

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİNDE 2020 YILINDA
YAPILAN PAP SMEAR TESTLERİNİN HPV-DNA VE
KOLPOSKOPİ SONUÇLARIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murathan CANDALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr.Üyesi Günter DİLSİZ

ZONGULDAK

2021

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİNDE 2020 YILINDA
YAPILAN PAP SMEAR TESTLERİNİN HPV-DNA VE
KOLPOSKOPİ SONUÇLARIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murathan CANDALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr.Üyesi Günter DİLSİZ

ZONGULDAK

2021

TEŞEKKÜR

Desteğini asla esirgemeyen, iyi günümde, kötü günümde daima yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan çok değerli AİLEM'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca tez yazımında desteğini esirgemeyen, çok değerli bilgilerinden, tecrübelerinden beni mahrum bırakmayan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Günter DİLSİZ'e,

Yine bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, asistanlığımız boyunca her türlü zorluğa, engele karşı arkamızda duran, bize ailemiz gibi davranan başta anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Nejat DEMİRCAN olmak üzere saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Erol AKTUNÇ ve Prof. Dr. Ayşe Semra DEMİR AKCA'ya,

Tez çalışmam süresince araştırmanın kapsamı ve ilerleyişi sırasında büyük özveriyle katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Atay ÖZTEN'e

Asistanlık yıllarında tanıştığım ve sonrasında desteklerini, tecrübelerini asla esirgemeyen, iyi günümde ve kötü günümde yanımda olan, kardeşim gibi sevdiğim değerli asistan arkadaşlarıma

Patoloji raporlarının araştırılmasındaki katkılarından dolayı Dr. Barkın MALKOÇ'a

Hastanede bugüne kadar çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma, hemşire ve personellere,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Zonguldak, 2021

Dr. Murathan CANDALI

ÖZET

Murathan CANDALI, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezinde 2020 Yılında Yapılan Pap Smear Testlerinin HPV-DNA Ve Kolposkopi Sonuçlarıyla Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2021

Amaç: Kadın doğum polikliniğimizde 2020 yılı boyunca yapılan Pap smear testlerinin sonuçlarının kolposkopik biyopsi ve HPV DNA testi sonuçlarıyla değerlendirilmesi amaç edinilmiştir.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmamızda 2020 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran ve Pap smear alınan 1332 kadından 30 ile 65 yaş arası olan 1079 kişi yer almıştır.

Bulgular: Bin yetmiş dokuz (1079) smear sonucunun 986'sı negatif, 76'sı ASC-US, üçü AG-US, biri ASC-H, dokuzu LSIL, üçü HSIL ve ikisi karsinom olarak raporlandı. Diğer benzer çalışmalara göre yüksek ASC-US oranları saptanması hastanemizde sitoloji testinin konvansiyonel yapılmasının sonucu olarak yorumlandı.

Smear sonucu ASC-US, AGUS ve ASC-H olan toplam 80 hastanın HPV-DNA tiplendirme testinin %82,50'sinin negatif, %17,50'sinin pozitif olduğu görülmektedir. Toplam 80 hastanın HPV-DNA tiplendirme sonuçları incelendiğinde, %6,25'inin 16, %1,25'inin 16 ve HR (diğer yüksek riskli HPV türleri), %1,25'inin 18 ve HR, %8,75'inin HR olduğu görülmektedir. Kalan anormal sitolojili hastaların da HPV-DNA tiplendirmeleri katılınca diğer yüksek riskli HPV tipleri başı çekmektedir. Bu yüzden ileride yapılacak bir aşılama programlarında diğer yüksek riskli HPV tiplerini kapsayan aşılar tercih edilebilir.

Anormal sitolojiye sahip hastaların yaş ortalaması genel Pap smear alınan popülasyona göre daha düşük çıkmıştır. Bu da taramanın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç: Serviks kanseri HPV ile ilişkisi bariz olarak ortaya konmuş, kolay yollarla ve minimal invaziv işlemlerle taranabilen bir kanser çeşididir. Yöntem ne olursa olsun tarama, popülasyona yayılarak yapıldığında toplumlarda servikal kanserde mortalite ve morbidite oranlarını düşürmüştür. Ayrıca aşılama ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı bilinçlendirme konusunda verilecek eğitimler geleceğe yapılacak uzun vadeli yatırımlar olacaktır. Bu aşamada yaptığımız çalışmanın aşılama ve tarama çalışmalarına katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kanser, serviks, jinekoloji, smear, HPV, tarama, aşı, kolposkopi

ABSTRACT

Murathan CANDALI, Evaluation of Pap Smear Tests Performed in Zonguldak Bülent Ecevit University Health Application and Research Center in 2020 with HPV-DNA and Colposcopy Results, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Specialization Thesis in Medicine, 2021

Objective: Assessing the results of Pap smear tests and comparing them with colposcopic biopsy and HPV DNA test results.

Materials and method: Pap smear tests of overall 1079 patients were examined and compared out of 1332 patients aged between 30-65 years that applied to Gynecology Polyclinics at Health Research Center of Zonguldak Bülent Ecevit University during 2020.

Results: Results of 1079 Pap smear tests are 986 negative, 76 ASC-US, 3 AG-US, 1 ASC-H, 9 LSIL, 3 HSIL and 2 carcinoma respectively. High rates of ASC-US interpreted by the usage of conventional Pap smear testing than other studies.

Eighty (80) patients that had Pap smear results with ASC-US, AG-US and ASC-H had %17,50 percent positive HPV-DNA test rate. Those 80 patients had %6,25 HPV 16, %1,25 HPV16 and HR (other high-risk HPV types), %1,25 18 and HR and %8,75 HR respectively. When we added the other abnormal HPV results HPV HR was the most common result among the other results. Thus, future programs of HPV vaccination that covers other high-risk HPV types could be more useful in the region.

Patients that have abnormal Pap smear results were younger than the general Pap smear group. This supported screening programs are useful even in early ages.

Conclusion: Cervical cancer is highly related to the HPV infection and could be screened with easy and minimal invasive methods. Whatever the method is, screening of cervical cancer decreases the morbidity and mortality rates when delivered populationwide. Furthermore, it is the fact that vaccination and education programs about venereal diseases are long-term but feasible and cost-effective investments for the future to prevent cervical cancer. At this stage this study could contribute to the vaccination and screening programs.

Keywords: *Cancer, Cervix, Gynecology, Smear, Hpv, Screening, Vaccination, Colposcopy,*

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviksin Yapısı	3
2.1.1. Serviks Anatomisi	3
2.1.2. Serviks Embriyolojisi	3
2.1.3. Serviks Histolojisi	4
2.1.3.1. Skuamoz bölge	4
2.1.3.2. Kolumnar bölge	5
2.1.3.3. Skuamokolumnar bileşke	5
2.1.3.4. Skuamöz metaplazi	6
2.1.3.5. Transformasyon zonu	6
2.2. Human Papilloma Virüs	8
2.3. Servikal İntraepitelyal Neoplazi, Karsinoma İn Situ ve Serviks Kanseri	11
2.3.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)	11
2.3.2. Servikal Karsinoma İn Situ	14
2.3.3. Serviks Kanseri	14
2.3.3.1. Epidemiyoloji	14
2.3.3.1.1. İnsidans ve Mortalite	14
2.3.3.1.2. Yaş'a Göre Dağılım	15
2.3.3.2. Risk Faktörleri	15
2.3.3.2.1. HPV ilişkili risk faktörleri	15

2.3.3.2.2. HPV ilişkisiz risk faktörleri	16
2.3.3.3. Patogenez	16
2.3.3.4. Histopatoloji	17
2.3.3.5. Klinik Bulgular	17
2.3.3.6. Tanı	18
2.3.3.6.1. Fizik muayene	18
2.3.3.6.2. Servikal sitoloji	18
2.3.3.6.3. Servikal biyopsi ve kolposkopi	19
2.3.3.6.4. LEEP ve Servikal Konizasyon	20
2.3.3.7. Serviks Kanseri Tarama Yöntemleri	20
2.3.3.7.1. Asetat Sonrası İnceksiyon (VIA – Visual İnspection With Acetic Acid)	23
2.3.3.7.2. Yalnız Pap smear ile tarama	23
2.3.3.7.3. Primer HPV testi	24
2.3.3.7.4. Kombine Pap-HPV testi	25
2.3.3.7.5. Refleks (triya) HPV testi	25
2.3.3.7.6. Tarama testlerinde yanlış pozitiflikler	25
2.3.3.8. HPV aşları	25
2.3.3.9. ASCCP 2019 önerileriyle tarama sonrası yönetim	26
3. ARAŞTIRMANIN AMACI VE YÖNTEMİ	29
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	29
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemesi	29
3.3. Araştırma Tanımlaması ve Değişkenleri	29
3.4. HPV-DNA testi, Pap smear ve biyopsi	30
3.5. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	31
3.6. Verilerin Toplanması ve Veri Toplanma Aracı	31
3.7. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	31
3.8. Araştırma Ön Denemesi	31
3.9. Etik Kurul ve Kurum İzinleri	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	38

7. KAYNAKÇA	39
8. EKLER	55
Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi	55



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Singe/Kısaltma	Açıklamalar
AGC	Atipik glandüler hücre
AGUS	Önemi belirsiz glandüler hücreler
AIS	Adenokarsinoma in situ
ASCCP	Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
ASC-H	Yüksek grade’li skuamöz intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler
ASC-US	Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia (Servikal Intraepitelyal Neoplazi)
DNA	Deoksi-ribo-nükleik asit
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
HPV	Human Papilloma Virüs
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure (Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü)
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)
NILM	İntraepitelyal lezyon ya da malignite yok
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa No
1	Onkojenik risklerine göre sık görülen HPV tipleri	9
2	Servikal intraepitelyal neoplazilerde prognoz	14
3	Smear sonuçlarının sayısal dağılımı ve grupların yaş ortalamaları	33
4	ASC-US, AGUS ve ASC-H sonuçlu hastalar içerisinde HPV tiplerinin dağılımı	34
5	Smear sonucu LSIL olan hastalarda HPV tiplerinin dağılımı	34
6	Smear sonucu HSIL olan hastalarda HPV tiplerinin dağılımı	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	Skuamöz epitel	4
2	Skuamo-kolumnar bileşke	5
3	Transformasyon zonu	7
4	Bez açıklıkları ve Naboth kistleri	7
5	Human Papilloma Virüs'ün elektron mikroskop altındaki görüntüsü	8
6	E6 ve E7'nin hücre apoptozunu sağlayan p53 ve Rb ile etkileşimi	10
7	Servikal intraepitelyal neoplazilerin histopatolojik görünümü	11
8	Servikal sitoloji ve histoloji için bugüne dek yapılan sınıflama terminolojileri ve bunlara karşılık gelen mikroskopik görüntüler	13
9	25 yaşından küçük ortalama riskli genç hastalarda ASCCP 2019 önerileri	24
10	ASCCP'ye göre hasta riski skalası	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri dünya çapındaki kadınlarda meme ve kolorektal malignitelerden sonra üçüncü sırada, jinekolojik kanserlerde ise ikinci sıradadır. Türkiye’de taramaların yeterli sıklığa erişememesi nedeniyle rakamlar bilinmezken Türkiye’de kadın hastalar arasında en sık görülen dokuzuncu kanser olarak ciddiyetini korumaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri’nde 55 milyon displazi vakası devamlı takip edilmektedir. Servikal hastalıklarla ilgili bilgiler asırlardır mevcut, fakat serviks kanseri kavramı son 150 yılda oluşmuştur. Papanikolau tarafından geliştirilen sitolojik tarama yöntemlerinin rutin kullanıma girmesinden sonra önceleri kansere bağlı ölüm sebeplerinden ikinci sırada yer alan serviks kanseri günümüzde Amerika Birleşik Devletleri’nde sıklık bakımından 11’inci sıraya, ölüm sayısı bakımından 13’üncü sıraya gerilemiştir (2).

Serviks kanser taraması diğer kanser taramalarına nazaran hastalık sıklığını ve ölümcüllüğünü azaltmada hem düşük maliyetli hem de bu denli etkin olduğu kanıtlanan nadir taramalardandır. Tarama verileri doğru yönlendirme ve tedavi ile kombine edildiğinde serviks kanseriyle başa çıkmak kolaylaşmakta ve hastalığa bağlı toplumsal yük de azalmaktadır (3).

HPV (Human Papilloma Virüs) enfeksiyonu toplumda çok sık görülmesi ve servikal kansere neden olacak yolağı başlatmasından dolayı önemlidir. Serviks kanseri tanısı alan kadınlarda altta yatan HPV enfeksiyonu sıklığı %99,7 bulunmuştur (4). Ayrıca HPV enfeksiyonun servikal epitel ve konak immünitesi üzerinde kansere giden sürece nasıl etki ettiği de çoğunlukla aydınlatılmıştır. Bu sebeple popülasyonda sitolojik taramalarla prekanseröz lezyon taramak veya HPV-DNA testi ve tiplendirmesiyle yüksek riskli HPV türleriyle enfekte kişileri bulup gerekli adımları uygulamak elzemdir. Yüksek riskli HPV tipleriyle enfekte olan kişiler sitolojik olarak normal de olsa kolposkopiyle değerlendirilmelidir (5).

Pap smear testinin özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşüktür. Papanikolaou tarafından geliştirilip 1950 yılından beri uygulanan test o zamandan beri serviks kanseri insidans ve mortalitesinde 4’te 3 oranda azalma sağlamıştır.

Üzerinde en çok tartışma olan sitoloji sonucu ASC-US’tur. Kimi otoritelerce direkt kolposkopi, kimi otoritelerce altı ay sonra sitoloji tekrarı bazen de refleks HPV

DNA testi yapılarak yüksek riskli hastaların kolposkopiyle değerlendirilmesi önerilmektedir. Yüksek onkogenik riskli HPV DNA testi sitolojiye eklenerek yapıldığında sensitiviteyi artırmaktadır (6).

