



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK RİSKLİ HUMAN PAPİLLOMA VİRÜSLERDE
GENOTİP İLE GELİŞEN PATOLOJİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BÜŞRA CERLET

ANKARA, 2021



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK RİSKLİ HUMAN PAPİLLOMA VİRÜSLERDE GENOTİP İLE
GELİŞEN PATOLOJİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Proje No:KA 21/15)

DR. BÜŞRA CERLET

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALTUĞ KUT

ANKARA, 2021

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bilime en büyük katkıyı yapan, mesleğimizi icra edebilmemizin önünü açan büyük önder *Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK*’e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde bizim gibi kalabalık bir asistan grubuna gösterdiği sabrı ve verdiği emekler için; bizden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, asistanı olmaktan gurur duyduğum, “İyi ki bu klinikte asistan olmuşum” dememe vesile olan, tezin oluşumundan tamamlanmasına kadar geçen süreçte değerli fikirleri ve tezimin tamamlanması için gösterdiği yoğun destek için kıymetli hocam tez danışmanım *Prof. Dr. Altuğ KUT*’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yıllar boyunca hekimlik mesleğine hayatını adanmış, hala hiç nefes almadan çalışan, yetiştirdiği hekimlere insana saygının her hekimin temel uğraşısı olması gerekliliğini öğreten, onunla çalışma imkanı bulduğum için gurur duyduğum çok kıymetli hocam Jinekoloji Onkoloji Bilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Ali AYHAN*’a tez konumu belirlememdeki büyük katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak, iş disiplini konusunda yol gösteren değerli hocam *Prof. Dr. Ergün ÖKSÜZ*’e, çalışmalarımın her aşamasında beni yönlendiren emeklerini unutmayacağım ablalarım *Dr. Cihan FİDAN*, *Dr. Funda SALGÜR*, *Dr. Suzan KESKİN* ve klinik katkılarından dolayı diğer hocalarıma,

Uzmanlığa giden yolda, üç yıl boyunca sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım tezimin tamamlanması konusunda yardımlarını eksik etmeyen başta *Dr. Rabia Esra YALÇIN*, *Dr. Hatice Cemre GÜVEN*, *Dr. Emre Ruhi GÖÇMEN* olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni sevgi ile büyütüp hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen canım babam *Şahabettin BASMACI* ve canım annem *Şengül BASMACI*’ya, ablaları olmaktan mutluluk duyduğum kardeşlerim *Burcu* ve *Yusufcan*’a,

Çalışkanlığı ve iş disiplini ile bana örnek olan, bu zorlu süreçte sevgisini ve yardımını hiç eksik etmeyen sevgili eşim *Dr. Osman CERLET*’e ve neşe kaynağım olan minik köpeğim *Puffy*’e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. BÜŞRA CERLET

Aralık, 2020

ÖZET

Bu çalışma ile HR-HPV genotipleriyle infekte hastalarda serviksin kolposkopik olarak incelenmesinin, histopatolojik değerlendirmenin klinik öneminin ortaya konması, preinvaziv ve invaziv neoplazi bulunma olasılığı yüksek olan hasta gruplarının yönetimine katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

Çalışma retrospektif kohort tipinde tasarlanarak Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine 28.04.2011-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran, HR-HPV DNA testi hastanemiz laboratuvarında çalışılarak pozitif sonuçlanan 905 kadın çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların verileri geriye yönelik taranıp kaydedilerek karşılaştırılmıştır.

Olguların tek ve multipl sahip olduğu HPV serotiplerinin sıralaması; %9,3 HPV16, %7,5 HPV31, %5,5 HPV18, %5,2 HPV52, %4,5 HPV39, %4,5 HPV68, %4,5 HPV16,18, %4,2 HPV35, %3,7 HPV56, %3,5 HPV66 ve %3 HPV35,39,51,56,59,66,68 olarak bulunmuştur. HPV16, HPV18, HPV33, HPV39 ve HPV56'ya sahip hastalar 40 yaş öncesi grupta anlamlı olarak daha sık görülmektedir (N=160, %32,5; N=105, %21,3; N=31, %6,3 N=78, 15,9; N=82, %16,7 sırasıyla) (p=0,001; p=0,02; p=0,04; p=0,04; p=0,009 sırasıyla). Diğer HR-HPV tipleri de 40 yaş öncesi grupta daha fazla görülse de aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Biyopsi sonuçlarının etkileyen faktörler araştırıldığında sigara kullanımının biyopsi sonucunun anormal olmasına anlamlı olarak etkisinin olduğu bulunmuştur [OR=0,52; (p=0,021; %95 GA; 0,307-0,908)]. HPV18, 31, 39, 68'in yalnız bulunması ile diğer tiplerle birlikte bulunmasının smear sonucunu anlamlı olarak etkilediği sonucu bulunmuştur (p=0,001; p=0,003; p=0,01; p=0,002 sırasıyla).

Çalışmamızdan elde edilen veriler smear testi ile birlikte yapılan HPV DNA testinin tarama programındaki önemine bir kez daha vurgu yapmaktadır. İdeal tarama testi için dünya genelinde çalışmalar devam etmekle birlikte, mevcut veriler HPV DNA testinin kombine kullanımını önermektedir. Hatta son veriler (ACS 2020 önerileri) sadece HPV DNA testinin kullanılmasını önermektedir. HPV testinin tek başına değerlendirilmesi kolposkopi oranlarını artırsa da, daha yüksek oranda preinvaziv lezyon tespitini sağlamakta hatta smear testi ile öngörülemeyen invaziv lezyonları da işaret edebilmektedir.

Anahtar kelimeler: HR-HPV, HPV SEROTİPLERİ, SERVİKAL SMEAR, SERVİKAL KANSER TARAMASI

Investigation Of The Relationship Of High Risk Human Papilloma Virus Genotype And Developing Pathology

SUMMARY

The aim of this study is to demonstrate the clinical importance of colposcopic examination of the cervix, histopathological evaluation in patients infected with HR-HPV genotypes, and to contribute to the management of patient groups with a high probability of pre-invasive and invasive neoplasia.

The study was designed as a retrospective cohort, and 905 women who applied to the Obstetrics and Gynecology outpatient clinics of Başkent University Medical Faculty Hospital between 28.04.2011 and 31.12.2018 were included. The HR-HPV DNA test were positive in all subjects. All HPV DNA test were performed at the laboratories of our facilities. Data of the subjects were retrospectively scanned, recorded and compared.

The order of most prevalent single and multipl HPV serotypes in infected subject were as follows; 9.3% HPV16, 7.5% HPV31, 5.5% HPV18, 5.2% HPV52, 4.5% HPV39, 4.5% HPV68, 4.5% HPV16+18, 4.2% HPV35, 3.7% HPV56, 3.5% HPV66 and 3% HPV35+39+51+56+59+66+68. Patients with HPV16,18,33,39,56 were significantly more common in subjects before the age of 40 (n=160, 32.5%, n=105, 21.3%; n=31, 6.3%, n=78, 15.9; n=82, 16.7% respectively.) (p=0.001; p=0.02; p=0.04; p=0.04; p=0.009 respectively). Although, the rate of other HR-HPV types were also higher in the group before the age of 40, there was no significant difference. When investigating the factors affecting the biopsy results, we found that smoking had a significant effect on abnormal biopsy results [OR = 0.52; (p=0.021; 95% CI; 0.307-0.908)]. We also found that smear results were significantly affected in terms of HPV18, 31, 39, 68 were infecting the patient alone or in coexistence with multipl HPV agents (p=0.001; p=0.003; p=0.01; p=0.002 respectively).

The data obtained from our study emphasize the importance of HPV DNA test in the existing screening program together with the smear test. While studies around the world continue for identifying the ideal screening test, current data suggest the combined use of HPV DNA testing and servical smear. Even recent data (ACS 2020 recommendations) recommend the use of HPV DNA testing alone. Although, evaluating the HPV test alone increases the rates of colposcopy, it provides a higher rate of pre-invasive lesion detection and even indicates invasive lesions that cannot be predicted by the smear test.

Key words: HR-HPV, HPV SEROTYPES, CERVICAL SMEAR, CERVICAL
CANCER SCREENING



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
SUMMARY.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİN	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Kadın Sağlığı	2
2.1.1.Kadın Sağlığı ve Gebelik.....	2
2.1.2.Kadın Sağlığı ve Şiddet.....	4
2.1.3.Aile Planlaması.....	5
2.1.4.İnfertilite	6
2.1.5.Plansız Gebelikler (İstenmeyen Gebelikler) ve İsteyerek Yapılan Düşükler	7
2.1.6.Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar.....	9
2.1.7.Kadınların Cinsel Yaşam Sorunları.....	11
2.1.8.Kadınlarda Görülen Kanserler.....	12
2.1.9.Kadın Sağlığında Yaşamın Evreleri ve İlişkili Sağlık Sorunları.....	14
2.1.9.1.Menopozal Dönem	14
2.1.9.2.Osteoporoz.....	14
2.1.9.3.Üriner İnkontinans.....	15
2.1.10.Kadın Yaşamında Sağlık Kavramı	16
2.2.Servikal Kanserler	18
2.2.1.Tarihçesi	18
2.2.2.Servikal Kanserlerde Epidemiyoloji.....	19
2.2.2.1.Dünya’da Servikal Kanserler.....	19
2.2.2.2.Türkiye’de Servikal Kanserler.....	22
2.2.3.Servikal Kanser Patofizyolojisi ve Kliniği	23
2.2.3.1.Serviks Kanserinin Gelişimi.....	23
2.2.3.2.Serviks Kanserinin Risk Faktörleri	26
2.2.3.3.Serviks Kanserinin Belirtileri	26
2.2.4.Serviks Kanserlerinin Histolojik Tipleri	27

2.2.5.Serviks Kanserinde Tarama.....	28
2.2.5.1.Pap Smear	29
2.2.5.2.Sıvı Bazlı Teknikler (ThinPrep)	29
2.2.5.3.Sitoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi	30
2.2.5.4.HPV DNA Testi	33
2.2.6. Serviks Kanserinde Tanı.....	34
2.2.6.1.Kolposkopi	34
2.2.6.2.Servikal Biyopsi	35
2.2.6.3.Konizasyon	35
2.2.7.Anormal Servikal Sitolojinin Yönetimi.....	35
2.2.7.1.ASC-US	36
2.2.7.2.LSIL	37
2.2.7.3.HSIL	38
2.2.8.Servikal Kanserlerde Tarama Programları	39
2.3.Human Papilloma Virus (HPV).....	43
2.3.1.HPV Yapısı.....	43
2.3.1.1.Düşük Riskli HPV Tipleri	46
2.3.1.2.Yüksek Riskli HPV Tipleri.....	46
2.3.2.Patogenez.....	46
2.3.3.HPV ile İlişkili Hastalıklar	48
2.3.4.HPV Enfeksiyonunda Bulaş	49
2.4.HPV enfeksiyonundan Korunma	52
2.4.1.Aşılama.....	53
2.4.2.Güvenli Cinsellik.....	54
2.4.3.Doktor Ziyaretleri	57
3.GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1.Araştırmanın Amacı	58
3.2.Araştırma Projesi	58
3.3.Araştırma Evreni ve Evrenin Tanımlanması	58
3.3.1.Araştırmaya Kabul Kriterleri.....	58
3.3.2.Araştırmanın Tipi	59
3.3.3.Araştırmanın Örneklemi	59
3.3.4.Araştırmanın Veri Kaynakları	59

3.3.5.Araştırmanın Süresi	59
3.4.İstatistik	60
4.BULGULAR	61
5.TARTIŞMA	80
6. SONUÇ	87
7. ÖNERİLER.....	88
KAYNAKLAR.....	89



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (American College of Obstetrics and Gynecology)
ACS	: Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society)
AGUS-AGC	: Önemi bilinmeyen atipik glandüler hücreler (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance)
AIS	: Endoservikal adenokarsinoma in situ
AOB	: Acil Obstetrik Bakım
ASCCP	: Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)
ASCUS	: Önemi belirsiz atipik yassı epitel hücreleri (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)
ASC-H	: Yüksek dereceli skuamöz lezyonu dışlayamayan atipik skuamöz hücreler (Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion)
CIS	: Karsinoma in situ
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi (Cervical Intraepithelial Neoplasia)
CMV	: Sitomegalovirüs
CYBİ	: Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar
DES	: Dietilstilbestrol
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
FDA	: Merkezi İlaç Kurulu (Federal Drug Administration)
FIGO	: Uluslararası Kadın Doğum ve Jinekoloji Federasyonu (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
GLOBOCAN	: The Global Cancer Observatory
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HPV	: İnsan Papilloma virüsü (Human Papilloma Virus)
HR-HPV	: Yüksek riskli HPV (High risked Human Papilloma Virus)

HSIL	: İleri derecede skuamöz intraepitelial lezyon (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
ICS	: Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society)
IUAC	: Kanser Karşıtı Uluslar arası Birlik (The International Union Against Cancer)
KETEM	: Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri
LEEP	: Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü (Loop Electrosurgical Excision Procedure)
LSIL	: Düşük derecede skuamöz intraepitelyal lezyon (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion)
NOS	: Herhangi bir adenokarsinoma, orjini belli olmayan veya daha fazla bir açıklama yapılmayacak olan
OKS	: Oral Kontraseptif
ORF	: Açık Okuma Kısım (Open Reading Frames)
Pap-Smear	: Papanicolaou Smear (Pap Test)
RIA	: Rahim İçi Araç
SKB	: Skuamo-kolumnar bileşke (Squamo-columnar Junction)
T-zone	: Transformasyon bölgesi
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği
TNSA	: Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması
TSİM	: Temel Sağlık İstatistikleri Modülü

ŞEKİLLER DİZİN

Şekil 1. Dünya'da kadınlarda tüm yaş gruplarında yaşa göre standartize edilmiş kanser insidans oranları

Şekil 2. Serviks kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalitenin 100,000 kişide oranları, 2020

Şekil 3. Kadınlarda her ülke için en yaygın görülen kanser türü 2020

Şekil 4. Dünya çapında ve İnsani Gelişme Endeksi açısından yaşa özgü serviks kanseri insidansı

Şekil 5. Türkiye'de yıllara göre serviks kanseri insidans grafiği (100.000 de oranı)

Şekil 6. HPV enfeksiyonundan serviks kanserine giden süreç

Şekil 7. Sitoloji ve histoloji karşılaştırması

Şekil 8. HPV görüntüsü

Şekil 9. HPV replikasyonu evrelerinin şematik yapısı

Şekil 10. HPV enfeksiyonunun gelişim süreci

Şekil 11. Çalışma grubundaki 905 hastanın HPV serotiplerinin yüzde dağılımları.

Şekil 12. Çalışma grubundaki 905 hastanın sahip oldukları HPV serotiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Şekil 13. Çalışma grubundaki sigara içen 216 olgunun HPV serotiplerinin dağılımı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Serviks kanser etiyolojisinde rol alan risk faktörleri

Tablo 2. Serviks kanserinin histopatolojik tipleri ve alt tipleri

Tablo 3. Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Servikal epitelyal hücre anomalileri

Tablo 5. ASCUS yönetimi şematize

Tablo 6. LSIL yönetimi şematize

Tablo 7. Ülkemizde serviks kanseri tarama programı (2014)

Tablo 8. ACOG'un önerdiği serviks kanseri tarama programı (2012)

Tablo 9. Servikal Kanser Tarama Programlarından ACS 2020 ile ACS 2012 önerilerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Belirli HPV tipleri ile ilişkili hastalıklar

Tablo 11. HPV'den korunma yöntemleri

Tablo 12. HPV aşısı tiplerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Çalışma Takvimi, Mart 2020- Mart 2021

Tablo 14. Araştırma grubunun demografik özellikleri

Tablo 15. Olguların tek ve multipl sahip oldukları HPV tiplerinin sayı ve yüzdeleri

Tablo 16. HPV 16, 18 ve diğer serotiplerinin birarada oluşlarına göre dağılımları

Tablo 17. Olguların sigara içme durumlarına göre biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 18. Olguların biyopsi sonucunu etkileyen faktörler

Tablo 19. Smear sonuçlarına göre yapılan biyopsi ve LEEP sonuçları

Tablo 20. HPV tiplerinin yalnız ve multipl bulunmasına göre smear sonuçları

Tablo 21. HPV tiplerinin yalnız ve multipl bulunmasına göre biyopsi sonuçları

Tablo 22. HPV tiplerinin yalnız ve multipl bulunmasına göre LEEP sonuçları

Tablo 23. Smear sonucu normal olan 467 hastanın HPV serotiplerine göre biyopsi ve LEEP sonuçları

Tablo 24. HPV16,18,31,33'ün farklı birlikteliklerine göre smear sonuçları.

Tablo 25. HPV16,18,31,33'ün farklı birlikteliklerine göre biyopsi sonuçları

Tablo 26. HPV16,18,31,33'ün farklı birlikteliklerine göre LEEP sonuçları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri yılda yaklaşık 604.000 vaka ile dünya çapında önemli kanserler arasında yerini korumaktadır (1). Serviks kanseri insidansında ve serviks kanserine bağlı ölümlerde son 50 yıl içinde, özellikle Papanicolaou (Pap) smear tarama testinin yaygın kullanımıyla, belirgin oranda azalma sağlanmış ancak tamamen önüne geçilememiştir (2-4). Pap smear ile yapılan sitolojik taramalar sayesinde prekanseröz servikal lezyonların saptanma oranının da belirgin bir şekilde artmıştır, fakat esas önem arz eden konu bu anormal sonuçlara nasıl yaklaşılabileceğidir. Pap smear tarama sonuçlarının yaklaşık %5'i anormaldir (5). Yüksek dereceli lezyonlar tespit edildiğinde yönetim ve tedavi seçenekleri açık bir şekilde belirlenmiş olmasına rağmen, düşük dereceli lezyonların yönetimi hala tartışmalıdır.

Neredeyse tüm yüksek dereceli serviks kanseri öncüleri (servikal intraepitelyal neoplaziler [CIN 2 ve 3]) ve invaziv serviks karsinomları, 14 yüksek riskli insan papilloma virüs (HR-HPV) genotipinin biri ile kalıcı infeksiyonundan kaynaklanmaktadır (6). HR-HPV ile infekte kadınların sadece küçük bir kısmında servikal anormal patoloji ve kanser gelişecektir. Servikal karsinogeneze güncel model, patolojinin HPV infeksiyonunun geçici veya persistan olmasıyla ilişkili olduğudur. Persistans ve progresyonda belirlenmiş en önemli faktör HPV serotipidir.

Bu çalışmada kadın hayatının evreleri boyunca karşılaşmakta olduğu birçok risk faktörleri içerisinde HPV infeksiyonu ve bunun sonuçları ile ilgili elimizdeki bilgileri derleyecek ve HPV infeksiyonunun ayrıntılarını vermeye çalışacağız. Amacımız, HR-HPV genotipleriyle infekte hastalarda serviksin kolposkopik olarak incelenmesinin, histopatolojik değerlendirmenin klinik öneminin ortaya konması, preinvaziv ve invaziv neoplazi bulunma olasılığı yüksek olan hasta gruplarının yönetiminin belirlenebilmesine katkı sağlamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kadın Sağlığı

Sağlık; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre ruhsal, bedensel ve sosyal bakımdan tam bir iyilik hali olarak tanımlamaktadır (9). Birleşmiş Milletler Eylem Platformunda “Kadın Sağlığı; duygusal, sosyal ve fiziksel açıdan iyi olma durumunu kapsar ve tüm bunlar yaşamlarının biyolojisiyle olduğu kadar sosyal, ekonomik ve siyasi çerçevesi ile de belirlenir” şeklinde ifade edilmiştir (10).

Kadın sağlığı, kadının anne karnından ölünceye kadar ortaya gelen sağlık konularını içerse de, sıklıkla kadın sağlığı dendiğinde, ilk akla gelen ergenlik sonrasında itibaren olan üreme sağlığıdır. Bu kısımda kadın sağlığı başlığı altında kadınlar açısından sık karşılaşılan sorunlar olan; gebelik sorunları, kadına yönelik şiddet, aile planlaması, infertilite, plansız gebelikler, düşükler, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, genital enfeksiyonlar, cinsel yaşam sorunları ve kadın genital sistem kanserleri konularından kısaca bahsedilecektir.

2.1.1.Kadın Sağlığı ve Gebelik

Kadın sağlığı açısından en önemli dönem gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemdir. Öyle ki, ülkelerin gelişmişlik düzeylerini ve toplumun sosyoekonomik düzeyini yansıtan en önemli göstergelerden birini anne ve çocuk sağlığı oluşturmaktadır.

Dünyada bir yılda; kadınların 300 milyondan fazlası gebe kalmaktadır, 68.000’i sağlıklı düşükler sonucu gerçekleşen 529.000 anne ölmektedir (11). Dünyada bir günde tahmini olarak 830 kadın gebelik, doğum sırasında ve sonrasında oluşan komplikasyonlar sonucu ölmektedir (11,12). Bu komplikasyonların çoğu gebelik sırasında gelişmektedir ve büyük kısmı önlenilmekte veya tedavi edilebilmektedir. Anne ölümlerinin başlıca nedenleri; şiddetli kanama (çoğunlukla doğumdan sonra olan kanama), enfeksiyonlar (genellikle doğumdan sonra), hamilelikte yüksek tansiyon (preeklampsi ve eklampsi), doğumdan kaynaklanan komplikasyonlar, güvenli olmayan küretaj, kardiyovasküler hastalık, diyabet gibi kronik durumlarla ilişkili komplikasyonlar olarak gösterilebilir (12,13). Anne ölümlerini önlemek için gebelik oluşumundan önce başlanarak lohusalık sonuna kadar kadınların takibi ve bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Diğer bir kadın sağlığı sorunu da son derece önemli olan adölesan gebeliklerdir. Adolesan (ergenlik) “kişinin çocuksu tutum ve davranışlarının yerini yetişkinlik tutum ve

davranışlarının aldığı, fiziksel gelişimle birlikte cinsiyete ilişkin bedensel ve duygusal yetilerin kazanıldığı 11-20 yaşlar arasındaki dönem” olarak adlandırılır (14). DSÖ’ye göre adolesan çağ 10-19 yaş aralığıdır. Adolesan gebelik ise; 20 yaştan önce oluşan gebeliklerdir.

Gelişmekte olan ülkelerde yılda 15-19 yaşları arasındaki 16 milyon ve 16 yaşından küçük 2,5 milyon adölesan kız doğum yapmaktadır. Gebelik ve doğum sırasındaki komplikasyonlar dünya genelinde 15-19 yaşındaki kızların önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Dünyada her yıl, 15-19 yaş arasındaki 3,9 milyon kız çocuğu güvenli olmayan kürtaj yaptırmaktadır.(15)

Ülkemizde adölesan fertilitite hızı doğum/1000 kadın (15-19 yaş) 31 iken; 18 yaş altı gebelik öyküsü olan 20-24 yaş arası kadın oranı %15 olarak bildirilmiştir (16,17).

Bütün adölesan gebeler tıbbi açıdan riskli gruplar arasında değerlendirilir (18). Çünkü; adölesan gebeliklerde düşük, erken doğum tehdidi, gebelikte hipertansiyon, anemi, düşük doğum ağırlığı, konjenital anomali riski, müdahaleli doğum, artmış HIV riski, sigara ve keyif verici madde kullanımı, malaria, yetersiz antenatal bakım ve kontrasepsiyon olma ihtimali artmış olarak tespit edilmiştir (15,19).

DSÖ anne ölümlerini azaltmak için *Acil Obstetrik Bakım Sistemi (AOB)* modelinin kurulmasını önermektedir.Acil Obstetrik Bakım (AOB); gebelik, doğum ve doğum sonrası oluşabilecek acil durumlara karşı sağlık kuruluşlarının cevap verme yeteneği olarak tanımlanabilecek hayat kurtarıcı hizmetlerin bütünüdür (13). AOB kuruluşları kendi yapıları içerisinde ilk yardım/sevk kuruluşları, temel ve kapsamlı merkezler olarak tasnif edilmişlerdir. Bunlardan kapsamlı kuruluşlar 2. ve 3. Basamak hastaneleri teşkil etmektedir. Temel AOB kuruluşları en az bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve bir anestezi teknisyeni ile temel AOB hizmeti verebilen, gerektiğinde hastayı kapsamlı AOB kuruluşuna sevk edebilen, ameliyat salonuna ihtiyaç göstermeyen sağlık merkezidir. Bazı hallerde çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, aile hekimi, genel cerrahi uzmanı ya da üroloğun bulunması dahi o kuruluşun temel AOB kuruluşu olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. İlk yardım/sevk kuruluşları, ayaktan ilk yardım ve sevk hizmetlerinin verildiği ilk basamak sağlık kuruluşlarıdır. Bu anlamda ASM’ler, yapılarında hekim, hemşire ve/veya ebe bulunması nedeniyle bu yapılar içerisinde değerlendirilebilecektir. Bu nedenle, kadın sağlığının korunması için sağlık hizmetlerine ulaşım ve hizmetin kalitesi büyük önem taşımaktadır. Birinci basamak sağlık hizmeti veren ve bu nedenle eşsiz bir konuma sahip olan aile hekimliği uzmanlarına da bu konuda önemli sorumluluklar düşmektedir. Öte taraftan da ASM’ler zaten halihazırda sorumlu bulundukları popülasyon

içerisinde yer alan gebelerin takibini düzenli bir biçimde yapabilecek bilgi ve donanımda tasarlanmıştır.

2.1.2.Kadın Sağlığı ve Şiddet

DSÖ, Kadına yönelik şiddeti (2002); “Cinsiyete dayanan, kadını inciten ve ona zarar veren, fiziksel, cinsel, ruhsal hasarla sonuçlanma olasılığı bulunan, toplum içerisinde veya özel yaşamda kadına baskı uygulanması ve kadının özgürlüğünün keyfi olarak kısıtlanmasına yol açan her türlü davranış” olarak tanımlamaktadır. DSÖ “Kadına Yönelik Şiddet”i bir sağlık sorunu olarak tanımlamış, bununla da yetinmeyerek elindeki verilere dayanarak öncelikli bir sağlık sorunu olduğunu göstermiş ve bildirmiştir (20). Günümüzde ulusal ve uluslararası birçok yasa metninde kadına yöneltilen her türlü şiddet olayı önemli bir sağlık sorunu olarak yer almaktadır (21).

Dünyada ve ülkemizde, eşi veya birlikte yaşadığı kişiler tarafından kadının hayatının herhangi bir evresinde uğradığı şiddet, onun sağlığını ve yaşamını etkilemektedir. Bu nedenle birçok sağlık sorunu ile yüzyüze kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda, şiddete maruz kalan kadınlarda kalmayanlara oranla düşük doğum ağırlığına sahip bebeğe sahip olma oranı, küretaj olma oranı ve depresyona girme oranı yüksek bulunmuştur (22). Bunun yanında şiddete maruz kalan kadınlarda HIV enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, prematür doğumlar, alkol kullanımı ve intihar da daha sık görülmektedir (23).

Dünya genelinde, 2013 yılı verilerine göre her 3 kadından 1’i (%35) ya partnerinin fiziksel ve/veya cinsel şiddetine ya da başka bir kişinin cinsel şiddetine maruz kalmaktadır (23). Bu oranın üzerine kayıtlara girmeyen, birçok nedenle gizlenen hatta şiddet olarak bile sayılmak istenmeyen olguları da eklediğimizde durumun ciddiyetini daha iyi anlamak mümkün olacaktır.

Sağlık çalışanları, şiddete uğrayan bireylerle sık karşılaşan bir meslek grubu olarak gösterilmektedir. Bu da şiddete uğrayan kadın hastaların muayenesini ve medikolegal değerlendirmesini yapan biz hekimlere önemli sorumluluklar yüklemektedir. Bu sorumluluklar genel hatlarıyla ilgili kadının muayenesi, gerekiyorsa tedavisi veya sevk, adli değerlendirmesi, güvenlik planının bir parçası olunması olarak genellenebilir. Kadının şiddete maruz kaldıktan sonraki kısa bir süre içerisinde hekime başvuru yapması tıbbi yönden bulguların değerlendirilmesi ve delillerin kaybolmadan veya yok edilmeden önce korunup kayıt altına alınması dolayısı ile hukuki yönden oldukça önemlidir.

Bu hastaların değerlendirmesinde aile hekimlerinin de önemli görevleri bulunmaktadır. Özellikle ulaşmanın kolay olması, hekimin hastayı ve ailesini tanıyor olması, arada belirli bir güven ilişkisinin zaman içerisinde tesis edilmiş olması nedeniyle aile hekimi önem kazanmaktadır. Bunun dışında da konumu itibariyle adli yükümlülüğünün bulunması bu vakaların bildirilmesi ve prosedürel işlemlerin iletilebilmesi yönünden önemlidir. Ancak uygulamada ASM'lerin hasta yüklerinin çok fazla olması, hastaların hekimle yalnız olabilecekleri ortamın zor sağlanabiliyor olması ve bunlar dışında da hekimlerimizin bu anlamda yeterince donanımlı olmayışı bu olguların yönetimini zorlaştırmaktadır.

Hekimler olarak, ülkemizde 2015 yılında Özgecan Aslan, 2018 yılında Şule Çet, 2019 yılında Emine Bulut, Ceren Özdemir, Ceren Damar, 2020 yılında Pınar Gültekin, Aylin Sözer cinayetleri ile gündeme gelen ve kamuoyu oluşan “Kadına Yönelik Şiddet”in üzerinde daha fazla ve özenle durmalıyız. Gelen hastalarda belirli bir beklenti içerisinde şiddet unsurlarını tarama alışkanlığı kazanmalıyız.

Kadına yönelik şiddet her ne kadar toplumumuzu ortaya çıkan travmatik olaylar ile derinden sarsmayı sürdürse de, şiddetin yöneldiği kişiden veya nesneden bağımsız olarak, toplumun her kesimini etkilemeye devam ettiği de unutulmamalıdır. Bu anlamda erkeğe, çocuğa, sağlık çalışanına, doğaya, bitkiye, hayvana yani özet olarak canlının her türüne yönelen şiddet ile birinci basamak hekimleri olarak bizler eğitici ve tedavi edici özelliklerimizle mücadele etmeyi sürdürmeliyiz.

2.1.3.Aile Planlaması

Aile planlaması; ailelerin istedikleri zaman, bakabilecekleri sayıda çocuk sahibi olmaları demektir. Aile planlaması, yalnızca istenmeyen gebelik ve güvenli olmayan düşüklerin önlenmesi açısından değil, aynı zamanda gebelik yaşı, paritesi ve hamilelikler arasındaki süre açısından da maternal mortalitenin azaltılmasında anahtar bir rol oynamaktadır (24).

Ülkemizde aile planlaması her dönemde sorunlu bir seyir izlemiştir. Kurtuluş savaşında yaşanan kayıplar nedeniyle Cumhuriyet'in ilk yıllarında düşük olan nüfus sayısının artırılması ve genç nüfusa duyulan yüksek gereksinim nedeniyle uzun süre pronatalist politikalar benimsenmiş ve sağlık hizmetleri bu bağlamda tasarlanmıştır. Ardından nüfus sayısının hızlı artışı ve ülke ekonomisinin bu artışı tolere edememesi üzerine aile planlaması politikalarında değişiklikler oluşmuş ve 1960'larda antinatalist

politikalar gündeme gelmiştir. Bu dönemde sağlık bakanlığı destekli projeler yürütülerek toplumun geniş kitlelerine özellikle birinci basamak sağlık hizmetleri kullanılarak doğum kontrol yöntemleri tanıtılmış, uygulamaları yaygınlaştırılmaya çalışılmıştır. Bu uygulamalar arasında özellikle RAI, prezervatif, OKS gibi yöntemler uzun süreler bakanlık tarafından halka ücretsiz olarak ulaştırılmıştır. 2010'lu yıllarda (2014-2018) 10. Kalkınma Planı çerçevesinde birtakım veri ve düşüncelere dayanarak yeniden pronatalist yaklaşımlar gündeme getirilmiş ve topluma “En az üç çocuk” yapın gibi öğütler verilmeye başlanmış, bunun propagandasına geçilmiştir.

Günümüzde aile planlaması yöntemleri modern (kadınlarada tüp ligasyon, erkeklerde vazektomi, oral kontrasepsiyon, RİA, prezervatif, diafram, transdermal ve enjektabl ürünler) ve geleneksel (vücut ısısı takibi, takvim yöntemi, geri çekme vb.) yöntemler olarak ayrılmıştır. Ülkemizde çiftlerin önemli bir bölümünün güvenilirliği düşük geleneksel yöntemler ile korunmaya devam ettiği gözlenmektedir. Bu da medikal, sosyal ve sosyolojik olarak önemli sorun olabilecek istenmeyen gebeliklerin meydana gelmesine neden olmaktadır. İstenmeyen gebeliklerin çoğu güvensiz düşükler gerçekleştirmekte ve birçok kadın bu sebeple hayatını kaybetmektedir. Bu istenmeyen gebeliklerin sonrasında meydana gelen doğumlar psikolojik, sosyal ve ekonomik sorunları da beraberinde getirmektedir. Ayrıca bu çiftler cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve bunlara bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından da risk altındadır (25). Ailenin planlı bir şekilde çocuk sahibi olması, kadın sağlığının korunması yönünden özellikle büyük bir öneme sahiptir.

2.1.4.İnfertilite

Fertilite, üreme sağlığının ve dolayısıyla da kadın sağlığının en önemli öğelerinden bir tanesidir. Doğurganlık olarak kullanılan fertilitenin tersine doğurganlık konusunda sorunların yaşandığı infertilite ise DSÖ tarafından, reproduktif çağda olan bir çiftin bebek sahibi olmak istemelerine ve herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen, gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır (26). İnfertilite her altı çiftten birini ilgilendirmekte ve dünyada yaklaşık 72,4 milyon çiftin fertilite sorunu yaşadığı bilinmektedir (27). DSÖ verilerine göre nüfus artışına bağlı olarak, infertilite insidansı giderek artmaktadır (26). Son zamanlarda, özellikle gelişmiş ülkelerde gözlenen çiftlerin ilk doğurma yaşını geciktirmeye yönelik eğilimi, aynı zamanda fertilite potansiyelini de azaltabilmektedir (28).

Her ne kadar kadın ve erkek infertilite oranları birbirine yakın olsa da, özellikle kadın kimliğinin ve toplumsal değerinin çocuk sahibi olma yeteneği ile yakından ilişkili olduğu toplumlarda, kadının genellikle infertilitenin toplumsal yükünü tek başına taşıdığı gözlenmektedir (29). İnfertilite olgusunun böyle yorumlandığı coğrafyalarda çocuk sahibi olamamak yetersizlik olarak algılanmakta ve evli çiftlere başta kadına olmak üzere çocuk sahibi olma konusunda toplumsal bir baskı oluşturulmaktadır.

