servikal karsinogenezde 4 basamak vardır; metaplazik transformasyon zonunun bir yada daha fazla HPV tipi ile enfeksiyonu, virusun persistansı, persistan enfekte olan epitelin servikal prekanseröz lezyonlara progresyonu ve invazyonudur. Temel virülan özellikler; virusun genotipi ve persistans süresidir(54).

Servikal intraepitelyal neoplazileri aşağıdaki şekilde sınıflandırırız:

Cin I: Bazal 1/3' lük kısımda hafif nükleer atipi mevcuttur ancak çok katlı yassı epitelin üst 2/3' lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Hücrelerdeki atipi hafif derecededir ve bu bölümde artmış mitotik aktivite vardır. Mitotik aktivite artmış olmasına rağmen anormal formda değildir. Bu tür değişiklikler normal bir servikal epitelde veya koilositik değişiklikler içeren epitelde de görülebilir. CIN I lezyonlarının %50-60' ı regrese olur, %30' u persiste ederken %20' si de CIN III' e progresyon gösterir. Bunlardan sadece %1-5' i invaziv kansere dönüşür. CIN I lezyonları hem düşük hem de yüksek riskli HPV tipleri tarafından gelişebilirler(55).

Cin II: Nükleer atipi epitelin alt 2/3' ünde mevcuttur. Epitelin üst yarısındaki hücreler matür haldedir(56).

Cin III: Nükleer anormallikler epitelin hemen hemen tüm katlarında gözlemlenir. Mitotik aktivite tüm tabakalarda artmış şekildedir. CIN III lezyonlarda regresyon oranı %33, progresyon oranı ise %6-74 arasında değişmektedir(57).

Karsinoma in situ: Ciddi epitelyal atipi içeren histopatolojik bir tanımlamadır. Tüm katmanlar atipik hücrelerle doludur sadece bazal membran intaktır. Kullanılan terime rağmen kanser değildir ve metastaz görülmez.

Bethesda sistemi: Serviksin premalign skuamöz değişikliklerini tanımlamak için Ulusal Kanser Enstitüsü(NCI) tarafından 1988' de Bethesda sistemi adında yeni bir terminoloji sistemi oluşturulmuştur. Bu sistem 1991 ve 2001' de revize edilmiştir. Bu sistemde sitolojik veya histolojik bulgulara göre farklı terimler kullanılmıştır(58,59).

Sitolojik bulgulara göre sınıflamada “skuamoz intraepitelial lezyon(SIL)” denilirken, histolojik bulgulara göre sınıflamada ise “servikal intraepitelial neoplazi (CIN)” denilir. 2012’ de LAST(the Lower Anogenital Squamous Terminology) ve ASCCP(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) tarafından mevcut terminolojide bazı değişiklikler yapılmıştır(60,61). Bu yeni değişikliklere göre CIN I; LGSIL ile, CIN II; p16 negatifliğine ve pozitifliğine göre LGSIL ve HGSIL ile, CIN III ise HGSIL ile ilişkilendirilmiştir. Bu lezyonların hiçbirinde stromal invazyon yoktur ve bazal membran bütünlüğü korunmuştur.

Bu sistem potansiyel premalign skuamoz lezyonları; atipik skuamoz hücreler(ASC), LGSIL ve HGSIL olarak üç kategoriye ayırmıştır. ASC sınıflaması da kendi içinde önemi belirlenmemiş atipik skuamoz hücreler(ASC-US) ve yüksek dereceli lezyon ekarte edilemeyen atipik skuamoz hücreler(ASC-H) olarak ikiye ayrılır. LGSIL içerisinde CIN I(hafif displazi) ve koilositik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri yer alır. Uzun dönem izleme çalışmaları; “koilositoz” olarak sınıflandırılan lezyonların, vakaların %14’ ünde yüksek dereceli intraepitelial neoplaziye, CIN I olarak sınıflandırılan lezyonların ise vakaların %16’ sında ağır displaziye ilerlediğini göstermektedir(62,63). HGSIL içerisinde ise CIN II ve CIN III(orta-ağır displazi ve karsinoma in situ) yer alır(64).

✓ **Squamöz hücreler:**

Atipik skuamoz hücreler (ASC)^{[1][2]}_[SEP]

Önemi belli olmayan hücreler (ASCUS)^{[1][2]}_[SEP]

HSIL’ i dışlayamayan hücreler (ASC-H)^{[1][2]}_[SEP]

Düşük dereceli epitelde sınırlı Lezyonlar (LGSIL)^{[1][2]}_[SEP] (hafif displazi, CIN I, HPV enfeksiyonu^{[1][2]}_[SEP])

Yüksek dereceli lezyonlar (HGSIL) (orta ve ağır displazi, CIN II, CIN III, karsinoma in situ^{[1][2]}_[SEP])

Skuamoz hücre kanseri^{[1][2]}_[SEP]

✓ **Glanduler hücreler:**^{[1][2]}_[SEP]

Atipik glanduler hücreler (AGC)

Endoservikal adenokarsinoma in situ (AIS)

Adenokarsinom

2.4. SERVİKAL DİSPLAZİ VE KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

Servikal preinvaziv ve invaziv lezyonların etiyolojisinde HPV' nin etkinliği kesindir. Özellikle yüksek riskli HPV türü ile enfekte olmak, ileri yaş ve en önemlisi yüksek riskli HPV türünün persiste etmesi neoplazi riskini çok etkilemektedir (Elfgren, 2005; Ho, 1995; Koutscy, 1992; Kjaer, 2002; Lorinez, 1992; Remmink, 1995; Schiffman, 2005; Wallin, 1999). Öteki risk faktörleri ile beraber değerlendirilerek tarama ve önleme programlarının geliştirilmesi sağlanır. Bu risk faktörleri aşağıdaki şekildedir:

- Human Papillomavirus
- Sigara kullanımı
- İleri yaş
- Herpes Simpleks tip-2
- Diğer cinsel yolla bulaşan ajanlar
- Vitamin C, A, E, beta karoten ve folat eksikliği
- Kombine oral kontraseptif kullanımı
- Parite
- Sosyoekonomik düzey yetersizliği
- Beyaz olmayan ırk(Latin Amerika Ülkeleri, Birleşik Devletler azınlıkları)
- Erken yaşlarda cinsel ilişki
- Çok eşlilik
- Eşin çok eşli olması
- İmmunsupresyon
- Kanser tarama Pap testlerinin yetersizliği ya da yokluğu(65)

Alman viroloji profesörü Zur Hausen, 1970' li yılların ortalarında HPV' nin genital sistem neoplazilerinde rolü olduğunu keşfetmiş(47) ve bunu kanıtlayarak 2008 Nobel Tıp Ödülü' nü almıştır(66).

İnsan papilloma virüsü pozitif kadınlarda sigara tüketimi servikal kanser riskinde artışa neden olur. Nikotin ve onun majör metaboliti kotinin, kadınların servikal mukusunda tespit edilmiştir. Bu maddeler HPV' nin oluşturduğu hücresel dönüşüme ve neoplaziye katkıda bulunur(67,68). Sigara HPV enfeksiyonu olsun ya da olmasın CIN II/ CIN III riskini artırmaktadır(69). Sigara dumanına kümülatif maruz kalma durumu ise CIN riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir(70). Sigara içmek serviksin skuamöz epitel hücreli karsinomu riski ile ilişkilidir ancak adenokarsinom ile ilişkili değildir(71,72). Bir çalışmada, sigara kullanımı skuamöz karsinom riskini yaklaşık yüzde 50 arttırdı(RR 1.50,% 95 CI 1.35-1.66), ancak adenokarsinom riskini artırmadı(RR 0.86,% 95 CI 0.70-1.05)(72).

Servikal neoplazilerle cinsel davranış şekli arasında da ilişki vardır. Özellikle multipartnerli ya da eşi çok eşli olan kadınlarda ve erken yaşta cinsel ilişkide servikal kanser gelişme riski artmaktadır. Bu da cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla daha uzun süre temasla alakalıdır(73).

Kombine oral kontraseptif kullanımının serviks kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Epidemiyolojik 24 çalışmadan elde edilen verilerin ortak analizinde, KOK' ların mevcut kullanıcıları arasında, invaziv serviks kanseri riskinin kullanım süresine bağlı olarak hiç kullanmayan hastalara karşın, 5 yıl kullanmış hastalarda artmış olduğu görülmüştür. İlaç bırakıldıktan sonra ise riskin azaldığı izlenmiştir(74). Serviks kanserli hastaların incelendiği başka sistematik bir derleme; HPV pozitif olduğu bilinenlerde, KOK kullanım süresinin artmasının serviks kanseri oranında bir artış ile ilişkili olduğunu bulmuştur(75). Bazı çalışmalar adenokarsinomun KOK' larla skuamöz hücreli kanserden daha güçlü bir ilişkiye sahip gibi görüldüğünü öne sürerken(76) diğerleri de adenokanser ve skuamöz hücreli karsinomlar için KOK kullanım süresinin artmasıyla benzer bir risk artışı bulmuştur(77).

Human Immunodeficiency Virus pozitif kadınlarda HIV negatif kadınlara göre CIN görülme oranı daha yüksektir(78). Ayrıca, immünsupresif ilaç kullanan transplantasyon hastalarında neoplazi gelişme riski %5-6' dır ve bunlar daha çok onkojenik DNA virüslerine bağlıdır(79).

Vitamin A, C, E, beta karoten ve folat asit gibi belirli vitaminlerin eksiklikleri HPV enfeksiyonuna hücrel direnci değiştirebilir. Bu durum persistans gelişimi ve servikal neoplaziye geçişe neden olabilir(79).

Serviks kanseri, sünnetli erkeklerin cinsel partnerlerinde daha az görülür(80).

Serviks kanseri için köklü bir genetik model yoktur. Nüfus çalışmaları ailevi serviks kanseri insidansında artış olduğunu göstermiştir. Örneğin; 9000' den fazla invaziv ya da preinvaziv lezyonu olan kardeşler üzerinde yapılan İsveçli bir çalışmada, vakaların %64' ü genetik faktörlere, %36' sı ise çevresel maruziyete bağlandı(81).

2.5 KORUNMA YÖNTEMLERİ

Onkojenik HPV enfeksiyonuna karşı aşılamaı içerir. Aşılar, HPV enfeksiyonunun edinilmesine ve daha sonra HPV ile ilişkili hastalığın gelişimine karşı koruma sağlamak için geliştirilmiştir. İçerdikleri ve hedefledikleri HPV tiplerinin sayısına göre değişen üç farklı aşı klinik olarak geliştirilmiştir:

- İkili aşı(Bivalan) ;HPV 16 ve 18' i hedefler
- Dörtlü HPV aşısı(Kuadrivalan); HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerini hedefler.
- 9 valentli aşı(Nanovalan) ;HPV 6, 11, 16 ve 18' e ek olarak tip 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerini içerir.

Aşıların hepsi, başlangıç HPV enfeksiyonunu ve daha sonra HPV ile ilişkili lezyonları önlemek için tasarlanmış profilaktik aşılarıdır. Mevcut HPV ile ilişkili lezyonların gerilemesini indüklemek için tasarlanmış terapötik aşılar geliştirilme aşamasındadır(82).

Aşıların 11- 12 yaşlarında rutin yapılması önerilir, 9 yaşından itibaren uygulanabilir. Daha önce aşılanmamış veya aşı serisi tamamlanmamış 13-26 yaş arası ergenler ve yetişkinler için, telafi aşılması önerilmektedir. 27 yaş ve üstü yetişkinler için rutin olarak aşılama yapılması önerilmez. ACIP (Amerikan Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi), bu yaş grubundaki insanların aşılama kararının bireysel olarak alınması gerektiğini kaydeder(82- 87).

