



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**HPV16-HPV18 VE DİğER HPV+ HASTALARDA SMEAR  
ENDOSERVİKAL KÜRETAJ VE KOLPOSKOPİ  
SONUÇLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Asiye Karayel**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL,2021**



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**HPV16-HPV18 VE DİğER HPV+ HASTALARDA SMEAR  
ENDOSERVİKAL KÜRETAJ VE KOLPOSKOPİ  
SONUÇLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Asiye Karayel**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Emre Sinan GÜNGÖR**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL,2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli hocam, sayın Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca' ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bana büyük emeği geçmiş hocam sayın Uzm. Dr. Besim Haluk Bacanakgil'e

Tezim süresince danışmanım olarak bana her durumda destek olan Doç. Dr. Emre Sinan GÜNGÖR'e

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm başasistanlarıma, uzmanlarıma, örnek aldığım bana emek veren yol gösteren çok kıymetli abim Op. Dr. Mehmet Murat Çakır'a, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan kardeşlerim olarak gördüğüm asistan arkadaşlarıma, tüm ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren, beni ben yapan sevgili aileme, varlığını her daim hissettiğim eğitim hayatımın en büyük destekçisi emekleriyle kardeşlerimi ve beni var eden annem Ayşe KARAYEL'e

Her zaman dayanağım olan ailem bildiğim arkadaşlarıma, daima yanımda olan en büyük destekçim ve güç kaynağım sevgili Dr.Cantürk POLAT'a sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....           | i   |
| İÇİNDEKİLER.....        | ii  |
| KISALTMALAR.....        | iii |
| TABLOLAR.....           | iv  |
| ÖZET .....              | v   |
| ABSTRACT.....           | vi  |
| GİRİŞ VE AMAÇ.....      | 1   |
| GENEL BİLGİLER.....     | 3   |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 19  |
| BULGULAR.....           | 21  |
| TARTIŞMA.....           | 27  |
| SONUÇ.....              | 33  |
| KAYNAKLAR.....          | 34  |

## KISALTMALAR

**ACS:** American Cancer Society.

**ASCCP:** American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

**ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists.

**AGC-NOS:** Atypical glandular cells no other wised

**ASC-US:** Atypical squamous cells no other wised

**ASC-H:** Atypical squamous cell cannot exclude high-grade lesion

**CIN:** Cervical intraepithelial neoplasia

**DNA:** Deoxyribonucleic acid.

**ECC:** Endoservikal Küretaj

**HGSIL:** High-grade cervical intraepithelial lesion

**HPV:** Human papilloma virus

**IARC:** International Agency for Research on Cancer

**LGSIL:** Low-grade squamous intraepithelial lesion

**NCI:** National Cancer Institute.

**OKS:** Oral kontraseptif

**PCR:** Polymerase chain reaction.

**SCJ:** Skuamo-kolumnar junction.

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1 : Servikal kanser tarama önerileri .....                                                                                      | 9  |
| Tablo 2 : Rahim ağzı kanser tarama sonuçlarına uygun hasta yönetimi(42) .....                                                         | 10 |
| Tablo 3 : Bethesda Sistemi2014 Epitel hücre anomalileri (50) .....                                                                    | 12 |
| Tablo 4 : HPV türleri ve Demografik özelliklerin oranları.....                                                                        | 21 |
| Tablo 5 : HPV enfeksiyon oranı Smear ve biyopsi sonuçları .....                                                                       | 22 |
| Tablo 6 : Enfekte HPV tip sayısına göre smear ve biyopsi sonuçları .....                                                              | 23 |
| Tablo 7 :HPV 16 ve HPV 18 pozitifliği smear, ecc ve kolposkopi sonuçları.....                                                         | 24 |
| Tablo 8 : High risk HPV(16 ve 18 dışı),low risk HPV pozitifliklerinde ve sigara<br>kullanımında smear ,ecc,kolposkopi sonuçları ..... | 25 |
| Tablo 9 :Kolposkopi ve ECC biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması .....                                                               | 26 |
| Tablo 10 :Yaş,gravida ve paritenin smear ,ecc ve kolposkopi sonuçları ile ilişkisi.....                                               | 26 |