Ülkemizin bazı bölgelerinde de doğurganlık sıklıkla kadının sorumluluğu olarak görülmekte, erkek ile infertilite kavramı bağdaştırılmamakta ve bunun sonucunda kadına yönelik bir baskı oluşturulmaktadır. Bu nedenle infertilite kavramı kadına yüklenerek psikolojik, sosyal yönden etkilenmesine, hatta kadının “kısır” olarak damgalanmasına neden olmaktadır. Bu durum doğal olarak kadınları umutsuzluk ve depresyona sürüklemektedir (30). İnfertil çiftler üzerinde yürütülen çalışmalarda psikiyatrik belirti ve bulgulara kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmektedir (31). Bunun yanında infertilite tedavisi gören çiftlerin; beklentilerini kesin olarak tedavinin olumlu sonuçlanacağı yönünde şartladıklarında ancak bu amaçları gerçekleşmediğinde daha fazla psikolojik sorun yaşadıkları gözlenmektedir (30,31).

Toplum bazında ulaşılabilirliği en yüksek grup olan aile hekimliği uzmanları alanda doğal olarak sıkça infertil çiftlerle karşılaşmakta ve bu çiftlerin süreçlerine sağlık savunucuları olarak eşlik etmektedirler. Ancak bu çiftlerin yukarıda tanımlanmış olan ve özellikle kadının beklentilerini ve hayal kırıklıklarını da belirleyen tutumlarını biçimlendirmek konusunda misyonları bulunan aile hekimleri, hassasiyetlerini en yüksek düzeyde tutmak zorundadırlar. Ailenin fertilite konusunda başarılarını paylaştıkları kadar, başarısızlıklarına da ortak olacaklarını hatırd tutmalıdırlar. Bu anlamda gereğinde çiftlerle çocuksuz bir yaşam olasılığı üzerinde çalışmalı ve kadının üzerindeki baskıyı azaltacak, onları toplumsal stigmatizmadan koruyacak çözüm yolları geliştirmelidirler.

2.1.5.Plansız Gebelikler (İstenmeyen Gebelikler) ve İsteyerek Yapılan Düşükler

Plansız gebelikler; kontraseptif yöntem kullanmama, hatalı kullanım ya da etkisiz yöntem kullanımı nedeniyle oluşan, tüm yaş gruplarında ve tüm sosyoekonomik seviyelerde karşılaşılan sosyal, tıbbi ve ekonomik maliyetleri olan bir sağlık sorunudur (32). Toplumda yaygın olarak kullanılan birçok kontraseptif yöntem bulunsa da, doğum kontrolü konusunda yeterli eğitimin olmaması, kullanılmakta olan yöntemlerin yüzde yüz koruyucu olmaması, korunmasız cinsel ilişki yaşanması nedeniyle istenmeyen gebelikler

ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca kondom yırtılması, tecavüz gibi durumlar nedeniyle de birçok kadın istemediği bir gebeliğe sahip olmak durumunda kalabilir. Bu nedenle kadınların istemediği bir gebelik oluşmaması için istediği zaman kullanabileceği etkili korunma yöntemlerine ulaşabilir olması, önlem alması son derece haklı bir gerektir. Çünkü toplumun bakış açısına bağlı veya yaşadığı kültürel engeller sonucu evlilik dışı ortaya çıkan istenmeyen gebelikler kadınlara çok ağır bedeller ödeyebilmektedir. Tüm bunların yanında, bilgi eksikliği nedeniyle de sağlık merkezlerinden hizmet alamamalarına ve buna bağlı olarak güvenli olmayan koşullarda ya da geleneksel yöntemler kullanarak kendi kendilerine düşük yapmalarına neden olmaktadır. Daha çok sosyoekonomik düzeyi ve eğitim seviyesi düşük olan kadınlar tarafından kullanılan bu yöntemler, çoğunlukla kadınların sağlığını olumsuz etkileyebilmekte hatta bazen ölümle sonuçlanabilmektedir.

Her ne kadar ortaya çıkan gebelik planlanmamış bir gebelik olsa da, bazı çiftler gebeliğin devam etmesine karar verirken, bazı çiftler de gebeliğin devamını onaylamayıp sonlandırmak istemektedir. Bu şekilde ortaya çıkan medikal abortuslara da “İsteyerek Yapılan Düşük” terminolojisi kullanılmaktadır. Güvenli olmayan düşükler ise; DSÖ tarafından “gerekli becerilere sahip olmayan kişiler tarafından veya asgari tıbbi standartlardan yoksun bir ortamda, istenmeyen bir gebeliğin sona erdirilmesi” olarak tanımlanmaktadır (33). Güvenli olmayan koşullarda yapılan düşüklerde ortaya çıkması muhtemel komplikasyonlar olarak; tam olmayan düşük, sepsis, hemoraji, uterus rüptürü, diğer genital organların ve bazen abdominal organların yaralanması biçimindeki akut komplikasyonlarının yanında, pelvik ağrı, pelvik enfeksiyonlar; bunların sonucunda, sekonder infertilite, dış gebelikler, tekrarlayan düşükler, sonraki doğumlarda erken doğum doğum riski ve psikolojik sorunlar sıralanabilir (34).

İnsanlık tarihi boyunca gebeliğin sonlandırılması işlemi, tıp, hukuk, din, etik gibi pek çok alanda tartışılmıştır. Bu tartışmalardan bazıları küretajın kadının ve ailenin sağlığı bakımından gerekli ve vazgeçilmez bir tıbbi endikasyon olduğunu savunurken, özellikle dini temelli bazıları da küretajın gerekli olmadığını, hatta dinen yasaklanması gerektiğini savunmaktadır. Tüm bu tartışmalar farklı toplumların farklı bakış açılarına neden olmaktadır. Sonuçta küretajın bazı toplumlar tarafından kabul görmemesi, ayıplanması ya da izin verilmemesi gibi durumlar kadınların küretaja başvurmalarını engellememiş, tarihin her döneminde güvensiz ve illegal düşükler yapılagelmiştir. Bununla birlikte çoğu toplum ise düşük yapmayı yasalarla güvence altına almıştır.

DSÖ güvenli olmayan düşüklerin ciddi bir sağlık sorunu olduğunu iddia etmektedir (33). Dolayısıyla isteyerek düşüğün yasal sınırlar içinde tutulması, hem kadının hem de

ceninin haklarını koruyan, ilkeleri destekleyen dengeleyici bir çözüm olduğu düşüncesi yaygın olarak kabul görmektedir. Tüm dünyada çeşitli yasal düzenlemeler mevcut olup, ülkemizde de gebeliğin sonlandırılması 1983 yılında kabul edilen “2827 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanun” ve “Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük” ile düzenlenmiştir. Bu yasal düzenlemelerden sonra anne-çocuk ölümleri azalmış, modern aile planlaması yöntemlerini kullanma oranı artmıştır.

Dünyada bir dakikada; 190’ı istenmeyen veya planlanmayan bir şekilde, 380 kadın gebe kalmakta, 110 kadın gebelik ile ilgili komplikasyon yaşayıp, 40 kadın düşük yapmakta ve bir kadın ölmektedir (35). Anne ölümlerinin %99’u gelişmekte olan ülkelerde, %1’i gelişmiş ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Bu ölümlerin %90’nını önlenabilir nedenler oluşturmaktadır (35).

DSÖ’nün 2018 yılı açıklamalarına göre, 2010-2014 yılları arasında ortalama 56 milyon kadının istenmeyen gebelikler nedeniyle düşük (güvenli, güvensiz) yaptığı görülmektedir (11). Dünyada yılda ortalama 25 milyon güvenli olmayan küretaj yapılmaya devam edilmekte ve her yıl yaklaşık 47.000 kadın güvenli olmayan düşüklerin komplikasyonları sonucu ölmektedir (11,36). Türkiye’de ise 2018 TNSA(Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması) verilerine göre isteyerek düşük hızı 100 gebelikte 6 olarak açıklanmıştır (37).

Kadın için son derece özel bir dönem olan gebelik dönemini hem kendisi, hem eşi hem de çekirdek ailesi hazırlanarak, karar vererek yaşaması gebeliğin, doğumun ve doğum sonrası dönemlerin sağlıklı yaşanabilmesi yönünden önemlidir. Planlanmamış olan gebelikler bu nedenle belirli riskleri de beraberinde getirmektedir. Kadınlarda duygusal ve fiziksel travmayla sonuçlanabilen plansız gebeliklerde doğuma karar verilse bile, prekonsepsiyonel dönemde gebeliğe hazırlık yapılmadığı için kadın ve fetus birçok gebelik komplikasyonu ile karşı karşıya kalabilmektedir. Tüm bu nedenler dolayısıyla plansız (istenmeyen) gebelikler ve sonucunda yaşanan güvenli/güvensiz düşükler kadın sağlığı açısından oldukça önemlidir.

2.1.6.Cinsel Yolla Bulaşan İnfeksiyonlar

Cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar; endojen veya ekzojen, cinsel yolla geçen veya geçmeyen, tüm üreme kanalı infeksiyonlarını kapsar. Başlangıçta “Zührevi (Venerial) Hastalık” terimi, sonrasında “Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık”, son olarak da 1998 yılında

DSÖ uzmanları tarafından önerildiği şekilde, “Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyon (CYBE)” olarak değişmiştir (38,39). Etken mikroorganizmalar; bakteriler (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), virüsler (HSV, HPV, HIV, HBV, HCV, *Molluscum contagiosum*), protozoalar (*Trichomonas vaginalis*) ve funguslar (*Candida albicans*) olarak sınıflandırılabilir (38).

Dünya’da her gün 1 milyondan fazla birey cinsel yolla bulaşan enfeksiyon etkenlerinden biri ile enfekte olmaktadır (38). Kadınların cinsel organlarının anatomik yapısı ve daha geniş bir açık yüzeye sahip olması; seks işçilerinin daha çok kadınlardan oluşması; manikür, pedikür, ağda, epilasyon gibi işlemlerin kadınlar tarafından sık tercih edilmesi gibi birçok neden kadınları erkeğe kıyasla CYBE için daha fazla risk altına sokmaktadır (39,40). Ülkemizde ise Temel Sağlık İstatistikleri Modülü (TSİM) 2019 yılı verilerine göre, sifiliz 100.000 kişide 3,21, gonore 0,15, klamidyaya 0,13 olarak bildirilmiştir (41). HPV’nin ise çalışmalarda %2,7 ile %8,5 arasında olduğu raporlanmıştır (42,43,44).

Bu metnin ana konusu olan ve ileride (2.3. kısımda) ayrıntılarıyla irdelenecek olan HPV enfeksiyonları da yapısı itibarıyla bir CYBE türüdür. HPV; üreme sisteminin en yaygın enfeksiyonu olmasının yanı sıra, morbidite ve mortalitesi yüksek olan serviks kanserinin de ana nedenidir (44). Ayrıca kansere neden olmayan HPV türleri yaygın görülen genital siğillere ve solunum papillomatozuna neden olmaktadır. Bu yaygın görmekte olduğumuz virüs; enfekte ettiği bireylerin sağlıklarını etkilemesinin yanı sıra cinsel hayatını ve sosyal hayatını da etkilemektedir.

DSÖ 2016-2021 yılları arasında, epidemiyolojik bir toplum sağlığı sorunu olan CYBE’lerin önlenmesi için global bir strateji geliştirmiştir. Bu stratejiler doğrultusunda tüm ülkelere ortak görevler önerilmektedir. Buna göre ülkeler kendi popülasyonları içerisinde bulunan riskli grupları belirleyecekler (LGBT kişiler, seks işçileri v.b.) ve bu gruplarda yer alan kişilere birey merkezli yaklaşım esaslarına göre sağlık hizmeti ulaştıracak önlemleri alacaklardır. Bu projenin ilk beş yılı olan 2016-2021 arasında hızlı cevap alınması sonucunda bu başarılı sürecin 2030 ve sonrasında da devam etmesi hedeflenmiştir. (45)

2.1.7.Kadınların Cinsel Yaşam Sorunları

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre cinsellik; fiziksel, duygusal, entelektüel ve sosyal yönlerin iletişim ve aşk üzerindeki zenginleştirici etkilerinin bileşiminden oluşur. Cinsellik kişinin sadece fiziksel değil duygusal, ruhsal ve sosyal bütünlüğünü geliştiren, aynı zamanda olumlu bir şekilde iletişimi sağlayan ve sevgiyi zenginleştiren bir sağlıklılık halidir (46).

Cinsel sağlık, üreme sağlığı terimi ile çoğu kez eş anlamlı olarak kullanılsa da aslında cinsel sağlık, sağlıklı bir üremeden çok daha fazlasıdır. Cinsel sağlık, öncelikle bireyin kendi cinselliğini fark etmesini ve ona yönelik tutumları konusunda farkındalık geliştirmesini ifade eder (47). Cinsel yaşamı zorlamadan, mutlu ve zarar görmeden sürdürmek demektir. Cinsel sağlık, cinselliğe ve cinsel ilişkilere olumlu ve saygılı bir yaklaşımın yanı sıra, zorlama, ayrımcılık ve şiddet içermeyen, zevkli ve güvenli cinsel deneyimler yaşama olasılığını gerektirir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, cinsel sorunların insanları mutsuz eden nedenlerin başında geldiğini ve cinsel sağlığın hem toplumsal hem de bireysel açıdan önemli olduğunu göstermektedir (46). Cinsel sağlığın bozulması, sadece fiziksel sağlığın bozulmasıyla sonuçlanmamakta, aynı zamanda önce ruh sağlığını, ardından her iki cinsiyet için de döngüsel olarak aile sağlığını ve sosyal sağlığı bozmaya devam etmektedir. Ülke olarak toplumsal yapımız nedeniyle cinsellik ile ilgili konu veya sorunların çok rahat bir şekilde konuşulmaması, eğitim ve öğretim programlarında cinsellik ile ilgili eğitimin yer almaması ve bekaretin gereğinden fazla önemsinmesi gibi etkenler kadınlarda cinsel sorunların yaşanmasına neden olabilmektedir. Bu sorunların başında vajinal kasların istemsiz kasılmaları sonucu oluşan vajinismus gelmektedir. Türkiye’de cinsel tedavi merkezlerine vajinismus nedeniyle başvuran hastaların oranı %62,2-75,9 arasındadır (48). Ülkemizde saptanan vajinismus sıklığının, batı ülkelerinde bildirilen oranlardan çok daha fazla olduğu görülmektedir (49). Dünyada ise cinsel ilgi eksikliği (%26-43) ve orgazma erişememek (%18-41) en yaygın görülen cinsel sorunlar olarak tespit edilmiştir (48). Bunların yanı sıra lubrikasyon sorunları, dispareni gibi durumlar da kadınlar arasında sık görülen sorunlar arasındadır (48).

Bunların dışında halk arasında kadın sünneti olarak bilinen genital mutilasyon, “tıbbi olmayan nedenlerle kadın genital organlarının kısmen veya tamamen çıkarılması” olarak tanımlanmıştır. Birçok toplumda geleneksel bir uygulama olarak kabul görsede, son derece acı verici ve ciddi sağlık sonuçlarına neden olan genital mutilasyon, kadınların

insan haklarının ihlali olarak kabul edilmektedir (50). Ülkemizde günlük pratikte böyle kadınları görmesek de her geçen gün göçmen kadın sayısı arttığı için sağlık profesyonellerine kadın genital mutilasyonu hakkında eğitim verilmesi ve farkındalık kazandırılması gerektiği düşünülmektedir.

Cinsel bilgi ve eğitim eksikliği, özellikle cinsel deneyim eksikliği ve toplumun cinselliğe yaklaşımdaki tabularla birleştğinde birçok cinsel soruna ve cinsel işlev bozukluklarına yol açabilmektedir. Yapılan araştırmalar Türk toplumu cinsel sorunlarının en önemli kaynağının %62 oranla eğitim ve bilgi eksikliği olduğunu göstermektedir. Bunun yanında, toplumun cinselliğe yaklaşımı, önyargılar/tabular, gelenek ve görenekler, psikolojik nedenler ve stres cinsel sorunların diğer kaynakları olduğunu belirtilmiştir (51,52).

Cinsel sağlığın korunması, DSÖ tarafından temel bir insan hakkı olarak tanımlanmıştır. Hayatta kalma içgüdüğü gibi görünen cinsel davranışta yaşam boyu güvenliğin sağlanması toplumun temel bilgi ve eğitim eksikliğini gidermesi ile mümkün olacaktır.

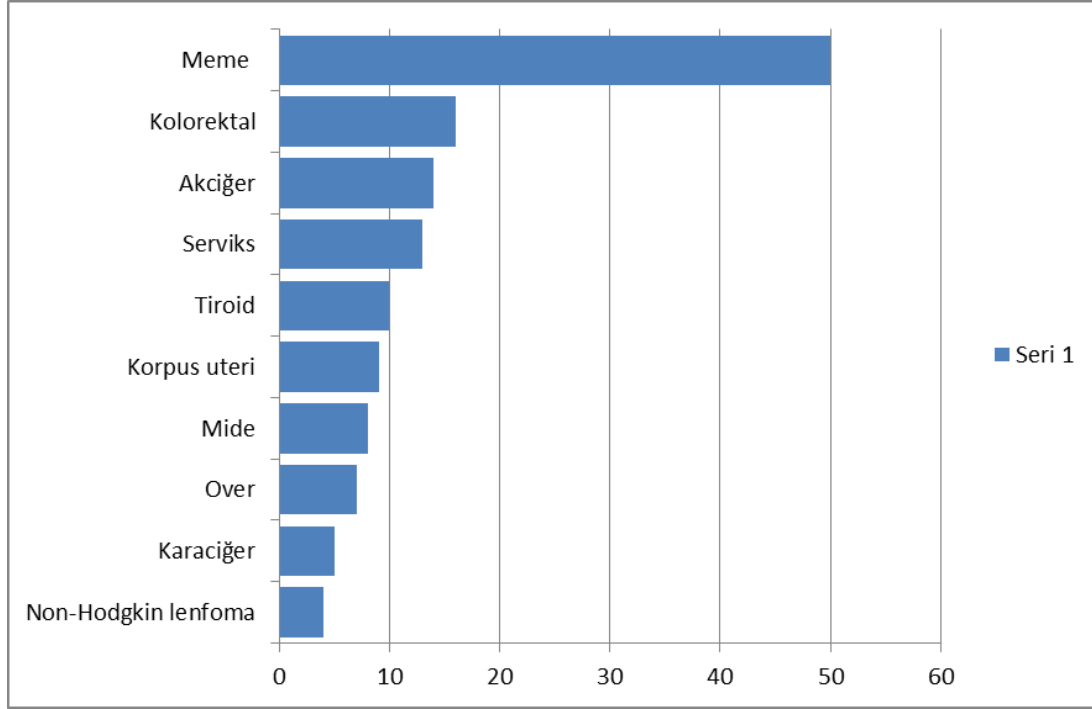
2.1.8.Kadınlarda Görülen Kanserler

Kanser; hem dünyada hem de ülkemizde ölümlerin en sık ikinci nedeni olmasının yanı sıra dünya genelinde giderek artan ve toplumlarda önemli bir sosyal, ekonomik, kayıp ve zorluklara yol açan kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (53).

Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı IARC (International Agency on Cancer for Research) tarafından 2020 yılında dünya çapında yaklaşık 19,2 milyon (19.292.789) kanser vakası bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık 10 milyonu (10.065.305) erkeklerden ve yaklaşık 9,2 milyonu (9.227.484) kadınlardan oluşmaktadır. Bununla birlikte, dünyada 2018 yılında akciğer kanseri en sık görülmekteyken iken 2020 yılında 2.261.419 hasta sayısı ile meme kanseri birinci sırada yer almıştır. Dünyada kadınlarda ise meme kanserinin ardından sırasıyla kolorektal, akciğer, serviks ve tiroid kanserleri görülmektedir (bkz. Şekil-1). (1, 54)

Ülkemizde ise tüm yaş gruplarındaki kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen kanser türleri sırasıyla, tiroid kanseri, kolorektal kanserler, akciğer kanseri, beşinci sırada uterus korpusu kanseri; yedinci sırada over kanseri, on ikinci sırada serviks kanseridir (1,54). Bu durum bize kadınların sadece kadın olmalarından ötürü ne kadar büyük bir risk altında olduğunu göstermektedir.

Serviks kanseri, dünyada 341.831 kadının ölümüne neden olan ve kadınlarda meme kanserinden sonra dördüncü sırada görülen kanserdir. Bugün servikal kanser gelişimi için HPV'nin mutlaka var olması gerektiği bilinmektedir ve serviks kanserlerinin çoğu (%99,7) HR-HPV türlerinden biriyle ilişkilidir. (1,54)



Şekil 1. Dünya'da kadınlarda tüm yaş gruplarında yaşa göre standartize edilmiş kanser insidans oranları (GLOBOCAN 2020)

Serviks kanseri, tarama testleri ile erken teşhis edilerek önlenilebilen en önemli genital kanser türüdür.

Kanser kronik bir hastalık olup hem hasta, hem de hastanın ailesi bu süreçten etkilenir. Kanser tanısı ve beraberinde uygulanan tedaviler, sağlığını olumsuz yönde etkilemesinin yanı sıra mastektomi, vulvektomi gibi uygulamalar; kadının beden imajı, benlik saygısı ve partneriyle olan cinsel yaşamını da olumsuz yönde etkilemektedir. Meme kanserli hastalarda, aynı yaş grubundaki kadınlara göre depresyon ve ümitsizlik düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (55).

2.1.9.Kadın Sağlığında Yaşamın Evreleri ve İlişkili Sağlık Sorunları

Kadın; yaşam döngüsü çerçevesinde anne rahminden başlayarak, çocukluk, ergenlik, erişkinlik, yaşlılık gibi farklı dönemlerden geçmekte ve bu dönemlerden her birinde bir takım fiziksel, ruhsal ve sosyal farklılıklar yaşamaktadır. Kadınların erişkinlik dönemi sorunlarından bir önceki konuda bahsedilmiştir. Kadınlarda beklenen yaşam ömrünün artması sonucu hayatlarının yaklaşık üçte birinin postmenopozal-yaşlılık döneminde geçirmektedirler. Bu bölümde elli yaş üstü ve yaşlı kadınların sağlığı ile ilgili en sık karşılaştığı sorunlardan bahsedilecektir.

2.1.9.1.Menopozal Dönem

Menopoz, kadın cinsiyete özgü olan, genellikle 45-55 yaşları arasında başlayan, overlerdeki foliküler aktivitenin gerilemesine bağlı üreme yeteneğinin kaybolduğu ve bunun sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlandığı bir yaşam dönemidir (56).

Bu dönemde meydana gelen hormonal değişimler sonucu kadınlarda birçok bedensel ve ruhsal değişiklik görülmektedir. Bunlar; sıcak basması, gece terlemesi, çarpıntı, uykusuzluk, eklem ve kas rahatsızlıkları, osteoporoz, kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi somatik şikayetler, yorgunluk, sinirlilik, depresyon, keyifsizlik hali, unutkanlık, halsizlik gibi psikolojik şikayetler ve cinsel organlarda atrofi, kuruluk, disparoni, cinsel istekte azalma, üriner sistem infeksiyonları gibi ürogenital şikayetlerdir (56). Aynı zamanda menopoz ile birlikte ortaya çıkan üreme yeteneğinin kaybı birçok kadın tarafından çekiciliğin ve kadınlığın kaybı olarak algılanmakta ve bu durum cinsel sağlığı olumsuz etkilemektedir (57). Menopoz döneminde yaşanan bu şikayetler her kadını farklı oranda etkilese de çoğu kadının yaşam kalitesini düşürmektedir (58). Kadınların menopoz döneminde yaşadıkları sağlık sorunları ile baş etmek için kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerinin yanı sıra sık sık birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurdıkları görülmektedir.

2.1.9.2.Osteoporoz

Osteoporoz; dünyada metabolik kemik hastalığı olarak en sık görülen, kemik kütlesinde azalma, artmış kırık riski ile karakterize, halk arasında kemik erimesi olarak da bilinen sistemik bir iskelet hastalığıdır (59). Osteoporoz birçok kişide klinik semptom vermemekle birlikte en önemli klinik sonucu fragilite kırıklarıdır (60). Osteoporoz nedeni

ile oluşan kırıklar; özellikle de kalça ve vertebra kırıkları, mortalite ve morbidite açısından büyük önem taşımaktadır. Bu kırıklar bağımsızlığın azalması, ağrı, dizabilite, fiziksel kısıtlılık ve buna bağılı vasküler hastalıklar, psikososyal bozukluklar ve yaşam kalitesinde azalma gibi sonuçlar doğurmaktadır. Kadın cinsiyet, ileri yaşı, beyaz ırk, menopo, aile öyküsü, genetik yatkınlık osteoporoz için değıştirilemeyen risk faktörleridir (61).

Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğı tahmin edilmektedir (62). Türkiye’de prevalansa yönelik yeterli çalışma olmamakla birlikte, 2010 yılında yapılan bir çalışmaya göre Türkiye’de 50 yaşı ve üzerindeki bireylerin %25’inde osteoporoz saptanmıştır (63,64). Bu oran, 50 yaşı üstündeki kadınlarda %12,9 olarak bulunmuştur ve kalça kırıklarının, 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000 / yıl olduğı ve bunların %73’ünün kadınlardan oluştuğı saptanmıştır (63,64).

Kemik kaybı, belirli bir yaşı kadar her iki cinsiyette benzerken, 50 yaşı üzerindeki kadınlarda (menopo ve menopo sonrası dönemde östrojen üretimindeki düşüş nedeniyle) kemik kaybetme daha hızlı olur (65).

Osteoporoz, kırıklar oluşmadan da tanısı konabilen, gerekli önlemlerle ve tedavilerle, kırıkların yaratacağı sağık sorunlarının önlenebildiğı bir hastalıktır. Bu nedenle, kalsiyum ve D vitamininden fakir beslenme, yetersiz fizik aktivite, sedanter yaşam, sigara, fazla miktarda alkol ve kahve kullanımı gibi osteoporoz için değıştirilebilen risk faktörlerinin azaltılması ve osteoporotik kırık riski taşımasına bakılmaksızın kadınların taranması büyük önem taşımaktadır. Taramanın başlangıç yaşı ve sıklığı konusunda ise ülkeler ve dernekler arasında bir görüş birliğı yoktur. Amerikan klinik endokrinologlar derneğı kadınlarda osteoporoz taramasını 65 yaşı üstü kadınlarda 2 yılda bir önerirken, Japonya’da 40-70 yaşı arasındaki kadınlar 5 yılda bir taranmaktadır (66). Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğı (TEMĐ) tarafından 2019 yılında güncellenen “Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu”nda; 65 yaşı üstü bütün kadınlara ve kırık için risk faktörü taşıyan 65 yaşı altı postmenopozal ve perimenopozal kadınlara, 2 yılda bir DEXA ile osteoporoz taraması yapılmasını önerilmektedir (64).

2.1.9.3.Üriner İnkontinans

Üriner inkontinans (Üİ); çeşitli nedenlere (mesanenin uygunsuz kasılması, sfinkter mekanizmasının inkompetan olması, pudental sinir hasarı vs.) bağılı olarak gelişen Uluslararası Kontinans Derneğı’nin (ICS) deyimiyle “sosyal ya da hijyenik bir problem

haline gelen ve objektif olarak gösterilebilen istem dışı idrar kaçırma” olarak bilinmektedir (67,68). Dünyada yapılan bazı araştırmalar Üİ prevalansının %5 ile %70 arasında değiştiğini söylerken, bazı araştırmalarda ise %25-45 aralığında bir yaygınlık oranı bildirilmiştir (69,70). Ülkemizdeki yapılan çalışmalarda ise kadınlarda Üİ görülme sıklığı %14 ile %86 değişen oranlarda saptanmıştır (69,71,72). Toplumda sık görülen bir hastalık olmasına rağmen yaygınlık oranındaki bu değişkenlik, hastalar tarafında kolayca ifade edilememesine hatta ileri boyutlara ulaşmadığı sürece çoğu zaman normal olarak görülmesine bağlanmaktadır.

Üİ için birçok risk faktörü tanımlanmış olup, kadın cinsiyet ve ileri yaş bunların başında gelmektedir (67). Üİ, kadınlarda erkeklere göre 3-4 kat daha fazla görülür ve her iki cinsiyette yaşın ilerlemesi ile birlikte görülme sıklığı da artar (67,70). Bunların dışında, aile öyküsü, obezite, konstipasyon, noktüri, sigara kullanımı, alkol tüketimi, sık sık 3 kg’dan fazla ağırlık taşıma, gebelik yaşı, parite, doğum şekli, doğum ağırlığı, postmenopozal dönemde olma, diabetes mellitus, nörolojik hastalıklar (parkinson, demans gibi), genital prolapsus, sistosel, ürogenital cerrahi, genetik faktörler, öksürük, hormon replasman tedavisi, diüretik ilaç kullanımı, ürogenital infeksiyonlar gibi bir çok faktör Üİ ile ilişkilidir (70,71,72,73).

Üİ, hastaların günlük yaşam aktiviteleri kısıtlamakta, sıvı alımını azaltmakta, seyahat alışkanlıklarını etkilemekte, uyku düzenlerini değiştirmekte ve kendilerine olan saygılarının azaltarak yaşam kalitesini hem fiziksel hem psikososyal açıdan olumsuz etkilediği bilinmektedir. Tüm bunlar kadınlarda; depresyon, anksiyete, sosyal izolasyon, iş yerinde verim düşüklüğü, cinsel işlev bozukluğu gibi birçok sorunu ortaya çıkarmaktadır.

Üriner inkontinans zaman geçtikçe semptom, sıklık ve şiddeti yönünden artarak ilerlemektedir. Dolayısı ile hastalar sorgulanarak erken dönemde tespit edilmeli; hastanın eğitimi, medikal tedaviler, cerrahi uygulamalar ve pelvik taban kas egzersizleri planlanmalıdır.

2.1.10.Kadın Yaşamında Sağlık Kavramı

Dünyada birçok toplumda olduğu gibi içinde bulunduğumuz toplumda da tarih boyunca; din, felsefe, siyaset, tıp, hukuk gibi pek çok bilgi alanında egemen söylemin kurucularının erkekler olması dolayısıyla en güçlü pozisyonlarda da erkekler bulunmuştur. Buna bağlı olarak “erkek” nesnellik ve iktidar ile ilişkilendirilirken, “kadın” bu durumda ikincil ve sıklıkla itaatkar pozisyonlara” yerleştirilmiştir (74). Kadınların geri plana

atılması; çalışma alanlarının kısıtlanması hatta aynı işi yapan erkeklerden daha az ücret almasına, yoksullaşarak erkeklere bağımlı hale getirilmesine, değersizleştirilmesine, cinsel metalaşmaya, tecavüze saldırılara uğramasına ve bunların olağan kabul edilmesine neden olmuştur. Kadınlara ise bu yaşadıklarını “doğalarına” gibi biyolojik temellere dayandırılmaya çalışılarak yapılan vurgularla, “inceliğinin ve ahlaksal duyarlılığının evin dışındaki dünyayı tehlikeli, hatta olanaksız” hale getirdiği öğretilmiştir. Yine bu söylemler “doğa”larının ancak belli etkinliklerde bulunmalarına izin verdiğini ileri sürmüş, böylece kadınların faaliyet gösterebileceği alanları ciddi şekilde sınırlandırmışlardır. Bu öğretiler sonucu kadın ne olursa olsun, toplumun birçok alanında ikincil bir statü sahibi, ezilen, üstü açık veya kapalı bir şekilde baskı gören, bir aile düzeni içinde çalışıyor olsa da eve gelince yemek yapmak zorunda olan bir kişi haline getirilmiştir. Bu yaptırımlar yüzünden mağduriyet durumu içinde bulunan, erkekle ve ataerkil toplumla devamlı mücadele eden bir kadın tarifi bulunmaktadır. Tüm bunlar; kadınlara sosyal, kültürel, finansal ve yasal engeller oluşturmakta ve “toplumsal cinsiyet” rolünden kaynaklanan eşitsizliği belirginleştirmektedir.

Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin en belirgin yansımalarından biri sağlık alanıdır. Yapılan araştırmalar kadınların erkeklere göre daha uzun yaşadıklarını ancak yaşam kalitelerinin daha düşük olduğunu, daha fazla hastalık yaşadıklarını göstermektedir. Kadınlara yönelik toplumsal cinsiyet ayrımcılığı, kadınların insan haklarının ihlali olmakla birlikte, sağlık bakım hizmetlerine eşit erişimi etkilediğinden dolayı sağlık bakım hakkını gerçekleştirmede ve buna bağlı olarak önlenebilir mortalite, morbidite ve iyilik halini sağlamada büyük bir engel teşkil etmektedir. Kadınların sosyal alandaki özgürlüğü, düşük sosyoekonomik düzey, kırsal alanda yaşama ve eğitim düzeyinin düşük olması cinsel/üreme sağlığı ve çocuk sağlığı hizmetlerinden daha az yararlanma durumu ile yakından ilişkilidir. (23,31,74)

Pek çok kırsal yerleşim yerinde kadınların karar alma gücü, maddi durumu, hatta kendi sağlıklarıyla ilgilenecek zamanları dahi sınırlıdır. Bu nedenle sağlık hizmeti almak için bir başkasına (koca, erkek kardeş ya da baba gibi) ihtiyaç duyarlar. Hatta kadının hekime gitmesi bile erkeğin iznine bağlı olabilmektedir. Erkek hekimlerden hizmet almada bazen sorun çıkabilmektedir. Ayrıca kadınlar bazı hastalıkları erkeklere göre daha çok gizleme eğilimindedir (74).

Gün geçtikte insanlığın her anlamda geliştiğini düşünülürse, kadına uygulanan eşitsizliğin ve şiddetin giderek azalması gerekirken, azalmadığı görülmekte; hatta neo-

liberalizm, muhafazakarlık ve sağ popülizmin yükseldiği, mücadelesi verilen ve kazanılan “haklar”ın önemsizleştirildiği, yok sayıldığı ve reddedildiği bu dönemde kadına uygulanan eşitsizliğin daha da arttığı gözlemlenmektedir.

Kadınların sağlığının korunması demek sadece bireysel olarak kendilerinin değil, aynı zamanda eşinin ve çocuklarının dolayısıyla ailenin ve toplum sağlığının da korunması demektir (3). Bu nedenle 2020 Cinsiyet Eşitliği Raporuna göre 153 ülke arasında 130. sırada olan ülkemizde (75); sağlığın geliştirilmesi konusunda önce hükümete, sonrasında biz hekimlere özellikle aile hekimi uzmanlarına büyük sorumluluklar düşmektedir.