Aşı programı: Amerika Birleşik Devletleri'nde önerilen doz programı, hastanın aşı başlangıcındaki yaşına bağlıdır(86):

- 15 yaşından önce aşı serisine başlayan kişiler: 0. ve 6 ya da 12. aylarda iki doz HPV aşısı yapılmalıdır. İkinci doz, birinciden beş aydan daha kısa bir süre sonra uygulandıysa; doz, ikinci dozdan en az 12 hafta sonra ve birinciden en az 5 ay sonra tekrarlanmalıdır.
- 15 yaşında veya daha büyük yaşta başlayan kişiler: 0. , 1 ya da 2.(tipik olarak 2) ve 6. Ayda olmak üzere 3 doz HPV aşısı yapılmalıdır. İlk iki doz arasındaki minimum aralıklar 4 haftadır, ikinci ve üçüncü dozlar arasındaki süre 12 haftadır ve birinci ve üçüncü doz arasındaki 5 aydır. Bir doz daha kısa bir aralıkta uygulandıysa, en son doz geçtiği için önerilen minimum aralıktan sonra tekrarlanmalıdır.
- İmmün sistemi baskılanmış hastalar: Yaşa bakılmaksızın; 0. , 1. Ya da 2. ve 6. ayda olmak üzere 3 doz HPV aşısı yapılmalıdır.

Human Papilloma Virus aşısının diğer bazı aşılarla (yani tetanoz, aselüler boğmaca, difteri aşısı ve inaktif poliovirüs aşısı) aynı anda verilmesi, HPV aşısına veya eşlik eden aşıya karşı oluşan bağışıklık cevabını olumsuz etkilememektedir(88). Aşı tüm yüksek riskli HPV tiplerini içermediğinden aşılanan kadınların da rutin smear takiplerini yaptırmaları gerekmektedir(89).

HPV cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olmasına rağmen, prezervatifler sadece kısmen koruyucudur(90).

2.6. SERVİKAL LEZYONLARIN TANINMASI VE TARANMASI

Servikal neoplaziler için tarama ilk defa Babas tarafından 1927 yılında bulunmuştur. Sonrasında Papanicolaou ve Traut da bu konuda çalışmıştır(91). Tarama yöntemlerini üç gruba ayırabiliriz:

2.6.1 Sitolojik Yöntemler

- PAP Test
- Sıvı bazlı teknikler
- Kompüterize teknikler(AutoPap-Papnet)

2.6.2 Görsel Yöntemler

- Asetik asit testi(VİA/VİAM)
- Lugol iyot testi(VILI)
- Spektroskopi
- Spekuloskopi
- Servikografi
- Kolposkopi

2.6.3 Diğer:

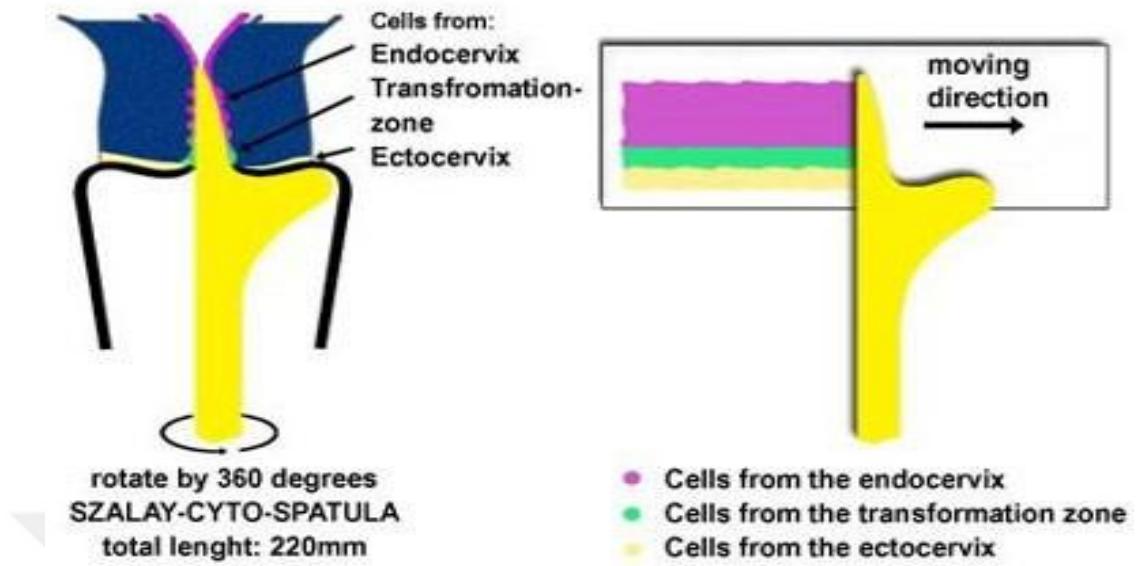
- HPV testleri
- Polarprobe

2.6.1. Sitolojik Yöntemler

Bu yöntem ile serviks ve vajen epitelinden dökülen normal ve sitolojisi bozulmuş hücreler incelenmektedir. Smear testi(PAP Test) sadece bir tarama testidir. Tanı testi olarak kullanılamaz. Örnekleme vajinal ön ve arka forniks, skuamokolumnar bileşke, ektoserviks ve endoserviksten yapılmalıdır.

Servikal sitolojide numune hazırlamak için iki yöntem vardır; geleneksel(konvansiyonel) Pap smear ve sıvı bazlı ince tabaka preparasyonu.

Servikal sitoloji örnekleme için çeşitli toplama cihazları mevcuttur. Bir spatula ve ayrı bir endoservikal fırça, sadece bir spatula kullanılmasından daha fazla endoservikal hücre içeren örnek sağlar(92). Pap smear uygulanan kadınlar arasında yapılan 36 randomize çalışma ve altı gözlemsel çalışmanın bir meta analizinde; en yaygın kullanılan spatulanın(Ayre spatula), genişletilmiş uçları olan spatulalardan(örneğin, Aylesbury) daha az endoservikal hücre toplamasına rağmen spatula genişlikleri arasında tanısız fark bulunamamıştır(93).



Şekil 3: Ayre spatula(http://www.csmgraf.com/index.html?abstrichbilder_e.htm)

Geleneksel Pap smearde, numuneler alındıktan hemen sonra tek bir lam üzerine eşit şekilde sürülür. Daha sonra kurumasını önlemek için sürgü hızla sabitlenir; olağan fiksatifler ya etil eter artı %95 etil alkol ya da sadece % 95 etil alkoldür. Sprey fiksatifleri kullanılırsa, hücrelerin itici gaz tarafından bozulmasını önlemek için sprey lamdan en az 10 inç uzakta tutulmalıdır. Bu yöntemin duyarlılığının düşük olmasının nedeni; alınırken veya transport sırasında hücrelerde bir takım kayıpların meydana gelebilme riski ve sonuçların patoloğlara göre farklı yorumlanabilmesidir.

Sıvı bazlı ince tabaka sitolojisi için, toplama cihazı sıvı bir fiksatif çözeltisine yerleştirilir ve çözeltide on kez kuvvetlice döndürülür(94). Sıvı sitoloji laboratuvarı tarafından işlendiğinde, serbestleşen hücreler bir filtre üzerine hapsolür ve daha sonra tek tabakalı bir cam slayt üzerine yerleştirilir. Bazı sıvı bazlı sistemlerin bir avantajı, sitoloji ve HPV için tek bir örnek kullanma yeteneğidir. Konvansiyonel yöntemde ayrı bir HPV test örneği elde etmek gerekir. Sıvı bazlı tekniklerle kompüterize yöntemlerin konvansiyonel yöntemlere oranla güvenilirliği artırdığı ve yanlış negatif sonuçları azalttığı görülmüştür(19).

Günümüzde PAP smear değerlendirmesinde Bethesda 2001 sınıflama sistemi kullanılmaktadır.

2.6.2 Görsel Yöntemler

Serviks kanseri taramasında kullanılan ilk yöntem olan Lugol iyodinin uygulanmasından sonra serviksin görsel muayenesi 1930'larda Schiller tarafından tanıtıldı(95). Güncel serviks kanseri tarama protokolleri ise tipik olarak serviks sitolojisi ve HPV testlerinin bir kombinasyonunu içerir. Serviksin görsel muayenesi, ekonomik olması ve hızlı sonuçlar vermesi nedeniyle sınırlı özgüllüğüne rağmen kaynakları sınırlı bölgelerde tarama aracı olarak yeniden ortaya çıkmıştır. Gözle muayene asetik asit veya Lugolün iyotu ile yapılabilir. Asetik asit ya da Lugol iyodu ile yapılan görsel inceleme, CIN veya kanserin saptanması için benzer etkinliğe sahiptir.

Görsel inceleme çıplak göz kullanılarak aşağıdaki gibi yapılır(96):

- Hasta dorsal litotomi pozisyonuna alınır
- Vajinaya bir spekulum yerleştirilir. Tüm serviksin ve skuamokolumnar kavşağın bütünüyle görünür olduğundan emin olunur
- Pamuklu çubuk kullanarak asetik asit(% 3 ila 5) veya Lugol iyodini(% 4 ila 5) uygulanır, bir dakika beklenir. Serviks tekrar incelenir ve lezyonları veya renk değişikliklerini not edilir
- Bulgular belgelenir

Asetik asit hücresel proteinlerde tepkime oluşturur, böylece nispeten büyük veya yoğun çekirdekli skuamöz hücreler(örn. Metaplastik hücreler, displastik hücreler, HPV ile enfekte olmuş hücreler) ışığı yansıtır ve bu nedenle beyaz görünür. Asetik asit testinde pozitiflik; skuamokolumnar kavşakta ya da yakınında asetobeyaz epitele dönüşen servikal bir lezyonun varlığı ile karakterizedir(97). Renk değişikliğinin olmaması negatif olduğunu gösterir. Ancak beyaza boyanan her yapı preinvaziv ya da invaziv lezyon olmayabilir.

Lugolün iyotu kullanılırken pozitif test; daha koyu bir arka plana karşı soluk sarı alanlardan oluşur. Homojen leke alımı negatif demektir. Glikojen içeren hücreler

iyot alır ve koyu kahverengi olur. Normal sütunlu veya glandüler hücreler, yüksek dereceli lezyonlar ve birçok düşük dereceli lezyon gibi glikojenize olmamış hücreler iyot almaz ve açık sarı kalır.

Spektroskopi: Spektroskopi, basitçe servikal dokuya gönderilen ve yansıyan ışığın incelenmesine dayanır. Bu yöntemde asetik asit kullanılmaz. Yansıyan ışığa göre dokular, normal veya anormal olarak değerlendirilir. Anormal dokuda hemoglobin konsantrasyonu, mukozal kalınlaşma, kapiller perfüzyon, nükleer oran gibi değişiklikler hastalıkla ilgili optik bir imza oluşturacaktır. Bu sayede ışık normal dokuya göre farklı yansıyacaktır. Bu yöntem gelişme halindedir. Sensitivite oranları %62-92 arasındadır(19).

Speküloskopi: Speküloskopi asetik asite benzer. Üst spekulum bıçağına bağlı mavi-beyaz bir kemilüminesan ışık kaynağı eklenir. Asetobeyaz lezyonlar için serviksi doğrudan veya sınırlı büyütme(4 ila 6 kat) kullanarak değerlendirebiliriz.