## ÖZET

**AMAÇ:** HPV pozitifliği ile başvuran hastalarda HPV tip prevalans belirlenmesi, HPV genotiplerine göre yapılan smear, endoservikal küretaj (ECC) biyopsi ve kolposkopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi ve ECC etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

**GEREÇ YÖNTEM:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Temmuz 2018 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında HPV +’ liği olan 30-65 yaş arası 444 kadın hasta değerlendirilmiştir. HPV+ olan hastalar HPV türlerine göre 16,18,16+18 , 16 ve 18 dışı high risk ve low risk olarak gruplandırılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, smear , ECC ve kolposkopi sonuçları retrospektif değerlendirmeye kayıt altına alınıp kıyaslanmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 40,84±8,60 yıl , gravida 2,71±1,93 , parite 2,11±1,63 Sigara kullanma oranı 149 %33.56 olarak tespit edilmiştir. En sık HPV16+ (%36.71) izlendi bunu HPV18+ ( %13.06) ve High risk HPV türleri pozitifliği 31, 33, 45, 51, 52 (%42.34) izledi. Low riskli HPV pozitif hasta oranı %3.15 bulundu. Düşük riskli HPV ile enfekte hastalarda en çok 6, 11 ve 70 türleri tespit edildi. HPV 16 ve 18 dışı yüksek riskli HPV tiplerinde CIN2+ lezyonların %11.27 oranında görüldüğü izlenildi. 7 hastada ECC sonuçları kolposkopi sonuçlarının aksine CIN2+ olarak izlenildi.

**SONUÇ:** Sonuç olarak özellikle HPV 16 baskın olmakla birlikte, HPV 18 ve diğer yüksek riskli HPV genotipleri de CIN2 veya üzeri lezyonlar ve servikal kanser açısından risk oluşturmaktadır. Yapılan endoservikal küretaj ve kolposkopik biyopsi karşılaştırmasında kolposkopik sonuçlarda izlenilmeyen CIN2+ lezyonların endoservikal küretajla ortaya koyulabileceği izlenilmiştir.

Ülkemizde HPV DNA prevalansı ve ECC etkinliğinin araştırılması amaçlı benzer demografik özelliklere sahip grupların katıldığı ve standart bir yöntemin kullanıldığı, bölgesel sosyokültürel özelliklerin gözetildiği, daha geniş hasta popülasyonlarının olduğu daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Serviks kanseri, Kolposkopi, Endoservikal Küretaj, Human Papilloma virus

## ABSTRACT

**Aim :** It is aimed to determine the HPV type prevalence at the patients applying with the HPV positivity ; to evaluate the results of smear, endocervical curettage ECC biopsy and colposcopic biopsy and to investigate the ECC efficiency.

**Materials and Methods:** At the Gynecology and Obstetrics Clinic of Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital; 444 female patients having HPV positivity at 30-65 age range were evaluated between July, 2018 and July, 2020. According to HPV types, HPV positive patients were separated into 16, 18, 16+18, except 16 and 18 high risk and low risk groups. Patients' demographic features, smear, ECC and colposcopy results were compared via recording with retrospective evolution.

**Results:** It was determined as the average age  $40,84 \pm 8,60$ , gravida  $2,71 \pm 1,93$ , parity  $2,11 \pm 1,63$  smoking ratio 149 (%33,56) HPV 16+ (%36.71) was monitored most. The next ones were HPV18+(13.06) and high risky HPV types positivity (31,33,45,51,52)(%42.34) The rate of low risky HPV positive patients as found as %3.15. At low risky HPV positive patients types 6,11 and 70 were determined the most frequently. At high risky HPV types except HPV 16 and 18, CIN2+ lesions were monitored at the ratio of %11.27. At seven patients, ECC results were monitored as being CIN2 positive by contrast to colposcopy results.