Bu çalışmada, kliniğimizde yapılan sitolojilerin HPV-DNA tiplendirme analizleri ve kolposkopik biyopsi örneklemeleriyle karşılaştırmasını yapmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviksin Yapısı

2.1.1. Serviks Anatomisi

Uterusun istmus uterinin altından başlayıp vajina içerisinde kalan yaklaşık 2-3 cm boyutundaki bölümü serviks olarak isimlendirilir. Silindirik biçimde vajen içine doğru yerleşir ve uterusun alt 1/3'ünü ihtiva eder. Doğum yapmamış kadında toplam uteral ağırlığın yarısını oluşturur. Serviksin vajina içine ilerleyen kısmına “portio vaginalis uteri” denir (7). Bu bölgenin üzerine portio supravaginalis uteri adı verilir ve mesaneyle komşudur (8). Vajina duvarıyla portio vaginalis uteri arasında oluşan çıkmaz kısma “fornix vagina” denir. Portio vaginalisin vajinadan görülebilen ağızlaşmış kısmına “ostium uteri” (eksternal os) denir. Vajina arka kaidesine bakan bu ağızlaşmanın şekli yaşla, hormonal durumla ve vajinal doğum öyküsüyle farklılıklar gösterir.

Ostium uterinin üst tarafında “canalis cervicis uteri” yer alır. Bu yolun iki sonlanma kısmı orta bölümlere nispetle küçük çaplıdır. Kanal içerisindeki katlantılar plica palmatae olarak isimlendirilir (8). Endoserviks kanalı, internal os vasıtasıyla uterus boşluğuna açılarak biter (7).

Serviksin beslenmesini üstlenen arterler a. uterina ve kısmen a. vaginalis ve a. ovarica'dır. A. uterina üreteri üstten çaprazlayıp geçtikten sonra servikse ulaşır ve burada a. ovarica'yla anastomoz yaparak uterus ve serviksin beslenmesini gerçekleştirir. Venler de arterlerle aynı isimlendirilir ve plexus venosus uterinus'tan toplanarak nihayetinde v. iliaca internadan genel dolaşıma dönerler. Lenf drenajını ise sakral ve internal iliak lenf düğümleri üstlenmiştir (9).

2.1.2. Serviks Embriyolojisi

Genital sistem genel olarak embriyonal dorsumdan gelişen ara mezenşimden gelişir. Paramesonefrik kanal dişilerde müllerian inhibitör faktör salgısı olmadığından müller kanalı olarak gelişimini sürdürür. Kanalin kaudal ucu primordiyal uterovajinayı

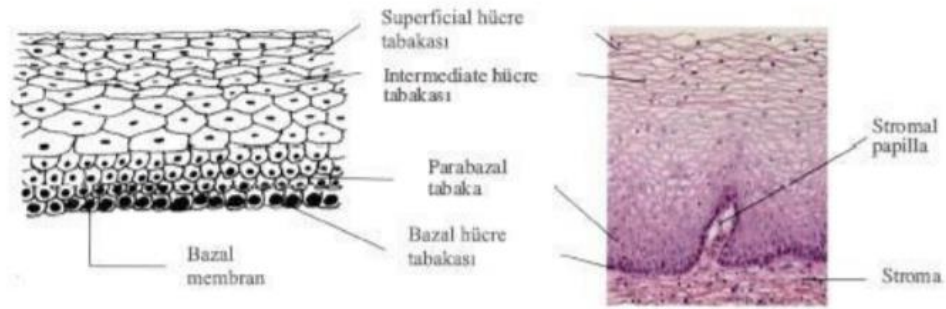
oluşturur. Uterovajinal primordiyum serviksin hem bez hem de epitelinin kökenidir. Serviksin ilk oluşum safhası gestasyonel 4'üncü aydadır (10).

2.1.3. Serviks Histolojisi

Serviks iki tip epitelle kaplıdır: Skuamoz ve kolumnar epitel. Bu iki doku grubu skuamo-kolumnar bileşkede kavuşur.

2.1.3.1. Skuamoz bölge

Ektoserviksin çoğunluğu çok katlı non-keratinize skuamoz epitelle kaplıdır (11). Koyu boyanan, büyük nükleuslu ve küçük sitoplazmalı tek sıra bazal membranı vardır (4). Bu membran epitelyal kısmı altındaki stromal tabakadan ayırır. Bazal tabakadaki hücreler bölünüp farklılaşarak sırasıyla parabazal, intermedial ve süperfisyal katmanlara doğru göç ederler. Bu göç sırasında çekirdek küçülür ve sitoplazma miktarında artış olur. Özellikle intermedial ve süperfisyal tabaklarda glikojen depo miktarında artış saptanır. Bu artış sayesinde lugol solüsyonuyla boyanma özelliği kazanırlar (12).



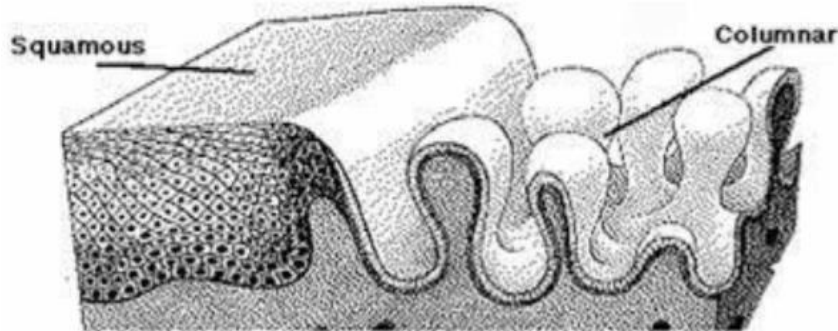
Şekil 1: Skuamöz epitel

2.1.3.2. Kolumnar bölge

Endoservikal kanal tek katlı şekilde koyu nükleer boyanımına sahip kolumnar (glandüler) epitelle kaplıdır. Endoserviks ektoservikse göre inspeksiyonda daha kırmızı ve kapiller yapıları daha barizdir. Bunu da bahsedilen tek katlı epitelin stromal yapıları göstermeye daha müsait olmasına borçludur. Stromal bölgelerde glandüler ve kriptik katlantıları vardır. Bu yapılar sayesinde servikal ve vajinal kanalların lubrikasyonu için mukus sentezi yapmaktadır (12). Epitelin sınırları üstte uterus epiteliyle, alttaysa skuamokolumnar bileşkede çok katlı yassı epitelle sona erer. Kolumnar epitel skuamoz epitelten farklı olarak glikojen sentezi yapmaz ve bu yüzden de Lugol ile pek renk değıştirmez.

2.1.3.3. Skuamokolumnar bileşke

İnspeksiyonla seçilebilen bir hattır. Yaşamın erken bölümlerinde yeri eksternal os'a yakındır. Reprodüktif döneme geçildikçe serviksin gelişmesiyle bileşkenin yeri eksternal os'tan uzağa kayar. Bu uzaklaşma vajen içerisindeki asidik ortamla etkileşen kolumnar epitelin harabiyetini, ardından da metaplaziye uğrayıp yerini skuamoz epitelin almasını doğurur. Nihayetinde skuamokolumnar bileşke tekrar eksternal os'a yakınlaşır (12). Perimenopoz ve menopoz dönemlerinde östrojen etkisinin azalmasıyla serviks atrofiye uğrar ve bileşkenin servikal kanala dönüşü de hızlanır (11).



Şekil 2: Skuamo-kolumnar bileşke

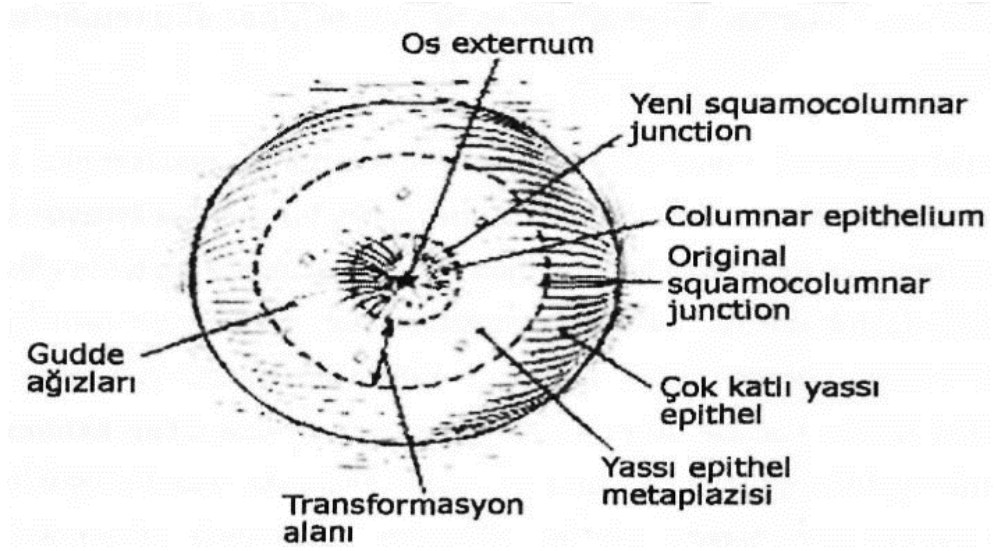
2.1.3.4. Skuamöz metaplazi

Dış etkenlere maruz kalan kolumnar epitelin metaplastik dönüşümünde ilk olay rezerv hücrelerdir. Kolumnar epitelin yerini öncelikle yuvarlak küçük rezerv hücreler alır. Sonrasında bu hücreler de skuamoz epitele dönüşüm gösterir. Oluşan yeni skuamoz hücreler olgunlaşmış hücreler değildir ve gerçek skuamoz hücrelerden farklı olarak glikojen depoları yoktur. Dolayısıyla Lugol solüsyonuyla da boyanmamasıyla fark anlaşılabılır.

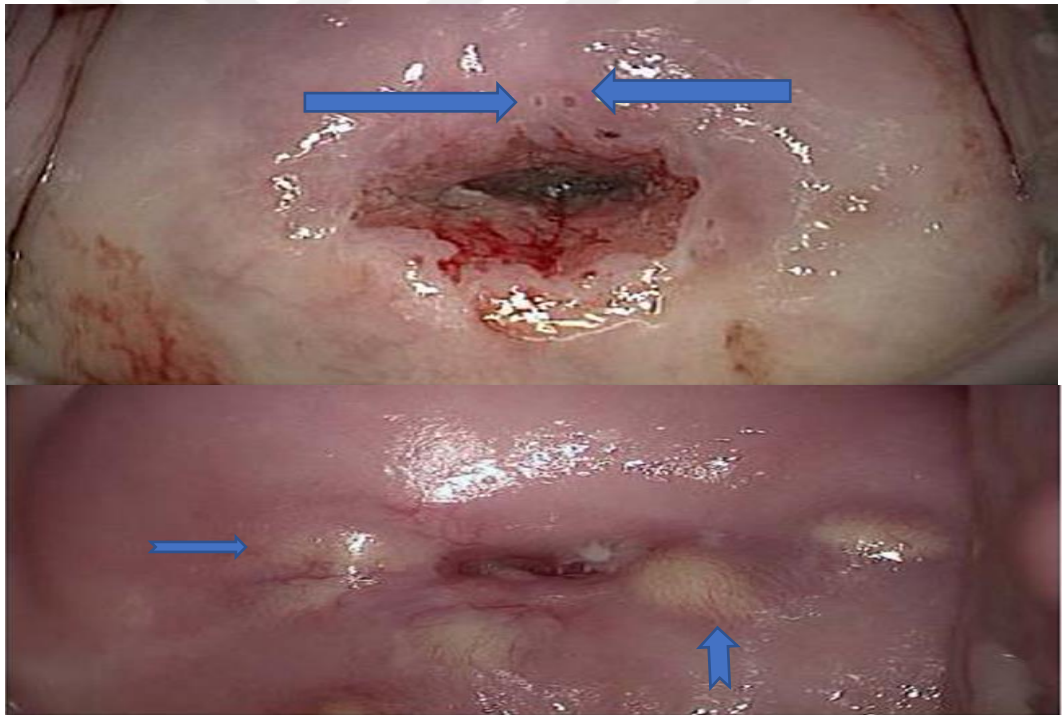
İmmatür skuamoz epitelin evrileceği ise iki yol vardır. İlk ihtimal mature olup glikojen depo edebilen skuamoz epitele dönüşümdür. Bu tipte metaplastik olgunlaşmış hücreler kolumnar epiteli çevrelerse kolumnar epitel salgısını dışarı atamaz ve Naboth kistleri denen retansiyon kistleri meydana gelir. Diğer ihtimaldeyse onkojenik HPV tiplerinin etkisiyle displastik veya atipik hücrelerin oluşumudur. Kanser gelişiminde de temel dönüşüm bununla başlar (12).

2.1.3.5. Transformasyon zonu

Skuamokolumnar bileşkenin orijinal yeri reproduktif çağıdaki kadınlarda eksternal os'tan uzağa kaymıştır. Bulunduğu yerin diğer adı kaudal limittir. pH değişiklikleri, cinsiyet hormonlarının düzeninde değişimler, inflamasyon ve mekanik irritasyon bu sınırı giderek internal bölgeye yaklaştırır. Skuamokolumnar bileşkenin yerleştiği yeni yere ise sefalik limit denir. Kaudal limit ile sefalik limit arasındaki bu bölge “**transformasyon zonu**” olarak adlandırılır.