Servikografi: Servikografi, asetik asit uygulandıktan sonra serviksin standartlaştırılmış seri çekilmiş fotoğraflarını ifade eder. Özel olarak uyarlanmış bir kamera kullanır. 35 mm büyütülmüş görüntüler daha sonra dünyanın herhangi bir yerindeki eğitim almış kişiler tarafından yorumlanabilir. Bu yöntemin eksik tarafı; değerlendirme daha sonra yapıldığı için özelliği olan hastaları geri çağırma durumu olabilir. Avantajı ise ucuz ve kolay bir yöntemdir(98). Bazı klinik ortamlarda, servikografi, birincil tarama yönteminden ziyade servikal sitolojiye ek olarak kabul edilir. Bazı kliniklerde ise serviksi fotoğraflamak için standart dijital kameralar, hatta cep telefonu kameraları kullanır ve görüntüler daha sonra yorumlanır.

Kolposkopi: İlk defa 1925 yılında Hinselman tarafından bulunmuştur. Zaman içinde geliştirilmiştir. Serviks, vajina, vulva veya anüsün aydınlatılmış, büyütülmüş bir görüntüsünü sağlamak için bir kolposkopun(çeşitli büyütme lenslerine sahip bir mikroskop) kullanıldığı bir teşhis prosedürüdür(99). Vasküler yapıların daha iyi görülmesini sağlayan yeşil filtre vardır. Modern kolposkoplarda ise fiberoptik aydınlatma gücüne sahip ışık kaynağı mevcuttur. Yine modern kolposkoplara, dijital fotoğraf makinaları veya kameralar bağlanabilmekte; böylece dökümantasyon ve arşivleme yapılabilir(16). Kolposkopinin birincil amacı; servikal kanalda,

transformasyon zonunda, ektoservikste, vajende ya da vulvada oluşmuş prekanseröz ya da kanseröz servikal lezyonların varlığının ve konumunun araştırılması, anormal Pap smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların belirlenmesidir.

Servikal kolposkopi prosedürü şunları içerir:

- Servikal sitolojinin tekrarlanması(belirtilmişse, HPV testi ile)
- Brüt görselleştirme altında vulva, vajina ve serviksin incelenmesi
- Serviksin ve vajinanın üst üçte birinin kolposkopik muayenesi
- Biyopsi ve / veya endoservikal küretaj(ECC) yapılması
- Bulguların dökümantasyonu

Biyopsi yapılacak yerleri seçmek için anormal kolposkopik bulgular kullanılır. Bununla birlikte, kolposkopik bulguların kendileri servikal neoplazi tanısı vermez; bunlar sadece biyopsi yapılacak dokunun yerini tespit edebilirler. Ancak normal kolposkopik muayenesi olan bazı kadınların da önemli bir histolojik patolojisi olabilir. Bu nedenle; sitolojik, kolposkopik ve histolojik bulguları tanı ve tedavi planı hazırlamada her kadın için topluca değerlendirmek önemlidir.

Öncelikle hasta dorsal litotomi pozisyonunda hazırlanır. Vulva, biyopsi veya kolposkopik inceleme gerektiren şüpheli lezyonlar veya bulgular için kaba görselleştirme altında incelenir. Vajinaya bir spekulum yerleştirilir. Tüm serviks ve vajinal yapıların görüntülenebilmesi için hastanın kolayca tolere edebileceği en büyük spekulum kullanmak en iyisidir. Kolposkopi tipik olarak iyi tolere edilir ve genellikle anestezi veya analjezi gerekmez. 19 randomize çalışmanın gözden geçirilmesinde, oral analjezik verilen kadınların ağrı skorlarında plaseboya kıyasla hiçbir fark bulunamadı(100).

Kolposkopi yapılırken hamile kişiler hariç endoservikal değerlendirme de yapılmalıdır.

Kolposkopi için yaygın endikasyonlar(101):

- Sitolojide invaziv karsinom şüphesi
- Sitolojide CIN II- III
- Sitolojide persiste (12-18 ay) düşük dereceli lezyon

- Persiste yetersiz kalitede sitoloji
- Onkojenik HPV pozitifliği
- Anal neoplazi
- Fizik muayenede ya da görsel olarak anormal serviks, vajina veya vulva bulgularının olması
- Servikal sitoloji veya HPV testi dışındaki servikal neoplazi için pozitif tarama testlerinin değerlendirilmesi(asetik asit veya Lugol iyot, servikografi veya spekroskopi ile görsel inceleme)
- Servikal neoplazinin lazer veya diğer tedavi yöntemleri ile tedavisi ile birlikte: Bilinen lezyonların tamamen çıkarılmasını veya tedavi edilmesini sağlamak; çevre bölgelerdeki diğer lezyonları tespit etmek ve tedavi sonrası gözetim için kullanılabilir.

Kontrendikasyonlar:

Kolposkopiye mutlak kontrendikasyon yoktur. İnflamasyon ve enfeksiyon durumu varlığında tedavi edilmesi önerilir. Trichomonas vaginalis servisitlere neden olabilir, ancak diğer vajinal enfeksiyonlar kolposkopik görüntüyü etkilemez. Bununla birlikte hastanın vajinal rahatsızlığı veya akıntısı varsa, muayene sırasında hastanın daha rahat olmasını sağlamak için hastaya kolposkopi öncesi vajinit tedavisi verilebilir. Antikoagülasyon kullanımı veya kanama diyatezi kontrendikasyon oluşturmaz(102)

Kolposkopun özellikleri, kurulumu ve uygulanması şunları içerir:

- Prosedürün başlangıcında, klinisyen kolposkop üzerinde bulunan iki göz merceği kendisine göre ayarlamalıdır.
- Kolposkop, görüntülenmekte olan dokudan yaklaşık 30 cm uzağa yerleştirilmelidir.
- Kolposkoplar üreticiye göre değişir ve büyütme 3,5 kat ila 30 kat arasında değişebilir. Geleneksel kolposkoplarda, kolposkopun başı hareket ettirilebilir. Bu kaba odaklanmayı ve hastaya olan mesafeyi ayarlamayı sağlar. Video kolposkoplar, büyütmeyi ve odaklanmayı otomatik olarak ayarlar. Kolposkop üzerindeki topuz çevrilerek ince odaklanma yapılabilir.

- Düşük büyütme(2 kat ile 10 kat) genellikle yüzey yapısı hakkında genel bir izlenim elde etmek ve vulva incelemesi için kullanılır. Vajina ve serviksi değerlendirmek için orta(10 kat ila 20 kat) ve yüksek(20 kat ila 25 kat) büyütme kullanılır. Yüksek büyütme özellikle yüksek dereceli veya invaziv hastalığı gösterebilen vasküler modellerin yakından incelenmesi için faydalıdır. Muayenelerin karşılaştırılabilir ve tekrarlanabilir olması için tutarlı bir büyütme planı(genellikle 15 katdan başlar) önemlidir. Genel olarak, serviks ve vajina için 15 kat büyütme ve vulva değerlendirmesi için 3,5 ila 7,5 kat büyütme kullanılır, çünkü organ daha yakındır ve bu nedenle daha az büyütme gerektirir.
- Muayene, serviksin global görünümü için düşük güç ayarında beyaz ışıkla başlamalıdır. İki ışık ayarı arasında geçiş yapmak için yeşil bir filtre anahtarı bulunur. Yeşil filtre ışığı vasküler değişikliklerin tanımlanmasına yardımcı olabilir. Yeşil filtre ışığı damarlar ve çevresindeki epitel arasındaki kontrastı keskinleştirir.
- Asetik asit uygulaması: Serviks ilk olarak normal muayene edilir ve daha sonra %3-5 oranında bir asetik asit çözeltisi pamuklu bir çubukla 30 ila 60 saniye servikse uygulanır. Bu uygulama patolojik bölgelerin görüntülenmesine yardımcı olur(103). Asetik asit, sitoplazma ve çekirdek proteinlerini koagüle eder. Büyük veya yoğun çekirdekli skuamöz hücreler(örn. Metaplastik hücreler, displastik hücreler, HPV ile enfekte hücreler) ışığı yansıtır ve beyaz görünürler(104). Buna "asetobeyaz değişim" denir. Kan damarları ve kolon hücreleri asetik asitten etkilenmez. Asetik asit ihtiyaç olursa 3 ya da 5 dakika sonra tekrar uygulanabilir. Vajinada asetik asit birikimi olursa tahrişe neden olabileceği için temizlenmelidir.
- Serviks incelenmesi bittikten sonra vajenin üst üçte biri, özellikle yan forniksler de incelenmelidir. Transformasyon bölgesi ve SCB, özellikle genç hastalarda üst vajinaya uzanabilir. Anormal vajinal bulgular arasında adenoz, polipler, kistler, dietilstilbestrol morfolojisi, kondiloma ve preinvaziv veya invaziv hastalığı düşündüren değişiklikler bulunabilir.
- Tespit edilen görsel anormalliklerin yerleri saat kadrantları şeklinde not edilir(örn. 2:00 veya 10:00).

- Kolposkopik muayene tanısal değildir. Bunun için beraberinde biyopsi işlemleri de uygulanır.
- Servikal kanser için hiçbir kolposkopik bulgu patognomonik değildir.
- Asetik asit uygulaması sonrası lezyon tespit edilmezse, servikse ve vajinaya seyreltik bir Lugol veya Schiller çözeltisi uygulanabilir. Lugolün iyotu, 100 mL damıtılmış suda 5 g iyot ve 10 g potasyum iyodürden oluşur(105). Glikojen içeren hücreler iyot alır ve koyu kahverengi olur. Normal sütunlu veya glandüler hücreler, yüksek dereceli lezyonlar ve birçok düşük dereceli lezyon gibi nonglikojenize edilmiş hücreler iyot almaz ve açık sarı kalır.

Şüpheli kolposkopik bulgular;

- Asetobeyaz epitel
- Lököplaki
- Punktuasyon
- Mozaik patern
- Atipik damarlanma

Asetobeyaz Epitel:

Asetik asit uygulandığında geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle tepkime oluşturur ve bu sayede beyaz renk değişikliği meydana gelir. Normal epitelde ise süperfisyal tabakadaki hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimi oluşmaz. Morfolojisi bozulan hücreler protein içerikleri değiştiği için asetik asit uygulamasından etkilenirler. Asetik asit uygulandıktan sonra kolumnar villuslar şişer, daha kabarık hale gelir ve hücreler daha kolay görünür. Bunun yanı sıra immatür metaplastik hücreler de daha büyük çekirdekli oldukları için asetik asitle etkileşirler.



Şekil 4: Asetobeyaz epitel

Lökoplaki:

Beyaz plak anlamına gelir. Kolposkopik terminolojiye göre, asetik asit uygulanmasından önce görünen beyaz epiteldir. Bu bölgelerde keratinizasyon değişikliği mevcuttur. HPV, preinvaziv ve invaziv lezyonların keratinizasyonu, diyafram, pesser, tampon kullanımına bağlı kronik travma ve radyoterapi maruziyeti gibi birçok nedeni olabilir. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi HPV enfeksiyonudur.



Şekil5:Lökoplaki

Punktüasyon:

Transformasyon zonunda küçük peteşi alanları olarak görünür. Uçlardan nokta koleksiyonu şeklinde başlayan ve yüzeyde dilate olarak sonlanan kapillerler kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm kazanır. Bu yapılar iyi sınırlanmış asetobeyaz epitel altında oluşuyorsa anormal epitele, çoğunlukla da preinvaziv lezyona işaret eder.