**Conclusion:** As a result, especially HPV 16 as well as being dominant, HPV18 and other high risky HPV genotypes pose a risk with regard to CIN2 or upper lesions and cervical cancers. At comparison of the endocervical curettage and colposcopic biopsy, it was monitored that CIN2+ lesions which was not found at the colposcopic results could be revealed by endocervical curettage.

In our country, it is necessary to make more extended studies with larger patient populations in which local and sociocultural features regarded, a standard method used, groups of similiar demographical characteristics attended; with the aim of researching for HPV DNA prevalence and ECC efficiency.

**Key Words:** Cervical Cancer, Colposcopy, Endocervical curettage, Human Papilloma Virus

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik kanserler arasında serviks kanseri en sık görülen tiplerden biridir. Etkin tarama testleri ve preinvaziv tedavi seçeneklerine rağmen serviks kanseri hala kadın kanserlerinin %7.5'ini oluşturmaktadır ve serviks kanseri ölümlerinin %85'i geri kalmış ülkelerde bulunmaktadır(1). Hastalığın önlenilebilir doğasına karşın ülkemizde yıllık insidansı 4/100000 düzeyindedir(2). Tüm dünyada ise yılda 2.3/100000 kadın bu nedenle kaybedilmektedir(3) .

Neredeyse tüm rahim ağzı kanserleri human papilloma virüs (HPV) ile ilişkilendirilmiştir(4). Etyolojik olarak ortaya konulmuş bir ajan olması, gelişiminin yılları bulan bir süreçte orataya çıkması servikal kanserin doğasını önlenilebilir kılmıştır(5). Servikal kanser sitoloji testi ile 1950den günümüze erken tanı ve uygun erken tedavi ile büyük ölçüde azalmıştır. Buna rağmen sitolojinin CIN2 üzeri lezyonları tanımadaki yetersizliği en önemli etyolojik ajan olan HPV'nin taranmasına yol açmıştır(6).

HPV ve serviks kanseri arasındaki ilişki uzun yıllardır ortaya konulmaktadır(7,8). HPV 16 tüm vakaların yarısından sorumlu iken HPV18 vakaların beşte birinden sorumludur(9). Diğer yüksek riskli HPV tiplerinin 31,33,45,52,58 serviks kanseri vakalarının %20'lik kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir(10).

Ülkemizde servikal tarama HPV taraması ve servikal sitoloji birlikteliğini içermektedir. Co-test olarak isimlendirilen bu tarama 30-65 yaş arası kadınlara 5 yılda bir yapılacak şekilde planlanmıştır(11).Yüksek onkojeniteye sahip HPV tip 16 ve 18 sitolojiden bağımsız kolposkopi ile değerlendirme gerektirmekte, diğer yüksek risk grubu smear normalliği durumunda 1 yıl sonra test tekrarına yönlendirilmektedir(12).

Bu çalışmada 2018 Temmuz-2020 Temmuz tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi'ne HPV + liği ile başvuran hastaların smear, endoservikal küretaj (ECC) biyopsi ve kolposkopik biyopsi sonuçları preinvaziv veya invaziv servikal lezyonlar

açısından değeriendirildi. HPV tip prevalans belirlenmesi, HPV genotiplerine göre sitolojik –histolojik sonuçların değeriendirilmesi ve ECC etkinliğinin araştırılması amaçlandı.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.SERVİKAL EMBRİYOGENEZ VE HİSTOLOJİ

Kadında genital organlar müller kanal ve ürogenital sinüs olarak adlandırılan iki farklı embriyolojik oluşumdan meydana gelir. Müller kanallar birleşerek uterus fallop tüpleri ve vajen üst üçte bir kısmını oluşturur. Vajen ,üretra ve bartholin ise ürogenital sinüs kaynaklıdır(13). Müller kanal kolumnar epitelle döşelidir. Müller kanal ve ürogenital sinüs birleşiminden sonra gebeliğin 16. haftasında vajen ve servikste ki kolumnar epitel skuamöz epitelle dönüşür(14). Bu dönüşümle meydana gelen kolumnar epitel ile skuamöz epitel hattı skuamokolumnar junction(SCJ) ismini alır(15).