Şekil 3: Transformasyon zonu



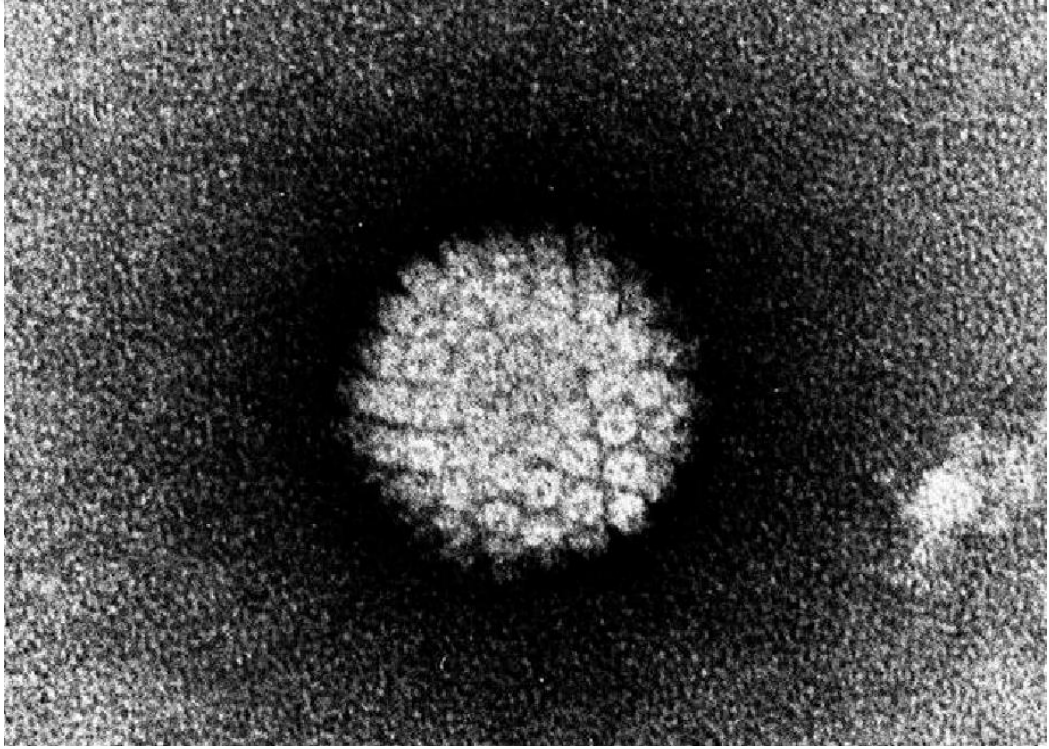
Şekil 4: Bez açıklıkları ve Naboth kistleri

Kolposkopik muayene sırasında yeni oluşan skuamokolumnar bileşke beyaz ve kırmızı renk ayrımı sayesinde gözle daha rahat seçilebilse de orijinalini gözlemek nispeten zordur. Orijinal bileşkeyi saptamak içinse naboth kistleri ve bez açıklıkları kullanılabilir (Şekil 4). Bu işaretler transformasyon zonuna aittir.

2.2. Human Papilloma Virüs

Human Papilloma Virüsü (HPV), Papillamoviridae familyasında yer alan çıplak ikozahedral kapsid içinde çift sarmallı sirküler DNA yapısına sahip zarfsız 55nm çapında bir virüstür (13).

Genomunda protein sentezinden sorumlu erken (E) ve geç (L) olarak ayrılmış 7-9 açık okuma çerçevesi (ORF) bulunur (14). Bu bölgeler arasında kalan genoma “uzun kontrol bölgeleri (LCR)” denmektedir (15). Geç genler (L) kapsid proteinlerinin sentezinden sorumluyken erken genler viral genomun çoğalması ve konakla ilişkiyi düzenleyen diğer proteinlerin sentezini yapar (14).



Şekil 5: Human Papilloma Virüs’ün elektron mikroskop altındaki görüntüsü

Önemli kapsid proteinlerini sentezleyen L1 genindeki alakaya göre günümüzde 200’den fazla farklı tipi belirlenmiştir (16). Tropizm farklarına dayanarak “kutanöz” ve “mukozal” olarak genişçe gruplanabilir. HPV tiplerinin yarı kadarı anogenital mukozaya yönelim göstermektedir (17). Kutanöz tipleri halk arasında “siğil” adı verilen lezyonlarla karşımıza çıkar. Mukozal tipleri ise serviks kanseriyle ilişkilerine

binaen yüksek veya düşük riskli olarak tiplendirilir. HPV 6 ve 11 düşük riskli tipler arasında en yaygınlarıdır ve selim genital siğilleri oluştururlar. HPV 16,18,31,33 ve 45 ise servikal “skuamöz hücreli karsinom” ve “adenokarsinomların” büyük çoğunluğunda sorumlu tutulan HPV tipleridir (13).

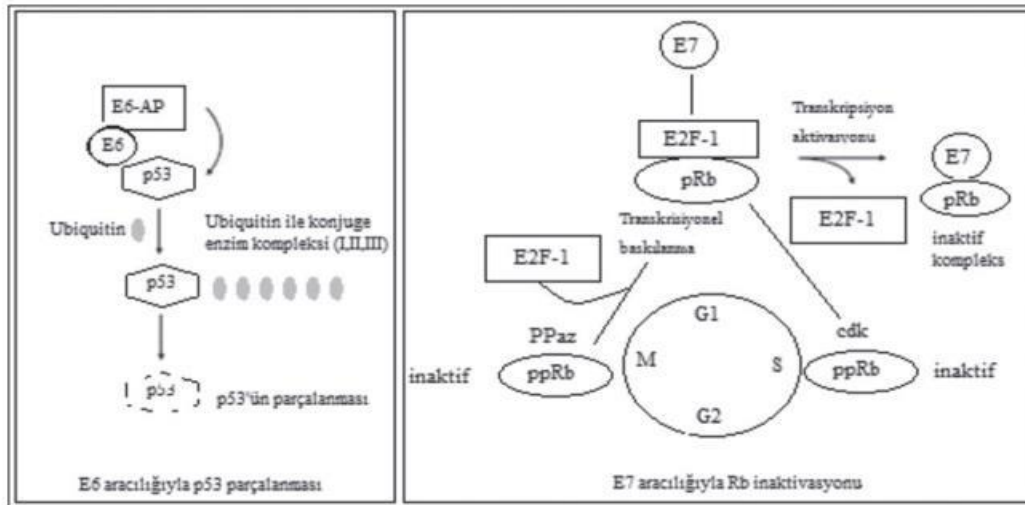
Tablo 1: Onkojenik risklerine göre sık görülen HPV tipleri (13)

Düşük Onkojenik Risk	6,11,40,42,43,44,54,61,70,81
Orta Onkojenik Risk	26,53,66
Yüksek Onkojenik Risk	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82

HPV özellikle salgılattığı E6 ve E7 proteinleriyle antiapoptotik etkiler gösterir, hücre döngüsü düzenlenmesini bozar ve bu şekilde kanseröz etki gösterir (18). Ayrıca bu proteinler DNA tamirini bozar ve immüniteden kaçışı kolaylaştırır (19). E6 proteini p53’e E7 ise Rb’la etkileşerek tümör baskılayıcı fonksiyonlarını engeller (20).

HPV’nin yaşam döngüsü çok katlı yassı epitelin farklılaşma süreciyle bağlantılıdır (21). İnvazyonun esasları tam olarak aydınlatılmadıysa da bununla ilgili bazı reseptörler ortaya çıkarılmıştır (22). Bazal epiteli mikro abrazyonlar yoluyla enfekte eder (22). E6 ve E7 genlerin sentezlettiği proteinler epidermal büyüme faktörü reseptörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü, beta reseptörü ve koloni stimüle edici faktör-1 reseptörü gibi farklı maddelerle etkileşimde bulunarak enfekte hücre proliferasyonunu uyarır (23).

Şekil 6: E6 ve E7'nin hücre apoptozunu sağlayan p53 ve Rb ile etkileşimi (24)



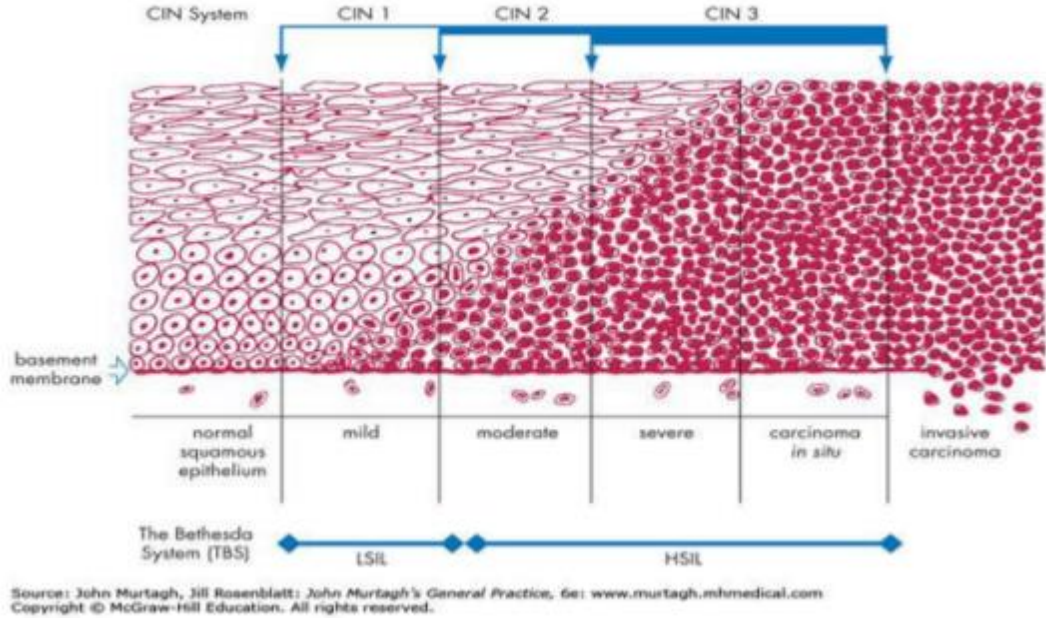
Konağın immünitesinin rolünün büyüklüğü immün süprese kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi insidansı ve bu kişilerde lezyonun persistans oranından dahi tahmin edilebilmektedir (25). Yardımcı T hücreler ve Langerhans hücrelerinin hastalığın regresyona götürülmesindeki katkılarının yanında, humoral ve hücrel immün yanıtın birçok kolunun HPV antijenlerine karşı gösterdiği etkiler kanıtlanmıştır (26). Makrofajlar ve NK hücrelerin rolü şimdiye dek saptanmamıştır (27). H-SIL ve karsinoma in situ lezyonlarının immün kontrolden kaçabilmesinin yolunun ise hücrel antijen sunumu sistemindeki farklı modifikasyonlar sayesinde olduğu belirlenmiştir (28). İmmün yetmezlikli bireylerde HPV enfeksiyonundan kanserleşmeye giden süreç de 15-20 yıldan 5-10 yıla kadar düşmektedir (29). Uzun süren immünsüpresyonun HPV enfekte hücrelerin DNA direncini artırması ve lezyonların progresyonu gibi durumlara yol açarak kanserleşmenin önünü açtığı bariz olsa da immünitesi yetkin kişilerdeki kanserleşmenin tüm yolları tanımlanmamıştır. Nötralizan antikorların genellikle viral partiküllere yanıt verip virüsle enfekte hücrelere tepkisiz kalması immünitesi sağlam kişilerdeki patogenezin sebeplerinden biri olabilir (30).

2.3. Servikal İntraepitelyal Neoplazi, Karsinoma İn Situ ve Serviks Kanseri

2.3.1. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)

CIN (servikal intraepitelyal neoplazi) serviksin premalign bir lezyonudur. Skuamöz anormalliklere işaret eder. İlk zamanlar terminolojik olarak hafif orta ve ciddi servikal displazi olarak adlandırılmıştır. Sonrasında 1988’de histolojik ve sitolojik değerlendirmelerde farklı isimlendirme kullanan Bethesda sistemi ortaya çıkmıştır. Bu sistem 1991, 2001 ve 2015’te revizyona uğramıştır (10–13).

Şekil 7: Servikal intraepitelyal neoplazilerin histopatolojik görünümü



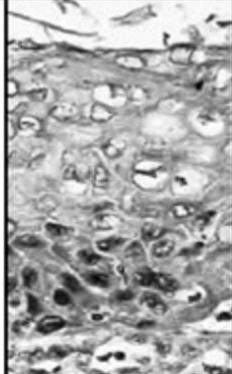
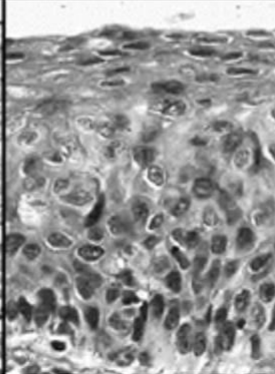
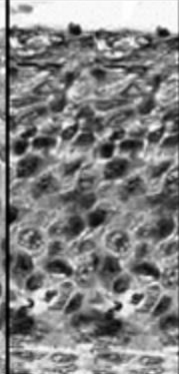
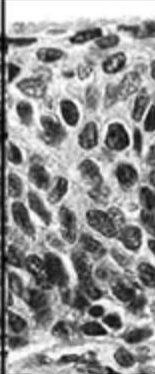
Serviks kanserinin taraması genellikle HPV testi ve sitolojik örneklemeyi içerir (14). Bu incelemelerdeki anormal sonuçlardan sonra yapılan kolposkopi ve biyopsi sonrası CIN veya serviks kanseri tanısı görülebilir. CIN yüksek ya da düşük grade’li olabilir ve düşük grade olarak belirlenen lezyonların (CIN1) malignansi ihtimali düşük iken yüksek grade’li lezyonların (CIN2-3) ileriki dönemde malign lezyonlara dönüşüm ihtimali yüksektir. Genç hastalara ve CIN1 lezyonu olanlara genellikle izlem tedavisi önerilmektedir. İleride çocuk planlayan ve tedavinin getireceği preterm eylem gibi istenmeyen etkiler dolayısıyla CIN2 lezyonlarında da izlemle devam etmek bazen bir seçenek olabilir, zira CIN2 lezyonlar da regrese olma ihtimali barındırır. CIN3 ise

direkt olarak bir kanser prekürsörü lezyon olarak değerlendirilip tedavi edilmesi önerilmektedir.