Mozaik patern:

Asetobeyaz epitel plaklarını çevreleyen kapiller yapıların mozaik benzeri bir görünüm oluşturmalarına verilen isimdir.



Şekil 6: Punktüasyon ve mozaizm

Atipik damarlanma:

Neoplastik bir yapının artmış oksijen ve besin ihtiyacı olur. Bu yüzden üretilen büyüme faktörleri ve diğer sitokinler anjiogenez oluşumunu başlatır. Oluşan damarlar küçük alana sığamadığından kanser hücreleri tarafından yüzeye doğru itilir ve kıvrımlanmaları artar. Bu atipik damarlar sıklıkla HGSIL, preinvaziv ve invaziv servikal neoplazilere eşlik eder

Lezyonların kolposkopi ile değerlendirilmesinden sonra histolojik tanıya uygun tedavi uygulanmalıdır. Hastanın yaşı, fertilité isteği ve lezyonun histolojisi tedavi yöntemini belirler. CIN derecelerine göre gözlem, lokal eksizyon, ablatif tedaviler, soğuk konizasyon, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü(LEEP) veya histerektomi tedavi seçeneklerini oluşturur.

ASCCP klavuzuna göre sitolojisi normal olup HPV tip 16-18 pozitifliği olan hastalara kolposkopik muayene önerilmektedir. Sitolojileri normal olup HPV tip 16-18 dışı yüksek riskli diğer HPV tipleri pozitif olan kişiler içinse 1 yıl sonra sitoloji ve HPV DNA testi önerilmektedir.

2.6.3 Diğer Servikal Tarama Yöntemleri

HPV testi üç ana kategoriye ayrılır(106):

- **HPV DNA testi:** HPV DNA testi, rutin klinik testler için geliştirilen ilk yaklaşımdır. Birçok çalışma, servikal sitolojiye HPV DNA testinin eklenmesinin, CIN II ve CIN III gibi servikal kanser öncüllerinin saptanmasını ve duyarlılığını geliştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, gereksiz kolposkopi uygulamasını azaltmıştır.
- **HPV ribonükleik asit(RNA) testi:** E6 ve/ veya E7 RNA' nın ekspresyonunu arayan HPV RNA testi, aktif HPV onkogen ekspresyonunun HPV DNA testinden daha eşit duyarlılık ve daha iyi özgüllük sağlayacağı beklentisiyle gerçekleştirilebilir. RNA tabanlı testlerin servikal HPV testi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi(FDA) onayı mevcuttur. Çünkü CIN II ve üstü(CIN II +) lezyon tespit etme özgüllüğü önemli ölçüde geliştirildi. Böylece HPV DNA testinin "yanlış pozitif" HPV sayısını azaltmıştır.
- **Hücresel belirteçlerin tespiti:** Hücresel işaretleyici tespiti, HPV ile ilişkili hastalığı teşhis etmek için farklı bir yaklaşımlar kullanır. HPV E7 proteini hücre döngüsünü bozarak hücresel p16 protein ekspresyonunda bir artışa yol açar. HGSIL yüksek seviyelerde p16 içerir. Patologlar servikal biyopsileri bağışıklar. P16 / Ki-67 çift lekeli sitoloji kombinasyonunu araştıran büyük bir çalışma, servikal HGSIL displazisini saptamak için Pap sitolojisine karşı

üstün duyarlılık ve düşük olmayan özgüllük göstermiştir(107). P16 tabanlı bir test şu anda tarama için FDA onaylıdır.

Şu anda klinik kullanım için FDA tarafından onaylanmış birkaç HPV DNA testi vardır. Bunlar arasında Hibrit Yakalama 2(HC II), Cervista ve PCR tabanlı Cobas 4800 testi bulunur. HC II, 13 farklı yüksek riskli(onkojenik) HPV tipini algılar ve sonuçları bu tiplerin biri veya daha fazlası için pozitif olarak rapor eder. Cervista ve Cobas testleri, HC II tarafından tespit edilen 13 HPV tipine ek olarak HPV 66' yı da tespit eder. Cobas testi, bir prob karışımında kalan 12 tipi tespit ederken HPV 16 ve 18 tiplerini tanımlar. Cobas 4800 testi şu anda FDA onaylı tek testtir. Cervista testi, 14 problu karışımında bir veya daha fazla tip için pozitifliği gösterir, ancak HPV 16/18 için özel olarak test etme seçeneği de sunar. Aptima HPV testi, FDA onaylı RNA tabanlı bir testtir. Bu bilgiler ışığında HPV DNA testi avantajlı gibi gözükmemektedir ancak yeni oluşmuş HPV enfeksiyonları ilk 5 yılda %90 temizlenmektedir. Ayrıca HPV DNA testi geçici ve kronik enfeksiyon ayırımını yapamamaktadır(108).

Polar Probe: 1990' larda bulunmuştur. Sistem mobil bir cihazdan meydana gelmektedir. Cihaz dokulara düşük voltajlı elektrik verir. Prob ektoservikte gezdirilerek dokularda meydana gelen elektriksel değişiklik kaydedilir. Bu kayıtlar cihaza daha önce yüklenmiş normal ve anormal doku değişikliklerinin bilgileri ile karşılaştırılır. Bu sayede hastanın takibi ve tedavisine o sırada karar verilebilir. Sitolojiden sisteme geçiş ve primer tarama cihazı olarak kullanılabilirliği tartışılmaktadır(109). LGSİL için %85 ve HGSİL için %90, invaziv karsinom için %99 doğruluk oranları belirtilmiştir(110).

2.7. ULUSAL SERVİKAL KANSER TARAMASI(111)

Bu program; Sağlık Bakanlığı adına Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Dairesi Başkanlığı tarafından belirlenen ulusal standartlara göre yürütülen toplum tabanlı bir programdır. İl düzeyinde koordinasyon ise Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, Programlar ve Kanser Birim Sorumluları tarafından gerçekleştirilir. Amaç; servikal patolojileri henüz premalign ya da erken evrede tespit ederek etkin ve basit

yöntemlerle tedavisini sağlamaktır. Bu sayede mortalite ve morbidite düşürülerek olası karmaşık ve pahalı tedaviler önlenmeye çalışılmıştır.

Ülkenin alt yapı ve olanaklarına göre ideal yöntem beş yılda bir uygulanabilecek HPV testi veya Pap-smear testi ile tarama olarak belirlenmiştir. HPV testinin negatif olması durumunda; sonraki beş yılda servikal kanser gelişme ihtimali çok düşüktür. Toplum tabanlı kanser taraması yapılan bireyler vatandaşlık kimlik numaraları ile kayıt edilir ve tekrarlayan testlerin yapılması önlenmiş olur.

Amacımız 30-65 yaş arası kadınları taramaktır. Taranacak popülasyon, aile hekimlerine kayıtlı bireyler esas alınarak tanımlanmalıdır. Son iki HPV veya Pap-smear testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilmelidir.

Bu taramalar Aile Sağlığı Merkezleri ve Toplum Sağlığı Merkezleri bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri[KETEM] tarafından yürütülür. Halk Sağlığı Müdürlüğü' nde bu taramaların koordinasyon, kayıt, izlem ve Bakanlığa bildiriminden Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, Programlar ve Kanser Birimi sorumludur.

Human Papilloma Virus testinin pozitif olması veya Pap smearde anormal hücrelerin görülmesi(ASC-US, ASC-H, LGSIL, HGSIL, Atipik glandüler hücreler vb) durumunda birey ileri merkezlerdeki kadın doğum uzmanlarına yönlendirilir. Sevk edilecek ileri merkezler ve kolposkopi merkezleri(kamu ya da özel merkezlere ait merkezler), Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı' nca belirlenir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde retrospektif kohort çalışması olarak planlandı.

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 2020.02.13 nolu onayı ile başlandı. Çalışmamız 2000 yılında revize edilmiş ve 1975 yılında kabul edilmiş Helsinki Deklarasyonu'na uygun etik kurallar çerçevesinde yapıldı.

Çalışmamız; 2015 Ocak-2019 Aralık tarihleri arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastaların kolposkopi dosyalarının tarandığı, hastane veri tabanı kaynaklı, retrospektif bir çalışmadır. Tarama sonucunda 554 hasta tespit edildi. Bu hastaların 46 tanesinde sitoloji pozitifliği olduğu için çalışmaya dahil edilmediler. Çalışmamızda sitolojileri normal olup HPV pozitifliği olan hastalar 3 gruba ayrıldı. HPV tip 16 ve 18 pozitifliği olanlar grup 1, HPV tip16-18 dışı HR-HPV pozitifliği olanlar grup 2, öteki HPV tiplerini taşıyanlar grup 3 olarak sınıflandırıldı. Bu hastaların demografik verileri, HPV tipleri, kolposkopi ve küçük müdahale yapılan hastaların sonuçları incelenerek karşılaştırıldı. Araştırmadaki tüm hastalar 30-65 yaş aralığında idi.

Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Yapılacak bu çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Kolposkopi Biriminde kolposkopi yapılan, servikal sitoloji sonucu normal, HPV (+) olan tüm hastalar.

Çalışma dışı tutma kriterleri:

- Servikal sitoloji (+), HPV (+) hastalar
- Servikal sitoloji (+), HPV (-) hastalar

- Serviksin premalign/malign hastalıkları nedeniyle takipte olan hastalar
- Kolposkopik inceleme ve izlemi hastanemizde yapılmamış hastalar

Smear örnekleri servibrush ile alındı. Lam üzerine yayılarak 25-30 cm uzaklıktan püskürtülen sprey ile örnek fıkse edildi. İncelenmesi için patoloji laboratuvarına gönderildi. Smearler patoloji uzmanı tarafından Bethesda derecelendirme sistemiyle değerlendirildi. HPV DNA' ların çoğunluğu HPV Merkez Laboratuvarında Hybrid Capture II yöntemiyle çalışıldı.

Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil filtre 32 bulunan binoküler Leica CLS 150 XC(Almanya) marka kolposkopi aleti ile yapıldı. Kolposkopi hazırlığında hasta modifiye litotomi pozisyonuna alındı. External genital organların incelenmesini takiben vajinal muayeneye geçildi. Serviksi tam olarak görecekte şekilde spekulum vajinaya yerleştirildi. Serviks kolposkopi cihazı eşliğinde giderek artan büyütme ile incelendi. Servikal ostium serum fizyolojik ile temizlendikten sonra, küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri incelendi. %3-5' lik asetik asit solüsyonu servikse 60-90 saniye uygulandı. Serviks, lezyonlar ve vasküler paternler açısından tekrar incelendi. Tespit edilen lezyonlar kaydedildi. Şüpheli görülen alanlardan Tischler servikal biyopsi forsepsi ile biopsi alındı.

Biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Servikal biyopsi örnekleri CIN I, CIN II, CIN III, Adenokarsinoma in situ olanlar AIS, Skuamöz hücreli karsinom olan hastalar da SCC olarak değerlendirildi. Diğer gruba da biyopsi sonucu benign olan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların yaşları, öğrenim durumları, vücut kitle indeksleri ve sigara içicilik durumları da öğrenilerek kaydedildi.

Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 22(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler için yüzde ve sayı değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin

karşılaştırılması için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 508 kadın hastanın yaş ortalaması $43,9 \pm 9,1$, vücut kitle indeksi(BMI)' leri $27,5 \pm 3,9$ idi. HPV tip 16, tip 18 ve her iki tipi birlikte saptanan 192(% 37,8), diğer yüksek riskli HPV tipleri saptanan 212(% 41,7) ve öteki HPV tipleri saptanan 104(%20,5) kadın mevcuttu. Smear test pozitifliği olan hastalar çalışmaya alınmadı(Tablo 2).