Histolojik açıdan serviks skuamo kolumnar bileşkenin ayırdığı 2 farklı epitel ile örtülüdür.

**Kolumnar epitel :** Kolumnar epitel tek sıra silindirik hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler üst üste olmadığından kolumnar tabaka koyu kırmızı izlenir Endoservikal kanal kolumnar epitel ile döşelidir. Bu silindirik epitel tabakası nükleusları koyu boyanan, uzun mukus salgılayan hücrelerden oluşur(16). Mukus salgılama özelliğinden dolayı kolumnar epitel endoservikse doğru genişleyerek kriptler oluşturur. Oluşan hücre katlantıları nedeniyle mukus ile dolu nabothi kistleri meydana gelir(17). Bu hücrelerin sitoplazmalarında glikojen depoları olmadığından lügol uygulaması sonrası anlamlı renk değişimi olmaz

**Skuamöz epitel :** Vajina ve ektoserviks keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile örtülüdür(18). Çok katlı olması nedeniyle spekulum muayenesinde hafif pembe olarak izlenir(19). Bu hücreler sitoplazmalarında glikojen ihtiva etmeleri sebebiyle lügölü tutar. Skuamöz epitel 4 tabakadan oluşur.

**Bazal tabaka:** Bazal membran üzerinde bulunan hücre tabakasıdır. Bu hücrelerin çekirdekleri sitoplazmalarına göre daha büyüktür ve silindirik şekillidir. Mitoz yetenekleri vardır immatürdürler ve yenilenmeden sorumlu hücrelerdir.

**Parabazal tabaka:** Düzensiz dağılımlı iyi diferansiye olmayan çok yüzeyli hücre sıralarından oluşur. Üstündeki hücre tabakaları için yedekleme görevi görür.

Intermediate(orta) tabaka: İntersellüler alanlarla ayrılmış iyi differansiye 4-6 adet hücre sırasından oluşur. Glikojen depolarlar ve sitoplazmaları çekirdeklerine göre daha geniştir.

Süperfisyal tabaka: Geniş sitoplazmalı küçük çekirdekli yassılaştırmış 6-8 sıra hücrelerden oluşur. Sitoplazmalarında bol miktarda glikojen bulunur. Süperfisyal tabaka kalınlığı östrojen uyarımıyla değişir. Bu tabaka dökülme (eksfoliasyon) özelliği taşır. Süperfisyal tabaka papanicolaou (Pap) testinin temelini oluşturur(20).

Skuamöz epitel östrojen uyarımına cevap verir epitel kalınlığı ve glikojen depolanması hormonal uyarımla değişir. Gebeliğin 3.trimestırı postpartum dönem, menapoz, östrojen azalmasına yol açacak ilaç kullanımları durumlarında matürasyon ve çok katlı tabakalanma izlenmez. Menstüral siklus ortasında süperfisyal tabaka oranı artar bu sebeple sitolojik inceleme için en uygun zamandır(21).

**Skuamo-kolumnar junction(SCJ) :** Rahim ağzında kolumnar epitel ile skuamöz epitelin karşılaştığı keskin sınırlı hat skuamo kolumnar bileşke olarak adlandırılır. SCJ eksternal osa olan uzaklığıyla değerlendirilir. Yaş , hormon, gebelik, ergenlik , menapoz gibi durumlarda osa olan uzaklığı değişen dinamik bir alandır. Reprodüktif dönemde artan östrojen etkisiyle serviks büyür ve uzar buna bağlı olarak kolumnar epitel dışa doğru büyür ve SCJ ostan uzaklaşır buna ektropiyon ismi verilir. Eksternal os çevresinde soluk pembe alan içerisinde parlak kırmızı alan olarak görülür. Serviksin ön ve arka dudaklarında daha belirgindir. Bu durum normal ve fizyolojiktir. Nadiren kolumnar epitel fornikslere uzanabilir. Ektropiyonda kripterler ve stroma içeren tüm mukoza yer değiştirir.