2.2.Servikal Kanserler

Serviks kanseri; rutin tarama, aşılama ve prekanseröz lezyonların tedavisi ile büyük ölçüde önlenabilen az sayıdaki maligniteden biridir. Ancak özellikle de düşük sosyoekonomik seviyeye sahip birçok toplumda, tarama protokollerinin yetersiz olduğu bölgelerde büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Serviks kanseri kadınlarda en sık görülen kanserler arasındadır. Hastalık yükü sadece kadınların kendilerini değil çocuklarını, ailelerini ve toplumu da etkilemektedir.

2.2.1.Tarihçesi

Serviksin kronik hastalıkları asırlardır biliniyor olmasına rağmen, düzensiz hücre çoğalması şeklinde tarif edilen kanser kavramı son 150 yıl içinde gelişmiştir. Servikal kanser ilk olarak M.Ö. 400’lü yıllarda Hipokrat’ın yazılarında tarif edilmiş, 1842 yılında Rigoni-Stern tarafından rahibelerde nadiren görüldüğü gözlemlenmiştir (76). Seks işçileri arasında sık görüldüğünden servikal kanserin koital aktivite ile ilişkili olabileceği düşünülmüş,1970’li yılların ortalarında Harold zur Hausen tarafından servikal kanserde muhtemel etkenin HPV olduğu ileri sürülmüştür (76). Zur Hausen ve arkadaşlarının HPV’nin genital sistem neoplazilerinde rolü olduğunu kanıtlamayı başarmasının ardından, Zur Hausen 2008 Nobel Tıp Ödülü’nü almıştır (76).

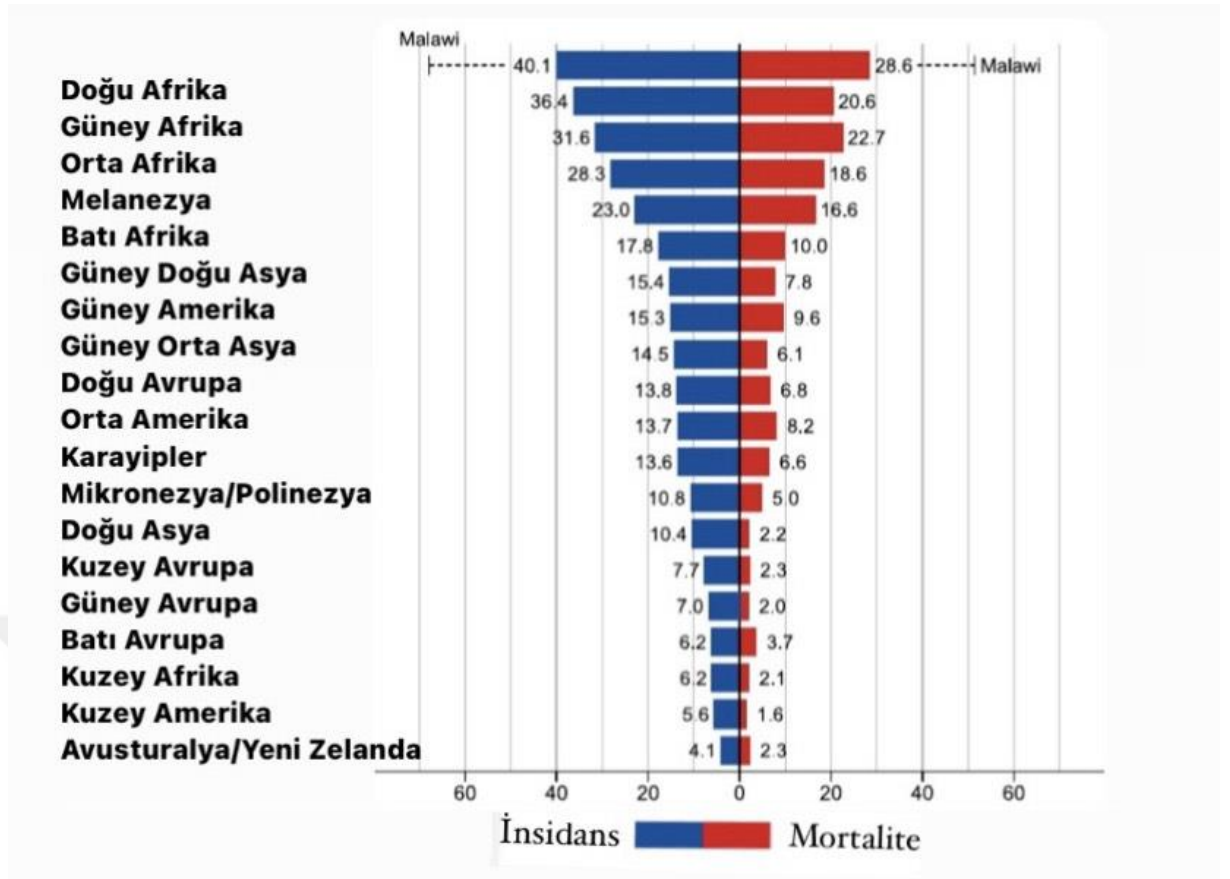
2.2.2.Servikal Kanserlerde Epidemiyoloji

2.2.2.1.Dünya’da Servikal Kanserler

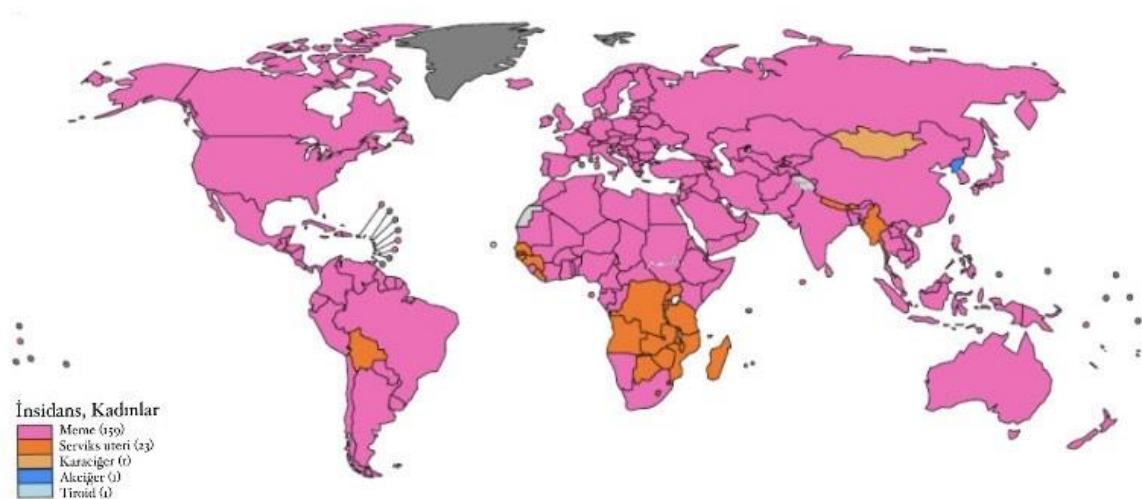
Serviks kanseri (SK); dünya genelinde geçtiğimiz yıl yaklaşık 604.127 yeni vaka ve 341.831 ölüm sayısı ile kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir ve kanser ölümlerinin dördüncü en sık nedenidir (bkz. Şekil-1) (1,77). Serviks kanseri insidansı, dünya genelinde 13,3/100.000 iken coğrafi bölgeye ve ülkelerin gelişmişlik durumuna bağlı olarak ülkeler arasında 2-75/100.000 gibi değişen oranlarla büyük farklılıklar göstermektedir (bkz. Şekil-2) (1,77).

SK büyük çoğunluğunun Afrika, Melanezya, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'da bulunduğu 23 ülkede en sık teşhis edilen kanserdir (bkz. Şekil-3) ve 36 ülkede kanser ölümlerinin en sık nedenidir (1,2,3,77). En yüksek bölgesel insidans ve ölüm oranları Afrika'da görülmektedir (1,2,3,77). En düşük insidans Batı Asya'da ve en düşük ölüm oranı Avustralya-Yeni Zelanda'da görülmektedir (1,2,3,77).

Tüm serviks kanserlerinin yaklaşık %84'ü ve serviks kanserinin neden olduğu tüm ölümlerin %88'i düşük sosyoekonomik seviyeye sahip ülkelerde meydana gelmiştir(1,77). Sosyoekonomik seviyesi yüksek ülkelerde, taramaların artmasıyla ve koruma programlarıyla birlikte son birkaç on yılda serviks kanseri insidansı ve ölüm oranı azalsa da, düşük gelirli, gelişmekte olan ülkelerde yeni tanı konmuş serviks kanseri vakalarında artış gözlenmiştir (1,77,78).



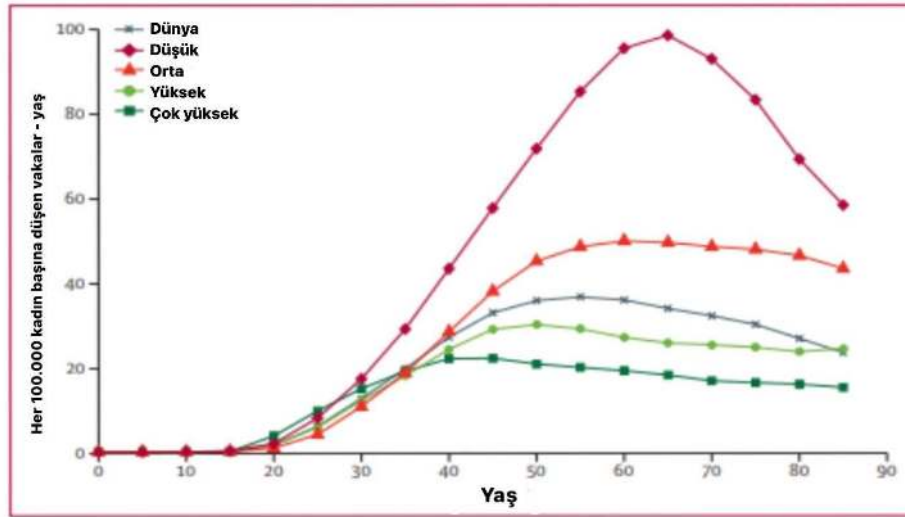
Şekil 2. Serviks kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalitenin 100,000 kişiye oranları, 2020. (Kaynak: GLOBOCAN 2020)



Şekil 3. Kadınlarda her ülke için en yaygın görülen kanser türü 2020. (GLOBOCAN 2020)

DSÖ'nün girişimi olan GOBOCAN (Global Cancer Observatory, Global Kanser Gözlemleri) verilerine göre; yaşa göre serviks kanseri insidans oranı, 25 yaşından itibaren yükselmeye başlamaktadır. Aynı kaynağa göre sosyoekonomik seviyenin en yüksek olduğu ölkelerde, 40 yaş civarında maksimum insidansa ulaşılırken, daha düşük seviyeye sahip ölkelerde serviks kanseri insidans 55-69 yaşlarına kadar belirgin bir şekilde artmaya devam etmektedir. Küresel olarak, serviks kanseri teşhisinde ortalama yaş 53 olup, 44 yaş (Vanuatu) ile 68 yaş (Singapur) arasında değişmektedir. (78,79)

Serviks kanserinden ölümlerin dünya genelindeki yaş ortalaması 59 yaş, 45 yaş (Vanuatu) ile 76 yaş (Martinique) arasında değişmektedir. İnsidans genele bakıldığında 50-54 yaşlarında zirveye ulaşmaktadır. En erken yaşta zirve yapan ölkeler İngiltere (30-34 yaş) iken, birçok ölkeler 85 yaş ve üstü yaş grubunda maksimum insidansına sahip bulunmuştur. Tüm ırklarda yaşa bağlı insidans oranları yaşla birlikte artış göstermekte ve pek çok ölkede 45-50 yaştan sonra plato çizmektedir (bkz. şekil-4). (78,79,80)



şekil 4. Dünya çapında ve İnsani Gelişme Endeksi açısından yaşa özgü serviks kanseri insidansı (Arbyn M, et al. Lancet Global Health.2020)

1949'da Papanicolaou (Pap) tarafından servikal sitoloji taramalarının uygulamaya konulmasından sonra servikal kanser insidansı dünya genelinde %75, mortalitesi ise %74 oranında azalmıştır (80). Bu azalmalara karşın günümüz ortalama serviks kanseri insidansı, dünya genelinde 13,3/100.000 olarak gösterilmektedir (1, 79,80).

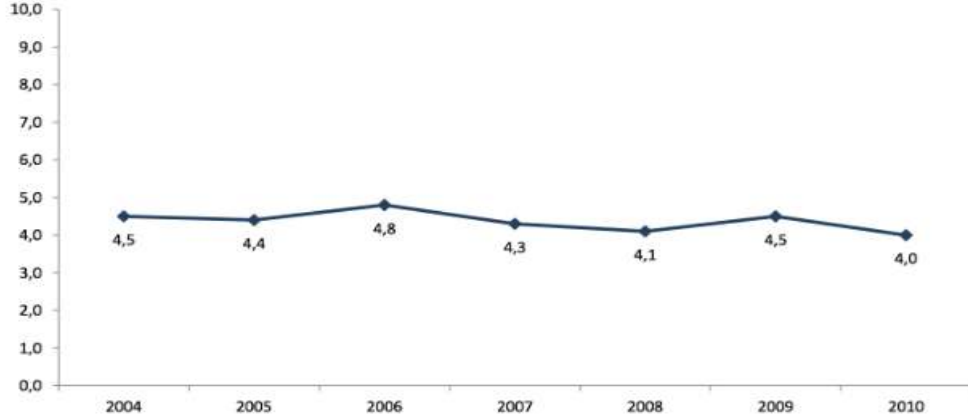
Servikal kanser ortaya çıkması yönünden en büyük risk, hastanın hiç Pap smear yaptırmamış olmasıdır. Dünya verilerine göre böyle bir kadında, yaşam boyu serviks kanserine yakalanma riski 1/100'dür. Tek bir negatif Pap smear olması, kanser riskini %45 oranında, yaşam boyu alınmış dokuz adet negatif Pap smear testinin bulunması ise bu riski %99 oranında azaltmaktadır (81).

Düzenli Pap smear testi ile tarama yapılmayan kadınlar, servikal kansere karşı daha savunmasız bulunmuşlardır. Birleşik Devletler'de hiç tarama yapılmamış bir kadında, hayatı boyunca öngörülen servikal kanser gelişme riski %3,7'dir (100.000 kadında 3748 vaka) (81).

2.2.2.2. Türkiye'de Servikal Kanserler

Dünya verileri irdelenirken sunmuş olduğumuz grafiklerde de belirtildiği üzere (Şekil-2) servikal kanser insidansının en düşük olduğu coğrafya, DSÖ tarafından Batı Asya grubu ülkeleri olarak gösterilmektedir. Türkiye ise bu Batı Asya grubu ülkeleri içinde sıralanan ülkeler arasında bulunmaktadır. Serviks kanserinin GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye'de ki yaşa göre standardize edilmiş serviks kanseri insidansı 4,8/100.000, mortalitesi ise 2,2/100.000'dir (1,77).

Türkiye'de yıllar içerisindeki (2004-2010) insidans verilerine bakıldığında bu grafiğin inişli çıkışlı bir seyir izlediği dikkati çekmektedir (bkz. Şekil-5). GLOBOCAN verilerine göre ülkemizde serviks kanseri 2012 yılında 4,3/100.000'lük insidansa, 2018 yılında 4,5/100.000'lik insidansa ve 2020 yılında ise 4,8/100.000 insidansa sahip idi. Ülkemizde serviks kanseri tüm kanserler içerisinde 2018 yılında 11. sırada iken, bugün tüm kanserler içerisinde 12. sırada, jinekolojik kanserler içerisinde ise 3. sırada yer almaktadır (1,77,82). Gelişmiş ülkelerde serviks kanseri insidansının otuzlu yaşlarda pik yaptığı görülürken, ülkemizde serviks kanserlerinin %65'i, 40-60 yaş grubunda görülmektedir (83).



Şekil 5. Türkiye'de yıllara göre serviks kanseri insidans grafiği (100.000 de oranı) (T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015)

2.2.3.Servikal Kanser Patofizyolojisi ve Kliniği

Serviks kanseri ile ilgili literatür taramaları genel olarak cinsel davranış ile serviks kanseri arasındaki yakın bir ilişki bulunduğuna işaret etmektedir (84). Bu ilişki literatürde yaygın olarak irdelenmiş ve süreç içerisinde çok sayıda etmen ve ajan patojen suçlanıp araştırılmıştır. Bu anlamda en çok irdelenen etmenler HPV, HSV-2, CMV'dir (84,85,86).

Ancak yine bu yayınların ortak kanaatine göre cinsel davranış ve serviks kanserleri arasındaki ilişki en bariz şekilde HPV bulaşı ile açıklanabilmektedir (84,85,86). Artık dünya çapında serviks kanseri vakaların %99'undan fazlasının belirli HPV türleri ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (87).

HPV enfeksiyonu çok sık görülmesine karşın serviks kanseri herkeste ortaya çıkmaz (84,87). Burada, enfeksiyonun alındığı yaş, enfekte eden HPV tipi, kişinin immün durumu gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Özellikle de HPV'nin onkogenik tiplerinin persistan enfeksiyonu servikal kanser için risk teşkil etmektedir. Bu anlamda servikal kanserlerinin gelişimi ayrıca irdelenmelidir.

2.2.3.1.Serviks Kanserin Gelişimi

Ürogenital sistemin gelişimi ilk 7 haftada her iki cinsiyette aynı basamaklar üzerinden ilerler. Testis ve Anti Müllerian Hormonun (AMH) yokluğunda mezonefrik kanallar regrese olarak, paramezonefrik (Mülleryan) kanalların gelişimi gerçekleşir. Uterus, tubalar ve vajen üst 1/3 kısmı Mülleryan kanallardan oluşmaktadır. Vajen nonkeratinize çok katlı skuamoz epitel ile serviksise tek katlı kolumnar epitel ile örtülüdür.

Serviksin vajen içerisinde olan dış yüzeyi nonkeratinize skuamoz epitel ile kaplıdır. Embriyolojik dönemde vajen çok katlı skuamoz epitel ile serviksin kolumnar epitelinin birleşim yerine ‘orijinal skuamo kolumnar bileşke (SKB)’ denir. (88)

Skuamo kolumnar bileşke lokalizasyonu sabit olmamakla beraber, yaş ve hormonal değişikliklerden etkilenmektedir. Gebelik ve kombine oral kontraseptiflerin kullanımında SKB ektoserviks üzerinden dışa doğru dönmekte iken, menopozal dönemde endoservikal kanala geri çekilmektedir. Yenidoğan döneminde SKB; eksternal os’a çok yakın yer almakla beraber, reproduktif dönemde ektoserviks doğru yer değiştirmektedir. Pubertede artan östrojen, vajen epitelinde glikojen depolanmasını artırır. Glikojen normal vajen florasında bulunan laktobasiller için enerji kaynağı haline gelir ve laktik asit açığa çıkartarak vajinal pH’ı 4,5 ve altına düşürür. (88,89)

Bu asidik ortama maruz kalan serviks kolumnar epitel, skuamoz epitele dönüşür. Bu dönüşüme skuamoz metaplazi denilir. Metaplazi normal bir süreç olmakla beraber, orijinal skuamokolumnar bileşke ile serviksin kolumnar epitel arasında kalan bölgeye ‘Transformasyon Zonu (TZ)’adı verilir. Bu transformasyon zonundaki metaplaziye uğrayan hücreler; özellikle HPV ve karsinojenlerin etkisine karşı savunmasızdır. HPV burada skuamoz epitel infekte ederek hücre proliferasyonuna yol açar. Bu nedenle prekanseröz ve kanseröz değişikliklerin çoğu bu bölgede ortaya çıkar. (88)

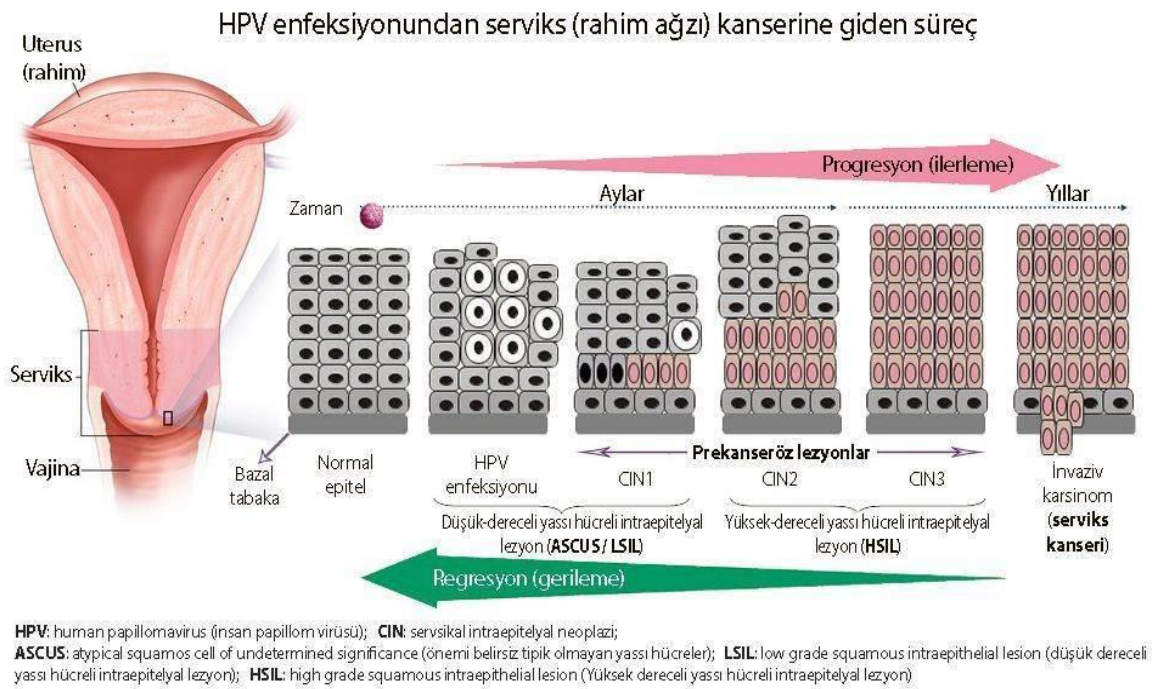
Tanımlanan bu değişikliklerin sonucunda servikal karsinomun başlangıcı da skuamo-kolumnar bileşkede bulunur ve dış skuamoz hücreleri, iç glandüler hücreleri veya her ikisini birden içerebilir (88).

Prekürsör lezyon displazidir. Displazi terimi, yüzey epitelindeki minör anormalliklerden epitelin hemen hemen tüm kalınlığının farklılaşmamış neoplastik hücrelerle kaplanmasına kadar olan bir dizi değişikliği tanımlar. Displastik hücrelerdeki mitoz beklenenden fazladır. Büyük çekirdekli ve koyu renkli olan displastik hücreler pleomorfizm gösterir servikal intraepitelyal neoplazi (CIN; Cervical İntraepithelial Neoplasia) epitelin tutulum derecesine göre sırasıyla CIN I-II-III veya karsinoma insitu (CIS; Carcinoma in situ) olarak derecelendirilir (bkz. Şekil-6). (88,89,90)

CIN 1, düşük dereceli bir lezyondur. Epitelin alt 1/3 hafif atipik hücresel değişikliklerini ifade eder. HPV’nin sitopatik etkisi (koilositotik atipi) sıklıkla mevcuttur. CIN 2, yüksek dereceli bir lezyon olarak kabul edilir. Epitel maturasyonun korunması ile epitelinin bazal 2/3’üne (orta dereceli displazi olarak adlandırılır) sınırlı olan atipik

hücrel değişiklikleri ifade eder. Bu kategoride önemli farklılıklar vardır. CIN 3 ise yüksek dereceli bir lezyondur. Epitel kalınlığının 2/3'den daha fazlasını içeren ve tam kalınlıkta lezyonlar içeren (ağır displaziler veya karsinoma in situ olarak atfedilir) ciddi atipik hücrel değişiklikleri ifade eder.(90)

Karsinoma in situ aşamasından sonra bazal membranın aşılmasıyla invaziv kanser haline gelebilir. Bu süreç oldukça yavaş olabilir. Çalışmalar, in situ serviks kanseri tedavi edilmeyen hastaların %30 ila %70'inin 10 ila 12 yıl içerisinde invaziv karsinom geliştireceğini göstermiştir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %10'unda, lezyonlar 1 yıldan kısa bir sürede in situdan invaziv hale dönüşebilmektedir (90).



Şekil 6.HPV enfeksiyonundan serviks kanserine giden süreç (Burd EM. Clin Microbiol Rev 2003; Solomon D, et al. JAMA)

İnvaziv hale geldikçe, tümör taban zarından kırılır ve servikal stromaya saldırır. Tümörün serviksi infiltre etmesi sonucunda ülserasyon alanları oluşmaktadır. Bu ülser alanlar daha sonra ekzofitik tümör odaklarına yol açmaktadırlar. Bu odaklar aracılığıyla da mesane veya rektum gibi yakın dokulara infiltre olarak metastazlara yol açabilmektedirler.(90)

2.2.3.2.Serviks Kanserinin Risk Faktörleri

Onkojenik HPV serotipi servikal kanser gelişiminde en önemli risk faktörüdür (91). HPV'nin viral ve konak infeksiyonları ayrıntılı olarak Bölüm 2.3.'te açıklandığı gibi, hücre transformasyonuna ve maligniteye yol açmaktadır. Serviks kanserinin oluşumu için “onkojenik” yani HR-HPV’lerin persistan infeksiyonunun varlığı gerekli olsa da tek başına yeterli değildir (91). Çok sayıda çalışma, çeşitli risk faktörlerinin ya virüsle karşılaşma olasılığını artırdığı ya da viral persistansı, karsinojenik süreci hızlandırdığı için önemli olduğunu göstermiştir (Bkz. Tablo-1). Serviks kanserine yol açacak risk faktörlerinin belirlenmesi serviks kanserinin önlenmesinde temel bir rol oynar (91).

2.2.3.3.Serviks Kanserinin Belirtileri

Serviks kanserinin erken evrelerinde tipik olarak belirti yoktur. En erken bulgu muhtemelen rutin jinekolojik muayene esnasında alınmış olan Pap smear veya HPV DNA test sonucunun anormal olarak görülmesidir. Serviks kanseri oldukça yavaş gelişir, böylece belirtisiz dönem yıllar sürebilir. Kanser öncesi dönemde tedavi şansı çok yüksektir.(92)

Tablo 1. Serviks kanser etiyolojisinde rol alan risk faktörleri

Serviks Kanseri etiyolojisinde risk faktörleri
• Bulaşan Human Papillomavirus tipi (Tip 16-18-31-33-35-56 ...) • Sigara kullanmak • İmmün süprese olmak • Diğer cinsel yolla bulaşan ajanlar (HIV, HSV-2, C. trachomatis) • Oral kontraseptif kullanımı • Düşük sosyoekonomik düzey • Yüksek parite • Erken yaşlarda cinsel ilişki • Çok eşlilik • Eşin çok eşli olması • DES maruziyeti • Vitamin-C,A, beta karoten ve folat eksikliği

İlerlemiş serviks kanserleri genel olarak en sık düzenli Pap smear testi yaptırmayan ya da anormal Pap smear sonucu alıp takiplere devam etmemiş kadınlarda görülür (92). Serviks kanseri geliştikçe kadınlarda birtakım belirtiler ortaya çıkacaktır. Bunlardan en önemlisi postkoital kanamadır. Anormal vajinal kanama, postmenopozal kanama, periyodlar arası lekelenmeler, pelvik muayene sonrası kanama, disparoni, kötü kokulu vajinal akıntı, bel ve kasık ağrısı, genital ve anal mukozalarda karnabahar görünümünde tek veya çok sayıda olabilen ağrısız lezyonlar, anemi, kilo kaybı, idrar yapmada güçlük ya da bacak ödemi görülebilir. İleri evre kanseri olan hastalar pelvis veya sırt ağrısı şikayeti ile başvurabilirler. Bağırsak veya üriner semptomlar; hematüri, hematokezya, vajinal idrar veya gayta pasajı nadir görülmekle beraber, ileri evre hastalığı işaret etmektedir.(93,94)

2.2.4.Serviks Kanserlerinin Histolojik Tipleri

SK'ların birçok histopatolojik alt tipi bulunmaktadır. Bunlardan en sık görülen tipi skuamoz hücreli karsinom (SHK) (%69) ve adenokarsinomlardır (AC) (%25) (93). Diğer tipleri epitelyal tümörler (%5), nöroendokrin tümörler (%1) ve andiferansiye tümörlerdir (<%1) (93). Bunların da kendi içerisinde çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır. SHK ve AC prekürsör lezyonları bilinmekle birlikte diğer histopatolojik tipler için tanımlanmış bir öncül lezyon yoktur (93). SK histopatolojik tipleri ve alt tipleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Serviks kanserinin histopatolojik tipleri ve alt tipleri

I. Skuamöz hücreli karsinom	II. Adenokarsinom
• Keratinize • Non keratinize • Bazaloid • Verrüköz • Warty • Papiller • Lenfoepitelyoma benzeri • Skuamotransizyonel	• Musinöz adenokarsinom ○ Endoservikal ○ İntestinal ○ Taşlı yüzük hücreli ○ Minimal deviasyon gösteren ○ Villoglandüler • Endometrioid adenokarsinom • Şeffaf hücreli adenokarsinom • Seröz adenokarsinom • Mezonefrik adenokarsinom
III. Diğer Epitelyal Tümörler	IV. Nöroendokrin Tümörler
• Adenoskuamöz karsinom • ‘Glassy cell’ karsinom varyant • Adenoid kistik karsinom • Adenoid bazal karsinom	• Karsinoid • Atipik karsinoid • Küçük hücreli karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
V. Andiferansiye Tümörler	

2.2.5.Serviks Kanserinde Tarama

Tarama ve erken teşhis ile tam tedavisi mümkün olan serviks kanseri, günümüzde gelişmiş ülkelerde kanserden ölüm nedenleri arasında gerilerde yer almaktadır. Servikal kanser taramasını düzenli yaptıran bir kadının serviks kanserinden ölmeyeceğini söylemek mümkündür. Bu nedenle DSÖ serviks kanserinin ülke genelinde toplum tabanlı olarak taranmasını önermektedir (95). Sık kullanılan tarama yöntemleri; servikal sitoloji (Pap smear), HPV DNA testi ve 5 yılda bir sitoloji +HPV DNA testi (cotesting) olarak sayılabilir.

2.2.5.1.Pap Smear

Pap smear ilk olarak 1943'de Papa Nicolaou ve Traut ile jinekolojide kullanılmaya başlamıştır (96). Pap smear jinekolojide genital kanser taramasında (özellikle serviks kanseri), hormonal durumun değerlendirilmesinde, vajinal ve servikal infeksiyonların değerlendirilmesinde, genital kanserlerin tedavisi sonrasında hastaların takibinde kullanılır (95,97).

Pap smear; serviks ve vajen epitelinden dökülen normal hücreler ve hastalık nedeni ile değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Pap smear ile preinvaziv ve kanseröz dönemdeki hücreler endoservikal kanalda saptanmakta ve bu aşamadaki tedavi ile, hücreler kansere dönüşmeden kanser gelişimi önlenebilmektedir. Anormal Pap smear sonuçları varlığında kolposkopi denilen özel bir yöntemle serviks büyütülerek ve özel boyalar ile boyanarak incelenir ve gerektiğinde şüpheli lezyondan biyopsi alınır. Unutulmamalıdır ki Pap smear testi bir tanı yöntemi değil tarama yöntemidir (97).

Pap smear, servikal kökenli neoplazilerin taranmasında ve serviks kanser insidansının azaltılmasında en önde gelen testtir. Ancak Pap smear, sitolojinin en tartışmalı konularından biridir. Testi değerlendiren kişiler arası değişkenliğin yüksek oluşu ile yüksek yanlış negatiflik ve pozitiflik oranları başta gelen nedenlerdendir. Ayrıca sensitivitesi değerlendiriciler arası farklılık %50 dolaylarındadır (98). Literatürde, yanlış negatiflik oranlarının %20-30, yanlış pozitiflik oranlarının %70'leri bulunduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur (99).

Erken tanı için yol gösterici olarak kullanılan Pap smear; kolay uygulanabilen, maliyeti düşük, zarar vermeyen, duyarlılığı yüksek, ayrıca tedavi yükünü, morbidite ve mortaliteyi azaltan bir testtir (97).

Ülkemizde kadın doğum poliklinikleri dışında, birinci basamak sağlık hizmetleri bünyesindeki KETEM gibi polikliniklerde Pap smear testi aile hekimi uzmanları tarafından da alınabilmektedir.

2.2.5.2.Sıvı Bazlı Teknikler (ThinPrep)

FDA tarafından 1996 yılında ThinPrep'in, 2003 yılında ise SurePath'in onaylanması sıvı bazlı sitolojik yöntemlerin klinik kullanıma girişini hızlandırmıştır. Sıvı bazlı sitolojinin, yüksek grade lezyonların saptanmasında %16-100 artış ve yetersiz smear raporlanmasında düşüş sağladığı birçok çalışmada rapor edilmiştir. Smear klasik tarzda

alınır ve lam üzerine yaymak yerine, hücre örneği içeren smear çubuğu, özel bir koruyucu sıvı solüsyonu içine daldırılır. Laboratuvara gönderilen bu sıvı, orada kan, mukus ve debristen arındırılarak hücreler özel bir filtrede toplanır ve 14 ince bir tabaka halinde lama yayılır (97). Hazırlanan preparat klasik Papanicolaou boyası ile boyanır. Birçok çalışmada, bu teknik sayesinde daha çok tanısal servikal hücrenin toplandığı gösterilmiştir. Böylece daha iyi örnek hazırlanmakta ve daha iyi yorum yapılması sağlanmaktadır. Aynı zamanda HPV testide gerektiğinde bu yöntemde yapılabilir. Bunun yanında maliyeti yaklaşık 8-10 dolar daha yüksek, uygulaması da konvansiyonel yöntemle göre biraz daha zordur (97).

2.2.5.3.Sitoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serviksin henüz in situ karsinom olarak tanımlanmayan, fakat atipi özellikleri gösteren bu intraepitelyal lezyonları CIN (servikal intraepitelyal neoplazi) adı altında incelenmektedir. CIN, bir ucunda hafif displazi ile başlayan ve sonunda invaziv kanserle biten intraepitelyal değişme spektrumudur (97,98). Serviks epitelindeki atipik değişikliklerin derecesine göre displaziler sınıflandırılırlar. CIN'in displazilerle olan ilişkisi şu şekilde yorumlanabilir (bkz. Şekil-6).