CIN lezyonlarının kanserleşme yönündeki risk durumunu lezyon derecesi dışında belirleyen bazı özellikler şunlardır:

- Yaş: 20-24 yaş arası kadınlarda servikal kanser insidansı 25-39 yaşa göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 kata kadar daha az olarak belirlenmiştir (36). Aslen serviks kanserini doğuran temel olguların başında HPV enfeksiyonu olup genç popülasyonda da HPV enfeksiyonu görülme sıklığı da daha yüksek olsa da bu popülasyonda spontan regresyon çok daha fazladır (37).
- Önceden CIN1 öyküsü: Bir çalışmada CIN1 lezyonu olan hastaların 6 ay sonraki sonuçlarının %49'u negatifleşmiş, %35'i persistan enfeksiyon dönüşmüş ve %7'sinin yüksek grade'li lezyonlara ilerlediği biyopsilerle kanıtlanmıştır. Negatifleşmiş hastalar 12'inci aya kadar takip edildiğinde %80'inde negatiflik devam etmiş, %16'sı düşük grade'li lezyonlar ve %4'ü yüksek grade'li lezyonlara evrilmiştir. Altıncı ayda persistan enfeksiyon saptanan hastalar arasında 12'nci ay takiplerine bakıldığında ise %50 negatifleşme, %46 düşük grade lezyon ve %4 yüksek grade lezyon saptanmıştır (38).
- Saptanmış CIN2-3: CIN2-3 lezyonların tedavisiz izlemiyle ilgili çalışmalar çok sık değildir. Zira bu hastaların geneline tedavi uygulanmaktadır.

Şekil 8: Servikal sitoloji ve histoloji için bugüne dek yapılan sınıflama terminolojileri ve bunlara karşılık gelen mikroskopik görüntüler (13,15)

LAST sistemi	sitoloji	LSIL	HSIL		
	histoloji	LSIL	p16 staining çalışılmalı	HSIL	
bethesda sınıflama sistemi	sitoloji	LSIL	HSIL		
	histoloji	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Önceki terminoloji		Hafif displazi	Orta derece displazi	ciddi displazi	karsinoma in situ
Histolojik görüntü					

CIN3 lezyonlarda beklenen spontan regresyon oranı %32-47 olup, invaziv kansere gidiş için bu oran %12-40 arasında değişmektedir. CIN3 lezyonu olan ve tedavi edilmeyen hastalarda kümülatif kanser insidansı tedavi edilen CIN3 lezyonlu kişilere göre yaklaşık 30 kat artmıştır. CIN2 lezyonlarda lezyonların yarısına yakınının tedavisiz bırakılınca gerilediği gözlenmiştir. Bu konuda yapılan gözlemsel ve randomize-kontrollü çalışmaların bir derlemesinde 3160 tedavisiz CIN2 olgusunda 24 ayda %50 regresyon, %18 CIN3'e ilerleme olduğu ve kalan hastalarda CIN2'nin sebat ettiği saptanmıştır (40). CIN3'e ilerleyen hasta oranı 36'ncı ayda %24'e kadar çıkmıştır (40). CIN2 lezyonların genel olarak CIN3'e göre daha az ilerleyici olmasının bir açıklaması da ağırlıklı olarak CIN2 lezyonlu hastalarda HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 ve 58 alttiplerinin CIN3 lezyonlarda ise onkojenik riski çok daha fazla olan 16 ve 18 alttiplerinin görülmesidir (41).

Tablo 2: Servikal intraepitelyal neoplazilerde prognoz

	Regresyon	Persistans	CIN3 Persistansı	İnvaziv kansere dönüşümü
CIN 1	%60	%30	%10	%1
CIN2	%40	%40	%20	%5
CIN3	%33			>%12

2.3.2. Servikal Karsinoma İn Situ

1886'da Sir John Williams serviksin karsinoma in situ'su olan lezyonu ilk tanımlayan kişi olmuştur. Karsinomun histolojik detaylı çizimleri Thomas Cullen tarafından 1900 yılında yayınlanmıştır (8).

2.3.3. Serviks Kanseri

2.3.3.1. Epidemiyoloji

2.3.3.1.1. İnsidans ve Mortalite

2020 yılı içerisinde rahim ağzı kanseri, evrensel düzeyde tahmini 604.000 yeni kanser vakası ve 342.000 ölüme sebebiyet vermiş (2) ve 2018 yılında kadın cinsiyette en sık rastlanan 4'üncü Kanser olmuştur (3). Ayrıca 2012 yılında yapılan insidans çalışmalarıyla dünyadaki kanser vakalarının %15,4'ü karsinojenik enfeksiyonların kaynaklıdır (44). Rahim ağzı kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde jinekolojik kanserler arasında uterus ve over kanserinden sonra en sık görülen üçüncü jinekolojik kanser teşhisi ve ölüm nedenidir (4) Dünya üzerindeki vakaların %84'ü maddi olanakları sınırlı olan ülkelere kayda geçmiştir (5). HPV servikal neoplazi gelişiminin odak noktasındadır ve zira servikal kanserlerin yüzde 99,7'sinde saptanır (6).

Servikal tarama programları ve aşı çalışmalarıyla son 50 yıl içerisinde maddi olanakları yeterli olan ülkelere %75'e kadar düşüş sağlanmıştır (7). Bazı tahminlere göre global çapta %70 aşı oranına ulaşıldığında yıllık yeni kanser tanısı almada

344,520 kansere bağılı ölüme 178,182 kişilik bir azalma beklenmektedir (8). Viral pozitifliğin kansere dönüşünün 10-15 yıl sürmesi nedeniyle aşı çalışmasının etkisinin hemen görülmesi beklenmemesine rağmen ilginç bir biçimde %70 aşı oranının yakalandığı Avustralya'da yüksek dereceli displazide %38'lik azalma sağlanmıştır (9). Ancak 2020 itibarıyla dünya genelinde tek doz aşı olan kişi 118 milyon civarında kalmıştır (49). Ayrıca aşılar yalnızca profilaktik etki göstermekte ve var olan lezyonların gerilemesinde katkısı bulunmamaktadır (50).

2.3.3.1.2. Yaşa Göre Dağılım

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014'ten 2016'ya kadar ortalama rahim ağzı kanseri teşhisi yaşı 50 idi. 85 yaş ve üzeri hastalar vakaların sadece yüzde 2,7'siydi. 2014'ten 2016'ya kadar, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaşın altındaki kızlarda yaşıya göre düzeltilmiş serviks kanseri insidansı 100.000'de 0.1 bulunmuş, 20-34 yaş arası kadınlarda 100.000'de 1,3'e yükselmiş ve 35-54 yaş arası kadınlarda 100.000'de 2,2 ila 2,3 arasında zirve yapmıştır. Histerektomi sonuçları ve yaşıya göre düzeltilmiş veriler, en yüksek serviks kanseri ölüm oranlarının artık daha yaşlı kadınlarda olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle bazı klinisyenler, 74 yaşına kadar uzamış yaşam beklentisi olan kadınların taranmaya devam edilmesi gerektiğini savunmaktadır (10).

2.3.3.2.Risk Faktörleri

Serviks kanserinin skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olmak üzere iki ana tipi vardır ve oluşumu ortak risk faktörlerini barındırır (11).

2.3.3.2.1. HPV ilişkili risk faktörleri

- Erken yaşta cinsel ilişki
- Çok sayıda cinsel partner
- Yüksek risk sahibi cinsel partnerle cinsel ilişki öyküsü
- Zührevi hastalık öyküsü

- Genç yaşta ilk doğum öyküsü ve yüksek parite (3'ten fazla)
- Vulvar veya vajinal skuamöz intraepitelyal neoplazi veya kanser öyküsü
- Baskılanmış immünite (11).

2.3.3.2.2. HPV ilişkisiz risk faktörleri

- Düşük sosyoekonomik düzey
- Oral kontraseptif kullanımı
- Sigara öyküsü (yalnızca skuamöz hücreli karsinom için)
- Genetik
- Sünnet uygulanmamış erkek partnerle cinsel birleşim (12).

2.3.3.3. Patogenezi

İnsan papilloma virüsü, servikal neoplazi gelişiminin odak noktasındadır, zira servikal kanserlerin yüzde 99,7'sinde saptanır (6).

Servikal kanser gelişiminde 4 ana basamak bulunur:

- Servikal transformasyon zonundaki metaplastik epitelin onkojenik HPV virüsüyle enfekte olması
- Persistan HPV enfeksiyonu
- Persistan enfeksiyon sonrası bir epitelyal hücre klonunun prekanseröz yapıya evrilmesi
- Karsinomun gelişip bazal membranı invaze etmesi(14).

Kadın cinsel traktının HPV ile enfeksiyonu sık olsa dahi bunların çok küçük bir bölümü kanserleşir. Öyle ki 50 yaş altı popülasyonda genital yolda HPV enfeksiyonu geçirme oranı %75-80 oranlarına kadar varmaktadır (15). Çoğu HPV enfeksiyonu persistan değildir ve virüsün varlığı tek başına kanseröz lezyon geliştirmeye yeterli değildir. Kaldı ki persiste eden lezyonun dahi invaziv kansere dönüşmesi nadir vakalar dışında ortalama 15 yılı bulmaktadır (16).

2.3.3.4. Histopatoloji

2012'de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki histolojik tiplerin dağılımı şöyle bulunmuştur (17):

- Skuamöz hücreli karsinom- %70 ila 75.
- Adenokarsinom (adenoskuamöz dahil) – %25; invaziv servikal adenokarsinom ve varyantlarının insidansı, özellikle genç hastalarda son birkaç on yılda çarpıcı biçimde artmıştır.
- Diğer histolojiler – Nadir.

Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinoma neden olan HPV subtipleri arasında fark saptanmıştır. 30.000'den fazla servikal kanserle ilgili uluslararası bir çalışmada, HPV alt tiplerinin dağılımı aşağıdaki şekilde saptanmıştır (18)

- Skuamöz hücreli karsinom – HPV 16 (vakaların yüzde 59'u), 18 (yüzde 13), 58 (yüzde 5), 33 (yüzde 5), 45 (yüzde 4).
- Adenokarsinom – HPV 16 (yüzde 36), 18 (yüzde 37), 45 (yüzde 5), 31 (yüzde 2), 33 (yüzde 2).

Adenoskuamöz tümörlerin hem glandüler hem de skuamöz farklılaşma göstermesi nedenli skuamöz veya adeno karsinomlara göre daha kötü prognozlu olduğu saptanmıştır (19).

2.3.3.5. Klinik Bulgular

Erken evredeki serviks kanserinde hastalarda ekseriyetle şikâyet olmaması sebebiyle taramanın önemi daha da ön plana çıkmaktadır. Asemptomatik hastalar genellikle taramayla nadiren de genital muayene sırasında direkt inspeksiyonla tanı alırlar.

Semptomatik hastaların ise şikayetleri özellikle menoraşi, metroraji ve koitus sonrası kanamadır. Bazı vakalar ise sulu, mukoid, pürülan ya da kötü kokulu akıntısı olması nedeni ile hastaneye başvururlar ancak bunlar özgül olmayıp vulvo-vajinit ile karışmaktadır (20)

Tanı sırasında ortalama 100 hastanın 44'ü lokalize 36'sı bölgesel yayılım göstermiş 16'sı ise periferik metastaz yapmış durumdadır (4). İlerlemiş hastalıkta alt ekstremitelerine arkasına doğru yayılan pelvis ve bel ağrılarıyla karşılaşılabılır. Basıyla ilişkili

olarak üriner ya da gastrointestinal semptomlar görülebilir ve bu durumlar ilerlemiş hastalığa işaret eder.

2.3.3.6. Tanı

Genellikle alınan serviks biyopsisinin histolojik değerlendirilmesiyle konur.

2.3.3.6.1. Fizik muayene

Spekulumla serviksin muayenesi yapılan serviks kanserli bir hastada bazen normal serviks görüntüsü bazen de görünür bir lezyon saptanabilir, hatta büyük tümörler serviksin tamamını kaplayarak onun yerini alabilir. Hastadaki lezyonun evvelde selim saptanmış olması, yeniden örnekleme yapılmayacağı anlamına gelmemekte, görülen her lezyondan yeniden biyopsinin tekrarlanması gerekmektedir (21). Bu durumun istisnası Nabothian kistleridir ve eğer tecrübeli bir göz tarafından tanısı konursa biyopsiye lüzum kalmamaktadır.

Pelvik muayenenin rektovajinal olarak destekli şekilde yapılması, tümörün saptanmasına katkıda bulunacağı gibi, vajen ve parametriuma yayılımın da gözlemlenmesini sağlayabilir ve evrelemenin yapılmasında yardımcıdır.

Serviksin gözlemi sırasında erozyon, ülserasyon, lökoplaki, ektoservikste düzensiz büyüme gösteren alanlar, pigmentasyon ve ekzofitik büyümelerin incelenmesi gerekir (37).

2.3.3.6.2. Servikal sitoloji

Amerika’da yakın zamana kadar servikal sitoloji birincil serviks kanseri tarama yöntemi idi. ASCCP (Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği) tarafından 2019 yılında yayınlanan rehberde HPV-DNA testinin birincil olarak kullanımı önerilmektedir. Hollanda, Avustralya ve İngiltere gibi ülkelerde ve aynı zamanda ülkemizde HPV-DNA testi önceliklidir ve sadece pozitif kişilerde servikal sitolojik örnekleme yapılır. Servikal sitoloji iyi bir tarama yöntemi olmakla birlikte tanı için biyopsi gerekmektedir.

2.3.3.6.3. Servikal biyopsi ve kolposkopi

Serviks biyopsisi vajinal inspeksiyonda şüpheli lezyon saptandığında yapılabileceği gibi sonradan anormal sitoloji ya da semptomlar vasıtasıyla yönlendirilerek evreleme için de alınabilir. İnspeksiyon sırasında bariz şüphe uyandıran lezyon varsa mutlak surette biyopsiyle doğrulanmalıdır. Bu alanlardan biyopsi alırken şüphesi en yüksek bölgelerden alınmalı, nekrotik gözüken bölgeler ise biyopsi dışı bırakılmalıdır. Alışılmışın dışında sertliğe sahip veya genişlemiş servikal bölgeler için ise sitoloji negatifse bile punch biyopsi ya da endoservikal küretaj uygulanmalıdır. İnspeksiyonda şüpheli lezyonu bulunmayan hastalarda kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmalı, yapılamıyorsa görsel inspeksiyon metodları tercih edilmelidir.

