



T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**SERVİKS KANSERİ TARAMASINDA SİTOLOJİ VE HPV
TESTİ; PERSİSTANS VE KLİRENSİ BELİRLEYEN
FAKTÖRLER**

Dr. Gülşah KURT

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL

ADANA, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca ve tez hazırlama dönemimde her aşamada desteğini yanımda hissettiğim, kişiliği ve hekimliğiyle daima örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca katkı ve yardımlarından dolayı sayın Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a, sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e, sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, sayın Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, sayın Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN'e, sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, sayın Prof. Dr. Ümrân KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e, sayın Prof. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, sayın Doktor Öğretim Üyesi Mete SUCU'ya, sayın Doktor Öğretim Üyesi Ganim HATİP'e, Sayın Uzman Dr. Çiğdem AKÇABAY'a, sayın Uzman Dr. Selahattin MISIRLIOĞLU'na, sayın Uzman Dr. Masum KAYAPINAR'a, sayın Uzman Dr. Erol ARSLAN'a, sayın Doktor Öğretim Görevlisi Bekir KAHVECİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bilimsel yardımlarını esirgemeyen değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Fügen YARKIN'a teşekkür ederim.

Ayrıca, asistanlığım süresince uyumla çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm hemşire ve sağlık personeline, bugüne kadar eğitim ve öğrenim hayatımın ışığı olan anneme ve babama, asistanlık sürecim ve tez çalışmam boyunca desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülşah KURT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviks Anatomisi, Sitolojisi, Histolojisi	5
2.2. HPV'nin Yapısı ve Replikasyon Döngüsü.....	7
2.3. HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri	9
2.4. HPV Enfeksiyonu Bulaş Yolları	10
2.5. HPV ilişkili Kadın Genital Organ Kanseri	11
2.5.1. Vulva Kanseri	11
2.5.2. Vajinal Kanseri	12
2.5.3. Serviks Kanseri.....	13
2.5.3.1. Serviks Kanserlerinin Patolojik Özellikleri	14
2.5.3.1.1. Skuamoz Kanserler	14
2.5.3.1.2. Adenokanser	14
2.5.3.1.3. Diğer Kanserler	14
2.5.3.2. Serviks Kanserinin Evrelemesi	15
2.5.3.3. Serviks Kanseri Tarama Testleri.....	16
2.5.3.4. Servikal Preinvaziv Lezyonların Sınıflandırılması.....	23
2.5.3.5. Serviks Kanseri Tarama Programı	26
2.5.3.6. Kolposkopi.....	28
2.5.3.7. Serviks Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ.....	59

7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER.....	72
8.1. Etik Kurul Onayı	72
9. ÖZGEÇMİŞ	73



TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Çalışma grubu yaşı, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı, gravida ve parite özellikleri	36
Tablo 2. Yaş, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı, gravida ve parite ile persistans ilişkisi	37
Tablo 3. Parite-persistans sıklığı ilişkisi	38
Tablo 4. Yaş gruplarına göre persistans oranı	38
Tablo 5. Eğitim durumu-persistans ilişkisi	40
Tablo 6. İlk ilişki yaşı-persistans ilişkisi	41
Tablo 7. Çoklu cinsel partner-persistans ilişkisi	41
Tablo 8. Sigara kullanımı öyküsü-persistans ilişkisi	42
Tablo 9. Pasif sigara içiciliği-persistans ilişkisi	42
Tablo 10. Alkol kullanımı-persistans ilişkisi	43
Tablo 11. Genital siğil öyküsü-persistans ilişkisi	44
Tablo 12. Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü-persistans ilişkisi	44
Tablo 13. Oral kontraseptif kullanımı-persistans ilişkisi	44
Tablo 14. Kondom kullanımı-persistans ilişkisi	45
Tablo 15. HPV aşısı öyküsü-persistans ilişkisi	46
Tablo 16. Multivitamin kullanımı öyküsü-persistans ilişkisi	46
Tablo 17. Eski pozitif tipe göre persistant oranları	48
Tablo 18. Eski pozitif HPV tip sayısına göre persistans oranları	48
Tablo 19. Eski HPV tip 31 pozitifliği-persistans ilişkisi	49
Tablo 20. Eski sitoloji sonuçları-persistans ilişkisi	49
Tablo 21. Eksizyonel prosedür-persistans oranları	50
Tablo 22. Yeni smear sonucu-persistans ilişkisi	50
Tablo 23. Eski pozitif HPV tipinin persistans üzerine etkisi	51
Tablo 24. Yeni sitoloji sonucu-persistans ilişkisi	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1. Skuamo-kolumnar bileşke, menarş öncesi, menarş-40 yaş arası, pre-post menopozal dönem6**
- Şekil 2. HPV Genomu. HPV genomu, altı erken genden (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) ve iki geç genden (L1 ve L2) oluşur. E6 ve E7, sırasıyla p53 ve pRB'ye bağlanan ve onu inaktive eden viral onkojenler oldukları için özellikle ilgi çekicidir. URR (yukarı akış düzenleyici bölge), çeşitli destekleyici ve güçlendirici elemanların yanı sıra viral replikasyon kaynağından oluşur.....9**
- Şekil 3. HPV Yönetim Algoritması.....28**
- Şekil 4. Persistant gruplarına göre ilişki yaşı dağılımı37**
- Şekil 5. Persistans gruplarına göre yaş dağılımı39**
- Şekil 6. Persistans taranan hasta grubunun eğitim düzeyleri. Persistans taranan 94 hastadan 4'ü (%4,26) hiç okula gitmemiş, 23'ü (% 24,47) ilkokul mezunu, 14'ü (%14,89) ortaokul mezunu, 31'i (%32,98) lise mezunu, 22'si (%23,40) üniversite ve yüksek lisans mezunuydu.39**
- Şekil 7. Persistans gruplarına göre eğitim durumu40**
- Şekil 8. Persistant gruplarına göre sigara kullanımı dağılımı42**
- Şekil 9. Persistant gruplarına göre alkol öyküsü dağılımı43**
- Şekil 10. Persistant gruplarına göre kondom kullanım öyküsü dağılımı45**
- Şekil 11. Eski pozitif tipe göre persistans dağılımı47**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği
ACS	: Amerikan Kanser Cemiyeti
Adc	: Adenokanser
Adsc	: Adenoskuamöz kanser
Asc	: Atipik skuamöz hücre
ASCCP	: Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
ASC-H	: Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion - Yüksek dereceli lezyonların dışlanamadığı atipik hücreler
ASCUS	: Önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücre
BMD	: Borderline veya hafif diskaryosiz
C.Trachomatis	: Klamidya trachomatis
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FIGO	: International Federation of Gynecologist and Obstetrics.
GA	: Güven aralığı
HC2	: Hybrid capture 2
HERMES	: Hellenik gerçek hayat çok merkezli servikal tarama
HIV	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HPV	: Human papilloma virüs
HrHPV	: Yüksek riskli HPV
Hsıl	: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
HSV TİP 2	: Herpes simplex virüs tip
Icc	: İnvaziv serviks karsinomu
IHC	: İmmünohistokimya

Leep	: Loop Electrosurgical Excision Procedure
Lsıl	: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
Pap test	: Papanicolaou testi
Pv	: Papilloma viridae
Rb	: Retinoblastom
Scc	: Skuamöz hücreli karsinom
SCJ	: Skuamokolumnar bileşke
SIL	: Skuamöz intraepitelyal lezyon
TZ	: Transformasyon zonu
USPSTF	: Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü
VIA	: Asetik asit ile vizüel inspeksiyon
VIAM	: Asetik asit ve mikroskop yardımı ile vizüel inspeksiyon
VILI	: Lugol iyodin ile vizüel inspeksiyon
Vsc	: Vulvar skuamöz hücreli karsinom
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Serviks Kanseri Taramasında Sitoloji ve HPV Testi; Persistans ve Klirensi Belirleyen Faktörler

Amaç: Çalışmamızda servikal kanser taramasında sitoloji ve HPV testi ile persistans ve klirensi belirleyen faktörler sorgulanmıştır. Gravida, parite, erken yaşta cinsel ilişki, çoklu cinsel partner, oral kontraseptif kullanım öyküsü, kondom kullanım öyküsü, sigara ve alkol kullanımı öyküsü gibi değişkenlerle persistans arasındaki ilişki saptanmaya çalışılmıştır. Böylece HPV persistansına etki eden faktörler saptanarak dikkatle taranması ve tedavi edilmesi gereken hasta grupları belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekoloji-Onkoloji Bilim Dalı.

Yöntem ve Gereçler: Çalışma 2008-2018 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekoloji- Onkoloji polikliniğine başvuran kadın hastaları içermektedir. Çalışmadaki hastalar kliniğimize başvuran HPV ve sitoloji taranan hastalar arasından seçildi ve bu hastalarda yeniden sitoloji ve HPV taraması yapılmıştır. Hastalar persistans olan ve olmayanlar olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Hastalara anket çalışması uygulanarak yaş, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı, gravida, parite, eğitim durumu, ilk ilişki yaşı, birden fazla cinsel partner, sigara ve alkol kullanımı öyküsü, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, oral kontraseptif ve kondom kullanımı öyküsü, HPV aşısı öyküsü ve multivitamin kullanımı öyküsü sorgulanmıştır.

Buradan elde ettiğimiz veriler kodlanarak bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Gerekli istatistiki değerlendirmeler yapılarak sonuç raporu hazırlanmıştır.

Beklenen Yararlar: Çalışmamızın sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda servikal kanser taramasında HPV testi ve sitoloji ile yapılan taramalarda persistans ve klirensi etki eden faktörler belirlenecektir. Elde edilen bilgiler ışığında HPV persistansına etki eden faktörler hakkında hastalara yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili bilgiler verilecektir. Hastaların tarama ve takibe olan bağlılıkları artırılarak ve yaşam tarzı değişiklikleri ile persistansa neden olabilecek faktörlerin azaltılarak serviks kanseri ve öncül lezyonlarından korunma yollarının belirlenmesi planlanmıştır.

Bulgular: Persistans olan ve olmayan grup arasında yaş, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı, gravida, eğitim durumu, oral kontraseptif kullanımı, sigara ve alkol kullanım öyküsü, HPV aşısı ve multivitamin kullanımı öyküsü açısından anlamlı bir fark yoktu. Ancak çoklu cinsel partner olan hastalarda persistans açısından anlamlı sayılabilecek fark vardı (p:0,056). Çalışmamızda 2 veya daha fazla doğum yapan kadınlarda persistans anlamlı oranda yüksek bulundu (p:0,031). Ayrıca düzenli olarak kondom kullanan hastalarda persistans istatistiki olarak anlamlı oranda az saptanmıştır (p:0,037).

Sonuçlar: Çoklu cinsel partner ve yüksek paritenin HPV persistansı için risk faktörü olduğu, kondom kullanımının HPV persistansına karşı koruyucu olduğu anlaşılmıştır. Çalışmaya katılan hasta sayısı kısıtlılığı sebebi ile diğer faktörlerin yeniden araştırılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serviks Kanseri, HPV, Persistans, Klirens.

ABSTRACT

Cytology and HPV Testing in Cervical Cancer Screening; Factors Determining Persistence and Clearance

Introduction: In our study, the factors determining persistence and clearance were questioned by cytology and HPV testing in cervical cancer screening. We tried to determine the relationship between persistence and variables such as gravida, parity, early sexual intercourse, multiple sexual partners, history of oral contraceptive use, history of condom use, history of smoking and alcohol use. Thus, by determining the factors affecting the persistence of HPV, it was tried to determine the patient groups that should be carefully screened and treated.

Clinical Institution: Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecology and Oncology Unit.

Materials and methods: The study includes female patients who applied to Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecology-Oncology outpatient clinic between 2008-2018. The patients in the study were selected among the patients who applied to our clinic and were screened by cytology and HPV test. Cytology and HPV screening were performed again in these patients. The patients were examined in two groups as persistent and non-persistent.

Age, age at first intercourse, age at marriage, gravida, parity, education status, age at first intercourse, multiple sexual partners, history of smoking and alcohol use, history of sexually transmitted diseases, history of oral contraceptive and condom use, HPV vaccine history and history of multivitamin use were questioned with a survey.

The data we obtained from here were coded and transferred to the computer environment. Necessary statistical evaluations were made and a final report was prepared.

Benefits: In line with the data obtained as a result of our study, the factors affecting persistence and clearance will be determined in the screenings performed with HPV test and cytology in cervical cancer screening. In the light of the information obtained, patients will be informed about the factors affecting the persistence of HPV, and about lifestyle changes. It is planned to determine the ways of protection from cervical cancer and its precursor lesions by increasing the patients commitment to screening and follow-up, and reducing the factors that may cause persistence with lifestyle changes.

Finding: There was no significant difference between the persistent and non-persistent groups in terms of age, age at first intercourse, age at marriage, gravida, educational status, oral contraceptive use, smoking and alcohol use, HPV vaccine and multivitamin use. However, there was a significant difference in terms of persistence in patients with multiple sexual partners ($p:0.056$). In our study, persistence was found to be significantly higher in women who gave birth 2 or more times ($p:0.031$). In addition, persistence was found to be statistically significantly less in patients who regularly use condoms ($p:0.037$).

Results: It has been understood that multiple sexual partners and high parity are risk factors for HPV persistence, and condom use is protective against HPV persistence. Due to the limited number of patients participating in the study, it is recommended to re-examine other factors.

Keywords: Cervical Cancer, HPV, Persistence, Clearance.

1. GİRİŞ

Servikal kanser kadınlar arasında kanser sebepli ölümlerin başta gelen sebeplerinden biridir. Dünya çapında, serviks kanseri kadınlar arasında en sık dördüncü malignensidir. Her yıl dünyada yaklaşık 530 bin yeni vaka görülürken 270 bin ölüm ile sonuçlanmaktadır (1). Serviks kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık yüzde 85'i gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Ölüm hızı az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkeler ile kıyaslandığında 18 kat daha fazla görülmektedir (2). Amerika Birleşik Devletlerinde 2016 yılında tahmini 12990 vaka ve 4120 serviks kanserine bağlı ölüm olmuştur, tanı anındaki ortalama yaş 47'dir (3).

Önlenebilir kanser tipleri arasında yer alan serviks kanseri vakalarının çoğunluğu HPV enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır ve malign servikal lezyonların yüzde 95'inde HPV DNA saptanmıştır (1). HPV enfeksiyonunun çoğunluğu geçicidir ve spontan temizlenmektedir. Her nasılsa, bazı vakalarda persistan enfeksiyon, servikal intraepitelyal premalign lezyon ve adenokarsinoma in situ gelişimine sebep olmaktadır. Serviks kanserinin etyolojisinde yer alan HPV'nin belirlenmesi, invaziv kanser sıklığının ve mortalitesinin azaltılmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Özellikle risk altındaki hastalarda yapılan taramalar sonucunda büyük oranda serviks kanseri önlenebilir hale gelmektedir.

Buna karşın, HPV ile enfekte olan kişilerin yaklaşık %90'ında viral klirensin olduğu bilinmektedir. Bunun için belirli bir süre verilememektedir. Ancak yapılan araştırmalarda, 4–6 ay ile 1–2 yıl arasında gerilemenin gözlemlendiği belirlenmiştir. Ancak bu olguların %10'u progrese olarak intraepitelyal lezyon haline geçmekte olup, bunların da %1'i invaziv kansere dönüşebilmektedir (4,5). Persistant enfeksiyon gelişimini ve sonrasında malign transformasyon gelişimini arttırdığı düşünülen çeşitli faktörler açıklanmıştır; bunlar sigara kullanımı, uzun dönem oral kontraseptif kullanımı, yüksek doğum oranı, Herpes simpleks tip 2 (HSV Tip 2) ve İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile koenfeksiyon olarak düşünülmüştür (1).

Serviks kanseri gelişiminde HPV'nin önemli rolü, risk temelli yaklaşımda HPV taramasının başarılı bir yöntem olacağını ortaya koymuştur. Ülkemizde de PAP (Papanicolau) smear, HPV DNA taraması gibi çeşitli yöntemlerle servikal kanser

tarama programlarının geliştirilmesi ve taramaların toplumun geneline yayılması için çalışılmaktadır. Servikal smear'ın sitolojik olarak değerlendirilmesi ve aynı örnekte eş zamanlı HPV DNA çalışılması “Ko-test” olarak adlandırılır. Ko-test, günümüzde 30 yaş üzerindeki kadınlar için en çok kabul gören tarama yöntemidir. Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) ve Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG), 30–65 yaş arasında kadınların beş yılda bir ko-test ile taranmasını önermektedir (6).



2. GENEL BİLGİLER

HPV toplumda yaygın olarak görülen ve sıklıkla spontan gerileyen bir enfeksiyondur. Son zamanlarda aşı çalışmalarındaki gelişmeler ve kanser tarama önerilerindeki değişiklikler sebebi ile yoğun ilgi çekmiştir.

HPV yaygın dermatolojik ve seksüel geçişli hastalıkların etyolojik ajanıdır. Genellikle immün sistem ile temizlenmesine rağmen HPV en yaygın seksüel geçişli hastalıktır. Dünya genelinde kadın ve erkeklerin en az yüzde 50'si yaşamları boyunca en az bir defa HPV ile enfekte olduğu düşünülmektedir (7).

Anogenital siğillerin yaygın bir sebebi olarak bilinmesine rağmen 1980'lerden itibaren HPV'nin servikal kanser ve diğer kanser türleri gelişimindeki rolünü açıklayabilmek için geniş çalışmalar yapılmıştır. Karsinogenezden sorumlu en yaygın tip, tip 16 ve 18 olarak saptanmıştır ve bu tipler ile enfeksiyon aşılama ile önlenabilmektedir (7,8).

HPV vulvar, vaginal, penil, anal kanal, baş ve boyun kanseri gibi serviks kanseri dışındaki malignensilere de sebep olabilmektedir (5,9).

Serviks kanseri kadınlar arasında en sık görülen dördüncü kanser olmasına rağmen 35 yaş altı en sık öldüren kadın kanseri olarak bilinmektedir. Serviks kanserinin en sık görüldüğü yaş 47 yaş olmasına rağmen tanı anındaki yaş aralığı 30-55 yaş arasında değişmektedir (10,11).

Normalde yüksek riskli HPV enfeksiyonu (HR-HPV), bağışıklık sistemi tarafından birkaç ayda temizlenir ve geçici enfeksiyona sebep olmaktadır. Kanser oluşumu bu tür geçici enfeksiyondan kaynaklanmaz (11,12). Bununla birlikte zamanla viral genomda ve/veya konak hücrede değişiklikler meydana gelirse geçici enfeksiyon kalıcı hale gelebilir. Eğer persiste enfeksiyon immün sistem tarafından saptanıp temizlenmezse kansere progresyon açısından risk teşkil eder (11,13). Neyse ki persiste HR-HPV ile enfeksiyonda kansere progresyon nadir görülen bir olaydır. HPV ile doğrudan ilişkili serviks kanseri gelişmeden önce servikal hastalık oluşmaktadır (11,14). Serviks kanserinin oluşumu için HPV varlığı gereklidir, ancak yeterli değildir. Bugün, servikal kanser gelişimi için HPV'nin mutlaka var olması gerektiği, diğer risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma oranını arttırdığı ya da viral persistansın karsinojenik süreci hızlandırmada önemli olduğu konusu üzerinde durulmaktadır. Erken teşhisin

önemi tedaviyi mümkün kılabilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu sebeple çeşitli tarama programları geliştirilerek erken tanı ve tedavi amaçlanmıştır (15).

Taramanın birincil hedefi, servikal kanseri önleme amacıyla, serviksin intraepitelyal prekürsör lezyonlarının doğru tespit edilmesi ve tedavisinin zamanında yapılmasıdır. Serviks kanserinin uzun preinvaziv döneme sahip olması, etkinliği kanıtlanmış sitolojik tarama testlerinin varlığı, preinvaziv lezyonların etkili bir şekilde tedavi edilebilir olması bu hastalığa özgü önemli bir özellik olup, tarama ve erken tanıya imkan sağlar. Böylece daha çok hastada lezyonlar preinvaziv evrede teşhis edilebilmektedir. Servikal kanser tarama programları, bu kanserin görülme sıklığını ve ölüm oranlarını azaltmak için son derece önemlidir. Ülkemizde de PAP (Papanicolau) smear, HPV DNA taraması gibi çeşitli yöntemlerle servikal kanser tarama programlarının geliştirilmesi ve taramaların toplumun geneline yayılması için ulusal altyapı oluşturulmuş ve başarılı bir şekilde yürütülmektedir.

PAP smear; serviks ve vajen epitelinden dökülen normal hücreler ve hastalık nedeni ile değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. PAP smear testi ile preinvaziv ve kanseröz dönemdeki hücreler endoservikal kanalda saptanmakta ve bu aşamadaki kanser tedavisi ile hücreler kansere dönüşmeden kanser gelişimi önlenmektedir. Erken tanıda kullanılan PAP test; kolay uygulanabilen, maliyeti düşük, zarar vermeyen, ayrıca tedavi yükünü, morbidite ve mortaliteyi azaltan bir testtir. Hayatı boyunca smear yaptırmamış bir kadında, yaşam boyu serviks kanserine yakalanma riski 1/100'dür (16).

Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) Rahim Ağzı Kanser Tarama Programı 2018 verilerine göre 21-29 yaş arası kadınların 3 yılda bir sitoloji taranmasını tavsiye etmektedir. 30-65 yaş arası kadınların 3 yılda bir sitoloji ile veya 5 yılda bir tek başına HR-HPV ile ya da 5 yılda bir sitoloji ve HR-HPV ile birlikte taranmasını önermektedir. 21 yaş altında rahim ağzı kanser taraması yapılmasını önermemektedir. Histerektomize kadınlarda eğer serviks tamamen eksize edildiyse ve histerektomi servikal prekanseröz bir lezyon veya serviks kanseri sebebi ile yapılmadıysa rutin taramaya gerek görülmemektedir. 65 yaşından büyük kadınlarda yeterli serviks kanseri taraması yapılmış ve negatif saptamışsa, ayrıca serviks kanseri için bilinen bir risk faktörü yoksa bu hastalar da tarama programından çıkarılabilir (17).

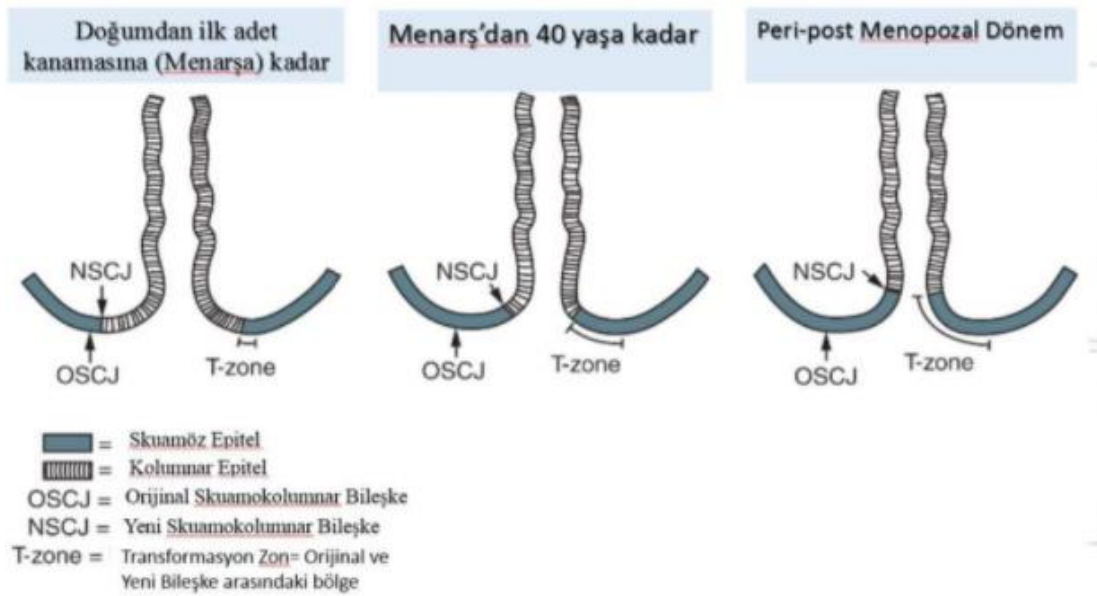
Amerikan Kanser Derneği (ACS) 2020 tarama klavuzunda ise rahim ağzı kanser tarama programında serviksi olan tüm bireylerde kanser tarama programının 25 yaşında başlatılmasını, 65 yaşına kadar sürdürülmesini, her 5 yılda bir HPV testi ile tarama yapılmasını önermektedir. Birincil HPV testi yapılması mümkün değilse 5 yılda bir HPV testi ve sitoloji testi ile veya 3 yılda bir sitoloji ile taranmasını önermektedir. ACS son 25 yılda servikal intraepitelyal neoplazi derece 2 (CIN 2) veya daha ileri servikal lezyon tanısı olmayan ve son 10 yıl içinde sitoloji testi negatif olan 65 yaş üstü kadınlarda taramanın sonlandırılmasını tavsiye etmektedir. Yine histerektomize kadınlarda serviks tamamen eksize edildiyse ve CIN 2 veya daha ileri servikal lezyon öyküsü yoksa tarama sonlandırılabilir (18).