- CIN grade. 1: Hafif derecede displazi
- CIN grade. 2: Orta derecede displazi
- CIN grade. 3: Ağır displazi- Karsinoma Insitu.

Papanicolaou 1954 yılında sitolojik örneklerin raporlarının kolay anlaşılabilmesi için, yaymaları kanser hücreleri açısından 5 kategoride değerlendiren bir sınıflama önermiştir. 1960'lı yılların sonunda Barton ve Richart mevcut olan sınıflamayı modifiye etmiştir. İnvaziv karsinomla ilişkili lezyonları “Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)” olarak ortak kategoriye almışlardır. 1976 yılında Richart ciddi displazi ve karsinoma in situ'yu bir araya toplayan servikal intraepitelyal neoplazi, derece 3 (CIN3) terimini önermiştir. Servikal intraepitelyal neoplazi, derece 1 (CIN1) hafif displaziye ,CIN2 orta displaziye benzerdir. Fakat, CIN3 ciddi displazi ile karsinoma in situ'yu kombinlemiştir ve böylece 4 kategori olan sınıflandırma üçe inmiştir. Bu sınıflama hem sitolojik hem de histolojik tanımlar için kullanılmaktadır (bkz. Tablo-3, Şekil-7).

Papanicolaou terminolojisi bir noktadan sonra bazı otoriteler tarafından revize edilerek yenilenme gereksinimi duyulmuştur. Bu anlamda 1988 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Maryland'da yaptığı bir toplantı sonucunda, preinvaziv lezyonların sitolojik

sınıflandırılması için Bethesda sistemini geliştirilmiştir. 2001 yılında bu sınıflama revize edilerek günümüzde kullanılan Bethesda 3 sistemi adını almıştır (bkz. Tablo-4). Ancak kullanılırken günümüzde yalnızca Bethesda sistemi olarak anılmaktadır. Bethesda sisteminde premalign skuamöz lezyonlar 3 kategoriye ayrılmıştır; ASCUS, LSIL ve HSIL [atypical squamous cells of undetermined significant (atipik skuamöz hücreli önemi belirsiz lezyon), low grade squamous intraepithelial lesion (düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon), high grade squamous intraepithelial lesion (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) sırasıyla]. Bu klasifikasyon sisteminde, daha önceleri *Hafif Displazi*, *Koilositik Atipi*, *Koilositoz*, *Düz Kondilom* ve *CIN I* olarak adlandırılan lezyonlar “*Low Grade Servical Intraepithelial Lesion*” (LSIL) olarak adlandırılmıştır. Bunların dışında yine CIN II ve CIN III olarak adlandırılan lezyonlar ise “*High Grade Servical Intraepithelial Lesion*” (HSIL) olarak ifade edilmiştir. HSIL olarak adlandırılan histolojik antitenin çoğu kanser ilişkili HPV tiplerini içermektedir. (98,99,100)

Her ne kadar Bethesda sistematigi terminolojisi klinik uygulamada yaygın olarak kullanılsa da, bazı tıbbi akımlar ve organizasyonlar günümüzde de hala eski terminolojiyi kullanmayı sürdürmektedir. Örneğin, DSÖ 1994’den beri CIN1, CIN2, CIN3 ve karsinoma insitu terminolojisini içeren ‘Displazi’ terimini kullanmaya devam etmiştir (bkz. Şekil-6, Şekil-7).

Bethesda sistematigine göre kullanılan terminoloji de süreç içerisinde uluslar arası standardizasyonu sağlamak amacıyla yenilenilmek istenmiş ve 2012 yılında LAST (Lower Anogenital Skuamous Terminology) terminolojisi tanıtılmıştır. Burada Bethesda sisteminden farklı olarak CIN2’ye karşılık gelen HSIL sınıflamasında bir farklılık getirilmiştir. LAST terminolojisine göre ise;

- LSIL ----- CIN 1
- HSIL ----- CIN2, CIN 3 olarak adlandırılmaktadır.
 - CIN 2 için “9. Kromozomda bir Tümör Suppresör Gen” olan p16* bakılır;
 - p 16 Pozitif ise; HSIL denir.
 - p 16 negatif ise; LSIL denir.

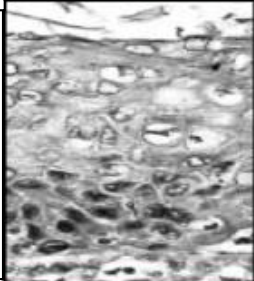
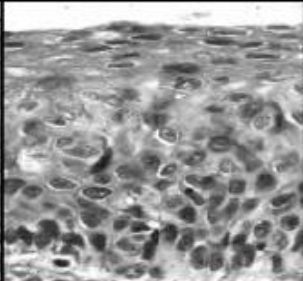
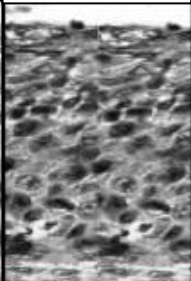
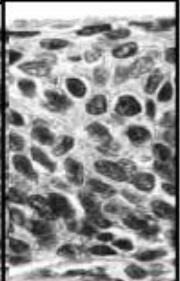
(*p16, insanlarda 9. kromozomda bulunan CDKN2A geninde kodlanmış bir tümör baskılayıcı proteindir. Özellikle, HPV ile infekte olmuş ve hücre döngüsü kontrolünü yitirmiş hücrelerin sitoplazmalarında ve çekirdeklerinde birikir.)(100,101)

CIN2 lezyonlarının LAST'ta bu şekilde yeniden tanımlanmasının bir amacı vardır. Farklı hekimler tarafından fikir ayrılığı bulunan, şüpheli prekanseröz lezyonların ayrımı için p16 kullanımı önerilmektedir. Buna göre eğer lezyonda immatür metaplazi, atrofi gibi LSIL-HSIL ayrımının yapılamadığı bir durum mevcutsa, p16 kullanımı önerilmektedir (Çünkü LSIL: p16 negatif, HSIL: epitelin >1/3'ünde p16 pozitif). (101,102)

Tablo 3.Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırılması (Berek&Novak' s Gynecology. Berek. J.S.2008)

Papanicolaou Sistemi	DSÖ Sistemi	CIN Sistemi (Servikal İntraepitelial Neoplazi)	Bethesda Sistemi
Class I	Normal		Normal
Class II	Atipik İnflamasyon		Benign veya ASC
	Displazi		ASC-US ve ASC-H
Class III	Hafif	CIN 1	SIL
	Orta	CIN 2	LGSIL
Class IV	Şiddetli	CIN 3	HGSIL
Class V	CIS		

Tüm bu lezyon sınıflandırma sistemlerini bir araya getirdiğimizde günümüzde epitelial hücre anomalileri Tablo-4'de gösterildiği şekilde ele alınmaya devam edilmektedir.

LAST sınıflaması	sitoloji	LSIL	HSIL		
	histoloji	LSIL	p16 bakılmalıdır	HSIL	
Bethesda sınıflaması	sitoloji	LSIL	HSIL		
	histoloji	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Önceki terminoloji		Hafif displazi	Orta displazi	Ciddi displazi	CIS
Histolojik görünümleri					

Şekil 7. Sitoloji ve histoloji karşılaştırması (Berek&Novak' s Gynecology. Berek. J.S.2008)

Tablo 4. Servikal epitelyal hücre anomalileri

EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİLERİ
<i>Skuamoz Hücre Değerlendirmesi</i>
♣ Atipik skuamoz hücreler
• Önemi belirsiz (ASC-US)
• HSIL şüphesi (ASC-H)
♣ Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)
• HPV/hafif displazi /CIN1
♣ Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)
• (Orta ve şiddetli displazi CIS/CIN 2/CIN3)
♣ Skuamoz hücreli karsinom
<i>Glandüler Hücre</i>
♣ Atipik
• Önemi belirsiz atipik glandüler hücreler(AGUS)(AGC)
• Atipik endoservikal
• Atipik endometriyal
♣ Endoservikal adenokarsinoma in situ (AIS)
♣ Adenokarsinom
• Endoservikal
• Endometriyal
• Ekstrauterin
• NOS (herhangi bir adenokarsinoma, orjini belli olmayan veya daha fazla bir açıklama yapılmayacak olan)

2.2.5.4.HPV DNA Testi

HPV DNA testleri herhangi bir HR-HPV tipinin servikte olup olmadığını belirlemek için yapılır. HPV varlığının belirlenmesi için iki ana teknik bulunmaktadır. Bunlar polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR) ve hibrid yakalama (Hybrid Capture-HC) yöntemleridir. (103)

HPV DNA testi pozitif olan kadınlarda kanser öncesi hastalık olma olasılığı artar ve bu kadınlar olası bir kanser öncesi durumu ortaya koymak için kolposkopi ile

değerlendirilir. Düzenli Pap smear veya HPV DNA testi yaptıran kadınlarda serviks kanseri görülme olasılığı çok çok azdır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanan ve 2009–2015 yıllarını kapsayan kanser tarama programında, serviks kanseri ulusal tarama programına alınmıştır. Elinizdeki metinde 2.2.8. numaralı başlık altında tarama programları detaylı irdelenecektir.

2.2.6. Serviks Kanseri Tanı

Serviks kanserleri, preinvaziv lezyon veya servikal intraepiteiyal neoplazi olarak tanımlanan kanser öncesi hastalık döneminden sonra oluşur. Servikal kanser, preinvaziv lezyonların yavaş ilerlemesi nedeniyle latent evresi uzun süren bir hastalıktır. Latent evrenin uzun sürmesi bize erken tanı ve tedavi imkanı vermesi açısından oldukça önemlidir. SK erken tanı ve müdahale ile %100 küratif olup, önlenbilir ölüm sebepleri arasında yer almaktadır. Fakat gecikmiş tanılarda mortalite oranı çok yüksek olabilmektedir. Preinvaziv lezyonlarda 5 yıllık yaşam beklentisi %100 iken, erken lokalize lezyonlarda %92, uzak metastazda %15’den az olduğu bulunmuştur. (103)

Her preinvaziv lezyon kansere ilerlemez ve bu anormallikler bir şikayete neden olmaz. Bu öncü lezyonlar genellikle Pap smear veya HPV DNA testleri ile yapılan taramalarda tesadüfen saptanır. Bu sayede hastalık Pap smear ve HPV DNA testi ile preinvaziv dönemde tanınır ve tedavi edilerek kansere gidişi önlenir. Kesin tanı serviksten alınan biyopsinin patolojik incelenmesi ile konur.

2.2.6.1. Kolposkopi

Serviksin 6 ile 40 kez büyütülerek ışık altında incelenmesi işlemidir. Vajinaya spekulum tatbik edildikten sonra servikal mukus silinir, önce direkt muayene yapılır. Transformasyon zonu, atipik damar yapısının olup olmadığı yönünde incelenir. Serviksten pap smear için örnek alınır. Daha sonra servikse %3-5’lik asetik asit uygulanır. Asetik asit epitelyum hücre proteinlerini geçici olarak denatüre ederek normal ve anormal kolposkopik bulguların ayrımını sağlar. Eğer hücrede premalign veya malign gelişme olup aşırı protein varsa epitel opak beyaz bir renk alır (acetowhite epitel). Yüzey damarlarında nokta görünümü (punctuation) veya mozaik görünümü varsa bunlar atipi kriterleridir. Ayrıca HPV enfeksiyonları dikensi mikronkondilomatöz lezyonlar şeklinde görülebilir. Kolposkopik bulgular saat kadranı istikametinde tespit edilerek form üzerine işaretlenir.

Kolposkopi sadece anormalliği gösterir kesin tanı ise patolojik dokunun incelenmesiyle konur. (102,103)

2.2.6.2.Servikal Biyopsi

Eğer sitoloji class III ve üzeri gelmiş ise ve kolposkopik olarak patolojik bulgular varsa biyopsi yapılır. Biyopsi kolposkopsun kılavuzluğu ile patolojik görünen alanlardan alınır. Eğer kolposkop imkânı yok ise saat 3- 6- 9- 12 hizalarından dört kadrandan biopsi alınmalıdır (103).

2.2.6.3.Konizasyon

Schiller testi ile sınırları saptanan alanın koni şeklinde çıkartılmasıdır. İşlem öncesinde %2'lik iyot solüsyonu portio yüzeyine uygulanır. İyotla koyu renge boyanan bölgeler Schiller Negatif (iyot pozitif), iyotla boyanmayan (renk almayan) bölgeler ise Schiller Pozitif (iyot negatif) olarak değerlendirilir (Schiller testi) (103). Koninin tepesi servikal kanalın yukarı kısımlarına kadar ulaşır. Serviks kanseri multisantrik geliştiğinden, alınan biyopsi CIN III gelmiş ise başka bir alana invaziv kanser gelişimi olabilir. Yani ne kadar doku gönderilirse o kadar net bilgi sahibi olunur. Bu yüzden özellikle çocuk arzusunda bulunan ve genç yaşta olan hastalarda önce Konizasyon biyopsi tercih edilir (103).

2.2.7.Anormal Servikal Sitolojinin Yönetimi

Servikal sitoloji sonuçlarının raporlanmasında yaygın olarak Bethesda sistemi kullanılmaktadır. Bu nedenle bu metinde ilgili hastaların yönetiminde de Bethesda terminolojisi kullanılacaktır.

Sitoloji raporu, tarama testini yorumlar, herhangi bir tanı koydurmaz. Kesin tanı, Pap smear ile elde edilen sitolojik sonuçlara göre ya da kliniğe göre yapılan biyopsi ile alınan materyalin histolojik değerlendirilmesi ile konur. Pap smear testleri intraepitelyal lezyon veya malignite açısından negatif olarak ya da bir veya daha fazla epitelyal hücre anormalliği ile uyumlu olarak yorumlanır.

Klinisyen için Pap smear ile elde edilen sitolojik anormallikler ile biyopsi ile elde edilen histopatolojik anormallikler arasındaki farkın ayırt edilmesi önemlidir. Zira hastanın yönetiminde öncelikle Pap smear testi yorumlansa da ardından gelecek işlemi

seçerken kalsifikasyona dayanılacaktır. Bu noktadan ileriye verilen başlıklardaki tanımlamalar bu hasta yönetimini özetlemektedir.

2.2.7.1.ASC-US

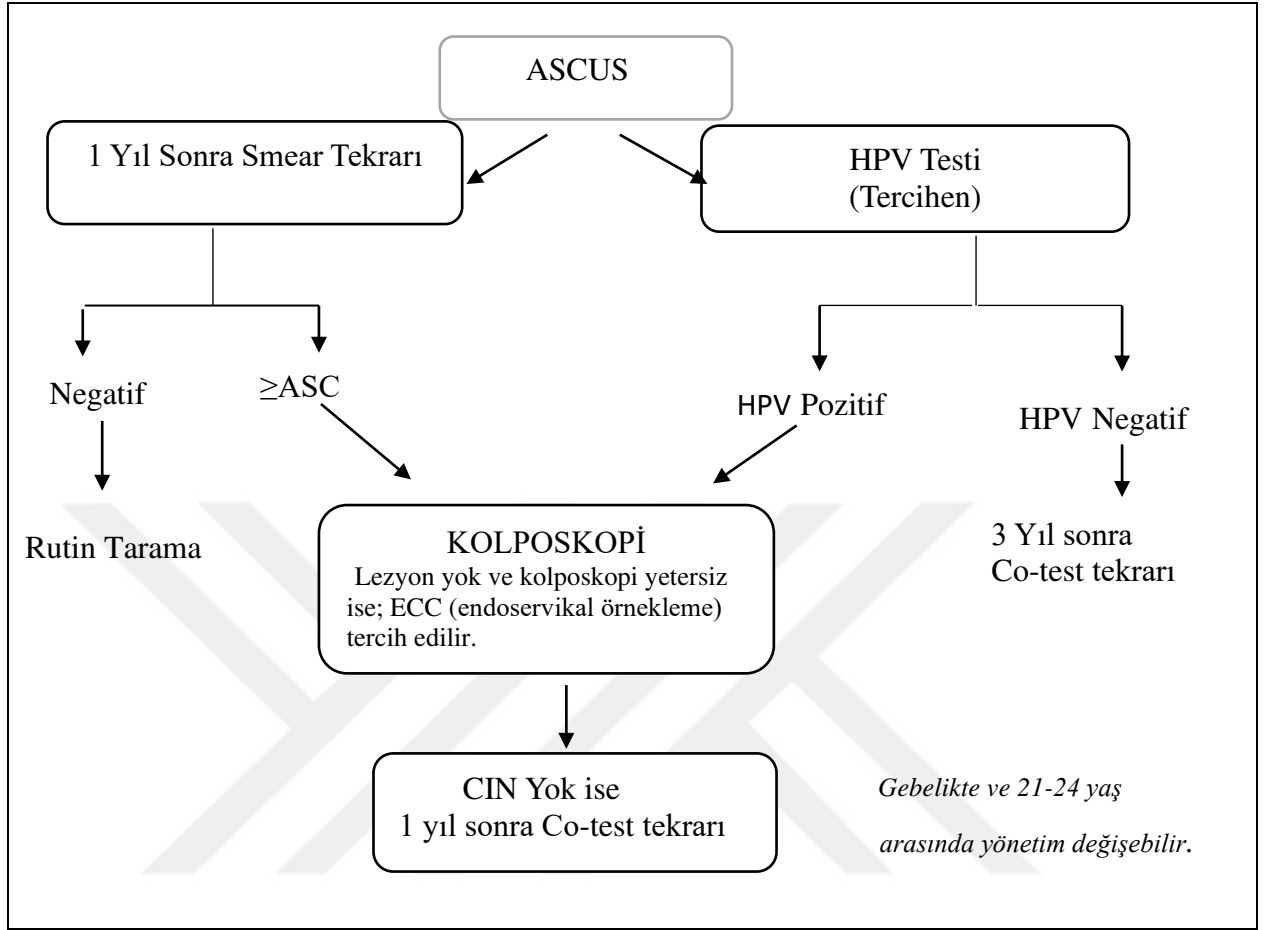
En sık karşılaşılan sitolojik anormallik “nemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler”dir (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance=ASC-US). Bu terim, SIL(skuamoz intraepitelyal lezyon)’i düşündüren, ancak kriterleri tam karşılamayan hücreler için kullanılmaktadır. Bu tanımlama esasen önemi belirsiz atipi olarak tarif edilebilir. Daha önceleri “atipik” olarak adlandırılan küçük anormalilerin çoğu bu kategoride yer almaktadır.(104)

Bir çalışmada, smear sonucu ASCUS gelenlerin nihai biyopsi patolojilerinin yüksek dereceli lezyon olarak sonuçlanma oranı %5-17 iken, karsinom ile sonuçlanma oranı %0,1-0,2’bulunmuştur (105). Smear sonucu ASC-US olan hastalarda direk kolposkopi bir seçenek değildir. Ya 1 yıl sonra smear tekrar edilir ve bu smear sonucu en az ASC (Atypical Squamous Cells) gelirse kolposkopi yapılır. Smear negatif gelirse rutin tarama önerilir (bkz. Tablo-5). Ya da refleks HPV testi yapılır, hastalarda HPV pozitif gelirse kolposkopi yapılır; negatif gelirse 3 yıl sonra co-test (HPV+ smear) tekrarı önerilir. ASCUS, HPV pozitif grupta kolposkopide CIN tespit edilmezse 1 yıl sonra co-test yapılır (bkz. Tablo-5). ASC-US yönetimi verilen tabloda şematize edilmiştir (106).

Gebelikte kadınlar gebe olmayan kadınlar gibi değerlendirilir. Yalnızca kolposkopide ECC (endoservikal örnekleme) nerilmez (106).

21-24 yaş arası smear sonucu ASCUS gelen hastalarda farklı olarak HPVpozitif olsa bile 1 yıl sonra smear tekrarı önerilir. Bu smear sonucunda ASC-H, AGC, HSIL’den herhangi biri gelirse kolposkopi yapılır. Ancak smear sonucu normal, ASCUS veya LSIL gelirse yine 1 yıl sonra smear tekrarlanır (106).

Tablo 5.ASCUS yönetimi şematize

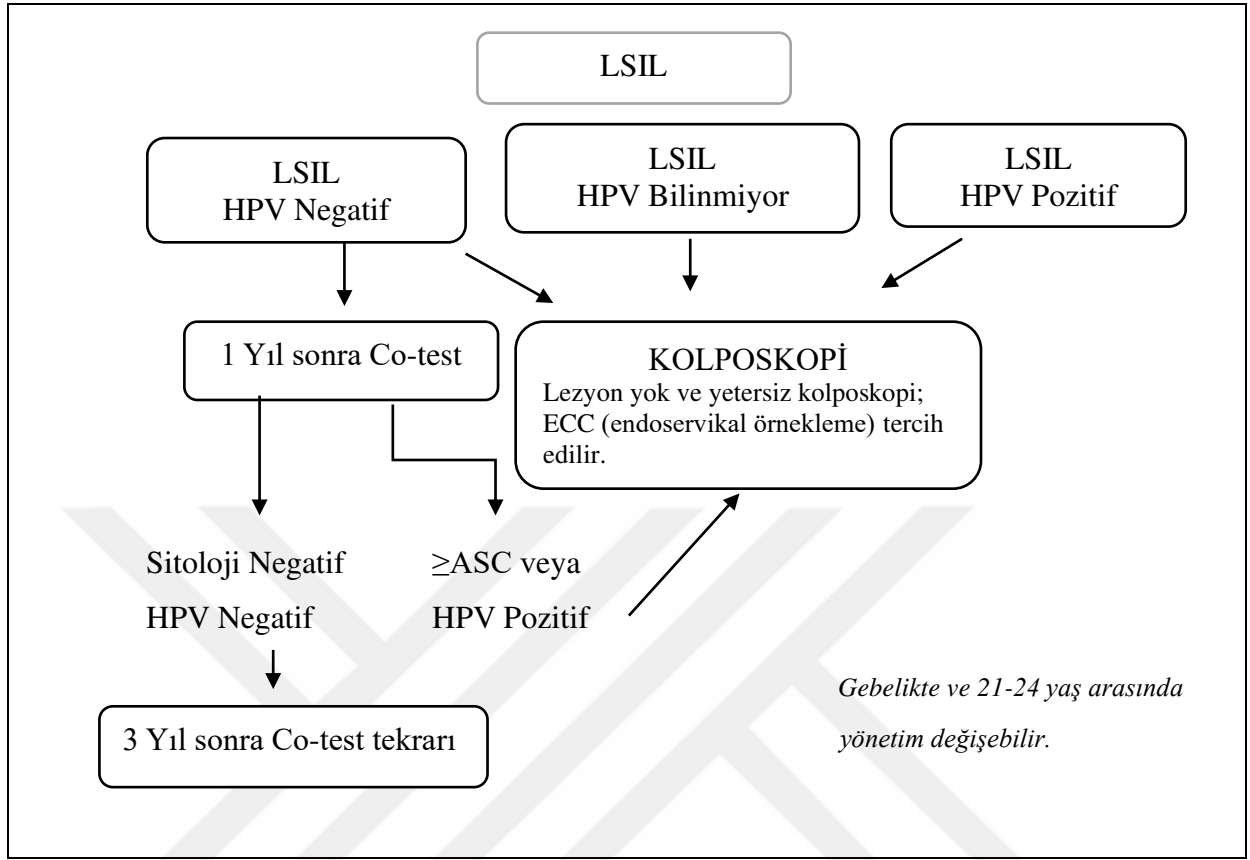


2.2.7.2.LSIL

LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion- Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon) en sık görülen anormal 2. sitolojik sonuçtur. Sıklığı %2 civarındadır. Bethesda sisteminde; HPV infeksiyonu, hafif displazi ve CIN 1 için kullanılan tanımlamadır. Yaklaşık %87'si kendiliğinden geriler, %32'i persiste eder, %11'i HSIL'e progrese olur. Biyopside %18 CIN2-3, %0,3 oranında invaziv kanser saptanır. (107)

Smear sonucu LSIL olan hastalara öncelikle kolposkopi planlanır. HPV testi bilinmiyorsa HPV testi yapılmaz. Sadece smearla birlikte HPV testi yapılmış ve HPV testi negatif olan hastalar 1 yıl sonra co-test ile takip edilebilir. ASCCP kılavuzunda LSIL yönetimi Tablo-6'da gösterildiği gibidir. (108)

Tablo 6. LSIL yönetimi şematize



2.2.7.3.HSIL

HSIL, yani yüksek dereceli servikal intrepiteliyal lezyonlar invaziv kansere ilerleme riski yüksek olan lezyonlardır. Bu tanı servikal smear testi ile konur. Dolayısıyla invazif kanser tanısının ekarte edilebilmesi için hastanın ileri tanı yöntemlerine gereksinimi olur. İnvaziv kanser riski yüksekliği nedeniyle smear testi HSIL olarak gelen tüm hastalarda bu nedenle kolposkopi yapmak kaçınılmaz olmaktadır. (103,106,108)

Seri sitoloji tekrarı (smear tekrarı) ve/veya HPV DNA testinin HSIL yönetiminde yeri yoktur (109). Kolposkopik inceleme sırasında yüksek riskli olduğu öngörülen birçok olguda lezyonun tanısı “loop electrode excision procedur” (LEEP) ile tüm transformasyon bölgesinin hem tanısal hem de tedavi amaçlı çıkarılması ile yapılır. LEEP, özellikle lezyon alanı büyük olan HSIL olgularında önemlidir. Çünkü mikroinvaziv kanserin sadece kolposkopik incelemeyle tanısı güçtür. Transformasyon zonunun eksizyonu veya histolojik çalışması yapılmadıkça mikroinvaziv kanser atlanabilir. (103,108)

Pap smear ile HSIL saptanan kadınlarda eğer kolposkopide yüksek dereceli lezyon (biyopsi sonucu patolojik tanı) belirlenemiyorsa, endoservikal küretaj yapılarak sitolojik inceleme yapılmalıdır. Eğer HSIL bulgularının orijini belirlenemiyorsa, klinisyen sitolojinin, endoservikal küretajın ve servikal biyopsilerin tekrar değerlendirilmesini istemelidir. Sitopatolog hala yüksek dereceli lezyonların mevcut olduğuna inanıyor, ancak bu durum biyopsi ile doğrulanamıyorsa, serviks ve vajina tekrar değerlendirilmeli ve özellikle skuamo kolumnar bileşke gözlenemiyorsa yeniden veya daha derin LEEP ya da koni biyopsi yapılmalıdır. (103,108,109)

Tüm bu işlemler sonucunda hastanın patolojik tanısı kanser değil CIN 1 ise, tercih tedavisiz izlemdir. Bu vakalarda klinisyen kararı önemli olup, operatif tedavi de kabul edilebilir bir tercihtir. Eğer hasta tedavisiz olarak izlenecekse, sitoloji (smear) ve HPV DNA testi (Smear + HPV DNA testi; co-test) veya sitoloji + kolposkopi seçeneklerinden biri kullanılabilir. CIN 2 ve CIN 3 tanısı alan lezyonlar ise zaten yapıları gereği kanseröz dokular olarak kabul edildiğinden müdahale kaçınılmaz olacaktır. (103,108,109)

2.2.8.Servikal Kanserlerde Tarama Programları

Geçmiş yıllarda serviks kanseri tüm dünyada en sık jinekolojik kanser olmasına karşın, insidansı 1950’li yıllardan sonra giderek azalmıştır (108). Bu azalmanın en önemli sebebi serviks kanseri ile HPV arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması ve yaygın tarama testlerini içeren sağlık politikalarıdır.

Yarım yüzyıldan fazla bir süredir, önce Papanicolaou (Pap) testi ve daha yakın zamanda sıvı bazlı sitoloji ile yapılan servikal sitolojik testler, serviks kanseri taramasının temelini oluşturmuş ve bu hastalığın yükünü azaltmada oldukça etkili olmuştur.

Günümüzde dünya çapında serviks kanseri insidansı azalıyor görünse de hala bazı coğrafyalarda (Örn. Doğu ve Güney Afrika, Melanezya) önemli düzeylerde mevcuttur (77,82). Tarama programı uygulanan ülkelerde servikal kanser prevalansının istenilen ölçüde düşmemesi; konvansiyonel veya diğer sitolojik tarama yöntemleriyle yanlış negatiflik oranının hala normalden yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Smear tekniğinden kaynaklı nedenlerin dışında smear sonucunda anormal sitolojik sonuç gelen hastaların yanlış yönetilmesi, toplumsal taramaların yapılmaması veya bazı kanserlerin kısa süre içerisinde gelişmesi servikal kanserlerin görülme sıklığının azaltılmasının önündeki engellerden bazılarıdır. Bu nedenler halen dünya genelinde

servikal kanserlerin gerek mortalite gerek insidansı yönünden önemli bir sağlık sorunu olarak yerini korumasının temelini oluşturmaktadır.

Smear işleminden elde edilen %20-30 yanlış negatif sonuçlar, sitolojik taramaların önemli bir problemidir. Bu şekilde servikal kanserler ve prekanseröz dokular atlanabilmektedir. Yanlış negatif sonuçların ise yaklaşık %70'i örnekleme hatalarına bağlanmaktadır. Geri kalan %30'u ise sitolojik değerlendirme sırasındaki yetersizliklerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle yeni tarama tekniklerine ihtiyaç duyulmuştur (103,104).

Pap smear sonuçlarında gözlenen bu değişkenlik ve tekrarlanabilirlik sorunları, Human Papilloma Virus (HPV-DNA), p16INK4A (p16), Ki67 gibi yeni testlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır (101). Servikal smear yerine geçmesi beklenen bu yeni tarama yöntemlerinin başında HPV DNA testi gelmektedir (101). Serviks kanserlerinin HPV türleri ile ilgili olan yakın ilişkisinin aydınlanması tarama stratejilerini de büyük ölçüde etkilemektedir. Buna olarak toplum taranırken kişilerde HPV varlığının irdelenmesi bir hedef haline gelmektedir. Bu amaçla yapılan ve HPV DNA taramasına dayanan testler önem kazanmaktadır. Teknolojik olanakların gelişmesi sonucunda maliyelerin de azalmasının etkisiyle HPV-DNA bakılması bir tarama testi olarak elverişli hale gelmiş bulunmaktadır. Henüz ülkemizde tam bir tarama testi olarak devreye girmiş olmasa da bu yöntem co-test içerisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Serviks kanseri taramasında son 20 yıllık araştırmalar sonucu; smear sensitivitesinin %53, spesifitesinin %97 ve HPV DNA testinin sensitivitesini %96, spesifitesinin ise %92 olduğu bulunmakla birlikte dünyada tarama politikaları HPV DNA üzerine yoğunlaşmıştır (110).

Her ne kadar ülkeler kendi olanakları doğrultusunda servikal kanser tarama stratejilerini belirlemekte olsalar da, birçok yönden benzerlikler de barındırmaktadır. Buna göre, ülkemizde Ulusal toplum tabanlı serviks kanseri taramaları Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) tarafından yürütülmekte ve Sağlık Bakanlığı'nın belirlemiş olduğu serviks kanseri tarama programı Tablo-7'de gösterildiği biçimde uygulanmaktadır.

Tablo 7.Ülkemizde serviks kanseri tarama programı (2014).

• 30-65 yaş arası tüm kadınların taranması gerekir.
• 5 yılda bir; HPV DNA testi ve smear testi yapılması gerekir.
• Son iki testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama sonlandırılması önerilir.
• Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) II veya CIN III nedenli olmayan histerektomi geçiren kadınların taranması gerekmez.
• CIN II ve III nedeniyle histerektomi yapılan olgularda; üç dökümanate edilebilen (raporu olan), teknik olarak yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sonuç yokluğunda tarama sona erdirilir.

Ülkemiz dışında önemli bir örnek olan Amerika Obstetri ve Jinekoloji Derneği'nin (ACOG) önerisi ise;

Tablo 8. ACOG'un önerdiği serviks kanseri tarama programı (2012).

• Tarama 21 yaşında başlar.
• 21-29 yaş arası 3 yılda bir sitoloji yapılır.
• 30-65 yaş arası 5 yılda bir HPV DNA testi veya 3 yılda bir sitoloji yapılır.
• 65 yaş (son 10 yılda ve sonuncusu son 5 yılda olmak üzere 3 negatif sitoloji veya 2 negatif HPV testi varlığında) ve benign nedenli histerektomilerde taramanın sonlandırılabilir.
• CIN II ve CIN III öyküsü olan ve histerektomi olanlarda 20 yıl süreyle tarama devam etmelidir.
• HPV aşısı olanlarda tarama devam etmelidir.

Her iki tarama programında da HPV taraması sonucunda HPV 16 ve 18 pozitif çıkan hastalar kolposkopiye yönlendirilmektedir. HPV 16-18 dışındaki diğer yüksek riskli tipler pozitif ancak sitoloji benign ise 1 yıl sonra yeniden smear testi önerilmektedir.