Kolposkopi “kolposkop” adı verilen diseksiyon ve çeşitli büyüklükte lensler ile yakınlaştırma yapabilen ışıklandırılmalı bir aletle yapılan “anüs, vulva ve vajinanın” görüntülenmesi işlemine verilen addır (38). Kolposkopik muayenede hedef prekanseröz ya da kanserli dokuların tanınması ve erken sağaltımıdır.

Kolposkopik değerlendirme premalign ve malign epitelyal doku bölgesinin renk, kenar ve damar düzeninin karakteristik özelliğini saptamayı temel edinir ve yüksek görsel veriler sayesinde yapan kişinin direkt bakıdan daha iyi değerlendirme yapmasını sağlar. Herhangi bir tipte serviks kanseri taraması sonuçları anormal olan hastalarda endikedir (39). Bunun dışındaki endikasyonları inspeksiyon veya palpasyonda vulva vajen ya da servikte anormallikler ve tedavi sonrası izlemdir (64). Tek başına kullanıldığında, tarama için etkin bir araç olmadığı belirlenmiştir (40). Servikal biyopsinin kesin veya göreceli kontraendike olduğu durumlar ise; servisit, kanama diyatezi ve antikoagülan kullanımı, hamilelik ve immünsüpresyon durumlarıdır. Hastaların kolposkopik biyopsiye toleransı yüksektir, genelde analjezi ve anestezi gerektirmez. Oral analjezik verilmesinin kolposkopi sırasında ağrı düzeyini anlamlı düzeyde değiştirmedeği randomize plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (41).

Kolposkopik inceleme sırasında en önem arz eden alanlar skuamokolonmar bileşke ve transformasyon sahalarıdır. Zira en fazla neoplazi riskini bu sahalar ihtiva eder (42). Kolposkopi sırasında görüntüyü desteklemek amacıyla asetat, lugol ve

Schiller solüsyonları kullanılabilir (43). Buna ek olarak yeşil ve mavi renk filtresi damarsal yapıları koyulaştırarak epiteller arasında kontrast sağlanabilmektedir

Kolposkopi sırasında asetatla beyaz boyanan epitel, punktuasyon, mozaikleşmiş düzensiz damar yapıları gibi anormal bulguların lokalizasyonları saat kadranı benzeri biçimde not edilir. İşlem sırasındaki görsel bulgular hastalığın ciddiyetine dair izlenim sağlamaktadır. Fakat işlem esnasındaki bulguların hiçbir tanısı ya da patognomonik olarak tanımlanmamıştır (44).

Biyopsiler Kevork ve Eppendorf forsepsi gibi uzun biyopsi enstrümanları kullanılarak alınabilir (45). Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Cemiyeti tüm asetatla beyaz boyanan alanlardan 2 ila 4 arası biyopsi alınmasını önermektedir (46). Anormal servikal sitolojinin değerlendirilmesine dair gözlemsel bir çalışmada “bir kez yerine 2 veya 3 biyopsi” almanın sensitiviteyi %68’den %82-83’e çıkardığını kanıtlamıştır (47).

2.3.3.6.4. LEEP ve Servikal Konizasyon

Servikal konizasyon ve LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure - döngüsel elektrocerrahi eksizyon işlemi) sitolojik olarak yüksek şüphesi olan ancak biyopsilerinde maligniteleri saptanamayan hastalara uygulanabilir (44). Konizasyon bir yandan da mikroinvaziv kanserlerde kökten ya da koruyucu cerrahi arasında seçim yapılırken belirleyici olması yönünden avantajlıdır.

Görüntüleme yöntemleriyle serviks kanseri tanısı alışıldık bir yöntem olmamakla birlikte bazen evreleme safhasında yardımcıdır.

2.3.3.7. Serviks Kanser Tarama Yöntemleri

Dünya sağlık örgütü tarafından serviks kanseri taramalarının hayat boyu bir kez dahi yapılsa getirisinin yüksek olduğu ifade edilmiştir. Taramanın tip ve sıklıklarının ülkelerin mali durumuna göre düzenlenmesi önerilmiştir. Özellikle tarama maliyetini karşılamakta güçlük çeken ülkelerde bir kez tarama yapılacaksa 30-45 yaş aralığının kritik olduğu belirtilmiştir (29).

Taramalar konusundaki en güncel rehberlerden biri 2019 yılında hazırlanan Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Cemiyeti (ASCCP) rehberidir. Bu rehber öncekilerinden farklı olarak sonuç bazlı değil risk bazlı olarak değerlendirmeyi esas almaktadır (73). Hastanın güncel sonuçlarının yanında geçmiş öyküsünü de risk değerlendirmesine katıp hastanın CIN3+ riski belirlenir ve buna göre izlem, kolposkopi ve tedavi kararlarının verilmesi sağlanır (74). Belirlenen CIN3+ riski düşük hastalarda 1 yıl sonra HPV veya kombine test tekrarı yapılarak kolposkopi ertelenebilir.

ASCCP yönergeleri açısından tarama yollarını hastanın yaşı ve risk durumu belirler. Bahsedilen yüksek risk HIV (insan immünyetmezlik virüsü) pozitif olma, immün yetmezlik ve anne karnında dietilstilbestrol (DES) maruziyeti olarak saptanmıştır.

Buna göre ortalama risk grubunda olan hastalarda;

- 21 yaş öncesi asemptomatik ve immunitesi normal hastalarda, cinsel aktiflikten bağımsız olarak tarama önerilmemektedir. Zira bu hasta grubunda yüksek grade lezyonların dahi regrese olma oranı fazladır (49).
- 21-29 yaş arası grupta hangi yaşta taramaya başlanması gerektiği ve hangi tarama yönteminin seçileceği konuları belirsizdir, zira birçok uzmana göre farklılık göstermektedir. Amerika’da bu yaş aralığında 3 yılda bir servikal sitoloji çalışılarak tarama yapılmaktadır. Uygulanabilecek bir başka yaklaşım olarak da 25 yaşından başlayarak 5 yılda bir HPV-DNA testi yapılması önerilmektedir (50). Sitoloji bu yaş grubunda HPV-DNA testine göre daha az yanlış pozitif sonuç vermesi nedeni ile daha tercih edilebilir durumdadır. Ancak belli çalışmalarda ise özgüllük açısından özellikle HPV aşısı olanlarda HPV-DNA testinin üstün olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (51, 52).
- 30-65 yaş arası grupta taramaya 5 yılda bir tekil HPV-DNA testi ya da sitoloji ve HPV-DNA kombinasyonu, sitoloji testi tek başına yapılacaksa, 3 yılda bir tekrar edilerek devam edilmesi önerilmektedir (50, 53). Kişilerin cinsel aktiflik durumu olmadığını belirtse dahi tarama yapılmaz. Zira yapılan çalışmalarda kişilerin dini, kültürel değerlerinin belirttiği bakirelik ve ar/utanma gereksinimi ya da cinsel saldırı sonrası travmatize olması nedenleriyle cinsel durumlarını gizleme eğilimi gösterdiği saptanmıştır (54).

- 65 yaş üstü ortalama riskteki bireylerde taramanın devamı hayat beklentisi, sağlık geçmişi ve hastanın isteklerine bağlıdır. Son 25 yıldaki taramalarında servikal intraepitelyal neoplazi grade 2 (CIN-2)'den ileri lezyonu yoksa şu durumlardan birinin geçerli olması taramanın sonlanması için yeterlidir(50):

- Son on yılda yapılan 2 art arda HPV-DNA testi (1'i son 5 yılda olmak kaydıyla) negatif ise,
- Son on yılda yapılan 2 art arda kombine test (1'i son 5 yılda olmak kaydıyla) negatif ise,
- Son on yılda yapılan 3 art arda pap smear testi (biri son 3 yılda olmak kaydıyla) negatif ise,

Son 10 yıl içerisindeki sağlık geçmişi bilinmiyorsa taramanın sonlanması önerilmez (50).

Türkiye'de ise Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanseri Dairesi Başkanlığına göre servikal kanser taraması hedefi aşağıdaki gibidir:

- 30-65 yaşlar arası (30 ve 65 yaşlar dahil) kadınlar 5 yılda bir HPV testi ya da pap-smear testiyle taranmalıdır.
- 65 yaşına erişen ve uygulanan son iki testi negatif olan bireylerde tarama kesilecektir.
- Eğer hastaya benign durumlarda (CIN-2 ve CIN-3 benign kategoride değildir) histerektomi yapıldıysa takip gerekli değildir. CIN-2 ve 3 nedenli histerektomi yapıldıysa, art arda 3 kez teknik olarak yeterli sitolojinin olması ve son 10 yılda anormal/pozitif sonuç olmaması taramayı kesmeye yeterlidir (55).

Normal sonucu olan hastalarda uygulanacak yönetim HPV testinin negatif olması veya Pap smearin patoloji raporunun normal gelmesi durumudur. Beş yıl sonra tekrar serviks kanseri taraması tekrar edilir. Yetersiz örnek alımı durumunda bireylerin tarama testleri tekrar edilir.

Anormal sonucu olan hastalarda uygulanacak yönetim: Anormal sonuç HPV testinin pozitif olması veya Pap-smear'de anormal hücrelerin görülmesidir (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, Atipik glandüler hücreler vb). Bu sonuçlarda şahıs gerekirse kolposkopi yapılabilen ileri merkezlerdeki jinekoloji uzmanlarına yönlendirilir.

HPV Testi pozitif olanlara; Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nca da refleks sitoloji bakılabilir (55).

2.3.3.7.1. Asetat Sonrası İnceleme (VIA – Visual Inspection With Acetic Acid)

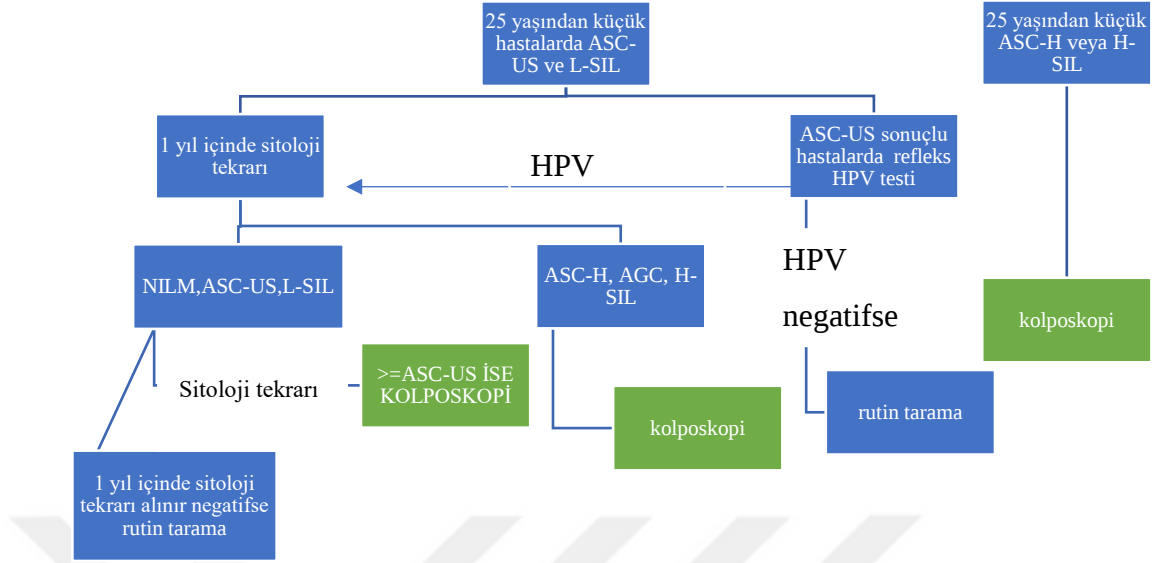
Asetik asitin etkisi epitelde bulunan hücresel proteinlerin miktarına göre değişir. Artmış çekirdek etkinliği ve kesif DNA içeren alanlar beyaz renk değişimi gösterir, subepitelyal damar paterni silinir ve epitel yoğun olarak beyaz görünür. Servikal intraepitelyal neoplazi ve erken invaziv kanser ile ilişkili “**acetowhite**” epitel daha yoğun, kalın, opak ve çevresindeki normal epitelden iyi sınırlanmış kenarlarla ayrılır. Bu özelliklerinden yararlanılarak asetik asit uygulaması sonrası serviksin görsel incelemesi düşük maliyeti ve kolay uygulanabilirliği göz önüne alınarak kanser ve prekanseröz lezyonların taramasında kullanılmaya başlanmıştır (30). VIA'nın prekanseröz lezyonların taramasında kullanışlı ve ücret-etkinlik açısından verimli olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (31,32). Doğrulaması servikal biyopsi ile yapılan 3000 kişilik çalışmada servikal sitoloji ile karşılaştırma yapıldığında duyarlılığı daha yüksek, özgüllüğü eşit saptanmıştır (33). Bu yöntemle benzer bir şekilde asetat yerine lugol iyodin kullanıldığında sensitivitenin arttığı metodlar da mevcuttur (43, 60).

2.3.3.7.2. Yalnız Pap smear ile tarama

Jinekolojide Papanikolaou testi, Papanicolaou testi, Pap smear, Pap test, servikal smear veya smear testi gibi isimlerle de anılan test Georgios Papanikolaou tarafından 1928’de bulunmuş ve 1941’de etkinliği başarıyla kanıtlandıktan sonra tüm dünyada kullanılır hale gelmiştir (22).

Pap smearin tek başına yapıldığı tarama modellerinde önerilen tarama zaman aralığı üç yıldır. Normal pap smear sonrası ilk 3 yılda yüksek grade’e sahip anormal sitoloji çok nadir gözlenmiştir (10000’de 10-66) (23). Tarama sıklığının 1 yıla kadar artırıldığında başarı oranında anlamlı değişim gözlenmemektedir (24).