Serviks Kanseri Ulusal Tarama Standartlarına göre: 30–65 yaş aralığındaki tüm kadınlardan en az bir kez smear alınması; sonrasında beş yıllık aralıklarla tekrarlanması ve son üç testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda taramaya son verilmesi; CIN II/III nedeniyle histerektomize olmuş olgularda üç adet dokümanite edilebilen, teknik olarak yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sitoloji yokluğunda taramanın kesilmesi; HIV enfeksiyonu olanlar/immünosupresif tedavi alan olgularda ilk yıl iki kez, sonuçları negatifse yılda bir kez alınması öngörülmüştür (19).

2.1. Serviks Anatomisi, Sitolojisi, Histolojisi

Serviks uterus ile vajen arasında yer alan, önde mesane arkada rektumla yakın komşuluğu bulunan , silindirik şekilli yaklaşık 3,5 cm boyutunda kadın iç genital organıdır. Endoserviks ve ektoserviks olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Ektoserviks kısmi, serviksi vagene bağlayan glikojen içeren çok katlı nonkeratinize yassı epitelden oluşmaktadır. Bu çok katlı epitel lamina propria olarak adlandırılan ince bir bazal membranın üzerindeki bazal tabakadan köken almaktadır. Bazal tabaka bir veya iki katlı hücre tabakasından oluşur ve hücreler başlangıçta kübik şekildedir. Zamanla matüre olan hücreler yüzeye doğru göç eder, hücre çekirdeği küçülüp piknotik bir hal alır ve sitoplazma oranı artar. Bu hücreler zamanla dökülür. Patolojik durumlarda özellikle serviksin preinvaziv lezyonlarında bu dökülme hızlanır, olgunlaşmamış hücre formlarının sayısı artar. Endoserviks kısmı ise serviksi uterusu bağlayan dokuları döşeyen tek katlı silindirik epitelden oluşan mukus üreten hücrelerden oluşmaktadır.

Endoservikste tek katlı kübik epitel ile ekzoservikste çok katlı yassı epitel tabakası serviksin eksternal orifis kısmı civarında karşılaşır ve bu alana skuamokolumnar bileşke adı verilmektedir. Ancak bu bileşke her zaman olması gerektiği anatomik lokalizasyonda yer almaz. Kadının yaşına ve hormonal durumuna göre anatomik lokalizasyon değişiklik gösterebilmektedir. Genç, hormonal olarak aktif olan ya da oral kontraseptif kullanan kadınlarda skuamokolumnar bileşkesin yeri vagene doğru uzanırken, menopozdaki ya da uzamış laktasyon dönemindeki kadınlarda bu bileşke servikal kanalın içine doğru yer değiştirmektedir.



Şekil 1. Skuamo-kolumnar bileşke, menarş öncesi, menarş-40 yaş arası, pre-post menopozal dönem

Pubertede artan östrojen seviyesi nonkeratinize çok katlı yassı epitel sitoplazmasındaki glikojen seviyesinde artışa sebep olmaktadır. Artan glikojen miktarıyla beraber ana karbonhidrat kaynağı glikojen olan laktobasiller kadın vaginal florasında baskın hale gelerek laktik asit üretmeye başlar. Böylece vaginal Ph 4,5'un altına düşer ve böylece servikste ki kolumnar epitel çok katlı yassı epitelle yer değiştirmesi için uyarılmış olur. Bu dönüşüme skuamöz metaplazi adı verilmektedir. Bu süreç doğal bir süreç olmakla beraber zamanla genişleyen metaplazi bandına transformasyon zonu adı verilmektedir. Bu zon eski skuamokolumnar bileşke ile yeni gelişen skuamokolumnar bileşke arasında bulunmaktadır.

Hemen hemen tüm servikal neoplaziler transformasyon zonu veya skuamokolumnar bileşke komşuluğundan gelişmektedir. Metaplaziye uğrayan servikal hücreler immatür olmaları sebebi ile HPV ve diğer onkojenik ajanlara karşı savunmasız halde bulunmaktadır. Servikal metaplazi, adölesanlarda ve gebelik sürecinde en aktif düzeydedir. Bu yüzden erken yaşta cinsel ilişki ve ya erken yaşta gebelik servikal neoplaziler için bilinen risk faktörlerinden kabul edilmektedir.

2.2. HPV'nin Yapısı ve Replikasyon Döngüsü

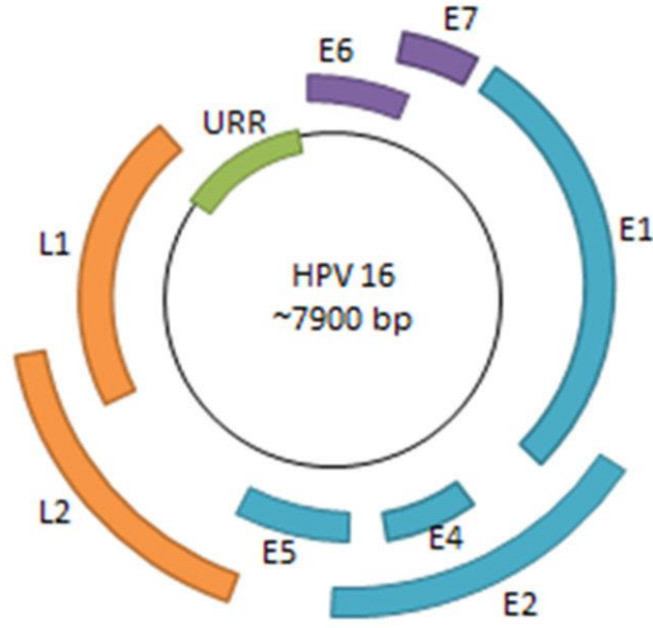
Human Papilloma Virus (HPV) epitel hücrelerini enfekte eden, replikasyon döngüsü ile epitelyal diferansiyasyona sebep yaklaşık olan 55 nm boyutunda zarfsız, sferik protein kapside sahip, yaklaşık 8 bin baz çifti içeren genomu olan çift sarmallı DNA virüsüdür (5,11,20,21). Virüsün genomda patojenitede rol oynayan erken proteinleri kodlayan E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 erken genleri ile kapsid proteinlerini kodlayan L1 ve L2 gen bölgeleri yer almaktadır. Aynı zamanda fonksiyonel olarak aktif olmayan uzun kontrol bölgesini içermektedir (7,20,22). Viral integrasyon tipik olarak E1 ve E2 bölgelerinde sağlanmaktadır. E6 proteinin hücresel p53 proteinine, E7 proteininin ise retinoblastom proteinine bağlanarak viral onkonogenez mekanizmasında rol oynadığı bilinmektedir.

Papilloma Viridae'ler (PV), insanlar da dahil olmak üzere farklı omurgalı türlerinin deri ve mukozasındaki keratinositleri enfekte eder (7,23,24). HPV sadece insanları enfekte eder. Mukozal α -cinsi HPV türleri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve HPV ile ilgili hemen hemen tüm çalışmalar α cinsinin analizinden türetilmiştir. Sonuç olarak bildirilen bilgilerin çoğu sadece α cinsine ait mukozal HPV'lere atfedilebilir. Tüm HPV'lerin ikosahedral kapsidleri vardır. DNA replikasyonu, transkripsiyonu veya viral birleşme ve salımı için gerekli yapısal olmayan proteinleri ifade eden genleri içerirler. Papilloma virüsü kapsidi, ana bazik protein (L1) ve küçük bazik protein (L2) olmak üzere 2 yapısal proteinden oluşur. Her bir kapsid, her biri 5 L1 ve L2 proteininden oluşan 72 pentamerik kapsomer içerir. Viral birleşme, hücrenin çekirdeğinde meydana gelir; L1 proteini, virüs benzeri parçacıklar halinde kendi kendine birleşirken, L2'nin daha az bilinen bir rolü vardır, ancak viryon üretimi ile ilgili olabilir (7). E6 ve E7 proteinlerinin ekspresyonu, viral DNA'nın konak genomuna entegrasyonu, malign transformasyon ve nihayetinde kansere ilerleme ile ilişkilidir (25).

3 ana viral onkoprotein (E5, E6 ve E7), hücre döngüsü regülasyonunu ve telomer bakımını değiştirerek, DNA hasarını ve genomik istikrarsızlığı indükleyerek ve tümör baskılayıcı yolları ve apoptozu bloke ederek kanserin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur. HPV, epitelyumu genç hücrelerle yenilemekten sorumlu yetişkin epitel kök hücrelerini barındıran epitelyal bazal tabakaya doğru tropizm gösterir. E6 ve E7 viral proteinleri primer dönüşümden sorumlu viral proteinlerdir ve bu proteinler sitokin salınımını etkileyerek hücre çoğalması ve interferon yanıtını değiştirerek immün yanıtı baskırlar. HPV'nin viral proteinlerinin salınımı ve viral integrasyon kromozomal anomalilere ve hücre ölümsüzlüğüne sebep olur (26).

Yaklaşık 200'den fazla HPV tipi tanımlanmış ve 5 türe sınıflandırılmıştır: bunlar α , β , γ , μ ve ν türüdür. Yüksek riskli olan α mukozal HPV tipleri üzerinde en fazla çalışılan ve odaklanılan türlerdir. Kanıtlanmış bir onkojenik potansiyele, servikal karsinomda iyi bilinen bir role ve diğer anogenital sistem ve oral karsinomların önemli bir yüzdesine sahip HPV tipleri α cinsine aittir.(7) Yüksek riskli HPV tipleri (16 ve 18), konak skuamöz epitel hücre genomuna entegre edildiğinde, tümör supresör protein p53'ü bozacak olan E6 genini eksprese edecektir. E7 geni ise, tümör supresör retinoblastoma proteinini (pRB) bağlayarak HPV DNA sentezine izin veren onkoproteini eksprese edecektir. E1 proteini viral genom replikasyonunu artırır. E2 proteini, E6 ve E7 ekspresyonunu azaltır. E2 'nin baskılama fonksiyonunun kaybı, viral E6 ve E7 onkojenlerinin de-regülasyonuna yol açar (27,28).

Virüs hastalık yapabilme gücüne göre sınıflandırıldığında HPV tip 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 56, 59, 51, 39, 68, 73, 82 yüksek riskli; 26, 53, 66 orta riskli; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır. Düşük risk grubundaki HPV tipleri siğillere neden olurken, yüksek risk grubundaki HPV tipleri ise kansere kadar ilerleyebilen hastalık tablosuna sebep olur ve en fazla rastlanan kanser türü serviks kanseridir.



Şekil 2. HPV Genomu. HPV genomu, altı erken genden (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) ve iki geç genden (L1 ve L2) oluşur. E6 ve E7, sırasıyla p53 ve pRB'ye bağlanan ve onu inaktive eden viral onkojenler oldukları için özellikle ilgi çekicidir. URR (yukarı akış düzenleyici bölge), çeşitli destekleyici ve güçlendirici elemanların yanı sıra viral replikasyon kaynağından oluşur.

2.3. HPV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HPV çeşitli kutanöz veya mukozal benign veya malign lezyonlarda rol almaktadır (20,29). HPV tipleri malignite yapabilme özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Çoğu vakada enfeksiyon asemptomatiktir ve konakçı immün yanıtının etkisiyle kendiliğinden düzelir, ancak bazı durumlarda enfeksiyon latent halde kalabilir ve immün sistemin baskılanması gibi uygun koşullar bulunduğunda yeniden aktive olabilir. Özellikle HPV tip 16 ve tip 18'i içeren küçük bir grupta ise lezyonlar invaziv kansere progrese olabilir (30,31). Enfeksiyonun patojenik mekanizması karmaşıktır ve tamamen açıklanamamıştır.

Cinsel yaşamın başlangıcı ile çoğu kadın HPV ile enfekte olurken erken yaşta cinsel ilişki ve çoklu cinsel partner enfeksiyonun kalıcı hale gelmesinde rol oynamaktadır. Vakaların %90'ında enfeksiyonun temizlenmesi ilk 2 yıl içinde gerçekleşir, ancak diğer % 10'unda enfeksiyon kalıcı hale gelir ve malign transformasyon gösterebilir (32,33).

HPV ile ilişkili lezyonların malign transformasyona uğramalarındaki en önemli etken E6 ve E7 proteinleridir. Çünkü E6 ve E7 proteinleri hücre proliferasyonunu ve

diferensiyasyonunu değiştirebilme yeteneğine sahiptir. Bu proteinler hem düşük riskli hem de yüksek riskli tiplerde bulunmaktadır. E6, yüksek riskli tiplerde nükleus ve sitoplazmada bulunmuştur ve paxillin, p300/CBP gibi 12 farklı proteinle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.(20) E6 proteini, yıkıma uğrayacak proteinleri işaretleyen ubikuitin ile p53 proteinini ubikuitin ligaz aracılığıyla birleştirerek p53' n proteozomlar tarafından yıkılmasına sebep olarak hücre siklusunu düzenleyen p53 proteini miktarını azaltır (34).

E7 ise nükleusta bulunmaktadır ve retinoblastomu(Rb) bağlayarak fonksiyonunu etkisiz hale getirmektedir (35). Rb proteini hücre döngüsünü düzenlemekle görevlidir. E7, hücre proliferasyonunu modüle eder ve hücre döngüsünün erken dönemde S fazına girişini destekler. E7 ayrıca hücre döngüsünün önemli düzenleyicileri olan p21 ve p27 ile etkileşir (36). Normalde, bu tür durumlarda, p53 aracılı apoptoz indüklenir, ancak E6, p53 fonksiyonunu inhibe etme kabiliyetine sahiptir (37). Riley ve arkadaşları E7 transgenik farelerin hem düşük riskli hem de potansiyel olarak kötü huylu lezyonlar geliştirdiğini, E6 transgenik farelerin ise sadece düşük riskli lezyonlar geliştirdiğini ortaya çıkar mıştır. Kombinasyon halinde, iki protein yaygın malign invaziv lezyonlara yol açar (38). Dahası, E6 ve E7 genlerini inhibe edildiğinde, malign özelliklere sahip olan bazı hücreler önceki benign fenotiplerine geri döndüğü görülmüştür (39).

2.4. HPV Enfeksiyonu Bulaş Yolları

Genital HPV enfeksiyonlarının çoğu cinsel ilişki sonrasında meydana gelmektedir. Özellikle yüksek riskli HPV enfeksiyonları için yakın geçmişe kadar cinsel ilişki şart olduğu d ş n lmekteydi. Yakın dönemde cinsel olarak inaktif kadınlarda da yüksek riskli HPV bulaşı olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Özellikle vaginal tampon kullanımı, parmakla penetrasyon gibi sebeplerle, genital bölgede, genellikle düşük riskli HPV tipleri g r leabilmektedir.

HPV bulaş yolları ile ilgili vertikal geçiş söz konusu olabilmektedir. HPV ile enfekte anne intrauterin ve ya perinatal dönemde bebeğe enfeksiyonu bulaştırabilmektedir.

Cinsel ilişki yaşamamış yetişkin ve çocuklarda otoinok lasyon, heteroinok lasyon ve fomitler aracılığıyla horizontal olarak geçiş görülmektedir.

Otoinokülasyon ve heteroinokülasyonda HPV öpücük veya parmak teması ile yayılabilmektedir. Non-penetratif sekste parmaklar aracılığıyla genital siğillerdeki HPV enfeksiyonu taşınabilmektedir. Ayrıca enfekte anne, baba ve bakıcılar alt bakımı sırasında bu enfeksiyonu çocuklarına taşıyabilmektedir (40).

Fomitler aracılığı ile olan enfeksiyonlarda ise etkenin yüzme havuzlarından, batı tipi tuvaletlerden, banyo esnasında banyo yüzeylerinden ve banyo oturaklarından, jinekoloji kliniklerinde iyi dezenfekte edilmeyen transvaginal ultrasonografi probundan ve ya kolposkopi cihazlarından alınabileceği bildirilmiştir (40).

2.5. HPV İlişkili Kadın Genital Organ Kanseri

2.5.1. Vulva Kanseri

Vulvanın skuamöz hücreli kanseri nadir görülen kadın genital yol malignitesidir ve tüm jinekolojik maligniteler içinde %5 sıklıkta görülmektedir (41,42). Vulvar skuamöz hücreli karsinomlar (VSCC) mukozal HR-HPV ilişkili ve HPV enfeksiyonundan bağımsız olmak üzere iki farklı etyolojiye sahip iki farklı tip içermektedir (43).

HPV ilişkili VSCC'ler daha çok genç kadınlarda görülmektedir ve hemen her zaman vulvar yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon gibi premalign bir lezyon halinde bulgu vermektedir (44).

HPV ilişkili olmayan VSCC'ler ise daha çok yaşlı kadınlarda ve VSCC öncülü olan vulvar intraepitelyal lezyonlara dönüşebilen liken skleroz gibi kronik inflamatuvar dermatozlara sekonder görülmektedir (41).

Vulvar kanserlerin %34'ü HPV ile ilişkilendirilmiştir (45). Premalign ve malign servikal lezyonların belirlenmesinde HR-HPV DNA testi geçerli bir yaklaşım olmasına rağmen vulva dahil olmak üzere diğer anatomik bölgeler için kullanımına yönelik viral nedensellik ile ilgili yeterli kanıt yoktur (46,47). Bu nedenle, sikline bağlı kinaz-4 inhibitörü p16INK4a'nın (p16) aşırı ekspresyonu veya / ve viral RNA'nın saptanması gibi aktif HR-HPV enfeksiyonları için ek belirteçlerin kullanılması, daha önce baş ve boyun kanserinde gösterildiği gibi HPV'ye bağlı olabilecek VSCC oranının daha kesin bir şekilde tahmin edilmesini sağlayabilir (46). Yakın zamanda önerildiği gibi, HPV ile ilişkili VSCC'nin tanımlanması için yararlı bir protokol, HPV DNA ve RNA'nın aynı anda tespit edilmesidir (46,47).

İmmünohistokimya (IHC) ile p16 protein ekspresyonunun değerlendirilmesi, vulva da dahil olmak üzere serviks dışındaki anatomik bölgelerde HPV'den bağımsız ve HPV ile ilişkili kanserler arasında ayırım yapılmasını sağlar (47,48). Bununla birlikte, VSCC'de p16 ekspresyonunu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma olduğundan, bu tümör varlığı için onkojenik HPV enfeksiyonunun tek bir belirteci olarak p16 protein ekspresyonunun gerçek güvenilirliği tam olarak bilinmemektedir (47,49–51).

Vulvar kanserde belirgin bir görüntüleme ve efektif bir korunma yöntemi yoktur. En önemli korunma metodu öncül lezyonların tedavi edilmesi yöntemidir (52).

Vulvar kanserler asemptomatik olabildiği gibi ağrı, kaşıntı, kızarıklık, renk değişikliği, batma hissi gibi semptomlarla ya da siğil, şişlik ve ya ülser gibi lezyonlarla beraber de görülebilmektedir.

Vulva kanseri riskini artıran etmenler; HPV ile enfekte olmak, servikal prekanseröz lezyon ve ya servikal kanser öyküsü, HIV gibi immünsupresif hastalıklar ve sigara içmek şeklinde belirtilmiştir (52).

Vulva kanserinden korunmak için ise HPV aşısı yaptırmak, HPV ve HIV gibi hastalıklardan korunmak için cinsel ilişkide bariyer yöntemler kullanmak ve cinsel partner sayısını kısıtlamak önerilen yöntemler arasındadır (52).

5.2.2. Vajinal Kanser

Primer vajinal kanser nadirdir, tüm kadın genital sistem malignitelerinin sadece %1-2'sini ve tüm vajinal malign neoplazmların sadece %10'unu oluşturur (53,54). Primer vajen kanseri, son 5 yıl içerisinde vulvar ya da servikal kanser öyküsü olmayan, histolojik ve klinik olarak vulva ya da serviks kanseri bulgusu olmaksızın gelişen kanserlerdir (55). Fakat vajinadaki çoğu şüpheli malignite lezyonu, servikal veya vulvar kanserin metastatik lezyonlarına veya vajinaya metastaz yapan diğer lezyonlara (örneğin meme, endometrium, trofoblast, over, lenfoma) sekonder görülmektedir.

Vajinal kanserler çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülmekle birlikte genç kadınlarda vajinal malignite bulunursa, etiyolojik olarak özellikle yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının persistansına bağlı olarak gelişen serviks kanseri ile ilişkilidir (56). Vajinal kanserler, nadir de olsa, özellikle yüksek HIV prevalansına sahip ortamlarda, kalıcı yüksek riskli HPV enfeksiyonlarındaki artış nedeniyle genç kadınlarda giderek daha fazla görülmektedir.

Premalign servikal lezyonlar ve serviks karsinomunda olduğu gibi, özellikle HPV tip 16 ile persiste HPV enfeksiyonu uzun vadede yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve vajina karsinomunun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (57,58).

HPV aşısının serviks kanserinde birincil önleme stratejisi olarak tanıtılmasının yanı sıra aşıli kadınlar arasında servikal olmayan premalign lezyonların prevalansını azalttığı da gösterilmiştir (59).

HPV enfeksiyonu riski ile birlikte vajinal kanser riskini artıran faktörler çoklu cinsel partner öyküsü, erken yaşta cinsel ilişki, sigara içmek ve immünsupresyon olarak tanımlanmıştır. HPV ilişkili olmayan risk faktörleri ise kronik pesser kullanımı, cerrahi menapoz ve histerektomi öyküsü olarak belirtilmiştir (60).

Korunma yöntemlerinde ise HPV aşısı yaptırmanın ve HPV enfeksiyonundan korunma yöntemlerin vajinal kanserlere karşı da koruyucu olacağı bildirilmiştir (60).

2.5.3. Serviks Kanseri

Serviks kanseri GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlarda görülen en yaygın dördüncü kanser türü olmakla beraber yıllık 604127 yeni vaka görülmekte ve 341831 vaka ölümle sonuçlanmaktadır (61). Serviks kanserinde yine GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye’de her yıl 2532 yeni vaka ve 1245 ölüm bildirilmiştir (62).

GLOBOCAN 2020 verilerine göre tüm kanserler arasında görülme insidansı 8. Sırada, jinekolojik kanserler içinde görülme insidansı ilk sırada yer almaktadır (61).

Serviks kanserinin %99,7 sinin HPV ile birlikteliği saptanmıştır. Serviks kanseri HPV arasındaki ilişki sigara-akciğer kanseri arasındaki ilişkiden daha güçlü bulunmuştur (63).