Amerikan Kanser Derneği (ACS) 2020 yılında ise serviks kanser tarama kılavuzunun en son güncellemesi yayınlamıştır. Bu yeni kılavuz güncellemesi ile 2012 ACS kılavuzunun karşılaştırıldığı tablo aşağıda verilmiştir (Tablo-9). Aralarındaki temel farklara kısaca değinecek olursak; ACS 2012; taramaya 21 yaşından itibaren başlanması gerektiğini söylerken yeni güncellemede taramaya 25 yaşından itibaren başlanmasını

Tablo 9.Servikal Kanser Tarama Programlarından ACS 2020 ile ACS 2012 önerilerinin karşılaştırılması (111)

	ACS 2020	ACS 2012
<25 yaş	Tarama yok	Sitoloji, 21 yaşından itibaren her 3 yılda bir
25-65 yaş	25 yaşında başlayarak, her 5 yılda bir tek başına HPV DNA testi (tercih edilir) <i>Birincil tarama için FDA onaylı bir HPV testi kullanın</i> Her 5 yılda bir yeniden test veya her 3 yılda bir sitoloji kabul edilebilir seçeneklerdir. <i>Tek başına yeniden test veya sitoloji testi, birincil HPV testine erişimin sınırlı olduğu veya mevcut olmadığı durumlarda kabul edilebilir; Amerika Birleşik Devletleri birincil HPV testine geçiş yaptığından, rahim ağzı kanseri taraması için tek başına test veya sitoloji kullanımı gelecekteki kılavuzlara dahil edilmeyecektir.</i> Olumlu sonuçların yönetimi ve sonraki sürveyans için, ASCCP 2020 Risk-Temelli Yönetim Mutabakat Kılavuzuna (Perkins, 2020) bakın.	29 yaşına kadar her 3 yılda bir tek başına sitoloji 30-65 yaş arası, yeniden teste geçin (tercih edilir), yalnızca sitoloji her 3 yılda bir (kabul edilebilir) <i>Tek başına birincil HPV testi ile tarama, çoğu klinik ortamda önerilmez</i>
>65 yaş	Ön taramadan önce yeterli negatif çıkarsa taramaya son verin Ön taramanın dokümantasyonu olmayan 65 yaş üstü bireyler, bırakma kriterleri karşılanana kadar taramaya devam etmelidir. <i>Yeterli negatif ön tarama, En son yapılan teste bağlı olarak, son 3-5 y içinde, birbirini izleyen 2, negatif primer HPV testleri, veya 2 negatif cotests veya son 10 y içinde 3 negatif sitoloji testleri olarak tanımlanmaktadır .</i>	Yeterli negatif ön taramadan sonra tarama yok
Histerektomi sonrası	Serviksi olmayan ve CIN2 öyküsü olmayan veya son 25 yılda daha ciddi bir tanı veya serviks kanseri olmayan bireyler asla taranmamalıdır.	Servikal kanser ile ilgili olmayan nedenlerle (serviksin alınması) histerektomi sonrası hiçbir servikal kanser ya da ciddi prekanser lezyon öyküsü olmayanlara tarama yok
HPV aşılannmış	Yaşa özel tarama önerilerini takip edin (aşılannmamış kişilerle aynı)	Yaşa özel tarama önerilerini takip edin

önermektedir. Yeni kılavuzda 25 yaşından itibaren her 5 yılda bir HPV DNA testi yapılmasını önermekte, oysa şimdiye kadar hep smear öncelikli kullanılmaktaydı. (111)

2.3.Human Papilloma Virus (HPV)

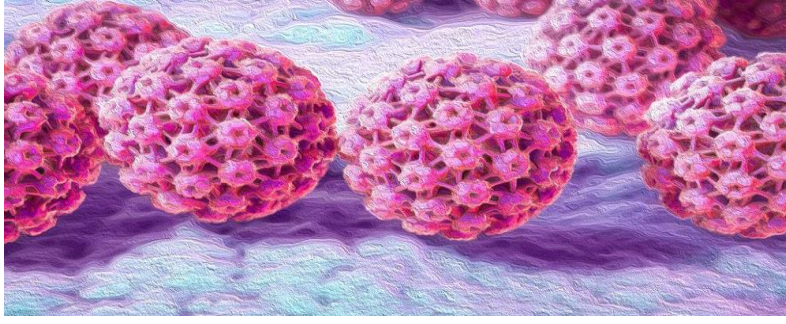
HPV enfeksiyonu dünyada tahminen %12 (%1,4 ile %25,6) prevalans ile en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur (112). Cinsel olarak aktif kadın ve erkekler yaşamları boyunca, herhangi bir patoloji geliştirmeden en az bir kere HPV ile enfekte olacağı tahmin edilmektedir.

Kadınlarda en ölümcül dördüncü kanser olan serviks kanserlerinin %99'undan fazlasında tespit edilen HPV şu anda kadın kanserlerinden sorumlu en yaygın patojendir (112). HPV bulaşı için her iki cinsiyet yönünden en önemli unsur cinsel temasın olmasıdır. Bu nedenle HPV bulaşının en yoğun olduğu dönem cinsel temasın başladığı andan hemen sonraki zamandır. Cinsel temas, yalnızca duhul ile sonuçlanan tam cinsel birleşmeyi değil, cinsel organların yüzeysel de olsa her türlü temasını içermektedir. Ciltten cilde genital temas, iyi bilinen bir bulaşma şeklidir ve bu enfeksiyon sürecinde tüm HPV türleri için geçerli bir bulaş yoludur (103).

Pek çok HPV türü olmakla birlikte, bunların çoğu herhangi bir soruna neden olmaz. Doğal seyri içerisinde HPV enfeksiyonları genellikle bulaştan sonraki birkaç ay içerisinde herhangi bir müdahale olmaksızın düzelir ve yaklaşık % 90'ı da 2 yıl içinde kendi kendisini sınırlayarak iyileşir. Ancak, belirli HPV türleri ile ortaya gelen enfeksiyonların küçük bir kısmı bu sürelerin sonrasında da devam edebilir ve serviks kanserine ilerleyebilir. (106,107,108)

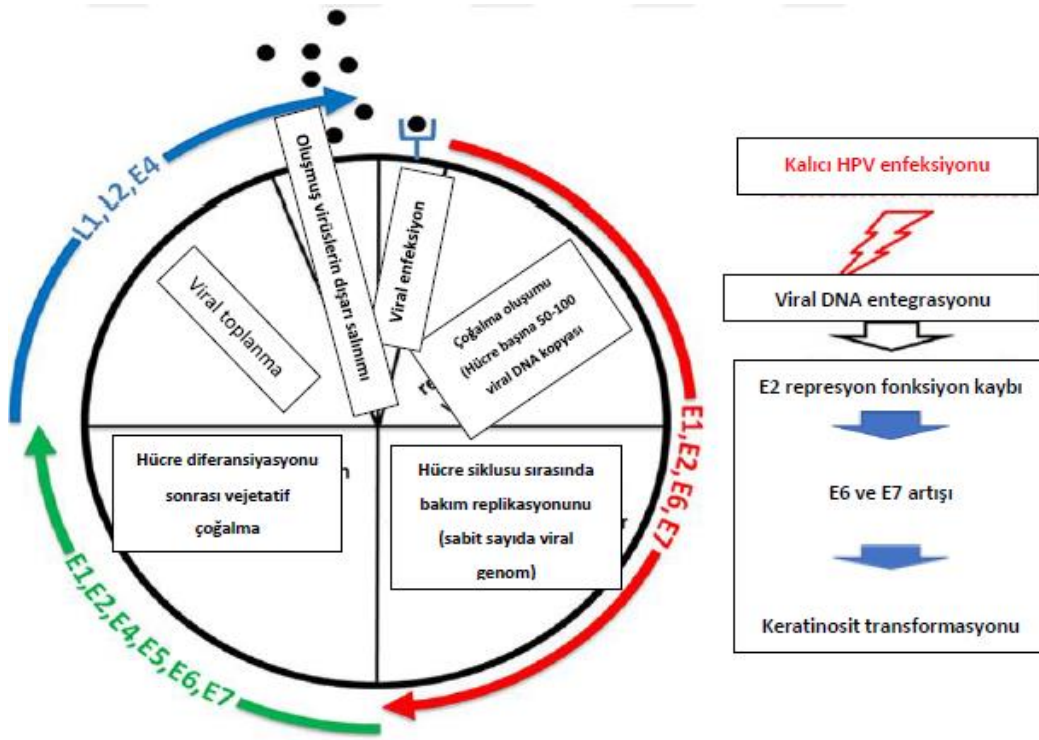
2.3.1.HPV Yapısı

HPV etken olarak Papillomaviridae ailesinde yer alır. Papillomaviridae üyeleri balık, sürüngenler, kuşlar ve memelilerden izole edilmiş olup, birçok hayvan türünde bulunmalarına karşın, insan dışı konaktan bulaşmamaktadır. Papillomaviridae üyeleri öncelikle kutanöz ve mukozal skuamöz epitele tropizma göstererek epitel proliferasyonuna yol açan epiteliotropik virüslerdir. (113)



Şekil 8. HPV görüntüsü (Visual-science.com)

HPV partikülü yaklaşık 8000 baz çiftinden oluşan, 50-55 nanometrelik ikozahedral kapsidi olan çift sarmallı, zarfsız DNA virüsleridir (113). Genomları ana olarak 3 bölgeden oluşmaktadır. “Long control region” (LCR); replikasyonun başlangıç noktasıdır. Transkripsiyon faktörlerini bağlayıcı bölgeleri içerir ve gen ekspresyonunu kontrol eder. ”Early region” (ER); viral replikasyon, transkripsiyon, hücresel transformasyon ve onkogenezisten sorumludur (E1, E2, E3,E4, E5, E6, E7,E8). ”Late region” (LR); L1 ve L2 kapsid proteinlerini kodlayan bölgedir. L1 major kapsid proteinidir ve tüm HPV tiplerinde ortak olarak bulunur. Virüs L1 protein aracılığı ile hücreleri infekte eder ve hücre içinde çoğalır. Bu proteine karşı oluşturulan nötralizan antikorlar hücresel immün yanıtta rol oynamaktadır. L2 ise tipler arasında farklılık gösteren kapsid proteinidir (114,115). HPV yapısı kısaca bu şekilde özetlenebilir (bkz. Şekil-9).



Şekil 9. HPV replikasyonu evrelerinin şematik yapısı (115)

İnsan epitel dokularına yönelik viral genom ve tropizme göre HPV'nin 200'den fazla genotipi bildirilmiş ve farklı cinslerde gruplandırılmıştır. Yaklaşık 40 türünün mukozal anogenital veya oral yolları enfekte ettiği bilinmektedir. HPV enfeksiyonu, kutanöz lezyonlar, anogenital siğiller, genital ve üst solunum yolu kanserleri dahil olmak üzere birçok başka hastalıkla ilişkilidimiş bu nedenle kutanöz tipler ve mukozal tipler olarak kategorize edilmişlerdir. (113)

Kutanöz HPV tipleri epidermitrofiktir, el ve ayak derisini hedef alır. Mukozal tipler ağız, boğaz, solunum yolu veya anogenital epitelyumu kaplar. HPV'ler ayrıca serviks kanseri ve öncü lezyonlarla olan ilişkilerine dayanarak, yüksek riskli ve düşük riskli HPV tipleri olarak gruplandırılmışlardır.

HPV tipleri klinik olarak da iki kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; kanser açısından düşük riskliler (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ve CP 6108), ve yüksek riskliler (HPV 16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar. Ek olarak 3 tip HPV olası yüksek riskli (HPV 26, 53 ve 63) şeklinde sınıflandırılmıştır. (115,116)

2.3.1.1.Düşük Riskli HPV Tipleri

Düşük riskli grup HPV 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ve CP 6108 tiplerini içerir (116). Düşük riskli HPV'ler zayıf onkojenlerdir ve nadiren vulva, serviks, penisin düşük dereceli lezyonlarında bulunurlar. Dünya çapında değerlendirilen 1.000 servikal kanserde sadece tek bir serviks kanserinde düşük riskli viral tip pozitif bulunmuştur (117). Bu HPV türleri (özellikle tip 6 ve 11) genital siğillere ve solunum papillomatozuna (burun ve ağızdan akciğerlere giden hava yollarında tümörlerin büyüdüğü bir hastalık) neden olabilir. Bu koşullar çok nadiren ölümle sonuçlansa da, önemli hastalık oluşumuna neden olabilirler. Genital siğiller çok yaygındır, oldukça bulaşıcıdır ve cinsel yaşamı etkiler.

2.3.1.2.Yüksek Riskli HPV Tipleri

Yüksek riskli grup HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 tiplerini içerir. Bu HPV genotipleri, yüksek riskli HPV türleri (HR-HPV) olarak adlandırılmaktadır. HR-HPV tiplerinin onkojenik riski, insan tümörleriyle olan yakın ilişkileri ve normal hücreleri ölümsüzleştirme yetenekleri ile tarif edilmiştir. HPV 16 açık ara farkla en kanserojen ve HPV kaynaklı diğer anogenital ve orofarinks kanserlerinde bulunan en önemli türdür (115,116,117). Serviks kanserlerinin %50-60'ında HPV 16, %10-12'sinde HPV 18 bulunur. Dokuz ülkeden 11 vaka kontrol çalışmalarından elde edilen verilerde skuamöz hücreli serviks kanseri olan hastalarda en sık görülen HPV tipleri sıklık sırasına göre 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 ve 35 olduğu gösterilmiştir (118). Kanser olmayan kontrol grubu içindeki kadınlar arasında en yaygın tipler de sırasıyla 16, 18, 45, 31, 6, 58, 35 ve 33 bulunmuştur (118).

2.3.2.Patogenez

Normal bir hücre döngüsünde, bazal epitel hücreleri bir yandan bazal tabakayı, diğer yandan da kutanöz veya mukozal epitelyumu yenilemek için asimetric olarak bölünür. Bu nedenle, hücre farklılaşması sırasındaki bölünme sayısı, apikal epitelin oluşumu ile sınırlı kalır. Bunun aksine, HR-HPV enfeksiyonu, HPV ile ilgili hastalıkların uzun vadeli kaynağı olan bu hücre bölünmesinin sürdürülmesine yol açar. Serviksin bu HR-HPV (yüksek riskli HPV) dediğimiz onkojenik tipler ile enfeksiyonun başlangıç bulgusu servikal displazi ve karsinogenezistir.

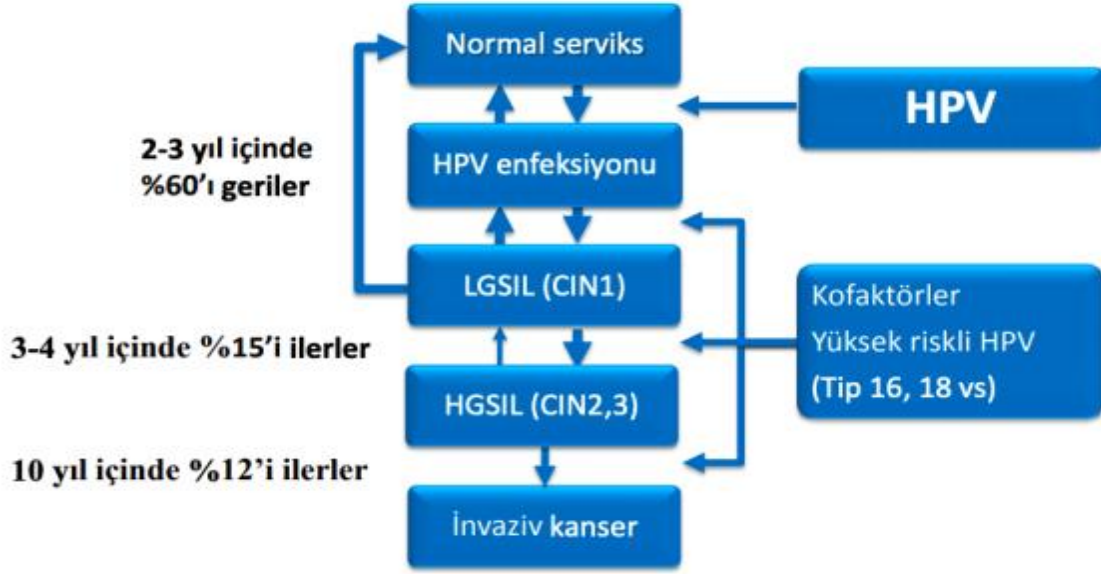
HPV'nin onkogenetik etki mekanizması, hücrel büyüme ve farklılaşma üzerine etki eden E6 ve E7 proteinleri sayesinde tümör süpressör genlerinden p53 ve Rb'nin üzerinden olmaktadır(119).

E7 proteini, insan vücudunda Rb genine bağlanarak hücrenin sentez fazına girmesine ve DNA sentezinin artmasına yol açar. E6 proteini ise p53 genine bağlanarak, o genin asıl görevi olan DNA hasarını onarma fonksiyonunu bozar. Ve bunların sonucunda hücrelerde anormal bi çoğalma başlar. HPV virüsünün karsinogenezi başlatma yolu kısaca budur. E6 ve E7 proteinleri aracılığıyla ilerleyen bu iki basamak da servikal epitelyal hücrelerde, malign transformasyon için önemlidir.(119)

HPV enfeksiyonlarının büyük kısmı sitolojik anormallik olsun veya olmasın geçicidir. Birçok HPV enfeksiyonu 9-15 ayda hücrel immunité tarafından baskılanır. Enfeksiyonu gerileyen kadınların daha genç yaşta oldukları ve daha çok düşük riskli HPV tipleri ile enfekte oldukları görülmüştür (116). HPV enfeksiyonu yerleştikten sonra 2-3 yıl içerisinde yaklaşık %90 vaka gerileyerek yeniden normal serviks oluşmaktadır. LSIL veya CIN1 durumuna ilerleyen olguların ise yaklaşık yine %60 kadarı gerileyerek normal serviks oluşabilmektedir. LSIL veya CIN1 olgularının ancak %10-15 kadarı CIN2 veya HSIL olgularına 3-4 yıl içerisinde evrilir. Bu olguların ise yaklaşık %12 kadarı 10 yıl içerisinde invaziv kanserlere ilerleme göstermektedir (116,118). (Bkz. Şekil-10)

HPV genotiplerinin ötesinde, cinsel uygulamalar, sigara içmek, hormonal kontraseptiflerin kullanımı ve çeşitli viral (HIV gibi) ve bakteriyel (Chlamydia gibi) enfeksiyonlar, HPV enfeksiyonunun ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca vajinal ve serviks mikrobiyotası ile HPV enfeksiyonunun doğal seyri arasında önemli bir korelasyon olduğu ortaya çıkmıştır (120).

Vajinal mikrobiyota, kantitatif ve kalitatif değişiklikleri çeşitli jinekolojik bozukluklarla ilişkilendirilen değişken bir bakteri popülasyonundan oluşur (120). Bununla birlikte, HPV enfeksiyonu bağlamında patofizyolojik rolü yakın zamana kadar bilinmiyordu. Son çalışmalar, servikovajinal mikrobiyomun, HR-HPV'lerin kalıcılığında ve HPV enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyerek CIN2/3 ve invaziv kanserlerin oluşma risklerinde önemli bir rol oynadığını ve HPV enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyerek tamamlayıcı bir terapötik hedef olarak hizmet edebileceğini ileri sürmüştür (120).



Şekil 10. HPV enfeksiyonunun gelişim süreci

HPV tipleri farklı bölgelerde lezyona yol açabilmektedir. Tespit edildikleri lezyonlar bulundukları bölge veya görünümüne veya sebep olduğu sitolojik değişiklik ile adlandırılmaktadır.

2.3.3. HPV ile İlişkili Hastalıklar

HPV enfeksiyonu sadece kadınlarda değil erkeklerde de ciddi hastalıklara neden olmaktadır. HPV enfeksiyonu çoğu zaman asemptomatik olsa da; anogenital siğiller, tekrarlayan solunum papillomatozu, servikal kanser öncülleri (servikal intraepitelial neoplazi), servikal kanser, anal kanser, vajinal kanser, vulvar kanser, penil kanser ve orofarengeal kanser gibi birçok hastalıkla da ilişkilidir (121).

Genel olarak, HPV'nin anal ve serviks kanserlerinin %90'ından fazlasından, vajinal ve vulva kanserlerinin yaklaşık %70'inden ve penis kanserlerinin %60'ından fazlasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Orofarengeal kanserlerin bütün ve alkolden kaynaklandığı bilinsede, yapılan son araştırmalar orofarenks kanserlerinin yaklaşık %70'inin HPV ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Orofarenks kanserine, bütün, alkol ve HPV kombinasyonunun neden olabileceği öne sürülmüştür.(121)

Farklı HPV tiplerinin neden olduğu enfeksiyonlar yaygın siğillerden malignitelere kadar değişen çeşitli deri hastalıkları ile bağlantılıdır. HPV tipleri farklı bölgelerde lezyona yol açabilmektedir. Tespit edildikleri lezyonlar bulundukları bölge veya görünümüne

veya sebep olduğu sitolojik değişiklik ile adlandırılmaktadır. (121,122,123) (bkz. Tablo-10)

2.3.4.HPV İnfeksiyonunda Bulaş

HPV infeksiyonunun ana bulaş yolu cinsel temastır (124). Daha düşük oranla olsa da HPV'nin farklı şekillerde de bulaştığı bilinmektedir. Bunlardan horizontal, (otoinokulasyon ve heteroinokulasyon), fomit (Enfeksiyon etkenlerini taşıyabilen herhangi bir cansız obje, özellikle hastanelerdeki bulaştan sorumludur.) ve vertikal (transplasental, anneden doğum sırasında veya anneden bebeğe/ yenidoğana) yollar olası bulaş yollarıdır (125).

Papillomavirüs infeksiyonlarının çoğu yakın temasta bulaşmaktadır. Deriden deriye veya mukozanın mukozaya teması ile olduğu düşünülmektedir. Genital hastalık için ise cinsel ilişki mutlak şart değil denilmektedir (126). Genital HPV infeksiyonu olan kişilerin el ve tırnaklarında da HPV sıklıkla bulunduğu bildirilmiştir (127). Dijital yolla cinsel temas olmadan da infeksiyonu yayabilmektedirler (127).

Bakireler ve küçük çocuklarda da HPV infeksiyonunun saptanması cinsel ilişki dışındaki bulaşma yollarını düşündürmüştür. Bu nedenle indirekt bulaş yolları hala araştırılmaya devam edilmektedir (127,128,129). Roma'da Mayıs 2013-Mart 2014 tarihleri arasında HPV'nin çeşitli ortamlarda tespiti amacıyla yapılmış bir çalışmada; 14 havuzdan numuneler toplanarak değerlendirilmesiyle, yedi (%50) numunede Papillomavirüs (HPV8, 12, 23, 25 ve 120) tespit edilmiştir (130). İtalya'da başka bir çalışmada HPV'nin şehirlerin atık sularında bulunduğu tespit edilmiştir (131). Bir diğer çalışmada kanalizasyon tahliyesi alan suların yüzeyinde de HPV tespit edilmiştir (132). Kontaminasyon kaynağının cildin ve müköz membranların yıkanması sebebiyle olduğu varsayılmış, ancak son zamanlarda dışkı örneklerinde de HPV saptanması nedeniyle kontaminasyonun dökülme sonucu atık sulara ulaşabileceğini düşündürmüştür (133). HPV'nin su ortamındaki stabilitesi hakkında yeterince veri olmamakla birlikte, dezenfeksiyona duyarlılığı hakkında da çok az şey bilinmektedir (129). Ancak bu virüslerin yaygın kullanılmakta olan yüzeylerde, dezenfektanlarla temizlenmiş bile olsa stabil ve infeksiyöz kalabildiği gösterilmiştir (129). Veriler, cinsel olmayan yayılmanın daha fazla çalışılması gerektiğini göstermiştir (129,130,131).

Tablo 10. Belirli HPV tipleri ile ilişkili hastalıklar

Nongenital Kutanöz Hastalık	HPV Tipi
Yaygın siğiller (verrucae vulgaris)	1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65, 75-78
Plantar siğiller (myrmecias)	1, 2, 4, 60, 63
Düz siğiller (verrucae planae)	3, 10, 27, 28, 38, 41, 49
Kasap siğilleri (et, kümes hayvanları ve balıklarla uğraşan insanların ortak siğilleri)	1- 4, 7, 10, 28
Mozaik siğiller	2, 27, 57
Ungual yassı hücreli karsinom	16
Epidermodisplazi verruciformis (benign)	2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50
Epidermodisplazi verruciformis (malign veya benign)	5, 8-10, 14, 17, 20-25, 37, 38
Cilt lezyonları	37, 38
Nongenital Mukozal Hastalık	HPV Tipi
Solunum papillomatozu	6, 11
Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu	6, 11, 16, 1813
Laringeal papilloma	2, 6, 11, 16, 30, 40, 57
Laringeal karsinom	6, 11
Maksiller sinüs papilloması	57
Sinüslerin yassı hücreli karsinomu	16, 18
Konjonktival papillomlar	6, 11
Konjonktival karsinom	16
Oral fokal epitelyal hiperplazi (Heck hastalığı)	13, 32
Oral karsinom	16, 18
Oral lökoplaki	16, 18
Özofagusun skuamöz hücreli karsinomu	16, 18
Anogenital Hastalık	HPV Tipi
Kondiloma akuminata	1-6, 10, 11, 16,18, 30, 31, 33, 35, 39-45, 51-59, 70, 83
Bowenoid papillozis	16, 18, 34, 39, 40, 42, 45
Bowen hastalığı	16, 18, 31, 34
Dev kondilom (Buschke-Löwenstein tümörleri)	6, 11, 57, 72, 73
Belirtilmemiş intraepitelyal neoplazi	30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66-69
Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LGSIL)	6, 11, 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33-35, 40, 42-45, 51-58, 61, 62, 67-69, 71-74 , 79, 81-84
Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HGSIL)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 61, 64, 66, 68, 82
Vulva karsinomu	6, 11, 16, 18
Vajina karsinomu	16
Serviks karsinomu	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82
Anüs karsinomu	16, 31, 32, 33
Queyrat eritroplazisi	16
Penis karsinomu	16, 18
1-www.medscape.com/answers/219110-56029/which-diseases-are-causedby-human-papillomaviruses-hpvs 2-Diseases associated with human papillomavirus infection Heather A. Cubie HPV Research Group, University of Edinburgh MRC Centre for Reproductive Health, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, Scotland, UK 3- telemedicine.org/warts/cutmanhpv.htm	

HPV'nin cinsel ilişki olmaksızın indirekt bulaş ile kontamine yüzeyler (havlu vs.) ile temasla da bulaşabileceği bilinmektedir. Nadir görülen bir durum olarak da fetal olabilen rekkürent solunum papillomatozisin (recurrent respiratory papillomatosis, RRP), anneden bebeğe doğum kanalıyla bulaş nedeniyle olabileceği rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda servikal HPV taşıyan kadınlardan doğan çocukların nazofarinks sekresyonlarında HPV tespit edilmiştir (129). Küçük çocuklarda bulunan anogenital HPV enfeksiyonu, cinsel istismar ihtimalini gündeme getirir de; son vaka serileri, dış genital siğilleri olan çocuklar arasındaki araştırmalar sonucunda cinsel istismarın sadece % 3-10 arasında bulunduğunu bildirmiştir (134,135). Cinsel olmayan nedenler arasında enfekte bakıcılarla rutin yakın temas veya dijital otoinokülasyon yer almaktadır (136).

HPV enfeksiyonunun başlıca ve en iyi bilinen bulaş yolu cinsel temastır. Şiddetli enfeksiyonlar için, cinsel aktivite esnasında skuamoz ya da mukozal epiteldeki aşınmalar veya hasarlarla bazal hücrelere doğru HPV'nin ulaşması gerekmektedir (137). Bu epitelium lezyonları olmadan bulaşın zor olacağına ilişkin kanaat yaygın olup, HPV bulaşının nispeten sınırlanıyor olması da bu duruma bağlanmaktadır (137).

Cinsel ilişki ile bulaşmada en önemli faktörler ömür boyu ilişkide bulunduğu cinsel eş sayısı ve enfeksiyonun alındığı yaştır (138). Özellikle ilk cinsel ilişki yaşının erken olması, HPV enfeksiyonu alınmasında ve daha sonra gelişecek malign lezyonlar açısından oldukça önemlidir (138). Ancak, bir partneri olanlarda bile enfeksiyon riski nispeten yüksektir (%4 ila %20) (139). Cinsel olarak aktif kadınların en az %75 ila %80'i 50 yaşına kadar genital HPV enfeksiyonu edinmiş olmaktadır (138,139). Tüm bu bilgilerin yanı sıra, serviks enfeksiyonunda genellikle cinsel ilişkinin gerekli olduğu düşünülür. Bununla birlikte cinsel ilişki olsun veya olmasın HPV anogenital bölgeleri de enfekte edebilir (138,139).

Cinsel ilişki, HPV bulaşının ana yolu olsa da başka bir olası yol da, penetrasyonsuz cinsel aktivitedir. Penetratif olmayan cinsel aktivitenin (genital dokunma gibi) artan HPV ile ilişkisi bulunmuştur (140).

HPV yaygın olarak kasık ve perianal kıllarda bulunduğundan, travmaya neden olan vücut epilasyon teknikleri HPV ile ilişkili lezyon riskini artırabilir (141). Bu anlamda paylaşılan epilasyon gum'ları (ağda), jiletler, temizlik mendilleri, havlular vs. bulaş kaynağı olarak önemlidir (139,140,141).

2.4.HPV infeksiyonundan Korunma

HPV etkeninden korunma onun neden olduğu serviks kanserinden ve diğerk hastalıklardan da korunmak demektir. Bir hastalıktan korunma birincil, ikincil ve üçüncül koruma olarak kategorize edilmiştir (142,143). 2003 yılında Dünya Aile Hekimleri Örgütü (Wonca; World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/ Family Physicans) Uluslararası Genel / Aile Hekimliği Sözlüğü tarafından bu terimler şu şekilde tanımlanmıştır (144):

Birincil koruma: Bir kişide veya toplumda daha önce bir sağlık sorununun nedenini önlemek veya ortadan kaldırmak için uygulanan işlemdir (başışıklama, farkındalık).

İkincil koruma: Bir sağlık problemini bir bireyde veya bir toplumda erken bir aşamada tespit etmek, böylece tedaviyi kolaylaştırmak veya yayılmasını veya uzun vadeli etkileri azaltmak veya önlemek için yapılan işlemdir (tarama, vaka bulma ve erken teşhis).

Üçüncül koruma: Akut veya kronik sağlık sorununa bağlı fonksiyonel bozukluğu en aza indirerek bir birey veya popülasyondaki bir sağlık sorununun kronik etkilerini azaltmak için yapılan işlemdir (komplikasyonları önleme, rehabilitasyon).

Yakın tarihte literatüre eklenmiş bir diğerk koruma türü olan **Kuvaterner koruma** ise, bireyleri (kişileri/hastaları) yarardan çok zarar vermesi muhtemel tıbbi müdahalelerden korumak için alınan önlemler olarak tanımlanmaktadır (145).

Buna göre HPV ve dolayısıyla serviks kanserinden korunma aşağıda gösterilen Tablo-11’de özetlenmiştir.

Tablo 11.HPV'den korunma yöntemleri

Birincil koruma	İkincil koruma	Üçüncül koruma
9-14 yaş arası kızlar • HPV aşısı Uygun olduğu şekilde kızlar ve erkekler • Tütün kullanımıyla ilgili sağlık bilgileri ve uyarılar • Yaşa ve kültüre uygun cinsel eğitim • Cinsel faaliyette bulunanlar için prezervatif tanıtımı ve sağlanması • Erkek sünneti	30 yaşında veya daha büyük kadınlar • HPV testine eşdeğer veya daha iyi bir yüksek performanslı test ile tarama • Kanseri öncesi lezyonların derhal veya mümkün olan en hızlı şekilde taranması ve ardından tedavi edilmesi	Gerektiği gibi tüm kadınlar Her yaşta invaziv kanser tedavisi • Ameliyat • Radyoterapi • Kemoterapi • Palyatif bakım

www.who.int/health-topics/cervical-cancer

2.4.1.Aşılama

Birincil korunma yöntemi olan aşılar, HPV enfeksiyonunun edinilmesine ve ardından HPV ile ilişkili hastalıkların gelişmesine karşı koruma sağlamak için geliştirilmiştir. HPV aşıları, rekombinant teknoloji ile major kapsid proteini L1'den geliştirilmiş virüs benzeri partikül (VLP) içermektedir. Morfolojik olarak doğal viriona benzerlik gösteren VLP, yüksek oranda immünojenik olup onkogen özelliği olan viral DNA'yı içermemektedir. Doğal enfeksiyona benzer şekilde nötralizan antikor oluşumunu uyarır ve hücrel immün yanıtı aktive eder. Böylece HPV'nin hücre içine girişi engellenir. (103,146,147)

Dünyanın birçok ülkesinde; bivalan (Cervarix, HPV tip 16 ve 18'i hedefler), kuadrivalan (Gardasil, HPV tip 6, 11, 16 ve 18'i hedefler) ve 9 valanlı (Gardasil 9, HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'i hedefler) olmak üzere üç çeşit HPV aşısı bulunmaktadır. Bunların hepsi, başlangıçtaki HPV enfeksiyonunu ve ardından HPV ile ilişkili lezyonları önlemek için tasarlanmış profilaktik aşılardır.(148)

Aşıların en etkili olduğu zaman, kişinin HPV ile ilk karşılaşmasından önce yani ilk seksüel deneyim başlamadan önceki dönemdir. Serviks kanserinin önlenmesi için, HPV aşılmasının 20 yaşından önce uygulanması gerektiği belirtilmektedir (149).

HPV aşısı öneren ülkelerin çoğunda birincil hedef grup, 9-14 yaşlarındaki genç ergen kızlardır. Her üç aşı için de aşı takvimi, aşı uygulanan kişinin yaşına bağlıdır. İlk dozunu 15 yaşından küçükken yaptıranlarda 2 doz aşı programı (0, 6 ay) önerilir. İlk doz anında 15 yaş veya üstü kadınlara, 3 doz aşı programı (0, 2, 6 ay) önerilir. Türkiye’de ve dünyada önerilen aşı pozololojisi Tablo-12’de gösterilmektedir.

HPV aşılardan Gardasil FDA tarafından onaylanmış olup hem erkek hem de kadınlar için CDC tarafından önerilmektedir. Bu aşının erkeklerde de güvenli ve koruyucu olduğu gösterilmiştir. HPV enfeksiyonuna maruz kalmadan önce aşılanmış erkeklerde, persistant enfeksiyonu %85,6 oranında ve buna bağlı gelişen anogenital lezyonları ise %90,4 oranında engellendiği gösterilmiştir. (150,151,152)

HPV aşıları maruziyet öncesi kullanıldıklarında daha efektifdirler ancak maruz kalanlarda aşılanmalıdır. Virüse maruz kalmış olan erişkinlerin aşılanmasının yararlı olup olamayacağı ise belirsizdir. (150,151,152)

Ayrıca, aşılar sadece belirli HPV tipleri için etkili olup diğerleri için koruyuculukları bulunmamaktadır. Bu nedenle aşı olunsu dahi güvenli cinsellik sürdürülmelidir.

2.4.2.Güvenli Cinsellik

HPV’nin öncelikle ne olduğunu nasıl yayıldığını, ne gibi sonuçlara yol açtığını bilmek ilk aşamada gereklidir. Bu nedenle toplumda HPV farkındalığı oluşturmak, bu enfeksiyondan korunmak için ilk ve en önemli basamaktır.

Korunma programında tüm dünyada kabul gören en önemli adım toplumun bu konuda doğru bir şekilde eğitilmesidir (153). Eğitim sadece evliliğe hazırlanan çiftlere değil, tüm topluma yönelik olmalıdır. Eğitim aşaması, cinsellik ve cinsel sağlık bilgisinin aktarılmasının yanı sıra benlik algısında olumlu bakış açısının sağlanmasını, diğer bireylerin haklarına saygılı tutum geliştirilmesini, aile ve toplumdaki sorumluluğun farkına vardırılmasını da içine alan geniş çaplı bir aşama olmalıdır.

HPV aşılardan önce tek eşlilik bilinen tek korunma yöntemi olarak gösterilmekteydi (154). Halen tek eşli olmak partnerin de tek eşli olması korunma açısından etkili bir yoldur. Bunun yanında; erken yaşta (< 16 yaş) koitusun olmaması, ilk gebelik ve doğum yaşının 20 ve üzerinde olması, sağlıklı/güvenli cinsel yaşamla ilgili sağlık eğitimlerinin verilmesi, doğurganlığın planlanması, sağlanabiliyorsa tek eşliliğin önerilmesi ve sağlanamıyorsa çok eşli olan kişilerde güvenli cinsel ilişki açısından bariyer

kontraseptif (kondom) yöntem kullanımının teşvik edilmesi HPV ve dolayısıyla serviks kanserinden korunmada etkili diğer yöntemlerdir.

Kadınlar arasında yapılan son çalışmalar, cinsel aktiviteye başladıktan sonra kondomların doğru bir şekilde kullanılması ile HPV bulaşını önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir. Ancak prezaratif kullanımı, ciltten cilde temas ile bulaşan HPV için tamamen koruyucu değildir.

Erkek sünneti; invaziv formu neredeyse tamamen sünnetsiz erkeklerle sınırlı olan yıkıcı bir hastalık olan; penis kanserine karşı korur. Sünnetli erkekler HPV enfeksiyonlarını daha çabuk temizler. Bulgular genel olarak çalışmalar arasında tutarlıdır. Heterojenite önemsizlik testlerine göre toplamda sünnetin yüksek riskli HPV enfeksiyonunu azaltılabileceğini gösterilmiştir. Sünnet, tüm HPV tiplerini yaklaşık %36 ve çoklu yüksek riskli HPV enfeksiyonlarını %57 oranında azaltmıştır. (155)

Tablo 12. HPV aşı tiplerinin karşılaştırılması

Aşı Tipi	FDA	EMA	Türkiye
Cervarix (Bivalan)	Onaylanmıştı ama firma marketten çekildi.	9-14 Yaş: 2 Doz 2. doz ilk aşıdan sonra 5-13. ay arasında 15 ve üstü yaş: 3 Doz (0,1,6 aylar)	9-14 Yaş: 2 Doz 2. doz ilk aşıdan sonra 5-13. ay arasında 15 ve üstü yaş: 3 Doz (0,1,6 aylar)
Gardasil (Quadrivalan)	9-13 Yaş: 2 Doz (0,6 aylar) 14 ve üstü yaş: 3 Doz (0,2,6 aylar)	9-13 Yaş: 2 Doz (0,6 aylar) 14 ve üstü yaş: 3 Doz (0,2,6 aylar)	9-13 Yaş: 2 Doz (0,6 aylar) 14 ve üstü yaş: 3 Doz (0,2,6 aylar)
Gardasil 9 (Nonavalan)	9-14 Yaş: 2 Doz 2. Doz ilk aşıdan sonra 5-13. ay arasında 15 ve üstü yaş: 3 Doz (0,2,6 aylar)	9-14 Yaş: 2 Doz 2. Doz ilk aşıdan sonra 5-13. ay arasında 15 ve üstü yaş: 3 Doz (0,1,6 aylar)	Henüz mevcut değil
FDA: U.S. Food and Drug Administration, (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi), EMA: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)			
www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM186981.pdf www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf			

2.4.3.Doktor Ziyaretleri

Aile hekimliği disiplininde, bütüncül yaklaşım ve koruyucu hekimlik olmazsa olmazlarımızdandır. Rutin pratiğimizde özellikle üreme çağındaki kadınların değerdendirilmesinde koruyucu hekimlik uygulamalarından, erken tanı konulması olası olan hastalıklardan birisi de serviks kanseridir.

Doktor ziyaretleri; periyodik genital muayene, erken tanı ve tarama programları ile prekanseröz lezyonların invaziv hale geçmeden tedavisini kapsar. Risk altında olan grupların taranması ile asemptomatik vakaların erken tanısı amaçlanır. Belirti vermeden hastalığı olan kişileri yakalamak için tarama programları uygulanmaktadır. Tarama programları ile yakalanan hastalığı taşıyan kişilerin iyileşmesi-tedavisi kuşkusuz ki ileri evre hasta olanlara göre hem daha kolay, hem de daha düşük maliyetli olması yönünden etkilidir.

Kişilerin genital siğıl ile karşılaştıklarında bilgi eksikliği ile cinsel ilişkinin fobiye dönüşmesi, durumunu partnerine ve hekime anlatamaması gibi birtakım problemlerin yaşanması olasıdır. Sağık endişesi veya korku nedeniyle durumun partnerle paylaşılması yayılma riskini artırır. Kişinin genital siğılleri et beni ile karıştırmaması ve hekime müracaat etmemesi de erken tanı ve teşhisi önler. Burada aile hekiminin gizlilik esasının tam bilincinde olması ve hastaya kendini rahat hissettirmesi önem arz etmektedir. Ayrıca kişiler infekte olmadan, henüz korunma aşamasındayken aile hekimi hastalarına açık, doğıru ve yeterli bilgiler vererek danışmanlık yapmalıdır.

Doktor ziyaretleri ayrıca HPV pozitif gelen hastalara doğıru bilgiyi vermek açısından da önemlidir. Örneğin bir hastanın HPV testi pozitif ise hekimin onu veya parterini yargılayıcı, alay edici cümleler kullanmaması gerekir. Bu şekilde gördüğümüz bir çok hekim davranışı olup, bunların evliliğin yıkılmasına kadar uzanan sonuçları bulunmaktadır. Bu nedenle bir hastaya HPV durumunu açıklarken çok dikkatli olunmalıdır. Toplumun HPV'nin neden olduğı komplikasyonlardan korunmasında ve bireylerdeki korunma bilincinin artırılmasında aile hekimlerinin sorumlulukları oldukça büyüktür.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı HR-HPV genotipleriyle infekte hastalarda serviksin kolposkopik olarak incelenmesinin, histopatolojik değerlendirmenin klinik öneminin ortaya konması, preinvaziv ve invaziv neoplazi bulunma olasılığı yüksek olan hasta gruplarının yönetiminin belirlenebilmesidir.

3.2.Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 21.01.2021 tarihinde onaylanmıştır.

Çalışmanın proje numarası **KA 21/15** olarak belirlenmiştir.

3.3.Araştırma Evreni ve Evrenin Tanımlanması

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine 28.04.2011-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran hastalar çalışma grubunu oluşturmaktadır. Tarif edilen zaman aralığında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniğine başvuran **97.231** hasta arasından serviks kanseri taramasına alınan toplam **5.514** hasta servikal intraepitelyal neoplazi ön tanısıyla incelenmiş olan 905 hasta araştırma evrenini oluşturmaktadır.

3.3.1.Araştırmaya Kabul Kriterleri

Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin Jinekoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından serviks kanseri taramasına gereksinim duyulan hasta evreninden HPV DNA testi pozitif çıkarak örneklem grubuna alınan hastaların kayıtları incelenmiş, HPV DNA testi aynı yöntemler kullanılarak Başkent Üniversitesi laboratuvarlarında incelenmiş hastaların sonuçları kabul edilmiştir. Sonuçları incelenen hastaların 20-75 yaş aralığındaki kadın hastalar olması yine kabul kriteri olmuştur. Dış tetkik ile başvuran hastaların sonuçları ve HPV DNA sonucu negatif çıkan hastaların verileri çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3.2.Araştırmanın Tipi

Çalışmamıza esas teşkil eden veriler hastane bilgi sistemine kayıt edilmiş olan hasta dosyalarından geriye dönük olarak derlenmiş olduğundan, bu araştırma retrospektif kohort tipinde tasarlanmıştır.

3.3.3.Araştırmanın Örneklemi

Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin Jinekoloji polikliniğine 28.04.2011-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından serviks kanseri taramasına gereksinim duyulan hasta evreninden HPV DNA testi pozitif çıkan ve test materyali Başkent Üniversitesi laboratuvarlarında çalışılmış olan hastaların tamamı (905 hasta) örneklem grubunu oluşturmaktadır.

3.3.4.Araştırmanın Veri Kaynakları

Araştırmada hastalara ait verilerin incelenmesinde hastane veri tabanı olan NUCLEUS Medikal Bilgi Sistemi v9.25.38 ve hasta dosyaları kullanılmıştır.

3.3.5.Araştırmanın Süresi

Bu çalışma, aşağıda verilen tablodaki zaman cetveline uygun olarak yürütülmüştür.

Tablo 13. Çalışma Takvimi, Mart 2020- Mart 2021

	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart
PLANLAMA AŞAMASI														
Literatür Tarama														
Araştırma Önerisinin Hazırlanması														
Araştırma Projesinin Verilmesi														
Araştırma Projesinin Revizyonu														
UYGULAMA AŞAMASI														
Verilerin Toplanması														
Verilerin Bilgisayara Aktarılması														
ANALİZ AŞAMASI														
Verilerin Analizi														
Verilerin Yorumu														
RAPOR AŞAMASI														
Tez raporunun hazırlanması														
Tez raporunun sunulması														

3.4.İstatistik

Araştırma verisi, SQL (Structured Query Language) sorgulaması ile hastane kayıt veritabanından çekilerek, hasta dosyaları bilgisayar ortamında kodlanmış ve veriler IBM® (International Business Machines) SPSS® (Statistical Package For Social Sciences) Statistics 24.0 (IBM Corp, USA) programına girilerek bu program aracılığıyla değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ($\pm$) standart sapma, minimum, maksimum değerler, kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde varsayımlara bağlı olarak İki Yüzde Arası Farkın Önemliliği Z Testi, Ki-Kare Testi ya da Fisher'ın Kesin Testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ilgili testler ($n \geq 50$ ise Kolmogorov-Smirnov Testi, $n < 50$ ise Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Sayısal değişkenlerin analizinde Student-t testi kullanılmıştır. Bağımlı değişken durumunu etkileyen risk faktörlerini bulmak için Binary Logistik Regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri $< 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Beşten fazla hücre sayımı 5'in altında denek içeriyorsa veya hücrelerin %30'undan fazlası 5'in altında denek içeriyorsa Ki-Kare Testi, Monte Karlo Testi %95 güven aralığında değerlendirilerek kullanılmış, p değeri Fisher Exact sonucu olarak verilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamızın örneklemini oluşturan HPV DNA testi pozitif olan 905 kadın hastanın demografik bilgileri aşağıdaki Tablo-14'te verilmiştir.

Çalışma grubunun yaş ortalaması $39,8 \pm 11,1$ (20-75 yaş, ort:38), gravida ortalaması $1,4 \pm 1,7$ (0-10, ort:1), parite ortalaması $0,9 \pm 1,1$ (0-8 ort:1) idi.

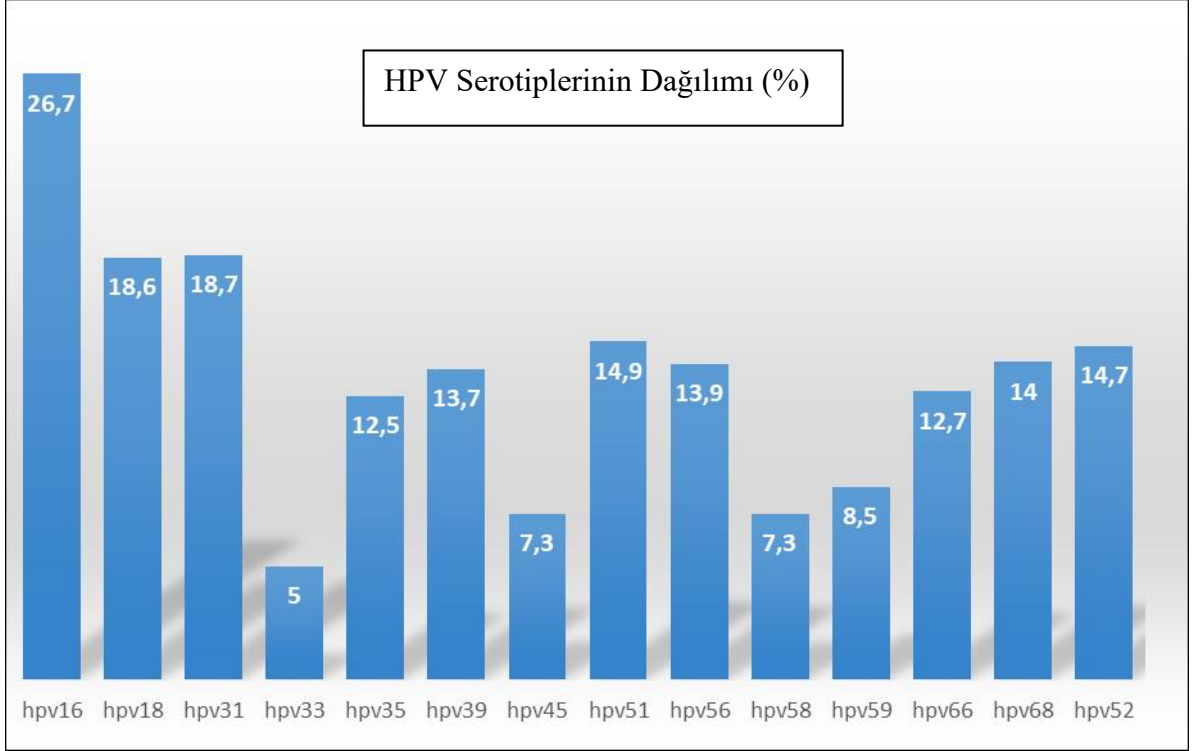
Tablo 14. Araştırma grubunun demografik özellikleri.(2021)

Özellik	N	%
Yaş	20-29	171
	30-39	321
	40-49	232
	50-59	125
	60 ve üstü	56
Gravida	0	321
	1-2	286
	3-4	113
	5 ve üstü	47
Parite	0	353
	1-2	367
	3-4	44
	5 ve üstü	8
Sigara	İçiyor	216
	İçmiyor	420
	Bilinmiyor	269

Çalışma grubuna bütün olarak bakıldığında yapılan HPV DNA çalışmaları sonucunda HPV serotiplerinin dağılımına bakılmıştır. Buna göre elde edilen sonuçlar Şekil-11'de sunulmaktadır.

Şekil 11'deki frekansların analizi yapıldığında hastalarda en sık görülen HPV serotipleri 16, 18, 31 (n=242, %26,7; n=168, %18,6; n=169, %18,7 sırasıyla) olarak bulunmuştur. Yine HPV 33, 45 ve 58 serotipleri (n=45, %5; n=66, %7,3; n=66, %7,3 sırasıyla) de en az rastlanılan serotiplerdir.

Tüm örnekleme bakıldığında 536 (%59,2) olgu tek bir HPV serotipi ile infekte iken, kalan 369 (%40,8) olgunun çoklu HPV serotipi ile infekte olduğu tespit edilmiştir. Hastaların sahip oldukları HPV serotipleri yalnız ve birlikte oluşlarına göre Tablo-15'te verilmiştir.



Şekil 11. Çalışma grubundaki 905 hastanın HPV serotiplerinin yüzde dağılımları. (2021)

Birden fazla HPV serotipine sahip hastalardan en sık olanları tabloda gösterilmiştir (Tablo-15). Ancak 245 (%27) olgu da 8'den az olarak tekrar eden farklı HPV birliktelikleri, düşük frekansta bulunduğu için tabloya alınmamıştır. Bu tabloya alınmayan olgularda en sık tekrarlayan HPV birliktelikleri; HPV16+52 (n=7, %0,8), HPV16+35 (n=6, %0,7), HPV16+51 (n=6, %0,7), HPV51+52 (n=6, %0,7), HPV16+39 (n=5, %0,6), HPV39+68 (n=5, %0,6), HPV16+18+35+39+51+56+59+66+68 (n=5, %0,6) dir.

Tek serotip ile infekte olan hastalar arasında en sık görülen HPV serotipi, HPV16 (n=84, %9,3) dır. Ardından HPV31 (n=68, %7,5), HPV18 (n=50, %5,5), HPV52 (n=47, %5,2), HPV51 (n=45, %5) gelmektedir. En sık sahip olunan HPV birliktelikleri ise HPV16+18 (n=41, %4,5), HPV35+39+51+56+59+66+68 (n=27, %3) ve HPV31+33+45+52+58 (N=17, %1,9) birliktelikleridir (bkz. Tablo-15).

Tablo 15. Olguların tek ve multipl sahip oldukları HPV tiplerinin sayı ve yüzdeleri. (2021)

HPV TİPİNE ÖZGÜ OLGULAR	N	%
TEK TİP		
HPV 16	84	9,3
HPV 18	50	5,5
HPV 31	68	7,5
HPV 33	8	0,9
HPV 35	38	4,2
HPV 39	41	4,5
HPV 45	15	1,6
HPV 51	45	5
HPV 52	47	5,2
HPV 56	34	3,7
HPV 58	15	1,6
HPV 59	18	2
HPV 66	32	3,5
HPV 68	41	4,5
MULTİPL TİP		
HPV 16,18	41	4,5
HPV 16,18,31	14	1,5
HPV 16,31	13	1,4
HPV 18,31	12	1,3
HPV 31,33,45,52,58	17	1,9
HPV 35,39,51,56,59,66,68	27	3
Diğer birliktelikler	245	27

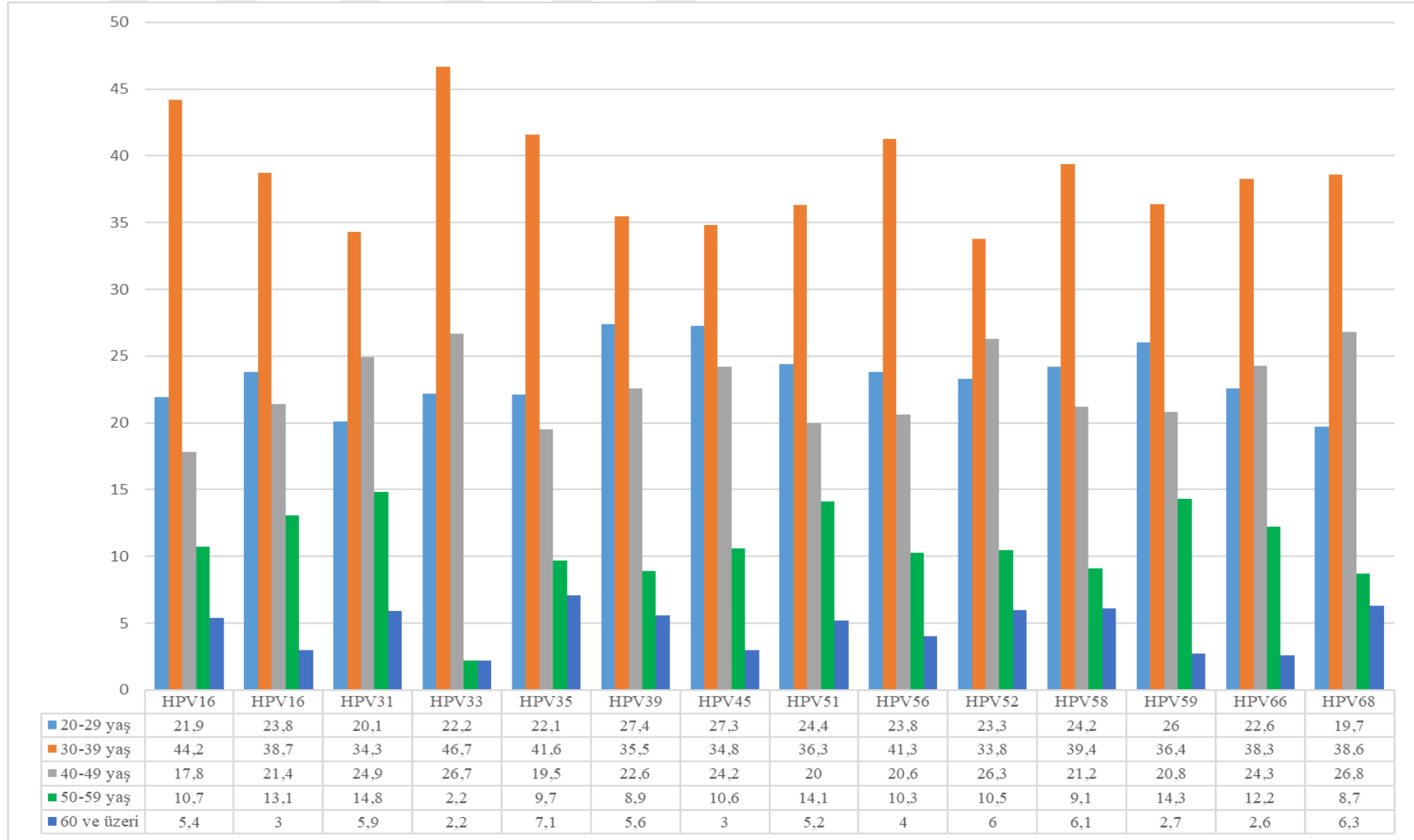
Hastalarda demografik bir ayırım yapmaksızın HPV 16 veya 18 suşlarından herhangi birinin pozitif olma durumunu incelediğimizde, hastaların %37'sinde bu suşlardan birinin pozitif olduğu görülmektedir. Yine tüm gruba baktığımızda hastaların %19,3'ünde hem 16 hem 18 suşunun birlikte pozitif olduğu izlenmektedir. Tablo 16'da görüldüğü üzere 16 ve 18'in negatif olduğu durumda bir suşun pozitif olduğu hastalar %74,3, iki suş pozitif olan hasta oranı %89 olmaktadır (bkz. Tablo-16).

Tablo 16. HPV 16, 18 ve diğer serotiplerinin birarada oluşlarına göre dağılımları

	Frekans (N)	Yüzde (%)	Kümülatif %
HPV 16 ve 18 (+)	175	19,3	19,3
16 ve 18 yok + 1 Serotip	498	55,0	74,3
16 ve 18 yok + 2 Serotip	133	14,7	89,0
16 ve 18 yok + 3 Serotip	29	3,2	92,2
16 ve 18 yok + 4 Serotip	9	1,0	93,2
16 ve 18 yok + 5 Serotip	20	2,2	95,4
16 ve 18 yok $\geq$ 6 Serotip	41	4,6	100

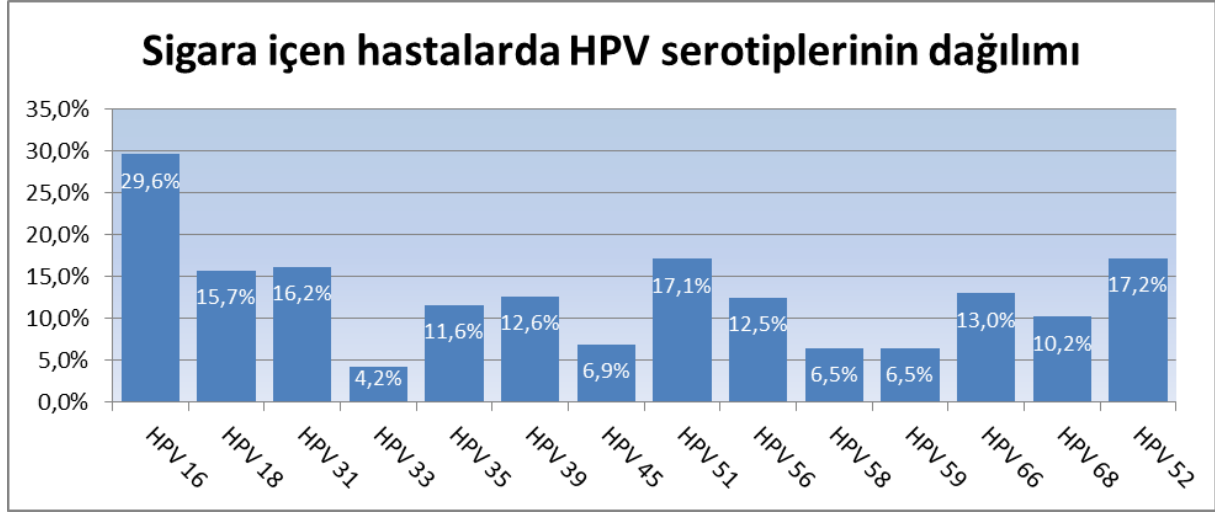
HPV serotiplerinin bundan sonraki analizlerinde yaş gruplarına göre dağılımları incelenmiştir. Bu dağılımların hesaplanmasında birden fazla serotipin aynı hastada bulunabileceği durumu gözardı edilmiştir. Yaş grubu analizlerinde örneklem öncelikle 10 yaş aralı gruplara bölünerek incelenmiştir. Bu analizlerde elde olunan dağılım Şekil-12’de gösterilmektedir. Buna göre tüm HPV serotipleri, hastalar arasında en sık 30-39 yaş grubunda görülmektedir.

Daha sonra yine birden fazla serotipin aynı hastada bulunabileceği durumu gözardı edilerek örneklem 40 yaş öncesi ve sonrası olarak gruplandırılarak, HPV serotiplerinin pozitif olma durumuna bakılmıştır. Burada 40 yaşın sınır olarak seçilmesinin nedeni, literatürde ülkemizde servikal kanserlerin 40 yaştan itibaren anlamlı olarak daha sık görüldüğü bildirildiğinden dolayıdır (bkz. bölüm 2.2.2.1 ve 2.2.2.2). Buna göre HPV16, HPV18, HPV33, HPV39 ve HPV56 serotipleri çalışmaya katılan hastalarda, 40 yaş öncesi grupta anlamlı olarak daha sık görülmektedir (n=160, %32,5; n=105, %21,3; n=31, %6,3 n=78, 15,9; n=82, %16,7 sırasıyla) (p=0,001; p= 0,02; p=0,04; p=0,04; p=0,009 sırasıyla). Diğer HR-HPV tipleri de 40 yaş öncesi grupta daha yüksek görülmekle birlikte anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 12. Çalışma grubundaki 905 hastanın sahip oldukları HPV serotiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 216 (%24) hasta sigara içmekteydi. Sigara içen hastalarda HPV serotiplerine baktığımızda %29,6 (n=64) oranla HPV 16 sigara içenlerde en sık görülen suştur (bkz. Şekil-13).



Şekil 13. Çalışma grubundaki sigara içen 216 olgunun HPV serotiplerinin dağılımı (2021)

Hastaların sigara içme durumlarına göre biyopsi sonuçlarına baktığımızda ise sigara içmeyenlerde daha yüksek oranda biyopsi sonucunun normal olması anlamlı bulunmuştur (p=0,004) (bkz. Tablo-17).

Tablo 17. Olguların sigara içme durumlarına göre biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması (2021)

Biyopsi sonuçları	Sigara içmiyor N (%)	Sigara içiyor N (%)	P
Normal	117 (72,2)	45 (27,8)	0,004
Low Grade	36 (61,0)	23 (39,0)	
High Grade	36 (58,1)	26 (41,9)	
SCC	0	1 (100)	
Adeno ca	0	1 (100)	

%95 Güven aralığı, 905 vakaya göre Monte Carlo düzeltilmeli p değeri

Yine hastaların sigara içme durumlarına göre smear sonuçlarını karşılaştırdığımızda da sigara içmeyenlerde smear sonucunun daha yüksek oranda normal olması anlamlı bulunmuştur (p=0,027).

Parite sayılarına göre smear sonuçlarını ve biyopsi sonuçlarını karşılaştırdığımızda, parite sayısının 3'ün altında olması ile 3 ve üzerinde olması arasında smear ve biyopsi sonuçları için anlamlı fark yoktur ($p=0,207$; $p=0,851$ sırasıyla).

HPV türleri arasında yaş dışında anlamlı fark bulamadığımız demografik değişkenlerin biyopsi sonuçlarını etkileyip etkilemediğini görmeyi amaçlayarak bu değişkenlerle biyopsi sonuç ilişkisini bulmak için çoklu logistik regresyon analizi uyguladık. Buna göre sigara kullanımının biyopsi sonucunun anormal olmasına anlamlı olarak etkisinin olduğu bulunmuştur [OR=0,52; ($p=0,021$; %95 GA; 0,307-0,908)]. Yani sigara içenlerde biyopsi sonucunun anormal olma olasılığı 0,5 kat daha yüksek bulunmuş olup, bu sonuç anlamlıdır (bkz. Tablo-18).

Aynı tabloda görüldüğü üzere parite her 1 arttığında biyopsi sonucunun anormal olması 1,4 kat artmakta olup istatistiksel olarak anlamlı değildir [OR=1,37; ($P=0,154$; %95 GA; 0,887-2,133)].

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; HPV16 veya 18'in pozitif olması biyopsi sonucunun anormal olmasını 2,7 kat artırmaktadır [OR=2,66; ($P=0,501$; %95 GA; 0,15-46,52)].

Tablo 18. Olguların biyopsi sonucunu etkileyen faktörler. (2021)

	OR	%95 GÜVEN ARALIĞI		P
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT	
Yaş	0,984	0,957	1,012	0,265
Gravida	0,886	0,642	1,222	0,460
Parite	1,375	0,887	2,133	0,154
Sigara	0,528	0,307	0,908	0,021
HPV16 veya 18 (+)	2,668	0,153	46,524	0,501
HPV16,18 dışı (+)	0,924	0,449	1,903	0,924
Smear ASCUS	0,000	0,000		1,000
Smear LSIL	0,000	0,000		1,000
Smear ASC-H	0,000	0,000		1,000
Smear HSIL	0,000	0,000		0,999
Smear AGC	0,000	0,000		1,000
ASCUS,HPV16veya18(+)	0,353	0,018	6,737	0,489
LSIL,HPV16 veya 18 (+)	0,236	0,012	4,813	0,348
ASC-H,HPV16veya18(+)	0,297	0,012	5,619	0,418
HSIL,HPV16 veya 18 (+)	UD	0,000		0,999
Constant	UD			1,000

N=905;R2=0,135(Nagelkerke)

Model: X2(15)=29,411; p<0,05

ASCUS, Atypical squamous cells of undetermined significant (atipik skuamöz hücreli önemi belirsiz lezyon); LSIL, Low grade squamous intraepithelial lesion (Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon); ASC-H, atypical squamous cell – cannot exculude high grade squamous intraepithelial lesion (atipik skuamöz hücreli – yüksek dereceli intraepitelyal lezyon dışlanamıyor); HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) ; AGC, atypical glandular cell (atipik glandüler hücre); UD:Uygun Değil; OR:Odds Ratio

HPV serotiplerinin hastalar arasında çok sayıda farklı kombinasyonlarda dağılması nedeniyle örneklem, HPV DNA testinin hemen öncesinde veya aynı anda alınan smearın sonuçlarına göre de analiz edilmiştir (bkz. Tablo-19). Buna göre HPV DNA'sı pozitif olan bu örneklem; %51,6'sının smear sonucu normal, %13,6'sının ASCUS, %18,2'sinin LSIL, %1,4'ünün ASC-H, %2,2'sinin HSIL, %0,2'sinin AGC olduğu bulunmuştur. HPV DNA'sı pozitif olan %12,7 hastanın ise smear testi bulunmamaktadır. Ayrıca bu tabloda hastalara hangi işlemlerin yapıldığı da görülmektedir (bkz.Tablo-19).

Tablo 19. Smear sonuçlarına göre yapılan biyopsi ve LEEP sonuçları

<i>Smear Sonuçları(N,%)</i>	<i>Biyopsi Sonuçları(N,%)</i>	<i>LEEP Sonuçları(N,%)</i>
Normal (N=467, %51,6)	Biyopsi yapılmamış (N=351,%38,8)	Normal (N=14,%66,7) Low Grade(N=2,%9,5) High Grade(N=5,%23,8)
	Normal (N=82 %17,5)	Normal (N=2,%66,7) Low Grade (N=1,%33,3)
	Low Grade (N=19, %4)	Normal (N=3,%60) Low Grade (N=1,%20) High Grade(N=1,%20)
	High Grade (N=14, %3)	Normal (N=3,%23,1) High Grade(N=10,%76,9)
	Adeno ca (N=1, %0,2)	
ASCUS (N=123, %13,6)	Biyopsi yapılmamış (N=50, %40,6)	Normal (N=11,%78,7) Low Grade(N=1,%7,1) High Grade(N=2,%14,2)
	Normal (N=41, %33,3)	Normal (N=3,%75) High Grade (N=1, %25)
	Low Grade (N=12, %9,7)	Normal (N=1,%25) High Grade (N=2,%50) AIS(N=1,%25)
	High Grade (N=19, %15,4)	Normal (N=5,%38,5) Low Grade (N=1,%7,7) High Grade (N=7,%53,8)
	SCC (N=1, %0,8)	High Grade (N=1,%100)
LSIL (N=165, %18,2)	Biyopsi yapılmamış (N=57, %34,5)	Normal (N=6,%28,6) Low Grade (N=3,%14,3) High Grade(N=10,%47,6) AIS(N=2,%9,5)
	Normal (N=48,%29)	Normal (N=5,%55,6) Low Grade (N=2,%22,2) High Grade(N=2,%22,2)
	Low Grade (N=34, %20,6)	Normal (N=4,%40) Low Grade (N=3,%30) High Grade (N=3,%30)
	High Grade (N=25, %15,1)	Normal (N=1,%4,5) Low Grade (N=2,%9) High Grade (N=18,%82) AIS(N=1,%4,5)
	Adenokarsinom (N=1, %0,6)	High Grade (N=1, %100)
ASC-H (N=13, %1,4)	Biyopsi yapılmamış (N=7,%53,8)	Normal (N=1,%25) High Grade (N=3,%75)
	Normal(N=5, %38,4)	Normal (N=3,%100)
	High Grade (N=1, %7,7)	High Grade (N=1, %100)
HSIL (N=20 %2,2)	Biyopsi yapılmamış (N=8, %40)	Normal (N=1,%12,5) Low Grade (N=1,%12,5) High Grade (N=6,%75)
	Normal(N=3, %15)	-
	High Grade (N=9, %45)	Normal (N=1,%12,5) High Grade (N=7, %87,5)
AGC (N=2 %0,2)	High Grade (N=1, %50)	-
Smear yapılmamış (N=115, %12,7)	Biyopsi yapılmamış(N=109, %94,7)	Normal (N=1, %25) High Grade (N=3, %75)
	Normal (N=1, %0,9)	-
	Low Grade (N=1, %0,9)	-
	High Grade (N=4, %3,5)	High Grade (N=4, %100)

Lezyonların HPV durumuna göre dağılımlarını görebilmek amacıyla HPV serotiplerine göre smear, biyopsi, LEEP sonuçlarını değerlendirdik. Olguların 369'u (%40,8) birden fazla HPV serotipi ile infekte idi. 536 hasta ise (%59,2) tek bir HPV suşu ile infekte idi. Bu nedenle hastaların smear, biyopsi ve LEEP sonuçlarını hem tek suşla infekte olanlarda, hem de suşların birarada infekte etmesine göre değerlendirdik. (bkz. Tablo-20, 21, 22)

Tablo-20'ye göre HPV18, HPV 31, HPV 39, HPV 68'in olgularda yalnız bulunması ile diğer tiplerle birlikte bulunması arasında smear sonucunu etkileyen anlamlı bir fark mevcuttur ($p=0,001$; $p=0,003$; $p=0,10$; $p=0,002$ sırasıyla). Buna göre bu serotipler diğer serotiplerle birarada olunca normal smear sıklığı anlamlı olarak azalmakta ve patolojik sonuçlar anlamlı olarak artmaktadır.

Tablo-21 ve 22'de görüldüğü üzere HPV tiplerinin yalnız veya diğerleri ile birlikte bulunması biyopsi sonucu ve LEEP sonucu üzerinde anlamlı bir etki gösterilememiştir.

Tablo 20. HPV tiplerinin yalnız ve multipl bulunmasına göre smear sonuçları. (2021)

HPV Serotipi		Örnek	Smear oranları (%)						P
		(N)	Normal	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL	AGC	
16	Yalnız	78	0,513	0,179	0,205	0,038	0,051	0,013	0,699
	+ Diğerleri	135	0,430	0,200	0,289	0,044	0,030	0,007	
18	Yalnız	47	0,809	0,149	0,043	0,000	0,000	0,000	0,001
	+ Diğerleri	103	0,515	0,155	0,282	0,190	0,290	0,000	
31	Yalnız	62	0,806	0,048	0,081	0,000	0,065	0,000	0,003
	+ Diğerleri	81	0,593	0,148	0,222	0,025	0,012	0,000	
33	Yalnız	7	0,286	0,429	0,286	0,000	0,000	0,000	0,303
	+ Diğerleri	23	0,522	0,087	0,304	0,043	0,043	0,000	
35	Yalnız	35	0,771	0,029	0,143	0,029	0,029	0,000	0,097
	+ Diğerleri	62	0,516	0,113	0,323	0,016	0,032	0,000	
39	Yalnız	31	0,774	0,032	0,194	0,000	0,000	0,000	0,010
	+ Diğerleri	68	0,456	0,191	0,324	0,000	0,029	0,000	
45	Yalnız	14	0,571	0,214	0,214	0,000	0,000	0,000	0,841
	+ Diğerleri	37	0,514	0,189	0,243	0,027	0,027	0,000	
51	Yalnız	40	0,600	0,175	0,200	0,000	0,025	0,000	0,529
	+ Diğerleri	74	0,473	0,176	0,311	0,000	0,041	0,000	
52	Yalnız	41	0,659	0,146	0,171	0,000	0,024	0,000	0,071
	+ Diğerleri	65	0,448	0,154	0,292	0,077	0,031	0,000	
56	Yalnız	30	0,367	0,233	0,400	0,000	0,000	0,000	0,013
	+ Diğerleri	77	0,299	0,221	0,416	0,000	0,052	0,000	
58	Yalnız	13	0,538	0,231	0,231	0,000	0,000	0,000	0,737
	+ Diğerleri	38	0,474	0,184	0,263	0,026	0,053	0,000	
59	Yalnız	17	0,647	0,176	0,176	0,000	0,000	0,000	0,258
	+ Diğerleri	49	0,449	0,122	0,408	0,000	0,020	0,000	
66	Yalnız	26	0,538	0,269	0,192	0,000	0,000	0,000	0,083
	+ Diğerleri	70	0,443	0,129	0,386	0,000	0,043	0,000	
68	Yalnız	34	0,794	0,118	0,059	0,029	0,000	0,000	0,002
	+ Diğerleri	72	0,444	0,139	0,347	0,028	0,042	0,000	

ASCUS, Atypical squamous cells of undetermined significant (atipik skuamöz hücreli önemi belirsiz lezyon); LSIL, Low grade squamous intraepithelial lesion (Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon); ASC-H, atypical squamous cell – cannot exculude high grade squamous intraepithelial lesion (atipik skuamöz hücreli – yüksek dereceli intraepitelyal lezyon dışlanamıyor); HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) ; AGC, atypical glandular cell (atipik glandüler hücre)

Tablo 21. HPV tiplerinin yalnız ve multipl bulunmasına göre biyopsi sonuçları

HPV Serotipi		Örnek (N)	Biyopsi oranları				P
			Normal	Low Grade	High Grade	Adeno Ca	
16	Yalnız	20	0,650	0,179	0,200	0,050	0,444
	+ Diğerleri	18	0,667	0,200	0,111	0,000	
18	Yalnız	22	0,773	0,182	0,045	0,000	0,836
	+ Diğerleri	24	0,708	0,208	0,083	0,000	
31	Yalnız	7	0,714	0,000	0,286	0,000	0,146
	+ Diğerleri	16	0,750	0,188	0,063	0,000	
33	Yalnız	1	1,000	0,000	0,000	0,000	0,189
	+ Diğerleri	3	0,333	0,000	0,667	0,000	
35	Yalnız	5	0,600	0,000	0,400	0,000	0,057
	+ Diğerleri	7	0,714	0,286	0,000	0,000	
39	Yalnız	2	1,000	0,000	0,000	0,000	0,200
	+ Diğerleri	5	0,600	0,400	0,000	0,000	
45	Yalnız	1	1,000	0,000	0,000	0,000	0,341
	+ Diğerleri	5	0,600	0,000	0,400	0,000	
51	Yalnız	1	1,000	0,000	0,000	0,000	0,221
	+ Diğerleri	9	0,444	0,556	0,000	0,000	
52	Yalnız	6	0,833	0,167	0,000	0,000	0,328
	+ Diğerleri	6	0,500	0,333	0,167	0,000	
56	Yalnız	1	1,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	1	1,000	0,000	0,000	0,000	
58	Yalnız	2	1,000	0,000	0,000	0,000	0,088
	+ Diğerleri	3	0,333	0,000	0,667	0,000	
59	Yalnız	1	0,000	1,000	0,000	0,000	0,020
	+ Diğerleri	5	1,000	0,000	0,000	0,000	
66	Yalnız	0	0,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	7	0,714	0,286	0,000	0,000	
68	Yalnız	3	0,667	0,000	0,333	0,000	0,214
	+ Diğerleri	6	0,833	0,167	0,000	0,000	

Low grade (düşük dereceli); High grade (yüksek dereceli), AIS; Adenokarsinoma in situ

Tablo 22. HPV tiplerinin yalnız ve multipl bulunmasına göre LEEP sonuçları

HPV Serotipi		Örnek (N)	LEEP oranları				P
			Normal	Low Grade	High Grade	AIS	
16	Yalnız	14	0,286	0,143	0,500	0,071	0,573
	+ Diğerleri	10	0,500	0,100	0,400	0,000	
18	Yalnız	4	0,500	0,000	0,500	0,000	0,733
	+ Diğerleri	10	0,600	0,000	0,400	0,000	
31	Yalnız	3	0,667	0,000	0,333	0,000	0,633
	+ Diğerleri	6	0,500	0,000	0,500	0,000	
33	Yalnız	0	0,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	1	0,000	0,000	1,000	0,000	
35	Yalnız	3	1,000	0,000	0,000	0,000	0,208
	+ Diğerleri	3	0,667	0,000	0,333	0,000	
39	Yalnız	2	1,000	0,000	0,000	0,000	0,276
	+ Diğerleri	3	0,667	0,000	0,333	0,000	
45	Yalnız	0	0,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	1	0,000	0,000	1,000	0,000	
51	Yalnız	0	0,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	3	0,667	0,000	0,333	0,000	
52	Yalnız	2	1,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	1	1,000	0,000	0,000	0,000	
56	Yalnız	1	1,000	0,000	0,000	0,000	0,306
	+ Diğerleri	2	0,500	0,000	0,500	0,000	
58	Yalnız	0	0,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	2	0,000	0,500	0,500	0,000	
59	Yalnız	0	0,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	3	1,000	0,000	0,000	0,000	
66	Yalnız	0	0,000	0,000	0,000	0,000	-
	+ Diğerleri	4	0,750	0,250	0,000	0,000	
68	Yalnız	1	0,000	0,000	1,000	0,000	0,034
	+ Diğerleri	3	1,000	0,000	0,000	0,000	

Low grade (düşük dereceli), High grade (yüksek dereceli), AIS:Adenokarsinoma in situ

Smear testi normal olan hastaların (n=467, %51,6) biyopsi ve LEEP sonuçları, infekte eden HPV serotipinin etkilerini gösterebilmek amacıyla karşılaştırılmıştır. HPV serotiplerinin aynı anda birarada bulunmalarından bağımsız olarak patoloji sonuçları alınmıştır. Buna göre, 467 hastanın smeari normal olmasına karşın yapılan biyopsi ve LEEP işlemi sonucunda elde edilen patoloji raporları değerlendirilmiştir.

Buna göre; yapılan smear sonucu normal gelmesine karşın biyopsi ve LEEP gibi işlemler sonucu elde edilen patoloji raporları ihmal edilemeyecek oranlarda hastanın aslında belirgin lezyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum Tablo 23’de ayrıntılarıyla gösterilmektedir. Örneğin HPV 16 ile infekte olup smeari normal olmasına karşın 6 (%15,8) hastada high grade lezyon, 1 (%2,6) hastada adenokarsinom; LEEP sonuçlarına baktığımızda ise 11 (%45,8) hastada high grade lezyon, 1 hastada (%4,2) ise AIS bulunmuştur. Hastaları yalnızca smear testi ile değerlendirdiğimizde atlanabilecek olan bu lezyonlar işlemler sonucu fark edilmiştir. (Tablo-23)

Hastaları infekte eden HPV suş sayısının daha az sıklıkla tek bir suş olması ve etkenin daha yüksek oranda kombinasyonlar halinde bulunması nedeniyle smear, biyopsi ve LEEP sonuçlarını bir de bu açıdan değerlendirdik. Grubu ayırırken en sık görünen serotipler olan 16, 18, 31, 33 serotiplerini kıstas aldık. Bu serotipler aynı zamanda yukarıda söz edilen literatüre göre en malign seyirli HPV serotiplerini oluşturmaktaydı. Bu anlamda örneklemimizdeki hastaları HPV 16, 18, 31, 33’den biri pozitif; HPV 16, 18, 31, 33 dışı tüm serotipler negatif; HPV 16 veya 18 pozitif; HPV 16 veya 18 dışında herhangi biri pozitif; HPV 31 veya 33 suşlarından biri pozitif önermelerini oluşturarak ayırdık. (bkz. Tablo-24, 25, 26)

Bu tablolarda önermemiz geçerli ise *Evet*, geçerli değil ise *Hayır* yanıtı verilmiştir. Buna göre smear, biyopsi ve LEEP sonuçlarında istatistiksel analiz yapılmıştır. Örneğin, HPV 16 veya 18’in herhangi birisinin pozitif olma durumu üzerine önermemiz *Evet* yanıtı alan grupta anlamlı olarak daha az sayıda normal smear sonucu elde edilmiştir (p=0,03). (Tablo-24)

Biyopsi sonuçlarının gösterildiği Tablo 25’te ise HPV16, 18, 31, 33 dışı tüm serotipler negatif ise, hastalarda anlamlı olarak daha az sayıda Low Grade ve daha fazla sayıda High Grade lezyon mevcuttur (p=0,03). HPV 16 veya 18 pozitif önermesi *Evet* olan grupta biyopsi sonuçlarına bakıldığında hastalarda anlamlı olarak daha az sayıda Low Grade ve daha fazla sayıda High Grade lezyon mevcuttur (p=0,033) (Tablo-25).

Tablo 26’da LEEP sonuçlarına göre HPV16, 18, 31, 33’den biri pozitif önermesi *Evet* olan grupta anlamlı olarak daha az sayıda normal sonuç olup, High Grade lezyon sayısı

yüksektir ($p=0,007$). HPV 16 veya 18 pozitif önermesi *Evet* olan grupta ise yine aynı şekilde anlamlı olarak daha az sayıda normal sonuç olup, High Grade lezyon sayısı yüksektir ($p=0,003$). HPV 16 veya 18 dışında herhangi biri pozitif önermesi *Evet* olan grupta anlamlı olarak normal LEEP sonucu daha yüksek olup High grade lezyon oranı daha düşüktür ($p=0,003$) (Tablo-26).



Tablo 23. Smear sonucu normal olan 467 hastanın HPV serotiplerine göre biyopsi ve LEEP sonuçları

HPV serotipi	Biyopsi Sonucu (N / %)					LEEP Sonucu (N / %)			
	Normal	Low grade	High grade	SCC	Adenokarsinom	Normal	Low Grade	High Grade	AIS
16	25(65,8)	6 (15,8)	6(15,8)	0(0,0)	1 (2,6)	9(37,5)	3(12,5)	11(45,8)	1 (4,2)
18	34(73,9)	9 (19,6)	3 (6,5)	0(0,0)	0 (0,0)	8(57,1)	0 (0,0)	6 (42,9)	0 (0,0)
31	17(73,9)	3 (13)	3 (13)	0(0,0)	0 (0,0)	5(55,6)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)
33	2 (50)	0 (0,0)	2 (50)	0(0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)
35	8 (66,7)	2 (16,7)	2(16,7)	0(0,0)	0 (0,0)	5(83,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)
39	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	4 (80)	0 (0,0)	1 (20)	0 (0,0)
45	4 (66,7)	0 (0,0)	2(33,3)	0(0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)
51	5 (50)	5 (50)	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	2(66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)
56	5 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	2(66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)
58	3 (60)	0 (0,0)	2 (40)	0(0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50)	1 (50)	0 (0,0)
59	5 (83,3)	1(16,7)	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	3 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
66	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	3 (75)	1 (25)	0 (0,0)	0 (0,0)
68	7 (77,8)	1 (11,1)	1(11,1)	0(0,0)	0 (0,0)	3 (75)	0 (0,0)	1 (25)	0 (0,0)
52	8 (66,7)	3 (25)	1 (8,3)	0(0,0)	0 (0,0)	3 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Low grade (düşük dereceli), High grade (yüksek dereceli), AIS;Adenocarcinoma in situ, SCC;Squamous cell carcinoma (skuamöz hücreli karsinom)

Tablo 24. HPV16,18,31,33'ün farklı birlikteliklerine göre smear sonuçları. (2021)

SERVİKAL SMEAR SONUÇLARI

HPV SEROTİPİ İLE İLGİLİ ÖNERMELER		Normal	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL	AGC	P
HPV 16, 18, 31, 33'den biri pozitif	EVET	235(%57,9)	64(%15,8)	81(%20)	10(%2,5)	14(%3,4)	2(%0,5)	0,126
	HAYIR	231(%60,3)	59(%15,4)	84(%21,9)	3(%0,8)	6(%1,6)	0(%0)	
HPV 16, 18, 31, 33 dışı tüm serotipler negatif	EVET	165(%62,3)	38(%14,3)	47(%17,7)	4(%1,5)	10(%3,8)	1(%0,4)	0,334
	HAYIR	301(%57,4)	85(%16,2)	118(22,5)	9(%1,7)	10(%1,9)	1(%0,2)	
HPV 16 veya 18 pozitif	EVET	162(%54,2)	52(%17,4)	65(%21,7)	9(%3)	9(%3)	2(%0,7)	0,03
	HAYIR	304(%62)	71(%14,5)	100(%20,4)	4(%0,8)	11(%2,2)	0(%0)	
HPV 16 veya 18 dışında herhangi biri pozitif	EVET	377(%59,7)	96(%15,2)	134(%21,2)	9(%1,4)	14(%2,2)	1(%0,2)	0,55
	HAYIR	89(%56,3)	27(%17,1)	31(%19,6)	4(%2,5)	6(%3,8)	1(%0,6)	
HPV 31 veya 33 pozitif	EVET	106(%66,3)	20(%12,5)	27(%16,9)	2(%1,3)	5(%3,1)	0(%0)	0,355
	HAYIR	360(%57,2)	103(%16,4)	138(%21,9)	11(%1,7)	15(%2,4)	2(%0,3)	

ASCUS, Atypical squamous cells of undetermined significant (atipik skuamöz hücreli önemi belirsiz lezyon); LSIL, Low grade squamous intraepithelial lesion (Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon); ASC-H, atypical squamous cell – cannot exculude high grade squamous intraepithelial lesion (atipik skuamöz hücreli – yüksek dereceli intraepitelyal lezyon dışlanamıyor); HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) ; AGC, atypical glandular cell (atipik glandüler hücre)

Tablo 25. HPV16,18,31,33'ün farklı birlikteliklerine göre biyopsi sonuçları. (2021)

BİYOPSİ SONUCU							
HPV SEROTİPİ İLE İLGİLİ ÖNERMELER		Normal	Low Grade	High Grade	SCC	Adeno ca	P
HPV 16, 18, 31, 33'den biri pozitif	EVET	117(%56,5)	34(%16,4)	53(%25,6)	1(%0,5)	2(%1)	0,072
	HAYIR	63(%54,8)	32(%27,8)	20(%17,4)	0(%0)	0(%0)	
HPV 16, 18, 31, 33 dışı tüm serotipler negatif	EVET	80(%58)	18(%13)	38(%27,5)	1(%0,7)	1(%0,7)	0,03
	HAYIR	100(%54,3)	48(%26,1)	35(%19)	0(%0)	1(%0,5)	
HPV 16 veya 18 pozitif	EVET	94(%55,6)	26(%15,4)	46(%27,2)	1(%0,6)	2(%1,2)	0.033
	HAYIR	86(%56,2)	40(%26,1)	27(%17,6)	0(%0)	0(%0)	
HPV 16 veya 18 dışında herhangi biri pozitif	EVET	126(%56,8)	50(%22,5)	45(%20,3)	0(%0)	1(%0,5)	0,207
	HAYIR	54(%54)	16(%16)	28(%28)	1(%1)	1(%1)	
HPV 31 veya 33 pozitif	EVET	39(61,9)	10(%15,9)	14(%22,2)	0(%0)	0(%0)	0,725
	HAYIR	141(%54,4)	56(%21,6)	59(%22,8)	1(%0,4)	2(%0,8)	
Low grade (düşük dereceli), High grade (yüksek dereceli), SCC; Squamous cell carcinoma (skuamöz hücreli karsinom)							

Tablo 26. HPV16,18,31,33'ün farklı birlikteliklerine göre LEEP sonuçları. (2021)

LEEP SONUCU						
HPV SEROTİPİ İLE İLGİLİ ÖNERMELER		Normal	Low Grade	High Grade	AIS	P
HPV 16, 18, 31, 33'den biri pozitif	EVET	37(%31,9)	8(%6,9)	68(%58,6)	3(%2,6)	0,007
	HAYIR	35(%53)	8(%12,1)	21(%31,8)	2(%3)	
HPV 16, 18, 31, 33 dışı tüm serotipler negatif	EVET	20(%27)	5(%6,8)	46(%62,2)	3(%4,19)	0,013
	HAYIR	52(%48,1)	111(%10,2)	43(%39,8)	2(%1,9)	
HPV 16 veya 18 pozitif	EVET	30(%29,4)	7(%6,9)	62(%60,8)	3 (%2,9)	0,003
	HAYIR	42(%52,5)	9(%11,3)	27(%33,8)	2(%2,5)	
HPV 16 veya 18 dışında herhangi biri pozitif	EVET	60(%47,6)	12(%9,5)	52(%41,3)	2(%1,6)	0,003
	HAYIR	12(%21,4)	4(%7,1)	37(%66,1)	3(%5,4)	
HPV 31 veya 33 pozitif	EVET	12(%40)	2(%6,7)	16(%53,3)	0(%0)	0,725
	HAYIR	60(%39,5)	14(%9,2)	73(%48,0)	5(%3,39)	
Low grade (düşük dereceli), High grade (yüksek dereceli), AIS;Adenokarsinoma in situ						

5.TARTIŞMA

Servikal kanser, bütün dünyada kadınlarda görülen en yaygın dördüncü kanser türüdür. Yeni gelişen servikal kanser vakalarının %80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Türkiye'de ise serviks kanseri kadınlarda görülen kanserler arasında 12. sırada yer alırken, kansere bağlı ölümler arasında ise 10. sırada yer almaktadır. (1,77,82)

Serviks kanseri ileri evrelere kadar fazla semptom vermemesi ve tedavisinin zor olması nedeniyle oldukça kötü bir prognoza sahiptir. Bu nedenle prekanseröz lezyonların tanınması için kullanılan tarama programları büyük bir öneme sahiptir. Bu tarama programlarından en önemlisi şüphesiz ki Pap smear değerlendirmesidir (81,95,96). Yarı asırdan uzun süredir başarı ile kullanılan, serviks kanseri görülme ve ölüm oranlarını yarı yarıya azaltan Pap smear testlerinin değerlendirmesi günümüzde modifiye Bethesda sistemi ile yapılmaktadır (96,103). Bu sistemde yer alan, bazı prekürsör lezyonları tanımlayan ve belirli kategorilerde yer alan hastaların takip ve tedavisinde henüz tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın bir şekilde uygulanmaya başlanan HPV tiplendirme testleri sayesinde servikal prekürsör lezyonlara yaklaşımda değişiklikler yaşanmıştır. Özellikle serviks kanserinin hiçbir sitolojik ya da morfolojik bulgusu bulunmayan döneminde (latent dönem) HPV'nin gösterilmesi ile bu hastaların takibinde yeni yaklaşımlar ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca serviks kanseri tarama testleri arasında en objektif ve tekrarlanabilir olan HPV DNA tespitinin daha sensitif olduğu gösterilmiştir. (156,157)

HPV; tüm dünyada cinsel yolla bulaşan mikroorganizmalar içerisinde en sık görülenidir. HPV'nin dünyadaki prevalansı %11,7 iken ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HPV prevalansının %2,1 ile %19,2 arasında değiştiği bildirilmektedir (163-169). Kadınların %80'i bu virüs ile karşılaşır fakat çoğu immün sistem tarafından ortadan kaldırılır. HPV tipleri onkojenitelerine göre düşük, orta ve yüksek risk grupları olarak sınıflandırılır. Ancak yüksek riskli HPV enfeksiyonu varsa, yüksek dereceli (high grade) lezyon ve daha sonrasında servikal kanser gelişme ihtimali artmaktadır. HPV tip 16 en onkojenik tip iken, tip 18 ikinci sıradadır. Bu iki tip vakaların %70'inden de sorumludur. (103,104,106)

HPV enfeksiyonunun bu kadar sık görülmesine karşın, enfekte her kadında serviks kanseri görülmemektedir. Bu da, HPV enfeksiyonunun yanısıra bazı kofaktörlerin de

kansere ilerleme için etkili olduğunu düşündürmektedir. Tütün kullanımı bunların başında gelmektedir.

Literatürde çoğu çalışma tütün kullanımının serviks kanseri ve prekürsor lezyonlarının sıklığını arttırdığını iddia etse de nadir bazı çalışmalar bunun tersini söylemektedir (137,140,156). Karşı çıkan bu çalışmalardan birisi olan, Keskin D. ve ark.'nın 2012 yılında yaptığı 1015 olgulu çalışmada, serviks kanseri olan hiçbir vakada sigara veya tütün ürünleri kullanımı gösterilememiştir (158). Bizim çalışmamızda, literatürün geneliyle uyumlu olarak tütün kullanımı ile anormal biyopsi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı ($p=0,021$). Buna göre çalışmamız sigara kullanımının servikal preinvasiv lezyonların oluşumu riskini arttırdığını söyleyen literatürdeki diğer yayınlarla uyumluluk göstermektedir.

HPV enfeksiyonunun invaziv serviks kanserine ilerlemesi için gösterilen bir diğer risk faktörü ise multiparitedir. Brinton ve arkadaşları, 1989 yılında yaptığı bir çalışmada 14 veya daha fazla gebeliği olan kadınlarda servikal kanser riskinin önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır (159). Yine Williams ve ark., 1994 yılında 6 ve üstünde gebeliği olan kadınlarda artmış servikal kanser riski göstermişlerdir (160). Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda da doğum sayısının fazlalığının servikal kanser riskini arttırdığı halen söylenmektedir (161,162). Bizim çalışmamızda ise parite sayısının 3'ün altında olması ile 3 ve üzerinde olması arasında smear ve biyopsi sonuçları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,207$; $p=0,851$ sırasıyla). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte parite her 1 arttığında biyopsi sonucunun anormal olması 1,4 kat artmaktadır.

Bosch ve Schiffman'ın 2008 yılında dünya genelinde invaziv servikal neoplazi ve prekanseröz lezyonlarda HPV tiplerinin prevalansını ve bölgelere göre sıklığını araştıran bir çalışmada servikal kanserde en çok bulunan tipin %50-55 oranla HPV16 olduğunu tespit etmişlerdir (170).

Clifford ve ark.'nın 2003'de yaptığı dünya genelinde 85 çalışmanın metaanalizinde 10.058 invaziv servikal kanserli vakada (8550 skuamöz hücreli karsinom, 1508 adenokarsinom) HPV prevalansını %83-89 olarak bildirmişlerdir. Bölgeler arası HPV tip spesifik prevalans bulguları karşılaştırıldığında, 8550 servikal skuamöz hücreli kanserde bütün ülkelerde HPV16 en yaygın tip olup Asya'da %46 ile Kuzey Amerika ve Avustralya'da %63 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. HPV18, bütün servikal skuamöz hücreli kanser vakalarının %10-14'ünde tespit edilmiştir. HPV 16 ve 18'den sonra diğer yaygın tip 45 (%2-8)'dir. Ancak, Asya'da HPV 58 (%6) ve HPV 52 (%4)

tipleri, HPV 45, 31 ve 33'e göre daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Afrika'da ise HPV 45 prevalansı (%8), HPV 31 (%2,7) veya 33 (%3,2)'ün prevalansına göre iki kat fazla bulunmuştur .(171)

Yine Clifford ve ark.'nın 2006'da yayınlanan 25 ülkeden 12 çalışmanın metaanaliz sonuçlarına göre 3085 invaziv servikal kanser vakasında HPV DNA prevalansı %96'dır. Her ne kadar HPV16 ve HPV 18 prevalansı gelişmemiş bölgelere göre gelişmiş bölgelerde biraz daha yüksek bulunmuş olsa da [(%65-72) vs (%72-77)], tüm dünyada görülen servikal kanserlerin %70'inden HPV16 ve HPV18'in sorumlu olduğu gösterilmiştir.(172)

İnal ve ark.'nın çalışmalarında HPV DNA saptanan örneklerdeki HPV tiplerinin %60,4'ünü yüksek riskli, %25'ini düşük riskli HPV türleri olduğu belirlenmiştir (173). Şahiner F ve ark.'nın 2012 yılında Ankara'da yaptığı bir çalışmada da hastaların %66,9'unda yüksek riskli HPV'lerin, %27,4'ünde düşük riskli HPV'lerin bulunduğu ortaya konmuştur (174). Aynı çalışmada, %33,7 ile en sık HPV16 etkeni saptanırken, HPV52 %12,6, HPV58 %11,6 oranlarında bulunmuştur. Bunu HPV 18, 31, 35 ve diğerleri takip ettiği iddia edilmektedir (174). Türkiye'de toplum temelli bir taramanın sonuçlarında, HPV DNA prevalansı % 4,14 olarak saptanmış ve HPV 16 en sık görülen serotip olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla HPV 51, 31, 52 ve 18 izlemiştir (175). Bizim çalışmamızda sıklık sıralaması biraz daha farklı olarak bulunmuş ve 905 HR-HPV DNA'sı pozitif hastanın; %26,7'sinde HPV16, %18,6'sında HPV18, %18,7'sinde HPV 31, %14,7'sinde HPV 52, %7,3'ünde HPV45 ve %5'inde ise HPV 33 serotipleri saptanmıştır. (bkz Şekil-12)

Dünyada en sık rastlanan tiplerin sırasıyla HPV16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 olarak gösterilmesine karşın, bizim çalışmamızda (birlikte bulunmaları göz ardı edilerek yapılan sıralamaya göre) en sık görülenlerin sırasıyla HPV16, 31, 18, 51, 52 (bkz. Şekil-11) olmasının dikkat çekici olduğunu düşünmekteyiz (176). Ayrıca dünyada HPV33 ve 45'in sık görülmesine karşın bizim çalışmamızdaki serotip sıralamasında bu tiplerin alt sıralarda olduğu görülmektedir. Sıralamalardaki değişikliklerin bölgesel farklardan etkilendiği ve ülkemizdeki serotip dağılımının daha çok Asya paternine uygun olduğu düşünülmüştür. Ancak sayılar ve sıralamalar daha yüksek vaka sayılı serilerle teyid edilmeye gereksinim duymaktadır.

Yine çalışmamızdaki vakaların tek HPV etkeni ile infekte olması esas alınarak serotiplerinin sıralamasında; HPV16, 31, 18, 52, 39, 68, 35, 56, 66 bulunmuştur. Bu sıklık sıralamalarına göre aşı konusunu yorumlamaya çalıştığımızda Gardasil 6, 11, 16, 18

serotiplerine; Gardasil 9 valan ise 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 serotiplerine etkili olmasıyla ülkemizdeki HPV etkenlerinin sıralamasına pek uymadığı gözlenmektedir. HR-HPV'ler arasında olup bizde yüksek oranda görülen 39, 68, 35, 56, 66 serotiplerine bu aşılardan etkili olmadığı, bunun yanı sıra Gardasil 9'da olan ve bizde sıklığı çok düşük olan 33 ve 45 serotiplerinin olduğu görülmüştür. Böyle bakıldığında gelecek olan Gardasil 9 valan aşısındaki serotiplerden yalnızca 16, 18, 31, 52 serotiplerine karşı etkili olacağı benzetilmektedir. HPV serotiplerinin farklı coğrafik bölgelerdeki prevalansı hakkında bilgi edinmek, ileri dönemlerde üretilecek HPV aşılarını belirlemede de esas olacaktır.

Xiaolong ve ark'ı tarafından 2020 yılında Çin'in Xinjiang eyaletinde yapılan bir çalışmada, HPV pozitif kadınlarda çoklu HPV ile infeksiyon oranının %17,6 olduğunu gösterilmiştir (177). Bu çalışmada rastlanan serotip birliktelikleri arasından HPV16+52 ve HPV52+58'in en sık olduğu saptanmıştır. Zhao ve ark'nın 2009 yılında yaptığı bi başka çalışmada, en yaygın buldukları serotip birliktelikleri HPV16+54, HPV16+31, HPV16+68'dir (178). Bizim çalışmamızda ise 369 (%40,8) olgunun çoklu HPV serotipi ile infekte olduğu saptanmıştır. En sık görülen bilikteliklerin %4,5 HPV16+18 bilikteliliği ve %3 HPV35+39+51+56+59+66+68 birlikteliği olduğunu tespit ettik. Ayrıca literatüre bakıldığında HPV35+39+51+56+59+66+68 bilikteliliğinin bu denli yüksek oranda görülmesi şaşırtıcı bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

ABD'de yapılan, HPV prevalansının yaşlara göre değerlendirildiği bir çalışmada; HPV prevalansı 14-19 yaşları arasında %24,5, 20-24 yaş arasında %44,8, 25-29 yaş arası %27,4, 30-39 yaş arası %27,5, 40-49 yaş arası %25,2 ve 50-59 yaş arasında %19,6 olarak bulunmuştur (179). Buna göre HPV prevalansının 20-24 yaş arasında en yüksek olduğu görülmektedir. Bu da ABD'de erken başlayan cinsel aktivitenin aynı zamanda en yoğun olduğu dönemle uyumludur. Ülkemizde Ferah ve ark.'nın 2020 yılında yaptığı ve 288 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %22,9'unda HPV DNA pozitif saptanmıştır. HPV pozitif olan grubun yaş aralıklarına bakıldığında en sık 30-39 yaş aralığında (%42,4) görüldüğü bulunmuştur (175). Bizim yaptığımız çalışmada ise bu bulguya uygun olarak, tüm HPV tiplerinin en fazla 40 yaş öncesinde görüldüğü ve 30-39 yaş aralığında en yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur. Bunu takip eden yaş aralığı ise HPV16, 18, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 serotipleri için 20-29 yaş, HPV31, 33, 52, 66, 68 serotipleri içinse 40-49 yaş aralığıdır.

Ülkemizde 2014 yılından beri, 30-65 yaş grundaki kadınlara HPV tabanlı (Co-test) tarama programı uygulanmaktadır. Bu sayede günümüzde birinci basamak sağlık hizmeti

tarafından serviks kanserinin hem taraması, hem de aşı ile koruyuculuğu sağlanmaktadır. HPV DNA testi ve smear eşzamanlı olarak alınmaktadır. HPV'si negatif olan hasta grubu 5 yıllık rutin taramaya alınmakta ve HPV'si pozitif hasta grubundan alınan servikal sitoloji değerlendirilmektedir.

Servikal kanser ve serviksin prekanseröz lezyonlarının gelişiminde HPV'nin önemli bir rolü vardır. Bu temel gerçeğe klinik uygulamalarla birlikte baktığımızda, gerçekten HPV DNA tarama testinin yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve üstü lezyonları yakalamada Pap smearden daha sensitif olduğu, Pap smear ve HPV DNA testleri birlikte değerlendirildiğinde başarı oranlarının daha da arttığı görülmektedir.

Her ne kadar tarama programı başarılı olarak yürütülse de, sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastaların yönetilmesi sürecinde sorunlar yaşanmaktadır. Yönetim şemalarında literatüre uygun olarak HPV 16 ve 18 gibi riskli serotipler esas alınarak ileri müdahaleye ve araştırmaya yönlendirilmekte, diğer serotiplerle infekte hastalar ise izleme alınmaktadır. Bu durum, izlem süresi içerisinde çok sayıda hastanın lezyonlarının malign lezyonlara progrese olmasına yol açmakta veya erken tanı ve tedaviyi engellemektedir. Örneğin, sitolojisi normal olan ve HPV16 ve/veya 18'den biri ile infekte olan hastaya kolposkopi yapılırken, diğer HR-HPV tipleri ile infekte hastalara "1 yıl sonra smear kontrolüne gel" denmektedir. Bu durum zaman içerisinde ülkemizde bir rutin uygulama haline gelmiştir.