## **2.2 SERVİKAL SKUAMÖZ METAPLAZİ**

Matür dokunun yerini eşit derecede matür diğer bir tip dokunun alması metaplazi olarak adlandırılır. Bu durum rahim ağzında skuamöz epitelin kolumnar epitelin yerini alması olarak izlenir. Bu olay fiziksel, kimyasal veya enflamatuar olayların yol açtığı kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişmelerine bağlı olarak ortaya çıkan benign bir reaksiyondur(22). Reprodüktif yaşamdan perimenopozal yaş grubuna doğru metaplazinin gelişmesiyle beraber, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek yukarı doğru ilerler ve aktif skuamokolumnar bileşke oluşur.

Metaplazi farklı alanlarda farklı hızlarda oluşur ve bu da kolumnar epitel içerisinde metaplastik epitel adaları oluşturur. Yeni skuamo-kolumnar bileşkeye bitişik immatür mataplastik hücreler görülürken, matür metaplastik hücreler orijinal skuamo-kolumnar bileşkeye yakın bulunur. Onkojenik HPV virüslerinin immatür epiteli enfekte etmesi ile atipik görülür. Atipik metaplastik epitel, hücrelerinin kendi aralarında çekirdek, şekil, büyüklük ve kromozom içeriği ile epitel differansiasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle, fizyolojik olaydan ayrılır. Bu hücrelerin kontrolsüz büyüme ve proliferasyonu anormal displastik epitele neden olabilir. Bunların bir kısmı normale dönebilirken, bir kısmı da persiste edebilir veya invaziv kansere ilerleyebilir.

**Transformasyon zonu:** Endoserviksın kolumnar epiteli ile metaplastik skuamöz epitelin yer değiştirdiği alandır. Skuamo-kolumnar bileşke transformasyon zonunun servikal osa yakın olan sınırını belirlerken kolumnar epitel kaynaklı nabothi kistleri dış sınırı oluşturur.

Reproduktif dönemden menapozal döneme geçildikçe serviks küçülür ve transformasyon zonu da servikal kanal içerisine doğru ilerler. Kolposkopi yaparken bu bölgeye özellikle dikkat edilmelidir. Transformasyon zonunun mitotik aktivitesi fazla olduğu için karsinojenik ve mutojenik ajanlara açıktır. Servikal neoplazilerin neredeyse tamamı transformasyon zonunda skuamo-kolumnar bileşke yakınında gelişmektedir(23).

### 2.3.SERVİKS KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Serviks kanserinde bilinen en önemli risk faktörü HPV enfeksiyonudur. HPV serviks kanserli hastalarda yüzde 99,7 oranında saptanmaktadır (24). Bu durum kanser etyolojisini belirgin hale getirmiştir. Diğer risk faktörleri genelde HPV enfeksiyonuna zemin hazırlayan ve enfeksiyonu persiste eden durumlardır. Serviks kanserinin iki ana alt tipi olan adeno karsinom ve skuamöz hücreli karsinom için risk faktörlerinin büyük çoğunluğu ortaktır.

- Erken yaşta cinsel birliktelik ve birden çok cinsel partner varlığı(25)
- Riskli cinsel partner
- Geçirilmiş cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
- Erken yaşta doğum ve parite artışı
- İmmün süpresyon(HİV enfeksiyonu,organ nakli)
- Oral kontraseptif ilaç kullanımı

-HPV pozitif olduğu bilinen kadınlarda uzun süreli oral kontraseptif ilaç kullanımının serviks kanseri oranındaki artış ile ilişki olduğu izlenmiştir(26)

- Sigara kullanmak

-Sigara kullanımı skuamöz hücreli kanserle ilişkili bulunmasına rağmen adeno karsinom ile ilişkili bulunmamıştır(27). Sigara kullanımının skuamöz hücreli kanser riskini yüzde elli arttırdığı izlenmiştir.

- Düşük sosyo ekonomik düzey
- Hispanik olmayan siyah ırk

Partneri sünnetli olan hastalarda rahim ağzı kanseri daha az görülmektedir(28).