Hastaların 14(% 2,8)' ü okuryazar değil, 281(% 55,3)' i ilkokul mezunu, 137(% 27)' si lise mezunu ve 76(%15)' sı üniversite mezunu idi.

Hastalar HPV tip 16, tip 18 ve her iki HPV tipini içeren(Grup 1), diğer yüksek riskli HPV tiplerini içeren(Grup 2) ve yüksek riskli olmayan HPV tiplerini içeren(Grup 3) olarak üç gruba ayrıldı. Grup 1 yaş ortalaması $42,6 \pm 8,3$, grup 2 yaş ortalaması $44,2 \pm 9,2$, grup 3 yaş ortalaması $45,7 \pm 9,8$ idi. Grup 1 BMI $27,5 \pm 3,8$, grup 2 BMI $27,4 \pm 4,1$, grup 3 BMI $27,8 \pm 3,7$ idi. Her iki grup arasında yaş ve BMI açısından anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 2: Tüm hastalarda saptanan HPV tiplerinin karşılaştırılması

		N	N %
HPV tipi	16, 18, 16 ve 18	192	37,8
	Öteki yüksek riskliler	212	41,7
	Diğer	104	20,5
	Total	508	100,0

Çalışmamızda kadınların 361(%71,1)' i sigara kullanmazken 147(%28,9)' si sigara kullanıcısı idi. Grup 1 kadınlarda sigara içme oranı %27,6 iken grup 2 kadınlarda %34,9, grup 3 kadınlarda ise %19,2 idi(Tablo 3).

Tablo 3: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ile sigara içiciliğinin karşılaştırılması

		HPV Grup			Total
		1	2	3	
SİGARA Kullanan	N	53	74	20	147
	N%	27,6%	34,9%	19,2%	100,0%
Kullanmayan	N	139	138	84	361
	N%	72,4%	65,1%	80,8%	100,0%
Total	N	192	212	104	508
	N%	100%	100%	100%	100,0%

Sigara içen hastaların patoloji sonuçlarına baktığımızda 21(%26,3)' i CIN I, 8(%10)' i CIN II, 12(%15)' si CIN III ve 1(%1,3)' i invaziv lezyon olarak tespit edilmiştir. Sigara içenlerin %52,5' inde anormal patoloji sonucu tespit edilmişken, içmeyenlerin %18,4' ünde anormal patoloji sonucu mevcuttu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı(p <0,001)(Tablo 4).

Tablo 4: Sigara içiciliği ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

		PATOLOJİ SONUCU					Total
		Normal	Cin I	Cin II	Cin III	İnvaziv	
SİGARA Kullanan	N	38	21	8	12	1	80
	%	47,5%	26,3%	10,0%	15,0%	1,3%	100,0%
Kullanmayan	N	124	16	2	8	2	152
	%	81,6%	10,5%	1,3%	5,3%	1,3%	100,0%
Total	N	162	37	10	20	3	232
	%	69,8%	15,9%	4,3%	8,6%	1,3%	100,0%

Kolposkopi bulgularını değerlendirdiğimizde hastaların 280(%55,1)' inde normal kolposkopi bulguları, 228(%44,9)' inde anormal kolposkopi bulguları tespit ettik. Gruplar karşılaştırıldığında;

Grup1: Normal kolposkopi bulguları 87(%45,3), anormal kolposkopi bulguları 105(%54,7)

Grup2: Normal kolposkopi bulguları 121(%57), anormal kolposkopi bulguları 91(%43)

Grup 3: Normal kolposkopi bulguları 72(%69,2), anormal kolposkopi bulguları 32(%30,8) idi. Kolposkopi grupları ile HPV tipleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,001$)(Tablo 5).

Tablo 5: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 kolposkopi bulgularının karşılaştırılması

			HPV Grupları			Total
			1	2	3	
KOLPOSKOPI	Normal	N	87	121	72	280
		N %	45,3%	57%	69,2%	55,1%
	Anormal	N	105	91	32	228
		N %	54,7%	43%	30,8%	44,9%
Total		N	192	212	104	508
		N %	100%	100%	100%	100,0%

Patoloji sonuçlarına baktığımızda 162(%69,8) hastada normal patoloji bulgusu, 37(%15,9) hastada CIN I, 10(%4,3) hastada CIN II, 20(%8,6) hastada CIN III ve 3(%1,3) hastada invaziv lezyon tespit ettik.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 kolposkopi sonrası yapılan biyopsi sonucu ile karşılaştırıldığında ise;

Grup 1: Normal biyopsi sonucu 72(%67,9), CIN I 16(%15), CIN II 2(%1,8), CIN III 13(%12,2), invaziv serviks karsinomu 3(%2,8)

Grup 2: Normal biyopsi sonucu 67(%71,2), CIN I 14(%14,8), CIN II 8(%8,5), CIN III 5(%5,3), invaziv serviks karsinomu 0(%0)

Grup 3: Normal biyopsi sonucu 23(%71,8), CIN I 7(%21,8), CIN II 0(%0), CIN III 2(%6,2), invaziv serviks karsinomu 0(%0) olarak saptandı(Tablo 6).

Tablo 6: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

			HPV Grupları			Total
			1	2	3	
Patoloji sonucu	Normal	N	72	67	23	162
		N %	67,9%	71,2%	71,8%	69,8%
	CIN I	N	16	14	7	37
		N %	15%	14,8%	21,8%	15,9%
	CIN II	N	2	8	0	10
		N %	1,8%	8,5%	0,0%	4,3%
	CIN III	N	13	5	2	20
		N %	12,2%	5,3%	6,2%	8,6%
	İnvaziv	N	3	0	0	3
		N %	2,8%	0,0%	0,0%	1,2%
Total		N	106	94	32	232
		N %	100%	100%	100%	100,0%

Tablo 7: HPV tiplerinin sayısı ve sıklık sıralaması

HPV TİPLERİ	N	N %
16	159	31,2
18	58	11,4
51	50	9,8
31	39	7,6
16 ve 18	35	6,9
52	34	6,7
58	29	5,7
68	28	5,5
56	26	5,1
39	26	5,1
45	23	4,5
66	21	4,1
35	19	3,7
59	15	2,9
33	6	1,1
53	6	1,1
61	4	0,7
83	4	0,7
62	3	0,5
70	3	0,5
42	2	0,3
84	2	0,3
81	2	0,3
82	1	0,19
38	1	0,19
71	1	0,19
54	1	0,19
55	1	0,19
89	1	0,19

5. TARTIŞMA

İntraepitelyal neoplazi terimi, alt genital sistemin, prekanseröz olarak düşünülen, fakat invaziv özelliği olmayan skuamoz epitel lezyonlarını tanımlamaktadır. Tanı, lezyonlardan biyopsi ve devamında yapılan histolojik değerlendirme ile konur(112). Servikal kanserin genellikle yavaş olan doğal seyri preinvaziv lezyonların tanısını ve tarama programlarının önemini artırmaktadır. Uygun tarama ve tedavi programları ile invaziv kanser olgularını günümüzde daha az oranlara düşürebilmemiz mümkündür. Ülkemizde her Ocak ayında farkındalığı artırmak için çeşitli programlar düzenlenmekte, kadınlarımız tarama testlerine davet edilmektedir. Bu sayede tarama yapılan kadın sayısı artmaktadır.

Serviksin invaziv ve preinvaziv lezyonlarının gelişiminde HPV' nin önemli rolü vardır. Birinci basamak sağlık hizmeti olarak yapılan tarama testi ve aşı ile koruyuculuk önem arz etmektedir. HPV DNA tarama testinin HGSIL ve üstü lezyonları yakalamada PAP smeardan daha sensitiv olduğu, PAP smear test ve HPV DNA birlikte değerlendirildiğinde başarı oranlarının daha da arttığı görülmüştür(113).

Bruni ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada, normal sitolojik sonuçları olan 1016719 olgunun HPV prevalansı % 11.7; Afrika'da %24, Doğu Avrupa' da %21.4 ve Latin Amerika'da %16.1(114). En yüksek bölgesel prevalans, kadınların yüzde 24' sinin HPV enfeksiyonu olduğuna dair kanıtın bulunduğu Afrika' daydı. Ülkemizde Fındık ve arkadaşlarının 2019 yılında İç Anadolu Bölgesi' nde birinci basamak sağlık merkezlerinde kayıtlı olan 30-65 yaşları arasındaki 94848 sağlıklı kadının üzerinde yaptıkları toplum temelli bir çalışmada HPV %3.16 oranında saptandı(115).

Bizim hastanemizde Ocak 2015–Aralık 2019 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde HPV taraması yapılan toplam 11108 hasta arasından 554 yani %4,98 hastada HPV pozitifliği mevcut idi. Bunların 508' inde sitoloji normaldi.

Beş kıtayı kapsayan 38 ülkeden 10575 invaziv serviks kanseri vakasını temsil eden parafine gömülü örnekler üzerinde yapılan bir çalışma, en yaygın HPV

tiplerinin 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 ve 58 olduğunu göstermiştir; HPV tipleri 16 ve 18, vakaların%71' ini temsil etmektedir(116).

Umman' da yapılan bir çalışmada en sık gözlenen HPV tipleri yüksek riskli HPV(HR-HPV) 82 ve düşük riskli HPV(LR-HPV) 54 idi(117).

Ülkemizde yapılan Demir ve arkadaşlarının çalışmasında HPV tip 16, HPV tip 6, HPV tip 45, HPV tip 62 ve HPV tip 53 en sık görüldü. Bayram ve diğerlerinin çalışmasında HPV tip 18, HPV tip 16, HPV tip 6, HPV tip 59, HPV tip 54 ve HPV tip 58' in en yaygın olduğu belirlendi(118,119).

Lihua ve arkadaşlarının Kuzey Çin Ovası popülasyonunda yaptığı 61870 hastayı kapsayan çalışmada en sık görülen HPV tipleri sıklık sırasına göre; HPV tip 16(%4,5), HPV tip 52(%2,9), HPV tip 58(%2,8), HPV tip 53(%1,9) ve HPV tip 81(%19) idi(120).

Bizim çalışmamızda HPV tiplerinden en sık HPV tip 16' yı %31,2 sıklıkta gördük. İkinci en sık olarak %11,4 ile HPV tip 18 tespit ettik. Her ikisinin beraber görülme oranı ise %6,9 idi. Tip 16-18 dışı HR- HPV tipleri arasında ise farklı olarak en sık %9,8 HPV tip 51' i, ikinci sıklıkta %7,6 HPV tip 31' i, üçüncü sıklıkta ise %6,7 HPV tip 52' yi tespit ettik. HPV tip 58 ise %5,7 ile dördüncü sırada idi. Öteki HR-HPV tipleri sıklık sırasına göre HPV tip 68, 56, 39, 45, 35, 59, 33, 82 idi.

Risk grubuna göre baktığımızda ise sınıflandıramadığımız grupta HPV tip 38, 55, 62, 66, 70, 71, 83, 84, 89' u tespit ettik. Bunlar arasında en sık %4,1 HPV tip 66' yı tespit ettik. HPV tip 83 %0,7, HPV tip 70 %0,5, HPV tip 62 %0,5, HPV tip 84 %0,3, HPV tip 38 %0,1, HPV tip 71 %0,1, HPV tip 55 %0,1, HPV tip 89 %0,1 idi. Bu da alt tiplerin bölgeden bölgeye farklı olabileceğini göstermektedir(121).