Smear sitolojisi normal olup, HPV testi pozitif olan hasta prevalansı dünya genelinde %11,7 oranında iken, Afrika'da %21,1, Amerika'da %11,5, Avrupa'da %14,2 ve Asya'da %9,2 olarak saptanmıştır (112). Türkiye'de yapılan toplum temelli bir tarama çalışmasında ise HPV DNA pozitif olguların servikal sitoloji sonuçları incelendiğinde; sonuçların %67'sinde normal hücresel bulgular, %19'unda anormal sitolojik bulgular izlenirken, %16'sında yetersiz materyal nedeniyle tam değerlendirme yapılamamıştır (175). Anormal sitolojik bulguların arasında %11,6 LSIL, %6,1 ASCUS, %0,8 HSIL, %0,4 AGC, %0,2 ASC-H, %0,1 serviks kanseri olduğu gösterilmiştir(175). Bizim çalışmamızda ise olguların %51,6'sında normal sitoloji, %18,2'sinde LSIL, %13,6'sında ASCUS, %2,2'sinde HSIL, %1,4'ünde ASC-H, %0,2'sinde AGC tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar ülkemizde diğer hastane bazlı yapılan çalışmalarla benzerdi (180).

Çalışmamızda smear sonucu normal bulunan 467 (%51,6) hastadan 116'sına biyopsi yapılmış olup bunlardan 14 tanesinde (%3) high grade lezyon ve 1 hastada da

(%0,2) adenokarsinom bulunmuştur. Smearı normal olmasına rağmen biyopsi sonucu adenokarsinom çıkan olguyu incelediğimizde HPV16 ile infekte olduğunu gördük. Smearı normal olup, biyopsi sonucu high grade lezyon olan hastaların sahip olduğu tipler ise; HPV16 (n=4); HPV31 (n=2); HPV35 (n=2); HPV18 (n=1); HPV68 (n=1); HPV16+18 (n=1); HPV18+45 (n=1); HPV16+33+58 (n=1); HPV31+33+45+58+52 (n=1)'dir. Sonuçta 905 hasta arasından smearı normal olan 467 hastadan toplam 15 hastada (%3,2) yüksek riskli lezyon saptanmıştır. Bu oran yüksek olup ihmal edilmemesi gereken bir orana işaret etmektedir. Tarama programımız güncellenmeli ve sıklığı yüksek olan riskli serotiplere sahip tüm hastalar kolposkopik olarak değerlendirilmelidir.

HPV16 ve 18'in premalign ve malign lezyonlarla en çok ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, özellikle HPV bulaşının zirvede olduğu genç kadınlar arasında yüksek riskli tiplerle ilişkili kanser öncüllerinin riskinin incelenmesi, çoklu HR-HPV serotipleriyle infeksiyonun yüksek prevalansı nedeniyle karmaşıktır (181,182).

Biyolojik olarak, kanser riski açısından HPV genotipleri arasında etkileşim olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur; her bir HPV serotipinin bağımsız olarak hareket ettiği ve bu nedenle sitolojik değişiklikler ve prekanser riskine bağımsız olarak katkıda bulunması gerektiği yaygın bir şekilde varsayılmaktadır. Bununla birlikte, kohort çalışmalarından gelen tartışmalı raporlar vardır, bunlardan bazıları birden fazla türü içeren infeksiyonlarda HPV genotiplerinin sinerjik olarak hareket ettiğini öne sürmektedir. (183,184) Birden fazla HPV tipiyle eş zamanlı infeksiyonun sitolojik değişiklikler üzerindeki etkileri ve prekanser ve kanser riski tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, önceki bazı çalışmalar, birden fazla HPV tipi ile infeksiyonun sinerjistik etkiler sağladığını, diğerlerinin ise olmadığını ileri sürmüştür (183,184). Nicolas W. ve ark.'larının 2013'te 59.000 hasta ile yaptığı çalışmada birden fazla HR-HPV tipi ile infekte kadınların herhangi bir sitolojik anormalliğe sahip olma riski çok daha yüksek bulmuştur. Yine aynı çalışmada artan sayıda HPV serotipiyle infeksiyon, 3 kata kadar artmış LSIL riskiyle en güçlü etkiye sahipti. Birden fazla eşzamanlı karsinojenik tip ile infekte kadınlarda da daha yüksek HSIL riski vardı, ancak risk 2 tip ile eşzamanlı infeksiyonun ötesine geçmemiştir. Ancak, HPV-16 ile infekte kadınlar için, birden fazla tip mevcut olması durumunda HSIL riskinin değişmediğini gözlemlemişlerdi.(185)

Bu varsayımların ışığı altında, birden çok tiple eşzamanlı infeksiyonun anormal sitoloji bulguları ve servikal prekanser riski üzerinde ilave etkiler sağlayıp sağlamadığını göstermeyi umarak yaptığımız incelemede; HPV18, 31, 39, 68'in yalnız bulunması ile bu tiplerin diğer serotiplerle birlikte bulunması arasında farklar bulunmaktadır. Bu serotipler

yalnız olarak infekte ettiklerinde anlamlı olarak daha yüksek oranlarda normal smear sitolojileri ortaya çıkmakta, diğer serotiplerle birlikte infekte ettiklerinde ise patolojik sonuç sıklığı anlamlı olarak artmaktadır (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,003$; $p=0,10$; $p=0,002$) (Tablo-20). Ancak biyopsi ve LEEP sonuçlarını aynı şekilde karşılaştırdığımızda serotiplerin birarada olmasının patolojik sonuç sıklığını arttırdığına ilişkin anlamlı bir sonuç bulamadık.

HPV ile ilgili yapılan çalışmaların topluma genellenmesi ve detaylı anlaşılabilmesi için vaka sayısının fazla olması istenmektedir. Bizim hasta sayımızın görece az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Aynı zamanda, Aile hekimliği polikliniğinde kendimiz kolposkopi yapmadığımız için kolposkopik değerlendirmeyi sadece biyopsi ve LEEP patoloji sonucu olarak vermiş olamız çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmanın özel üniversite hastanesi bünyesinde yürütülmüş olması dolayısıyla maddi endişelerden dolayı her hastadan HPV DNA bakılmamış olmasıdır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızın sonucunda HPV16'nın en sık saptanan ve biyopsi sonuçlarına göre patolojik olma potansiyeli en yüksek olarak bulunan serotip olduğu, diğer serotiplerin ise farklı sıklıklarda saptandığı söylenebilir.
2. Çalışmamızda sigara kullanımının servikal preinvaziv lezyonların oluşumu riskini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur.
3. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte parite her 1 arttığında biyopsi sonucunun anormal olmasını 1,4 kat artırdığı bulunmuştur.
4. HPV 16, 18, 33, 39 ve 56 serotiplerinin çalışmaya katılan hastalarda 40 yaş öncesi grupta anlamlı olarak daha sık görüldüğü ve tüm tiplerin 30-39 yaş aralığında en yüksek oranda olduğu bulunmuştur.
5. Verilerimizdeki HPV serotiplerinin sıklık sıralamasının, dünyadaki HPV tiplerin sıklık sıralamasından farklı olduğu gözlenmiştir. Gelecek olan Gardasil 9 valan aşısının HPV33 ve HPV45'e etkili olduğu ancak bizim çalışmamızdaki serotip sıralamasında bu tiplerin alt sıralarda olduğu bulunmuştur. Böyle bakıldığında çalışmamızda sık görüldüğünü tespit ettiğimiz tip 39, 68, 35, 56, 66 serotiplerine karşı herhangi bir aşı bulunmamaktadır.
6. 905 hasta arasından smearı normal olan 467 hastadan toplam 15 hastada (%3,2) yüksek riskli lezyon saptanmıştır. Ve bu 15 hastadan 9 tanesinin HPV 16,18 dışı diğer HR-HPV tipleriyle infekte olduğu görülmüştür.
7. HPV18, 31, 39, 68'in yalnız bulunması ile bu tiplerin diğer serotiplerle birlikte bulunması arasında farklar bulunmaktadır. Bu serotipler yalnız olarak infekte ettiklerinde anlamlı olarak daha yüksek oranlarda normal smear sitolojileri ortaya çıkmakta, diğer serotiplerle birlikte infekte ettiklerinde ise patolojik sonuç sıklığı anlamlı olarak artmaktadır.

7. ÖNERİLER

1. HPV'nin bulaş şekli, erken yaşta cinsel ilişkinin riskleri, tek eşliliğin önemi, sadece kondomun CYBİ'dan yeterince koruyucu olmadığı, aşı ile HPV'den korunulabileceği ve taramaların aksatılmaması durumunda erken tanı ve tedavinin mümkün olması konularında toplum eğitilmeli ve hastalık birinci basamakta engellenmelidir. Bunun için hem toplumdaki hem de hekimlerdeki farkındalığı arttırmak önemlidir.
2. Serviks kanseri ile mücadele için hedeflerimiz; kadın, erkek ayırmaksızın 9-26 yaş grubuna ulaşarak HPV'ye karşı aşı ile bağışıklamak, sonrasında ise 30-65 yaş grubu kadınların KETEM'e başvurarak tarama testlerini yaptırmalarını sağlamak olmalıdır.
3. Çalışmamızdan elde edilen veriler smear testi ile birlikte HPV DNA testinin bu tarama programındaki önemine bir kez daha vurgu yapmaktadır. İdeal tarama testi için dünya genelinde çalışmalar devam etmekle birlikte, mevcut veriler HPV DNA testinin kombine kullanımını, hatta son veriler(ACS 2020 önerileri) sadece HPV DNA testinin kullanılmasını önermektedir. HPV testinin tek başına değerlendirilmesi kolposkopi oranlarını artırsa da, daha yüksek oranda preinvaziv lezyon tespitini sağlamakta hatta smear testi ile öngörülemeyen invaziv lezyonları da işaret edebilmektedir. Bu nedenle hastalar HPV DNA testi ile taranmalıdır.
4. HR-HPV pozitif olan kadınlarda, smear sonucu normal bile olsa HPV serotipine bakılmaksızın yüksek dereceli lezyonu atlamamak için kolposkopi yapılması önerilmelidir.
5. Kılavuzların önerilerine ek olarak 16,18 dışı HR-HPV tiplerini de geniş kapsamlı tarayarak daha fazla sayıda hastaya daha erken tanı şansı sağlamaya çalışılmalıdır.
6. HPV tiplerinin birlikteliklerinin nasıl yönetileceği anlamak ve daha etkin aşılar üretmek için ülkemizde HPV DNA, HPV tip prevalansı ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
7. Ülkemizde HPV aşısı henüz aşı takviminde bulunmamakta ve kişiler aşı olmayı istemeleri halinde aşığı satın alarak yaptırebilmektedirler. Çoğu gelişmiş ülkede HPV aşısının aşı takviminde yer alması ancak ülkemizde yer almaması toplumumuz için son derece üzücüdür. HPV aşısının rutin kullanıma girmesi için çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Küresel kanser istatistikleri 2020:GLOBACAN, CA Cancer J Clin. 2021 Şubat 4. Doi: 10.3322/caac.21660, PMID: 33538338.
2. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet 2004; 364 (9430): 249- 56.
3. Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. Int J Gynecol Cancer 2001; 11 (1): 24- 31.
4. Taylor RJ, Morrell SL, Mamoon HA, Wain GV. Effects of screening on cervical cancer incidence and mortality in New South Wales implied by influences of period of diagnosis and birth cohort. J Epidemiol Community Health 2001; 55(11): 782- 8.
5. Walsh JME. Cervical cancer: developments in screening and evaluation of the abnormal Pap smear. West J Med 1998; 169(5): 304- 10.
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189:12-19.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007;370:890907.
8. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:346-355.
9. Saraiya M, Berkowitz Z, Yabroff KR, et al. Cervical cancer screening with both human papillomavirus and Papanicolaou testing vs Papanicolaou testing alone: what screening intervals are physicians recommending? Arch Intern Med. 2010;170:977-985.
10. Saraiya M, Irwin KL, Carlin L, et al. Cervical cancer screening and management practices among providers in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP). Cancer. 2007;110:1024-1032.
11. World Health Organization (WHO, 2018). Maternal mortality. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>.
12. Say I, Chou D, Gemmill A, Tunçalp ö, MollerAB, Daniels JD, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. lancet Global Health. 2014;2(6): e323-e333.
13. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Dairesi Başkanlığı Anne ölümleri semineri. <https://docplayer.biz.tr/6206870-Anneolumleri-turkiye-halk-sagligi-kurumu-kadin-veureme-sagligi-dairesi-baskanligi.html>.

14. TAÇESE. Adölesan Doğurganlık: Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü.
<https://www.tuseb.gov.tr/enstitu/tacese/adolesan-do-urganl-k>.
15. World Health Organization (WHO, 2018). Adolescent pregnancy.
<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>.
16. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018.
http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA_2018_ana_Rapor.pdf.
17. World Health Organization. <https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent/adolescent-data/adolescent---adolescent-sexual-and-reproductive-health>.
18. Soylu N, Ayaz M. Adli Değerlendirme için Yönlendirilen Küçük Yaşta Evlendirilmiş Kız Çocuklarının Sosyodemografik Özellikleri ve Ruhsal Değerlendirmesi. Anadolu Psikiyatr Dergisi. 2013;14:136–44.
19. Çetin Ö, Aslan E . Adölesanlarda Sık Görülen Jinekolojik Sorunlar. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi. 2019;2(1):33-43.
20. World Health Organization. The WHO multi-country study on women's health and domestic violence against women 2003.
21. Serpil S, Akça TE, Zehra DU. Kadına yönelik şiddet. Birinci Basamakta Adli Tıp kitabı 2011.
22. Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü. Kadına Yönelik Şiddetle Mücadele Ulusal Eylem Planı (2016-2020) Ankara: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı; 2016
<https://ailevecalisma.gov.tr/ksgm/ulusal-eylem-planlari/kadina-yonelik-siddetle-mucadele-ulusal-eylem-planlari>.
23. World Health Organization 2013. Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85239/9789241564625_eng.pdf?sequence=1.
24. Marston C, Cleland J. The effects of contraception on obstetric outcome. Geneva: World Health Organization, 2004 <http://www.heartresources.org/wp-content/uploads/2015/06/The-effects-of-contraception-on-obstetric-outcomes>.
25. Mavranzouli I. Health Economics of Contraseption. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(2):187-98.

26. Vayena E, Rowe P, Griffin P. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters. 17-21 September 2001, Geneva - Switzerland, 2002. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9241590300/en/>.
27. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007;22:1506-12.
28. Balasch J. Ageing and infertility: an overview. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:855-60.
29. Thoma M, Cox C, Fledderjohann J, Adageba R.K. Infecundity and Infertility Oxford Research Encyclopedia, Global Public Health (oxfordre.com/publichealth). Oxford University Press USA, 2019.
30. Özçelik B, Karamustafalıoğlu O, Özçelik A. İnfertilitenin psikolojik ve psikiyatrik yönü. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2007;8:140-8.
31. Erbil N, Bostan Ö, Kahraman AN. İnfertil kadın ve erkeklerde umutsuzluk. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2010;20:228-35.
32. Moos MK. Unintended pregnancies: a call for nursing action. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2003;28(1):24-31
33. WHO. Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2008 Geneva.
34. Ayşe Ş., Ayden Ç., Zekiye K. İstenmeyen Gebelikler ve İsteyerek Yapılan Düşüklerin Değerlendirilmesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2019;28(4):300-305 doi:10.17827/aktd.474072.
35. Cinsel Sağlık / Üreme Sağlığı Güvenli Annelik, Cilt 2. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara, 2009.
36. Fathalla MF, Cook RJ. Women, abortion and the new technical and policy guidance from WHO Bull World Health Organ. 2012;90(9):712.
37. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü.(2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara.
38. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, ve diğerleri. 2016 Yılında Tedavi Edilebilir Cinsel Yolla Bulaşan Dört Enfeksiyonun Yaygınlığı ve Sıklığının Küresel ve Bölgesel Tahminleri. WHO Bülteni. Haziran 2019 https://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.18.228486.pdf.

39. Küresel cinsel yolla bulaşan enfeksiyon sürveyansına ilişkin rapor, 2018. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2018. Lisans: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>.
40. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Tanı ve Tedavi Rehberi, Yenilenmiş 2. Basım. Düzenleyenler: Olcay Neyzi, Nuray Yolsal, İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı, UNFPA İstanbul, 2002.
41. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/gonore/liste/gonore-istatistik.html>.
42. Guckan R, Kilinc C, Gozdemir E, Gurcaglar AA, Nergiz O. Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus in Amasya region, Turkey. Biomed Res, 2016; 27(3): 769-72.
43. Altun Z, Yarkin F, Vardar MA, Uğuz AH. The prevalence of human papilloma virus infection among women who admitted to Cukurova university faculty of medicine hospital. J Med Sci, 2011; 31: 307.
44. Akcali S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlidag T. Human papilloma virus frequency and genotype distrubution in a Turkish population. Asian Pac J Cancer Prev, 2013; 14(1): 503-6.
45. World Health Organization. Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021 towards ending STIs. Geneva: WHO Document Production Services, 2016. 64 p. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/>.
46. Defining sexual health: Report of a technical consultation on sexual health. World Health Organization. www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sexual_health.
47. Üreme sağlığına giriş. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Cinsel Sağlık / Üreme Sağlığına Giriş Katılımcı Rehberi.
48. CETAD Cinsel Yaşam ve Sorunları 2008 <http://www.cetad.org.tr/CetadData/Books>.
49. Yıldız D, Aydoğan Ü, Doğaner YÇ. Kadın üreme sağlığına genel bakış, sık karşılaşılan sorunlar. Artıran İğde FA, editör. Birinci Basamakta Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığına Yaklaşım. 1. Baskı. Ankara:Türkiye Klinikleri; 2020.
50. World Health Organization. An update on WHO's work on female genital mutilation (FGM): Progress report 2011.
51. Bozdemir N, Özcan S. Cinsellik ve cinsel sağlığa genel bakış. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2011.

52. Torun F, Torun SD, Özaydın AN. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2011;24(1):24-31.
53. Çevik, BA., Piriñçi, E. (2017). Beslenme ve Kanser. Fırat Tıp Der/Fırat Med J 22(1): 1-7
54. <https://gco.iarc.fr/>.
55. Gümüş A. Meme kanserinde psikososyal sorunlar ve destekleyici girişimler. Meme Sağlığı Dergisi 2006; 2):108-114.
56. Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A. Williams Textbook of Endocrinology. New York, Elsevier. 2019.
57. Erbil N. Attitudes towards menopause and depression, body image of women during menopause. Alexandria Journal of Medicine 2018;54:241-6.
58. Harris MG. Sexuality and menopause: Unique issues in gynecologic cancer in seminars in oncology nursing. Semin Oncol Nurs. 2019;35:211-6.
59. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95.
60. Papaioannou P, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et al. for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. CMAJ 2010 (17); 182.
61. Robitaille J, Yoon PW, Moore CA, Liu T, Irizarry-Delacruz M, Looker AC, et al. Prevalence, family history, and prevention of reported osteoporosis in U.S. women. Am J Prev Med 2008;35:47-54.
62. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporosis Int. 1992 Nov;2(6):285-9).
63. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarırmak U, Sarıdoğan M, Şenocak (Turkish Osteoporosis Society) Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporosis Int 2012;23(3) :949-55.
64. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019.
65. Anderson KD, Chad KE, Spink KS. Osteoporosis knowledge, beliefs and practices among adolescent females. J Adolesc Health 2005;36:305-12.
66. Nelson B. Watts, John P. Bilezikian, Pauline M. Camacho, Susan L. Greenspan, Steven T. Harris, Stephen F. Hodgson et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Pract 2010; 16(3): 1–37.

67. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:1-16.
68. <https://www.ics.org/terminology/1> .
69. Zehra A, Ergül A. The burden and cost in urinary incontinence. *The New Journal of Urology* 2021;16-(1):65-74, DOI:10.33719/yud.746448.
70. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric* 2019;22:217-222.
71. Çayan S, Yaman Ö, Orhan İ, Usta M, Başar M, Resim S, et al. Prevalence of sexual dysfunction and urinary incontinence and associated risk factors in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;203:303-308.
72. Sensoy N, Dogan N, Ozek B, Karaaslan L. Urinary incontinence in women: prevalence rates, risk factors and impact on quality of life. *Pak J Med Sci* 2013;29:818.
73. Amaral, M. O., Coutinho, E. C., Nelas, P. A., Chaves, C. M., & Duarte, J. C. (2015). Risk factors associated with urinary incontinence in Portugal and the quality of life of affected women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 131(1), 82-86.
74. Bal MD. Toplumsal Cinsiyet Eşitsizliğine Genel Bakış. *KASHED*. 2014;1(1):15-28.
75. Global Gender Gap Report 2020
http://www3.weforum.org/docs/WEF_GGGR_2020.pdf.
76. Scotto J, Bailar JC. Rigoni-Stern and medical statistics. A nineteenth-century approach to cancer research. *J Hist Med Allied Sci* 1969;24:65-75.
77. Freddie Bray, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
78. Landy R, Pesola F, and Castañón A, et al (2016) Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stagespecific results from a nested case–control study *Br J Cancer* 115 1140–1146.
79. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203. Doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
80. Rubin IC, The pathologic diagnosis of incipient carcinoma of the uterus *Am J Obstet* NY Schottlandr J, Kermauner F: Zur enntnis des Uterus Karzinoms. 1912, Berlin, Karger. 1910;62:668.10.
81. Cox T. Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1999;353:857-8.

82. GLOBOCAN 2012. World Health Organization.
http://globocan.iarc.fr/old/bar_pop.asp?selection=201792&title=Turkey&sex=2&statistic=0&window=1&grid=1&info=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&orientation=1&submit=%C2%A0Execute1 .
83. T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015. Yayın No:1054. Ankara: Sistem Ofset Basım Yayın; 2016.
84. Zur Hausen H, Viruses in human tumors. In: Coppleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN, ed. Gynecologic oncology-fundamental principles and clinical practice, 2,baski. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992; 55-69.
85. Jennifer S. Smith ve ark. the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group Herpes Simplex Virus-2 as a Human Papillomavirus Cofactor in the Etiology of Invasive Cervical Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2002; 94:1604–1613.
86. Munoz N, de-The G, Aristizabal N, Yee C, Robson A, Pearson G. Servikal kanserli hastalarda ve kontrollerde herpesvirüslere karşı antikorlar. In: de-The G, Epstein MA, zur Hausen H, editörler. Onkogenez ve herpesvirüsler II. IARC Sci Yayını No. 11. Lyon (Fransa): IARC; 1975. s. 45–51.
87. Saraiya M, Irwin KL, Carlin L, et al. Cervical cancer screening and management practices among providers in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP). Cancer. 2007;110:1024-1032.
88. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce F. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi& İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara :Medical Network İntraepitelyal serviks,vajen ve vulva hastalıkları 2006;1326-1359.
89. Sankaranarayan R.Basu P, Wesley RS, Mahe C et al; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in INDİA and Africa. Int J Cancer. 2004 Jul 20;110(6):907.
90. Burd EM. Clin Microbiol Rev 2003;16:1-17; Solomon D, et al. JAMA;287:2114-2119.
91. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Ginssmann L. Chapter1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006;24(suppl 3).
92. DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: Clinical Gynecologic Oncology, 7th ed., Mosby Elsevier, Philadelphia 2007, 55-93.

93. Aref-Adib M, Freeman-Wang T. Cervical cancer prevention and screening: the role of human papillomavirus testing. *The Obstet Gynaecol* 2016;18:251–63.
Doi:10.1111/tog.12279.
94. Alp Avcı G, Bozdayı G. İnsan papilloma virüsü. *Kafkas J Med Sci* 2013;3:136–44.
Doi:10.5505/kjms.2013.52724.
95. World Health Organization. WHO guidelines: WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva, Switzerland: WHO; 2013.
96. Vilos GA. The history of the Papanicolaou Smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (3): 479-83.
97. Berker B. Jinekolojik onkolojide tarama. Ayhan A, Durukan T, Gunalp S, Gürkan T, Önderoğlu SL, Yeralı H ve ark (Editörler). *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisinde*. II. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008. s. 1127-36.
98. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285(11):1500-5.
99. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):680-9.
100. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening . *Dis Markers*. 2007;23(4):315-30.
101. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(3):210-20.
102. Darragh T, Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013.
103. Ayhan A, Dursun p. (eds) *Kadın Genital Kanseri Ve HPV Kitabı*. Akademi Yayınevi, Ankara, 2010.
104. *Gynecology, T.L.S.O.*, 45-46.
105. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of abnormal cervical cytology and histology. Practice Bulletin No. 99, December 2008.
106. Kl Berkowitz RP (2013). 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetrics & Gynecology*. 122:393.

107. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al (2003). Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*. 95:1336-43.
108. Berkowitz RP (2013). 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetrics & Gynecology*. 122:393.
109. Irwin, K., et al., Cervical cancer screening, abnormal cytology management, and counseling practices in the United States. 2006. 108(2): p. 397-409.
110. Mayrand MH et al. *Int J Cancer* 2006 119;615-623, PALMS STUDY, *Cancer Cytopathol*, 2015 Ikenberg, JNCI, 2013 Cuzick, PVR 2016.
111. Fontham, ETH, Wolf, AMD, Church, TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70: 321346. doi./10.3322/caac.21628.
112. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202: 1789–1799.
113. Van Doorslaer, K., Chen, Z., Bernard, H., Chan, P.K.S, DeSalle, R., Dillner, J., Forslund, O., Haga, T., McBride, A.A., Villa, L.L., Burk, R.D., and ICTV Report 60 Consortium. 2018, ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae, *Journal of General Virology*, 99, 989–99.
114. Day PM, Schiller JT: Chapter 12: Early events in the papillomavirus life cycle. *From Papillomavirus research: from natural history to vaccines and beyond* Caister Academic Press Campo SM 2006, 175-192.
115. Tarik Gheit. *Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology Front. Oncol.*, 2019.
116. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
117. Wallboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:1-3.
118. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.

119. Kessis TD, Slebos RJ, Nelson WG, et al; Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 90(9): 3988–3992.
120. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS et al. CIN disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015;5:16865.
121. Diseases associated with human papillomavirus infection Heather A. Cubie HPV Research Group, University of Edinburgh MRC Centre for Reproductive Health, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, Scotland, UK.
122. www.medscape.com/answers/219110-56029/which-diseases-are-causedby-human-papillomaviruses-hpv
123. telemedicine.org/warts/cutmanhpv.htm.
124. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1456-60.
125. Liu Zhiyue, Rashid Tasnuva, Nyitray Alan G. (2015) Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sexual Health* 13, 10-21.
126. Martinez, G.G. and Troconis, J.N. (2014) Natural history of the infection for human papillomavirus: an actualization. *Invest Clin* 55, 82–91.
127. Ryndock EJ, Meyers C. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(10):1165-1170. doi:10.1586/14787210.2014.959497.
128. Czeglédy 2001; Ryndock ve Meyers (2014). (Czeglédy, Judit. (2001). Sexual and non-sexual transmission of human papillomavirus (A short review). *Acta microbiologica et immunologica Hungarica.* 48. 511-7. 10.1556/AMicr.48.2001.3-4.17.
129. Meyers J, Ryndock E, Conway MJ, Meyers C, Robison R. Susceptibility of highrisk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1546-1550.
130. G. La Rosa¹, S. Della Libera¹, S. Petricca¹, M. Iaconelli¹, R. Briancesco¹, R. Paradiso¹, M. Semproni¹, First detection of papillomaviruses and polyomaviruses in swimming pool waters: unrecognized recreational water-related pathogens.
131. La Rosa G, Fratini M, Accardi L, et al. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages. *PLoS One.* 2013;8(1):e52391.

132. Iaconelli, M., Petricca, S., Libera, S.D. et al. (2015). First Detection of Human Papillomaviruses and Human Polyomaviruses in River Waters in Italy. *Food Environ Virol* 7,309–315.
133. Di Bonito, Paola & Libera, Simonetta & Petricca, Sabrina & Iaconelli, Marcello & Sanguinetti, Maurizio & Graffeo, Rosalia & Accardi, Luisa & Rosa, Giuseppina. (2014). A large spectrum of alpha and beta Papillomaviruses are detected in human stool samples. *The Journal of general virology*. 96. 10.1099/vir.0.071787-0.
134. Vanhooiteghem O, Muller G, de la Brassinne M. Anogenital condylomata in the children Practice guidelines for a medical expertise. *Rev Med Liege* 2007;62(3):151-4.
135. Schwarcz SK, Whittington WL. Sexual assault and sexually transmitted diseases: detection and management in adults and children. *Rev Infect Dis* 1990;12 (Suppl.6):S682-90.
136. Bennett RS, Powell KR. Human papillomaviruses: associations between laryngeal papillomas and genital warts. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(3):229-32.
137. Milde-Langosch K, Riethdorf S, Löning T, et al. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Arch* 2000; 437: 227-33.
138. Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. Understanding the origin of cervical cancer. In: Prediville W, Davies P. editors. *The Health Professional's HPV Handbook*. UK: Taylor and Francis Group; 2004: 41-54.
139. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
140. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157(3):218-26.
141. Kirchhof MG, Au S. Brazilian waxing and human papillomavirus: a case of acquired epidermodysplasia verruciformis. *CMAJ*. 2015;187(2):126-128.
142. Clark D, MacMahon B. *Preventive medicine*. Boston (MA): Little, Brown & Co; 1967.
143. Nightengale E, Cureton M, Kalmar V. *Perspectives on health promotion and disease prevention in the United States*. Washington (DC): Institute of Medicine, National Academy of Sciences; 1978.
144. Bentzen N. *Wonca dictionary of general/family practice*. Copenhagen: Manedsskrift for Praktisk Laegergerning; 2003.

145. Carlos Martins, Maciek Godycki-Cwirko, Bruno Heleno & John Brodersen (2018) Quaternary prevention: reviewing the concept, *European Journal of General Practice*, 24:1, 106-111.
146. Breitburd F. et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959–63.
147. Jansen KU. et al. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 1995; 13: 1509–14.
148. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.
149. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247–55.
150. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM186981.pdf.
151. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf.
152. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf.
153. NEYZI, Olcay; ÖZGÜLNAR, Nuray. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar. *CYBE Tam ve Tedavi Rehberi*, 57.
154. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:1-23.
155. Morris, Brian & Gray, Ronald & Castellsagué, Xavier & Bosch, F. & Halperin, Daniel & Waskett, Jake & Hankins, Catherine. (2011). The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. *Advances in urology*. 2011. 812368. 10.1155/2011/812368.
156. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papilloma virus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 330-37.

157. Akcali S, Goker A, Ecemis T, et al. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 503-06.
158. Keskin D, Özdemir Ö, Yücel O, Güngül E, Keskin S. Histopathological evaluation and demographic analysis of patients with abnormal cervical smears. ResearchGate. <https://www.researchgate.net/publication/272093343>. 2012.
159. Brinton L A, Reeves W C, Brenes M M, et al (1989). Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol*, 130, 486-96.
160. Williams M A, Kenya P R, Mati J K, Thomas D B (1994). Risk factors for invasive cervical cancer in Kenyan women. *Int J Epidemiol*, 23, 906-12.
161. Le Tran N, Takesumi Y (2001). Parity and Illiteracy as Risk Factors of Cervical Cancers in Viet Nam. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2, 203-206.
162. Hildesheim A, Herrero R, et al (2001). HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica Schiffman M.Br *J Cancer*. 2001 May 4;84(9):1219-26.
163. Aslan FG, Us T, Kaşifoğlu N, Özalp SS, Akgün Y, Öge T, ve ark. Eskişehir bölgesindeki kadınlarda human papillomavirus DNA pozitifliği ve olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi; *TAF Prev Med Bull*, 2015; 14(3): 222-28.
164. Fındık D, Dağı HT, Arslan U, Fındık Y. Servikal örneklerde human papillomavirus sıklığı ve genotip dağılımı. *Genel Tıp Derg*, 2012; 22(4): 116-20.
165. Akcali S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlidag T. Human papilloma virus frequency and genotype distributionin a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013; 14(1): 503-6.
166. Yıldırım D. Sivas Yöresinde Human Papillomavirüs İnfeksiyonlarının Araştırılması. Uzmanlık tezi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2012.
167. Inal MM, Köse Ş, Yıldırım Y, Özdemir Y, Töz E, Ertopçu K, et al. The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gyna Cancer*. 2007;17(6):1266-70.
168. Vardar MA, Altıntaş A, Doran F, Arıdoğan N, Demir C, Burgut R. et al. Human papillomavirus detection in cervical smears and cervical tissue excised by the loop electrosurgical excision procedure (LEEP). diagnostic value of cytology, colposcopy and histology. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1995;16(6): 494-9.

169. Özalp S, Us T, Arslan E, Öge T, Kaşifoğlu N. HPV DNA and pap smear test results in cases with and without cervical pathology. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012; 13(1): 8-14.
170. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*, 2008; 26(1); 1–16.
171. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* ,2003;88:63-73.
172. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL: HPV type distribution in women with and without 91 cervical neoplastic diseases. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3):S26-34.
173. Inal MM, Köse Ş, Yıldırım Y, Özdemir Y, Töz E, Ertopçu K, et al. The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gyna Cancer.* 2007;17(6):1266-70.
174. Şahiner F, Gümrall R, Şener K, Yiğit N, Dede M, Yapar M. Servikal sürüntü örneklerinde iki farklı yöntemle HPV-DNA varlığının araştırılması: MY09/11 Konsensus PCR ve Tipe Özgül Gerçek Zamanlı PCR. *Mikrobiyol Bul.* 2012; 46: 624-36.
175. Gültekin M, Karaca M, Küçükyıldız I, Dünder S, Boztaş G, Turan HS, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J. Cancer* 2018; 142(9):1952-58.
176. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group: Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005, 366(9490):991-8.
177. Xiaolong Y, Yan Huang, et al. Prevalence of human papillomavirus infection and type distribution among Uyghur females in Xinjiang, northwest China. *Oncol Lett.* 2020 oct; 20(4):25.
178. Zhao R, Zhang WY, et al. Human papillomavirus infection in Beijing, People's Republic of China: A population-based study. *Br J Cancer.* 2009; 101:1635-1640. doi:10.1038/sj.bjc.6605351.

179. Dunne EF, Unger ER, Stenberg M, McQuillan G et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*.2007Feb 28;297(8):813-9 69.
180. Özdemir BN, Keser H, Ege GA, Şimşek E, Özdemir H. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus and Identification of Type Using Real- Time Polymerase Chain Reaction Analysis AND Liquid –Based Cytology. *South Clin Ist Euras* 2017;28(3):175-80.
181. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T, et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Int J Cancer* 2009; 125:2151–8.
182. Wentzensen N, Wilson LE, Wheeler CM, et al. Hierarchical clustering of human papilloma virus genotype patterns in the ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Res* 2010; 70:8578–86.
183. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis* 2011; 203:910–20.
184. Trottier H, Mahmud S, Costa MC, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *CancerEpidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1274–80.
185. Wentzensen N, Nason M, Schiffman M, et al. No evidence for synergy between human papillomavirus genotypes for the risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in a large population-based study. *J Infect Dis*. 2014;209(6):855-864. doi:10.1093/infdis/jit577.