### 2.4.HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

Papillomaviridae ailesinin papillomavirüs cinsini oluşturan human papilloma virüs 7900 baz çiftinden oluşan çift sarmallı DNA virüsüdür. Bu tür virüsler türe özeldir ve yalnızca insanlarda enfeksiyona sebep olurlar. Tanımlanmış 200 den fazla HPV türü vardır. 40 HPV türü anogenital bölgede enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu 40 türün kendi içerisinde malign dönüşüme sebep olma güçleri farklıdır(29).

Rahim ağzı kanserine neden olan HPV onkojenite potansiyeline göre 2 grupta değerlendirilir(30) :

- Yüksek riskli (onkojenik) türler:  
16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,69,82
- Düşük riskli (onkojenik olmayan) türler:  
6,11,40,42,43,44,54,61,72,81

HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler konak genomuna entegre olmaz düşük dereceli lezyonlara , genital siğillere neden olur(31) . Genel olarak HPV 6 ve 11 genital siğillerin yüzde 90'ını oluştururlar.

Yüksek riskli HPV tipleri yüksek dereceli lezyonlar ve invaziv kanser ile ilişkilidir. HPV 16 ve 18 düşük dereceli lezyonların yüzde 25'ini, yüksek dereceli lezyonların yüzde 50 ila 60'ını ve tüm rahim ağzı kanserlerinin yüzde 70'ini oluşturur(32).

HPV Genomu E ve L olmak üzere protein kodlayan bölgelerden oluşur :

1)Erken bölge(E): E1 den E7 ye 7 farklı protein kodlanır.Bu proteinler replikasyon ve konakçı hücrenin neoplastik transformasyonundan sorumludur. Hücre siklusunun tüm fazlarında aktif olurlar ve viral genomun devam etmesini sağlarlar.

Hücre kültürleri ve tümör hücre serileri HPV E6 ve E7 proteinlerinin onkojenitede rol aldığını göstermiştir . E6 ve E7 tümör supresör gen ürünleri ile biyokimyasal etkileşime girmektedir. HPV 16 ve 18'in E6 proteini tümör supresör protein olan p53'ü invitro olarak bağlayabilir. Tümör supresör proteinlerin inaktivasyonu veya mutasyonu hücresel proliferasyondan sorumludur (33).

2)Geç bölge(L): L1 ve L2 proteinleri kodlanır. L1 proteini bir hücre kültür sisteminde

üretilebilmektedir L1 den üretilen virüs benzeri partikül HPV aşılarında immünojen olarak kullanılmaktadır (34). L2 minör kapsit proteinidir.

Virüsün replikasyon döngüsü keratinositin olgunlaşmasına bağlıdır(35). Bazal kök hücrenin enfeksiyonu epiteldeki yarıklardan ve metaplazi

alanlarından ortaya çıkmaktadır. HPV virionları dokuya özgü heparan sülfat proteoglikanlar yoluyla bazal kök hücreye bağlanmaktadır.

Viral proteinler skuamöz keratinositin tüm farklılaşma seviyelerinde kopyalanmaya devam etmektedir. En yüzeysel seviyede L1, L2 ve E4 genleri viral kapsidin montajı için kopyalanır. Bu aşama sonrası bulaşıcı HPV virionları ortama salınır.

Çoğunlukla HPV enfeksiyonlarında bir yıl içinde iyileşme sağlanmaktadır (36). Bu aşamada düşük dereceli sitolojik anormallikler taramada klinik olarak saptanabilmektedir ancak büyük çoğunluğu geçicidir. Ancak bir yıldan daha uzun onkojenik HPV enfeksiyonları kanser öncülü veya kanser ihtimalini artırır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sitolojik olarak saptanan kanser öncülü servikal lezyonların cinsel birliktelikten ortalama on yıl sonra ortaya çıktığı izlenmiştir .