Sigara, onkojenik HPV ile enfekte kadınlarda artmış invaziv serviks kanseri riski ile ilişkilidir. Castle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sigara kullanımı skuamöz karsinom riskini yaklaşık %50 artırdı(RR 1.50,% 95 CI 1.35-1.66)(122).

Sarian ve arkadaşlarının çalışmasına göre de geçmişte ve şimdi sigara içenlerde CIN II ve üzeri lezyon görülme riski anlamlı derecede artmıştı (P <0.01). Sigara CIN II geliştirme riskini daha da artırarak kalıcı bir HR-HPV enfeksiyonunun

etkisini değiştirir. Bu etkinin sigarayı bıraktıktan sonra birkaç yıl daha devam ettiği görülmektedir(123).

Guarısı ve arkadaşlarının çalışmasında; başlangıç sitolojisi atipik skuamoz hücre ya da LGSIL olup normal kolposkopi ve / veya normal servikal biyopsi sonucu olan 150 kadın incelendi. Sigara içmeyenlere kıyasla sigara içen kadınlarda HGSIL gelişimi için artmış bir risk olduğu tespit edildi(124).

Bizim  alışmamızda da sigara içenlerin %52,5' inde anormal patoloji sonucu mevcutken, sigara içmeyen hastalarda bu oran %18,4 idi.

Servikal preinvaziv ve invaziv lezyonlara yaklaşım ve yönetimde; ülkemizin de içinde bulunduğu birçok  lke, ASCCP algoritmalarını referans almaktadır. Bu klavuzda sitoloji normal olsa bile HPV tip 16-18 pozitifliğinde direk kolposkopi önerilmektedir. Tip 16-18 dışı HR-HPV pozitifliği olanlarda sitoloji normalse, hastalara 1 yıl sonra PAP smear test ve HPV DNA birlikte önerilmektedir. Servikal sitoloji kanser için oldukça etkili bir tarama testi olmasına rağmen, düşük dereceli sitolojik anormallikleri olan olgularda klinik olarak anlamlı lezyonlar için sınırlı özgüllüğü vardır. Tüm hastaların dörtte birine kadar sadece servikal sitoloji testi temelinde yanlış negatif sonuç verebilir. Bu durum da düşük dereceli lezyonları olan hastaların invaziv lezyona ilerleme riskini ve tedavi maliyetini artırabilir(120).

2004 EUROGIN(European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia) toplantısında da sitolojik tarama ile karşılaştırıldığında HR-HPV testinin, serviks kanseri insidansında % 10 ila % 30 oranında azalmaya yol açarak önemli bir maliyet azalması sağladığı tespit edilmiştir(125).

Amerika Birleşik Devletleri' nde büyük bir sağlık uygulaması olan Kaiser Permanente Tıp Programındaki kadınlarda yaklaşık bir milyon servikal sitoloji  rneği üzerinde yapılan bir araştırma, 30-64 yaş arası kadınlarda beş yıllık servikal neoplazi riskini değerlendirmiştir. Sitoloji negatif, HPV pozitif olup CIN II lezyona sahip hasta oranı % 10, CIN III lezyona sahip hasta oranı % 4,5, serviks kanseri olan hasta oranı % 0,34 idi(126,127).

Human Papilloma Virus FOCAL; Kanada' daki Serviks Kanseri Tarama Programına(CCSP) katılan 25- 65 yaşları arasındaki 25000' den fazla kadını kapsayan şimdiye kadar yapılmış en geniş çaplı randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada HPV pozitif kadınlar için sıvı bazlı sitoloji ile primer HR- HPV DNA testi etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre tüm yaş grupları için CIN III saptama oranı HPV DNA testinde daha yüksekti. 35 yaşın üzerindeki kadınlarda, CIN II ve CIN III için genel tespit oranları HPV DNA testinde kontrol koluna göre daha yüksekti (CIN2 +: 10.0 / 1.000'e karşı 5.2 / 1.000; CIN3 +: 4.2 / 1.000'e karşı 2.2 / 1.000, CIN2 + için istatistiksel olarak anlamlı fark). HPV DNA testi, LBC' ye kıyasla 25-29 yaş arası kadınlarda CIN II 'yi anlamlı olarak daha fazla saptamıştır (63.7 / 1.000;% 95 CI: 51.9, 78.0 ve 32.4 / 1.000;% 95 CI: 22.3, 46.8)(128).

Bu bilgiler ışığında mevcut hastaların yönetiminde hekimler arasında bir takım görüş ayrılıkları meydana gelmektedir. ASCCP algoritmasından farklı olarak bazı hekimler normal sitolojiye sahip tip 16-18 dışı yüksek riskli HPV pozitif hastaları direk kolposkopiye yönlendirmektedir. Rijkaart ve arkadaşlarının Hollanda'da yaptığı POBASCAM çalışmasında; HPV DNA pozitif 724 kadının sitolojisi negatif olarak tespit edilmiştir. Bu kadınların 31(%4.28)' i CIN II, 29(%4,0)' u CIN III bulunmuştur(129). Bizim çalışmamızda da hastaların HPV DNA pozitif olup sitolojileri normal olmasına rağmen 37(%15,9)' sinde CIN I, 10(%4,3)' unda CIN II, 20(%8,6)' sinde CIN III ve 3(%1,2)' ünde invaziv lezyon mevcuttu.

Human Papilloma Virus tip 16 ve 18 kadar olmasa da, öteki yüksek riskli HPV tiplerinin içerisinde diğerlerine göre daha agresif seyirli tipler olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Danimarka' da, normal sitolojisi olan 14 ila 90 yaş arasındaki 33288 kadını içeren HPV genotipine bağlı uzun vadeli CIN III ve üzeri lezyon oluşturma riskini tahmin eden prospektif bir kohort çalışması yapıldı. Çalışma 11,5 yıl sürdü. Bu süreçte HPV genotiplerine göre CIN III ve üzeri lezyon geliştirme riski HPV 16(% 23.3), 33(% 17.9), 31(% 11.3), 18(% 10.8), 52(% 6.0), 45(% 3.9), 58(% 3.4), 59(% 2.4), 56(% 2.2), 39(% 1.9), 51(% 1.4), 68(% 1.2) ve 66(% 0) idi. CIN III ve üzeri lezyon geliştirme riski HPV 31 ve 33' te HPV 18' e göre biraz daha yüksekti. Toplanan HPV pozitif risk % 9.7 olarak bulundu. HPV 52 pozitif(%)

6) için CIN III veya daha kötü lezyon riski, HPV 45 pozitif olanlardan(% 3.9) daha yüksekti(130).

Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü(US-PSTF)' nün sistematik incelemesinde; HR-HPV taramasının sitolojiden daha yüksek bir oranda CIN III saptadığı tespit edildi. Bununla birlikte, HPV/ sitoloji testlerinin birlikte yapılması CIN III saptama oranını arttırmamıştır. Ancak HR-HPV taraması her iki testin beraber yapılması ile karşılaştırıldığında tanısal kolposkopi sayısını arttırmıştır(131).

Wright ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan ve 3 yıl süren ATHENA çalışmasında; 25 yaş üzerindeki 42209 katılımcı değerlendirildi. Bu çalışmada HPV testi ile yapılan primer taramayı değerlendirmek ve HPV pozitif kadınlarda farklı yönetim şekillerini karşılaştırmak amaçlandı. Çalışmanın sonucunda CIN III için 3 yıllık kümülatif risk HPV negatif kadınlarda, servikal sitolojisi normal olan kadınlara göre daha düşük gözlemlenmiştir. Ayrıca birincil HPV taramasının sitolojiye kıyasla CIN III pozitifliği için 25 yaşın üzerindeki kadınlarda(% 28,3), 30 yaş üstü kadınlara(% 24,3) göre duyarlılıkta artış sağladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak; HPV 16/18 için genotipleme ve 25 yaşında başlayan refleks sitoloji kombinasyonu ile primer HPV taramasını desteklemektedir. Yirmi beş yaş üstü kadınlarda primer HPV taraması, CIN III ve üzeri lezyonlar için servikal sitoloji ve her iki testin beraber yapılmasından daha sensitif bulunmuştur. Bu duruma diğer yöntemlere oranla artan kolposkopi sayısının sebep olduğu düşünülmektedir. Fakat bir CIN III ve üzeri lezyonu tespit etmek için gerekli kolposkopilerin sayısı, sitoloji ile birlikte uygulanan HPV testi stratejisi ile aynı bulunmuştur. ATHENA çalışmasında CIN III tespit edilen 347 hastanın 164'ü(%47,3) sitoloji negatif hastalardan oluşmaktaydı. Aynı grup içerisinde HPV DNA negatif hasta sayısı ise 34'tür(%9,8)(132).

Aydoğmuş ve arkadaşının çalışmasında; kolposkopik muayeneye tabi tutulan servikal sitolojisi normal olan ve HR-HPV alt tipleri pozitif olan toplam 160 hasta çalışmaya dahil edildi. HR-HPV pozitifliği olan hastalardan % 15,6' sının HGSIL ve üzeri lezyonları geliştirdiğini saptamıştır. Bu oran HPV tip 16-18 grubundan daha düşük görünse de, gözden kaçırılmayacak kadar yüksektir(133).

Çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz patoloji sonuçlarına baktığımızda; HPV tip 16-18 pozitif hastalar, tip 16-18 dışı HR- HPV pozitif hastalar ve öteki HPV türlerini kapsayan Grup 3 hastaların biyopsi sonuçları arasında anlamlı fark olduğunu saptadık. HPV tip 16-18 pozitif hastalardaki anormal biyopsi sonuçlarının %32,1 olup, öteki iki gruba göre daha yüksek oranda olduğunu gördük. Bu zaten öngördüğümüz bir sonuçtu. Bizim hasta grubumuzda da HPV tip 16 ve HPV tip 18 dışı HPV pozitifliği olan 126 hastadan 21(%16,6) hasta CIN I, 8(%6,3) hasta CIN II ve 7(%5,5) hasta CIN III lezyona sahipti. Bu hastaların erken preinvaziv dönemde tanısı konularak takip ve tedavisi planlanmıştır. Dikkat çekici bir şekilde, 2019 Anormal Serviks Kanseri Tarama Testleri ve Prekanseroz Lezyonları için ASCCP Risk Tabanlı Yönetim Konsensus Klavuzu da risk tahmini ve HPV DNA testine dayanmaktadır(134).

Çalışmamızda yüksek riskli HPV grubu dışında(Grup 3) olan HPV türleri arasından da 7(%30,4) hastada CIN I tespit ettik. Bu grup; patolojik bulgusu olan hastaların %3' ünü temsil etmekteydi.

6. SONUÇ

Human Papilloma Virus, cinsel yolla bulaşarak serviks kanserine neden olan onkojenik bir virüstür. Serviks kanseri ile olan neden sonuç ilişkisi kanıtlanmıştır. HPV eradikasyonu ile servikal kanserin de kontrol altına alınması hedeflenmektedir. Bunun için kadınlarda farkındalık arttırılmalıdır. Bulaş şekli, sigara kullanımının etkisi, erken yaşta cinsel ilişkinin olmamasının ve tek eşliliğin önemi, kondomun koruyucu olmadığı, aşı ile korunulabileceği, taramaların aksatılmaması durumunda erken tanı ve tedavi imkanının olduğu konusunda kadınlar bilinçlenmelidir.