Şekil 9: 25 yaşından küçük ortalama riskli genç hastalarda ASCCP 2019 önerileri (41).



Anormal test sonucu olan hastaların 5 yıl içerisinde negatif bir HPV testi veya pap-HPV kombin testinin olması CIN3+ olma ihtimalini tahminen %50 azalttığını göstermiştir. Ancak aynı risk azalmasını son 3 yıldaki normal sitoloji sonucu sağlayamamaktadır (70).

2.3.3.7.3. Primer HPV testi

İngiltere, Avustralya ve Hollanda gibi ülkelerde uygulanan bu yöntemde taramalar öncelikle kişilerde yüksek riskli HPV araştırılmasına ve eğer pozitiflik saptanırsa bu kişilere servikal sitoloji uygulanmasına dayanır (37). Maddi imkanları kısıtlı ülkelere göre modellenen bir 131000 kişilik çalışmada HPV testi serviks kanseri mortalitesini azaltmada servikal sitoloji ve asetik asit uygulaması sonrası servikal inspeksiyona karşı üstünlük sağlamıştır (38). Ayrıca kişinin kendi kendine uygulayabileceği HPV test kitleri hem laboruvar ortamına ihtiyaç duymadan hem de hastanın işlem sırasındaki rahatsızlığını en aza indiren kısa sürede sonuç alınabilen ucuz bir tarama yolu olarak yerini almaktadır.

2.3.3.7.4. Kombine Pap-HPV testi

Pap smear ve HPV testinin eşzamanlı çalışılmasına dayanan test yöntemidir. Yaygın olarak 5 yıllık zaman aralığı belirlenmiştir. Tek başına 3 yılda bir pap testinin yapılmasıyla karşılaştırıldığında yakalanan vaka sayısı birbirine çok yakın bulunmuştur (66).

2.3.3.7.5. Refleks (triyaaj) HPV testi

Bu yöntem servikal sitolojinin önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US) olarak sonuçlanması halinde aynı örnek üzerinde HPV testi yapılmasını ifade etmektedir.

2.3.3.7.6. Tarama testlerinde yanlış pozitiflikler

Çalışmalar göstermiştir ki primer HPV testi servikal sitolojiye kıyasla daha yüksek yanlış pozitiflik doğurmaktadır (67–71). Bu test sonuçları özellikle lezyonları kolayca regrese olabilen genç hastalarda sıklıkla gereksiz kolposkopi, biyopsi ve kimi zaman gereksiz tedavilere kadar ilerlemektedir. Doğrulaması kolposkopiyle yapılan randomize bir çalışmada 30-34 yaş arası hastalarda HPV testi sitolojinin bir buçuk katına yakın yanlış pozitif vakaya neden olmuştur (72). Aynı çalışmada yaş aralığı 25-29 alınınca bu oran 2.2'ye kadar yükselmiştir (72).

2.3.3.8. HPV aşıları

HPV aşılarının şu ana kadarki versiyonları profilaktik etkili aşılardır. Etkili oldukları HPV tiplerine göre sınıflandırılırlar:

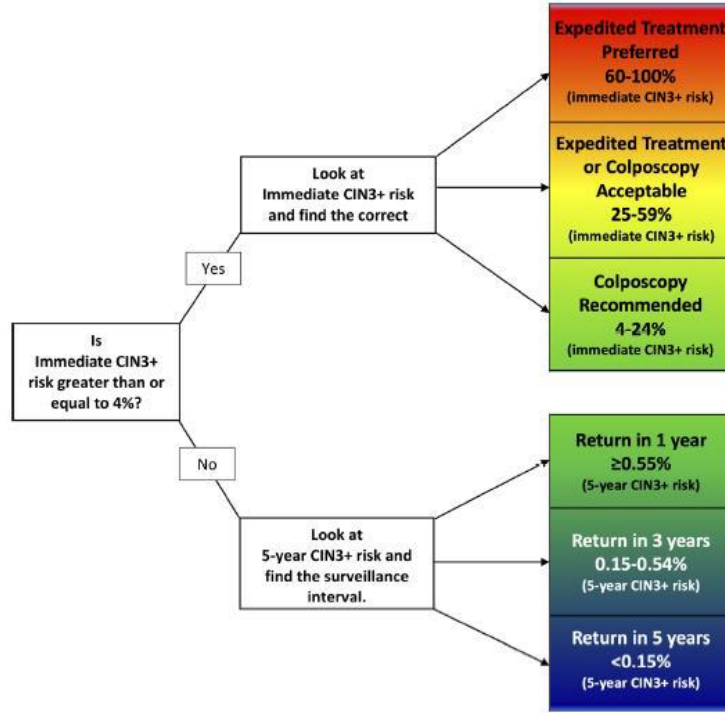
2'li aşı (HPV16,18)

4'lü aşı (HPV 6,11,16,18)

9'lu aşı (HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58)

9 yaştakilere kadar uygulanması uygun olsa da genelde önerilen aşılama başlangıç yaşı 12'dir (98). Bedel etkinlik düzeyinin aşılama için uygun olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (99).

Şekil 10: ASCCP'ye göre hasta riski skalası (6)



2.3.3.9. ASCCP 2019 önerileriyle tarama sonrası yönetim

ASCCP 2019 kılavuzunda HPV testi pap teste göre sensitivitesi daha yüksek olması hasebiyle daha ön plana alınmış ve temel test olarak belirlenmiştir. 2019 ASCCP kılavuzunun 2012 kılavuzundan farklı bir diğer yön de hızlandırılmış tedavi uygulamalarının yalnızca bir alternatif olarak sunulmasının yerine %60'tan fazla CIN3+ riskli olan hastalarda direkt olarak uygulanabileceği, %25-60 arası risklerde de bir alternatif olarak düşünülebileceğidir. Hızlandırılmış tedavi kavramı HSIL (Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon) gibi yüksek risk içeren lezyonların biyopsi beklenmeden tedavisinin yapılmasını içerir (6). CIN2-3 lezyonlarında tedavide ablatif yöntemler yerine eksizyonel yöntemler önerilmektedir. CIN1 lezyonların izlemi önerilmektedir (74). Tüm pozitif HPV testlerine alt tipten bağımsız biçimde refleks sitoloji uygulanmalıdır. Zira bu risk değerlendirmesinde faydalı olacak ve kolposkopik biyopsi ya da hızlandırılmış tedavi seçeneklerinin arasında tercih yapmayı daha mümkün kılacaktır (74). HPV16-18 gelen test sonuçları sitoloji negatifse dahi kolposkopik değerlendirmeye tabii tutulmalıdır. HSIL, CIN2-3 ve AIS lezyonlarının sağaltımı yapılan olgular en az 25 sene boyunca 3 yılda bir HPV veya kombine testle takip edilmelidir, sonrasında takibe yaşam beklentisine göre devam edilmesi

önerilmektedir. Bu süreç önceki ASCCP kılavuzunda 5 yılda bir olup sonlanma için net bir tarih belirtilmemiştir (100). HPV testinin yapılamadığı noktalarda sitolojinin yapılabileceği, ancak bu durumda yıllık taranan hastaların 6 ayda bir, 3 yılda bir taranan hastaların da yılda bir sitoloji taraması önerilmiştir. AGC (Atipik glandüler hücre) ve AIS (adenokarsinoma in situ) sitoloji sonucu olan hastalarda endometrial hücre görülmediyse kolposkopi yapılması bu sırada şartlar uygunsa endometriumdan da örnekleme yapılması önerilmektedir. Sitolojisi AGC veya atipik endoservikal hücreler olan hastaların histolojileri yüksek grade'li lezyonlar gelmediyse 1'inci ve 2'inci yılda kombine test önerilir. İkisi de negatifse üç yıllık taramaya dönülür. Anormallik saptanırsa kolposkopi endikedir. Atipik hücre sitolojisi olup neoplazi lehine yorumlanan ya da AIS sonucu alan hastalarda kolposkopide invaziv lezyon bulunamazsa eksizyonla değerlendirme yapılması önerilmektedir (6).

Herhangi bir nedenle transformasyon zonu bulunmadığı belirtilen sitoloji sonucu negatif hastalar 21-29 yaş aralığındaysa rutin taramaya devam edilmesi 30 yaş üstüyse HPV testi yapılması önerilmektedir. HPV testi yapılamıyorsa 3 sene sonra sitoloji tekrarı kabul görmektedir (6).

Benign endometriyal hücre varlığında hasta premenopozal ise ek değerlendirme yapılmazken postmenopozal kadınlarda örnekleme yapılmalıdır. Histerektomili hastalarda benign gland hücresi görülmesi ek değerlendirme gerektirmemektedir.

ASC-H lezyonlarında HPV sonucuna bakılmaksızın kolposkopi önerilmektedir.

HPV16-18 saptanması sitoloji ne olursa olsun kolposkopi yapılmasını gerektirmektedir. Önceki kılavuzda bu yalnızca HPV16 için önerilmekteydi (100). Üst üste 2 tarama testinde yeterli sonuç olmayan hastalara kolposkopik inceleme gerekmektedir.

Histolojik sonuçları HSIL olan hastaların CIN2 veya 3 lezyon olduğu rapora eklenmelidir. Belirtilmediyse tedavi uygundur. CIN3 lezyonlar katiyen tedavi gerektirir, CIN2 lezyonlar için gebelikle ilgili zararlar ilgili endişe kanser riskinin önüne geçmiyorsa tedavi yine doğru seçenek olup kararı hastanın tercihlerine göre yönetmek uygundur. Eğer CIN2 lezyonda alınan karar izlem ise 2 yıla kadar 6 ayda bir kolposkopi ve HPV bazlı testlerle takip yapılır. Takipler sırasında CIN2'den düşük

sonuçlar varsa devam edilir. İki yıl boyunca CIN2 lezyonu sebat ederse tedavi gerekmektedir (6).

Lezyonların tedavisinde eksizyonel yaklaşımlar ön planda olup ablatif tedaviler de seçenek olarak göz önüne alınabilir. Cerrahi olmayan tekniklerin HSIL tedavisinde yeri yoktur.



3. ARAŞTIRMANIN AMACI VE YÖNTEMİ

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmaya 1 Ocak 2020-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Jinekoloji Polikliniğinde Pap smear testi yapılan 1332 kadından 30 ile 65 yaş arası olan 1079 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak tarandı; smear, HPV-DNA ve kolposkopi verileri, çalışma kapsamında değerlendirilecek değişkenler saptanarak analiz için kaydedildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemesi

Araştırma evrenini 1 Ocak 2020-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) Jinekoloji Polikliniğinde smear testi yapılmış 1332 hastadan oluşmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup, hastaların tamamına ulaşılması hedeflenmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan toplam hasta sayısı 1079 kişidir. Çalışmada araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamı analizlere dahil edilmiş ve kümülatif olarak araştırma evreninin %100'üne ulaşılmıştır.

3.3. Araştırma Tanımlaması ve Değişkenleri

Çalışma çözümleyici (analitik) tipte epidemiyolojik bir araştırmadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait 1 Ocak 2020-31 Aralık 2020 tarihleri arasındaki poliklinik verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili tarihler arasında başvuran hastalar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada hastaların;

Bazı sosyodemografik ve fiziksel özellikleri (yaş, cinsiyet), servikal sitoloji, HPV-DNA tiplendirme testi ve kolposkopik biyopsi sonuçları not edilmiştir. Buna göre hastaların servikal kanser taramasındaki sonuçlar bunların HPV-DNA ile enfekte olup olmadığı ve kolposkopik biyopsilerinin sonucunda kanseröz, pre-kanseröz lezyon oluşturma oranı ve bunların ilişkisi incelenmiştir.

3.4. HPV-DNA testi, Pap smear ve biyopsi

Servikal plastik fırça ile alınan smear örnekleri konvansiyonel lam yöntemiyle patolojiye gönderilmiştir. Değerlendirme patologlarımız tarafından Besthesda 2001 derecelendirme sistemi kullanılarak yapılmaktadır. Servikal fırçalar ile alınan sürüntü örnekleri, Abbott Cerci-Colect Specimen Collection Kitleri içinde hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Sıvı bazlı servikal sitoloji örneklerinden Roche marka Cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit ve Sample Preparation Kit kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır.

HPV DNA Genotiplendirme çalışması Roche marka Cobas 4800 sisteminde, Cobas 4800 HPV amplifikasyon/ deteksiyon kiti kullanılarak Real Time PCR yöntemiyle çalışılmıştır. Cobas 4800 HPV genotipleme testi; 600 kopya/ml düzeyi ve üzerisindeki HPV DNA genotiplerini saptamaktadır. Bu test HPV DNA Genotip 16, Genotip 18 ve HPV DNA HR (diğer yüksek riskli HPV tipleri) Genotipleri (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) kapsamaktadır. Servikal kanser ve prekürsörleri ile kanıtlanmış ilişkisi bulunmayan HPV DNA Düşük risk Genotipleri (örn. 6, 11, 42, 43, 44) bu testin kapsamı dışındadır.

Hastalardan alınan biyopsiler kolposkopi eşliğinde hasta kliniğine göre jinekolog tarafından punch biyopsi, LEEP, konizasyon gibi geçerliliği kanıtlanmış yöntemlerle alınmış ve hastanemiz patoloji laboratuvarında incelenerek raporlanmıştır.

3.5. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Ocak 2020-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran ve sitolojik örnekleme yapılan 1332 kadın hastadan 30 yaş ve üzeri 65 yaş ve altı olan 1079'u çalışmaya dahil edilmiştir.

3.6. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Çalışmada veri aracı olarak tez sahibi araştırmacı sorumlu ve yardımcı öğretim üyeleri danışmanlığında literatürler doğrultusunda hazırlanan bir veri formu kullanılmıştır. Veri formunu oluşturan değişkenler ilgili izinler gözetilerek, hasta dosyalarından doldurulmuş ve SPSS 17.0 programıyla analiz gerçekleştirilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır.