HPV ile enfekte olan bir kadında enfeksiyon latent subklinik ve klinik olarak seyredebilmektedir. Klinik enfeksiyon kendisini türe göre çeşitli lezyonlar ve bu lezyonların yarattığı semptomlarla göstermektedir. Subklinik enfeksiyon yapılan tarama testlerinde sitopatolojik yöntemlerle ortaya konulmaktadır. Smear ,doku biyopsisi ve kolposkopi gibi testler sonucu subklinik enfeksiyon lezyonları izlenilmektedir. Latent enfeksiyon HPV DNA'nın ileri düzey PCR çalışmaları ile ortaya konulmaktadır.

## **2.5. SERVİKS KANSERİNDE TARAMA**

Serviks kanseri kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. Servikal kanser taraması ve kanser öncüllerinin etkili tedavisi yetmiş yıldan fazladır uygulanmaktadır. Tüm bu çalışmalar kanser insidansını ve ölüm oranını önemli ölçüde azaltmıştır.

Rahim ağzı kanseri taraması için sitoloji , HPV testi ve birlikte test(sitoloji ve HPV ) kullanılır. Yüksek riskli HPV enfeksiyonu ve yüksek riskli HPV enfeksiyonunun kalıcılığı serviks kanserinin temel sebebini oluşturmaktadır(37). Buna karşın taramada hasta seçimi, hangi testin kullanılacağı ve hangi sıklıkta tarama yapılacağı konusunda tartışmalar vardır.

Rahim ağzı kanser tarama protokolleri genellikle hastanın yaş aralığına göre belirlenmektedir.

- <21 yaş: Cinsel aktiviteye başlama yaşına bakılmaksızın asemptomatik ek hastalağı olmayan hastalarda rahim ağzı kanser taramasının yapılmaması önerilmektedir (38).
- 21-29 yaş: Bu yaş grubunda genel olarak 3 yılda bir sitoloji ile tarama önerilmektedir. HPV testi geçici enfeksiyon oranları yüksekliği nedeniyle yüksek yanlış pozitif sonuçlar verdiği izlenmesi üzerine sitoloji tercih edilmektedir(39). Geçici enfeksiyonlara bağlı yanlış pozitifler kanser insidansını azaltmamakla kalmaz maliyeti ve gereksiz kolposkopi yapılmasını arttırır.Yıllık tarama uygulaması önerilmemektedir
- 30-65 yaş: bu yaş grubunda da yıllık tarama önerilmemektedir. Üç farklı tarama stratejisi kabul görmektedir.

Her beş yılda bir birincil HPV testi

Her beş yılda bir birlikte test

Her üç yılda bir tek başına smear testi

Çeşitli meslek örgütü tarama önerileri tablo 1de izlenmektedir(40).

Tablo 1 : Servikal kanser tarama önerileri

|               | ACOG                 | ASCCP                | USPSTF                |
|---------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Sitoloji      | 3 yılda bir          | 3 yılda bir          | 3 yılda bir           |
| Birleşik test | 30-65 yaş 5yılda bir | 30-65 yaş 5yılda bir | 30-65 yaş 5yılda bir  |
| Hpv test      | > 25 yaş 3 yılda bir | > 25 yaş 3 yılda bir | 30-65 yaş 5 yılda bir |

- >65yaş : Son 25 yıldır servikal intraepitelyal neoplazi CIN2 ve üzeri lezyon öyküsü olmayan ve yeterli tarama yapılmış hastalarda taramayı sonlandırma önerilir(41).

Yeterli tarama kriterleri:

-Son 10 yıl içinde iki ardışık negatif birincil HPV testi, son test 5 yıl içinde olmalı

-Son 10 yıl içinde iki ardışık negatif birleşik test , son test 5 yıl içinde olmalı

-Son 10 yılda arka arkaya üç negatif smear testi, son test 3 yıl içinde olmalı

Benign nedenlerle histerektomi yapılan ve son 20 yılda yüksek gradeli lezyon öyküsü olmayan hastalar taramadan çıkarılabilir.

İmmün sistemi baskılanan kadınlara tarama hayat boyu önerilmektedir.

Rahim ağzı kanser tarama programları sonucunda hasta yönetimi için yaklaşımlar tablo 2’ de verilmiştir.