İdeal tarama testi konusunda çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar; HPV DNA testinin Pap smear testine üstünlük sağladığını göstermektedir. HPV DNA testinin tek başına değerlendirilmesi kolposkopi oranlarını artırmakla birlikte daha yüksek oranda preinvaziv lezyon tespitini de sağlamaktadır. Çalışmamızda kılavuzların önerilerine ek olarak HPV tip 16-18 dışındaki HR-HPV tiplerini de kolposkopi ile taramayı ve daha fazla sayıda hastaya daha erken tanı ve tedavi şansı sağlamayı amaçladık.

Çalışmamızda HR-HPV pozitif servikal sitoloji sonucu normal hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. HPV tip 16-18 pozitif hastalardaki anormal biyopsi sonuçlarının öteki iki gruba göre daha yüksek oranda olduğunu gördük. Fakat HPV tip16-18 dışı diğer HR-HPV tipleri pozitif olan hastaların biyopsi sonuçları arasında da azımsanmayacak kadar yüksek anormal biyopsi sonucu olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda sitoloji sonucu normal HPV tip 16 ve/veya tip 18 dışı diğer HR-HPV pozitif bazı hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarında HGSIL tespit edilmiştir.

Biz bu çalışma ile servikal sitoloji sonucu normal olan ama HPV tip16-18 dışı yüksek riskli HPV pozitif olan hastalara kolposkopi yapılmasının yararlı olabileceğini vurgulamak isteriz.

Bu çalışma Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde retrospektif kohort çalışması olarak yapıldı. Çalışma prospektif olarak daha

kontrollü bir şekilde yapılabilir. Ülkemizdeki tüm kolposkopi merkezlerinin verileri toplanarak daha büyük bir çalışma elde edilebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J at al. editörler. İnsan papilloma virüsü ve ilgili hastalıklar. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/BRA.pdf>. Erişim tarihi: 20 Aralık 2018.
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, vd. 2018'de serviks kanseri insidansı ve mortalitesi tahminleri: dünya çapında bir analiz. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e191.
3. Williams 2016 30.bölüm 769.sayfa
4. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing; Sarah Feldman, MD, MPH, Christopher P Crum, MD
5. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing; Sarah Feldman, MD, MPH, Christopher P Crum, MD) (Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Arch Pathol Lab Med.* 1997 Mar; 121(3):211-24
6. İnvaziv serviks kanseri: Epidemiyoloji, risk faktörleri, klinik bulgular ve tanı Yazar: Michael Frumovitz, MD, MPH
7. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. İnvaziv serviks kanserinde insan papillomavirüsü genotipi atfedilmesi: Dünya çapında retrospektif kesitsel bir çalışma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048
8. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations – UpToDate Yazar: Joel M Palefsky, MD Bölüm Editörü: Martin S Hirsch Vekil editör: Allyson Bloom, MD Aralık 2019.
9. A retrospective analysis of women diagnosed with unclassified HPV genotypes, Can Turkler, Tunay Kiremitli
10. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations – UpToDate Joel M Palefsky, MD Aralık 2019.
11. S.Günalp, K.Yüce Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı 2014,3.Baskı , Sayfa 6-10

12. Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition; 2006; 31-32, 409-22
13. Pagliusi, S. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer Available at: www.who.int/vaccine_research 2006
14. M. Sinan Bekksaç, A. Ayhan, D. Kösebay, K. Yüce Jinekolojik onkoloji Kitabı . 2006 (Sayfa 137-1325, 1633-44)
15. Bozkurt S, Atası T, Aydın K. Jinekolojik Onkoloji; 1999; ikinci baskı, sf: 177-189, 239- 260.
16. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000; 5: 8-12.
17. Dısaıa P, Creasman W. Klinik Jinekolojik Onkoloji; Güneş kitabevi 2003; Bölüm 1; pg: 1- 35
18. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi 2004; Bölüm 98; sf: 1145-1163
19. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB ve ark Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara. Medical Network İntraepitelyal serviks, vajen ve vulva hastalıkları 2006; pg: 1326-1359
20. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007; 370: 890
21. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer – Up To Date Joel M Palefsky, MD, Ross D Cranston, MD December 2019
22. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations – Up To Date Joel M Palefsky, MD Aralık 2019.
23. Fahey Mt, Irving L, Macaskill P. Metaanalysis Of Pap Test Accuracy 1995; 141: 680-689 ,,,, Parkin DM, Pisani P; ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 54: 594-606
24. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, vd. Servikal karsinom hücrelerinde insan papillomavirüs dizilerinin yapısı ve transkripsiyonu. Nature 1985; 314: 111

25. Palefsky JM, Holly EA. İnsan papilloma virüsü ve serviks kanserinin moleküler virolojisi ve epidemiyolojisi. *Kanser Epidemiol Biyobelirteçleri* Önceki 1995; 4: 415
26. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl Med* 2003;348(6); 518- 527.
27. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2000;723:35
28. Yang R, Yutzy WH 4., Viscidi RP, Roden RB. L2'nin beta-aktin ile etkileşimi, papillomavirüsün hücre içi taşınmasını ve enfeksiyonunu yönlendirir. *J Biol Chem* 2003; 278: 12546.
29. Yang R, Day PM, Yutzy WH 4th, vd. Papillomavirüs enfeksiyonunu kolaylaştıran L2'nin hücre yüzeyi bağlayıcı motifleri. *J Virol* 2003; 77: 3531.
30. Doorbar J. İnsan papillomavirüs enfeksiyonu ve serviks kanseri moleküler biyolojisi. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 525.
31. Lowy DR, Schiller JT. Profilaktik insan papillomavirüs aşılı. *J Clin Invest* 2006; 116: 1167
32. Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, vd. Murin dişi genital yolunun insan papillomavirüsüne bağlanması ve enfeksiyonunda heparan sülfatın rolü. *J Virol* 2009; 83: 2067.
33. Selinka HC, Florin L, Patel HD, vd. Heparan sülfat bağlayıcı ilaç veya antikor tarafından ikincil reseptörlere transferin inhibisyonu, insan papillomavirüsünün bulaşıcı olmayan alımını indükler. *J Virol* 2007; 81: 10.970.
34. Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, et al. Farklı heparan sülfat proteoglikanlar, insan papillomavirüsleri için hücrel reseptörler olarak işlev görür. *J Virol* 2003; 77: 13.125.
35. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses John Doorbar¹, Wim Quint, Lawrence Banks, Ignacio G Bravo, Mark

Stoler, Tom R Broker, Margaret A Stanley PMID: 23199966
DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083

36. Zur Hausen H. Kansere neden olan papillomavirüsler: karsinogenezde erken olaylarda konakçı hücre kontrolünden kaçınma. J Natl Kanser Inst 2000; 92: 690
37. Plummer M, Schiffman M, Castle PE ve diğ. Belirsiz öneme sahip veya düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun atipik skuamöz hücrelerinin sitolojik tanısı olan kadınlar arasında insan papilloma virüsü kalıcılığının 2 yıllık prospektif bir çalışması. J Infect Dis 2007; 195: 1582.
38. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, vd. İnsan papillomavirüsünün hızlı temizlenmesi ve kalıcı enfeksiyonlara klinik odaklanmanın etkileri. J Natl Kanser Inst 2008; 100: 513
39. Castle PE, Fetterman B, Akhtar I ve ark. US Gynecol Oncol 2009'da insan papillomavirüs aşılarının yaşa uygun kullanımı; 114: 365.
40. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, vd. Yakın geçmişte ve geçmişteki cinsel ortaklıkların insan papilloma virüsü tespiti üzerine katkıları: yaşlı kadınlarda edinme ve yeniden etkinleştirme. Cancer Res 2012; 72: 6183.
41. Maglennon GA, Doorbar J. Papillomavirüs gecikmesinin biyolojisi. Açık Virol J 2012; 6: 190
42. Theiler RN, Farr SL, Karon JM, vd. İnsan immün yetmezlik virüsü bulaşmış kadınlarda yüksek riskli insan papilloma virüsü reaktivasyonu: servikal viral dökülme için risk faktörleri. Obstet Gynecol 2010; 115: 1150
43. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. İnvaziv serviks kanserinde insan papillomavirüsü genotipi atfedilmesi: Dünya çapında retrospektif kesitsel bir çalışma. Lancet Oncol 2010; 11: 1048.
44. Serrano B, Alemany L, Tous S, vd. Dokuz valentli bir aşının insan papilloma virüsü ile ilişkili servikal hastalıktaki potansiyel etkisi. Bulaşıcı Madde Kanseri 2012; 07:38.
45. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, vd. Serviks kanseri ile ilişkili insan papillomavirüs tiplerinin epidemiyolojik sınıflandırması. N Engl J Med 2003; 348: 518.

46. Centers for Disease Control and Prevention. National Cancer Institute Factsheet. Human papillomavirus and cancer: Questions and answers. Available at: www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV Accessed on June 11, 2012
47. Rubin IC, The pathologic diagnosis of incipient carcinoma of the uterus Am J Obstet NY Schottlandr J, Kermauner F: Zur enntnis des Uterus Karzinoms. 1912, Berlin, Karger. 1910;62;668.10
48. Sherman ME,Schifman M,Herrero R. Performance of a semiautomated Pap smear screening system: results of a population based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. Cancer Cytopatology 1998; 84 (5): 273-80.
49. Gay J.D, Donaldson LD; Goellner JR. False negative results in cervical cytologic studies. Acta Cytol 1985;29;1043-6
50. Koutsky LA, Holmes KK, Critclow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to HPV infection. N. Engl J Med 1992;327:1272.
51. Munoz N,Bosch FX,de Sanjose S,Herrero R,Castellsague X,Shah KV at al. CJ.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 2003; 348: 518-27
52. Durst, 1985;Stoler, 1996
53. CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol. 1982;35(1);1-13.
54. Genital HPV 2007. Prof Dr.M.Arvas-Doç.Dr.A.Gezer
55. Atasü T, Aydınlı K. Jinekolojik Onkoloji, Logos Kitabevi, 2. baskı,1999 sf:178-259.
56. Atasü T, Aydınlı K. Jinekolojik Onkoloji, Logos Kitabevi, 2. baskı,1999 sf:178-260
57. Berek and Novak. Jinekoloji. 13.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. 1199-200
58. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N The 2001 Bethesda

system: terminology for reporting results of cervical cytology, JAMA 2002; 24;287:2114-9

59. The 1988 Bethesda system for reporting cervical / vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. JAMA 1989;262:931
60. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynecol 2012;120:1465
61. 6159. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al; 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 2013;32:76
62. Parkin DM, Pisani P; ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993;54:594-606
63. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol, 2008. 112(6): p. 1419-44
64. Gibb, R.K. and M.G. Martens: The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. Rev Obstet Gynecol. 4(Suppl 1): p. S2-S11
65. Williams jinekoloji Alt genital sistem preinvazif lezyonları 4. Kısım, 29. Bölüm, Sayfa 623
66. Haug CJJ. The risks and benefits of HPV vaccination. 2009;302(7):795-6
67. Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D, vd. Sigara içimi ve uterus serviksini neoplazisi: servikal mukusta duman bileşenleri. N Engl J Med 1985; 312: 315.
68. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Wagoner SE. Sigara içenler ve içmeyenlerin servikal mukusundaki tütüne özgü kanserojenin tanımlanması. J Natl Kanser Inst 1997; 89: 868.