Serviks kanserlerinden özellikle skuamöz hücreli kanserler HPV tip 16 ile ilişkili bulunmuşken, ikinci en yaygın ilişki genellikle adenokarsinomlarda olmak üzere HPV tip 18 ile saptanmıştır (64,65). Bu nedenle tanı ve tedavi ile ilgili medikal araştırmalarda bu iki tip üzerinde yoğunlaşmıştır.

Serviks kanseri gelişiminde sigara kofaktör olarak düşünülmektedir ancak immun sistem defektlerinin de onkogeneze rol aldığı düşünülmektedir.

2.5.3.1. Serviks Kanserlerinin Patolojik Özellikleri

Dünya sağlık örgütü serviks kanserlerini 3 ana histolojik tip altında toplamıştır. Olguların yaklaşık % 70-80'i skuamoz hücre kanserlerdir.

Dünya Sağlık Örgütünün serviks uteri kanseri sınıflaması:

2.5.3.1.1. Skuamoz Kanserler

1. Mikroinvaziv skuamoz kanser
2. İnvaziv skuamoz kanser
3. Verruköz kanser
4. Kondilomatoz kanser

2.5.3.1.2. Adenokanser

1. Müsinöz adenokanser
2. Endometrioid tip adenokanser
3. Clear cell kanser
4. Seröz adenokanser
5. Minimal deviasyonlu adenokanser
6. Villoglandüler adenokanser
7. Mesonefrik kanser

2.5.3.1.3. Diğer Kanserler

1. Adenoskuamoz kanser
2. Camsı hücreli kanser
3. Küçük hücreli kanser
4. Adenoid kistik kanser
5. Mukoepidermoid kanser

Skuamoz hücreli serviks kanseri hemen daima transformasyon zonunda metaplastik olayların anormal gelişim göstermesi ile başlar. Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon(LGSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSIL) ve mikroinvaziv kanser ile devam eden bir sürecin sonunda gelişir.

2.5.3.2. Serviks Kanserinin Evrelemesi

Servikal kanserler için en yaygın kullanılan evreleme sistemi International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından bildirilmiştir. FIGO evrelemesi temelde tümör büyüklüğü ve hastalığın pelvisteki yayılımını esas alan bir klinik evreleme sistemi şeklindedir. Kanserin büyüklüğü ve yaygınlığı klinik olarak birçok inceleme ile değerlendirilerek, hastalık evreleri I'den IV'e kadar sınıflandırılmıştır. FIGO 2019 yılı güncellemesine göre;

Evre I: Tümör kesinlikle servikte sınırlıdır.(Uterin korpusa yayılım göz ardı edilmelidir.)

Evre IA: Sadece mikroskopi ile teşhis edilebilen, maksimum invazyon derinliği 5 mm olan invaziv karsinomdur.

Evre IA1: Stromal yayılım 3 mm'den küçüktür.

Evre IA2: Stromal yayılım 3 mm'ye eşit veya büyük, 5 mm'den küçüktür.

Evre IB: İnvaziv karsinom uterin servikse sınırlıdır ve ölçülen en derin invazyon 5 mm'dir.

Evre IB1:Tümör boyutu en fazla 2 cm'dir.

Evre IB2:Tümör boyutu 2 cm ve ya daha büyük ancak 4 cm'den küçüktür.

Evre IB3:Tümör boyutu 4 cm ve ya daha büyüktür.

Evre II: Tümör serviksi aşmış, fakat pelvis duvarına ulaşmamıştır. Vajen tutulumu olabilir ancak alt 1/3'e ulaşmamıştır.

Evre IIA: Belirgin parametrial tutulum olmaksızın vajenin üst 2/3'üne kadar tutulum vardır.

Evre IIA1:Tümör boyutu 4 cm'nin altındadır.

Evre IIA2:Tümör boyutu 4 cm ve ya daha büyüktür.

Evre IIB: Belirgin parametrial tutulum vardır, ancak pelvis yan duvarına ulaşmamıştır.

Evre III: Tümör pelvik duvara kadar ulaşmıştır. Rektal muayenede tümörle pelvis duvarı arasında serbest aralık yoktur. Tümör vajen alt 1/3'ünü tutmuştur. Hastalarda hidronefroz ve/veya böbrek yetmezliği bulguları vardır. Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Evre IIIA: Pelvis duvarına ulaşmamıştır, fakat vajen alt 1/3'ü tutulmuştur.

Evre IIIB: Tümör pelvis duvarına ulaşmış veya hidronefroz veya nonfonksiyone böbrek vardır.

Evre IIIC: Tümör boyutuna ve boyutuna bakılmaksızın pelvik ve / veya paraaortik lenf düğümlerinin tutulumu mevcuttur.

Evre IIIC1:Sadece pelvik lenf nodu tutulmuştur.

Evre IIIC2:Paraaortik lenf nodu tutulmuştur.

Evre IV: Tümör gerçek pelvisi aşmış veya klinik olarak mesane ve/veya rektum mukozası tutulumu vardır.

Evre IVA: Tümörün komşu pelvik organlara yayılımı vardır.

Evre IVB: Uzak organlara yayılım mevcuttur (66).

2.5.3.3. Serviks Kanseri Tarama Testleri

Serviks kanserinin önlenmesi, lezyonların erken dönemde saptanarak mortalite ve morbiditesinin azaltılabilmesi için çeşitli tarama programları oluşturulmuştur. Rahim ağzı kanseri taraması, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yararlı toplu tarama programı için gerekli gördüğü ön koşulları karşılamaktadır (67). Hastalık, kitle taramasını haklı çıkaracak kadar yaygındır, önemli mortalite ile ilişkilidir, pre-invaziv veya erken invaziv hastalık için etkili tedavi mevcuttur ve son olarak, presemptomatik bir durumun tespiti ve tedavisi, semptomatik hastalığın tedavisi yoluyla elde edilenlerin ötesinde faydalarla sonuçlanır.

Serviks kanseri tarama programlarında pap test, HPV testi yada vizüel değerlendirmeye bağlı yöntemler kullanılmaktadır.

Etkili bir kitle tarama testi olan Pap testi, 1940'larda George Papanicolaou tarafından tanıtıldı ve pul pul dökülmüş servikal hücrelerin histolojik morfoloji değerlendirmesine dayanır. Pap testine dayalı organize tarama programları, hastalığın insidansını ve mortaliteyi azaltmada başarılı olmuştur, ancak taramaya katılan kadınlarda kanser hala ortaya çıkabilmektedir (68). Serviks kanseri ile yüksek riskli HPV ile persistan enfeksiyonunun ilişkisi tespit edildiğinden beri, araştırma çabaları, zorla servikal kanser öncüllerini taramanın alternatif bir yöntemi olarak HPV DNA'nın tespiti için bir testin değerlendirilmesine odaklandı.

Servikal kanser taramasında 1996 yılından bu yana 30-60 yaş arası kadınlar her 5 yılda bir primer sitoloji ile taranmakta, triyaj ise kontrol sitoloji veya kontrol sitoloji

ile beraber HPV DNA testi kombinasyonu ile yapılmaktaydı. Duyarlılığı sınırlı olmasına rağmen sitoloji testi uzun bir süre birincil tarama testi olarak kullanıldı (69,70).

Son 10-15 yıl içerisinde konvansiyonel sitoloji yerini sure-path veya thin-prep adı ile anılan sıvı bazlı sitolojiye bırakmıştır. Her iki yöntemde de örnekler serviksin transformasyon zonundan bir fırça ya da benzeri bir alet yardımıyla alınır. Sıvı bazlı sitolojide, hücrelerin fırçadan lama aktarımı açısından konvansiyonel sitolojiden farklıdır: Konvansiyonel sitolojide, hücreler doğrudan bir lam üzerine yayılırken, sıvı bazlı sitoloji ile fırça önce koruyucu bir sıvı içeren bir şişede durulanır ve ardından bir lam üzerine taşınır. Laboratuvarında, lam üzerinde tek tip bir hücre tabakası hazırlanır. Bu hücre transferi yönteminin (SurePath ve ThinPrep arasında farklılık gösterir), geleneksel sitolojiye kıyasla tüm örneğin daha iyi temsil edilmesini sağladığı düşünülmektedir (71). Uygulama kolaylığı, yetersiz gelen sonuçların daha az görülmesi, sonuçların elde edilmesi için gereken sürenin daha kısa olması, HPV DNA testi ile kotest yapılmasında kolaylık sağlaması nedeniyle sıvı bazlı sitoloji kullanımı zamanla konvansiyonel sitolojinin önüne geçmiştir (72-76). Danimarka, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri gibi organize tarama programı olan ve olmayan pek çok ülkede Thin-prep ve/veya Surepath konvansiyonel sitolojinin yerini almıştır (77,78). Sıvı bazlı sitolojinin servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) II'yi tespit etme duyarlılığının konvansiyonel sitolojininkine benzer olduğuna inanılmaktadır (79,80).

Bununla birlikte, kullanılan sıvı bazlı sitoloji testi tipi için sınıflandırma yapılırken, ThinPrep ile konvansiyonel sitoloji arasındaki CIN saptamasını karşılaştıran birçok çalışma yayınlanırken, yalnızca iki çalışma SurePath ile konvansiyonel sitoloji arasındaki CIN saptama oranını karşılaştırmıştır (81-83). Ayrıca, üç tip sitoloji testi arasındaki CIN saptama oranlarını karşılaştıran hiçbir çalışma yayınlanmamıştır.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada birincil test yöntemi olarak SurePath'in konvansiyonel sitolojiye karşı kullanılması, birincil test yöntemi olarak sınıflandırılan borderline veya hafif diskaryotik smear sonucu (BMD) olan birincil yayma oranında %12'lik bir artışla sonuçlandı. BMD olarak sınıflandırılan birincil yaymaların oranı %4 azaldı ve birincil BMD yayması olan kadınlara daha sık CIN I veya II teşhisi kondu. Böylece BMD tanısı olan kadınlarda CIN I ve CIN II saptanma oranı artarken BMD'den daha ileri lezyonlarda CIN II ve CIN III saptanma oranı artmıştır. Toplamda,

CIN II'nin tespiti %8 artarken, buna CIN I tespitinde %14'lük bir artış eşlik etmiştir. Serviks kanseri oranları değişmedi. Thin-prep yönteminin konvansiyonel sitolojiye oranla serviks kanseri saptama sensitivitesinin daha düşük olduğu düşünülmeseine rağmen yapılan çalışmada böyle bir bulgu saptanmadı (69).

Bunların dışında asetik asit uygulandıktan sonra inspeksiyon (VIA), asetik asit uygulandıktan sonra mikroskop yardımıyla inspeksiyon (VIAM) ve servikse iyot ya da lügol damlatıldıktan sonra inspeksiyon (VILI) gibi serviksin çıplak gözle görüntülenmesine dayalı yöntemler de mevcuttur.

VIA yönteminde servikse yüzde beşlik asetik asit damlatıldıktan bir dakika sonra servikte beyaz lezyonların varlığı taranmaktadır.

VIAM yönteminde servikse yüzde beşlik asetik asit damlatıldıktan sonra serviks bir büyüteç yardımıyla taranmaktadır.

VILI yönteminde ise servikse iyot ya da lügol damlatıldıktan sonra servikte boyanmayan noktalar tespit edilir.

Bu tür tarama programları gelişmekte olan ve kalabalık nüfuslu ülkelerde kullanılabileceği belirtilmektedir.

HPV testi ise serviks kanseri taramasında kullanılabilecek bir diğer parametredir. Serviks kanseri ile yüksek oranda birlikteliği bulunduğuundan HPV taraması da kanser ve öncül lezyonların varlığının taranması için kullanılabilmektedir. Serviks kanseri ile HPV DNA birlikteliği yüzde 99.9 oranında saptanmıştır. Bu nedenle, kanser öncesi lezyonların saptanmasında daha iyi performans elde etmek için Papanicolaou testi (PAP testi), HPV testi ve HPV genotiplemesi gibi mevcut tarama modalitelerini birleştiren çeşitli stratejiler önerilmiştir. Bu nedenle servikal prekanser veya kanser tespiti ile ilgili olarak yukarıda bahsedilen tarama modalitelerinin farklı kombinasyonlarının sahip olduğu zarar ile etkinliği karşılaştırmayı amaçlayarak Yunanistan'da Nisan 2011'den Eylül 2013'e kadar yürütülen "HERMES" (Hellenik Gerçek Hayat Çok Merkezli Servikal Tarama) çalışması oluşturulmuştur. 25-55 yaş arası 4009 kadın serviks kanseri tarama programına dahil edilmiştir (84).

Her kadından bir serviko-vajinal numune toplanarak hem sıvı bazlı sitoloji testi, hem HPV 16 ve 18'in ayrı ayrı DNA'sını tanımlayan Cobas HPV testi, hem de 12 diğer hrHPV havuzunu saptayan (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) HPV DNA testi için kullanılmıştır. Tek başına sitoloji testi, Refleks HPV testi ile sitoloji testi

(ASCUS triyaj),ASCUS için refleks HPV ile kotest ve sitoloji triyajlı HPV testinin CIN 2 saptanmasında düşük sensitivitede olduğu görülmüştür.

ASCUS için refleks ile kotest, HPV 16/18 pozitif ve ASCUS ile HPV+ olanlarda genotipleme ve kotest, HPV 16/18 pozitifliği ve LSIL saptananlarda genotipleme ve kotest yapılan gruplarda sensitivite en yüksek oranda bulunmuştur.

Üçüncü grup olan HPV'ye dayalı tarama metodlarına dayanan algoritmalar içinde ise en sensitif olan yalnız HPV taranandır.

Bu çalışmada çeşitli servikal tarama modaliteleri kapsamlı bir şekilde kullanılmıştır. Tanısal doğruluk açısından araştırılmış ve ilginç sonuçlar üretilmiştir. Papanicolaou testinin yeterince sensitif olmadığı ancak oldukça spesifik olduğu kanıtlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 47.000'den fazla kadın üzerinde yürütülen geniş bir çalışma olan ATHENA denemesindeki sensitivite %51,5 ve spesifite (bias olmadan yapılan kaba tahminlere göre) CIN 2'nin saptanması için %73,4 idi. Bu çalışma aynı zamanda HPV testiyle ilgili aynı hastalık sonlanım noktası için ilgili doğruluk endekslerinin %88,2 ve %57,8 olduğunu bulmuştur (85). Diğerlerinin yanı sıra bu sonuçlar, Athena denemesi sırasında kullanılan HPV testi olan Cobas HPV testinin ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 25 yaş ve üzeri kadınlarda tek başına rahim ağzı kanseri tarama yöntemi olarak onaylanmasına yol açmıştır.

Tasarım olarak ATHENA çalışmasına benzer olan "HERMES" çalışması Yunanistan'da yapılmıştır ve sitolojinin sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %53,7 ve %96,8 ve HPV testinin sırasıyla %100 ve %90,3 olduğunu göstermiştir (86).

Yüksek dereceli servikal neoplazi (servikal intraepitelyal neoplazi grade 3 [CIN 3], adenokarsinom in-situ ve invaziv rahim ağzı kanseri (CIN3+) gelişimi için yüksek riskli bir insan papilloma virüsü (HPV) ile kalıcı enfeksiyon gereklidir (87,88). HPV'yi saptayan moleküler testler, CIN3'lü kadınları saptamak için sitolojiden daha yüksek sensitivite ancak daha düşük spesifite gösterir (80). Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US) tanısı olan kadınlara triyaj yapmak ve 30 yaş ve üzeri kadınları tararken sitolojiye ek olarak HPV testi yani kotest önerilir (89,90). Avrupa'da kılavuzlar, CIN tedavisinden sonra sürveyans için ASC-US'lu kadınların triyajında veya rahim ağzı kanseri taraması (HPV birincil taraması) HPV testinin kullanılmasını ve sitoloji olmadan bağımsız bir birincil tarama testi olarak kullanılmasını önermektedir (91). Avustralya ve Hollanda dahil

olmak üzere birçok ülke artık ulusal tarama programları için HPV birincil taramasını benimsemiştir. HPV birincil taraması, yüksek duyarlılığı korurken, kotestten kaynaklanan karışıklıkları ve kaynak harcamalarını azaltabilir. Takip çalışmaları ve randomize çalışmalar, HPV primer taramasının (92) sitolojiden daha duyarlı olduğunu ve CIN 3'ü daha erken tanımladığını göstermiştir (80,93). Sonuç olarak, sonraki tarama turlarında daha az rahim ağzı kanseri veya CIN3 vakası tespit edilir (94,95). HPV birincil taramasının çekiciliğine rağmen, çözülmemiş birkaç sorun vardır. Bunlar, hangi HPV pozitif kadınların kolposkopiye sevk edilmesi gerektiğini ve HPV birincil taramanın ABD'de nasıl performans gösterdiğini belirlemek için etkili bir strateji geliştirmeyi içerir. 2008'de, 3 yıllık ileriye dönük ATHENA çalışması ABD'de başlatılmıştır (96). Bu çalışma, ABD'de 25 yaş ve üzeri kadınlarda cobas HPV testi ile birincil taramayı değerlendirmek için özel olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Mayıs 2008 ile Ağustos 2009 arasında rutin servikal kanser taraması için başvuran 21 yaş ve üzerindeki hamile olmayan ABD'li 47.208 kadın dahil edilmiştir. Mevcut ABD yönetim kılavuzları, 25 yaşın altındaki herhangi bir nedenle HPV testine karşıt olduğundan 3 yıllık takip aşamasına yalnızca 25 yaş ve üzerindeki 41.955 kadın dahil edilmiştir (90). ATHENA çalışmasındaki 3 yıllık tarama programında 3 farklı strateji geliştirilmiştir. Bunlardan ilki yalnızca ASC-US için gerçekleştirilen sitoloji ve HPV testi taramasıydı. İkincisi, 25-29 yaş arası kadınlar için sitoloji stratejisini kullanan ve 30 yaş ve üzeri kadınları sitoloji ve HPV (toplanmış 14 genotip) ile birlikte test eden hibrit bir stratejiydi. Hibrit strateji, mevcut ABD tarama tavsiyelerini taklit etmektedir (89). Kotest ile sitolojisi negatif olan HPV pozitif kadınlar 1 yıl içinde her iki testle yeniden test edilir ve herhangi biri anormal ise kolposkopiye tabi tutulur.

Bu stratejiler, HPV negatif kadınların 3 yılda yeniden tarandığı, HPV 16/18 pozitif kolposkopi yapılmış kadınlar ve diğer 12 HPV genotipi pozitif olup refleks sitolojisi bakılan ve sitoloji sonucu en az ASC olan ve kolposkopiye refere edilen kadınlarda primer HPV stratejisiyle karşılaştırılmıştır. Eğer sitoloji negatifse kadınlara 1 yıl sonra tekrar HPV ve sitoloji bakılmıştır. Tüm stratejilerde, kolposkopiye yönlendirilen ve CIN 2 olmadığı saptanan kadınlar 1 yıl içinde her iki testle yeniden taranır ve $\geq$ ASC-US veya persistan HPV pozitifliği var ise kolposkopiye yönlendirilir. Sonuç olarak son zamanlarda, başta Avrupa olmak üzere, bir dizi prospektif randomize tarama çalışmada, kotestin HPV birincil taramasına kıyasla daha sonraki servikal

hastalık gelişimine karşı minimal artırılmış koruma sağladığını göstermiştir (95,97,98). Portland, Oregon ve Kuzey Kaliforniya'daki Kaiser Permanente'ye kayıtlı kadınların uzun süreli takip çalışmalarında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (99,100). Kuzey Kaliforniya, Kaiser Permanente'de 5 yıllık takipten sonra, CIN3'ün kümülatif olasılığı HPV negatif kadınlarda %0.17 (%95 GA; %0.11–0.28) iken hem HPV hem de sitoloji negatif sonuç veren kadınlarda %0.16 (%95 GA; %0.06–0.39) idi (100). Bu çalışmalara ve maliyet-etkililik modelleme analizlerine dayanarak, hem Avustralya hem de Hollanda, ulusal rahim ağzı kanseri önleme programları için HPV birincil taramasını benimsemeye karar vermiştir.

Özetle, ATHENA, HPV primer tarama testinin performansını değerlendiren ABD'de yapılan ilk prospektif tarama çalışmasıdır. Sonuçlar, 25 yaşından itibaren HPV birincil taraması pozitif olan kadınlarda HPV 16/18 için genotipleme ve refleks sitoloji kombinasyonu kullanılarak HPV pozitif kadınların triyajıyla HPV birincil taramasının kullanımını desteklemektedir. 25 yaş ve üzeri kadınlarda primer HPV ile tarama, CIN3 pozitifliğinin saptanması için sitoloji veya hibrit stratejiden önemli ölçüde daha duyarlıdır, bu iki strateji mevcut kılavuzlar tarafından desteklenmektedir. Duyarlılıktaki artış, sitoloji veya hibrit stratejiye kıyasla kolposkopi sayısında önemli bir artışla ilişkilidir, ancak bir CIN3 vakasını saptamak için gereken kolposkopi sayısı hibrit stratejiyle aynıdır (96).

Serviks kanseri ve preinvaziv lezyonların erken tanısı ve tedavisini mümkün kılabilmek için yapılan bir diğer tarama yöntemi ise immünohistokimyasal boyamadır. Biyopsi ile doğrulanmış yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin büyük çoğunluğunun (CIN 2 ve daha malign lezyonlar) pap sitolojide ASC-US ve LSIL olarak tanımlanan sitoloji sonuçları ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür (101,102). Bununla birlikte LSIL veya ASC-US tanılı kadınlarda altta yatan CIN 2 oranı ASC-US'ta %4-8, LSIL'de %12-15 aralığını geçmeyecek oranda düşüktür (101). Ancak şu da unutulmamalıdır ki ASC-US patolojisinin tanısı kısmen morfolojiye dayalı olması, subjektif doğası, farklı tanısal aşamaların kullanılması nedeniyle laboratuvarlar ve coğrafi bölgeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir (103). HPV nükleik asitlerinin test edilmesi ASCUS sitolojisinin triyajında yaygın olarak benimsenmiştir. Negatif HPV testi sonucu yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonları etkili bir şekilde dışlayarak, ASC-US ve negatif HPV testi olan kadınların rutin taramaya güvenle

döndürülebileceği algoritmalara yol açar (90). Bununla birlikte HPV prevelans oranlarındaki yaşa bağlı farklılıklar sebebi ile HPV testi 30 yaş ve daha genç kadınlarda ASC-US'u triyajlamada daha az etkilidir (104). Aynı zamanda LSIL'lı kadınlarda HrHPV enfeksiyon oranları %80-85 aralığındadır ve LSIL'lı hastaların triyaj ve tedavisinde HPV testi kullanılmaz (105). Yakın zamana kadar alternatif triyaj yöntemleri olmadığından LSIL sitoloji sonucu olan kadınlar ya doğrudan kolposkopiye yönlendirilir ve ya tekrar sitoloji ile yönetilirdi (101). Şüpheli (ASC-US) veya hafif anormal (LSIL) pap sitoloji sonuçlarının özgüllüğü ve pozitif prediktif değerinin artırılması için biyobelirteçlerin kullanımının artırılması önerilmiştir (106).

Çift immünohistokimyasal boyama protokolü (p16-Ki 67) kullanılarak tümör supresör protein p16 INK4a (p16) ve proliferasyon merkezi Ki 67'yi aynı anda eksprese eden servikal epitelyal hücrelerin varlığının test edilmesinin çoğunlukla retrospektif birkaç çalışmada anormal pap sitoloji sonuçlarının etkili bir şekilde triyaj aracı olabileceği gösterilmiştir. Çift işaretli sitoloji testinin ASC-US ve LSIL sitoloji sonucu olan kadınlarda altta yatan CIN 2 saptama oranlarının önemli ölçüde düşürmeden, HPV testine göre özgüllüğü önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (107–115).