3.7. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili sorumlu ve yardımcı öğretim üyeleri danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir.

Çalışmada oluşan tüm kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır. Çalışma için ek bütçe ayrılmamıştır.

3.8. Araştırma Ön Denemesi

Çalışmanın kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması nedeniyle ön deneme yapılmamıştır ancak hastane kayıt sistemiyle ilgili teknik bilgiler ve hasta kayıtlarına erişim durumu araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve sorumlu ve yardımcı öğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.

3.9. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için ZBEÜ Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca çalışma verilerine erişim ve kullanım izni ise ilgili kliniğın bağılı olduğı başhekimlikten yazılı olarak talep edilmiş ve alınmıştır (20.10.2021 tarihli 2021-20 karar numaralı etik kurul toplantı kararı ile). Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.



4. BULGULAR

Tablo 3: Smear sonuçlarının sayısal dağılımı ve grupların yaş ortalamaları

	N	%	Yaş Ortalaması
Negatif	986	91,29	46
ASC-US*	76	7,04	41
AGUS**	3	0,28	63
ASC-H***	1	0,09	65
LSIL****	9	0,83	42
HSIL*****	3	0,28	43
Karsinom	2	0,19	41
Toplam hasta sayısı	1079	%100	45,94

*ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler

**AGUS: Önemi belirsiz glandüler hücreler

***ASC-H: Yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler

****LSIL: Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon

*****HSIL: Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon

Toplam 1079 hastanın %7,04'ünün ASC-US, %0,28'inin AGUS, %0,09'unun ASC-H, %0,83'ünün LSIL, %0,28'inin HSIL, %0,19'unun karsinom olduğu görülmektedir. Kalan %91,29'luk hasta grubunun Pap smear testi ise negatif olarak sonuçlanmıştır.

Hastaların yaşları incelendiğinde, ASC-US olarak sonuçlanan grubun 41, AGUS grubunun 63, ASC-H grubunun 65, LSIL grubunun 42, HSIL grubunun 43, karsinom grubunun 41 ve tüm hastaların yaş ortalaması 45,94 olarak bulunmuştur.

Smear sonucu ASC-US, AGUS ve ASC-H olan toplam 80 hastanın HPV-DNA tiplendirme testinin %82,50'sinin negatif, %17,50'sinin pozitif olduğu görülmektedir. Toplam 80 hastanın HPV-DNA tiplendirme sonuçları incelendiğinde, %6,25'inin 16, %1,25'inin 16 HR (diğer yüksek riskli HPV türleri, %1,25'inin 18 HR, %8,75'inin HR olduğu görülmektedir.

Tablo 4: ASC-US, AGUS ve ASC-H sonuçlu hastalar içerisinde HPV tiplerinin dağılımı

	N	%
Negatif	66	82,50
Pozitif	14	17,50
16	5	6,25
16 ve HR*	1	1,25
18 ve HR*	1	1,25
HR	7	8,75

*HR: Diğer yüksek riskli HPV türleri

Tablo 5: Smear sonucu LSIL olan hastalarda HPV tiplerinin dağılımı

LSIL	N	%
HPV Negatif	5	55,6
16 HR	2	22,2
HPV HR	2	22,2

LSIL grubu incelendiğinde, %55,6'sının HPV Negatif, %22,2'sinin 16 HR, %22,2'sinin HPV HR olduğu görülmektedir.

Tablo 6: Smear sonucu HSIL olan hastalarda HPV tiplerinin dağılımı

HSIL	N	%
HPV 18+HR	1	33,3
HPV HR	1	33,3
HPV NEGATİF	1	33,3

HSIL grubu incelendiğinde, %33,3'ünün HPV 18 ve HR, %33,3'ünün HPV HR, %33,3'ünün HPV negatif olduğu görülmektedir.

Sitoloji sonucu LSIL olan 9 hastanın 8'i merkezimizde kolposkopik değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların biyopsilerinden 4'ü CIN-1, 1'i CIN-2, 4'ü ise negatif sonuçlanmıştır. 5 patolojik biyopsi sonucu alan hastanın 3'ünün HPV-DNA testi negatif bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri genellikle asemptomatik prekanseröz lezyonların ardılı olan bir hastalıktır. Jinekolojik maligniteler arasında hala en önde yer alır ve diğerlerine göre daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Doğru yapılan tarama, tedavi ve takip programlarıyla ölümlerin yüksek çoğunluğunu engellemek mümkündür. Zira normal hastadan serviks kanserine sahip hastaya gidiş uzun bir yoldur. Bu yolda tarama programlarıyla yakalanan prekanseröz özellikteki lezyonların tedavisiyle serviks kanserinin hem insidansı hem mortalitesi hızla düşürülebilmektedir. Pap smear testi yaklaşık 70 yıl önce bunun en iyi örneğini bize vermiş ve uygulandığı ülkelerde hızla ölümleri azaltmıştır. Ülkemizde serviks kanseri tarama programı 2014 yılında 30-65 yaş aralığı hedeflenerek başlatılmıştır.

Pap smear testi yaygın biçimde uygulandığında servikal kanser gelişimini önemli oranda düşüren bir testtir. Bunun yanı sıra CIN tanısını artırmış ve erken tespit imkânı sunmuştur. Maliyet olarak da uygun olması bir tarama testi için istenen özelliklerin birçoğuna sahip olduğu anlamını taşımaktadır. Fakat prekanseröz lezyon saptanmasında çok yüksek yanlış pozitiflik oranı olduğu da unutulmamalıdır. Bir çalışmada Pap smear yanlış pozitifliklerinin %62' sinin klinisyenin örnekleme sırasındaki hatalarından, %22'sinin patolojik değerlendirmeden kaynaklı hatalardan ve %16'sının sitoteknoloğun tarama hatasından doğduğu belirlenmiştir (101). Yanlış negatif test sonuçları da %50'lere varmaktadır (102). Bu durum smear güvenilirliğini sınırlasa da tekrarlayan smearlerle bu güvenilirliği artırmak mümkündür. Zira normal serviksten serviks kanserine giden yolda 10-15 yıl gibi uzun sürenin bulunması aralarda birden fazla tarama yapılmasına imkân sunmaktadır.

Çalışmamız 2020 yılında hastanemiz jinekoloji polikliniğinde yapılan Pap smear testlerinin taranıp, bu testin uygulandığı kişilerin HPV-DNA ve serviks biyopsi sonuçlarıyla değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır. Polikliniğe başvuran ve Pap smear testi alınan 30-65 yaş grubundaki 1079 hastanın 986'sı negatif, 76'sı ASC-US, 1'i ASC-H, 3'ü AGUS, 9'u LSIL, 3'ü HSIL ve 2'si karsinom olarak değerlendirilmiştir. Smear testlerinde frekansın değerlendirildiği 2012 tarihli Tokat'ta yapılan bir başka çalışmada Çimşir ve Ark. ASC-US frekansını %1'den az saptamıştır. Benzer özellikte İstanbul'da yapılan bir çalışmada Arslan ve arkadaşları 2012 yılında

18-60 yaş aralığındaki kadınlarda ASC-US frekansı %3 civarında bulunmuştur. Tanısal standartlar açısından ASC-US frekansı %5'ten yukarıda beklenmemektedir (103). Bizim çalışmamızdaki ASC-US frekansındaki yükseklik patolojik değerlendirmenin öznelliği, bulunulan coğrafyadaki HPV enfeksiyonu sıklığı gibi faktörlerden kaynaklı olabilir. Özellikle LSIL, HSIL ve karsinom frekansları bizim çalışmamızla yakın olmasına rağmen ASC-US sayılarında fark olması hastanemizde jinekolojik onkoloji bölümünün bulunup başvuru yapan hasta profilinin farklı olması ve kliniğimizde Pap smear testlerinde konvansiyonel yöntem kullanılmasıyla açıklanabilir.

HPV tiplendirme testlerinin sonuçlarına bakıldığında diğer yüksek riskli HPV tiplerinin oransal olarak 16 ve 18'den üstte olduğu anlaşılmaktadır. Bu da ilerisi için aşılama çalışmalarında Zonguldak bölgesinde ikili ya da dörtlü aşı yerine 9'lu aşının kullanılmasının daha efektif olabileceğini göstermektedir. Fakat 9'lu aşı ülkemizde onay almış olsa da henüz satışı ve dağıtımı yapılmamaktadır. Ayrıca Benli ve arkadaşlarının 2018 yılında Kayseri'de genel popülasyona yapılan HPV taramasını incelediği çalışmada diğer yüksek riskli HPV tipleri birbirinden ayrı incelendiğinde HPV 16'ya göre düşük oranda görülmektedir (104). Merkezimizdeki HPV taramasında diğer tipler arasında ayırım yapılamaması sebebiyle risk değerlendirmesi tam olarak yapılamamaktadır. İleride yapılacak aşı çalışmalarına ışık tutmak için bu konuda çalışmamıza benzer ve daha kapsamlı araştırmaların yapılmasının gerekli olduğu anlaşılmaktadır.

Hastanemizde yapılan smear sonuçlarında ortalama yaş 46 civarındayken ASC-US, LSIL, HSIL ve karsinom patolojik sonuçlar alan alan sitolojilerin 41-43 yaş aralığında olması tıpkı literatürdeki gibi serviks kanserinin diğer malignitelerden daha erken karşımıza çıkabileceğini göstermektedir.

ASC-US tanısı alan sitolojilerde yapılan HPV testi sonuçlarında %17,5'lik pozitiflik bulunmuştur. Serviks kanseri gibi HPV enfeksiyonu altyapısına kati bağlı bir kanser için bu düşük yüzdenin varlığı ASC-US tanısının üzerine çok agresif gidilmemesinin gerekliliğini destekler niteliktedir. Zira ASC-US sonuçlu sitolojiler hem yüksek yalancı pozitiflik barındırmaktadır, Hem de normale dönüş oranı çok yüksektir. ASC-US tanısı alan hastalara uygulanacak HPV-DNA testi sonuçlarına göre hastalarda smear tekrarı, kolposkopi gibi seçenekler değerlendirilmelidir.

Sitolojik olarak LSIL olarak değerlendirilen 9 hastanın 5'inin biyopsisinde patolojik lezyon saptanması sitolojinin etkinliğinin olduğunu göstere de yalancı negatiflik açısından bilgi sunmamaktadır. Ayrıca servikal kanserlerde altta yatan HPV enfeksiyonu oranının %99,7 olduğu düşünüldüğünde HPV-DNA testi negatif olan hastalarda CIN-1 sonuçlarına rastlanması da HPV-DNA testinin yalancı negatif sonuçlara neden olma olasılığı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle maliyetler dışarıda bırakıldığı zaman en uygun yöntem iki testin kombine edilmesi ya da refleks testler olabilir.



6. SONUÇ

Serviks kanseri ve öncülleri için HPV'nin olmazsa olmaz bir risk faktörü olduğu aşîkardır. Bunun yanı sıra HPV, kanserle alakası en iyi gösterilen faktörlerdendir ve zührevî geçiş gösteren hastalıkların en bilinenidir. Serviks kanserinden ve HPV'den korunmanın da en etkili yolu aşılama ve toplum bilinci tesis etmektir.

Türkiye'de her yıl serviks kanseri farkındalık ayı etkinlikleri çerçevesinde ocak aylarında bireyleri bilinçlendirmek ve tarama programlarına yönlendirmek amacıyla çeşitli bildiriler yapılmaktadır.

Serviks kanseri tarama programları esas olarak KETEM tarafından uygulanmaktadır. 30-65 yaş aralığındaki kadınlara davet ve mesaj yoluyla muayene önerisi yapılmakta ve yapılan testler sonrasında gerekli durumlarda jinekologlara yönlendirilmektedir.

Yaptığımız bu geriye dönük araştırmada Pap smear testleri, HPV-DNA analizi ve kolposkopik biyopsi sonuçlarını birlikte değerlendirdik. Elde ettiğimiz bulgularla sitoloji ve HPV testlerinin beraber değerlendirilmesinin önemini ortaya çıkardık. Ayrıca bölgemizde sık görülen HPV tiplerinin ekseriyetle hangileri olduğunu da göstererek aşılamalarda katkı sağlamasını amaçladık.