69. Olsen AO, Dillner J, Skrondal A, Magnus P. Servikal karsinogenezde sigara ve insan papillomavirüs tip 16 enfeksiyonunun kombine etkisi. *Epidemiyoloji* 1998; 9: 346.
70. Trevathan E, Layde P, Webster LA, vd. Rahim serviksinde sigara içmek ve displazi ve karsinom. *JAMA* 1983; 250: 499
71. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120:885.
72. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118:1481.
73. Serviks Kanseri Epidemiyolojik Çalışmalarının Uluslararası İşbirliği. İnvaziv skuamöz hücreli karsinom ve serviksin adenokarsinomu için risk faktörlerinin karşılaştırılması: skuamöz hücreli karsinomlu 8.097 kadında ve 12 epidemiyolojik çalışmadan 1.374 adenokarsinomlu kadında bireysel verilerin işbirlikçi reanalizi. *Int J Cancer* 2007; 120: 885.
74. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370:1609.
75. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:1931
76. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J* 2003; 9:348.

77. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. Br J Cancer 2003; 89:2078.
78. Ellerbrock, 2000; Wright, 1994
79. Williams jinekoloji Alt genital sistem preinvazif lezyonları 4. Kısım, 29. Bölüm, Sayfa 623
80. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, vd. Kadın partnerlerde erkek sünneti, penil insan papillomavirüs enfeksiyonu ve serviks kanseri. N Engl J Med 2002; 346: 1105.
81. Hemminki K, Chen B. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1413
82. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, vd. Servikal intraepitelyal neoplazi 2/3 için insan papilloma virüsü 16 ve 18 E6 ve E7 proteinlerini hedefleyen terapötik bir sentetik DNA aşısı olan VGX-3100'ün güvenliği, etkinliği ve immünojenisitesi: randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 2b deneyi. Lancet 2015; 386: 2078.
83. Kim DK, Hunter P, Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi. Tavsiye Edilen Yetişkin Aşı Programı, Amerika Birleşik Devletleri, 2019. Ann Intern Med 2019; 170: 182.
84. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, vd. İnsan papillomavirüsü aşısı: Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'nin önerileri (ACIP). MMWR Tavsiye Temsilcisi 2014; 63: 1.
85. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. 9-valent insan papilloma virüsü (HPV) aşısının kullanımı: aşılama uygulamaları danışma komitesinin güncellenmiş HPV aşı önerileri. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015; 64: 300.
86. Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, Szilagyi P. Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi 18 Yaş ve Üstü Çocuklar ve Ergenler için Önerilen Bağışıklama Programı - Amerika Birleşik Devletleri, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68: 112.

87. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Yetişkinler için İnsan Papillomavirüsü Aşılması: Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'nin Güncellenmiş Önerileri. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68: 698
88. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, vd. 11-15 yaş arası sağlıklı ergenlere difteri, tetanoz, boğmaca ve çocuk felci aşılılarıyla birlikte verilen 9 valentli bir insan papilloma virüsü aşısının açık etiketli, randomize bir çalışması. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 627.
89. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, vd. 9-Valent İnsan Papillomavirüs Aşısının Meningokok ve Tdap Aşılı ile Birlikte Uygulanması. *Pediatric* 2015; 136: e563
90. Condylomata acuminata (anogenital warts): Management of external condylomata acuminata in men Nov 18, 2019 Author:Ted Rosen, MD Up To Date
91. Genital HPV 2007. Prof Dr.M.Arvas-Doç.Dr.A.Gezer
92. Marchand L, Mundt M, Klein G, Agarwal SC. Kaliteli bir yayma için en uygun toplama tekniği ve cihazları. *WMJ* 2005; 104: 51.
93. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R.Servikal sitoloji örnekleri elde etmek için toplama cihazları. *Cochrane Veritabanı Syst Rev* 2000; : CD001036
94. http://www.thinprep.com/hcp/specimen_collection/brush_spatula.html (Erişim tarihi 25 Nisan 2012)
95. Schiller W.Lucoplakia, lökokeratoz ve serviksin karsinomu. *J Obstet Gynecol* 1938; 35:17.
96. Dünya Kanser Raporu 2008, Boyle P, Levin B (Eds), Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, Lyon Cedex, Fransa 2008
97. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, et al. Afrika ve Hindistan'daki on bir çalışmada beş serviks kanseri tarama testinin doğruluğunun birleştirilmiş analizi. *Int J Cancer* 2008; 123: 153.
98. Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, Bam RH, Middlecote BD, Dival PD. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing

- cytology, cervicography and the acetic acid test. Int J Gynecol Obstet 2001; 72:151-7
99. Pierce JG Jr, Bright S. Kolposkopik muayene, loop elektrocerrahi prosedürü ve serviksin kriyoterapi performansı. Obstet Jinekoloji Kliniği Kuzey Am 2013; 40: 731
100. Gajjar K, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Owens GL. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7:CD006120.
101. www.ASCCP.org (Erişim tarihi 13 Ağustos 2012)
102. https://www.uptodate.com/contents/colposcopy/print?source=history_widget
103. MacLean AB. Acetowhite epithelium. Gynecol Oncol 2004; 95:691.
104. Marina OC, Sanders CK, Mourant JR. Effects of acetic acid on light scattering from cells. J Biomed Opt 2012; 17:085002
105. <http://screening.iarc.fr/viavilichap3.php?lang=1> (Accessed on August 13, 2012)
106. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, vd. Serviks kanserinin önlenmesinde insan papilloma virüsü testi. J Natl Kanser Inst 2011; 103: 368
107. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, vd. P16 / Ki-67 çift lekeli sitoloji ile rahim ağzı kanseri öncülerinin taranması: PALMS çalışmasının sonuçları. J Natl Kanser Inst 2013; 105: 1550.
108. Rodriguez, A. C. , Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. J Natl Cancer Inst. 102(5): p. 315-24
109. Coppleson M, Canfell K, Shladne V. The polar probe an instantoneus optoelectronic approach to servical screening. CME J Gynecol Oncol 2000;5: 31-8
110. Demirkıran F. Servikal Taramada Yeni Teknikler Sunumu, 2003 kongre
111. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı (Erişim Tarihi: 12. 12. 2018) <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-taramalari/886-serviks-kanseri-tarama-programi.html>

112. Williams jinekoloji kitabı ISBN: 978-975-420-718-7 4.Kısım 24.Bölüm Sayfa 617
113. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095–101
114. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. 5 kıtada servikal insan papillomavirüs prevalansı: normal sitolojik bulguları olan 1 milyon kadının meta-analizi. *J Infect Dis.* 2010; 202 : 1789-99. [PubMed] [Google Akademik]
115. Siddika Findik¹, Serkan Findik³, Seyfettin Abuoğlu³, Fatma Goksin Cihan², Huseyin Ilter⁴, Mehmet Sinan Iyisoy⁵ Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(4):1391-1398 www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0092300
116. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048.
117. Prevalence of human papilloma virus in Oman: Genotypes 82 and 68 are dominating Zainab Al-Lawatia , Faryal A. Khamisb , Aisha Al-Hamdanid , Moza Al-Kalbanif , Fatma Ali Ramadhanc , Thuria Rashid Al-Rawahie , et al. Al-Kobaisia, PMID: 31935539 DOI: 10.1016 / j.ijid.2019.12.038 11 Ocak 2020
118. Demir ET, Ceyhan M, Şimşek M, Gündüz T, Arlier S, Aytaç R, et al. Normal Pap smear'lı Türk kadınlarında farklı HPV tiplerinin yaygınlığı. *J Med Virol.* 2012; 84 : 1242-7. [PubMed] [Google Akademik]
119. Bayram A, Erkilic S, Balat O, Eksi F, Uğur MG, Öztürk E, et al. Neoplastik olmayan servikal doku lezyonunda insan papillomavirüsünün prevalansı ve genotip dağılımı: servikal erozyon. *J Med Virol.* 2011; 83 : 1997–2003. [PubMed] [Google Akademik]
120. Lihua Liu¹, Dexue Wang¹, Haixin Dong¹, Chengqiang Jin¹, Liqing Jiang¹, Hui Song¹, et al. Characteristics of Carcinogenic HPV Genotypes

in North China Plain and the Association With Cervical Lesions Sep 2019
PMID: 31517830 PMCID: PMC6750291
DOI: 10.1097/MD.00000000000017087 [PubMed]

- 121.Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991-8
- 122.Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1406.
- 123.Increased Risk of Oncogenic Human Papillomavirus Infections and Incident High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Among Smokers: Experience From the Latin American Screening Study Luis Otavio Sarian¹, Luciano Serpa Hammes, Adhemar Longatto-Filho, Renata Guarisi, Sophie F M Derchain, Cecília Roteli-Martins, et al. Apr 2009
PMID: 19265732 DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181935a7d
- 124.Smoking worsens the prognosis of mild abnormalities in cervical cytology Renata Guarisi¹, Luis Otavio Sarian, Luciano Serpa Hammes, Adhemar Longatto-Filho, Sophie F M Derchain, Cecília Roteli-Martins, et al.
PMID: 19308752 DOI: 10.1080/00016340902846072 31 December 2010
- 125.HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert Meeting, Nice, France, October 21-23, 2004 J. Monsonego *EUROGIN*, 174 rue de Courcelles, 75017 Paris, France Received 12 November 2004
Available online 15 December 2004
- 126.Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S28.
- 127.Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S56.

128. HPV for Cervical Cancer Screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 Results of a Randomized Trial Comparing HPV-based Primary Screening to Liquid-Based Cytology for Cervical Cancer Gina S Ogilvie^{1,2}, Mel Krajden^{1,2}, Dirk van Niekerk^{3,4}, Laurie W Smith⁴, Darrel Cook^{2,4}, Kathy Ceballos⁴, et al. PMID: 27685757 DOI: 10.1002/ijc.30454 2017 Jan 15
129. Rijkaart D.C. Berkhof J., Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial *Lancet Oncol* 2012; 13: 78–88
130. Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, et al. Normal servikal sitolojisi olan 33.288 kadında yüksek riskli insan papilloma virüsü genotipi ve yarı kantitatif viral yüke göre servikal intraepitelyal neoplazi derece 3 veya daha uzun süreli risk . *Int J Cancer* 2015; 137: 193-203.
131. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687–705. [PubMed] [Google Scholar]
132. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015;136:189-97.
133. Comparison of Colposcopic Biopsy Results of Patients Who have Cytomorphological Normal but HPV 16-18 or Other High-Risk HPV Subtypes Positive Hüseyin Aydoğmuş¹, Serpil Aydoğmuş PMID: 3080320 MCID: PMC6897010 DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.2.417 2019 Feb 26
134. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors Rebecca B Perkins¹, Richard S Guido², Philip E Castle³, David Chelmow⁴, Mark H Einstein⁵, Francisco Garcia⁶, et al, 2019 ASCCP

8.ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Nesrin Yılmaz
Doğum yeri ve tarihi: Erzincan/1991
Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu: Evli
İletişim adresi: nesrin_6554@hotmail.Com
Telefonu: 05427860135
Yabancı dili: İngilizce

Eğitimi

- 1997 – 2005 Nusret Yılmaz İlköğretim Okulu
- 2005 – 2009 Erzincan Milliyet Anadolu Öğretmen Lisesi
- 2009 – 2015 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 2016 – 2020 Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
A.B.D. - Uzmanlık Eğitimi

Mesleki Deneyimi

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI

Kliniğimizde servikal kanser tarama programında HPV sıklığı, tipleri, kolposkopi ve biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi isimli çalışmamız Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 27.02.2020 tarih ve 2 sayılı oturumunda alınan 13 nolu kararı ile başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 27.02.2020 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/218 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