PALMS çalışması Belçika, Fransa, Almanya, İtalya ve İspanya'da yürütülen primer ASC-US ve LSIL marker çalışmasının bir alt analizi olarak ASC-US ve LSIL sitolojisinin triyajında p16-Ki 67 çift işaretli sitolojinin performansının analiz edildiği geniş, prospektif ve çok merkezli servikal tarama programını içermektedir (116). Burada bildirilen alt çalışmada yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazinin saptanması için çift işaretli sitoloji testinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif ve negatif prediktif değeri ASC-US ve LSIL tanısı olan 1100'den fazla kadın prospektif olarak taranarak Hybrid Capture 2 HPV DNA (HC2 HPV) testi ile kıyaslanmıştır.

Çalışmaya serviks kanseri taraması amacıyla Belçika, Fransa, Almanya, İtalya ve İspanya'dan toplam 196 merkezden 18-65 yaş arası toplam 27349 kadın bilgilendirilmiş onamları alınarak dahil edilmiştir (117). Servikal sitoloji raporları için Bethesda sistemi kullanılmıştır. Sıvı bazlı sitoloji (Thinprep ve Surepath) ve Konvensiyonel smearlar Bethesda sistemine göre sonuçlandıktan sonra p16ki67 Dual boyalı sitoloji ve HC2 HPV testi uygulanmıştır. Toplamda 25577 kadının sonuçları PAP sitoloji, HC2 HPV testi ve Dual işaretli sitoloji çalışılması için uygun bulunmuştur.

Kadınlar anormal pap sitoloji sonucu varsa (ASC-US veya daha malign lezyon), pozitif p16Ki67 boyanma saptandysa, 30 yaş altında tek pozitif HPV sonucu olmamak kaydıyla HPV testi sonucu pozitif geldiyse kolposkopiye yönlendirilmiştir. Klinik olarak gerekli görüldüğünde biyopsiler alınmış ve biyopsi ile doğrulanmış histolojik yüksek dereceli lezyonlar (CIN 2) tanıda kullanılmıştır.

Tüm yaş gruplarında HPV testi ile karşılaştırıldığında dual işaretli sitoloji özgüllük tahminlerinin daha yüksek olduğu bulundu ve en büyük fark genç kadınlarda kaydedildi. Dual işaretli sitolojinin sensitivitesi her yaştaki kadında CIN 2 için %85,7 ve CIN 3 için %88 iken, HPV testinin sensitivitesi CIN 2 için %98,4 ve CIN 3 için %100 olarak saptanmıştır (101). Dual işaretli sitolojinin özüllüğü ise tüm yaş gruplarında HPV testinden anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Tüm yaş gruplarında özüllüğü 3 kat daha yüksek saptanmışken 30 yaş ve altı olan grupta özüllüğü 3-4,3 kat daha yüksek bulunmuştur (101).

HPV testi, her yaştan kadında anlamlı olarak daha sensitif bulunmuştur, bununla birlikte özüllüğünün CIN 2 eşiğinde %15,6 olarak kabul edilemez derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu değer dual işaretli sitoloji testinin özüllüğünden (%53,3) yaklaşık 3,5 kat daha düşüktür (101). Bu yüzden bu çalışmada özellikle 30 yaş ve altı ASC-US ve LSIL tanılı kadınların yönetiminde dual işaretli sitolojinin önemli bir seçenek olmasına olanak sağlamıştır.

2.5.3.4. Servikal Preinvaziv Lezyonların Sınıflandırılması

Mart 2012’de Amerikan Patologlar Koleji ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği, LAST Projesine ortaklaşa sponsor oldu. Bu konferans, alt anogenital sistemin insan papilloma virüsü (HPV) ile ilişkili skuamöz lezyonlarının histopatolojisi için güncellenmiş bir terminoloji önermekle görevlendirildi. Amerikan Patologlar Koleji, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği’ni temsil eden patologlar ve klinisyenler dahil olmak üzere proje katılımcıları ve 35 paydaş kuruluşun temsilcileri kapsamlı bir inceleme yürüttü ve LAST projesi kapsamında HPV ile ilişkili premalign ve yüzeysel invaziv hastalığın mevcut anlayışı ile ilgili terminolojiyi tüm alt anogenital bölgelerde uyumlu hale getirmek ve terimleri tutarlı bir şekilde kullanmak için önerilerde bulundu (118,119).

LAST terminolojisine göre lezyonlar yüksek dereceli veya düşük dereceli olarak kategorize edilecek ve ardından “skuamöz intraepitelyal lezyon” ifadesi gelecek. Bethesda Sistemi (LSIL ve HSIL) gibi kısaltmalar kullanılacaktır.

Geçiş sırasında yeni terminolojiye göre ve klinisyenin talebi üzerine tanı, her bir alt anogenital bölge için mevcut “intraepitelyal neoplazi (-IN)” terminolojisi ile daha da desteklenebilir. -IN niteleyicisi kullanılıyorsa, ana teşhisten sonra parantez içinde rapor edilecektir. Örneğin, daha önce “CIN 2” olarak rapor edilen bir servikal biyopsi artık “HSIL” veya “HSIL (CIN 2)” olarak rapor edilmiştir. Önceki “CIN 3” artık “HSIL” veya “HSIL (CIN 3)” olarak rapor edilecektir. Çünkü LAST terminolojisi sitoloji raporlamasıyla paralellik gösterdiğinden, sağlık hizmeti sağlayıcıları alınan raporun sitolojik veya histopatolojik bir numuneye atıfta bulunmasını sağlamalıdır. Benzer terminolojinin kullanılması, sitolojinin bir tarama testi olarak rolünü değiştirmeyi veya sitolojinin histolojik tanının yerini alabileceğini ima etmeyi amaçlamamıştır. Not olarak, bir dizi anatomik patoloji laboratuvarı ve başlıca patoloji ders kitapları servikal lezyonlar için hali hazırda iki aşamalı bir histopatoloji sistemi kullanmaktadır (120).

LAST Proje önerileri p16 immün boyamanın laboratuvar kullanımı için özel kılavuzlar içermektedir. En önemlisi, hematoksilen ve eozin morfolojisine dayalı olarak -IN 2 teşhisi konulurken yüksek dereceli bir lezyon tanısını doğrulamak için p16 önerilir. Bir “CIN 2” numunesi p16-pozitif ise, “HSIL” olarak sınıflandırılacaktır; p16 negatifse, “LSIL” olarak sınıflandırılacaktır. Böylece CIN 2 tanısını netleştirmek için p16 immün boyama kullanılarak, daha önce hematoksilen ve eozin boyama ile CIN 2 olarak adlandırılan bazı biyopsi örnekleri p16-negatif olacak ve LSIL’e indirgenecektir. Bu da, HSIL teşhisinin artan özgüllüğü ile sonuçlanacaktır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar da, p16-pozitif CIN 1’in, p16-negatif CIN 1’e kıyasla CIN 3’e ilerleme riskini artırdığını göstermektedir (121–123). Bu kılavuzlara dahil edilen histolojik sınıflandırma, CIN 1 terimlerini düşük dereceli lezyonlara ve CIN 2, 3’ü yüksek dereceli öncülere uygulayan 2 kademeli bir sistemdir (118).

Çoğu durumda, 2006 Amerikan Kolposkopi Derneği ve Servikal Patoloji Uzlaşım Kılavuzu tedavisiz yakın klinik takip önermiştir. Öncesinde

ASC-US, LSIL veya ASC-H sitoloji raporu olan CIN 1,

1) 6 ayda ve negatifse 12 ayda tek başına sitoloji;

2) Alternatif olarak, 12 ayda bir HPV testi ile takip edilmesi önerilmiştir.

ASCUS-LSIL Triyaj Çalışması çalışma verilerinin (ortalama yaş 25.2 yıl) bir analizi, CIN 1 veya daha az şiddetli bir biyopsiden sonra CIN 2 veya daha kötü teşhis için bu iki seçeneğin duyarlılığının sırasıyla %88,0 ve %92.2 olduğunu göstermiştir. Yakın takip önemlidir, çünkü bu grupta tespit edilmemiş yüksek dereceli lezyon riski düşüktür. LSIL biyopsisinden önce HSIL Pap testi sonucu, aksi belirtilmemiş atipik glandüler hücreler veya atipik endoservikal hücreler (başka şekilde belirtilmemiş) varsa, üç seçenek uygundur:

1) 6 ay aralıklarla sitoloji ve kolposkopi ile yakın takip. Kolposkopinin tatmin edici olması, endoservikal kanalda hastalık olmaması ve sitoloji veya biyopside ek HSIL saptanmaması koşuluyla 1 yıla kadar takip aralığı açılabilir.

2) Sitoloji, kolposkopi ve histopatolojinin gözden geçirilmesi

3) Tanısal eksizyon.

2006 Amerikan Kolposkopi Derneği ve Servikal Patoloji Uzlaşısı Kılavuzu, biyopsi tanısı CIN 2 veya CIN 3 olan çoğu kadın için eksizyon veya ablasyon ile tedavi önermektedir. Yeni HSIL tanısı, önceki tüm CIN 3 ve p16 pozitif CIN 2'den oluşur. 2006 Amerikan Kolposkopi Derneği ve Servikal Patoloji Uzlaşısı Kılavuzu adölesan ve “genç” kadınların, CIN 2 ve CIN 2-3'ün yönetimi için dikkate alınması gereken özel bir popülasyon olarak tanımlamaktadır.. adölesanlar için güncellenmiş tarama önerileri dikkate alınmalıdır. 2006 Amerikan Kolposkopi Derneği ve Servikal Patoloji yönetim kılavuzları, genç kadınlarda konservatif yönetimin, daha önce eksizyonel prosedür öyküsü olan kadınlar arasında artan gebelik komplikasyon riskini net olarak açıklayamamaktadır (124–126).

2006 kılavuzlarında konservatif yönetimde,

CIN 2 belirtildiğinde 2 yıla kadar altı ayda bir sitoloji ve kolposkopi ile takip tercih edilir, CIN 3 için eksizyonel tedavi önerilir. 2006 kılavuzları, CIN 2-3 için özel tavsiyeler içerir ve tedaviye veya gözleme izin verir. Gözlem, 6 ayda bir sitoloji ve kolposkopiden oluşur. Lezyonun kolposkopik görünümü kötüleşirse veya HSIL sitolojisi veya yüksek dereceli görünen bir kolposkopik lezyon 1 yıl sonra devam ederse biyopsi tekrarı önerilir. CIN 2–3'lü genç kadınlar, üç koşuldan biri karşılanırsa tedavi edilmelidir:

1) Yüksek dereceli lezyonlar 2 yıldan fazla sürerse,

2) Transformasyon bölgesinin tamamı kolposkopide görüntülenemiyorsa,

3) Hastalığın kesin CIN 3 veya kansere ilerlemesi durumunda tedavi planlanır. Normal kolposkopi ve iki ardışık negatif sitoloji sonucundan sonra hastalar rutin taramaya dönebilir.

2.5.3.5. Serviks Kanseri Tarama Programı

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın belirlemiş olduğu serviks kanseri tarama programına göre 30-65 yaş arası tüm kadınlar serviks kanseri tarama programına dahil edilmelidir. Ko-test olarak bilinen HPV DNA veya Pap Smear testi her beş yılda bir yapılmalıdır. Son iki testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama programına son verilir. Servikal intraepitelyal neoplazi grade 2 (CIN II) veya servikal intraepitelyal neoplazi grade 3 (CIN III) nedenli olmayan histerektomi geçiren kadınların rutin tarama programına dahil edilmesi önerilmez. CIN II ve III nedeniyle histerektomi yapılan kadınlarda üç adet raporlu negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sonuç yokluğunda tarama yapılması sonlandırılmalıdır (19).

Amerika Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ise; Taramanın 21 yaşında başlamasını, 21-29 yaş arası 3 yılda bir sitoloji, 30-65 yaş arası 5 yılda bir HPV DNA veya 3 yılda bir sitoloji testi yapılmasını önerirken, 65 yaş (son 10 yılda ve sonuncusu son 5 yılda olmak üzere 3 negatif sitoloji ve ya 2 negatif HPV testi varlığında) ve benign nedenli histerektomilerde tarama sonlandırılmasını önermektedir. CIN II ve CIN III öyküsü olan ve histerektomi olanlarda 20 yıl süreyle tarama devam edilmesi gerekmektedir. HPV aşısı olanlarda tarama devam edilmelidir. HPV taraması sonucunda HPV 16 ve 18 pozitif çıkan hastalar kolposkopiye yönlendirilmelidir. HPV 16-18 dışındaki diğer yüksek riskli tipler pozitif ancak sitoloji benign ise 1 yıl sonra yeniden HPV testi önerilmektedir. HPV testi pozitif ve sitolojide herhangi bir patoloji var ise hastalar kolposkopiye yönlendirilmelidir (6).

HPV'nin çoğu servikal kanser için gerekli bir faktör olduğunun anlaşılması, serviks kanserinin önlenmesi için iki önemli gelişmeye yol açmıştır: Oldukça etkili bir birincil önleme stratejisi olarak HPV aşılması ve tarama ve/ veya tarama pozitifliğinin yönetimi için yeni bir yaklaşım olarak HPV DNA testi yapılmasıdır (127). Birçok serviks kanseri önleme programı, aşıli kadınların tarama yaşına gelmesi ve yeni moleküler testlerin tanıtılmasıyla şu anda önemli bir geçiş aşamasından geçmektedir. Bu konuyla ilgili önceki birkaç çalışmanın incelemesiyle birlikte, HPV taramasının kanser

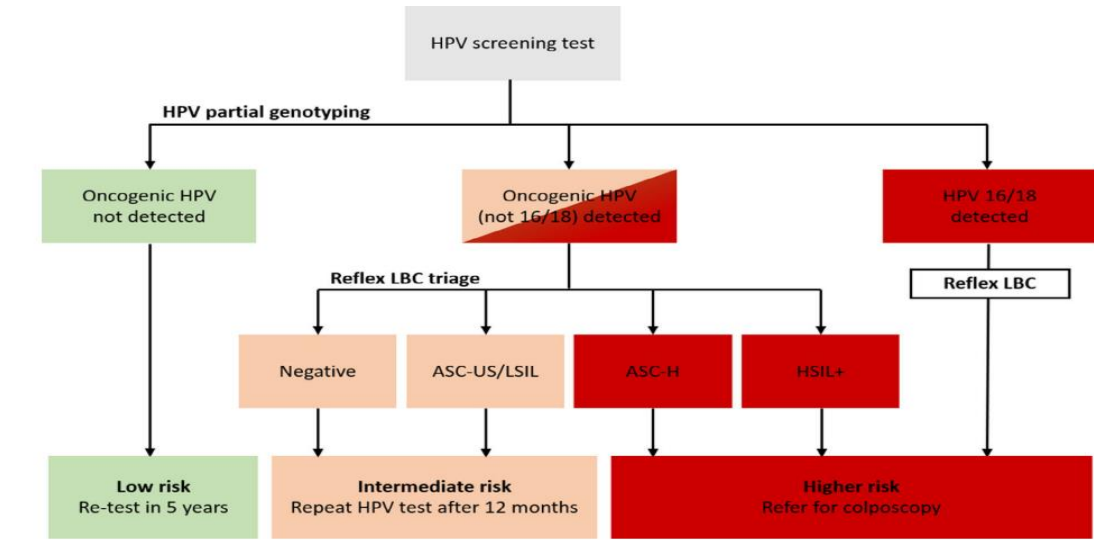
öncüllerinin daha erken saptanmasına olanak sağladığı sonucuna varmaktadır ve sitoloji taramasından daha etkilidir (128–130). Çok sık taramadan kaynaklanan zararı azaltırken tarama aralıklarının eşit veya daha iyi güvenlikte uzatılmasına izin verir. Sonuç olarak, bu değişiklikler daha yüksek program verimliliğine yol açabilir. Örneğin, Hollanda, ofis tabanlı taramaya katılmayan kadınlara kendi kendine örneklemeye sunan, uzun aralıklarla organize edilmiş HPV tabanlı bir tarama programına geçmektedir (131). Öte yandan, bazı Avrupa ülkeleri şu anda sitoloji tabanlı tarama programlarını değiştirmeyi düşünmemektedir. Mevcut kanıtlara verilen farklı tepkilerin nedenleri farklıdır. Örneğin, düşük servikal kanser oranlarına ve yerleşik bir sitolojiye dayalı tarama programına sahip bir ülke, mevcut uygulamayı değiştirmek için bir teşvike sahip olmayabilir. Ancak, giderek aşılana popülasyonlarda, bir noktada HPV tabanlı bir programa geçmenin faydaları, bu tür bir programı uygulamak için gereken çabalardan daha ağır basabilir (132,133). Anormal sitoloji sonuçları düşük kanser riski olan daha az karsinojenik tiplerin neden olduğu minör anormalliklere kayacağından, sitolojiye dayalı tarama aşılı kadınlarda daha az verimli hale gelecektir. Tersine, HPV testine dayalı birincil taramada, HPV pozitif kadınlar, özellikle HPV16/18 ve sitoloji olmak üzere genotiplendirmeye dayalı olarak yönetilebilir. Özetle, daha uzun aralıklarla HPV tabanlı bir tarama programının sitoloji taramasına kıyasla taramayla ilgili potansiyel olarak daha az zararlı daha verimli olabileceğini gösteren çok büyük kanıtlar vardır. HPV tabanlı taramaya geçmeyi düşünürken birkaç önemli faktörün dikkate alınması gerekir:

(1) Hangi HPV tarama testi kullanılmalıdır? FDA onaylı HPV DNA tahlillerinin performansı çok benzerdir, ancak tahliller kısmi genotiplemeye göre farklılık gösterebilir. Yeni HPV DNA testlerini kabul etmek için minimum gereklilik ile ilgili uluslararası kriterler tanımlanmıştır ve bu yönergeleri karşılayan testlerin listesi yakın zamanda yayınlanmıştır (134).

2) HPV negatifler için hangi tarama aralıkları kullanılmalıdır? Organize olmayan tarama programları, 5 yıllık aralıklar çok güvenlidir ve tekrarlayan negatif taramaları olan ve kanser riski en düşük olan kadınlarda daha uzun süre uzatılabilir.

3) Hangi triyaj testi kullanılmalıdır? HPV pozitif kadınların triyajı için sitoloji, kısmi genotipleme, p16/Ki-67, metilasyon ve diğerleri dahil olmak üzere giderek artan sayıda tahlil seçeneği vardır (135).

Günümüzde HPV testi yönetim algoritması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir:



Şekil 3. HPV Yönetim Algoritması

Burada HPV testi sonucunda onkojenik HPV enfeksiyonu saptanmayan vakalarda 5 yılda bir HPV testi ile rutin tarama önerilmiştir. HPV tip 16/18 dışı onkojenik HPV saptanan vakalarda refleks sıvı bazlı sitoloji yapılmasını bunun sonucuna göre eğer sitoloji negatifse veya ASC-US ya da LSIL gibi düşük dereceli lezyonlarda orta risk grubu kabul edilerek 12 ay sonra tekrar HPV testi yapılması önerilmiştir. Eğer sitoloji yüksek dereceli lezyondan ayırt edilemeyen önemi belirsiz atipik hücre(ASC-H) veya yüksek dereceli intraepitelyal lezyon(HSIL) olarak raporlandıysa yüksek riskli grup olarak kabul edilerek kolposkopiye refere edilmelidir. HPV testi tip 16/18 pozitif gelen vakalar ise yine yüksek riskli grup kabul edilerek kolposkopiye yönlendirilmelidir (136).

2.5.3.6. Kolposkopi

Kolposkopi bir tarama yöntemi değil ikinci basamak bir tanı testidir. Anormal sitoloji ve ya test pozitifliği halinde biyopsi öncesi kullanılması ideal yaklaşımdır.

Kolposkopinin kelime anlamı vajina içine bakmaktır (colpo ve scope). Kolposkop, Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edilmiştir (137). 1960'ların sonu ve 1970'lerin başlarında özellikle Coppelsan ve ark., Kolstad, Stahl, Townsed ve ark. ve Burghardt gibi yazarların kolposkopi ile ilgili terminoloji ve adlandırmayı

genişleterek değiştirmeleri, bu arada eğitim amaçlı kurslar düzenlenip kolposkopinin asistanlık eğitimine sokulmasıyla, serviks, vajina, vulva, perine hatta penis ve skrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi giderek artan ölçülerde kullanıma girmiştir.

Kolposkopi ise pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. şüpheli alanlardan biyopsi yapılır. Sonuç olarak sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım yapılmış olur. Her kolposkopik incelemenin amacı en az invazif serviks kanserinin dışlanması olmalıdır. Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur (137). Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde yada servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal Pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir.

Tarama ve tedavi ile birlikte kolposkopi son 50 yılda serviks kanseri insidansını ve mortalitesini azaltmada çok önemli bir rol oynamıştır (138,139). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki mevcut kolposkopi yaklaşımlarının sınırlamalarını kabul eden Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP), ABD Ulusal Kanser Enstitüsünden araştırmacılarla işbirliği içinde, kanıtları gözden geçirmek ve kolposkopi uygulaması için öneriler geliştirmek için yola ıktı (140). Kolposkopi, uterin serviksin, özellikle transformasyon bölgesinin (TZ) görüntülenmesi ve değerlendirilmesi için, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)/skuamöz intraepitelyal lezyonların (SIL) ve invaziv kanserin saptanması için belirli bir aletin kullanımı olarak tanımlanmaktadır. Potansiyel lezyonları belirlemek için %3 ila %5 asetik asit ve Lugol iyot solüsyonu uygulaması kullanılır. Değişiklikler kolposkopide görsel olarak değerlendirilir ve biyopsi yerinin doğrudan belrilenmesine yardımcı olur. Grsel değişiklikler, asetik aside yanıtı (aseto beyazlatma), lezyon sınırlarının özelliklerini, yüzey konturlarını, lezyon boyutunu, vasküler paternleri ve iyot alımının derecesini içerir (141–144). Kolposkopik derecelendirme sisteminin kullanılıp kullanılmadığına bakılmaksızın kolposkopik izlenimin subjektif doğası nedeniyle, tüm potansiyel lezyonlardan biyopsi alınması önerilir (145–149). Kolposkopik biyopsiler, tedavi veya gözlem ile sonraki yönetimi yönlendiren bir risk değerlendirme aracı olarak görülmelidir. Bir lezyon mevcut olduğunda, mevcut olan en şiddetli hastalığın histopatolojik tanısını oluşturmak, CIN/

SIL/ kanser tanısını doğrulamak veya olası durumları değerlendirmek için 2 ila 4 bölgeden biyopsiler alınması önerilir. Normal kolposkopik izlenimi olan düşük riskli kadınlar için biyopsilerin ertelenmesi kabul edilebilir (146). Seçilmiş yüksek riskli durumlarda, ilk kolposkopinin hemen ardından tüm transformasyon zonunun loop eksizyonu ile takip edilebilir ve böylece aynı seansta hem tanı hem de tedavi sağlanır (90,150). Kolposkopik muayenenin ana endikasyonu aşağıdakiler de dahil olmak üzere servikal neoplazi için yüksek risk altındaki kadınları değerlendirmedir:

- Anormal veya sonuçsuz servikal kanser tarama testleri (90).
- Pelvik muayene sırasında bulunan herhangi bir şüpheli servikal anormallik, anormal genital sistem kanaması veya açıklanamayan servikovajinal akıntı da dahil olmak üzere olası servikal kanserin semptom veya belirtileri (151).
- Tedavi edilmiş veya edilmemiş geçmiş sitolojik ve/veya patolojik anogenital sistem anormallikleri takibinde kullanılmaktadır (152).