Artık önümüze koymamız gereken hedef genç nüfusun aşılama ve bulaşıcı hastalıklar hakkında bilinçlendirilmesi, bunun yanı sıra da 30-65 yaş arası nüfusa tarama programının KETEM tarafından titizlikle ve yüksek katılımı ile uygulanması olmalıdır. Bunu başardığımız gün belki de bir kanser türünü tümüyle yendiğimiz gün olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Oct 1];68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: a cancer journal for clinicians [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Oct 1];71(1):7–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/>
3. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. BMJ (Clinical research ed) [Internet]. 1999 Apr 3 [cited 2021 Oct 1];318(7188):904. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10102852/>
4. 3 Cancer do colo de útero - Ginecologia - 4 [Internet]. [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.passeidireto.com/arquivo/81612135/3-cancer-do-colo-de-utero/4>
5. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, Khan MJ, Waxman AG, Einstein MH, et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. Journal of lower genital tract disease [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Oct 5];21(4):216–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953109/>
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Oct 5];24(2):102–31. Available from: https://journals.lww.com/jlgt/Fulltext/2020/04000/2019__ASCCP_Risk_Based_Management_Consensus.3.aspx

7. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book - Juan Rosai - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2021 Oct 1]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=1CKX7aGBbUsC&oi=fnd&pg=PP1&dq=J.+Rosai.+Rosai+and+Ackerman%27s+Surgical+Pathology.+10th+ed.+New+York,+USA:++Mosby+Elsevier%3B+2011.&ots=tdlZ1YjiRQ&sig=XUe81jp0tXqBZY1mxlbxxiGOuAk&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
8. Berek J. Novak's gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. 1359.
9. Spence RAJ. Clinical anatomy. 8th ed. H. Ellis. 244 × 173 mm. Pp. 456. Illustrated. 1992. Oxford: Blackwell Scientific. £22.50. British Journal of Surgery [Internet]. 2005 Dec 6 [cited 2021 Oct 10];80(6):813–813. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/80/6/813/6175879>
10. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human: clinically oriented embryology. 2008;522.
11. Asetik asit (VIA) ve Lugol solüsyonu (VILI) ile gözle muayenenin anatomik ve patolojik temeli [Internet]. [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://screening.iarc.fr/viavilichap1.php?lang=6>
12. The Atlas of Human Histology Guide | Robert L. Sorenson and T. Clark Brelje [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://histologyguide.com//about-us/atlas-of-human-histology.html>
13. Scheurer ME, Tortolero-Lunay G, Adler-Storthzz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention.
14. Burley M, Roberts S, Parish JL. Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. Seminars in Immunopathology 2020 42:2 [Internet]. 2020 Jan 9 [cited 2021 Oct 8];42(2):159–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-019-00773-0>

15. Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (Review). *Oncology Letters* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2021 Oct 8];8(2):502–6. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2014.2226/abstract>
16. Mühr LSA, Eklund C, Dillner J. Towards quality and order in human papillomavirus research. *Virology*. 2018 Jun 1;519:74–6.
17. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah K v. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006 Aug 21;24(SUPPL. 3):S35–41.
18. Kim YT. Focused Issue of This Month Causes and Diagnoses of Cervical Cancer. *J Korean Med Assoc*. 2007;50(9):769–77.
19. Burk RD, Chen Z, Saller C, Tarvin K, Carvalho AL, Scapulatempo-Neto C, et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017 543:7645 [Internet]. 2017 Jan 23 [cited 2021 Oct 9];543(7645):378–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature21386>
20. Thorland EC, Myers SL, Gostout BS, Smith DI. Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors. *Oncogene* 2003 22:8 [Internet]. 2003 Feb 27 [cited 2021 Oct 10];22(8):1225–37. Available from: <https://www.nature.com/articles/1206170>
21. Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of Human Papillomavirus Infection Requires Cell Cycle Progression. *PLOS Pathogens* [Internet]. 2009 Feb [cited 2021 Oct 8];5(2):e1000318. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000318>
22. Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathogens*. 2009 Feb;5(2).

23. IARC Monograph on Evaluation of Carcinogenic Risks... - Google Akademik [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=IARC+Monograph+on+Evaluation+of+Carcinogenic+Risks+of+Humans%3A+Human+Papillomaviruses+Vol.+64+%28IARC%2C+Lyon%2C+1995%29.+HPV16+and+HPV18+were+defined+as+causative+agents+for+cancer+of+the+cervix.&btnG=
24. Yim E-K, Park J-S. The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* [Internet]. 2005 [cited 2021 Nov 29];37(6):319. Available from: [/pmc/articles/PMC2785934/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1612785934/)
25. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Köchel H, Kupsch E, et al. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *International Journal of Cancer* [Internet]. 1994 Jun 15 [cited 2021 Oct 8];57(6):836–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.2910570612>
26. Jenson AB, Kurman RJ, Lancaster WD. Tissue Effects of and Host Response to Human Papillomavirus Infection. *Dermatologic Clinics* [Internet]. 1991 Apr 1 [cited 2021 Oct 8];9(2):203–9. Available from: <http://www.derm.theclinics.com/article/S0733863518304108/fulltext>
27. Trimble CL, Clark RA, Thoburn C, Hanson NC, Tassello J, Frosina D, et al. Human Papillomavirus 16-Associated Cervical Intraepithelial Neoplasia in Humans Excludes CD8 T Cells from Dysplastic Epithelium. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2021 Oct 9];185(11):7107–14. Available from: <https://www.jimmunol.org/content/185/11/7107>
28. Spataro V, Norbury C, Harris A. The ubiquitin-proteasome pathway in cancer. *British Journal of Cancer* 1998 77:3 [Internet]. 1998 [cited 2021 Oct 8];77(3):448–55. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc199871>

29. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014--United States - PubMed [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25055185/>
30. de Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecologic Oncology*. 2013 Sep 1;130(3):642–51.
31. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Developed and approved at a National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12-13, 1988. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist*. 1989 Oct;34(10):779–85.
32. Luff RD et al. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda workshop. *American journal of clinical pathology* [Internet]. 1992 [cited 2021 Oct 3];98(2):152–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1354939/>
33. Solomon D, Dawey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* [Internet]. 2002 Apr 24 [cited 2021 Oct 3];287(16):2114–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11966386/>
34. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Oct 3];123(5):271–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.21521>
35. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clinical obstetrics and gynecology* [Internet]. 2000 Jun [cited 2021 Oct 3];43(2):394–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863636/>

36. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Oct 10];120(5):1117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23090530/>
37. Schmeink CE, Massuger LF, Lenselink CH, Quint WG, Witte BI, Berkhof J, et al. Prospective follow-up of 2,065 young unscreened women to study human papillomavirus incidence and clearance. *International journal of cancer* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Oct 10];133(1):172–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233366/>
38. Day T, Weitzen S, Cooper AS, Boardman LA. Should unsatisfactory colposcopy necessitate treatment of cervical intraepithelial neoplasia 1? *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2008 Jan;12(1):11–5.
39. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 Oct 3];136(10):1266–97. Available from: www.jlgt.com
40. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cardenas J, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2018 Feb 27 [cited 2021 Oct 10];360. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487049/>
41. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Advances in anatomic pathology* [Internet]. 2007 Jan [cited 2021 Oct 10];14(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17198305/>
42. Shaw PA. *The History of Cervical Screening I: The Pap. Test*. 2000;

43. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomotaram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. 2021 May [cited 2021 Oct 1];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
44. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2214109X16301437?token=CD6AB7C0A997F371FD1FB91118703E46BA8A40B33BD022703B8FD10231727D9C77608AF08197DE3DBC47874452B1F175&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211008205547>
45. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. 2015 Mar [cited 2021 Oct 1];65(2):87–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651787/>
46. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide - PubMed [Internet]. [cited 2021 Oct 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451482/>
47. G Van Kriekinge, X Castellsague, D Cibula, N Demarteau. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine* [Internet]. 2014 Feb 3 [cited 2021 Oct 1];32(6):733–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24291200/>
48. Brotherton JM, Fridman M, May CL et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Oct 1];377(9783):2085–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684381/>
49. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2214109X16300997?token=30B06C33F5A7096AD413C01E9D1AA13F06F3647FCD645D98>

5C93BAEC1FD4D84FB2218737F519333ABBFC04F53A2718BC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211008204535

50. Hancock G, Hellner K, Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 Feb 1;47:59–72.
51. Stang A, Hawk H, Knowlton R, Gershman ST, Kuss O. Hysterectomy-corrected incidence rates of cervical and uterine cancers in Massachusetts, 1995 to 2010. *Annals of epidemiology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Oct 1];24(11):849–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25241148/>
52. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *International journal of cancer* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2021 Oct 1];120 (4): 885–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17131323/>
53. Yoo W et al. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PloS one* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Oct 1];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28234949/>
54. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Sep 8 [cited 2021 Oct 1]; 370 (9590):890–907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826171/>
55. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sexually transmitted diseases* [Internet]. 2006 Aug [cited 2021 Oct 1];33(8):502–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16572039/>

56. Collins Y et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecologic oncology* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 Oct 1];102(3):552–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979432/>
57. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *Journal of women's health* (2002) [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 Oct 1];21(10):1031–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22816437/>
58. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, SnijdersPJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *International journal of cancer* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2021 Oct 1];128(4):927–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473886/>
59. Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecologic oncology* [Internet]. 2003 Dec [cited 2021 Oct 1];91(3):558–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675676/>
60. Invasive cervical cancer. In: *Clinical Gynecologic...* - Google Akademik [Internet]. [cited 2021 Oct 1]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&as_ylo=2007&as_yhi=2007&q=Invasive+cervical+cancer.+In%3A+Clinical+Gynecologic+Oncology+DiSaia+PJ%2C+Creasman+WT&btnG=
61. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Farmer PJ, M F, Garcia RL, et al. Cervical cancer screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2021 Oct 2];8(12):441–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147902/>
62. Kim YT. Causes and Diagnoses of Cervical Cancer. *Journal of the Korean Medical Association*. 2007;50(9):769.

63. Pierce JG, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 5];40(4):731–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286998/>
64. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020 Apr 1;24(2):90–101.
65. Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Nogueras-Gonzalez GM, Beck JR, et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Oct 5];111(1):7–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165387/>
66. Gajjar K, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Owens GL. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2016 Jul 18 [cited 2021 Oct 5];7(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428114/>
67. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2012 Jun 26 [cited 2021 Oct 5];109(26):10516–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689991/>
68. Testing and reporting the results of visual inspection with Lugol's iodine (VILI) [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://screening.iarc.fr/viavilichap3.php?lang=1>
69. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Oct 5];143 Suppl 2:22–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306584/>

70. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020 Apr 1;24(2):132–43.
71. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2021 Oct 5];108(2):264–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880294/>
72. Campos NG, Tsu V, Jeronimo J, Mvundura M, Lee K, Kim JJ. When and how often to screen for cervical cancer in three low- and middle-income countries: A cost-effectiveness analysis. *Papillomavirus Research*. 2015 Dec 1;1:38–58.
73. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An Introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020 Apr 1;24(2):87–9.
74. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Oct 3];24(2):102–31. Available from: https://journals.lww.com/jlgttd/Fulltext/2020/04000/2019_ASCCP_Risk_Based_Management_Consensus.3.aspx
75. Fontam ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Oct 6];70(5):321–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729638/>
76. Ronco G, Dilner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 6];383(9916):524–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192252/>

77. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Oct 6];11(3):249–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089449/>
78. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Cughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2018 Aug 21 [cited 2021 Oct 6];320(7):674–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140884/>
79. Abboud S, De Penning E, Brawner BM, Menon U, Glanz K, Sommers MS. Cervical Cancer Screening Among Arab Women in the United States: An Integrative Review. *Oncology nursing forum* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Oct 6];44(1):E20–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27991600/>
80. Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>
81. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı [Internet]. [cited 2021 Oct 3]. Available from: <https://screening.iarc.fr/viavili.php?lang=6>
82. Phongsavan K, Phengsavanh A, Wahlström R, Marions L. Safety, feasibility, and acceptability of visual inspection with acetic acid and immediate treatment with cryotherapy in rural Laos. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* [Internet]. 2011 [cited 2021 Oct 3];114(3):268–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21752376/>
83. Hasanzadeh M, Esmaeili H, Tabaei S, Samadi F. Evaluation of visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia. *The journal of obstetrics and gynaecology research* [Internet]. 2011 [cited 2021 Oct 3];37(12):1802–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794002/>

84. Akinola OI, Fabamwo AO, Oshodi YA, Banjo AA, Odusanya O, Gbadegesin A, et al. Efficacy of visual inspection of the cervix using acetic acid in cervical cancer screening: A comparison with cervical cytology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;27(7):703–5.
85. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *International journal of cancer* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2021 Oct 5];123(1):153–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404671/>
86. Vilos GA. The History Of The Papanicolaousmear and the Odyssey Of George And Andromachepapanicolaou.
87. Sawaya GF, K Kerlikowske, Lee NC, G Gildegorn, Washington AE. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2000 Aug [cited 2021 Oct 3];96(2):219–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908766/>
88. Sawaya GF, McConnel KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, K Kerlikowske, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2003 Oct 16 [cited 2021 Oct 3];349(16):1501–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14561792/>
89. Washington DC. Integrating Hpv Testing In Cervical Cancer Screening Programs A Manual For Program Managers Cervical Cancer Prevention In Latin America And The Caribbean. 2016 [cited 2021 Oct 3]; Available from: www.paho.org
90. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2009 Apr 2 [cited 2021 Oct 3];360(14):1385–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339719/>

91. Moyer VA. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. [cited 2021 Oct 6]; Available from: www.annals.org
92. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Oct 6];11(3):249–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089449/>
93. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Wayrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* [Internet]. 2018 Aug 21 [cited 2021 Oct 6];320(7):687–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140883/>
94. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic oncology* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Oct 6];136(2):189–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579108/>
95. Loopick DL, Koenjer LM, Siebers AG et al.. Benefit and burden in the Dutch cytology-based vs high-risk human papillomavirus-based cervical cancer screening program. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Oct 6];224(2):200.e1-200.e9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800820/>
96. Whitlock EP, Vesco KK et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2011 [cited 2021 Oct 6];155(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006930/>

97. Leionen M, Nieminen P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Oct 6];101(23):1612–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903804/>
98. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2078–88.
99. Sanders GD, Taira A v. Cost Effectiveness of a Potential Vaccine for Human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Oct 10];9(1):37. Available from: </pmc/articles/PMC2873748/>
100. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2013 Apr;17(5 SUPPL.1).
101. McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical Cancer Prevention: Toward Cost-Effective Screening. *Medscape Women's Health* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2021 Dec 7];2(12):1–1. Available from: <https://europepmc.org/article/med/9746710>
102. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1974 Aug 1;119(7):953–8.
103. Berek & Novak's Gynecology - Google Kitaplar [Internet]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=P3erI0J8tEQC&oi=fnd&pg=PR11&dq=berek+novak+gynecology&ots=l6vmKB7yy3&sig=C-SKr-rIX7BtRyHH01l7ixHGg&redir_esc=y#v=onepage&q=berek%20novak%20gynecology&f=false

104. Yıldız S, Özdemir Me, Gökçek Mb, Ünsal Ne, Aslan B, Benli Ar. Kayseri ili 2018 yılı HPV tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Turkish J Public Heal [Internet]. 02 Aralık 2021 [kaynak 09 Ocak 2022];19(3):244–50. Available at: <https://dergipark.org.tr/en/pub/tjph/801654>



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 20/10/2021
TOPLANTI NO : 2021/20

KARARLAR :

- 7- Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Günter DİLSİZ'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 2020 Yılında Yapılan Pap Smear Testlerinin HPV-DNA ve Kolposkopi Sonuçlarıyla Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı