



T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**TEKLİ VE ÇOKLU HPV POZİTİFLİĞİ OLAN HASTALARIN
SİTOLOJİK ve/veya HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. FATİH MEHMET KAYA

TRABZON- 2024



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

TEKLİ VE ÇOKLU HPV POZİTİFLİĞİ OLAN HASTALARIN
SİTOLOJİK ve/veya HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. FATİH MEHMET KAYA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. ÖMER DEMİR

TRABZON- 2024

ÖNSÖZ

Öncelikle bu tezin gerçek olmasında her türlü yazılma aşamalarında zorlukları beraber aştığımız, tarafıma büyük destek olan, ayrıca uzmanlık eğitiminde bana büyük katkılar sunmuş değerli tez danışmanım, hocam;

Sn. Doç.Dr. Ömer DEMİR'e çok teşekkür ediyorum.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri bölüm başkanı Sn. Prof.Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Sn. Prof.Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN; Sn. Prof.Dr. Süleyman GÜVEN, Sn. Prof. Dr. Turhan ARAN, Sn. Prof. Dr. Cavit KART, Sn. Doç.Dr. Gülseren DİNÇ ve Sn. Dr. Öğretim Üyesi Bakiye AKBAŞ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Altı senelik tıp eğitimimde büyük emekleri olmuş bütün Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi hocalarıma; tıbbın temelini bana aktaran, her operasyonda bana kattığı bilgileri hatırladığım değerli Anatomi hocam Sn. Prof. Dr. Hasan OZAN'a saygılarımı sunuyorum.

Kadın Doğum Anabilim Dalında beraber çalıştığım başta yakın arkadaşım Sn. Dr. Ayhan Erkut KALAYCI olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma, tüm ebe ve hemşire arkadaşlarıma, tüm personel arkadaşlarıma teşekkürler.

Bizi Ulu Önder Atatürk yolunda birer topluma faydalı birey hâline getiren tüm öğretmenlerime saygılarımı sunuyorum.

Tüm hayatım boyunca bana destek olan sevgili aileme; annem Gönül KAYA ve babam Ali KAYA ve büyük kardeşlerim Derya KAYA, Yasemin KAYA ve Tülin KAYA'ya sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Fatih Mehmet Kaya

ÖZET

Tekli ve Çoklu HPV Pozitifliği Olan Hastaların Sitolojik ve/veya Histopatolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, HPV tip 16, HPV tip 18 ve diğer yüksek riskli HPV tiplerinin tek başına veya kombine olarak bulunmasının sitolojik ve histopatolojik sonuçlar üzerindeki etkilerini incelemektir. Çalışmada, HPV pozitifliği olan hastaların sitolojik anormallikleri ve histopatolojik lezyonları karşılaştırılarak, farklı HPV tiplerinin klinik sonuçları üzerindeki etkileri değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, 2018-2023 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve HPV pozitifliği saptanmış hastaların hastane otomasyon sisteminden elde edilen verileri kullanılarak gerçekleştirildi. Kaydedilen demografik veriler, sitolojik ve histopatolojik veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS Version 27 kullanıldı. Belirtilen tarihler arasında Papsmear + HPV bakılan hasta sayısının 9074 olduğu görüldü. Hastane otomasyon verileri incelendiğinde bu hastaların 825 tanesinde bir veya birden fazla HPV pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların 17 tanesi 21 yaş altında olması sebebiyle, 19 tanesi de alınan materyalin yetersiz gelmesi sonucu çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 789 hastanın 177 tanesi de kolposkopileri dış merkezde yapılmış olduğu için çalışmaya dahil edilmedi ve toplam 612 hasta dosyası çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarından elde edilen veriler toplam 7 gruba ayrıldı ancak 5 grubun karşılaştırmalı analizi gerçekleştirilebildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $39,3 \pm 10,6$ olarak saptandı. Hastaların % 14,9 'unda endokrin hastalık mevcut iken, % 4,7 sinde immünolojik hastalık tanısı vardı. % 20,8 hasta sigara kullanıcısı idi. %8,7 hastada HPV pozitifliği tespit edildi. Bu hastaların yüzdeler olarak dağılımlarına bakıldığında HPV tip 16 % 17,4 oranında tespit edilmişken, diğer yüksek riskli HPV tipleri % 63,8 olarak tespit edildi. HPV tip 18 ise % 4,9 oranında saptandı. HPV tip 16 ve diğer yüksek riskli HPV pozitiflikleri % 10,9 oranında tespit edilmişken, çalışmadaki popülasyonda HPV tip 16 ile HPV tip 18 birlikteliği hiç görülmedi. Olguların sitolojik ve histopatolojik verileri incelendiğinde %15,5 inde (612 olgunun 95'inde) smear anormalliği mevcuttu. Bu anormal smear sonuçların %71,6'sı ASC-US olarak raporlandığı tespit edildi. HPV 16+diğer yüksek riskli pozitif çoklu grubu ile HPV16 grubu arasında düşük dereceli servikal intraepitelyal sitoloji açısından anlamlı fark tespit edilmiş olup bu oran HPV16'da %1,8 iken HPV 16+Diğer grubunda %16,1 olarak bulundu. Kolposkopik biyopsi verilerinde ise, HPV diğer grubunda CIN2 %2,6 ; CIN3 %0,6 oranında görülmekteyken HPV 16 grubunda CIN2 ve CIN3 ayrı

ayrı her biri %12,7 oranında görüldüğü saptandı. HPV 16+diğer yüksek riskli grubunda ise CIN2 ve CIN3 sırasıyla %12,9 ve %3,2 oranında görüldü.

Sonuç: HPV enfeksiyonları premalign ve malign lezyonlara sebep olması nedeniyle kadın sağlığı bakımından krtik bir öneme sahiptir. Çalışmamızda altı yıllık bir süreyi (2018-2023) kapsayan retrospektif analizimizde 612 uygun hastada bakılan sonuçlara göre diğer yüksek risk HPV tipleri en sık görülen HPV tip grubu olarak göze çarpmakta iken; HPV 16, tüm sitolojik ve histopatolojik sonuçlar dikkate alındığında en onkojenik tip olarak göze çarpmaktadır.

Literatürde tartışmalı olan en önemli konulardan biri olan çoklu HPV pozitifliklerinin klinik yansımasıdır. Bizim çalışmamızda HPV 16 ve diğer yüksek risk HPV kombinasyonunun, düşük dereceli lezyon bakımından HPV 16 grubuna göre üstün, yüksek dereceli lezyon insidansı bakımından ise geride yer aldığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: HPV, serviks kanseri, kolposkopi, konizasyon, smear

SUMMARY

Comparison of Cytological and/or Histopathological Results of Patients with Single and Multiple HPV Positivity

Objective: The aim of this study is to examine the effects of the presence of HPV type 16, HPV type 18, and other high-risk HPV types alone or in combination on cytological and histopathological outcomes. In this study, the effects of different HPV types on clinical outcomes will be evaluated by comparing the cytological abnormalities and histopathological lesions of patients with HPV positivity.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted using data obtained from the hospital automation system of patients who applied to the Department of Obstetrics and Gynecology at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between 2018-2023 and were found to be HPV positive. Recorded demographic data, cytological, and histopathological data were statistically evaluated. SPSS Version 27 was used for the statistical analysis of the data. It was observed that the number of patients who underwent Pap smear + HPV testing during the specified period was 9074. Upon reviewing the hospital automation data, one or more HPV positivity was found in 825 of these patients. Seventeen of these patients were excluded from the study because they were under the age of 21, and 19 were excluded due to insufficient material obtained. Of the remaining 789 patients, 177 were not included in the study because their colposcopies were performed at an external center, and a total of 612 patient files were included in the study. The data obtained from the patient files were divided into a total of 7 groups, but a comparative analysis of 5 groups could be performed.

Results: The mean age of the patients included in the study was 39.3 ± 10.6 . Endocrine disease was present in 14.9% of the patients, while 4.7% had a diagnosis of immunological disease. 20.8% of the patients were smokers. HPV positivity was detected in 8.7% of the patients. When the distribution of these patients was examined in percentages, HPV type 16 was detected at a rate of 17.4%, while other high-risk HPV types were detected at 63.8%. HPV type 18 was found at a rate of 4.9%. While HPV type 16 and other high-risk HPV positivities were detected at a rate of 10.9%, the coexistence of HPV type 16 and HPV type 18 was not observed in the study population. When the cytological and histopathological data of the cases were examined, smear abnormalities were present in 15.5% (95 of the 612 cases). It was found that 71.6% of these abnormal smear results were reported as ASC-US. A significant difference was found in terms of low-grade cervical intraepithelial cytology between the HPV 16 + other high-risk positive multiple group and the HPV16 group, with this rate being 1.8% in HPV16 and 16.1% in the HPV 16 + Other group. In colposcopic biopsy data, CIN2 was observed at a rate of 2.6% and CIN3 at a rate of 0.6% in the HPV other group, while CIN2 and CIN3 were each observed at a rate of 12.7% separately in the HPV 16 group. In the HPV 16 + other

high-risk group, CIN2 and CIN3 were observed at rates of 12.9% and 3.2%, respectively.

Conclusion: HPV infections are of critical importance in terms of women's health as they can lead to premalignant and malignant lesions. In our six-year retrospective analysis (2018-2023), other high-risk HPV types stand out as the most common HPV type group according to the results in 612 appropriate patients; HPV 16, on the other hand, stands out as the most oncogenic type when all cytological and histopathological results are taken into account.

One of the most controversial issues in the literature is the clinical reflection of multiple HPV positivities. In our study, it is seen that the combination of HPV 16 and other high-risk HPV is superior in terms of low-grade lesions compared to the HPV 16 group but is inferior in terms of high-grade lesion incidence.

Keywords: HPV, cervical cancer, colposcopy, conization, smear

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKLAR	74
8. EKLER	80

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Topluluğu)

AGC-NOS: Atypical glandular cells not otherwise specified (Başka türlü belirtilmemiş atipik glandüler hücreler)

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance (Belirtilmeyen öneme sahip atipik skuamöz hücreler)

ASC-H: Atypical squamous cell cannot exclude high-grade lesion (Yüksek dereceli lezyonların dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler)

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia (Servikal intraepitelyal neoplazi)

DNA: Deoksiribonükleik asit

ECC: Endoservikal Küretaj

HIV: Human immunodeficiency virüs (İnsan immün yetmezlik virüsü)

HSIL: High-grade cervical intraepithelial lesion (Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon)

HPV: Human papilloma virus

LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion (Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon)

NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testi

PCR: Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)

SKB: Skuamo-kolumnar bileşke

TZ: Transformasyon zonu

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Çalışmada HPV pozitifliğinin dağılımı

Tablo-2: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

Tablo-3: HPV 16 (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

Tablo-4: HPV 18 (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

Tablo-5: Diğer Yüksek Risk HPV (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

Tablo-6: HPV 16 ve Diğer Yüksek Risk HPV (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

Tablo-7: HPV 18 ve Diğer Yüksek Risk HPV (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

Tablo-8: HPV 16, HPV 18 ve Diğer Yüksek Risk HPV (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

Tablo-9: Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo-10: HPV 16 (+) olguların sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo-11: HPV 18 (+) olguların sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo-12: Diğer yüksek risk HPV (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo-13: HPV 16 ve Diğer yüksek risk HPV (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo-14: HPV 18 ve Diğer yüksek risk HPV (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo-15: HPV 18 ve Diğer yüksek risk HPV (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji sonuçları

Tablo-16: Grupların demografik verilerinin karşılaştırmalı analizi

Tablo-17: Gruplar arasında sitoloji ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırmalı analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: ASCCP 2019 REHBERLERİNE GÖRE RİSK BAZLI ALGORİTMA

Şekil-2: Anormal glandüler hücre (AGC) varlığında yönetim

Şekil-3: Yetersiz sitoloji gelmesi halinde yönetim

Şekil-4: İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif olup
transformasyon zonu veya endoservikal hücrelerden yoksun sitolojilerin
yönetimi

Şekil-5: 25 yaşından genç hastalarda sitolojik anormalliklerin yönetimi

Şekil-6: 25 yaşından genç hastalarda Histolojik LSIL (CIN1) yönetimi

Şekil-7: Histolojik HSIL yönetimi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Çalışmanın akış diyagramı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri en sık jinekolojik malignitelerden biri olup her yıl yüzlerce kadının ölümüne sebep olmaktadır (1). İnsan papillomavirüs enfeksiyonları (HPV), serviks kanserinin hem öncü lezyonlarının hem de serviks kanserinin en önemli sebebi olarak görülmektedir. Özellikle tip 16 ve tip 18 gibi yüksek riskli HPV tipleri kansere gidişin en önemli tipleridir (1).

HPV' nin onkojenik potansiyeli, sebep olduğu enfeksiyonun süresine, HPV ' nin tipine ve hastanın bağışıklık durumuna göre farklılık göstermektedir. Örneğin, HPV tip 16, serviks kanseri vakalarının yarısından fazlasından sorumlu tutulmakta iken, tip 18 daha az sık olmasına rağmen adenokanserden esas sorumlu tutulan tip olarak göze çarpmaktadır (1,2). Bunlardan daha az bilinen ancak son zamanlarda çokça çalışmanın ve araştırmanın konusu olan diğer yüksek riskli tipler de azımsanmayacak sıklıkta görülmekte ve hem öncü lezyonlara hem de kansere yol açtıkları bilinmektedir.

Serviks kanserinin erken tanısı etkin tarama yöntemleri ile mümkündür. En önemli tarama Papsmear ve HPV taramasının kombine kullanımı ile olmaktadır. Hem sitolojik hem de gerektiğinde yapılan histopatolojik incelemeler sayesinde serviks kanseri öncü lezyonlarının ve kanserin tanısı konmaktadır (1,2).

HPV enfeksiyonları tek başına olabileceği gibi, kombine tiplerin de enfeksiyonu görülebilir. Bu tür enfeksiyonların nasıl seyredeceği ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır ve netlik yoktur (3).

Çalışmanın amacı, tekli veya çoklu HPV pozitifliklerinin sitolojik ve histopatolojik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERİN SERVİKSİN ANATOMİ, EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1. Uterin Serviksin Anatomisi

Serviks, vajen ile uterin kavite arasında bulunan, alt kısmı vajen içinde, üst kısmı vajen üzerinde yerleşmiş, yaklaşık 4 cm uzunluğunda ve 3 cm genişliğinde bir organdır (4). Silindir veya koni şekilli olarak tanımlanmıştır (5). Gebeliğin sonuna kadar fetüsü uterus içinde tutmak ve buna ilaveten doğum esnasında güvenli bir pasaj sağlamak için özelleşmiştir (6). Ön kısmında mesane, arka kısmında bağırsak yapıları, lateral bölgelerinden üreterler ve lateral ve superiordan uterin arterler ile komşuluğu bulunmaktadır.

Serviks, internal iliyak arterden çıkan uterin arterlerin servikal dallarından beslenir. Serviksin venleri de arterlere paralel seyir içinde olup lenfatikleri iliaca communis, eksternal iliyak, internal iliyak, obturator ve parametrial lenf nodlarına drene olur. Serviksi innerve eden sinirler hipogastrik pleksustan gelmektedir. Endoservikte otonom (sempatik ve parasempatik) sinir uçlarına ilaveten duysal sinir uçları fazla iken ektoservikte duysal sinir uçları nispeten daha azdır (4).

Vajen içindeki serviks kısmına vajinal porsiyö (portio vaginalis) denmektedir. Serviksin distal yani kaudal sınırı eksternal os, proksimal yani sefalik sınırını ise internal os oluşturmakta olup ikisi arasında endoservikal kanal bulunmaktadır Vajen ile servikal eksenin birbirine göre olan konumları “versiyon”, servikal eksen ile uterin korpusun birbirine göre olan konumları için ise “fleksiyon” terimleri kullanılmaktadır ve vajen ile ektoserviksin arasında kalan girinti şeklindeki bölgelere servikse göre olan konumlarına göre anterior, posterior ve lateral forniksler denmektedir (7 , 8).

Uterus en sık olarak kadınların yaklaşık yarısında anteverte ve antefleks pozisyonunda bulunmaktadır⁹

Prepubertal, reprodüktif ve postmenopozal dönemlerde serviksin uterin korpuse göre boyutunun oranları değişmektedir. Reprodüktif  aęda uterin korpus servikse oranla yaklaşık 2 kat daha büyük iken hormonal stimülasyonun henüz başlamadığı prepubertal ve atrofinin gerçekleştiği postmenopozal dönemlerde ise tam tersi serviks, korpuse oranla yaklaşık 2 kat daha büyük boyutta gözükmektedir (9).

Servikse anteriordan puboservikal fasya, posteriordan uterosakral ligamentler ve lateral bölgelerden çift taraflı olarak transvers servikal (ya da kardinal) ligamentler tutunmaktadır. Gebe olmayan kadınlarda bu yapılar serviksi pelvisin orta hizasında tutmaya yardımcı olmaktadır gebe kadınlarda ise doğum esnasında serviksin yerinde durmasını sağlar (10).

Serviks adolesanlarda sert kıvamda pembe, gebelerde ise 6. ila 8. gestasyonel haftalardan itibaren mavimsi renkte görülebilir. Bu mavimsi görünüme servikal siyanoz veya Chadwick işareti de denmektedir. Nullipar kadınlarda eksternal os açıklığının görünümü k  k k ve yuvarlak şekilli iken doğum yapmış kadınlarda horizontal bir yarık şeklinde görülmektedir. Bazen servikste Nabothi bezlerinde retansiyon kistleri görülebilmektedir ve bu kistler tek veya çok sayıda olabilmektedir. Renk olarak ise grimsi mavi veya berrak görünümde olabilirler (11).

2.1.2. UTERİN SERVİKSİN EMBRİYOLOJİSİ

Serviksin gestasyonel dönemde embriyoda oluşumu, uterusun geri kalanının oluşumundan bağımsız değildir. Beşinci ve altıncı gebelik haftalarında iki çift indifferansiye genital kanal bulunmakta olup bunlar Müller (paramezonefrik) ve Wolff (mezonefrik) kanallardır. Sekizinci haftadan itibaren normalde erkek Y kromozomunda bulunan SRY geninin ve anti-Müllerian hormonun (AMH), dişi embriyoda bulunmaması Wolff kanallarının gerilemesine ve Müller kanallarının gelişerek kadın genital sisteminin bir kısmını oluşturmasına önayak olur. Müllerian organlar; uterus, uterin tubalar, serviks ve vajen üst 1/3'üdür (9, 12-14). Çift taraflı olarak paramezonefrik duktuslar ürogenital sinüse doğru ilerlerler. Müller duktusunun Wolff duktusuna paralel giden ilk kısmı ve horizontal yerleşimli olup Wolff kanalını önden çaprazlayan ikinci kısmından uterin tubalar, ortada karşı taraf ile birleşen vertikal üçüncü kısmından ise uterus, serviks ve vajenin üst kısmı oluşmaktadır (9).

Müllerian sistemin gelişimi EMX2, HOXA13, LIM1, PAX2 ve WNT dahil bir dizi genlerin ekspresyonu ve sinyal molekülleri tarafından yönetilmektedir. Bu genlerin ekspresyonlarındaki anormallikler didelfis ve bikollis bikornu gibi çift serviks ve çift servikal os oluşumu ile sonuçlanabilecek Müllerian duktus anormallikleri ile sonuçlanabilmektedir (15).

2.1.3. UTERİN SERVİKSİN HİSTOLOJİSİ

Serviksin endoservikal kanal kısmı kolümnar veya glandüler epitel ve ektoservikal kısmı skuamöz epitel ile döşelidir ve bu ikisinin kaynaşma bölgesine skuamokolümnar bileşke (SKB) denmektedir. Ektoserviksin matür çok katlı non-keratinize skuamöz epiteli Lugol boyasını glikojenden zengin olması sebebiyle tutar ve Schiller test negatiftir. Boyayı tutmayan immatür alanlar ise Schiller

pozitif olarak değerlendirilir. Epitelin matürasyonu östrojen bağımlıdır. Dolayısıyla menopoz sonrası dönemde doku daha frajil ve atrofik hale gelir. Vajen ve ektoserviksin skuamöz epiteli bazal, parabazal, ara (intermediate) ve yüzeyel (süperfisyal) tabakalardan oluşmaktadır. Bazal tabakada tekdüze büyük nükleuslu hücreler, parabazal tabakada iki ile dört tabaka immatür hücreler, ara tabakada dört ile altı tabaka intraselüler alanlarla ayrılmış hücreler ve yüzeyel tabakada ise beş ile sekiz tabaka yassı, küçük çekirdekli ve glikojen üreten, yüzeyden kolaylıkla ayrılabilen hücreler bulunmaktadır. Endoserviksin mukus salgılayan kolümnar (glandüler) epitelinde ise glikojenizasyon yoktur, dolayısıyla Lugol boyasıyla renk değişimi görülmez ve endoserviks içi papiller projeksiyonlar oluşturur (4, 8, 16). Kolümnar epitel, tek katlıdır ve mukus salgısı hormonal kontrol altındadır. Ovülasyon dönemi ince mukus, ovülasyon sonrası dönemde ise yoğun kıvamda mukus salınımı gerçekleşmektedir (8).

Serviks çoğunlukla fibröz bağ dokudan oluşmuş bir organdır ve hücre dışı matriksinde Tip I ve Tip III kollajen, elastin ve proteoglikanlar bulunmaktadır. Bazal membranda bir miktar Tip IV kollajene de rastlanmaktadır. Buna ilaveten serviksin yapısındaki hücresel elemanlar düz kas dokusu, fibroblastlar, kan damarları ve epitel dokudan oluşmuştur. Proksimalden distale bağ doku artmaktayken, distalden proksimale kas dokusu artmakta ve doku myometriyuma daha da benzer hale gelmektedir (6, 8, 17). Gebelik esnasında kollajen sentezi artmakta ve enzimler yardımıyla serviks bağ dokusu, bir yeniden modellenme (remodelling) sürecine girmektedir (18). Gebe olmayan kadınlarda servikal kanal neredeyse nazal kıvrımda bir sertliğe sahipken, gebelik ve doğum durumlarında oldukça yumuşar ve doku içeriği ve kıvamı açısından servikal olgunlaşma da denilen birtakım değişiklikler geçirir (7). Kollajen, intraselüler alanda ve ekstraselüler alanda hem servikal hücreler hem de polimorf nükleer lökositlerden salınan kollajenazlar tarafından servikal dokunun kıvamını ayarlayacak şekilde yıkıma uğratılmaktadır. İntraselüler alanda zayıf prokollajenlerin yıkımı, yeni zayıf kollajen dokunun oluşmasını, ekstraselüler alanda ise kollajenlerin yavaş yıkımı dokunun olgunlaşmasına ve yumuşamasına, böylece serviksin doğum için uygun hale getirilmesine katkıda bulunmaktadır (6).

Bu yeniden modelleme proçeslerine ilaveten dekorin adı verilen proteoglikanların miktarının, kollajen miktarına olan oranının artması ve fibroblastlardan salınan hidrofilik hyalüronik asit moleküllerinin su miktarını artırmaları sonucunda da kollajen dilüe olmakta ve serviks terme yakın gebelerde yumuşamaktadır (6, 19-22).

Serviksin skuamöz ve glandüler epitelleri arasında yer alan skuamokolümnar bileşkesi puberte, gebelik, menopoz veya hormonal stimölasyonlarla yer değıştirmektedir. Yenidoğarlarda SKB ektoservikte iken menarşta artan östrojenlerin etkisiyle, glandüler hücrelerde metaplazi gerçekteşir ve SKB içe doğru itilir. Böylece orijinal SKB ile yeni aktif SKB' lerin arasında bir transformasyon zonundan (TZ) söz edilir. Servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN), genel olarak TZ epitelinde gelişmektedir (8). İnsan papillomavirüsünün (HPV) serviks üzerinde yaptığı histopatolojik değışiklik Koss ve Durfee tarafından 1956'da koilositik atipi olarak gözlemlenmiştir (23). Yoğunlaşmış sitoplazmanın, normal skuamöz epitel hücrelerine göre 3 kat daha büyümüş olan hiperkromatik displastik hücre nükleusu etrafındaki kavitasyon oluşumunu çevrelemesi ile karakterizedir ve bu histopatolojik görünümle Papanicolaou ile Hematoksilen ve Eozin boyaları ile seçilebilmektedir (24, 25). Koilositoz özellikle düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon (LSIL) tanısında patognomoniktir. Bununla birlikte her zaman LSIL'de bulunması şart değıldir (24). HPV'nin koilositoz oluşturuocu etkisi aşığıda da bahsedilecek olan E4 proteininin hücre iskeletini bozması ile ilişkili bulunmuştur (26). Elektron mikroskobu ile koilositler içerisinde HPV'ye ait viral partiküller görülebilmektedir (27).

2.2. İNSAN PAPİLLOMAVİRÜSÜN BİYOLOJİSİ VE ÖNEMİ

İnsan papillomavirüsleri (HPV) 200'den fazla alt türü bulunan, papillomaviridae ailesine dahil epitelyotropik, zarfsız, çift iplikli DNA virüsleridir (28, 29). HPV ağız, tonsiller, boğaz, anüs, erkeklerde penis ve kadınlarda vulva, vajina ve servikte enfeksiyonlara ve lezyonlara yol açmaktadır. Bu lezyonlardan benign olanlarına siğil, verrü veya papilloma denilmektedir ve ağız, eller, ayaklar ve larinks gibi değişken vücut bölgelerinde bulunabilmektedir. HPV enfeksiyonları potansiyel olarak epitel dokuda displastik, pre-malign ve malign dönüşümlere sebep olabileceklerinden HPV bir onkojen virüs olarak tanımlanmıştır. 200 civarı alt tür içinde 40 kadarı alt anogenital traktüste enfeksiyona yol açmaktayken, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59'u içeren on iki kadar alt tip kadın ve erkek genital organlarda, orofarinks ve larinkste karsinojenik etki açısından yüksek riskli olarak tanımlanmıştır (30, 31). HPV'nin neredeyse tüm serviks kanserlerine, anal kanserlerin %90'ına, vajinal kanserlerin %70 kadarına ve vulvar kanserlerin de %40'ına yol açtığı belirtilmektedir (30). Bunlardan HPV16 en onkojenik olup serviks kanserlerinin yarısından fazlasının altında yatan nedendir. Yine CIN3'ün de yaklaşık %45 kadarı HPV 16 ilişkilidir (30, 32). HPV 18 daha çok servikal adenokanser ile ilişkilidir. Adenokanserlerin

%40'ında neden olarak HPV 18 görüldüğü bildirilmiştir. HPV 16 ve 18 birlikte değerlendirildiklerinde tüm serviks kanserlerinin yaklaşık %70'ini, skuamöz hücreli serviks kanserlerinin %68'ini ve serviks adenokanserlerinin de %85 kadarında altta yatan neden oldukları bildirilmiştir (30). HPV 45'in de serviks kanserlerine neden olan tüm HPV'ler içerisinde HPV 16 ve 18'den sonra üçüncü önemli tip olduğu ortaya sürülmüştür (33).

Tarihte Antik Yunan ve Romalılar tarafından dokümente edildiği bilinen siğillerin bulaşıcı oldukları 1907'de İtalyan doktor Giuseppe Ciuffo tarafından öne sürülmüştür (34). 1949'da elektron mikroskop ile HPV tanımlanmıştır (35). Dr. Harald zur Hausen tarafından ise 1983 yılında HPV 16'nın, 1984 yılında HPV

18'in servikal neoplazilerdeki rolü gösterilmiş ve bu büyük bir çıkır açmıştır (36, 37). Dr. zur Hausen bu buluşu ile 2008 Nobel Tıp Ödülüne layık görülmüştür.

HPV enfeksiyonu dünya çapında en sık görülen seksüel geçişli enfeksiyonlardan biridir. Seksüel aktif insanların çoğunda HPV enfeksiyonu olduğu düşünülse de semptomatik olan ve aktif lezyona yol açan enfeksiyonlar daha az oranda görülmektedir. Çoğu yetişkinin HPV ile enfekte olduğu ve genital HPV'nin 14-59 yaş arası kadınlarda yaklaşık %40 oranında görüldüğü çalışmalarda bildirilmiştir (30, 38). Yine bir çalışmada prevalans en yüksek olarak 20-24 yaşlar arası gösterilmiştir. Yaşla beraber prevalansın azaldığı düşünülmektedir (39). İlk defa ortaya çıkan HPV enfeksiyonunun daha çok 25 yaş altı genç erişkin kadınlarda görüldüğü belirtilmektedir. Çoğu HPV enfeksiyonu genç kadınlarda ve adolesanlarda kendiliğinden geriler ve düşük riskli HPV türleri ile enfekte olanların HPV'den temizlenmesi, yüksek riskli HPV'lere göre daha olasıdır (30). Yüksek riskli HPV ile 6 aydan fazla devam eden enfeksiyonların servikal intraepitelyal neoplaziye dönüşme oranı Trottier'in 2009 tarihli randomize kontrollü çalışmasına göre %65'lere varabilmektedir ve yüksek riskli HPV'nin persistansı yaş ile artmaktadır (40).

HPV non-keratinize skuamöz epitel ve servikte eski ve yeni SKB arasındaki skuamöz metaplazi alanlarını içeren TZ epitelini enfekte etmektedir. Skuamöz metaplazinin görece daha aktif olduğu dönemler olan genç kızlarda ve gebe kadınlarda HPV'nin enfeksiyon oluşturma ihtimali daha yüksektir. Yaş ilerledikçe ortaya çıkan lezyonların re- enfeksiyondan ziyade önceki enfeksiyonun ilerlemesi sonucu olduğu yorumuna varılabilir.

Geçişin skuamlar yolu ile olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla bazı virüslerde görülen hücre lizisine yol açması söz konusu değildir. Penetratif seksüel ilişki, oral-genital ve el-genital buluşlarına ilaveten ortak kullanılan cinsel objelerden de HPV bulaşı düşünülmektedir (30).

HPV genomu sirkülerdir ve genomda dokuz açık okuma çerçevesi (ORF) bulunmaktadır. Bir düzenleyici bölgeden başka HPV'nin patojenitesinden sorumlu altı erken (E) ve iki geç (L) gen bulunmaktadır. Bu altı erken gen E6, E7, E1, E2, E4 ve E5'tir. Geç bölgeden ise iki gen encode edilir. Bunlar L1 ve L2 olup ilki majör kapsid proteini ve ikincisi minör kapsid proteinidir. Erken ve geç kavramları eksprese edildikleri epitel doku seviyesi ile ilgilidir. Erken genler bazal membran ve bazal hücrelerde eksprese edilir ve DNA'nın korunması, replikasyon ve transkripsiyon ile ilgilidir. Bunlardan E6, hücre içindeki p53 tümör supresör geninin degradasyona uğraması ile ilgilidir. Geç (L1 ve L2) proteinler kapsid proteinleri olup üst epitelyal katmanlarda eksprese edilir. Mikrotravma ve epitel abrazyonlarında bazal membran ve bazal hücreleri enfekte etme yeteneğini virüse kazandırır (41). HPV aşılıları geç genlere karşı humoral immüniteyi sağlamak üzere tasarlanmıştır (30).

HPV in situ hibridizasyon, nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ve PCR ile tetkik edilebilmekte olup pratik kullanımda olan yüksek riskli HPV testleri genellikle NAAT mantığına göre sonuç vermektedir. Hastalarda düşük riskli HPV araştırması yapmak önerilmemektedir (30).

2.3. SERVİKOVAJİNAL ANOMALİLER VE SERVİKAL ANOMALİLERİN SİTOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

Servikal intraepitelyal anomalilerin persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (42). Bununla birlikte ilerleyen yaş da bir etkidir. HPV ile ilişkili servikal anomalilerin risk faktörleri arasında çoklu partner veya erkek partnerin çoklu partnerinin olması ile erken başlangıçlı seksüel aktivite öne sürülmüştür. Buna ilaveten tütün kullanımı da risk faktörleri arasında bildirilmektedir. Parite de risk faktörleri arasında gösterilse de patogeneze dair net bir açıklama getirilememiştir. Gebelik sırasında olan immün supresyon, bununla birlikte serviksin hormonal maruziyeti, vajinal doğumdaki doku travmaları gibi durumlar paritenin yol açabileceği artmış servikal intraepitelyal neoplazi riskini açıklamak için öne sürülmüş mekanizmalardan bazılarıdır. Ayrıca HIV pozitifliği ve organ transplantı gibi immünokompromize durumlarda da servikovajinal anomali riskinin arttığı bilinmektedir (30). Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğünün de yine tarama sıklığının azalması ile ilişkili olabileceğinden servikovajinal anomaliler açısından risk faktörü olduğu ABD’de yaş, ırk, fakirlik derecesi gibi değişkenlerin servikal kanser insidansı üzerindeki etkisine dair yapılan bir çalışmada ileri sürülmüştür (43).

Jinekolojik muayenede servikal anomaliler genellikle gözle görülemezler ve özel boyalar yardımı ile kısmen vizüalize edilebilirler. Sitoloji alınması servikal neoplazilerde tarama testi olarak kullanılır ve amacı ise erken evrede servikal anomalilerin teşhis ve tedavisidir. Sitoloji yanında HPV testi (ko-test) veya tek başına HPV testi de yakın zamanlarda tarama testi olarak oldukça önem kazanmıştır (30).

Sitoloji için yapılan Pap testinin (Papanicolaou) spesifitesi %98'lere varmaktayken, sensitivitesi ise yüksek dereceli lezyonlarda %45-65 arası ve genel anlamda ise %30 ila %87 arasında değişmektedir. Bir lama yayma şeklinde yapılan konvansiyonel Pap smear ve sıvı bazlı sitolojinin ikisi de ABD

rehberlerinde kabul görmüştür. Sıvı bazlı sitolojinin sensitivitesinin görece konvansiyonel Pap smear'e göre daha üstün olduğuna dair yapılmış bir çalışma mevcuttur (30, 44, 45). Servikal adenokanserlerin taramasında ise Pap testinin düşük sensitivitesi bu tip servikal kanserlerin prevalansını artırmıştır (46).

Sitolojideki yalancı negatifliğin, anormal hücreleri smear ile toplamadaki başarısızlığa veya tarayan kişinin hücreleri sınıflandırmasındaki hatalara bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Pap testin menstrüasyonda alınmasından ve ayrıca son bir ile iki gün içinde vajinal ilişki, duş, tampon veya son bir hafta için intravajinal uygulanan ilaçlardan kaçınılması testin doğruluğu açısından önemlidir (47).

Yüksek riskli HPV DNA testi sitolojiye nazaran daha sensitif ve en az sitoloji kadar spesifik olarak kabul görmüştür (48).

2.3.1. BETHESDA SİSTEMİ

Servikal sitolojinin sonuçları Bethesda sistemine göre yorumlanmakta olup bu sistem sitoloji sonuçlarına bir standardizasyon getirmiştir. 1988, 1991, 2001 ve 2014 revizyonları mevcuttur. 2014 Bethesda sistemine göre servikal sitoloji yorumunda şu hususlar mevcuttur (30, 49):

Örnek tipi

Konvansiyonel (Pap smear) Sıvı bazlı sitoloji (Pap testi)

Diğer

Örnek yeterliliği

Değerlendirme için yeterli

Değerlendirme için yeterli değil (nedeni belirtilir)

Genel kategorizasyon (opsiyonel)

İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif Epitel hücre anormallikleri

Diğer

Çıkarımlama/sonuçlar

İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif Epitel hücre anormallikleri

Non-neoplastik bulgular

Hücrel varyasyonlar (atrofi, keratoz, metaplazi)

Reaktif hücrel değişiklikler (enflamasyon, tamir, radyasyon)

Posthisterektomide glandüler hücre durumu

Organizmalar

Trichomonas vaginalis

Candida türleri ile uyumlu fungal organizmalar Herpes simplex virüs ile uyumlu hücresel değişiklikler Sitomegalovirüs ile uyumlu hücresel değişiklikler Actinomyces türleri ile uyumlu bakteri içeriği

Diğer non-neoplastik bulgular
(opsiyonel)

Diğer

>=45 yaşından büyük kadınlarda endometriyal hücreler diğer malign neoplaziler (belirtilir)

Yardımcı testler (kısa bir tanımlama ve rapor belirtilir) **Bilgisayar**
yardımlı çıkarımlama (cihaz ve sonuç belirtilir)

Eğitimsel notlar ve yorumlar (opsiyonel olarak klinik takip ve öneriler rapora eklenerek belirtilir)

2014 tarihli Bethesda sistemine göre epitel hücre anormallikleri şu şekilde sınıflanmaktadır (6):

Skumöz hücre

Atipik skumöz hücre (ASC):

belirlenemeyen öneme sahip (ASC-US) HSIL ekarte
edilemeyen (ASC-H)

Düşük dereceli skumöz intraepitelyal lezyon (LSIL) Yüksek dereceli
skumöz intraepitelyal lezyon (HSIL) Skumöz hücreli karsinom

Glandüler hücre

Atipik

Endoservikal hücreler, endometriyal hücreler, glandüler hücreler
(AGC)Neoplastik yönünde düşündüren atipik

Endoservikal, glandüler (AGC)Endoservikal adenokarsinom
in situ Adenokarsinom

Endoservikal, endometriyal, ekstrauterin, başka türlü belirtilemeyen
(NOS)



ÖRNEK TİPİ

Konvansiyonel lama yayma şeklinde Pap smear veya ThinPrep ve SurePath gibi sıvı bazlı sitolojiler örnek tipleridir.

ÖRNEK YETERLİLİĞİ

Sitolojide örnek yeterliliği “yeterli” veya “yeterli değil” olarak raporlanmaktadır. Bu kategori hücrelerin yeterliliği veya enflamasyon veya kan tarafından dokunun maskelenmesi ile ilgilidir ve transformasyon zonunun (TZ) olup olmaması örnek yeterliliğini etkilemez. Bununla birlikte TZ varlığı, endoservikal hücreler ve skuamöz metaplazi alanları sonuca rapor edilir (30). En az 5000 (8 ile 20 bin normal aralıktır) hücre yeterli görülmekte olup bununla birlikte atrofi ve post-histerektomide vajinal cuff smearlerinde bu eşik 2000’e kadar düşebilmektedir (49).

Yeterli olmayan sitoloji 2 ila 4 ay içinde tekrarlanır ve tekrar yetersiz gelirse kolposkopi önerilir(50).

2.3.2. SİTOLOJİDE EPİTEL HÜCRE ANORMALLİKLERİ

2.3.2.1. SKUAMÖZ HÜCRE ANORMALLİKLERİ

ASC-US

Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücre yani ASC-US olarak belirtilen sitolojilerde anormal skuamöz hücre değişiklikleri izlenmekle beraber bu kesin bir servikal intraepitelyal neoplazi tanısı konulması için yeterli değildir (51). HPV testi bu durumda genellikle önerilmekte, negatif çıkan olgularda 3 yıl sonra kontrol sitoloji önerilirken, pozitif çıkan olgularda ise yönetimin LSIL gibi yürütülmesi önerilmektedir. ASC-US en sık rastlanan servikal sitolojik anormalliktir (30, 52).

ASC-H

HSIL'in ekarte edilemediği atipik skuamöz hücre varlığı yani ASC-H olarak bilinen bu epitel hücre anormalliğinde HSIL ekarte edilemeyen fakat sitolojik olarak HSIL kriterlerini karşılamayan atipik skuamöz hücreler görülmektedir. HPV testi sonucu ne olursa olsun kolposkopi önerilmektedir ve histolojik olarak vakaların %25 kadarı HSIL olarak sonuçlanmaktadır. Skuamokolumnar bileşke kolposkopide vizüalize edilmelidir. Edilemezse tanısal bir eksizyon işlemi önerilmektedir (30).

LSIL

CIN1'e denk düşen bu hücresel anormallik smear sonuçlarının %2'sinde görülmekle birlikte %85 oranında geriler (52). Çoğunlukla HPV testi pozitif gelmektedir ve HPV testi yerine direkt kolposkopi önerilmektedir (30).

HSIL

CIN2 ve CIN3, karsinom in situ terminolojilerine denk düşen bu anormallikte kolposkopi önerilmektedir. %1 ile 2 oranında invaziv kanser histolojide çıkabilmektedir. ASC-H gibi kolposkopi esnasında skuamokolumnar bileşke vizualize edilemezse tanısal eksizyon yapılabilir. Ayrıca gebeliği olmayan ve çocuk istemi ile ilgili bir anamnezi olmayan hastalarda sitoloji sonucuna göre eksizyon yapılabilir (30).

2.3.2.2. GLANDÜLER HÜCRE ANORMALLİKLERİ

Binde üç oranında sitolojide bu sonuç ile karşılaşılabilir ve AGC durumunda endometriyum ve diğer kadın genital sistem kanserleri, meme, over ve kolon kanseri risklerinin yanında serviksin skuamöz hücreli kanserinin de riski artmaktadır (30, 52, 53).

KARSİNOM

Nadir olarak sitoloji karsinom (skuamöz veya adenokanser) olarak sonuçlanır ve bu çoğunlukla ilerlemiş serviks kanserinin bir göstergesidir (52).

DİĞER

Nöroendokrin tümör, sarkom, lenfoma ve melanom da anormal sonuçlar arasında gösterilmektedir (52).

2.3.3. KOLPOSKOPİ

Kolposkopi, ışıklı ve büyütülmüş bir görüntü sunan kolposkop isimli enstrümanla yapılmakta olup serviks kanserinin ve öncü lezyonlarının erken tespit edilmesinde ve önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. 1925 senesinde Alman hekim Hans Hinselmen tarafından tanımlanmıştır. Kolposkop ile vulvadan servikse kadar kadın genital yolunun görüntülenmesi sağlanmaktadır. Böylece yukarıda da belirtildiği gibi yardımsız görülemeyen servikal ve diğer kadın alt genital lezyonları vizualize edilebilmektedir. Anormal Pap testinde lezyon lokalizasyonu, lezyonun uzanımı veya biyopsi planlanıyorsa alınacak yerin seçilmesinde, pozitif yüksek riskli HPV ile enfekte hastaların, asetik asit ile muamele edilen servikte lezyon görünümü olan hastaların, postkoital, postmenopozal veya açıklanamayan anormal kanaması olan hastaların, tedaviye rağmen persistan enflamasyon sitolojisi sonucu gelen hastaların, persistan vajinal akıntı ve kaşıntı mevcut hastaların ve servikal lezyonlar için tedavi alıp tedavi takibi yapılan hastaların değerlendirilmesinde kolposkopi endike olarak belirtilmiştir. Yüksek riskli HPV negatif olup ASC-US ve LSIL olarak sonuçlanan sitolojilerde direkt kolposkopi yapılması ise önerilmemektedir. Yüksek dereceli sitolojilerde veya yüksek dereceli lezyon ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreli sitolojilerde ise önerilmektedir (54). Kolposkopinin sensitivitesi %50 ila 80 olarak bildirilmektedir. Kolposkopide başlıca kullanılan çözeltiler salin, %3-5 asetik asit ve Lugol iodin'dir. Salin, servikal mukusu temizler, asetik asit mukolitik etki gösterir ve dakikalar içinde geri dönüşlü bir şekilde hücresel proteinleri denatüre eder. Servikal neoplazilerin olduğu alanlar daha yoğun şekilde gözüktür. Lugol iodin ise glikojenden zengin matür epitel gösterir ve kahverengi boyanır. Dolayısıyla displastik hücreler matür olmadıklarından Lugol ile efektif boyanamazlar ve sarımtırak görülürler (Schiller testi) (30, 54). Normal bulgulara servikal orjinal skuamöz epitel, endoserviksin kolumnar epitel ile ikisi arasındaki transformasyon zonu görülebilir. Anormal bulgular arasında lökoplaki, hiperkeratoz, asetik asit muamelesini takiben beyaza boyanan asetowhite epitel, yüzeysel kapillerlerin anormal vasküler yapılanmalarına işaret eden mozaizm ve punktuasyon görünümleri ve erken stromal invazyonu gösteren atipik damarlanmalar vardır (55).

2.3.4. SERVİKAL BİYOPSİ

Serviksten biyopsi endoservikal kanaldan ve ektoserviksten punch biyopsi ile veya konizasyon

prosedürü

ile

alınmaktadır.

ır.

2.3.4.1.

Ektoservikal

l Biyopsi

Kolposkopi esnasında asetowhite görülen epitel alanlarından biyopsi alınması önerilmektedir. Biyopsilerin çok sayıda alınmasının (2 ila 4 farklı alandan) önemli ölçüde CIN lezyonu yakalayabileceği ön görülmektedir. Biyopsi alınacak alandan servikal biyopsi forsepsi ile (Tischler veya Burke) anestezi gereksinimi çoğu zaman olmaksızın biyopsi alınır ve bası ile hemostaz sağlanabilir. Ayrıca Monsel solüsyonu ile muamele veya biyopsi yerlerine gümüş nitrat uygulayarak hemostazı sağlamak için yapılabilecekler arasındadır (54, 56).

2.3.4.2. Endoservikal Biyopsi

2006 yılında Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Topluluğu (ASCCP) tarafından ABD için endoservikal kanal küretajının uygulanması gerekliliği açısından ilk defa olarak bir fikir birliğine varılmıştır (57). 2012’de yapılan bir güncellemeyle küret ile endoservikal kanal biyopsisi (endoservikal kanal küretajı/ECC), küret kullanılırsa daha spesifik ve fırça ile daha sensitif bulunmuştur (58). Küretaj Kevorkian-Young küreti ile yapılabilir ve ileri geri ve tırbüşon şeklinde rotasyonlarla hücreler toplanabilir. ECC, yüksek dereceli servikal sitoloji halinde (HSIL, ASC-H, AGC, karsinom), HPV 16 ve 18

pozitifliğinde, çalışmalarda prekanseröz lezyonlar açısından daha yüksek risk teşkil edebilmesi nedeniyle p16/Ki67 ile ikili boyanmış olgularda, kolposkopide skuamokolumnar bileşkenin tamamen vizualize edilemediği olgularda, daha önce bilinen veya şüpheli servikal prekanser yönünden tedavi görmüş olgularda ve CIN2'nin gözlemlenerek takibi seçeneğinde karar vermiş hastalarda önerilmektedir. Buna ilaveten 40 yaş üzeri olup herhangi bir sebepten kolposkopi yapılan bütün hastalara eşzamanlı olarak ECC önerilmektedir. Gebe olmayıp kolposkopi yapılması gereken tüm hastalarda kabul edilebilir olarak belirtilmiştir. Gebelerde ise serviks yumuşaması ile artan perforasyon riskinden, fetal membranlara ve plasentaya gelecek olası zarardan doğacak gebelik kayıplarından dolayı önerilmemektedir (59).

2.3.5. SERVİKAL HİSTOLOJİ SONUÇLARI

Histolojik olarak LSIL CIN1'e, HSIL ise CIN2 ve CIN3'e karşılık gelmekte olup ASCCP rehberlerine göre yönetim yaklaşımı genel kabul görmüştür. 2019 yılında yayınlanan ASCCP rehberlerinde artık sonuç bazlı değil, risk olasılığı bazlı kolposkopi, biyopsi veya tedavi önerileri verilmektedir. Histolojiye göre yapılacak yönetimde öncelikle hasta popülasyonu 25 yaşından küçük ve büyük olarak ayrılmıştır. Bunun nedeni 25 yaşından genç hastalardaki HPV enfeksiyonu ve CIN2'nin spontan gerilemesi ve bu yaşlarda kanserin düşük insidansıdır (50).

CIN1 / HİSTOLOJİK LSIL

LSIL yerine Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (Lower Anogenital Squamous Terminology/ LAST) rehberlerince CIN1 teriminin kullanılması önerilmiştir (50). CIN1'in spontan gerileme ihtimali yüksektir. Sitolojik veya histolojik LSIL/CIN1 için bu sebeple direkt tedaviye geçiş önerilmemektedir. Bununla birlikte persistan CIN1, 2 yıl boyunca devam eden lezyonlar için kullanılır ve bu grupta ablasyon gibi bir tedavi seçeneği kabul edilebilir (30).

CIN2-CIN3 / HİSTOLOJİK HSIL

Histolojik yüksek dereceli servikal lezyonu olan hastalarda ön planda tedavi prosedürleri önerilmektedir. Bunun da nedeni olarak hem prekanseröz lezyonların eradike edilme şansı hem de HSIL'in malign invaziv kansere dönüşme ihtimalidir. Tanısal eksizyon gizli bir invaziv kanseri ekarte etmek amacıyla yapılır. Takiplerde HSIL'in tekrarlaması veya nüksetmesi halinde ise tekrar eksizyon prosedürü önerilir ve ablasyon önerilmemektedir. CIN2 olarak özellikle belirtilmiş ve parite açısından kaygıları olan genç kadınlarda üst yaş limiti olmaksızın gözlemsel yaklaşım yapılabilenekte ise de persistan CIN2'de, CIN3'te

ve kolposkopide SKB' nin yeterince vizualize edilemediği olgularda hastanın parite endişeleri dikkate alınmaksızın tedavi yaklaşımlar önerilmelidir (30).

ADENOKARSİNOM İN SİTU (AIS)

AIS insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Diagnostik eksizyon prosedürleri AIS'te önerilmektedir. Çünkü invaziv bir kanseri dışlamak, AIS'in multifokal olabilmesi, endoservikal kanalda derin yerleşimli olabilmesi nedenleriyle önemlidir. Eksizyon türü olarak cerrahi sınırları olabildiğince iyi görebilmek adına LEEP yerine soğuk konizasyon önerilebilmektedir. Histerektomi, invaziv kanser olmayan ve çocuk istemi olmayan hastalarda AIS varlığında önerilmektedir (30).

2.4. SERVİKS KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Serviks kanseri, jinekolojik kanserler içinde dünya çapında en sık, kadınlarda görülen tüm kanserlerde ise WHO 2022 verilerine göre meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından 662,301 yeni vaka ile dördüncü en sık karşılaşılan malignitedir (30, 60). Dünya çapında yine WHO verilerine göre bir yıllık süreçte 350,000'e yakın ölüme sebep olmuştur ve bu erkek ve kadın karışık tüm malignitelerde 9. en yüksek mortalite sayısına tekabül etmektedir. Ayrıca bölgesel bazda Asya ve Afrika'da insidans, prevalans ve mortalite bakımından en yüksektir (60). Serviks kanserinin tarama sıklığı, gelişmemiş sosyoekonomik bölgeler ve ülkelerde daha düşüktür. Öyle ki yeni serviks kanseri vakalarının %80'i gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır (61). Serviks kanserinin risk faktörleri arasında yukarıda belirtilen persistan HPV enfeksiyonu ve düşük sosyoekonomik düzey haricinde konağa bağlı erken yaşta cinsel aktivite, çoklu seksüel partnerler, sigara ve artmış parite de bulunmaktadır (62, 63).

Çoğu (%99) serviks kanseri genç kadınlarda başlayan persistan HPV enfeksiyonu ilişkili olup, konağa yani hastaya bağlı faktörler de enfeksiyonun maligniteye dönüşümünde rol oynamaktadır (30, 61). Yüksek riskli HPV enfeksiyonu 25 yaş altı kadınlarda en yüksek prevalansa sahip olmakla beraber, genç yaşlarda HPV'nin vücuttan klirensi daha olasıdır. Çalışmalar göstermiştir ki, serviks kanserine bağlı ölümler ise 40 ile 50 yaşlar arasında en yüksek rakamlara ulaşmaktadır (61). Daha önce de belirtildiği gibi HPV 16 en onkojenik tip olarak kabul görmektedir. Serviks kanserlerinin kabaca yarısının altında yatan nedendir. HPV 18'in adenokanserlerin %40'ında neden olarak bulunduğu bildirilmiştir. HPV 16 ve 18 bir arada düşünüldüğünde serviks kanserlerinin bütünün %70 civarını, skuamöz hücreli serviks kanserlerinin %68'ini ve serviks adenokanserlerinin de yaklaşık %85'inin altta yatan sebebidir (30). HPV 45'in de serviks kanserlerine neden olan tüm HPV'ler içerisinde HPV 16 ve 18'den sonra üçüncü önemli diğer yüksek riskli tip olduğu belirtilmektedir (33).

Histolojik olarak karşılaşılan iki ana tip skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olup küresel ölçekte yapılan bir çalışmada skuamöz hücreli karsinom %82.7 ve adenokarsinom %12.1 olarak bulunmuştur (64). Son 30 senede adenokarsinom histolojisindeki serviks kanserlerinin insidansında skuamöz hücreli karsinoma nazaran artış yaşanmıştır ve bu skuamöz hücreli prekanseröz lezyonların daha iyi taranabilmesine bağlanmıştır (65). Bir başka belirtilmesi gereken konu da adenokarsinomların endoservikal mukus üreten hücrelerden genellikle köken alması ve bu sebepten klinik olarak belirti vermeye başladığı zamana kadar gizli olarak kalabilmesidir (30).

Diğer serviks tümörleri arasında adenoskuamöz (miks) tip, berrak hücreli karsinom, ve nöroendokrin orijinli serviks kanserleri bulunmaktadır. Nöroendokrin hücreli kanserler büyük ve küçük hücreli olarak ikiye ayrılır ve oldukça agresif seyirli dirler. Diğer nadir türler arasında sarkomlar, lenfomlar ve melanomlar bulunmaktadır. Servikste mavi veya siyah ülser nodüller melanomları düşündürür (30).

2.5. ASCCP 2019 REHBERLERİNE GÖRE ANORMAL SİTOLOJİ VE HİSTOLOJİ YÖNETİMİ

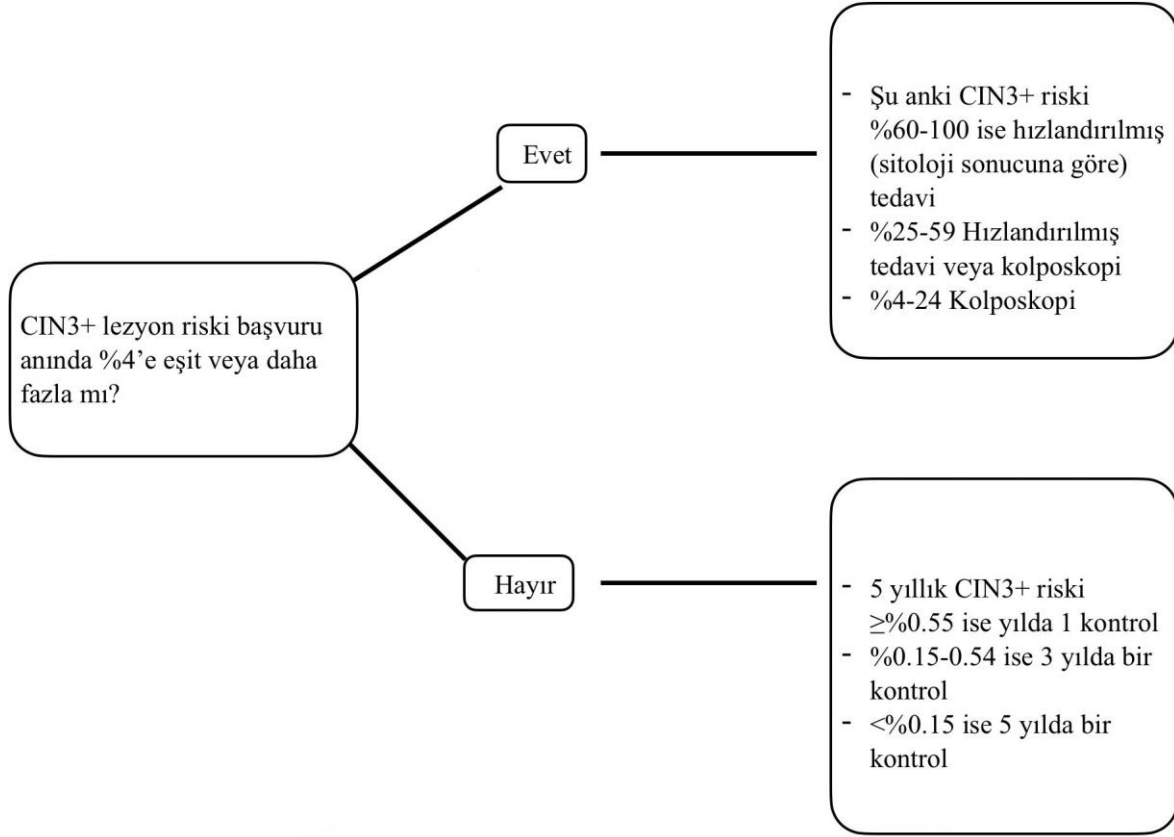
Anormal sitoloji yönetimi ile ilgili detaylı rehberler Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Topluluğu (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology: “ASCCP”) tarafından belirli aralıklarla yayınlanmaktadır. Son rehber 2019’da yayınlanmış olup algoritma bazlı tablolarla sunulacaktır. 2019 rehberleri ile bir önceki rehberler arasındaki temel fark sonuç bazlı algoritmalarla artık risk bazlı algoritmalara geçiştir. Burada özellikle dikkate alınan risk CIN3 veya üzeri (CIN3+) lezyonların oluşma riskidir (50).

ASCCP’nin en güncel 2019 rehberinde önceki rehberlere göre şu değişiklikler göze çarpmaktadır(50):

- Sonuç değil, risk bazlı yönetim önerilmektedir.
- Kolposkopinin negatif HPV veya ko-test taraması olan düşük dereceli lezyonu olan bazı hastalarda atlanma olanağı belirtilmiştir.
- Hızlandırılmış (yani biyopsi alınmadan tarama sonucuna göre) tedavi ile ilgili daha geniş açıklamalar yapılmıştır. Yüksek dereceli lezyonlarda ve 25 yaşından büyük gebe olmayan kadınlarda $\geq 60\%$ CIN3 ve üzeri (CIN3+) lezyon riski mevcutsa önerilmekte ve risk %25 ile 60 arasında ise kabul edilebilir olarak görülmektedir. Ayrıca yine HSIL sitoloji ve HPV 16 pozitifliği halinde veya hiç taranmamış veya nadiren taranmış herhangi bir yüksek riskli pozitif HPV ve HSIL birlikteliğinde hızlandırılmış tedavi önerilmektedir. Hızlandırılmış tedavide hasta ile tedavinin gebelik sonuçları üzerindeki etkileri ile ilgili konuşulmalıdır.
- Histolojik HSIL’de eksizyonel tedavi ablasyona tercih edilir ve Adenokarsinom in situ’da da eksizyon önerilmektedir.
- CIN1 için takip önerilmektedir. Bununla birlikte tedavi için persistans 2 yıl ve daha fazlası olarak belirtilmiştir.

- HSIL için HSIL (CIN2) ve HSIL (CIN3) şeklinde bir terminoloji önerilmiştir.
- HPV pozitifliği olan olgularda refleks sitoloji testi önerilmiştir. Bunlarda yüksek riskli sitoloji olgularında hızlandırılmış (histoloji sonucu beklenmeksizin yapılan) tedavi önerilmiştir.
- Önceden de olduğu gibi HPV16 ve 18 ile enfeksiyonu olan hastalar CIN 3 ve kanser riski açısından en yüksek riski taşıdıkları için sitoloji sonuçlarında herhangi bir anormallik olmasa dakolposkopi ve biyopsi gerekli bulunmuştur.
- Biyopsi sonucu yüksek riskli servikal intraepitelyal lezyon (HSIL CIN2 / CIN 3) veya adenokarsinom in situ (AIS) gelen olgularda tedavi sonrası en az 25 yıllık süreçte 3 senede bir HPV testi veya ko-test yapılması önerilmektedir. 2012 rehberlerinde 5 yıllık aralıkla yapılan ve ne zaman kesileceği kesin olarak belirtilmeyen takip taramaları önerilmişse de yeni kanıtlara göre lezyon riski 25 yıl en azından sürmekte olup 5 yıllık tarama sıklığına geri dönülebileceğinedair olumlu kanıt bulunamamıştır.
- ABD için FDA onaylı HPV kitleri önerilmiştir. FDA onayı olmayan HPV DNA veya mRNA testleri sadece ko-test olarak sitoloji ile kombine edilirlse kullanılabilir şeklinde önerilmiştir (50)

Şekil-1: ASCCP 2019 REHBERLERİNE GÖRE RİSK BAZLI ALGORİTMA



25-65 YAŞ ARASI KADINLARDA SEÇİLMİŞ SİTOLOJİ VE HPV SONUÇLARI İÇİN “ŞUANKİ CIN3+” RİSKİ VE YUKARIDAKİ ALGORİTMA İLE UYUMLU YÖNETİM ÖNERİSİ

2013-2017 arasında Kaliforniya’daki bir merkezde elde edilen verilere göre önceden tarama öyküsü olmayan hastalarda bakılan “şu anki CIN3+” risk oranları ve yönetim önerileri şu şekilde verilmiştir(66).

HPV negatif Sitoloji intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif %0 (Beş yıllık CIN3 riski

%0.12 — 5 yılda bir takip)

HPV negatif ASC-US: %0.04 (Beş yıllık CIN3+ riski %0.4 — 3 yılda bir takip)

HPV negatif LSIL: %1.05 (Beş yıllık CIN3+ riski %1.96 — Yılda 1 takip)

HPV negatif ASC-H: %3.42 (Kolposkopi-özel durum)

HPV negatif AGC: %1.07 (Kolposkopi-özel durum) HPV negatif HSIL+ %25.21 (Kolposkopi veya tedavi)

HPV pozitif / Sitoloji intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif %2.13 (Beş yıllık CIN3+riskisi %4.8 — Yılda 1 takip)

HPV pozitif / ASC-US: %4.45 (Kolposkopi) HPV pozitif / LSIL: %4.27 (Kolposkopi)

HPV pozitif / ASC-H: %25.73 (Kolposkopi veya tedavi) HPV pozitif / AGC: %26.27 (Kolposkopi veya tedavi) HPV pozitif / HSIL+ %48.86 (Kolposkopi veya tedavi)

HPV 16 pozitif / Sitoloji intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif: %5.3 (Kolposkopi) HPV 16 pozitif / ASC-US: %8.99 (Kolposkopi)

HPV 16 pozitif / LSIL: %11.27 (Kolposkopi)

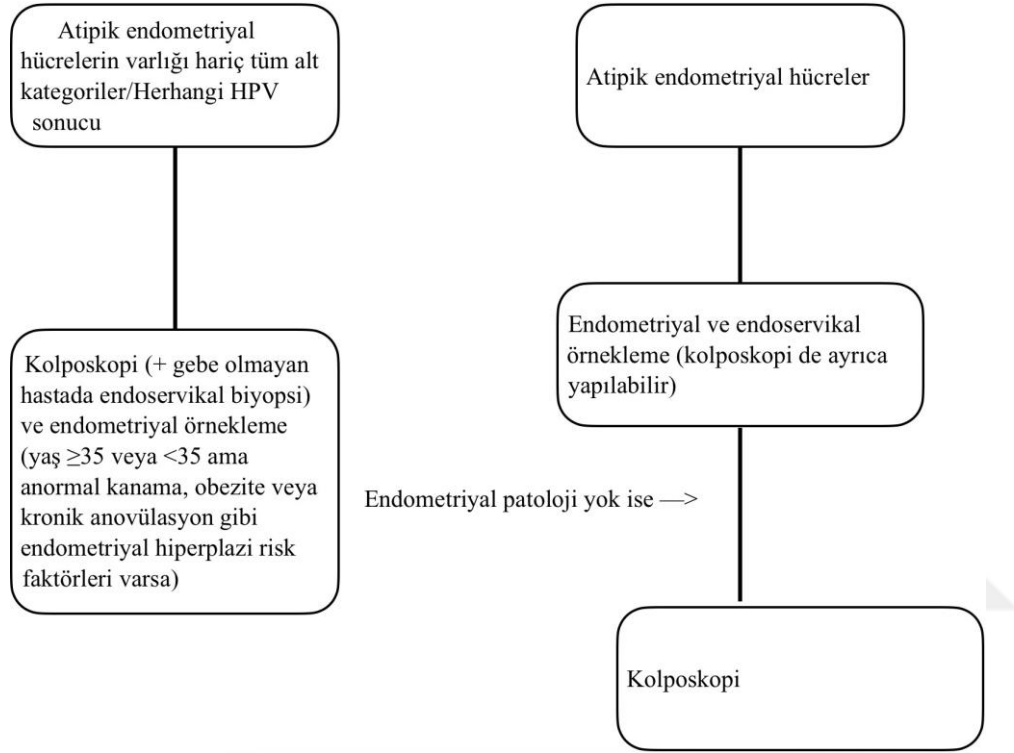
HPV 16 pozitif / ASC-H: %27.76 (Kolposkopi veya tedavi) HPV 16 pozitif / AGC: %36.14 (Kolposkopi veya tedavi) HPV 16 pozitif / HSIL+: %60.17 (Tedavi)

HPV 18 pozitif / Sitoloji intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif: %3 (Kolposkopi-Yüksek riskli HPV pozitif olduğu için özel durum)

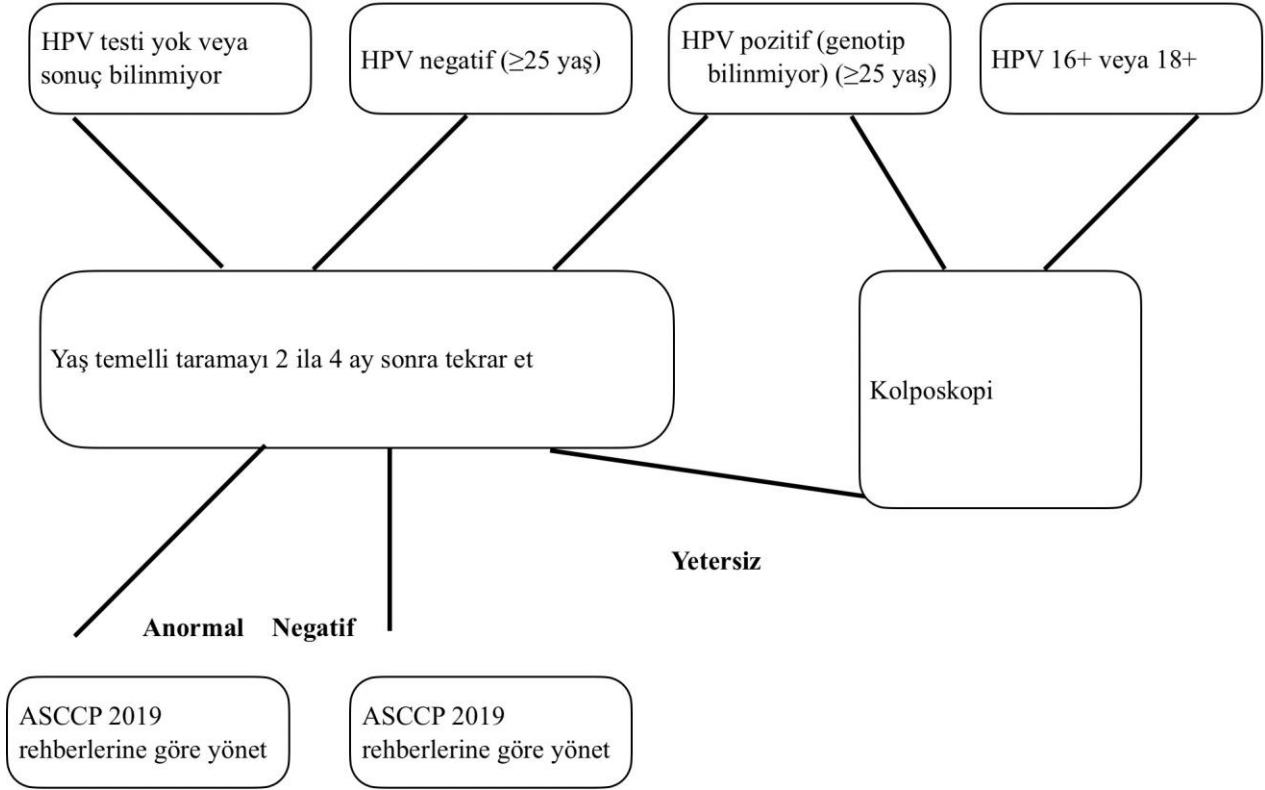
HPV 18 pozitif / ASC-US: %3.54 (Kolposkopi-özel durum) HPV 18 pozitif / LSIL: %3.05 (Kolposkopi -özel durum) HPV 18 pozitif / ASC-H: %15.33 (Kolposkopi)

HPV 18 pozitif / AGC: %33.03 (Kolposkopi veya tedavi) HPV 18 pozitif / HSIL+ %30.25 (Kolposkopi veya tedavi)

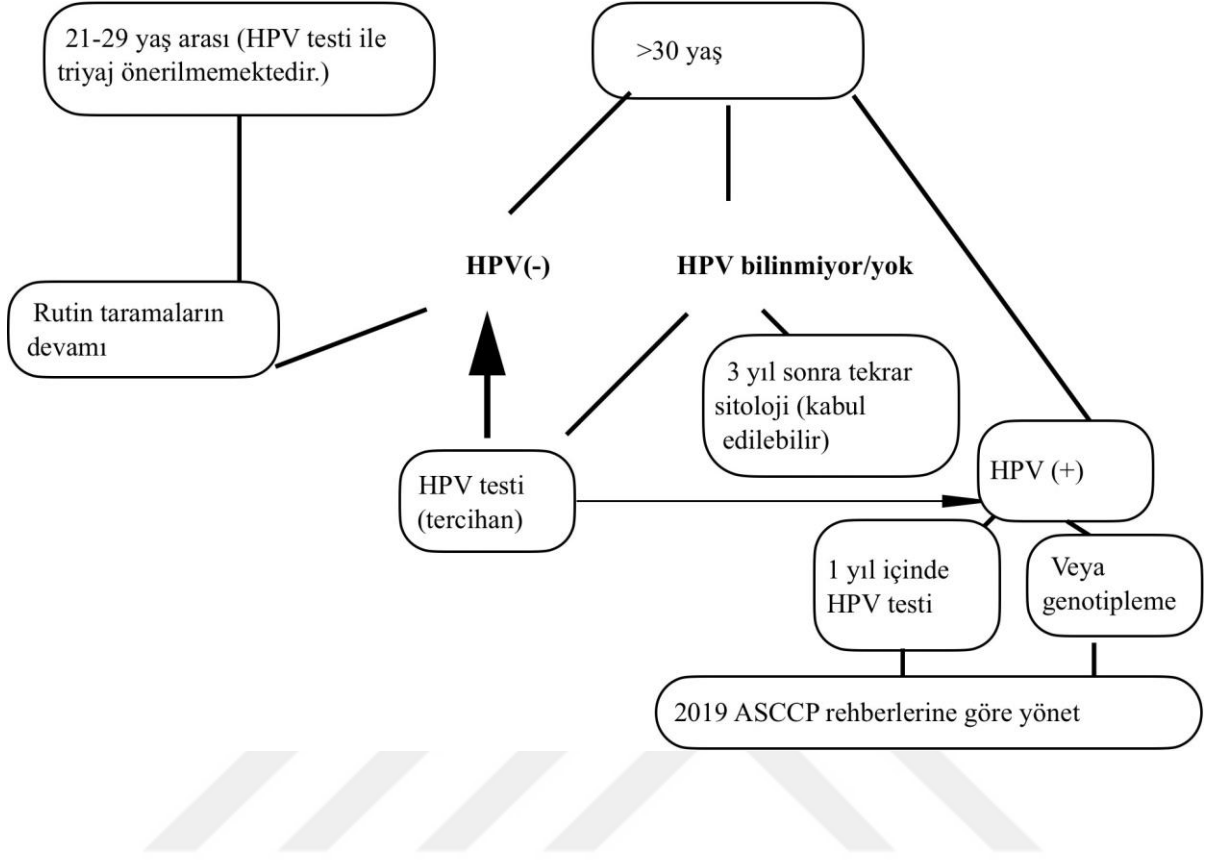
Şekil-2: Anormal glandüler hücre (AGC) varlığında yönetim



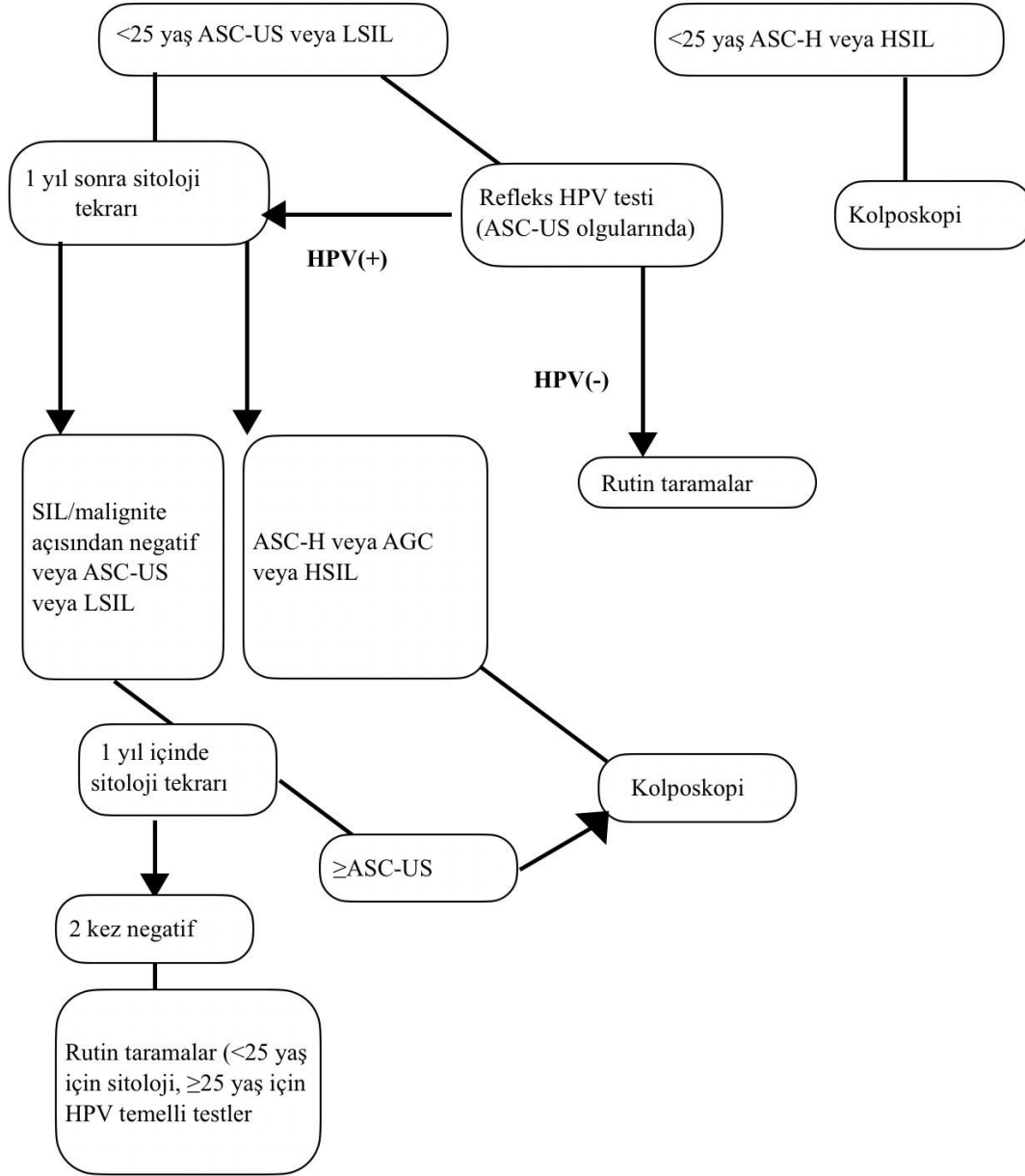
Şekil-3: Yetersiz sitoloji gelmesi halinde yönetim



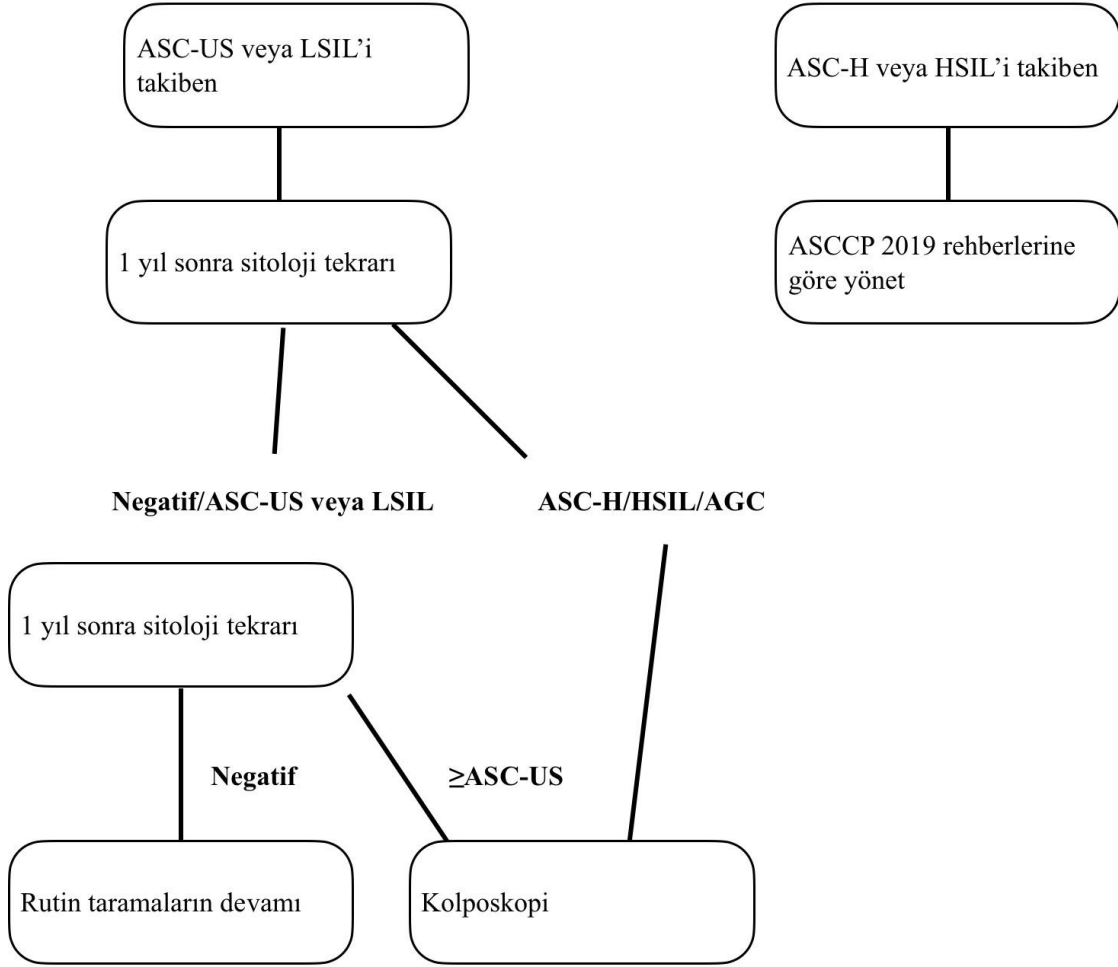
Şekil-4: İntraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif olup transformasyon zonu veya endoservikal hücrelerden yoksun sitolojilerin yönetimi



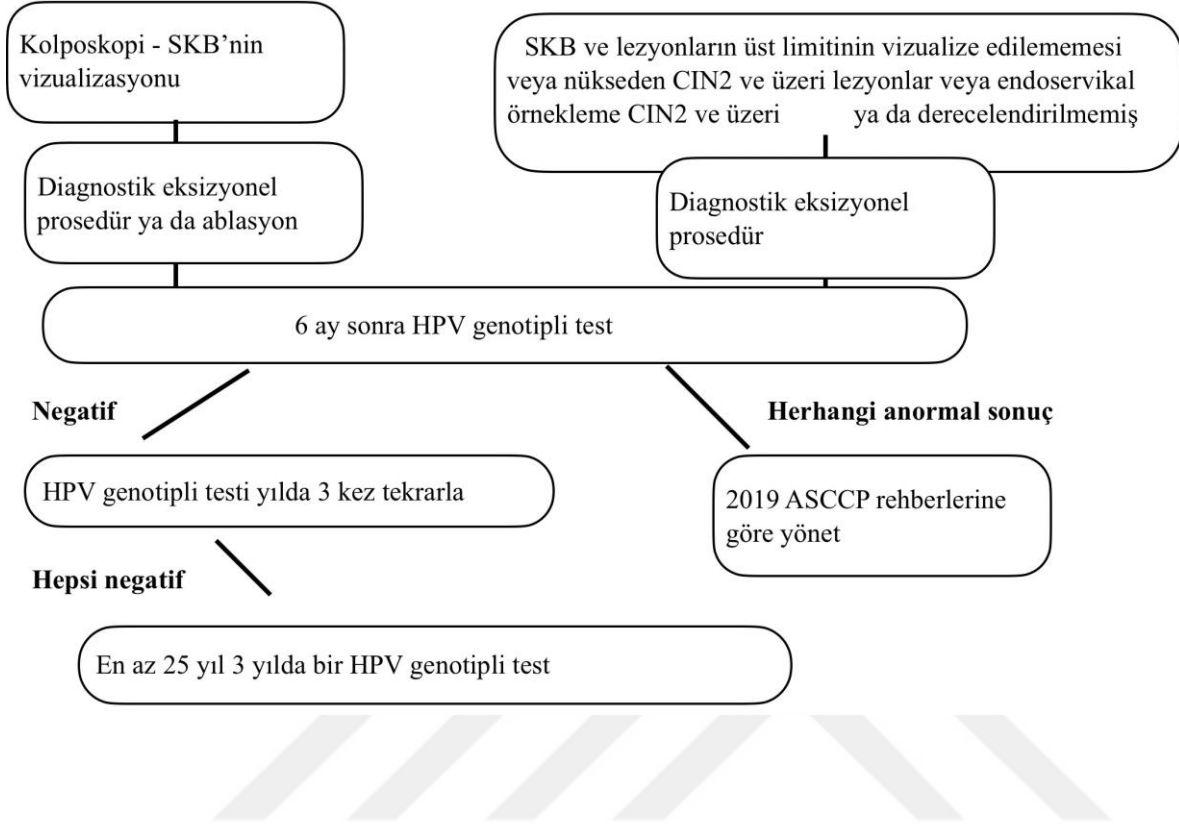
Şekil-5: 25 yaşından genç hastalarda sitolojik anormalliklerin yönetimi



Şekil-6: 25 yaşından genç hastalarda Histolojik LSIL (CIN1) yönetimi



Şekil-7: Histolojik HSIL yönetimi



2.6. SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL ANOMALİLERDE DİAGNOSTİK VE TERAPÖTİK PROSEDÜRLER

Bu başlık altında servikal intraepitelyal lezyonların sitoloji sonuçlarına göre hızlandırılmış tedavi veya nihai patoloji sonuçlarına göre yapılan tedavi yöntemlerine değinilmiştir.

ABLASYON

Servikal intraepitelyal neoplazi yönetiminde başlıca ablasyon teknikleri kriyoterapi, gaz temelli olmayan elektrik enerjisi ile kriyoterapi ve termoablasyondur. WHO tarafından düşük gelirli ve LEEP gibi eksizyonel prosedürlerin yapılamadığı ülkelerde özellikle karbondioksit (CO2) veya nitroz oksit (N2O) gazlarının servikal dokuları dondurup hücrel nekroza yol açtığı gaz temelli kriyoterapi önerilmiştir. Kriyoablatif tedavilerde CIN3 için kür oranları yapılan çalışmalarda %77 ila 93 arasında değişmektedir ve eksizyonel prosedürlerle bu bakımdan benzerlik taşır (67-69).

Genel anlamda endoservikal biyopside yüksek dereceli lezyonlar ve/veya SKB 'nin kolposkopide tam olarak vizualize edilemediği durumlarda ablatif tedaviler önerilmemektedir (30).

EKSİZYONEL PROSEDÜRLER

İnvaziv kanser olasılığı yüksek bulunan ASC-H, HSIL, AGC ve AIS gibi yüksek dereceli sitolojilerde, kolposkopide lezyon ve skuamokolümner bileşkenin tam görülemediği riskli olgularda, HSIL (CIN3) ve AIS histolojilerinde ve endoservikal biyopside yüksek dereceli lezyonlarda eksizyonel prosedürler hem diagnostik hem de terapötik amaçlarla önerilmektedir (30).

LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure* - Halka biçimli elektrocerrahi eksizyon prosedürü) veya diğer adıyla LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*- Transformasyon zonunun büyük halka biçimli eksizyonu) 1989'da Prendiville ve arkadaşları tarafından servikal intraepitelyal lezyon tedavisinde geliştirilmiş olup halka biçimindeki servikal dokunun çıkartılması esasına dayanır (70). Kolay ve lokal anestezi ile yapılabilmesi önemli avantajlarıdır. Patolojik numunenin sınırlarında ısı hasara yol açabilmesi, özel eğitim gerektirebilmesi, prosedür sonrası kanama riski ve duman inhalasyonu açısından teorik de olsa bir risk taşıması dezavantajları arasında belirtilmiştir. Preterm doğum gibi olumsuz reproduktif sonuçlara yol açıp açmadığı ise şu ana kadar kesinleşmiş değildir. Çalışmalar bu konuda birbirine karşıt görüşlere sahiptirler ve henüz fikir birliğine varılamamıştır (30).

Soğuk konizasyon, bistüri yardımıyla lokal veya genel anestezi altında yapılır ve diğer eksizyonel yöntemlere karşılaştırıldığında patolojide incelenecek dokuya termal hasar vermemesi yönüyle öne çıkar (71). Bununla birlikte artmış kanama riski, daha uzun süren bir prosedür olması, anestezi ihtiyacının görece daha çok olması ve istenmeyen reproduktif sonuçlara yol açabilmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2018 – 2023 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği’ ne başvuran, muayeneleri sırasında Papsmear alınmış ve HPV incelemesi yapılmış olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Araştırma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul’ undan onam alındı (No: 2024/41) (Ek-1).

3.1. Araştırmaya Kabul Edilme Kriterleri

*2018 - 2023 yılları arasında poliklinik muayeneleri sırasında Papsmear alınmış ve HPV incelemesi yapılmış olan hastalar

*Hastane otomasyon sisteminde tüm klinik verilere ulaşılabilen hastalar

(Birden fazla Papsmear leri olan hastaların ilk Smear leri incelemeye alınmıştır)

3.2. Araştırmaya Kabul Edilmeme Kriterleri

*2018 - 2023 yılları arasında poliklinik muayeneleri sırasında Papsmear alınmış ancak HPV incelemesi yapılmamış olan hastalar

* Hastane otomasyon sisteminde tüm klinik verilere ulaşılamayan hastalar

3.3. Kaydedilen Demografik Veriler

Aşağıdaki veriler tüm hastalar için kaydedilmiştir;

*Yaş

*Gravida, parite, abortus ve küretaj özgeçmişi

*Tıbbi ve cerrahi özgeçmiş

*İlaç kullanımı

*İlaç alerjisi

*Menopozal durum

*Sigara kullanımı

3.4. Araştırmada Kaydedilen Sitolojik ve Histopatolojik Veriler

Retrospektif veri incelemesinde HPV pozitifliği saptanan hastalar tüm Papsmear ve HPV incelemesi yapılan hastalardan ayıklandı ve bu hastaların hem sitolojik verileri hem de ileri inceleme yapıldıysa histopatolojik değerlendirme verileri kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

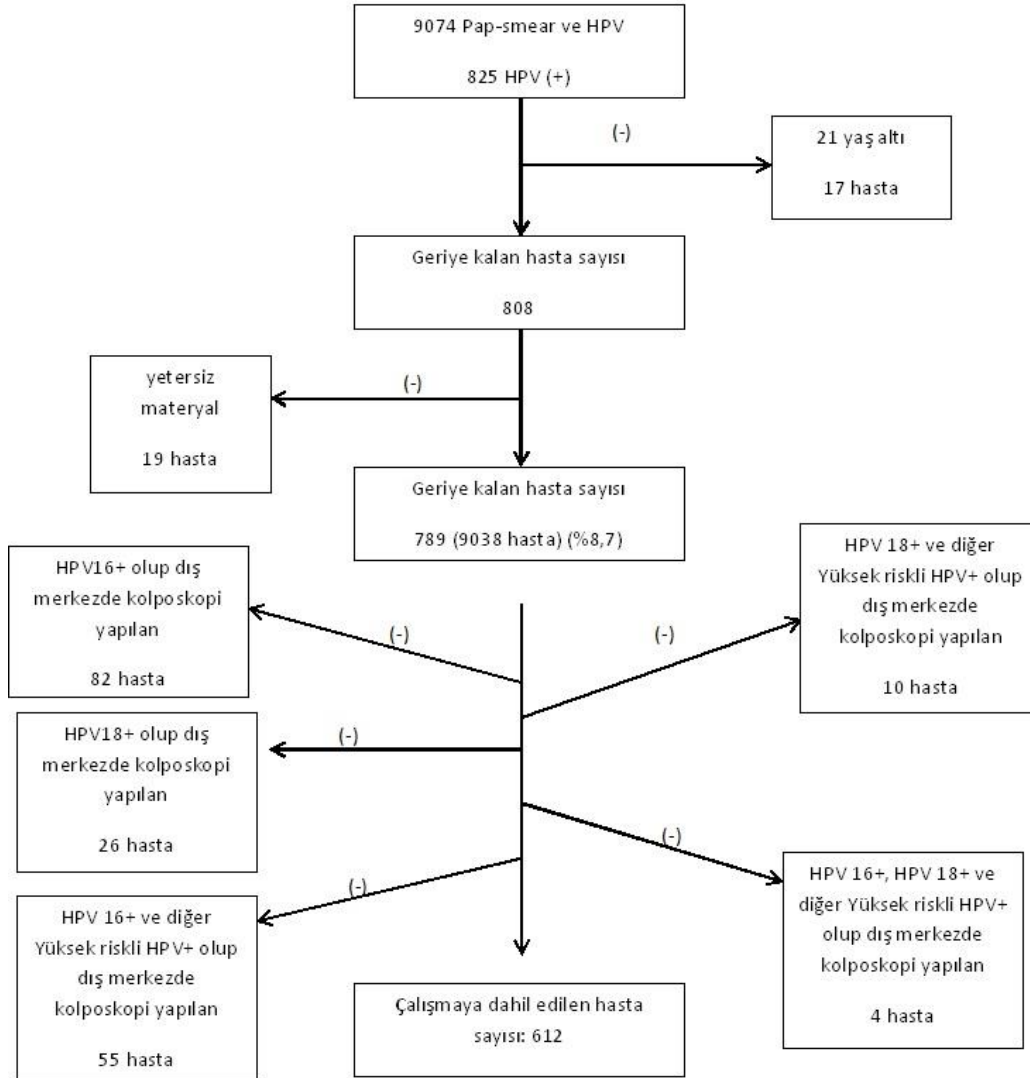
Belirtilen yıllar arasında jinekoloji polikliniğine başvuran hastaların dosyaları retrospektif incelendikten sonra veriler toplandı ve verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Sosyal Bilimler için İstatistik Programı (SPSS) 'nın Versiyon 27 kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun tespiti için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Tekli ve çoklu HPV pozitifliği olan hastaların demografik verilerinin ve sitolojik-histopatolojik verilerinin karşılaştırılması amacıyla sırasıyla Kruskal-Wallis testi ve Fisher – Freeman – Halton testi uygulandı. Grupların ikili değerlendirilmesi için de Mann-Whitney U testi uygulandı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Belirtilen tarihler arasında Papsmear + HPV bakılan hasta sayısının 9074 olduğu görüldü. Hastane otomasyon verileri incelendiğinde bu hastaların 825 tanesinde bir veya birden fazla HPV pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların 17 tanesi 21 yaş altında olması sebebiyle, 19 tanesi de alınan materyalin yetersiz gelmesi sonucu çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 789 hastanın 177 tanesi de kolposkopileri dış merkezde yapılmış olduğu için çalışmaya dahil edilmedi ve toplam 612 hasta dosyası çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan çıkarılan hastaların sayısı, yüzdesi ve çıkarılma sebebini gösteren akış diyagramı Resim 1’ de verildiği gibidir.

Resim 1: Çalışmanın akış diyagramı



Çalışmanın eksklüzyon kriterlerine uyacak şekilde dosya incelemesi yapıldığında 789 hastanın Papsmear+HPV sonucuna ulaşılabildiği için HPV ‘ nin genel yüzdesi ve tiplerine

göre yüzdesi 789 hasta üzerinden verildi. 9038 hastada 789 HPV + liği tespit edildi (%8,7). HPV tiplerine göre dağılım Tablo-1 'de verildiği gibidir.

Tablo-1: Çalışmada HPV pozitifliğinin dağılımı

HPV 16 (+)	137 (% 17,4)
HPV 18 (+)	39 (% 4,9)
HPV DİĞER YÜKSEK RİSK (+)	503 (% 63,8)
HPV 16 ve DİĞER YÜKSEK RİSK (+)	86 (% 10,9)
HPV 18 ve DİĞER YÜKSEK RİSK (+)	17 (% 2,2)
HPV 16 ve HPV 18 (+)	-
HPV 16 ve HPV 18 ve HPV DİĞER YÜKSEK RİSK (+)	7 (% 0,9)
TOPLAM HPV (+) liği	789 (n= 9038) (% 8,7)

Akış diyagramında gösterildiği gibi HPV 16 ve/veya HPV 18 (+) olup kolposkopik değerlendirilmesi hastanemizde yapılmayan 177 olgu çalışma dışı bırakıldı ve 612 hasta dosyası ayrıntılı değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $39,3 \pm 10,6$ olarak saptandı. Hastaların % 14,9 ' unda endokrin hastalık mevcut iken, % 4,7 sinde immünolojik hastalık tanısı vardı. % 20,8 hasta sigara kullanıcısı idi. Çalışmadaki tüm olguların demografik verileri Tablo-2 ' de gösterildiği gibidir.

Tablo-2: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

	n=612
Yaş	$39,3 \pm 10,6$ (21 – 88)
Gravida	2 (0 – 12)
Parite	2 (0 – 12)
Abortus	0 (0 – 7)
Küretaj	0 (0 – 5)
Tıbbi Özgeçmiş	Özellik yok – 365 (% 59,6) Endokrin hastalıklar – 91 (% 14,9) Kardiyak hastalıklar – 48 (% 7,8) Malignite öyküsü – 33 (% 5,4)

	İmmünolojik – Reumatolojik hastalıklar – 29 (% 4,7) Solunum sistemi hastalıkları – 14 (% 2,3) Psikiyatrik hastalıklar – 9 (% 1,5) Nörolojik hastalıklar – 7 (% 1,1) Üriner sistem hastalıkları – 6 (% 1) Gastrointestinal sistem hastalıkları – 4 (% 0,7) HIV (+) – 2 (% 0,3) Dermatolojik hastalıklar – 2 (% 0,3) Kulak- Burun – Boğaz sistem hastalıkları – 1 (% 0,2) Enfeksiyöz hastalıklar – 1 (% 0,2)
Cerrahi Özgeçmiş	Özellik yok – 379 (% 61,9) Sezaryen – 149 (% 24,3) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 16 (% 2,6) Meme operasyonları – 16 (% 2,6) Tiroid operasyonları – 14 (% 2,3) Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 12 (% 2) Ortopedik operasyonlar – 7 (% 1,1) Kardiyak operasyonlar – 5 (% 0,8) Estetik operasyonlar – 4 (% 0,7) Beyin cerrahisi operasyonları – 4 (% 0,7) Göz operasyonları – 3 (% 0,5) Üriner sistem operasyonları – 2 (% 0,3) Solunum sistemi operasyonları – 1 (% 0,2)
İlaç Kullanımı	Özellik yok – 411 (% 67,2) Antidepresanlar – 46 (% 7,5) Antihipertansif ilaçlar – 39 (% 6,4) Antitiroid ilaçlar – 37 (% 6) İmmünmodülatör ilaçlar – 21 (% 3,4) Kemoterapötik ilaçlar – 13 (% 2,1) Vitaminler ve Demir preparatları – 11 (% 1,8) Oral antidiabetik +/- insülin – 6 (% 1) Antikoagülanlar / Antiagreganlar – 6 (% 1) Oral kontraseptif ilaçlar – 6 (% 1) Antiaстмаatik ilaçlar – 5 (% 0,8) Kalp damar sistemi ilaçları – 4 (% 0,7) Antihistaminik ilaçlar – 3 (% 0,5)

	Antiikontinans ilaçları – 1 (% 0,2)
İlaç Alerjisi	13 (% 2,1)
Sigara Kullanımı	127 (% 20,8)
Menopozal Durum	69 (% 11,3)

Hastalar HPV (+) ‘liklerine göre gruplara ayrıldı ve ayrıntılı olarak incelendi. HPV 16 (+) ‘ liği olan olgular Grup 1 olarak adlandırıldı ve Grup 1 in demografik verileri Tablo-3 ‘te gösterildi.

Tablo-3: HPV 16 (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

	n=55
Yaş	41,0 ± 10,7 (24 – 67)
Gravida	3 (0 – 8)
Parite	2 (0 – 6)
Abortus	0 (0 – 3)
Küretaj	0 (0 – 2)
Tıbbi Özgeçmiş	Özellik yok – 35 (% 63,6) Endokrin hastalıklar – 8 (% 14,5) Kardiyak hastalıklar – 3 (% 5,5) Malignite öyküsü – 4 (% 7,3) İmmünolojik – Reumatolojik hastalıklar – 3 (% 5,5) Solunum sistemi hastalıkları – 0 (% 0) Psikiyatrik hastalıklar – 1 (% 1,8) Nörolojik hastalıklar – 1 (% 1,8) Üriner sistem hastalıkları – 0 (% 0) Gastrointestinal sistem hastalıkları – 0 (% 0,0) HIV (+) – 0 (% 0) Dermatolojik hastalıklar – 0 (% 0) Kulak- Burun – Boğaz sistem hastalıkları – 0 (% 0) Enfeksiyöz hastalıklar – 0 (% 0)
Cerrahi Özgeçmiş	Özellik yok – 36 (% 65,5) Sezaryen – 13 (% 23,6) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 1 (% 1,8) Meme operasyonları – 2 (% 3,6) Tiroid operasyonları – 1 (% 1,8)

	Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 0 (% 0) Ortopedik operasyonlar – 1 (% 1,8) Kardiyak operasyonlar – 0 (% 0) Estetik operasyonlar – 1 (% 1,8) Beyin cerrahisi operasyonları – 0 (% 0) Göz operasyonları – 0 (% 0) Üriner sistem operasyonları – 0 (% 0) Solunum sistemi operasyonları – 0 (% 0)
İlaç Kullanımı	Özellik yok – 37 (% 67,3) Antidepresanlar – 6 (% 10,9) Antihipertansif ilaçlar – 2 (% 3,6) Antitiroid ilaçlar – 1 (% 1,8) İmmünmodülatör ilaçlar – 2 (% 3,6) Kemoterapötik ilaçlar – 2 (% 3,6) Vitaminler ve Demir preparatları – 4 (% 7,3) Oral antidiabetik +/- insülin – 0 (% 0) Antikoagülanlar / Antiagreganlar – 0 (% 0) Oral kontraseptif ilaçlar – 1 (% 1,8) Antiastmatik ilaçlar – 0 (% 0) Kalp damar sistemi ilaçları – 0 (% 0) Antihistaminik ilaçlar – 0 (% 0) Antiikontinans ilaçları – 0 (% 0)
İlaç Alerjisi	1 (% 1,8)
Sigara Kullanımı	7 (% 12,7)
Menopozal Durum	10 (% 18,2)

HPV 18 (+) ‘liği olan olgular Grup 2 başlığı altında toplandı ve demografik verileri Tablo-4 ‘ te gösterildi.

Tablo-4: HPV 18 (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

	n=13
Yaş	37,0 ± 8,2 (23 – 50)
Gravida	2 (0 – 5)
Parite	2 (0 – 4)
Abortus	0 (0 – 2)
Küretaj	0 (0 – 2)
Tıbbi Özgeçmiş	Özellik yok – 7 (% 53,8)

	Endokrin hastalıklar – 1 (% 7,7) Kardiyak hastalıklar – 0 (% 0) Malignite öyküsü – 2 (% 15,4) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 1 (% 7,7) Solunum sistemi hastalıkları – 0 (% 0) Psikiyatrik hastalıklar – 1 (% 7,7) Nörolojik hastalıklar – 0 (% 0) Üriner sistem hastalıkları – 0 (% 0) Gastrointestinal sistem hastalıkları – 0 (% 0,0) HIV (+) – 0 (% 0) Dermatolojik hastalıklar – 1 (% 7,7) Kulak- Burun – Boğaz sistem hastalıkları – 0 (% 0) Enfeksiyöz hastalıklar – 0 (% 0)
Cerrahi Özgeçmiş	Özellik yok – 8 (% 63,5) Sezaryen – 2 (% 15,4) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 0 (% 0) Meme operasyonları – 2 (% 15,4) Tiroid operasyonları – 0 (% 0) Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 0 (% 0) Ortopedik operasyonlar – 0 (% 0) Kardiyak operasyonlar – 0 (% 0) Estetik operasyonlar – 0 (% 0) Beyin cerrahisi operasyonları – 1 (% 7,7) Göz operasyonları – 0 (% 0) Üriner sistem operasyonları – 0 (% 0) Solunum sistemi operasyonları – 0 (% 0)
İlaç Kullanımı	Özellik yok – 8 (% 61,5) Antidepresanlar – 2 (% 15,4) Antihipertansif ilaçlar – 0 (% 0) Antitiroid ilaçlar – 1 (% 7,7) İmmünmodülatör ilaçlar – 1 (% 7,7) Kemoterapötik ilaçlar – 1 (% 7,7) Vitaminler ve Demir preparatları – 0 (% 0) Oral antidiabetik +/- insülin – 0 (% 0) Antikoagülanlar / Antiagreganlar – 0 (% 0) Oral kontraseptif ilaçlar – 0 (% 0)

	Antiastmatik ilaçlar – 0 (% 0) Kalp damar sistemi ilaçları – 0 (% 0) Antihistaminik ilaçlar – 0 (% 0) Antiikontinans ilaçları – 0 (% 0)
İlaç Alerjisi	1 (% 7,7)
Sigara Kullanımı	2 (% 15,4)
Menopozal Durum	1 (% 7,7)

HPV 16 ve 18 harici diğer yüksek risk HPV tiplerinin oluşturduğu grup Grup 3 olarak adlandırıldı ve grubu oluşturan hastaların demografik verileri Tablo-5 ‘ te gösterildi.

Tablo-5: Diğer Yüksek Risk HPV (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

	n=503
Yaş	39,1 ± 10,6 (21 – 88)
Gravida	2 (0 – 12)
Parite	2 (0 – 12)
Abortus	0 (0 – 7)
Küretaj	0 (0 – 5)
Tıbbi Özgeçmiş	Özellik yok – 297 (% 59) Endokrin hastalıklar – 75 (% 14,9) Kardiyak hastalıklar – 44 (% 8,7) Malignite öyküsü – 24 (% 4,8) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 23 (% 4,6) Solunum sistemi hastalıkları – 14 (% 2,8) Psikiyatrik hastalıklar – 7 (% 1,4) Nörolojik hastalıklar – 5 (% 1) Üriner sistem hastalıkları – 0 (% 0) Gastrointestinal sistem hastalıkları – 4 (% 0,8) HIV (+) – 1 (% 0,2) Dermatolojik hastalıklar – 1 (% 0,2) Kulak- Burun – Boğaz sistem hastalıkları – 1 (% 0,2) Enfeksiyöz hastalıklar – 1 (% 0,2)
Cerrahi Özgeçmiş	Özellik yok – 312 (% 62) Sezaryen – 124 (% 24,7) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 13 (% 2,6)

	Meme operasyonları – 13 (% 2,6) Tiroid operasyonları – 13 (% 2,6) Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 8 (% 1,6) Ortopedik operasyonlar – 6 (% 1,2) Kardiyak operasyonlar – 5 (% 1) Estetik operasyonlar – 3 (% 0,6) Beyin cerrahisi operasyonları – 3 (% 0,6) Göz operasyonları – 2 (% 0,4) Üriner sistem operasyonları – 0 (% 0) Solunum sistemi operasyonları – 1 (% 0,2)
İlaç Kullanımı	Özellik yok – 340 (% 67,6) Antidepresanlar – 35 (% 7) Antihipertansif ilaçlar – 34 (% 6,8) Antitiroid ilaçlar – 34 (% 6,8) İmmünmodülatör ilaçlar – 16 (% 3,2) Kemoterapötik ilaçlar – 8 (% 1,6) Vitaminler ve Demir preparatları – 6 (% 1,2) Oral antidiabetik +/- insülin – 4 (% 0,8) Antikoagülanlar / Antiagreganlar – 6 (% 1,2) Oral kontraseptif ilaçlar – 5 (% 1) Antiastmatik ilaçlar – 5 (% 1) Kalp damar sistemi ilaçları – 4 (% 0,8) Antihistaminik ilaçlar – 2 (% 0,4) Antiikontinans ilaçları – 1 (% 0,2)
İlaç Alerjisi	10 (% 2)
Sigara Kullanımı	110 (% 21,9)
Menopozal Durum	55 (% 10,9)

HPV 16 ve diğer yüksek risk HPV (+) olgular Grup 4 adı ile toplandı ve demografik özellikleri Tablo-6 ‘ da gösterildi.

Tablo-6: HPV 16 ve Diğer Yüksek Risk HPV (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

	n=31
--	------

Yaş	38,3 ± 10,1 (21 – 65)
Gravida	2 (0 – 8)
Parite	2 (0 – 7)
Abortus	0 (0 – 2)
Küretaj	0 (0 – 2)
Tıbbi Özgeçmiş	Özellik yok – 20 (% 64,5) Endokrin hastalıklar – 4 (% 12,9) Kardiyak hastalıklar – 1 (% 3,2) Malignite öyküsü – 2 (% 6,5) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 2 (% 6,5) Solunum sistemi hastalıkları – 0 (% 0) Psikiyatrik hastalıklar – 0 (% 0) Nörolojik hastalıklar – 1 (% 3,2) Üriner sistem hastalıkları – 0 (% 0) Gastrointestinal sistem hastalıkları – 0 (% 0) HIV (+) – 1 (% 3,2) Dermatolojik hastalıklar – 0 (% 0) Kulak- Burun – Boğaz sistem hastalıkları – 0 (% 0) Enfeksiyöz hastalıklar – 0 (% 0)
Cerrahi Özgeçmiş	Özellik yok – 16 (% 51,6) Sezaryen – 9 (% 29) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 2 (% 6,5) Meme operasyonları – 1 (% 3,2) Tiroid operasyonları – 0 (% 0) Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 2 (% 6,5) Ortopedik operasyonlar – 0 (% 0) Kardiyak operasyonlar – 0 (% 0) Estetik operasyonlar – 0 (% 0) Beyin cerrahisi operasyonları – 0 (% 0) Göz operasyonları – 1 (% 3,2) Üriner sistem operasyonları – 0 (% 0) Solunum sistemi operasyonları – 0 (% 0)
İlaç Kullanımı	Özellik yok – 20 (% 64,5) Antidepresanlar – 2 (% 6,5) Antihipertansif ilaçlar – 2 (% 6,5) Antitiroid ilaçlar – 1 (% 3,2)

	İmmünmodölatör ilaçlar – 2 (% 6,5) Kemoterapötik ilaçlar – 2 (% 6,5) Vitaminler ve Demir preparatları – 1 (% 3,2) Oral antidiabetik +/- insülin – 1 (% 3,2) Antikoagölanlar / Antiagreganlar – 0 (% 0) Oral kontraseptif ilaçlar – 0 (% 0) Antiastmatik ilaçlar – 0 (% 0) Kalp damar sistemi ilaçları – 0 (% 0) Antihistaminik ilaçlar – 0 (% 0) Antiikontinans ilaçları – 0 (% 0)
İlaç Alerjisi	1 (% 3,2)
Sigara Kullanımı	5 (% 16,1)
Menopozal Durum	2 (% 6,5)

HPV 18 ve diğer yüksek risk HPV (+) olgular Grup 5 adı ile toplandı ve demografik özellikleri Tablo-7 ' de gösterildi.

Tablo-7: HPV 18 ve Diğer Yüksek Risk HPV (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

	n=7
Yaş	44,0 ± 14,3 (25 – 65)
Gravida	2 (1 – 4)
Parite	1 (1 – 2)
Abortus	1 (0 – 3)
Küretaj	0 (0 – 0)
Tıbbi Özgeçmiş	Özellik yok – 5 (% 71,4) Endokrin hastalıklar – 1 (% 14,3) Kardiyak hastalıklar – 0 (% 0) Malignite öyküsü – 1 (% 14,3) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 0 (% 0) Solunum sistemi hastalıkları – 0 (% 0) Psikiyatrik hastalıklar – 0 (% 0) Nörolojik hastalıklar – 0 (% 0) Üriner sistem hastalıkları – 0 (% 0) Gastrointestinal sistem hastalıkları – 0 (% 0) HIV (+) – 0 (% 0)

	Dermatolojik hastalıklar – 0 (% 0) Kulak- Burun – Boğaz sistem hastalıkları – 0 (% 0) Enfeksiyöz hastalıklar – 0 (% 0)
Cerrahi Özgeçmiş	Özellik yok – 7 (% 100) Sezaryen – 0 (% 0) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 0 (% 0) Meme operasyonları – 0 (% 0) Tiroid operasyonları – 0 (% 0) Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 0 (% 0) Ortopedik operasyonlar – 0 (% 0) Kardiyak operasyonlar – 0 (% 0) Estetik operasyonlar – 0 (% 0) Beyin cerrahisi operasyonları – 0 (% 0) Göz operasyonları – 0 (% 0) Üriner sistem operasyonları – 0 (% 0) Solunum sistemi operasyonları – 0 (% 0)
İlaç Kullanımı	Özellik yok – 4 (% 57,1) Antidepresanlar – 1 (% 14,3) Antihipertansif ilaçlar – 1 (% 14,3) Antitiroid ilaçlar – 0 (% 0) İmmünmodülatör ilaçlar – 0 (% 0) Kemoterapötik ilaçlar – 0 (% 0) Vitaminler ve Demir preparatları – 0 (% 0) Oral antidiabetik +/- insülin – 0 (% 0) Antikoagülanlar / Antiagreganlar – 0 (% 0) Oral kontraseptif ilaçlar – 0 (% 0) Antiaştmatik ilaçlar – 0 (% 0) Kalp damar sistemi ilaçları – 0 (% 0) Antihistaminik ilaçlar – 1 (% 14,3) Antiikontinans ilaçları – 0 (% 0)
İlaç Alerjisi	0 (% 0)
Sigara Kullanımı	2 (% 28,6)
Menopozal Durum	1 (% 14,3)

HPV 16 ve HPV 18 (+) olguların toplanması planlandı ancak hastane otomasyon verileri incelendiğinde hiçbir hastada HPV 16 ve HPV 18 liği birarada bulunmamakta idi. Dolayısıyla bu grup oluşturulamadı.

HPV 16, HPV 18 ve diğer yüksek risk HPV (+) olgular Grup 6 adı ile toplandı ve demografik özellikleri Tablo-8 ' de gösterildi.

Tablo-8: HPV 16, HPV 18 ve Diğer Yüksek Risk HPV (+) olguların demografik verilerinin incelenmesi

	n=3
Yaş	31,3 ± 8,0 (24 – 40)
Gravida	1 (0 – 2)
Parite	1 (0 – 2)
Abortus	0 (0 – 0)
Küretaj	0 (0 – 0)
Tıbbi Özgeçmiş	Özellik yok – 1 (% 33,3) Endokrin hastalıklar – 2 (% 66,7) Kardiyak hastalıklar – 0 (% 0) Malignite öyküsü – 0 (% 0) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 0 (% 0) Solunum sistemi hastalıkları – 0 (% 0) Psikiyatrik hastalıklar – 0 (% 0) Nörolojik hastalıklar – 0 (% 0) Üriner sistem hastalıkları – 0 (% 0) Gastrointestinal sistem hastalıkları – 0 (% 0) HIV (+) – 0 (% 0) Dermatolojik hastalıklar – 0 (% 0) Kulak- Burun – Boğaz sistem hastalıkları – 0 (% 0) Enfeksiyöz hastalıklar – 0 (% 0)
Cerrahi Özgeçmiş	Özellik yok – 0 (% 0) Sezaryen – 1 (% 33,3) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 0 (% 0) Meme operasyonları – 0 (% 0) Tiroid operasyonları – 0 (% 0) Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 2 (% 66,7) Ortopedik operasyonlar – 0 (% 0)

	Kardiyak operasyonlar – 0 (% 0) Estetik operasyonlar – 0 (% 0) Beyin cerrahisi operasyonları – 0 (% 0) Göz operasyonları – 0 (% 0) Üriner sistem operasyonları – 0 (% 0) Solunum sistemi operasyonları – 0 (% 0)
İlaç Kullanımı	Özellik yok – 2 (% 66,7) Antidepresanlar – 0 (% 0) Antihipertansif ilaçlar – 0 (% 0) Antitiroid ilaçlar – 0 (% 0) İmmünmodülatör ilaçlar – 0 (% 0) Kemoterapötik ilaçlar – 0 (% 0) Vitaminler ve Demir preparatları – 0 (% 0) Oral antidiabetik +/- insülin – 1 (% 33,3) Antikoagülanlar / Antiagreganlar – 0 (% 0) Oral kontraseptif ilaçlar – 0 (% 0) Antiaştmatik ilaçlar – 0 (% 0) Kalp damar sistemi ilaçları – 0 (% 0) Antihistaminik ilaçlar – 0 (% 0) Antiikontinans ilaçları – 0 (% 0)
İlaç Alerjisi	1 (% 33,3)
Sigara Kullanımı	1 (% 33,3)
Menopozal Durum	0 (% 0)

Tüm olguların sitolojik ve histopatolojik verileri incelendiğinde 612 olgunun 95 ‘ inde smear anormalliği mevcuttu. Bu anormal smear sonuçlarının 68’ inin ASCUS (% 11,1) olarak raporlandığı tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen HPV 16 ve/veya HPV 18 + tüm hastalara kolposkopi yapılmış idi. HPV diğer yüksek risk (+) olan 503 olgunun 155 tanesine klinik şüphe duyulduğu için kolposkopi yapılmış olduğu görüldü. 612 hastanın sitoloji ve histopatoloji sonuçları Tablo-9 ‘ da verilmiştir.

Tablo-9: Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sitoloji ve histopatoloji sonuçları

	n=612
Smear anormalliği	95 (% 15,5)
Anormal smear sonucu	ASCUS – 68 (% 11,1) LSIL – 15 (% 2,5) HSIL – 3 (% 0,5) ASC-H – 2 (% 0,3)

	AGC-NOS – 4 (% 0,7) Malignite şüphesi – 1 (% 0,2) SCC – 2 (% 0,3)
Kolposkopi	264 (% 43,1)
Kolposkopik biyopsi sonucu	Displazi yok – 162 (% 26,5) CIN1 – 57 – (% 9,3) CIN2 – 27 – (% 4,4) CIN3 – 11 – (% 1,8) SCC – 4 (% 0,7) Adenoca – 2 (% 0,3) Lenfoma – 1 (% 0,2)
Konizasyon	74 (% 12,1)
Konizasyon sonucu	Displazi yok – 32 (% 5,2) CIN1 – 11 (% 1,8) CIN2 – 17 (% 2,8) CIN3 – 12 (% 2) SCC – 1 (% 0,2) ADENOCA – 1 (% 0,2)
Histerektomi	27 (% 4,4)

Grup 1 yani HPV 16 (+) olguların sitoloji ve histopatoloji verileri Tablo-10' da verildiği gibidir.

Tablo-10: HPV 16 (+) olguların sitoloji ve histopatoloji sonuçları

	n=55
Smear anormalliği	13 (% 23,6)
Anormal smear sonucu	ASCUS – 6 (% 10,9) LSIL – 1 (% 1,8) HSIL – 3 (% 5,5) ASC-H – 0 (% 0) AGC-NOS – 2 (% 3,6) Malignite şüphesi – 1 (% 1,8) SCC – 0 (% 0)
Kolposkopi	55 (% 100,0)
Kolposkopik biyopsi sonucu	Displazi yok – 27 (% 49,1) CIN1 – 10 – (% 18,2) CIN2 – 7 – (% 12,7) CIN3 – 7 – (% 12,7) SCC – 2 (% 3,6) Adenoca – 2 (% 3,6) Lenfoma – 0 (% 0)
Konizasyon	16 (% 29,1)
Konizasyon sonucu	Displazi yok – 3 (% 5,5) CIN1 – 3 (% 5,5) CIN2 – 2 (% 3,6)

	CIN3 – 6 (% 10,9) SCC – 1 (% 1,8) ADENOCA – 1 (% 1,8)
Histerektomi	5 (% 9,1)

Grup 2 yani HPV 18 (+) olguların sitoloji ve histopatoloji verileri Tablo-11’ de verildiği gibidir.

Tablo-11: HPV 18 (+) olguların sitoloji ve histopatoloji sonuçları

	n=13
Smear anormalliği	4 (% 30,8)
Anormal smear sonucu	ASCUS – 3 (% 23,1) LSIL – 0 (% 0) HSIL – 0 (% 0) ASC-H – 0 (% 0) AGC-NOS – 1 (% 7,7) Malignite şüphesi – 0 (% 0) SCC – 0 (% 0)
Kolposkopi	13 (% 100,0)
Kolposkopik biyopsi sonucu	Displazi yok – 9 (% 69,2) CIN1 – 3 – (% 23,1) CIN2 – 1 – (% 7,7) CIN3 – 0 – (% 0) SCC – 0 (% 0) Adenoca – 0 (% 0) Lenfoma – 0 (% 0)
Konizasyon	3 (% 23,1)
Konizasyon sonucu	Displazi yok – 1 (% 7,7) CIN1 – 2 (% 15,4) CIN2 – 0 (% 0) CIN3 – 0 (% 0) SCC – 0 (% 0) ADENOCA – 0 (% 0)
Histerektomi	0 (% 0)

HPV Diğer yüksek risk (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji verileri Tablo-12’ de verildiği gibidir.

Tablo-12: Diğer yüksek risk HPV (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji sonuçları

	n=503
--	--------------

Smear anormallığı	64 (% 12,7)
Anormal smear sonucu	ASCUS – 51 (% 10,1) LSIL – 8 (% 1,6) HSIL – 0 (% 0) ASC-H – 2 (% 0,4) AGC-NOS – 1 (% 0,2) Malignite şüphesi – 0 (% 0) SCC – 2 (% 0,4)
Kolposkopi	155 (% 30,8)
Kolposkopik biyopsi sonucu	Displazi yok – 104 (% 20,7) CIN1 – 33 – (% 6,6) CIN2 – 13 – (% 2,6) CIN3 – 3 – (% 0,6) SCC – 2 (% 0,4) Adenoca – 0 (% 0) Lenfoma – 0 (% 0)
Konizasyon	45 (% 8,9)
Konizasyon sonucu	Displazi yok – 25 (% 5) CIN1 – 5 (% 1) CIN2 – 12 (% 2,4) CIN3 – 3 (% 0,6) SCC – 0 (% 0) ADENOCA – 0 (% 0)
Histerektomi	22 (% 4,4)

HPV 16 ve Diğer yüksek risk (+) olguların sitoloji ve histopatoloji verileri Tablo-13’te verildiği gibidir.

Tablo-13: HPV 16 ve Diğer yüksek risk HPV (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji sonuçları

	n=31
Smear anormallığı	13 (% 41,9)
Anormal smear sonucu	ASCUS – 8 (% 25,8) LSIL – 5 (% 16,1) HSIL – 0 (% 0) ASC-H – 0 (% 0) AGC-NOS – 0 (% 0,0)

	Malignite şüphesi – 0 (% 0) SCC – 0 (% 0)
Kolposkopi	31 (% 100)
Kolposkopik biyopsi sonucu	Displazi yok – 19 (% 61,3) CIN1 – 7 – (% 22,6) CIN2 – 4 – (% 12,9) CIN3 – 1 – (% 3,2) SCC – 0 (% 0) Adenoca – 0 (% 0) Lenfoma – 0 (% 0)
Konizasyon	8 (% 25,8)
Konizasyon sonucu	Displazi yok – 2 (% 6,5) CIN1 – 1 (% 3,2) CIN2 – 2 (% 6,5) CIN3 – 3 (% 9,7) SCC – 0 (% 0) ADENOCA – 0 (% 0)
Histerektomi	0 (% 0)

HPV 18 ve Diğer yüksek risk (+) olguların sitoloji ve histopatoloji verileri Tablo-14’te verildiği gibidir.

Tablo-14: HPV 18 ve Diğer yüksek risk HPV (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji sonuçları

	n=7
Smear anormalliği	1 (% 14,3)
Anormal smear sonucu	ASCUS – 0 (% 0) LSIL – 1 (% 14,3) HSIL – 0 (% 0) ASC-H – 0 (% 0) AGC-NOS – 0 (% 0,0) Malignite şüphesi – 0 (% 0) SCC – 0 (% 0)
Kolposkopi	7 (% 100)
Kolposkopik biyopsi sonucu	Displazi yok – 3 (% 42,9) CIN1 – 2 – (% 28,6) CIN2 – 1 – (% 14,3) CIN3 – 0 – (% 0) SCC – 0 (% 0) Adenoca – 0 (% 0) Lenfoma – 1 (% 14,3)

Konizasyon	1 (% 14,3)
Konizasyon sonucu	Displazi yok – 0 (% 0) CIN1 – 0 (% 0) CIN2 – 1 (% 14,3) CIN3 – 0 (% 0) SCC – 0 (% 0) ADENOCA – 0 (% 0)
Histerektomi	0 (% 0)

HPV 16, HPV 18 ve Diğer yüksek risk (+) olguların sitoloji ve histopatoloji verileri Tablo-15’ te verildiği gibidir.

Tablo-15: HPV 18 ve Diğer yüksek risk HPV (+) olgularının sitoloji ve histopatoloji sonuçları

	n=3
Smear anormalliği	0 (% 0)
Anormal smear sonucu	ASCUS – 0 (% 0) LSIL – 0 (% 0) HSIL – 0 (% 0) ASC-H – 0 (% 0) AGC-NOS – 0 (% 0,0) Malignite şüphesi – 0 (% 0) SCC – 0 (% 0)
Kolposkopi	3 (% 100)
Kolposkopik biyopsi sonucu	Displazi yok – 0 (% 0) CIN1 – 2 – (% 66,7) CIN2 – 1 – (% 33,3) CIN3 – 0 – (% 0) SCC – 0 (% 0) Adenoca – 0 (% 0) Lenfoma – 0 (% 0)
Konizasyon	1 (% 33,3)
Konizasyon sonucu	Displazi yok – 1 (% 33,3) CIN1 – 0 (% 0) CIN2 – 0 (% 0) CIN3 – 0 (% 0) SCC – 0 (% 0) ADENOCA – 0 (% 0)
Histerektomi	0 (% 0)

HPV tiplerine göre olguların hem demografik verileri hem de sitoloji ve histopatolojik verileri karşılaştırılmak istenmiştir.

Ancak HPV tip 16, tip 18 ve diğer yüksek risk HPV tiplerinin olduğu grupta sadece 3 olgu bulunduğu için, bu üç olgunun verilerinin karşılaştırma yapılması için uygun olmayacağı kanaatine varılmıştır. Bu yüzden diğer gruplar arasında karşılaştırma yapılmasına karar verilmiştir. HPV tip 16 ve tip 18 grubunda da daha önce belirtildiği gibi hiç hasta olmadığı için o gruba da karşılaştırmalı analizde yer verilememiştir.

HPV tiplerine göre olguların demografik verilerinin karşılaştırmalı analizi Tablo-16' da gösterildiği şekildedir. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-16: Grupların demografik verilerinin karşılaştırmalı analizi

	HPV 16+ (G1)	HPV 18+ (G2)	DİĞER YÜKSEK RİSK HPV + (G3)	16 ve DİĞER YÜKSEK RİSK + (G4)	18 ve DİĞER YÜKSEK RİSK + (G5)	p
	(n=55)	(n=13)	(n=503)	(n=31)	(n=7)	
Yaş	41,0 ± 10,7 (24 – 67)	37,0 ± 8, (23 – 50)	39,1 ± 10,6 (21 – 88)	38,3 ± 10,1 (21 – 65)	44,0 ± 14,3 (25 – 65)	0,611*
Gravida	3 (0 – 8)	2 (0 – 5)	2 (0 – 12)	2 (0 – 8)	2 (1 – 4)	0,173*
Parite	2 (0 – 6)	2 (0 – 4)	2 (0 – 12)	2 (0 – 7)	1 (1 – 2)	0,084*
Abortus	0 (0 – 3)	0 (0 – 2)	0 (0 – 7)	0 (0 – 2)	1 (0 – 3)	0,996*
Küretaj	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0 (0 – 5)	0 (0 – 2)	0 (0 – 0)	0,647*
Tıbbi özgeçmiş	Özellik yok – 35 (% 63,6) Endokrin hastalıklar – 8 (% 14,5) Kardiyak hastalıklar – 3 (% 5,5) Malignite öyküsü – 4 (% 7,3) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 3 (% 5,5) Psikiyatrik hastalıklar – 1 (% 1,8) Nörolojik hastalıklar – 1 (% 1,8)	Özellik yok – 7 (% 53,8) Endokrin hastalıklar – 1 (% 7,7) Malignite öyküsü – 2 (% 15,4) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 1 (% 7,7) Psikiyatrik hastalıklar – 1 (% 7,7) Dermatolojik hastalıklar – 1 (% 7,7)	Özellik yok – 297 (% 59) Endokrin hastalıklar – 75 (% 14,9) Kardiyak hastalıklar – 44 (% 8,7) Malignite öyküsü – 24 (% 4,8) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 23 (% 4,6) Solunum sistemi hastalıkları – 14 (% 2,8) Psikiyatrik hastalıklar – 7 (% 1,4) Nörolojik hastalıklar – 5 (% 1) Gastrointestinal sistem hastalıkları – 4 (% 0,8) HIV (+) – 1 (% 0,2) Dermatolojik	Özellik yok – 20 (% 64,5) Endokrin hastalıklar – 4 (% 12,9) Kardiyak hastalıklar – 1 (% 3,2) Malignite öyküsü – 2 (% 6,5) İmmünolojik – Romatolojik hastalıklar – 2 (% 6,5) Nörolojik hastalıklar – 1 (% 3,2) HIV (+) – 1 (% 3,2)	Özellik yok – 5 (% 71,4) Endokrin hastalıklar – 1 (% 14,3) Malignite öyküsü – 1 (% 14,3)	0,696*

			hastalıklar – 1 (% 0,2) Kulak- Burun – Boğaz sistem hastalıkları – 1 (% 0,2) Enfeksiyöz hastalıklar – 1 (% 0,2)			
Cerrahi özgeçmiş	Özellik yok – 36 (% 65,5) Sezaryen – 13 (% 23,6) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 1 (% 1,8) Meme operasyonları – 2 (% 3,6) Tiroid operasyonları – 1 (% 1,8) Ortopedik operasyonlar – 1 (% 1,8) Estetik operasyonlar – 1 (% 1,8)	Özellik yok – 8 (% 63,5) Sezaryen – 2 (% 15,4) Meme operasyonları – 2 (% 15,4) Beyin cerrahisi operasyonları – 1 (% 7,7)	Özellik yok – 312 (% 62) Sezaryen – 124 (% 24,7) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 13 (% 2,6) Meme operasyonları – 13 (% 2,6) Tiroid operasyonları – 13 (% 2,6) Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 8 (% 1,6) Ortopedik operasyonlar – 6 (% 1,2) Kardiyak operasyonlar – 5 (% 1) Estetik operasyonlar – 3 (% 0,6) Beyin cerrahisi operasyonları – 3 (% 0,6) Göz operasyonları – 2 (% 0,4) Solunum sistemi operasyonları – 1 (% 0,2)	Özellik yok – 16 (% 51,6) Sezaryen – 9 (% 29) Sezaryen dışı abdominal cerrahi operasyonlar – 2 (% 6,5) Meme operasyonları – 1 (% 3,2) Kulak- Burun- Boğaz operasyonları – 2 (% 6,5) Göz operasyonları – 1 (% 3,2)	Özellik yok – 7 (% 100)	0,549*
İlaç kullanımı	Özellik yok – 37 (% 67,3) Antidepresanlar – 6 (% 10,9) Antihipertansif ilaçlar – 2 (% 3,6) Antitiroid ilaçlar – 1 (% 1,8) İmmünmodülatör ilaçlar – 2 (% 3,6)	Özellik yok – 8 (% 61,5) Antidepresanlar – 2 (% 15,4) Antitiroid ilaçlar – 1 (% 7,7) İmmünmodülatör ilaçlar – 1 (% 7,7) Kemoterapötik ilaçlar – 1 (% 7,7)	Özellik yok – 340 (% 67,6) Antidepresanlar – 35 (% 7) Antihipertansif ilaçlar – 34 (% 6,8) Antitiroid ilaçlar – 34 (% 6,8) İmmünmodülatör ilaçlar – 16 (% 3,2)	Özellik yok – 20 (% 64,5) Antidepresanlar – 2 (% 6,5) Antihipertansif ilaçlar – 2 (% 6,5) Antitiroid ilaçlar – 1 (% 3,2) İmmünmodülatör ilaçlar – 2 (% 6,5) Kemoterapötik ilaçlar – 2 (% 6,5)	Özellik yok – 4 (% 57,1) Antidepresanlar – 1 (% 14,3) Antihipertansif ilaçlar – 1 (% 14,3) Antihistaminik ilaçlar – 1 (% 14,3)	0,453*

	Kemoterapötik ilaçlar – 2 (% 3,6) Vitaminler ve Demir preparatları – 4 (% 7,3) Oral kontraseptif ilaçlar – 1 (% 1,8)		Kemoterapötik ilaçlar – 8 (% 1,6) Vitaminler ve Demir preparatları – 6 (% 1,2) Oral antidiabetik +/- insülin – 4 (% 0,8) Antikoagülanlar / Antiagreganlar – 6 (% 1,2) Oral kontraseptif ilaçlar – 5 (% 1) Antiastmatik ilaçlar – 5 (% 1) Kalp damar sistemi ilaçları – 4 (% 0,8) Antihistaminik ilaçlar – 2 (% 0,4) Antiikontinans ilaçları – 1 (% 0,2)	Vitaminler ve Demir preparatları – 1 (% 3,2) Oral antidiabetik +/- insülin – 1 (% 3,2)		
İlaç alerjisi	1 (% 1,8)	1 (% 7,7)	10 (% 2)	1 (% 3,2)	-	0,393*
Sigara kullanımı	7 (% 12,7)	2 (% 15,4)	110 (% 21,9)	5 (% 16,1)	2 (% 28,6)	0,481*
Menopozal durum	10 (% 18,2)	1 (% 7,7)	55 (% 10,9)	2 (% 6,5)	1 (% 14,3)	0,414*

*Kruskal Wallis testi, *Fisher Freeman Halton test

HPV tiplerine göre sitoloji ve histopatoloji sonuçları incelemesi ve karşılaştırmalı analizi Tablo-17’ de gösterildiği gibidir.

Tablo-17: Gruplar arasında sitoloji ve histopatoloji sonuçlarının karşılaştırmalı analizi

*** Fisher Freeman Halton test

	HPV 16+ (G1)	HPV 18+ (G2)	DİĞER YÜKSEK RİSK HPV + (G3)	16 ve DİĞER YÜKSEK RİSK + (G4)	18 ve DİĞER YÜKSEK RİSK + (G5)	p
	(n=55)	(n=13)	(n=503)	(n=31)	(n=7)	
Smear anormalliği	13 (%23,6)	4 (%30,8)	64 (%12,7)*	13 (%41,9)	1 (%14,3)	<0,001***
Anormal smear sonucu'	ASC-US: 6 (%10,9) LSIL: 1 (%1,8) HSIL: 3 (%5,5) AGC-NOS: 2 (%3,6) Malignite şüphesi: 1 (%1,8)	ASC-US: 3 (%23,1) AGC-NOS: 1 (7,7)	ASC-US: 51 (%10,1) LSIL: 8 (%1,6) ASC-H: 2 (%0,4) AGC-NOS: 1 (%0,2) SCC: 2 (%0,4)	ASC-US: 8 (%25,8) LSIL: 5 (%16,1)	LSIL: 1 (%14,3)	0,003***
Kolposkopi	55 (%100)	13 (%100)	155 (%30,8)^	31 (%100)	7 (%100)	0,000***
Kolposkopik biyopsi sonucu^^	Normal (servisit, atrofi, vb.): 27 (%49,1) CIN1: 10 (%18,2) CIN2: 7 (%12,7) CIN3: 7(%12,7) SCC: 2 (%3,6) Adenokarsinom:2 (%3,6)	Normal (servisit, atrofi, vb.): 9 (%69,2) CIN1: 3 (%23,1) CIN2: 1 (%7,7)	Normal (servisit, atrofi, vb.): 104 (%20,7) CIN1: 33 (%6,6) CIN2: 13 (%2,6) CIN3: 3(%0,6) SCC: 2 (%0,4)	Normal (servisit, atrofi, vb.): 19 (%61,3) CIN1: 7 (%22,6) CIN2: 4 (%12,9) CIN3: 1(%3,2)	Normal (servisit, atrofi, vb.): 3 (%42,9) CIN1: 2 (%28,6) CIN2: 1 (%14,3) Lenfoma: 1(%14,3)	0,054***
Konizasyon	16 (%29,1)	3 (%23,1)	45 (%8,9)''	8 (%25,8)	1 (%14,3)	<0,001***
Konizasyon sonucu**	Servisit: 3 (%5,5) CIN1: 3 (%5,5) CIN2: 2 (%3,6) CIN3: 6(%10,9) SCC: 1 (%1,8) Adenokarsinom:1 (%1,8)	Servisit: 1(%7,7) CIN1: 2 (%15,4)	Servisit: 25 (%5) CIN1: 5 (%1) CIN2: 12 (%2,4) CIN3: 3(%0,6)	Servisit: 2 (%6,5) CIN1: 1 (%3,2) CIN2: 2 (%6,5) CIN3: 3(%9,7)	CIN2 1 (%14,3)	0,003***
Histerektomi	5 (%9,1)	-	22 (%4,4)	-	-	0,400***

*G3 ile G1 ve G4 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla 0,026 ve <0,001).

^G3 ile G1 arasında ve G4 ile G1 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla 0,007 ve 0,044).

^G3 ile G1 arasında ve G3 ile G2 arasında ve G3 ile G4 arasında ve G3 ile G5 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla <0,001, <0,001, <0,001 ve <0,001).

^^G3 ile G1 arasında ve G3 ile G4 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,007).

''G3 ile G1 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir (p değeri = <0,001).

**G3 ile G1 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir (p değeri = 0,002).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, tekli ve çoklu HPV tiplerinin sitolojik ve histopatolojik sonuçlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. HPV 16, HPV 18, diğer yüksek riskli HPV tiplerinin tek başlarına ya da kombine halde bulunmalarının serviksteki etkileri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Literatürde çokça çalışma olmasına rağmen, fazla sayıda farklı grupların karşılaştırılması oldukça nadirdir ve var olanlar da farklı sonuçlar göstermişlerdir.

Çalışmamızda %8,7 oranında HPV pozitifliği saptanmıştır. Bu pozitifliklerin % 63,8 'i diğer yüksek riskli HPV pozitifliği iken, % 17,4' ü HPV tip 16' dır. HPV tip 16 ve diğer yüksek riskli HPV pozitifliği birlikte % 10,9 oranında tespit edilmiştir. İncelediğimiz hasta grubunda HPV tip 16 ve tip 18 birlikteliği hiç saptanmamıştır.

%63,8 oranı ile en yüksek oranda tespit edilen diğer yüksek riskli HPV pozitifliklerinin tarama programlarında bu derece yüksek sıklıkta tespiti, taramanın önemini bir kez daha göstermektedir. Bizim çalışmamızda da literatürde de, bu tiplerin düşük dereceli displazilere neden olduğu ancak uzun vadede serviks kanseri gelişim riskinin de az da olsa olabileceği gösterilmiştir (72). HPV tip 16 ise ikinci sıklıkta tespit edilen tip olmuştur. Literatürde HPV tip 16 'nın skuamoz serviks kanserlerinin% 50' sinden fazlasında etkin rol oynadığı gösterilmiştir (73).

HPV tip 18 çalışmamızda % 4,9 oranında tespit edilmiştir. Prevalansı daha düşük olmasına rağmen, glandüler hücrelerde enfeksiyon yaratması ve adenokarsinomlardan başlıca sorumlu olması, HPV tip 18 'in önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Ayrıca tarama yöntemleri bu tipin etkisinde yetersiz kalabilmektedir. Çünkü glandüler hücrelerde sitolojik taramalar yetersiz kalabilmektedir (74,75). Bu nedenle HPV 18 tespit edildiğinde sitoloji verilerinin yetersiz olabileceği ve kolposkopi incelemesine daha sık başvurulması gerektiği akılda tutulmalıdır (76).

HPV tip 16 ve diğer yüksek riskli HPV tiplerinin birlikte görüldüğü vakalar çalışmamızda % 10,9 oranında tespit edilmiş olup, diğer yüksek riskli HPV tiplerinin tek başına sebep olduğu sitolojik ve histopatolojik sonuçlar açısından daha fazla oranda risk taşımaktadır. Literatürde de , kombine HPV enfeksiyonlarının servikte daha fazla oranda hücresel hasara yol açabileceği ve bu durumun da displaziye hızlandırabileceği vurgulanmıştır (77,78). Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde HPV tip 16 ve tip 18 kombinasyonu saptanmamıştır. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında da bu kombinasyon 4933 kadında %1,13 oranında saptanmıştır. Literatürde de nadir olduğu gösterilmiş olan bu kombine enfeksiyonun çalışmamızda da hiç olmaması literatür verileri ile örtüşmektedir (79).

Çalışmamızdaki 612 hastanın yaş ortalaması $39,3 \pm 10,6$ 'dır. Hastaların yaş aralığı 21 ile 88' dir. Literatür verilerine bakıldığında, serviks kanseri etkeni olacak HPV enfeksiyonlarının hastaların yarısında 20 yaşından sonra, % 75' inde ise 30 yaşından itibaren bulaştığı görülmektedir (80). Çalışmamızda oluşturulmuş olan gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki olguların gravida ve parite ortalama değerleri 2 olarak görülmektedir. Maksimum parite 12 olarak görülmüştür. Gruplar arasında parite açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,084$). Paritenin HPV enfeksiyonu riski oluşturduğu ile ilgili literatürde çeşitli görüşler bulunmaktadır. Yüksek paritenin serviksin skuamöz hücreli karsinomu riskini HPV pozitif hastalarda artırdığı belirtilmektedir. Bununla birlikte servikal adenokarsinom riski ile ilişki düşünülmemektedir (81). Bunun nedeninin gebelik geçiren kadınlarda transformasyon zonu epitelinin geçirdiği değişiklikler ve kanda artan östrojen ve progesteron değerleri olduğu düşünülmektedir (81). Terme ulaşmış gebelik sayısı daha fazla olan ve HPV pozitifliği olan kadınlarda intraepitelyal neoplazilerin takibinde literatürde bahsedilen risk artışı sebebiyle daha dikkatli bir yaklaşım gerekebileceği sonucu buradan çıkarılabilir.

Hastaların tıbbi özgeçmişleri açısından gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir. HPV enfeksiyonlarında otoimmün hastalık varlığında yüksek dereceli servikal displazi gelişme riskinin arttığı literatürde belirtilmiştir. Bu riskin artışı en çok sistemik lupus eritematozus

hastalarında gösterilmiştir (82). 2019 yılında yapılmış olan bir çalışmada otoimmün hastalık varlığında servikal displazi riskinde bir artış tespit edildiği gösterilmiştir. Bu riskin de en çok sistemik lupus eritematosus hastalarında olduğu gösterilmiştir (82). Çalışmamızda HPV 16, HPV Diğer yüksek risk, HPV 16+Diğer yüksek risk pozitifliği olan hastalarda endokrinolojik hastalıklar oransal olarak en sık sırada gözlemlenmiştir. Yine tüm hastalarda da endokrinolojik hastalıklar %14,9 ile ilk sıradadır. Literatürde diyabetes mellitus'un HPV çoklu pozitifliklerinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (83,84). Ayrıca yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal neoplazi mevcut hastalarda diyabetin HPV progresyonuna katkıda bulunarak serviks kanseri riskini artırabildiği bildirilmiştir (83,84). Bu bakımdan HPV pozitif gruplarımızın çoğunda en sık görülen hastalık kategorisi olan endokrinolojik hastalıklar içerisinde diyabetik hasta grupları için tarama ve klinik takibinde HPV progresyonunun önemini vurgulamak istiyoruz.

HIV pozitifliği HPV enfeksiyonunda değinilmesi gereken bir tıbbi özgeçmiş verisidir. Çalışmamızda sadece 2 hastada (%0,3) görülmüş olmakla birlikte HIV pozitif hastaların HPV enfeksiyonu, premalign lezyonlar ve serviks kanseri açısından daha fazla risk altında oldukları literatürde belirtilmiştir (85). Bilinen risk artışından dolayı HIV pozitif hastaların HPV taramaları ve klinik takiplerine özen gösterilmelidir.

Sigara kullanımının HPV enfeksiyonu açısından önemli bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Ayrıca sigara kullanımı ve miktarının HPV'nin vücuttan klirensini azalttığı bilinmektedir (86, 87). Çalışmamızda Tablo 2'de görüldüğü gibi hastaların %20,8'i (127 hasta) sigara içmektedir. Takiplerinde tütün kullanımı olan hastalarda persistan HPV enfeksiyonu ve dolayısıyla CIN oranlarını artmaktadır (87). Sigara kullanımı olan hastalarda literatür verilerine paralel olarak tarama ve klinik takibin önemini vurguluyoruz.

Çalışmamızda olguların sitolojik ve histopatolojik verileri incelendiğinde %15,5 inde (612 olgunun 95'inde) smear anormalliği mevcuttu. Bu anormal smear sonuçların %71,6'sı ASC-US olarak raporlandığı tespit edildi. Geçmiş bir çalışmada HPV pozitif bireylerde %45 ile %86,67 arasında değiştiği bildirilmiştir (88). Yine Depuydt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %58,6 ile 59,85 arasında değişen ASC-US oranları bildirilmiştir (89). Bu

araştırmalar göz önüne alındığında mevcut çalışmamız sonuçları literatürle benzerdir. Mevcut araştırmamızda HPV tiplerine göre anormal smear sonucu olan olgularda ASC-US görülme yüzdesini belirledik. Buna göre Tablo 10 ve 11’de belirtildiğı üzere HPV 16 olgularda %46,1, HPV 18 olgularda ise %75 ASCUS saptadık.

Çalışmamızda diğerk yüksek riskli HPV grubunda ASC-US görülme oranı % 79,5 iken HPV 16 ve diğerk yüksek riskli HPV grubu birlikteliğinde % 61,5 oranında tespit edilmiştir. HPV 18 ve diğerk yüksek riskli HPV grubunda ve HPV 16,18 ve diğerk yüksek riskli HPV grubunda hiç ASC-US görülmemiştir. Son iki grupta yeterli hasta sayısı olmadığı için sonuç anlamlı değildir. Ancak ilk 2 grup açısından sonuçlar geçmiş çalışmalar ile uyumludur (88, 89). Gruplar arasında anormal smear sonucu, kolposkopi ve konizasyon açısından anlamlı fark saptandı. HPV pozitifliği ve ASCUS arasındaki bu istatistiksel anlamlılık literatür verileri ile korelasyon göstermektedir.

Düşük dereceli intraepitelyal lezyon görülme oranları tablo 10-14 arasında gösterilmiş olup Grup 1’ de % 1,8, Grup 3’ te % 1,6, Grup 4’ te % 16,1 ve Grup 5’ te ise % 14,3 oranlarında saptanmıştır. Grup 2’ de ise LSIL görülmemiştir. Kombine HPV pozitifliği gruplarında tek HPV pozitif gruplarına göre LSIL sitolojisi daha sık saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Kolposkopik biyopsi sonuçlarına göre CIN1 açısından grup 1 ile grup 4 arasında, konizasyon sonuçlarına göre de CIN1 açısından grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Kolposkopik biyopsi sonuçlarına göre CIN 2-3 açısından grup 1 ile grup 3 arasında, konizasyon sonuçlarına göre de CIN1 açısından grup 3 ile grup 4 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. HPV diğerk grubunda CIN2 %2,6 ; CIN3 %0,6 oranında görölmekteyken HPV 16 grubunda CIN2 ve CIN3 ayrı ayrı her biri %12,7 oranında dağılmıştır. HPV 16+diğerk yüksek riskli grubunda ise CIN2 ve CIN3 sırasıyla %12,9 ve %3,2 oranında görölmüştür. HPV diğerk yüksek riskli grubuna göre HPV 16 ve HPV 16+ diğerk yüksek riskli gruplarının yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyona yol açma riski daha yüksek tespit edilmiştir. Clifford ve arkadaşlarının çalışmasında HPV 16’ nın tek başına karsinogeneze olasılığı en

yüksek HPV tipi olarak belirtilmiştir (90). Bizim çalışmamızda da yukarıda belirtildiği gibi kolposkopik biyopsi sonuçları ve konizasyon sonuçları HPV 16'nın HPV Diğer yüksek riskli pozitif grubuna göre servikal intraepitelyal neoplazi ve skuamöz hücreli karsinom gelişmesi bakımından rölatif riski anlamlı ölçüde HPV 16 lehine farklılık göstermektedir (Kolposkopik biyopsi için $p=0,001$ ve konizasyon sonuçları için $p=0,002$ olarak bulunmuştur).

Tekli ve çoklu HPV pozitiflikleri arasındaki karşılaştırmada literatürde çeşitli prevalans çalışmaları mevcut olup çoklu HPV pozitifliğinin tüm servikal intraepitelyal lezyonlar açısından riski artırdığı gösterilmiştir. Çoklu HPV enfeksiyonlarının ise yüksek dereceli lezyonlardaki etkisi hala tartışmalıdır (91). Dickson ve arkadaşlarının 31-65 yaş arası 8182 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 329 hastada (%4) çoklu HPV pozitifliği saptanmıştır. Çoklu HPV pozitiflikleri grubunda hem sitolojik anormallik hem de yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon gelişimi açısından en yüksek riski taşıdığı gösterilmiştir (92). Ancak bunun aksine çoklu pozitifliklerin yüksek dereceli lezyona ilerleme açısından gidişi yavaşlattığına dair bir teori de söz konusudur. Bizim çalışmamızda da diğer yüksek risk HPV pozitifliği HPV 16 gibi en karsinojen tipe eklendiğinde, bu kombinasyonun HPV 16' nın gidişatını yavaşlattığı düşünülmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri yapılabilecek tüm HPV grup kombinasyonları ile karşılaştırma yapmış olmak ve Karadeniz Bölgesi' nin tersiyer merkezinin geniş kapsamlı verilerini sunmaktır. Zayıf yönleri ise retrospektif natürde olması ve son iki gruptaki hasta sayısının karşılaştırmaya yetecek kadar olmaması sebebiyle planlanan 7 grup ile değil de 5 grup ile karşılaştırma yapmak olarak sayılabilir.

6. SONUÇ

HPV enfeksiyonları premalign ve malign lezyonlara sebep olması nedeniyle kadın sağlığı bakımından krtik bir öneme sahiptir. Çalışmamızda altı yıllık bir süreyi (2018-2023) kapsayan retrospektif analizimizde 612 uygun hastada bakılan sonuçlara göre diğer yüksek risk HPV tipleri en sık görülen HPV tip grubu olarak göze çarpmakta iken; HPV 16, tüm sitolojik ve histopatolojik sonuçlar dikkate alındığında en onkojenik tip olarak göze çarpmaktadır.

Literatürde tartışmalı olan en önemli konulardan biri olan çoklu HPV pozitifliklerinin klinik yansımasıdır. Bizim çalışmamızda HPV 16 ve diğer yüksek risk HPV kombinasyonunun, düşük dereceli lezyon bakımından HPV 16 grubuna göre üstün, yüksek dereceli lezyon insidansı bakımından ise geride yer aldığı görülmektedir.

7. KAYNAKLAR:

1. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6):djv086.
2. Lewis RM, Laprise J-F, Gargano JW, Unger ER, Querec TD, Chesson HW, et al. Estimated prevalence and incidence of disease-associated human papillomavirus types among 15-to 59-year-olds in the United States. *Sexually transmitted diseases*. 2021;48(4):273-7.
3. Luo Q, Zeng X, Luo H, Pan L, Huang Y, Zhang H, et al. Epidemiologic characteristics of high-risk HPV and the correlation between multiple infections and cervical lesions. *BMC Infectious Diseases*. 2023;23(1):667.
4. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical precancer: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2017.
5. Krantz KE, Phillips WP. Anatomy of the human uterine cervix, gross and microscopic. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962;97(3):551-63.
6. Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2000;43(3):433-9.
7. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1995;38(2):267-79.
8. Novak E. Berek & Novak's gynecology: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
9. Ameer MA, Fagan SE, Sosa-Stanley JN, Peterson DC. Anatomy, abdomen and pelvis: uterus. 2017.
10. Danforth DN. The morphology of the human cervix. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1983;26(1):7-13.
11. Chacko MR, Rosenfeld WD. The Uterine Cervix: Diagnostic Opportunities. SLACK Incorporated Thorofare, NJ; 1995. p. 317-23.
12. Fechner PY. The role of SRY in mammalian sex determination. *Pediatrics International*. 1996;38(4):380-9.
13. Dube R, Kar SS, Jhancy M, George BT. Molecular basis of müllerian agenesis causing congenital uterine factor infertility—a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;25(1):120.
14. Robbins JB, Broadwell C, Chow LC, Parry JP, Sadowski EA. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015;41(1):1-12.
15. Wilson D, Bordoni B. Embryology, mullerian ducts (paramesonephric ducts). 2020.
16. Hatch KD. Handbook of colposcopy: diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infections: Little, Brown Medical Division; 1989.
17. Kleissl H, Van Der Rest M, Naftolin F, Glorieux FH, De Leon A. Collagen changes in the human uterine cervix at parturition. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;130(7):748-53.
18. Yu SY, Leppert P. The collagenous tissues of the cervix during pregnancy and delivery. Perinatology Press: Ithaca, NY; 1991. p. 68-76.
19. Rechberger, Abramson, Woessner. Onapristone and prostaglandin E2 induction of delivery in the rat in late pregnancy: a model for the analysis of cervical softening. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(3P1):719-23.
20. Uldbjerg N, Ekman G, Malmström A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;147(6):662-6.

21. Von Maillot K, Stuhlsatz H, Mohanaradhakrishnan V, Greiling H. Changes in the glycosaminoglycans distribution pattern in the human uterine cervix during pregnancy and labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1979;135(4):503-6.
22. Golichowski A. Cervical stromal interstitial polysaccharide metabolism in pregnancy. *Dilatation of the uterine cervix: connective tissue biology and clinical management*: Raven Press, New York; 1980. p. 99-112.
23. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1956;63(6):1245-61.
24. Krause KA, Neelon D, Butler SL. Koilocytosis. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2023.
25. Fletcher S. Histopathology of papilloma virus infection of the cervix uteri: the history, taxonomy, nomenclature and reporting of koilocytic dysplasias. *Journal of Clinical Pathology*. 1983;36(6):616-24.
26. Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, Dai Y, Hartmann DP, Hanover J, et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *The American journal of pathology*. 2008;173(3):682-8.
27. Sato S, Chiba H, Shikano K, Horiguchi M, Wada Y, Yajima A, et al. Ultrastructural observation of human papillomavirus particles in the uterine cervix intraepithelial neoplasia. *Gan no rinsho Japan Journal of Cancer Clinics*. 1988;34(8):993-1000.
28. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*. 2003;16(1):1-17.
29. Meeting IWGoTEoCRtH, Cancer IAFRo. Human papillomaviruses: World Health Organization; 2007.
30. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid C, Corton M, Schaffer JJ. *Williams gynecology*: McGraw-Hill New York; 2020.
31. Kovacevic G, Milosevic V, Nikolic N, Patric A, Dopudj N, Radovanov J, et al. The prevalence of 30 HPV genotypes detected by EUROArray HPV in cervical samples among unvaccinated women from Vojvodina province, Serbia. *PloS one*. 2021;16(4):e0249134.
32. Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, Wacholder S, Herrero R, Hildesheim A, et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. *Cancer research*. 2010;70(8):3159-69.
33. Vidal A, Alemany L, Quiros B, Lloveras B, Bosch FX, Ferrándiz Pulido C, et al. Burden of Human Papillomavirus HPV-Related Cancers Attributable to HPVs 6 11 16 18 31 33 45 52 and 58. *JNCI cancer spectrum*, 2018, vol 2, núm 4, p 1-pky045. 2018.
34. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-5.
35. Strauss MJ, Shaw EW, Bunting H, Melnick JL. “Crystalline” Virus-Like Particles from Skin Papillomas Characterized by Intranuclear Inclusion Bodies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1949;72(1):46-50.
36. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1983;80(12):3812-5.
37. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *The EMBO journal*. 1984;3(5):1151-7.
38. Hirth JM, Kuo Y-F, Starkey JM, Rupp RE, Laz TH, Rahman M, et al. Regional variations in human papillomavirus prevalence across time in NHANES (2003–2014). *Vaccine*. 2019;37(30):4040-6.

39. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama*. 2007;297(8):813-9.
40. Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, et al. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009;18(3):854-62.
41. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2):S5-S10.
42. Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EK, et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *International journal of cancer*. 1995;61(3):306-11.
43. Benard VB, Coughlin SS, Thompson T, Richardson LC. Cervical cancer incidence in the United States by area of residence, 1998–2001. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;110(3):681-6.
44. Pankaj S, Kumari A, Kumari S, Choudhary V, Kumari J, Kumari A, et al. Evaluation of sensitivity and specificity of pap smear, LBC and HPV in screening of cervical cancer. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*. 2018;16:1-5.
45. Obstetricians ACo, Gynecologists. Cervical cancer screening and prevention. *Practice bulletin*. 2016(157):1-20.
46. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *International journal of cancer*. 2016;139(5):1040-5.
47. Wilkinson EJ. Pap smears and screening for cervical neoplasia. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1990;33(4):817-25.
48. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30:F88-F99.
49. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal*. 2022;19.
50. Perkins R, Guido R, Castle P. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors (vol 24, pg 102, 2020). *JOURNAL OF LOWER GENITAL TRACT DISEASE*. 2020;24(4):427-.
51. Tewari R, Chaudhary A. Atypical squamous cells of undetermined significance: a follow up study. *Medical Journal Armed Forces India*. 2010;66(3):225-7.
52. Mayer C, Mahdy H. Abnormal Papanicolaou Smear. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2023.
53. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(3):701-8.
54. Cooper DB, Dunton CJ. Colposcopy. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2023.
55. DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS, Goodwin M, Nathan L, et al. Current diagnosis and treatment. *Obstetrics and gynecology*. 2013;10.
56. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux Jr EJ, Khan MJ, Waxman AG, Einstein MH, et al. Evidence-based consensus recommendations for colposcopy practice for cervical cancer prevention in the United States. *Journal of lower genital tract disease*. 2017;21(4):216-22.
57. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of lower genital tract disease*. 2007;11(4):201-22.

58. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17:S1-S27.
59. Massad LS, Perkins RB, Naresh A, Nelson EL, Spiryda L, Gecsi KS, et al. Colposcopy standards: guidelines for endocervical curettage at colposcopy. *Journal of lower genital tract disease*. 2023;27(1):97-101.
60. Kotani K, Banno S, Mitani T, Nishizawa H, Iwata A, Fujii T. Enhancing Quality of Life and Emotional Well-Being: A Prospective Analysis of Patients Undergoing Diathermy Ablation for Cervical Intraepithelial Neoplasia. 2024.
61. Fowler JR, Maani EV, Dunton CJ, Gasalberti DP, Jack BW, Miller JL. Cervical Cancer (Nursing). StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2023.
62. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2020;32(6):720.
63. Roura E, Castellsague X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International journal of cancer*. 2014;135(2):453-66.
64. Wang M, Huang K, Wong MC, Huang J, Jin Y, Zheng Z-J. Global cervical Cancer incidence by histological subtype and implications for screening methods. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2024;14(1):94-101.
65. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Borras J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *International journal of cancer*. 2000;86(3):429-35.
66. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *Journal of lower genital tract disease*. 2020;24(2):132-43.
67. Cremer ML, Conzuelo-Rodriguez G, Chermiak W, Randall T. Ablative therapies for cervical intraepithelial neoplasia in low-resource settings: findings and key questions. *Journal of global oncology*. 2018;4:1-10.
68. Kim YM, Lambe FM, Soetikno D, Wysong M, Tergas AI, Rajbhandari P, et al. Evaluation of a 5-year cervical cancer prevention project in Indonesia: opportunities, issues, and challenges. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39(6):1190-9.
69. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(6).
70. PRENDIVILLE W, CULLIMORE J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1989;96(9):1054-60.
71. Cooper DB, Carugno J, Dunton CJ, Menefee GW. Cold knife conization of the cervix. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2024.
72. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999;189(1):12-9.
73. Jain MA, Limaïem F. Cervical Squamous Cell Carcinoma. 2020.
74. Guan P, Clifford GM, Franceschi S. Human papillomavirus types in glandular lesions of the cervix: a meta-analysis of published studies. *International journal of cancer*. 2013;132(1):248-50.
75. Sung J-A, Nikas IP, Kim H, Ryu HS, Lee C. Diagnostic distribution and pitfalls of glandular abnormalities in cervical cytology: a 25-year single-center study. *Journal of pathology and translational medicine*. 2022;56(6):354-60.

76. Wang J, Elfström KM, Lagheden C, Eklund C, Sundström K, Sparén P, et al. Impact of cervical screening by human papillomavirus genotype: Population-based estimations. *PLoS medicine*. 2023;20(10):e1004304.
77. Padilla-Mendoza JR, Gómez-López LA, López-Casamichana M, Azuara-Liceaga EI, Cortés-Malagón EM, López-Cánovas L, et al. Human papillomavirus coinfection in the cervical intraepithelial lesions and cancer of Mexican patients. *BioMed research international*. 2020;2020(1):4542320.
78. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, Rodríguez AC, Quint W, Schiffman M, et al. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(7):910-20.
79. Wu P, Xiong H, Yang M, Li L, Wu P, Lazare C, et al. Co-infections of HPV16/18 with other high-risk HPV types and the risk of cervical carcinogenesis: a large population-based study. *Gynecologic oncology*. 2019;155(3):436-43.
80. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*. 2002;359(9312):1093-101.
81. Tekalegn Y, Sahiledengle B, Woldeyohannes D, Atlaw D, Degno S, Desta F, et al. High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Women's Health*. 2022;18:17455065221075904.
82. Donmez HG, Tanacan A, Unal C, Fadiloglu E, Onder SC, Portakal O, et al. Human papillomavirus infection and autoimmune disorders: a tertiary center experience. *Pathogens and disease*. 2019;77(3):ftz028.
83. Yue C, Zhang C, Ying C, Jiang H. Diabetes associated with HPV infection in women aged over 50 years: a cross-sectional study from China's largest academic woman's hospital. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:972963.
84. Yue C, Zhang C, Ying C, Jiang H. Diabetes associated with cervical carcinoma among high-risk HPV-infected patients with cytologically diagnosed high grade squamous intraepithelial lesion. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:993785.
85. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *Aids*. 2018;32(6):795-808.
86. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(18):1406-14.
87. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CB. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *European Journal of Cancer*. 2010;46(2):405-11.
88. Mishra J, Kalantri S, Raphael V, Dey B, Khonglah Y, Das A. Prevalence of human papillomavirus infection in abnormal pap smears. *CytoJournal*. 2023;20.
89. Depuydt C, Vereecken A, Salembier G, Vanbrabant A, Boels L, Van Herck E, et al. Thin-layer liquid-based cervical cytology and PCR for detecting and typing human papillomavirus DNA in Flemish women. *British journal of cancer*. 2003;88(4):560-6.
90. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(9):1228-35.
91. Spinillo A, Dal Bello B, Gardella B, Roccio M, Dacco MD, Silini EM. Multiple human papillomavirus infection and high grade cervical intraepithelial neoplasia among women with cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic oncology*. 2009;113(1):115-9.

92. Dickson EL, Vogel RI, Geller MA, Downs Jr LS. Cervical cytology and multiple type HPV infection: a study of 8182 women ages 31–65. *Gynecologic oncology*. 2014;133(3):405-8.