Kolposkopik muayenenin genel değerlendirmesi sırasında SCJ'nin dış değerlendirmesi, mevcut ASCCP konsensüs yönetimi kılavuzlarında olduğu gibi, tarihsel olarak tatmin edici/yetersiz veya yeterli/yetersiz olarak tanımlanmıştır (90,139). Düşük dereceli lezyonlarda ince ve yarı saydam asetobeyaz alanlar, hızla solan vasküler desenler, ince mozaikizm ve ince punktuasyon, lezyon etrafında düzensiz sınır ve bozuk coğrafi kontur, kondilomatöz yapılar görülebilmektedir. Yüksek dereceli lezyonlarda asetobeyaz alanlar kalın ve yoğun, hızla ortaya çıkan ve yavaşça solan kahlı kript (bez) açıklıkları, alacalı kırmızı ve beyaz vasküler paternler, kaba mozaikizm, kaba punktuasyon, keskin sınır ve kaynaşmış papillomatöz lezyonlar dikkati çekmektedir. Şüpheli lezyonlarda ise atipik damarlanma, lezyonda düzensiz yüzey, ekzofitik lezyon, nekroz, ülserasyon ve/veya tümör görülebilmektedir (139).

2.5.3.7. Serviks Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Serviks kanseri kadın genital kanserleri arasında tarama programı olan ve bu nedenle teorik olarak önlenabilir bir kanser olmasına rağmen özellikle gelişmekte olan ve de geri kalmış ülkelerde önemli bir ölüm nedenidir. Serviksin eksternal bir genital organ olması özellikle karsinogenezi hakkında önemli bilgiler edinilebilmesini sağlamıştır.

Karsinogenik sürecin uzun olması, preinvaziv bir evresinin olması, bu dönemde hastaların yakalanabilmesi ve etkin olarak tedavi edilebilmesi bu hastalığa özgü önemli bir karakteristik olup tarama, erken tanı ve tedaviye imkan vermektedir. Serviks kanseri risk faktörleri arasında erken yaşta cinsel ilişki, seksüel partner sayısı, yüksek parite, ırk, düşük sosyoekonomik düzey ve sigara içimi önemli bir yer tutmaktadır. Bugün serviks kanseri gelişimi için HPV'nin mutlaka var olması gerektiği, diğer risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma oranlarını arttırdığı ya da viral persistansı ve karsinogenik süreci hızlandırdığı için önemli olduğu üzerinde durulmaktadır.

HPV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri cinsel aktivite ile ilgili davranışlardır (153). Danimarka'da yapılan bir kohort çalışmasında cinsel inaktif kadınlar arasında, iki yıllık takipte cinsel olarak aktif olanların %35.4'ünün HPV DNA pozitif olduğunu buldu. Ancak takipte cinsel aktiviteye başlamamış kadınların hiçbirinde HPV DNA pozitif çıkmadı (154). ABD'de 400'den fazla HPV negatif üniversiteli kadından oluşan başka bir kohort alt örneğinde, 24 aylık kümülatif HPV enfeksiyonu insidansı, cinsel olarak aktif olan kadınlar ile cinsel aktiviteye başlayan kadınlar arasında takip sırasında farklılık göstermedi. (%38.8) Buna karşılık, cinsel aktiviteye başlamamış kadınlar arasında, 24 aylık kümülatif HPV enfeksiyonu insidansı sadece %2,4 idi (155). Diğer araştırmalar da, cinsel aktif olmayan kadınların, HPV ile enfekte olmadığını veya çok düşük bir HPV prevalansına sahip olduğunu göstermektedir.

Cinsel partner sayısının HPV bulaşması için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir (154,156–160). Hem erkek hem de kadınlarda HPV DNA'sının tespiti, yaşam boyu cinsel partner sayısı arttıkça önemli ölçüde artar (161,162). Danimarka'da izlem sırasında bir cinsel partneri olan kadınlara kıyasla, üç veya daha fazla partneri olanların HPV DNA pozitif olma ihtimalinin neredeyse on katı olduğunu buldu (154). Nüfusa dayalı bir çalışmaya katılan genç İsveçli kadınlar arasında, yaşam boyu erkek cinsel partner sayısı HPV enfeksiyonu için tek bağımsız risk faktörüydü. Altı veya daha fazla yaşam boyu cinsel partneri olan kadınların, ömür boyu bir partneri olan kadınlara kıyasla HPV pozitif olma ihtimali yedi kat daha fazlaydı (157). Doğrudan cinsel davranışla ilgili olmayan diğer faktörler, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, siyah etnik köken ve Chlamydia enfeksiyonu öyküsü de HPV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (158,159).

Sigara kullanımı, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, yüksek parite ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile koenfeksiyon, servikal karsinogenezde kofaktörler olarak belirlenmiştir. Herpes simplex virüs tip-2 veya Chlamydia trachomatis ile immünosupresyon ve koenfeksiyon, serviks kanseri riskini artıran olası kofaktörler iken, yüksek meyve ve sebze içerikli diyetler olası koruyucu etkiye sahiptir.

Bosch ve de Sanjose'tarafından yapılan bir incelemede, HPV DNA pozitif kadınlar arasında serviks kanseri riskini artıran kofaktörler: uzun süreli oral kontraseptif kullanımı (beş veya daha fazla yıl); yüksek parite (beş veya daha fazla tam süreli gebelik); Sigara içmek; HIV ile koenfeksiyon; ve C. trachomatis ve herpes simplex virüs tip-2 gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ile ko-enfeksiyon şeklinde tanımlanmıştır. Hamilelik ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı sırasındaki hormonal değişikliklerin servikte karsinogenezi teşvik edebileceği ve hızlandırabileceği varsayılmıştır (163,164). Erkeklerde, yaşamları boyunca rastgele cinsel ilişki davranışlarının bir ölçüsü olarak C. trachomatis'e karşı seropozitifliğin, yüksek serviks kanseri riski taşıyan kadınları ayırt etmede daha tutarlı olduğu gösterilmiştir (165). Serviksin SCC riski, günde içilen sigara sayısı ile artarken, sigara içme süresi ile artmamıştır (166). ABD'de başlangıçta onkojenik HPV DNA için pozitif olan 1800'den fazla kadından oluşan bir örneklemede, sigara içenler arasında sigara içme sıklığının, CIN3 veya rahim ağzı kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirildi (167). ABD'de 18-35 yaşındaki kadınlar arasında yapılan bir başka kohort çalışması, hiç sigara içmemiş kadınlara kıyasla, daha önce sigara içen kadınların HPV enfeksiyonlarını önemli ölçüde daha uzun sürdüğünü buldu. Uzun süreli östrojen progesteron içeren oral kontraseptif kullanımı, artan invaziv skuamöz hücreli karsinom (ICC) geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir (168,169). 10 vaka kontrol çalışmasına katılan HPV DNA'sı pozitif olan kadınlar arasında, beş yıl veya daha uzun süre oral kontraseptif kullananların rahim ağzı kanseri olma olasılığı hiç kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu. Bu ilişki ICC için karsinoma in situ'dan daha güçlüydü; Beş yıl veya daha uzun süre oral kontraseptif kullananların, sırasıyla ICC olma riskinin 4 kat ve carcinoma in situ olma ihtimalinin üç katından fazla arttığı gösterildi (170).

Yedi ülkeyi kapsayan IARC çok merkezli vaka kontrol çalışması, C. trachomatis antikorları için de seropozitif olan HPV pozitif kadınların invaziv SCC'ye sahip olma olasılığının arttığını, ancak serviksin invaziv adenokarsinomunu (ADC) veya

adenoskuamöz kanserinin (ADSC) görülme sıklığını değiştirmediğini saptadı (171). Aynı çalışmadan elde edilen veriler, herpes simpleks virüsü tip-2 ko-enfeksiyonu olan HPV pozitif kadınların SCC'ye sahip olma olasılığının iki kat daha fazla ve servikte ADC veya ADSC'ye sahip olma olasılığının üç kat daha fazla olduğunu göstermiştir (172). Garcia-Closas ve arkadaşları diyet ve beslenmenin serviks kanseri ve kalıcı HPV enfeksiyonları riski üzerine rolünü araştırmış ve ayrıca bulunan kanıtları “ıkna edici”, “olası”, “mümkün” olarak veya “yetersiz” sınıflandırmıştır. Tanımlanan servikal karsinogeneze karşı olası diyet koruyucu faktörler şunları içermekteydi: folat, retinol, Vitamin E, C ve B12 açısından zengin diyetler; alfa- ve beta-karoten; likopen; lutein/zeaksantin; ve kriptoksantin. Ayrıca meyve, sebze, C ve E vitaminleri, beta- ve alfa-karoten, lutein/zeaksantin, likopen ve kriptoksantin açısından zengin diyetlerin, HPV enfeksiyonlarının kalıcılığına karşı olası bir koruyucu etkiye sahip olabileceğini belirtmişlerdir (173).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

“Serviks kanseri taramasında sitoloji ve HPV testi; persistans ve klirensi belirleyen faktörler” konulu prospektif tez çalışmamızın Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 3 Temmuz 2020 tarihli ve 101 sayılı toplantısında etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda Ocak 2008- Temmuz 2018 tarihleri arasında smear ve HPV DNA testi yapılan, smear ve HPV pozitifliği nedeniyle takipte olan ve son 2 yıl içinde taraması yapılmamış hastalar önceki tarama tarihlerine göre yeniden taramaya çağrıldı. Hastalar arasında persistans ve klirens oranları ile persistans ve klirens etki eden faktörleri belirlemek amacıyla yazılı onamları alınarak hastalardan smear ve HPV DNA testi örnekleri alındı. Ayrıca hastalara 13 soruluk anket uygulandı.

Çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi dökümantasyon kayıt sistemi üzerinden HPV DNA taranmış 1602 hasta bulunmuştur. Bunlardan 419 hastada HPV DNA pozitif saptanmış ve hastalar takibe alınmıştır. HPV DNA pozitif saptanan hastalara sistemden kayıtlı telefon numaraları aranarak ulaşılmaya çalışılmış, ancak gerek hastaların çoğunun telefon numarasının değişmiş olması, gerek ikamet amacıyla başka bir ile taşınmış olmaları, gerekse covid 19 salgını sebebi ile taramaya katılmayı kabul etmemeleri veya başka merkezde yakın dönemde takip edilmiş olmaları sebebi ile sadece 57 hasta bu gruptan çalışmaya dahil edilebilmiştir. Çalışmamızın kapsadığı hasta sayısını artırabilmek amacıyla son iki yılı kapsamamak kaydıyla HPV DNA pozitifliği ve smear pozitifliği sebebi ile kolposkopi amacıyla Ocak 2017-Mayıs 2019 tarihleri arasında tarafımıza yönlendirilen hastalar da çalışma grubuna dahil edilmiştir. Bu şekilde çalışmaya 37 hasta daha dahil edilmiştir. Böylece toplamda çalışmaya 94 hasta dahil edilmiş oldu.

Hastalar regl dönemi dışında ve akıntı şikayetlerinin olmadığı dönemlere denk getirilerek taramaya çağırılmıştır. İşlem öncesinde yazılı onamları alınan hastalara gizlilik esasına uyularak 13 soruluk anket uygulanmıştır. Anketimizde hastalara yaşı, eğitim durumu, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, çoklu cinsel partnerinin olup olmadığı, aktif ya da pasif sigara içiciliği, alkol kullanım durumu, genital siğil öyküsü, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, oral kontraseptif kullanımı öyküsü, kondom kullanımı öyküsü, HPV aşısı öyküsü ve multivitamin kullanımı öyküsü

sorgulanmıştır. Sonrasında hastalarda spekulum yardımı ile serviks görüntülenerek servikal os hizasında fırça 360 derece döndürölerek sürüntü alınmış, eş zamanlı smear ve HPV DNA testi gönderilmiştir.

HPV DNA testi için alınan örnekler soğuk zincire uyularak taşınmış, Çukurova Üniversitesi Tıp Faköltesi Tıbbi Viroloji Bilim Dalı tarafından Real Time PCR metoduyla çalışılmıştır.

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiğı kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 94 hastanın önceki pozitif HPV tipleri ve smear sonuçları, eksizyonel prosedür uygulanıp uygulanmadığı ve patoloji sonuçları kaydedilmiş, hastaların yeni HPV pozitifliği ve smear sonuçları taranmıştır.

Hastaların yaşı 29-66 yaş arasında değişmekle birlikte ortalama yaşı 44,2 olarak saptandı. Hastaların ortalama ilk ilişki yaşı 20,6, minimum 15 maksimum 43 yaş olarak belirlendi. Evlilik yaşı ve ilk ilişki yaşı değerleri ortalaması 20,6- 20,7 olmak üzere hemen hemen aynı saptandı. Hastaların gravida parite durumu sorgulandığında ortalama gravida 2,91, ortalama parite 2,3 olarak belirlendi.

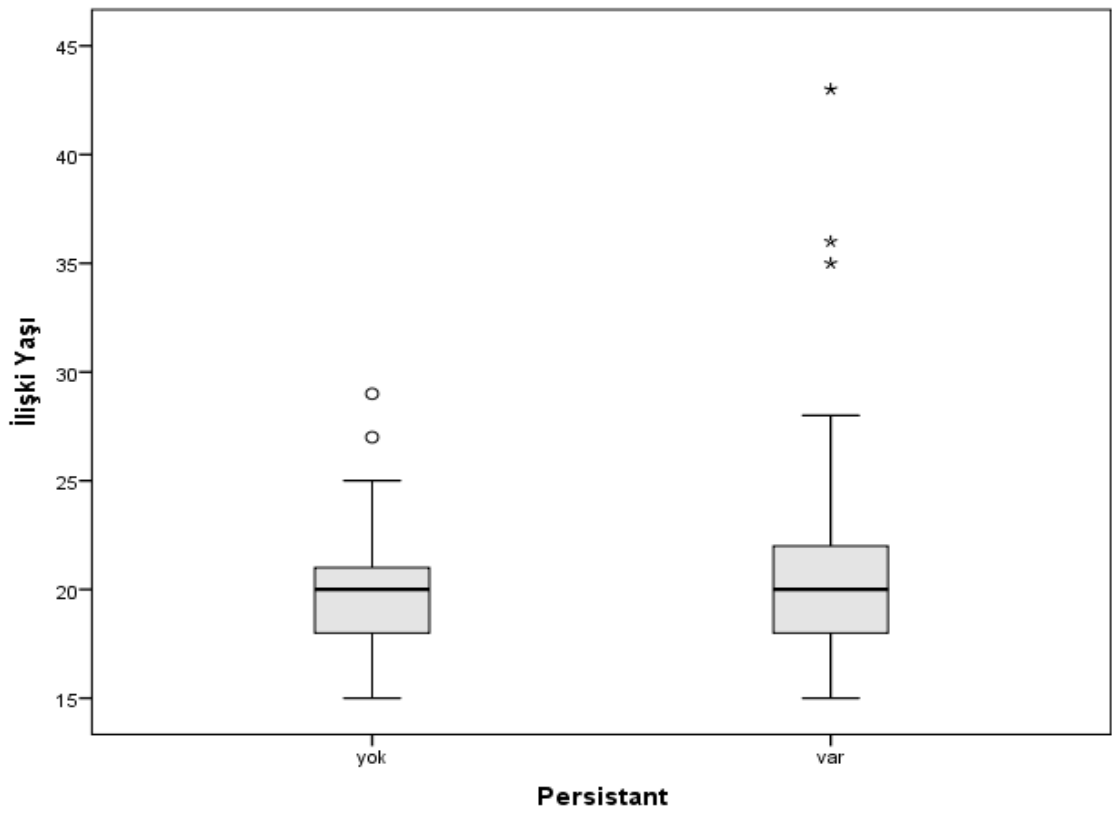
Tablo 1. Çalışma grubu yaş, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı, gravida ve parite özellikleri

	Total (n=94)				
	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Yaş	44,2	8,7	42,5	29,0	66,0
İlk İlişki Yaşı	20,6	4,5	20,0	15,0	43,0
Evlilik Yaşı	20,7	4,5	20,0	15,0	43,0
Gravida	2,9	1,7	3,0	0	9
Parite	2,3	1,2	2,0	0	6

Total grup yaş, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı, gravida ve parite ile persistansın ilişkisi yönünden incelendiğinde; toplamda 69 hastada persistans saptanırken 25 hastada persistans saptanmamıştır. Bu da hastaların yaklaşık %73,4 'ünde persistans saptanması anlamına gelmektedir. Yaş, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı ve gravida ile persistans arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken parite ile persistans arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 2. Yaş, ilk ilişki yaşı, evlilik yaşı, gravida ve parite ile persistans ilişkisi

						Persistant										p değeri
	Total(n=94)					Yok(n=25)					Var(n=69)					
Yaş	44,2	8,7	42,5	29,0	66,0	41,7	7,0	40,0	30,0	58,0	45,1	9,1	43,0	29,0	66,0	0,107
İlişki yaşı	20,6	4,5	20,0	15,0	43,0	20,1	3,3	20,0	15,0	29,0	20,7	4,8	20,0	15,0	43,0	0,806
Evlilik yaşı	20,7	4,5	20,0	15,0	43,0	20,3	3,5	20,0	15,0	29,0	20,9	4,8	20,0	15,0	43,0	0,849
Gravida	2,9	1,7	3,0	0	9	2,5	1,4	3,0	0	7	3,0	1,8	3,0	0	9	0,098
Parite	2,3	1,2	2,0	0	6	1,9	1,0	2,0	0	4	2,4	1,3	2,0	0	6	0,031



Şekil 4. Persistant gruplarına göre ilişki yaşı dağılımı

Hastalar parite-persistans ilişkisine göre incelendiğinde hiç doğum yapmayan kadınlarda persistans oranı % 7,5 saptanırken, 1 doğum yapan kadınlarda %16, 1, 2 ve daha fazla doğum yapan kadınlarda %76,4 oranında persistans saptanmıştır ($p<0,031$).

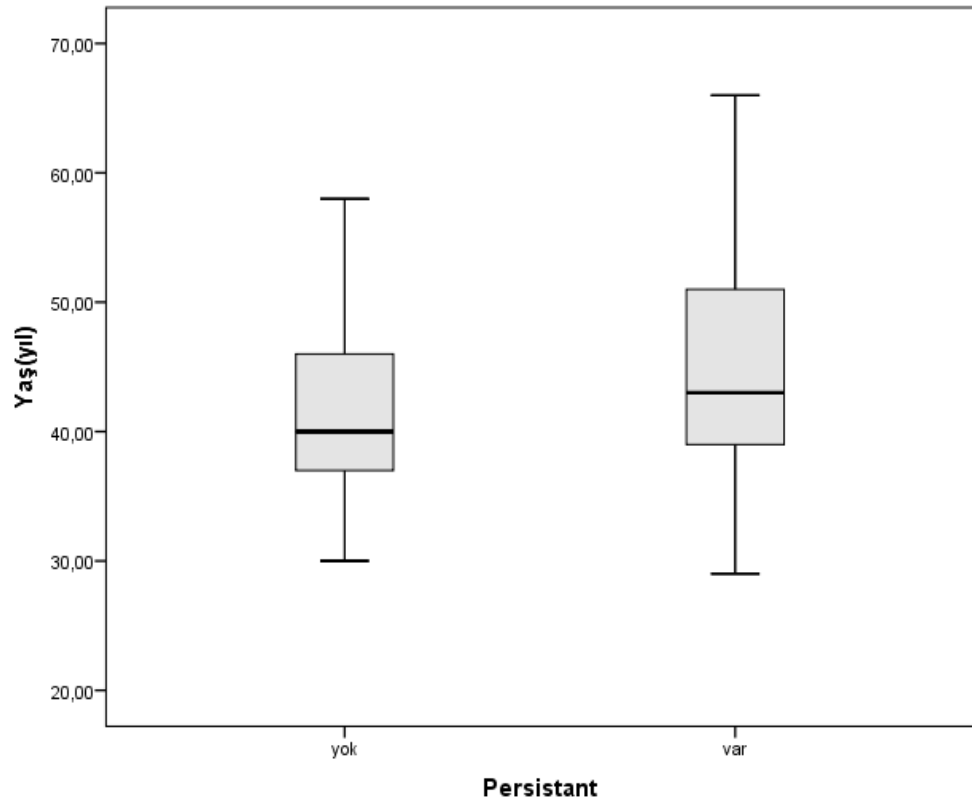
Tablo 3. Parite-persistans sıklığı ilişkisi

Parite		
	Frekans	Yüzde değeri
0	7	7,5
1	15	16,1
2	32	34,4
3	25	26,9
4	12	12,9
5	1	1,1
6	1	1,1
Total	93	100,0

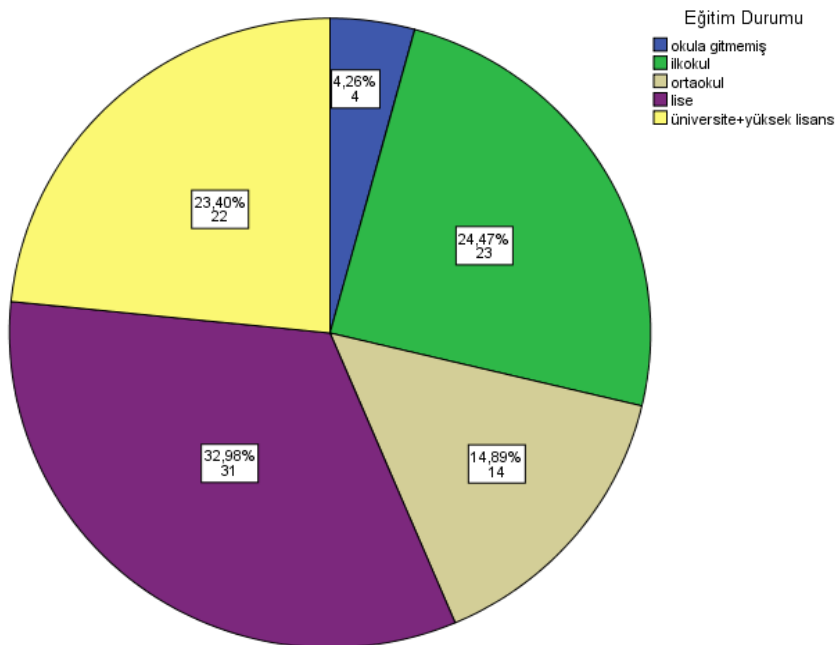
Tablo 4’de yaş gruplarına göre persistans oranı araştırmasında hastalar 30 yaş ve altını gösteren bir grup (grup 1), 30 yaş üzerini ise diğer bir grup oluşturacak şekilde (grup 2) ayrıştırıldığında grup 1’de sadece 1 hasta yer almış ve o hastada da HPV ile persistans saptanmıştır. Grup 2 de yer alan 93 hastadan 68’inde persistans saptanmış olup %73,1’lük bir persistans saptanmasına rağmen örneklem dağılımından dolayı anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4. Yaş gruplarına göre persistans oranı

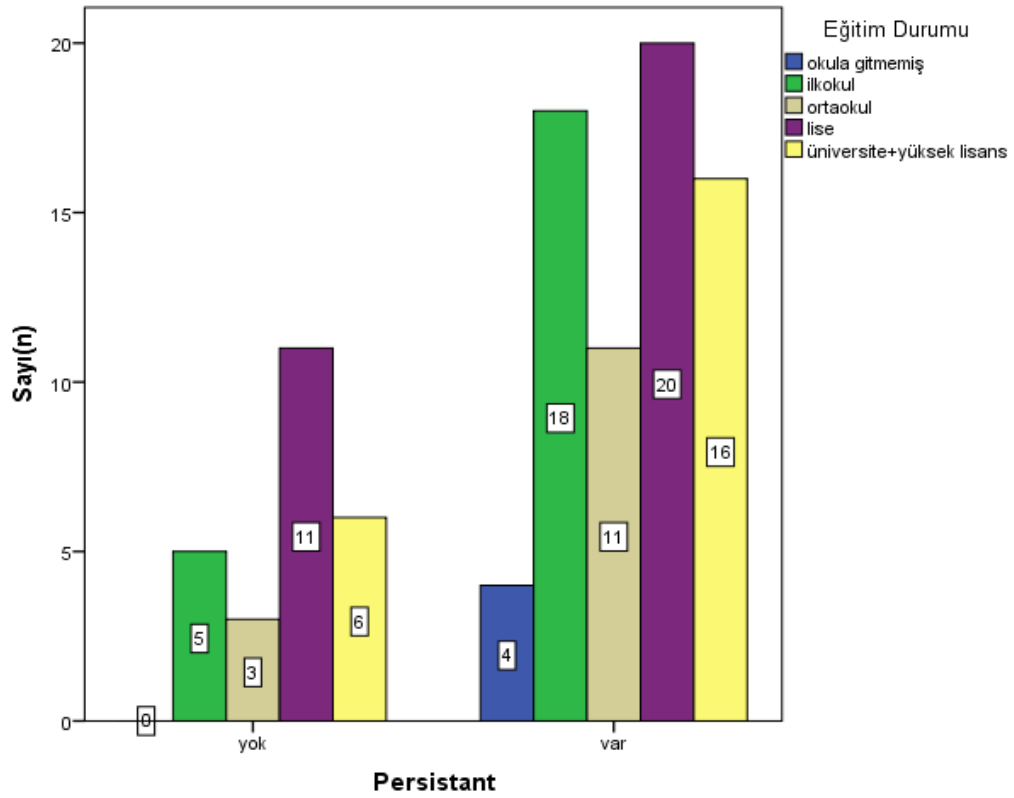
	Yaş Göre Hasta Grupları	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	p değeri
Yaş grubu	1	0 %0,0	1 %100,0	1 %100,0	p değeri: 0,999
	2	25 %26,9	68 %73,1	93 %100	



Şekil 5. Persistans gruplarına göre yaş dağılımı



Şekil 6. Persistans taranan hasta grubunun eğitim düzeyleri. Persistans taranan 94 hastadan 4'ü (%4,26) hiç okula gitmemiş, 23'ü (% 24,47) ilkokul mezunu, 14'ü (%14,89) ortaokul mezunu, 31'i (%32,98) lise mezunu, 22'si (%23,40) üniversite ve yüksek lisans mezunuydu.



Şekil 7. Persistans gruplarına göre eğitim durumu

Tablo 5’te hasta grubu eğitim durumuna göre kıyaslandığında okula gitmeyen grupta %100 persistans saptanırken ilk ve ortaokul mezunu hastalarda benzer oranda ve yaklaşık %78’lik bir persistans bulunmuştur. Ancak lise eğitimi alanlarda bu oran %65,5’e gerilerken üniversite eğitimi alanlarda oran tekrar %72,7’ye yükselmiştir. Eğitim durumu ile persistans oranı kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,528$).

Tablo 5. Eğitim durumu-persistans ilişkisi

Eğitim Durumu	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Okula gitmemiş	0 %0	4 %100	4 %100	p >0,528
İlkokul	5 %21,7	18 %78,3	23 %100	
Ortaokul	3 %21,4	11 %78,6	14 %100	
Lise	11 %35,5	20 %65,5	31 %100	
Üniversite+Yüksek lisans	6 %27,3	16 %72,7	22 %100	

Tablo 6’da ilk ilişki yaşı ile persistans ilişkisi verilmiştir. İlk ilişki yaşı 20 yaş ve altı olan hastalar grup 1, 20 yaştan üzerindeki hastalar grup 2 olarak sınıflandırılmıştır. İlk grupta persistans oranı %71,2 saptanırken, ikinci grupta persistans %77,1 olarak belirlenmiştir. İlk ilişki yaşı ile persistans oranı kıyaslandığında p değeri 0,696 bulunurken istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Tablo 6. İlk ilişki yaşı-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
İlk ilişki yaşı grubu	1,00	17	42	59	p değeri: 0,696
		28,8%	71,2%	100,0%	
	2,00	8	27	35	
		22,9%	77,1%	100,0%	

Hpv persistansı üzerine etkisini araştırdığımız bir diğer faktör ise çoklu cinsel partner olmuştur. Tablo 7’de hastalar çoklu cinsel partneri olanlar (grup 1) ve tek cinsel partneri olanlar (grup 2) olmak üzere iki grupta incelendiğinde çoklu cinsel partneri olan hastalarda persistans %78,1 oranında saptanırken, tek cinsel partnere sahip hastalarda bu oran %57,1 olarak bulunmuş, iki grup kıyaslandığında p değeri 0,056 olarak belirlenmiş, çalışma grubundaki hasta sayısının az olması sebebi ile bu değer anlamlı olarak kabul edilmiştir. Çalışmamıza göre çoklu cinsel partner HPV persistansını arttırmaktadır. Ancak anketlerde hastalar tarafından cinsel partner sayısı net olarak belirtilmediğinden cinsel partner sayısı arttıkça persistans oranlarının nasıl etkileneceği kıyaslanamamıştır.

Tablo 7. Çoklu cinsel partner-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Çoklu cinsel partner grubu	1,00 (var)	16	57	73	p değeri: 0,056
		21,9%	79,1%	100,0%	
	2,00 (yok)	9	12	21	
		42,9%	57,1%	100,0%	

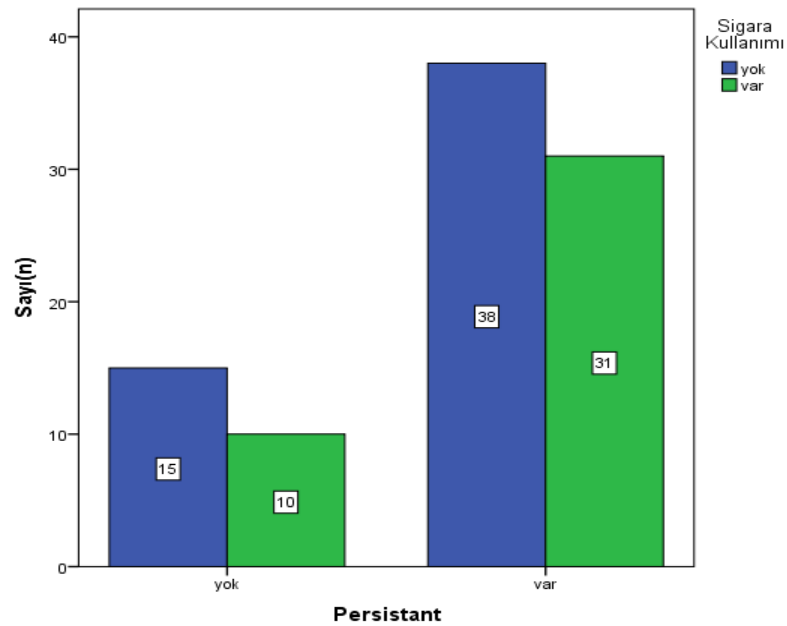
Hastalar sigara kullanım öyküsü ve pasif sigara içiciliği açısından sorgulandığında sigara kullanım öyküsü açısından (p:0,849) ve pasif sigara içiciliği açısından (p:0,460) persistans için anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 8. Sigara kullanımı öyküsü-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Sigara kullanımı öyküsü	Yok	15	38	53	p değeri: 0,849
		28,3%	71,7%	100,0%	
	Var	10	31	41	
		24,4%	75,6%	100,0%	

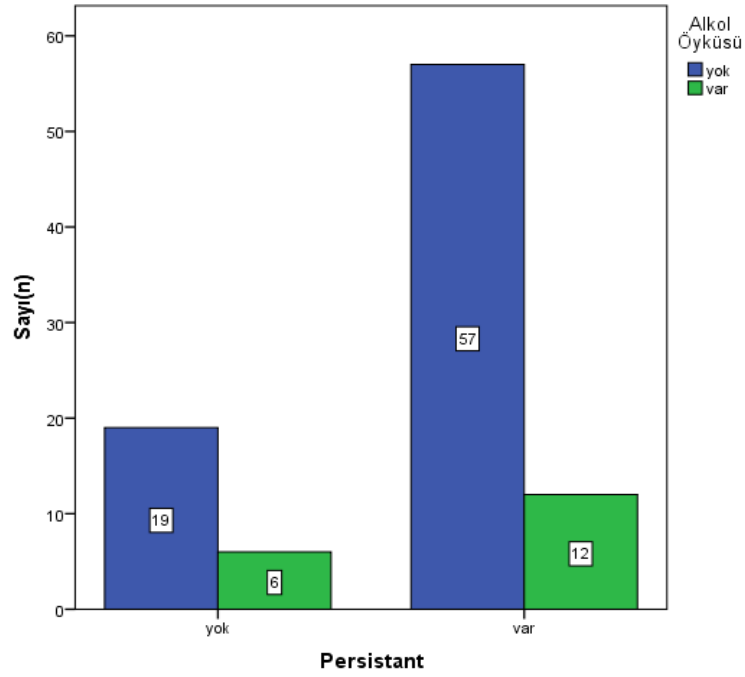
Tablo 9. Pasif sigara içiciliği-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Pasif sigara içiciliği	Yok	20	48	68	p değeri: 0,460
		29,4%	70,6%	100,0%	
	Var	5	21	26	
		19,2%	80,8%	100,0%	



Şekil 8. Persistant gruplarına göre sigara kullanımı dağılımı

Hastalar alkol kullanımı açısından sorgulandığında hastaların sadece %19,1’inde alkol kullanımı öyküsü mevcut olup alkol kullanan ve kullanmayan grup persistans açısından kıyaslandığında alkol kullanmayan grupta %75 persistans saptanırken alkol kullanan grupta %66,7 persistans saptanmış ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,555).



Şekil 9. Persistant gruplarına göre alkol öyküsü dağılımı

Tablo 10. Alkol kullanımı-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Alkol kullanımı öyküsü	Yok	19	57	76	p değeri: 0,555
		25%	75%	100,0%	
	Var	6	12	18	
		33,3%	66,7%	100,0%	

Hastalar genital siğil öyküsü açısından sorgulandığında sadece 28 hasta genital siğil öyküsünden bahsetmiş, genital siğil öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,295).

Tablo 11. Genital siğil öyküsü-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Genital siğil öyküsü	Yok	15	51	66	p değeri: 0,295
		22,7 %	77,3 %	100,0%	
	Var	10	18	28	
		35,7%	64,3%	100,0%	

Tablo 12’de hastalar cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü açısından sorgulanmış, hastalık öyküsü olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.(p: 0,155)

Tablo 12. Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü	Yok	17	58	75	p değeri: 0,155
		22,7%	77,3%	100,0%	
	Var	8	11	19	
		42,1%	57,9%	100,0%	

Tablo 13’te hastalar düzenli oral kontraseptif kullanımı açısından sorgulanmış, hastaların %59,57’si düzenli kullanım bildirmemiştir. Düzenli doğum kontrol ilacı kullanan hastalar arasında persistans %75 oranında saptanırken kullanmayanlar arasında persistans oranı %71,1 oranında saptanmıştır. Her iki grup kıyaslandığında persistans açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,851).

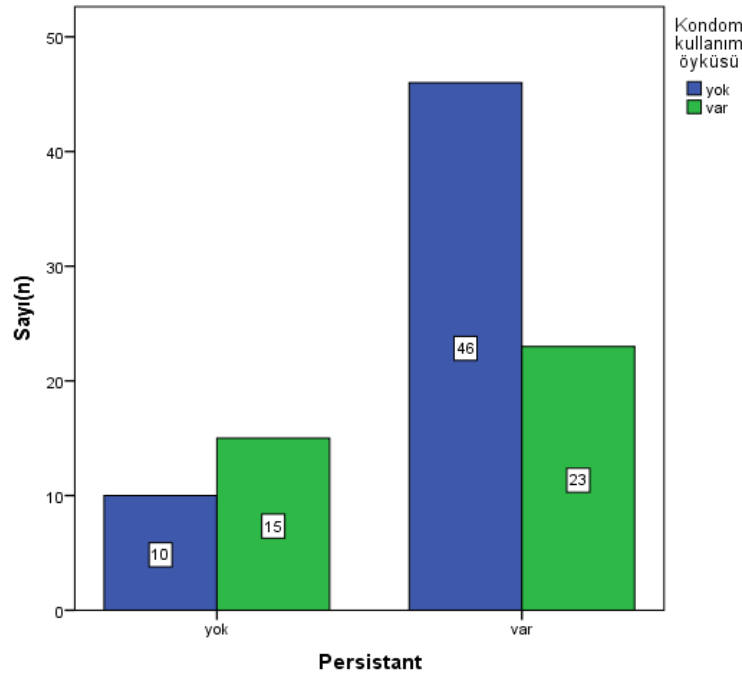
Tablo 13. Oral kontraseptif kullanımı-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Oral kontraseptif kullanımı	Yok	14	42	56	p değeri: 0,460
		25%	75%	100,0%	
	Var	11	27	38	
		28,9%	71,1%	100,0%	

Hastalar kondom kullanımı açısından kıyaslandığında persistansın kondom kullanılmayan grupta %82,1 oranla kullananlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Kondom kullanımının persistansa karşı koruyucu olabileceği öngörülmüştür (p: 0,037).

Tablo 14. Kondom kullanımı-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Kondom kullanımı öyküsü	Yok	10	46	56	p değeri: 0,037
		17,9%	82,1%	100,0%	
	Var	15	23	38	
		39,5%	60,5%	100,0%	



Şekil 10. Persistant gruplarına göre kondom kullanım öyküsü dağılımı

Hpv aşısı yapılan ve yapılmayan hastalar persistans açısından kıyaslandığında aşı yaptıranların %83,3'ünde yaptırmayanların %72,7'sinde persistans saptanmış iki grup arasında persistans ilişkisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,999).

Tablo 15. HPV aşısı öyküsü-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
HPV Aşısı öyküsü	Yok	24	64	88	p değeri > 0,999
		27,3%	72,7%	100,0%	
	Var	1	5	6	
		16,7%	83,3%	100,0%	

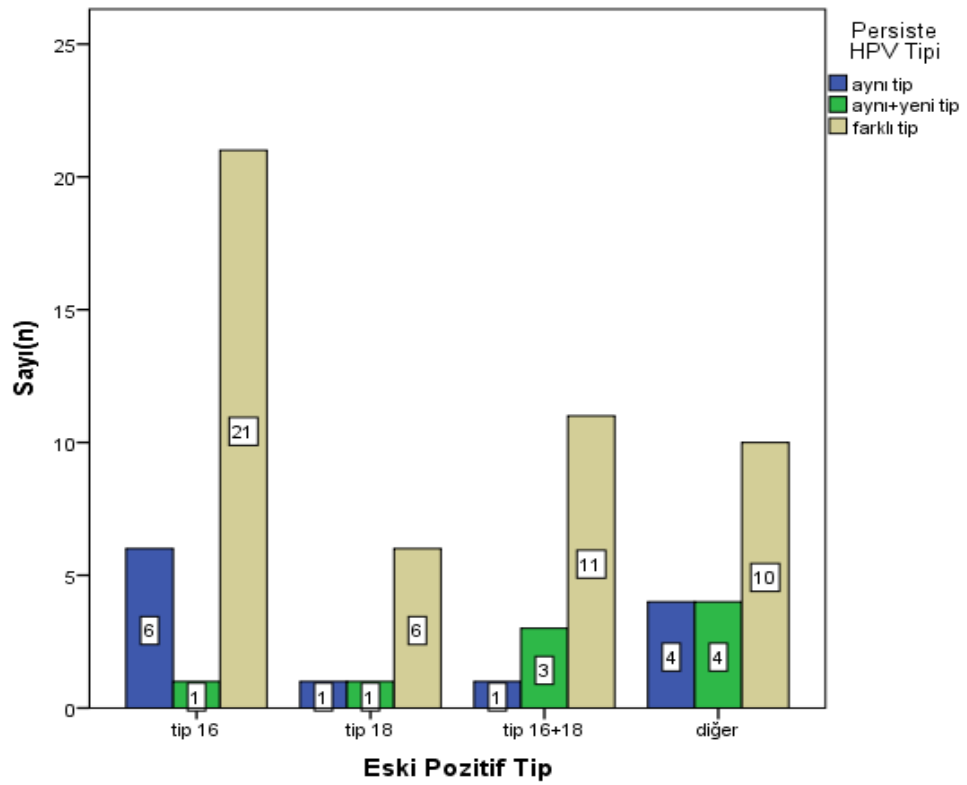
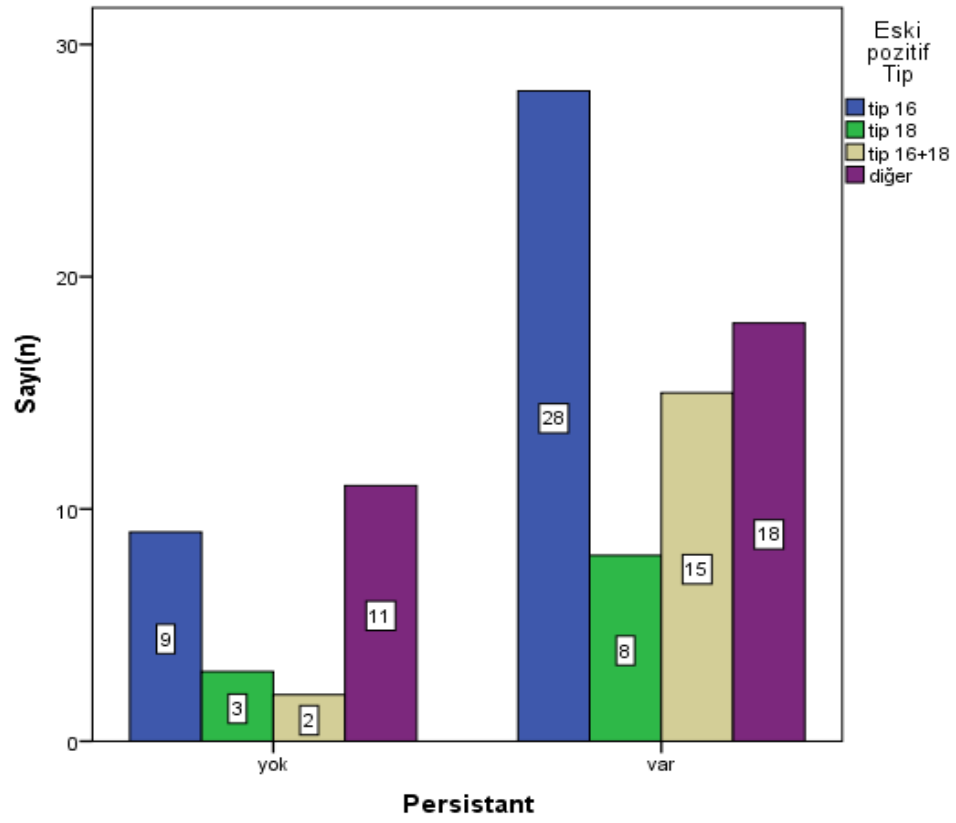
Hastalar yine bağışıklık sistemini güçlendirmek amacıyla multivitamin kullanımı açısından sorgulanmış kullanan ve kullanmayan gruplar persistans açısından karşılaştırılmıştır. Ancak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,869).

Tablo 16. Multivitamin kullanımı öyküsü-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Multivitamin kullanımı öyküsü	Yok	17	50	67	p değeri: 0,869
		25,4%	74,6%	100,0%	
	Var	8	19	27	
		29,6%	70,4%	100,0%	

Hastalarda eski pozitif tipe göre persistant oranları bakılmak amacıyla hastalar eski tip 16 pozitif olanlar, eski tip 18 pozitif olanlar, eski tip 16+18 pozitif olanlar ve eski diğer pozitif Hpv tipleri olmak üzere dört farklı gruba ayrılmış, yeni taramalarda aynı tipin persiste edip etmediği araştırılmıştır.

Eski tip 16 pozitif hastaların %75,7 persiste ederken, tip 18 pozitif hastaların %72,7'si persistans göstermiş, tip 16+18 pozitif hastaların %88,2'si persiste etmiştir. Diğer Hpv tiplerinin bulunduğu grupta ise %62,1 oranında persistans saptanmıştır. Tipe özgü persistans açısından gruplar kıyaslandığında tip 16, tip 18, tip 16+18 ve diğer Hpv tipi içeren gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. P değeri 0,270 olarak bulunmuştur.



Şekil 11. Eski pozitif tipe göre persistans dağılımı

Tablo 17. Eski pozitif tipe göre persistant oranları

		Persistant		Total	P değeri
		Yok	Var		p değeri: 0,270
Eski pozitif tip	Tip 16	9 %24,3	28 %75,7	37 %100	
	Tip 18	3 %27,3	8 %72,7	11 %100	
	Tip 16+18	2 %11,8	15 %88,2	17 %100	
	Diğer	11 %37,9	18 %62,1	29 %100	

Çalışmamızda hastalarda eski pozitif Hpv tip sayısına göre persistans oranları bakılmış eski tek tip Hpv pozitif hastalarda %70,6 oranında persistans saptanırken, eski iki yada da daha fazla tip Hpv pozitifliği olan hastalarda %78,6 oranında persistans saptanmıştır. İki grup persistans açısından kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,524).

Tablo 18. Eski pozitif HPV tip sayısına göre persistans oranları

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Eski HPV pozitif tip Sayısı	Tek tip pozitif	15	36	51	p değeri: 0,524
		%29,4	%70,6	100,0%	
	İki ya da daha fazla tip pozitif	9	33	42	
		%21,4	%78,6	100,0%	

Hastalar eski Hpv Tip 31 pozitifliği persistans ilişkisi açısından değerlendirildiğinde eski Hpv tip 31 pozitifliği olmayan hastalarda %75,9 oranında pozitiflik saptanırken eski Hpv pozitifliği olan hastalarda %54,5 oranında persistans saptanmıştır. Her iki grup tip 31 persistansı açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,154) .

Tablo 19. Eski HPV tip 31 pozitifliği–persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
HPV tip 31 pozitifliği	Yok	20	63	83	p değeri: 0,154
		%24,1	%75,9	%100	
	Var	5	6	11	
		%45,5	%54,5	%100	

Hastalar eski sitoloji sonuçları ve persistans ilişkisi açısından hastalar beş gruba ayrılarak incelenmiştir. Eski sitoloji sonucu negatif olan 54 hastadan 41 hastada Hpv persistansı (%75,9) saptanmıştır. Eski sitoloji sonucu Ascus olan 2 hastanın 1’inde Hpv persistansı (%50) saptanmıştır. Eski sitoloji sonucu Lsıl olan 6 hastadan 4 ‘ünde persistans (%66,7) bulunmuştur. Eski sitoloji sonucu Asc-H olan 2 hastadan 1’inde persistans (%50) saptanmıştır. Eski sitoloji sonucu Hsıl olan 7 hastanın 6’sında persistans (%85,7) saptanmıştır. Gruplar sitoloji sonucu persistans açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,738).

Tablo 20. Eski sitoloji sonuçları–persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Total	P değeri
Sitoloji	Negatif	13 %24,1	41 %75,9	54 %100	P değeri: 0,738
	Ascus	1 %50	1 %50	2 %100	
	Lsıl	2 %33,3	4 %66,7	6 %100	
	Asc-H	1 %50	1 %50	2 %100	
	Hsıl	1 %14,3	6 %85,7	7 %100	

Hastalar eksizyonel prosedür sonrası persistans açısından kıyaslandığında öncesinde eksizyonel prosedür uygulanan 50 hastanın 36'sında persistans saptanırken (%72) daha önce eksizyonel prosedür uygulanmayan 44 hastanın 33'ünde (%75) persistans saptanmıştır. İki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,925).

Tablo 21. Eksizyonel prosedür–persistans oranları

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Eksizyonel prosedür	Yok	11	33	44	p değeri: 0,925
		%25	%75	%100	
	Var	14	36	50	
		%28	%72	%100	

Hastalar yeni smear sonuçları ve persistans açısından değerlendirildiğinde yeni smear sonucu negatif olan 87 hastanın 67'sinde persistans saptanırken (%71) ascus, asc-h ve hsıl sonucu olan hastaların %100'ünde persistans saptanmıştır. Smear sonuçları kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,73).

Tablo 22. Yeni smear sonucu–persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Total	P değeri
Yeni smear sonucu	Negatif	25 %28,7	62 %71,3	87 %100	P değeri: 0,738
	Ascus	0 %0	4 %100	4 %100	
	Lsıl	0 %0	0 %0	0 %0	
	Asc-H	0 %0	1 %100	1 %100	
	Hsıl	0 %0	2 %100	2 %100	

Hastalar eski pozitif HPV tipi ile persistans ilişkisi açısından kıyaslandığında eski pozitif HPV tipleri 4 gruba ayrılmış eski tip 16 pozitif 28 hastadan 6'sında sadece tip 16 pozitifken (%21,4), 1 hastada (%3,6) ise tip 16 ile beraber yeni tip HPV pozitifliği belirlenmiştir. Hastaların %75'inde farklı tip pozitifliği bulunmuştur. Yine eski HPV tip 18 pozitif 8 hasta incelendiğinde 1 hastada (%12,5) sadece tip 18 persistansı saptanırken, 1 hastada (%12,5) tip 18 ve yeni tip HPV pozitifliği saptanmıştır. Geriye kalan 6 hastada (%75) yeni tip HPV pozitifliği bildirilmiştir. Tip 16 ve Tip 18 birlikteliğinin persistans üzerine etkisine bakıldığında eski tip 16 ve 18 pozitif 15 hastadan sadece 1'inde (%6,7) her iki tipin de persiste ettiği, 3 hastada (%20) aynı ve yeni tip HPV pozitifliği bulunduğu, diğer 11 hastada (%73,3) yeni tip pozitifliğin saptandığı bildirilmiştir. Hastalar eski tipe göre persistans açısından değerlendirildiğinde eski pozitif tipin persistans üzerine anlamlı bir katkısı saptanmamıştır (p: 0,429).

Tablo 23. Eski pozitif HPV tipinin persistans üzerine etkisi

	Gruplar	Persiste HPV Tipi			P değeri
		Aynı tip	Aynı + yeni tip	Farklı tip	
Eski pozitif tip	Tip 16	6 %21,4	1 %3,6	21 %75	P değeri: 0,429
	Tip 18	1 %12,5	1 %12,5	6 %75	
	Tip 16+18	1 %6,7	3 %20,0	11 %73,3	
	Diğer	4 %22,2	4 %22,2	10 %55,6	

Hastalar yeni sitoloji sonuçları ve persistans ilişkisi açısından değerlendirildiğinde sitoloji pozitif olan 8 hastadan 7'sinin (%87,5) persistans gösterdiği saptanırken sitoloji negatif 87 hastadan 62'sinde (%71,3) persistans saptanmıştır. Her iki grup kıyaslandığında sitoloji pozitif olan hastalarda persistans oranı anlamlı bulunmuştur (p:0,001).

Tablo 24. Yeni sitoloji sonucu-persistans ilişkisi

	Gruplar	Persistans Yok	Persistans Var	Toplam Hasta Sayısı	P değeri
Yeni sitoloji sonucu	Negatif	25	62	87	p değeri: 0,001
		%28,7	%71,3	%100	
	Pozitif	1	7	8	
		%12,5	%87,5	%100	

Ayrıca tarama sonuçlarımızda yüksek riskli HPV enfeksiyonu olan ve sitoloji anormalliği olan 20 hastadan 17'si kolposkopi ile taranmış, gerekli görülen hallerde eksizyonel prosedür uygulanmıştır. Patoloji sonuçlarında ise sadece 1 hastada CIN2-3 lezyonu saptanmış, konizasyon sonrası hasta takibe alınmıştır.

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri dünyada tedavi edilebilir kanser türleri arasında 4. sıklıkta görülmekle beraber gelişmiş ülkelerde tarama teknikleri ve aşılama çalışmalarının etkin kullanımı sayesinde önlenebilmekte ve erken teşhis edilebilmekteyken, gelişmekte olan ülkelerde hala kansere bağlı ölümlerin başta gelen sebepleri arasında yer almaktadır (174). Dünyada serviks kanserine bağlı ölümlerin hala %85'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (174).

Hemen hemen tüm serviks kanseri vakalarına HPV enfeksiyonu eşlik etmektedir (174). Servikal karsinogeneizde en önemli basamak HPV ile enfekte olmak, HPV persistansı, displaziye progresyon ve invazyon aşamalarıdır. Bu basamaklarda HPV enfeksiyonunun elimine edilmesi ve prekanseröz lezyonların tedavi ile gerilemesi mümkündür. Çalışmalar HPV enfeksiyonun %67'sinin 12 ay içinde saptanmadan kendiliğinden temizlenirken, %90'ının 2 yıl içerisinde kendiliğinden temizlendiğini göstermiştir (174). Ancak yüksek riskli HPV tipleri ile meydana gelen persistan enfeksiyon prekanseröz ve kanseröz lezyonların gelişim riskini artırmaktadır (175–177). HPV ile servikal prekanser ve kanser arasındaki ilişki oldukça güçlüdür, diğer davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik değişkenlerin çoğu HPV enfeksiyonuna bağlıdır ve bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmez.

Bu sebeple HPV pozitifliğini etkileyen ve persistansa yol açan faktörlerin belirlenmesi, bu vakaların izlenmesinde sağlık profesyonellerine önemli faydalar sağlayabilir.

Çalışmamızda servikal kanser taramasında sitoloji ve HPV testi ile tarama yaparak hastalarda HPV persistansı ve klirensini etkileyebileceği düşünülen faktörleri sorguladık. Amacımız birincil tarama programlarını geliştirmek ve serviks kanseri için yüksek risk faktörü taşıyan kadınlara tarama önceliği sağlayabilmektir. Bu amaçla hastalarımızda anket çalışmamız aracılığıyla cinsel aktivitenin başlangıç yaşı, birden fazla cinsel partner olup olmadığı, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, gravida, parite, sigara ve/veya alkol kullanımı öyküsü, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı öyküsü, kondom kullanımı öyküsü, HPV aşısı öyküsü ve multivitamin desteği alım öyküsü sorgulanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerimizi özetlersek;

- Bizim çalışmamızda toplam çalışmaya dahil edilen 94 hastadan 69'unda persistans saptanırken 25 hastada persistans bulunmamıştır. Persistans olan ve olmayan grup yaş, ilk ilişki yaşı ve evlilik yaşı açısından kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmazken hastalar parite açısından kıyaslandığında iki ve/veya daha fazla doğum yapan kadınlarda HPV persistans oranı anlamlı ölçüde artmış olarak bulunmuştur (p:0,031). Berraho ve arkadaşlarının yaptığı HPV ve kofaktörlerinin serviks kanseri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 4 ve daha fazla doğum yapan kadınlarda 3 ve daha az doğum yapan kadınlar ile kıyaslandığında HPV persistansı ve servikal kanser oranlarının anlamlı ölçüde arttığı bulunmuştur (178).
- Çalışmamızda yaş faktörüne göre hastalar 30 yaş ve altındaki hastaları bir grup, 30 yaş üzerindeki hastaları bir grup olacak şekilde ayırarak yaşın persistans ile ilişkisi araştırılmış, ancak çalışmaya katılan hastalardan sadece birinin 30 yaş altında olmasından dolayı örneklem dağılımı eşit olarak sağlanamamış ve her iki grup arasında persistans açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Amerikan Kanser Cemiyetinin 2012 tarihli serviks kanseri tarama rehberinde viral klirensin 30 yaş altında yüksek olması sebebi ile HPV DNA taramasının 30 yaşından sonra başlanması önerilmekteydi. Ancak 2020 tarihli yeni rehber 25 yaşından itibaren tek başına HPV DNA taramasının yeterli olacağını belirtmiştir (18,89).
- Çalışmamızda eğitim durumu persistans ilişkisi araştırılmış olup hiç okula gitmeyen hastalar arasında %100 persistans saptanmıştır. İlk ve ortaokul mezunu hastalarda benzer oranda persistans bulunurken lise eğitimi alanlarda bu oran ilk ve ortaokul mezunu hastalara kıyasla gerilemiştir. Ancak üniversite ve yüksek lisans eğitimi olan hastalarda persistans oranı tekrar artmış olarak bulunmuştur. Araştırmalar düşük eğitim seviyesinin persistansı arttırdığını belirtmekte iken bizim çalışmamızda gruplar arasında eğitim seviyesi ile persistans açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (178–180).
- Çalışmamızda ilk ilişki yaşının persistans üzerine etkisi incelendiğinde hastalar ilk ilişkisi 20 yaş ve altında olanlar bir grup, 20 yaş üzerinde olanlar ikinci grup olarak taranmış her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. İlk ilişki yaşının erken yaşta olması persistans açısından risk faktörü olarak bilinmektedir.

Aseptomatik kadınlarda yüksek riskli HPV enfeksiyonu için risk faktörlerinin analiz edildiği bir çalışmada ilk ilişki yaşının 20 yaş ve altı olduğu kadınlarda HPV persistansının daha sık olduğu görülmüştür (181).

- Çalışmamızda çoklu cinsel partner persistans ilişkisi araştırılmış olup çoklu cinsel partneri olan hastalarda persistans %78,1 oranında saptanırken, tek cinsel partnere sahip hastalarda bu oran %57,1 olarak bulunmuş, iki grup kıyaslandığında p değeri 0,056 olarak belirlenmiş, çalışma grubundaki hasta sayısının az olması sebebi ile bu değer anlamlı olarak kabul edilmiştir. El-zem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2 ya da daha fazla cinsel partneri olan hastalarda persistans oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (182).
- Çalışmamızda sigara kullanımı öyküsü ve pasif sigara içiciliği öyküsünün persistansa etkisi sorgulanmış olup her ikisi için de anlamlı oranda persistans saptanmamıştır. Ancak kalıcı HPV enfeksiyonu ile ilişkili iki ana faktör, sigara içimi ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur (175). Sigara içimi ve HPV enfeksiyonunun CIN ve serviks kanseri gelişimi üzerinde sinerjik etkileri vardır. Sigara içmenin HPV aktivitesi ve sonrasında displazi/neoplazi gelişimi üzerindeki etkisi birkaç çalışma tarafından araştırılmıştır. Sigara içenlerde lokal immünosupresyon, servikal mukusta bulunan nikotin ve metaboliti kotinininden ve servikal epitelyumda azalmış sayıda Langerhans hücresinden kaynaklanabilir. Sigara içmek, DNA'nın (DNA eklentileri) kovalent modifikasyonları yoluyla servikal epitele zarar veren kimyasal karsinogenezi doğrudan indükleyebilir. Hali hazırda HPV enfeksiyonu ile ölümsüzleştirilmiş hücreler (p53 ekspresyonu azalmış hücreler), sigaraların bir bileşeni olan polisiklik aromatik hidrokarbon benzopiren eklendiğinde daha fazla dönüşüme karşı düşük direnç göstermiştir. Benzopirenden etkilenmiş hücreler, artan DNA eklentileri, gelişmiş hücre proliferasyonu ve azalmış terminal farklılaşması göstermiştir (183,184).
- Çalışmamızda alkol kullanımı öyküsü persistans ilişkisi sorgulanmış ancak her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde alkol kullananlarda HPV enfeksiyonu prevalansının daha sık olduğu belirtilmesine rağmen bizim çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alkol kullanımı, bağışıklık fonksiyonunun güçlü bir modülatörüdür. Bu da bağışıklık yetmezliğine ve farklı kronik ve bulaşıcı hastalıklara karşı artan duyarlılığa yol

açabilir. Sadece kronik alkol kullanımı değil, akut ve orta düzeyde alkol tüketimi de bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebilir. Patojen yanıtı iki aşamaya ayrılır: ilk aşama, enfeksiyonun ani etkilerine karşı koruma sağlayan bir inflamatuvar reaksiyondur ve ikinci aşama, patojene karşı bağışıklığın gelişimini içerir. Alkol tüketimi, bağışıklık yanıtının her iki aşamasını da etkileyebilir (185). Literatür verilerine göre, erkekler ve kadınlarda fazla alkol alımı, yüksek servikal/anal lezyona ve daha yaygın genital siğillere yol açan birden fazla HPV tipine sahip olmak için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Washington'da yapılan bir araştırmada, haftada dört defa alkollü içki almanın genital siğil riskini iki katına çıkardığını ve haftada beş veya daha fazla alkollü içecek almanın 2,4 kat daha fazla risk ortaya çıkardığını bildirmiştir (186,187).

- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar HPV'nin kalıcılığı için önemli faktörlerdir. Çünkü HPV enfeksiyonunun ve CIN'in serviks kanserine ilerlemesinde vajinal pH'daki değişiklikler rol oynar. Çalışmamızda hastalar cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü ve persistans açısından sorgulandığında cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan kadınlarda %57,9 oranında persistans saptanırken, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olmayan kadınlarda %77,3 oranında persistans saptanmıştır. Böylece her iki grup arasında persistans açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde klamidya trachomatis ve herpes simplex tip 2 gibi cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı yüksek riskli HPV lezyonu varlığı açısından risk faktörü olarak kabul edilmiştir (188,189).
- Oral kontraseptif kullanımı ile HPV enfeksiyonunun sebep olduğu servikal lezyonların prevalansı ve persistansı ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte oral kontraseptifler, servikte hücresel ektopiyi ve hücresel çoğalmayı artırarak HPV'nin hücresel ekspresyonunu kolaylaştırır. Bu amaçla sorguladığımız 94 kadından 56'sı (%59.57) oral kontraseptif (OKS) kullanımı belirtmezken 38 hasta oral kontraseptif kullanımı bulunduğunu bildirmiştir. Bu hastaların ne kadar düzenli kullanımı olduğu net olmamakla beraber belirli bir süre bildirilmemiştir. OKS kullanan hastalarda %71,1 oranında persistans saptanırken kullanmayan hastalarda %75 oranında persistans bildirilmiştir. Her iki grup kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,851). Literatürde oral kontraseptiflerin (OK) uzun süre kullanımının HPV-pozitif kadınlarda serviks

kanseri tanısı ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (186,190). Kontraseptif kullanımı, HPV enfeksiyonunun temizlenmesini veya kalıcılığını, preneoplastik ve neoplastik lezyonların ilerlemesini veya gerilemesini etkileyebilir. Araştırmalar, bir kadının oral kontraseptifleri ne kadar uzun süre kullanırsa rahim ağzı kanseri riskinin arttığını, ancak OK'lerin kullanımının bırakıldıktan sonra riskin tekrar azaldığını göstermektedir. 4 yıla kadar oral kontraseptif kullananlarda serviks kanseri risk artışı saptanmazken 5 yıl ya da daha fazla süreli OK kullanımının serviks kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (170,190).

- Çalışmamızda kondom kullanımı HPV persistansı ilişkisini sorgulamak amacıyla kondom kullanımı öyküsü sorgulanmış kondom kullanmayan hastalarda düzenli olarak kondom kullanan hastalara kıyasla persistans oranı anlamlı bulunmuştur (p:0,037). Birden fazla cinsel partneri olan bir kadın, kullandığı diğer doğum kontrol yöntemi ne olursa olsun cinsel yolla bulaşan hastalık riskini azaltmak için prezervatif kullanmalıdır (191).
- Çalışmamızda HPV aşısı öyküsü sorgulanmış her iki grupta da benzer persistans oranı saptanırken iki grup arasında anlamlı istatistiki fark bulunmamıştır.
- Çalışmamızda multivitamin desteği kullanımı öyküsü sorgulanmış, kullanan ve kullanmayan grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- Çalışmamızda eski pozitif HPV tipi ve eski pozitif HPV tipi sayısına göre persistans oranlarına bakıldığında her iki grupta da persistans açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Çalışmamızda eski servikal lezyon sebebi ile eksizyonel prosedür uygulanan hastalar uygulanmayanlarla persistans açısından kıyaslandığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- Çalışmamızda eski pozitif HPV tipinin persiste HPV tipi ile kıyaslanmış tipe özgü bakılan persistansta Tip 16, Tip 18, Tip 16 ve 18 birlikteliği ve diğer tiplere özgü istatistiki olarak anlamlı persistans saptanmamıştır.
- Çalışmamızda eksizyonel prosedür uygulanan hastalarımızın eski patoloji sonuçlarını tararken p16 ve Ki67 pozitifliği açısından ayrıntılı olarak incelenmiş, ancak verilerin eski yıllara ait olması ve her vakada p16 Ki 67 bakılmamış olması sebebi ile istatistiki olarak tarama yapılamamıştır. Toplamda 94 hastadan 50'sine eksizyonel prosedür uygulanmış, bunlardan 7 hastaya serviks punch

biyopsisi, 1 hastaya total abdominal histerektomi, 3 hastaya konizasyon ve 39 hastaya loop elektrosurgical eksizyonel prosedür (leep) işlemi uygulanmıştır. Sadece 7 hastanın eski patolojisinde p16 Ki 67 boyaması yapılmış bunlardan sadece 3'ü pozitif saptanmıştır. P16 Ki 67 pozitifliği olan 3 hastanın ise sadece 1'inde HPV Tip 16 persistansı bulunmuştur. Yeterince veri toplanamadığından p16 Ki67 pozitifliğinin servikal kanser taramasında triyajda kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili yorum yapılamamıştır.

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken çalışmanın bazı kısıtlılıklarının da dikkate alınması gerekmektedir. Bunlardan bazıları; çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının az olması ile HPV persistans ve klirensine etki ettiği düşünülen kofaktörlerin sorgulanmasında kullanılan anket uygulamasında sübjektif yanıtlar alınmış olabileceği ihtimali sonucu sonuçların yeteri kadar doğru irdelenememesidir.

6. SONUÇ

Servikal kanser taramasında sitoloji ve HPV testi ile tarama hastaların takibinde kullanılan birincil önleme yöntemidir. HPV, kadınlarda anogenital hastalıklara neden olan cinsel yolla bulaşan bir patojendir. Yüksek riskli HPV tipleri dahil çoğu HPV enfeksiyonu, tipik olarak 12 ay içinde kendiliğinden geriler. Bununla birlikte, persiste eden yüksek riskli HPV enfeksiyonları prekanseröz veya kanseröz lezyonlara ilerleme eğilimi gösterebilir. HPV serviks kanseri gelişimi için çok önemlidir ve serviks kanserlerinin %99,7'sinde saptanabilir (175).

HPV enfeksiyonunun bulaşmasını ve kalıcılığını etkileyen faktörler serviks kanseri için de risk faktörleridir. Bu faktörler erken yaşta cinsel ilişki, birden fazla cinsel partner, yüksek riskli bir cinsel partner, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü ve immünsupresyon olarak belirtilmiştir. Bu arada, epidemiyolojik çalışmalar sürekli olarak sigara maruziyetinin ve düzenli oral kontraseptif kullanımının servikal HPV enfeksiyonunun servikal maligniteye ilerleme riskini etkileyebileceğini bildirmiştir.

HPV testi servikal kanser taramasında etkin bir tarama yöntemi olmakla beraber HPV prevalansını ve persistansını etkileyen risk faktörlerinden yüksek pariteye sahip, çoklu cinsel partneri olan ve güvenli olmayan cinsel ilişkisi olan kişilerde taramaya ve takibe önem verilmesi gerektiği anlaşılmıştır.

Çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilmese de klinik tecrübe ve deneyimlerimizden edindiğimiz izlenim ve literatüre göre sigara ve alkol bağımlılığı olan, erken yaşta cinsel ilişkisi olan ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan bireyler de dikkatle taranmalıdır.

Çalışmamızda hasta sayısı kısıtlılığı sebebi ile istatistiki olarak anlamlı fark bulamadığımız risk faktörleri daha geniş gruplar üzerinde araştırıldığında daha net sonuçlar elde edilecektir.

Serviks kanserinden korunmanın birincil yolu HPV için risk faktörü oluşturan etkenlerin öncelikle araştırılması ve risk faktörü var olan hastaların sitoloji ve HPV testi sonuçlarının yakın takibinin yapılmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, vd. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404–12.
2. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, vd. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2021;9(2):e161–9. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9)
3. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, vd. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016. Natl Cancer Institute [Internet]. 2019; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975%7B_%7D2013/results%7B_%7Dmerged/sect%7B_%7D24%7B_%7Dstomach.pdf
4. Gravitt PE, Winer RL, McBride AA, Munger K. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. Available at: www.mdpi.com/journal/viruses
5. Shanmugasundaram S, You J. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection. 2017; Available at: www.mdpi.com/journal/viruses
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, vd. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–31.
7. Brianti P, De Flaminio E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017;40(2):80–5.
8. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodriguez AC, vd. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(2):212.e1-212.e15.
9. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. C. 40, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Taylor and Francis Ltd; 2020. s. 602–8.
10. Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt PE, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2795–803.
11. Graham S V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. C. 131, *Clinical Science*. Portland Press Ltd; 2017. s. 2201–21.
12. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010;117(2 SUPPL.):S5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.024>
13. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–90.
14. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123(12):2219–29.
15. Tuncer MA, Özgül N, Olcayto E, Gültekin M, Dede İ. *Kanser erken teşhis, tarama ve eğitim merkezi el kitabı*. 2010;7–8. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/Kitaplar/KETEM_EL_KiTABI.pdf
16. Article R. Kadınların Pap Smear Tarama Testini Yaptırmalarının Önündeki Engeller. 2020;29(1):0–3.
17. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, vd. Screening for cervical cancer us preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(7):674–86.
18. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, vd. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society.

CA Cancer J Clin. 2020;70(5):321–46.

19. Sağlık Bakanlığı T. Türkiye kanser kontrol programı. TC Sağlık Bakanl Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [Internet]. 2016;92. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf
20. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C, vd. New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. 2018; Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/5315816>
21. Liu Y, Li H, Pi R, Yang Y, Zhao X, Qi X. Current Strategies Against Persistent Human Papillomavirus Infection (Review). C. 55, International Journal of Oncology. 2019. s. 570–84.
22. Foppoli C, De Marco F, Cini C, Perluigi M. Redox Control of Viral Carcinogenesis: The Human Papillomavirus Paradigm ☆. 2014; Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.12.016>
23. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology. 2013;445(1–2):2–10.
24. Vinzón SE, Rösl F. HPV vaccination for prevention of skin cancer. Hum Vaccines Immunother. 2015;11(2):353–7.
25. Forcier M, Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: Disease, diagnosis, management, and prevention. Dermatol Ther. 2010;23(5):458–76.
26. Pullos AN, Castilho RM, Squarize CH. HPV infection of the head and neck region and its stem cells. J Dent Res. 2015;94(11):1532–43.
27. Handler MZ, Handler NS, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2015;73(5):743–56. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.040>
28. Xie X, Piao L, Bullock BN, Smith A, Su T, Zhang M, vd. Targeting HPV16 E6-p300 interaction reactivates p53 and inhibits the tumorigenicity of HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma. Oncogene. 2014;33(8):1037–46.
29. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: A review. Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat. 2011;20(3):145–54.
30. Chow LT, Broker TR. Human papillomavirus infections: Warts or cancer? Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(7):1–18.
31. Nicolae I, Tampa M, Mitran C, Ene CD, Mitran M, Matei C, vd. Gamma-glutamyl transpeptidase alteration as a biomarker of oxidative stress in patients with human papillomavirus lesions following topical treatment with sinecatechins. Farmacia. 2017;65(4):617–23.
32. Choi YJ, Park JS. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. J Gynecol Oncol. 2016;27(2):1–12.
33. Moerman-Herzog A, Nakagawa M. Early defensive mechanisms against human papillomavirus infection. Clin Vaccine Immunol. 2015;22(8):850–7.
34. Galloway DA, Laimins LA. Human papillomaviruses: Shared and distinct pathways for pathogenesis. C. 14, Current Opinion in Virology. 2015. s. 87–92.
35. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. Microbiol Mol Biol Rev. 2004;68(2):362–72.
36. Di Domenico F, Foppoli C, Coccia R, Perluigi M. Antioxidants in cervical cancer: Chemopreventive and chemotherapeutic effects of polyphenols. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2012;1822(5):737–47. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.10.005>
37. Boda D, Docea AO, Calina D, Ilie MA, Caruntu C, Zurac S, vd. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). Int J Oncol. 2018;52(3):637–55.
38. Riley RR, Duensing S, Brake T, Münger K, Lambert PF, Arbeit JM. Dissection of human

- papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003;63(16):4862–71.
39. Madkan VK, Cook-Norris RH, Steadman MC, Arora A, Mendoza N, Tyring SK. Erratum: The oncogenic potential of human papillomaviruses: A review on the role of host genetics and environmental cofactors (*British Journal of Dermatology* (2007) 157, (228-241)). *Br J Dermatol.* 2007;157(3):634–5.
 40. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 01 Mart 2017 [kaynak 12 Ocak 2021];43(3):429–35. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.13248>
 41. Preti M, Rotondo JC, Holzinger D, Micheletti L, Gallio N, McKay-Chopin S, vd. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect Agent Cancer.* 2020;15(1):4–11.
 42. Clancy AA, Spaans JN, Weberpals JI. The forgotten woman's cancer: vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and a targeted approach to therapy. *Ann Oncol.* 2016;27:1696–705.
 43. Swarts DRA, Voorham QJM, van Splunter AP, Wilting SM, Sie D, Pronk D, vd. Molecular heterogeneity in human papillomavirus-dependent and -independent vulvar carcinogenesis. *Cancer Med.* 2018;7(9):4542–53.
 44. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, vd. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):264–8.
 45. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(9):1–15.
 46. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, vd. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):1–12.
 47. Halc G, Alemany L, Quiros B, Clavero O, Höfler D, Alejo M, vd. Biological relevance of human papillomaviruses in vulvar cancer. *Mod Pathol.* 2017;30(4):549–62.
 48. Rakislova N, Clavero O, Alemany L, Saco A, Quirós B, Lloveras B, vd. "Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: A study of 1,594 cases". *Int J Cancer.* 2017;141(12):2517–27.
 49. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, vd. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450–61.
 50. Cheng AS, Karnezis AN, Jordan S, Singh N, McAlpine JN, Gilks CB. P16 immunostaining allows for accurate subclassification of vulvar squamous cell carcinoma into HPV-associated and HPV-independent cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(4):385–93.
 51. Santos M, Montagut C, Mellado B, García Á, Ramón Y Cajal S, Cardesa A, vd. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23(3):206–14.
 52. Grainger S. Lanneau, MD; Peter A. Argenta, MD; Marion S. Lanneau, MS; Robert H. Riffenburgh, PhD; Michael A. Gold, MD; D. Scott McMeekin, MD; Nancy Webster, MD; Patricia L. Judson, MD. Vulvar cancer in young women: demographic features and outcome evaluation. *Ajog* 2009
 53. Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143:14–21.
 54. Adhikari P, Vietje P, Mount S. Premalignant and malignant lesions of the vagina. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. 2017;23(1):28–34. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.11.006>
 55. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–4.
 56. Hellman K, Silfverswärd C, Nilsson B, Hellström AC, Frankendal B, Pettersson F. Primary

- carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956–96. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 01 May 2004;14(3):491 LP – 501. Available at: <http://ijgc.bmj.com/content/14/3/491.abstract>
57. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1361–8.
 58. Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, Bruckner T, Domschke C, Wallwiener M, vd. Detection of human papillomavirus infection in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *PLoS One*. 2016;11(12):1–11.
 59. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, vd. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2812–26.
 60. Sinno AK, Saraiya M, Thompson TD, Hernandez BY, Goodman MT, Steinau M, vd. Human Papillomavirus Genotype Prevalence in Invasive Vaginal Cancer from a Registry-Based Population HHS Public Access Author manuscript. *Obs Gynecol*. 2014;123(4):817–21.
 61. GLOBOCAN. Cervix uteri Source: Globocan 2020. *Int Agent Res Cervic Uteri*. 2020;419:1–10.
 62. Registry AC, Registry BC, Registry C, Registry EC, Cancer E, Registry IC, vd. 84 339 067. 2021;264:2020–1.
 63. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K, vd. Human Papillomavirus Is a Necessary Cause. *J Pathol*. 1999;189(May):12–9.
 64. Robadi IA, Pharaon M, Ducatman BS. The Importance of High-Risk Human Papillomavirus Types Other Than 16 and 18 in Cervical Neoplasia. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2018;142:693–5. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious->
 65. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap PS, vd. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: Data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;137(1):47–54. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.551>
 66. Lee SI, Atri M. 2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer: Enter Cross-sectional Imaging. *Radiology*. 2019;292(1):15–24.
 67. Koliopoulos G, Vn N, Santesso N, Bryant A, Ppl M, Ra M, vd. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. 2017;
 68. Lăără E, Day NE, Hakama M. Trends in Mortality from Cervical Cancer in the Nordic Countries: Association with Organised Screening Programmes. *Lancet*. 30 May 1987; 329(8544): 1247–9.
 69. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, vd. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control*. 2016;27(1):15–25.
 70. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Chris CJL, Poljak M, Ogilvie G, vd. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(SUPPL.5):F88–99. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095>
 71. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer*. 2006;118(4):957–62.
 72. Colgan TJ, Meg McLachlin C, Cotterchio M, Hewlett R, Seidenfeld AM, Mai VM. Results of the implementation of liquid-based cytology - Surepath in the ontario screening program. *Cancer*. 2004;102(6):362–7.
 73. Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D. Comparison of the SurePath™ liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer*. 2004;102(5):269–79.

74. Trial a RC. Cytologic Detection of Cervical Abnormalities Using Liquid-Based. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1327–34.
75. Beerman H, van Dorst EBL, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PCW. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009;112(3):572–6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.012>
76. Albrow R, Kitchener H, Gupta N, Desai M. Cervical screening in England: The past, present, and future. *Cancer Cytopathol*. 2012;120(2):87–96.
77. Rask J, Lynge E, Franzmann M, Hansen B, Hjortebjerg A, Rygaard C, vd. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. *Int J Cancer*. 2014;134(9):2168–79.
78. Stefanie J. Klug^{1,2}, Klaus J. Neis³, Werner Harlfinger⁴, Armin Malter⁵, Jochem K€onig², Sibylle Spieth^{6,7}, Friederike Brinkmann-Smetanay⁷, Friedrich Kommoss⁸, Veronika Weyer² and Hans Ikenberg A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int J Cancer*. 2013;2849-57
79. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid Compared With Conventional Cervical Cytology. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):167–77.
80. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *C. 155, Annals of internal medicine*. 2011.
81. Coste J, Cochand-priollet B, Cremoux P De, Galès C Le, Cartier I, Molinié V, vd. testing for cervical cancer screening. 2003;326(April):1–5.
82. Hussein T, Desai M, Tomlinson A, Kitchener HC. The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic setting. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112(11):1542–6.
83. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Palma PD, Naldoni C, vd. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: Overall results of new technologies for cervical cancer screening: Randomised controlled trial. *Br Med J*. 2007;335(7609):28–31.
84. Chatzistamatiou K, Moysiadis T, Moschaki V, Panteleris N, Agorastos T. Comparison of cytology, HPV DNA testing and HPV 16/18 genotyping alone or combined targeting to the more balanced methodology for cervical cancer screening. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016;142(1):120–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.027>
85. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(9):880–90. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70188-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70188-7)
86. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, vd. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *C. 10, PLoS ONE*. 2015.
87. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):368–83.
88. 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* [Internet]. 2015;136(2):189–97. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.076>
89. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, vd. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147–72.

90. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, vd. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):829–46.
91. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, vd. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-summary document. *Ann Oncol* [Internet]. 2010;21(3):448–58. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp471>
92. Ppl M-H, Koliopouloug AM. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (Review) Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population (Review). 2018; Available at: www.cochranelibrary.com
93. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, vd. Erratum to: “Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer” [Vaccine 30S5 (2012) F88-F99]. *Vaccine* [Internet]. 2013;31(52):6266. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.003>
94. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD, Del Mistro A, vd. Efficacy of Human Papillomavirus Testing for the Detection of Invasive Cervical Cancers and Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(3): 249–57.
95. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, vd. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomized controlled trials. *C. 69, Obstetrical and Gynecological Survey.* 2014. s. 472–3.
96. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: Design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(1):46.e1–46.e11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.024>
97. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, vd. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011;47(6):864–71. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.008>
98. Rijkaart DC, Berkhof J, Van Kemenade FJ, Coupe VMH, Rozendaal L, Heideman DAM, vd. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): Results and implications. *Br J Cancer.* 2012;106(5):975–81.
99. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, Rush BB, Castle PE, Scott DR, vd. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(7):1398–409.
100. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, vd. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):663–72.
101. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, vd. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(6):373–81.
102. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where’s the High-grade Cervical Neoplasia? The Importance of Minimally Abnormal Papanicolaou Diagnoses. *C. 91, Obstetrics and Gynecology.* 1998. s. 973–6.
103. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: Insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer.* 2014;134(8):1835–43.
104. Wright JD, Rader JS, Davila R, Powell MA, Mutch DG, Gao F, vd. Human papillomavirus triage for young women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):822–9.

105. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS- LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:946- 949.
106. Hwang SJ, Shroyer KR. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma. *J Oncol*. 2012;2012.
107. p16/Ki-67 Dual-Stain Cytology in the Triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou Cytology Results from the European Equivocal or Mildly Abnormal Papanicolaou Cytology Study Dietmar Schmidt, MD1; Christine Bergeron, MD, PhD2; Karin J Denton, MD3; and Ruediger Ridder, PhD4 for the European CINtec Cytology Study Group.
108. Donà MG, Vocaturo A, Giuliani M, Ronchetti L, Rollo F, Pescarmona E, vd. p16/Ki-67 dual staining in cervico-vaginal cytology: Correlation with histology, Human Papillomavirus detection and genotyping in women undergoing colposcopy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012;126(2):198–202. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.05.004>
109. Ravarino A, Nemolato S, Macciocu E, Fraschini M, Senes G, Faa G, vd. CINtec PLUS immunocytochemistry as a tool for the cytologic diagnosis of glandular lesions of the cervix uteri. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(5):652–6.
110. Roelens J, Reuschenbach M, Von Knebel Doeberitz M, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. P16INK4a immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: A systematic review and meta-analysis. *C. 120, Cancer Cytopathology*. 2012. s. 294–307.
111. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA, vd. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res*. 2012;18(15):4154–62.
112. Waldstrøm M, Christensen RK, Ornskov D. Evaluation of p16INK4a/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(3):136–45.
113. Usefulness of p16/Ki67 Immunostaining in the Triage of Women Referred to ColposcopyJaume Ordi, MD, PhD1; Amaia Sagasta, MD1; Meritxell Munmany, MD2; Leonardo Rodriguez-carunchio, MD1; Aureli Torne, MD, PhD2; and Marta del Pino, MD, PhD
114. Killeen JL, Dye T, Grace C, Hiraoka M. Improved abnormal pap smear triage using cervical cancer biomarkers. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(1):1–7.
115. Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, Rijkaart D, Ridder R, Berkhof J, vd. Triage of borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: Cross-sectional and longitudinal outcome study. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1579–86.
116. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, vd. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(20):1550–7.
117. The 2001 Bethesda SystemTerminology for Reporting Results of Cervical Cytology Diane Solomon, MD; Diane Davey, MD; Robert Kurman, MD; et al Ann Moriarty, MD; Dennis O'Connor, MD; Marianne Prey, MD; Stephen Raab, MD; Mark Sherman, MD; David Wilbur, MD; Thomas Wright, Jr, MD; Nancy Young, MD; for the Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop *JAMA*. 2002;287(16):2114–2119. doi:10.1001/jama.287.16.2114.
118. 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(6):1465–71.
119. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Ronald D, vd. <CC termi.pdf>. 2012;136(October).
120. Hariri S, Unger ER, Powell SE, Bauer HM, Bennett NM, Bloch KC, vd. The HPV vaccine impact monitoring project (HPV-IMPACT): Assessing early evidence of vaccination impact on HPV-associated cervical cancer precursor lesions. *Cancer Causes Control*. 2012;23(2):281–8.

121. Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, vd. P16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch*. 2004;445(6):616–20.
122. Ozaki S, Zen Y, Inoue M. Biomarker expression in cervical intraepithelial neoplasia: Potential progression predictive factors for low-grade lesions. *Hum Pathol* [Internet]. 2011;42(7):1007–12. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2010.10.021>
123. del Pino M, Garcia S, Fusté V, Alonso I, Fusté P, Torné A, vd. Value of p16INK4a as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;201(5):488.e1-488.e7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.046>
124. Samson SLA, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):325–32.
125. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaides E. Y Without Apparent Neonatal Morbidity. *Lancet*. 2006;367(9509):489–98.
126. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, vd. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Meta-analysis. *Bmj*. 2008;337(7673):798–803.
127. Wentzensen N, Arbyn M. HPV-based Cervical Cancer Screening-facts, fiction, and Misperceptions. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017; 98: 33–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.12.040>.
128. Introduction of Molecular HPV Testing as the Primary Technology Incervical Cancer Screening: Acting on Evidence to Change Thecurrent Paradigm Joseph E. Tota, B, James Bentley, Jennifer Blaked, François Coutlée, Máire A. Duggan, Alex Ferenczy, Eduardo L. Francob, Michael Fung-Kee-Fung, Walter Gotlieb, K, Marie-Hélène Mayrand, Meg McLachlin, Joan Murphyn, Gina Ogilvie, p, Sam Ratnam.
129. Koch F, Stakemann G. Population-Screening for Cervical Cancer: Organisation and cytological aspects. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 01 Ocak 1964;43(sup7):109–10. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016346409155845>
130. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, vd. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2015;1:22–31. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>
131. Rozemeijer K, De Kok IMCM, Naber SK, Van Kemenade FJ, Penning C, Van Rosmalen J, vd. Offering self-sampling to non-attendees of organized primary HPV screening: When do harms outweigh the benefits? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(5):773–82.
132. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, Ronco G, Zappa M, Franceschi S, vd. Cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus infection: Recommendations from a consensus conference. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017;98:21–30. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.020>
133. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, vd. Approaches for Triaging Women Who Test Positive for Human Papillomavirus in Cervical Cancer Screening. *Prev Med (Baltim)*. 2017; 98:15–20.
134. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, vd. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516–20.
135. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol* [Internet]. 2016;76:S49–55. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.015>
136. Farnsworth A, Roberts JM, Garland SM, Crescini J, Kaldor JM, Machalek DA. Detection of high-grade cervical disease among women referred directly to colposcopy after a positive HPV screening test varies with age and cytology findings. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3068–74.

137. Nazeer S, Shafi MI. Objective Perspective in Colposcopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25(5): 631–40.
138. Ylagan LR. The PAP smear. *Differential Diagnosis in Cytopathology*. 2014. s. 1–39.
139. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, vd. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):223–9.
140. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, Khan MJ, Waxman AG, Einstein MH, vd. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):216–22.
141. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, vd. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):166–72.
142. Genital Warts and Cervical Cancer: VII. An Improved Colposcopic Index for Differentiating Benign Papillomaviral Infections from High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Author Links: Richard Reid M.D.12 Patricia Scalzi Ph.D.
143. Uterus serviksinde yüksek dereceli displaziyi tespit etmede kolposkopi için yeni bir skrolama sisteminin performansı_ *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica_ Cilt 84, Sayı 10*.
144. Coppleson M, Dalrymple JC, Atkinson KH. Colposcopic differentiation of abnormalities arising in the transformation zone. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 1993;20(1):83—110. Available at: <http://europepmc.org/abstract/MED/8392678>
145. Management C, For G. Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists Obstetricians and. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009;114(106):192–202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422879>
146. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, Khan MJ, Perkins RB, Smith KM, vd. ASCCP Colposcopy Standards: Risk-Based Colposcopy Practice. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):230–4.
147. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, vd. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):264–72.
148. Elfgrén K, Elfström ; K Miriam, Naucier P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. 2017 [kaynak 22 Aralık 2020]; Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.042>
149. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(3):180–8.
150. Ebisch RMF, Rovers MM, Bosgraaf RP, Van Der Pluijm-Schouten HW, Melchers WJG, Van Den Akker PAJ, vd. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(1):59–66.
151. Sahu B, Latheef R, Aboel Magd S. Prevalence of pathology in women attending colposcopy for postcoital bleeding with negative cytology. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(5):471–3.
152. Soutter WP, Butler JSB, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2006;113(5):511–4.
153. Unger ER, Ruffin MT, Diaz-Arastia C. Human papillomaviruses. *Clinical Gynecology*. 2006. 305–314 s.
154. Kjaer SK, Chackerian B, Van Den Brule AJC, Svare EI, Paull G, Walbomers JMM, vd. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: Evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (Intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):101–6.
155. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):218–26.

156. Burk RD, Ho GYF, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis.* 1996;174(4):679–89.
157. Lifetime Number of Partners As the Only Independent Risk Factor for Human Papillomavirus Infection A Population-based Study Karlsson, Roger Phd; Jonsson, Monica; Edlund, Karin; Evander, Magnus Phd; Gustavsson, Åke Phd; Bodén, Elisabeth Phd; Rylander, Eva Phd; Wadell, Göran Phd *Sexually Transmitted Diseases*: March 1995; 22(2): 119-127.
158. Catherine Ley, Heidi M.Bauer, Arthur Reingold, Mark H.Schiffman vd. Determinants of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Cilt 83, Sayı 14, 17 Temmuz 1991, Sayfa 997-1003, <https://doi.org/10.1093/jnci/83.14.997>
159. Kjør SK, Van Den Brule AJC, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, vd. Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish women with normal pap smear: Are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(10):799–805.
160. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Clifford GM, vd. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: Pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):326–33.
161. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, De Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, vd. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: Key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(15):1060–7.
162. Muñoz N, Castellsagué X, Bosch FX, Tafur L, De Sanjosé S, Aristizabal N, vd. Difficulty in elucidating the male role in cervical cancer in Colombia, a high-risk area for the disease. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(15):1068–75.
163. Sexual and Reproductive Risk Factors for Invasive Squamous Cell Cervical Cancer Louise A. Brinton, Ph.D., Richard F. Hamman, M.D., Dr.P.H., George R. Huggins, M.D., Herman F. Lehman, D.D.S., Robert S. Levine, M.D., Katherine Mailin, Ph.D., Joseph F. Fraumeni, Jr., M.D.: *Journal of the National Cancer Institute* 1987; 79(1): 23–30, <https://doi.org/10.1093/jnci/79.1.23>
164. Smith JS, Green J, Berrington De Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, vd. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159–67.
165. Smith J, Herrero R, Erles K, Grimm D, Muñoz N, Bosch FX, vd. Adeno-associated virus seropositivity and HPV-induced cervical cancer in Spain and Colombia. *Int J Cancer.* 2001;94(4):520–6.
166. Rajkumar T, Cuzick J, Appleby P, Barnabas R, Beral V, Berrington De González A, vd. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. C. 119, *International Journal of Cancer.* 2006. s. 1108–24.
167. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, vd. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1406–14.
168. Coglianò V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Oral oestrogen–progestagen contraceptives, menopausal treatment, and cancer –Authors'reply. *Lancet Oncol* [Internet]. 01 Ekim 2005;6(10):737. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70367-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70367-3)
169. 1999 I. International Agency for Research on Cancer Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks To Humans and Post-Menopausal. *Int Agency Res Cancer Iarc Monogr Eval Carcinog Risks To Humans Post-Menopausal.* 1999;72(June):437–9.
170. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V, Walboomers JMM, vd. The Lancet Volume 359 issue 9312 2002 [doi 10.1016%2Fs0140-6736%2802%2908150-3] Victor Moreno; F Xavier Bosch; Nubia Muñoz; Chris JLM Meijer; K -- Effect of oral contraceptives on risk of cervical can. 2002;359:1085–92.

171. Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, vd. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: A pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*. 2004;111(3):431–9.
172. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, vd. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(21):1604–13.
173. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005;117(4):629–37.
174. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev* [Internet]. 2020;8(1):28–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
175. Kayikcioglu F, Kucukyildiz IA, Gunes M, Özelci R, Dilbaz B, Dilbaz S. Relationship between contraceptive methods and human papillomavirus positivity. C. 302, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020. s. 1407–12.
176. HPV and HPV-associated Diseases EF Dunne, IU Park, *Infectious Disease Clinics*, 2013
177. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, vd. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):513–7.
178. Berraho M, Amarti-Riffi A, El-Mzibri M, Bezaad R, Benjaafar N, Benideer A, vd. HPV and cofactors for invasive cervical cancer in Morocco: A multicentre case-control study. C. 17, *BMC Cancer*. 2017.
179. Determinants of Genital Human Papillomavirus Infection in Low-income Women in Washington, D.C. Hildesheim, Allan PhD; Gravitt, Patti MS; Schiffman, Mark H. MD, MPH; Kurman, Robert J. MD; Barnes, Willard MD; Jones, Sidney MD; Tchabo, Jean-Gilles MD; - Brinton, Louise A. PhD; Copeland, Christie CT (ASCP), IAC; EPP, Janet BS; Manos, M. Michele PhD *Sexually Transmitted Diseases*: September 1993; 20(5): 279-285.
180. Dunne EF, Karem KL, Sternberg MR, Stone KM, Unger ER, Reeves WC, vd. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in children. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1817–9.
181. Shi N, Lu Q, Zhang J, Li L, Zhang J, Zhang F, vd. Analysis of risk factors for persistent infection of asymptomatic women with high-risk human papilloma virus. C. 13, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017. s. 1404–11.
182. El-Zein M, Ramanakumar A V., Naud P, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Colares De Borba P, vd. Determinants of Acquisition and Clearance of Human Papillomavirus Infection in Previously Unexposed Young Women. C. 46, *Sexually Transmitted Diseases*. 2019. s. 663–9.
183. Ciccicarese G, Herzum A, Pastorino A, Dezzana M, Casazza S, Mavilia MG, vd. Prevalence of genital HPV infection in STI and healthy populations and risk factors for viral persistence. C. 40, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021. s. 885–8.
184. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, vd. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: A case-control study nested within the Manchester Cohort. *Br J Cancer*. 2000;83(11):1565–72.
185. American Cancer Society. Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention Risk Factors. *Am Cancer Soc* [Internet]. 2019; 120(4): 885–91. Available <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention.html>
186. Zitkute V, Bumbuliene Z. Risk Factors Affecting HPV Infection, Persistence and Lesion Progression in Women and Men. *Clin Res Infect Dis*. 2016;3(2):1026.
187. Schabath MB, Thompson ZJ, Egan KM, Torres BN, Nguyen A, Papenfuss MR, vd. Alcohol consumption and prevalence of human papillomavirus (HPV) infection among US men in the HPV in Men (HIM) study. *Sex Transm Infect*. 2015;91(1):61–7.

188. Simonetti AC, Humberto de Lima Melo J, Eleutério de Souza PR, Bruneska D, Luiz de Lima Filho J. Immunological's host profile for HPV and Chlamydia trachomatis, a cervical cancer cofactor. C. 11, Microbes and Infection. 2009. s. 435–42.
189. Bartholomeusz A, Locarnini S. Associated with Antiviral Therapy. Antivir Ther. 2006; 55(November 2005): 52–55.
190. 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. C. 370, Lancet. 2007. s. 1609–21.
191. The American Cancer Society medical and editorial content team. Cervical Cancer Risk Factors | Risk Factors for Cervical Cancer [Internet]. Cervical Cancer. 2020. Available at: https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html#written_by