Tablo 2 : Rahim ağzı kanser tarama sonuçlarına uygun hasta yönetimi(42)

| Tarama yöntemi                  | Sonuç                                                        | Hasta yönetimi                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sitoloji                        | Sitoloji (-)<br>ASCUS ,HPV (-)                               | -3yıl sonra tarama<br>-3yıl içinde birleşik test<br>-ASCCP rehberi yaklaşımı                                                                                                                                                             |
| Birleşik test<br>(Sitoloji+HPV) | Sitoloji (-)-HPV (-)<br>ASCUS-HPV (-)<br>Sitoloji (-)-HPV(+) | 5yıl içinde birleşik test<br>3 yıl içinde birleşik test<br>1)Bir yıl sonrabirleşik test<br>2)-HPV16 veya HPV18 pozitifliği<br>kolposkopi<br>-HPV 16 ve HPV18 negatifliği 1<br>yıl sonra birleşik test tekrarı<br>ASCCP rehberi yaklaşımı |

### 2.5.1. Servikal Sitoloji Testleri

Servikal sitoloji taramalarında yaygın olarak 2 yöntem kullanılmaktadır. Her iki yöntemde de hücreler neoplazi için en büyük risk altındaki alan olan transformasyon bölgesinden toplanır. Ektoserviks ve servikal kanalın dış yüzeyi hedef alınır. Endoservikal fırça spatuladan daha fazla endoservikal hücre toplamaktadır ve materyal olarak pamuk kullanılmaması önerilir(43,44)

- 1) Geleneksel PAP Smear : İlk kez 1942 yılında George Papanicolaou'nun tanımlandığı test onun adına ithafen Pap smear şeklinde adlandırılır(45). Toplanan materyal derhal lam üzerine sürülür ve kurumadan hızla uygun fiksator spreyle fiks edilir. Sprey lama en az 20 cm uzaklıkta tutulmalıdır
- 2) Sıvı bazlı Sitoloji: Yaygın olarak thinprep ve pathsure testleri kullanılır. Rahim ağzından toplanan materyal fiksatif çözeltiye konulmaktadır. Çözelti içinde fırça on kez kuvvetli bir şekilde döndürülür. Sıvı laboratuvarı tarafından işlenirken hücreler filtreyle tutulur ve lam üzerine yayılır. Bazı sıvı bazlı sistemler hem sitolojik değerlendirme hem de HPV test etme fırsatı sunmaktadır

Sitolojik yaymaların yorumu değerlendiren sitopatologlar arasında farklılıklar arz etmektedir(46). Bu sebeple otomatik slayt yorumlama sistemleri geliştirilmiştir. Sistem thinprep ile toplanılıp yayılan materyali bilgisayar algoritması ile tarayıp sitopatoloğa refere etmektedir. Yapılan çalışmalar otomatik sistemlerin preinvaziv lezyonları yakalama oranlarını arttırdığı yönündedir(47). Çok yeni bir teknik olan otomatik sistemlerin kesin rolü henüz belirlenememiştir(48).

Sitoloji raporlanması için standardize edilmiş bir terminoloji 1988 yılında Bethesda Sistemi olarak kabul edildi(49). Sistem son olarak 2014 yılında revize edilerek kullanıma devam etmektedir(50).

Tablo 3 : Bethesda Sistemi2014 Epitel hücre anomalileri (50)

| Skumöz hücreler                                                                              | Glandüler hücreler                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Atipik skumöz hücreler<br>-Önemi belirsiz (ASCUS)<br>-HSIL şüphesi (ASC-H)                   | Atipik<br>-endoservikal<br>-endometrial<br>-kökeni belirlenemeyen(AGC-NOS) |
| Düşük dereceli skumöz intraepitelyal lezyon-LSIL<br>HPV/hafif displazi/CIN1                  | Atipik endoservikal hücreler neoplazi lehine                               |
| Yüksek dereceli skumöz intraepitelyal lezyon-HSIL<br>Orta ve şiddetli displazi CIS/CIN2/CIN3 | Glandüler hücreler neoplazi lehine(AGC-FN)                                 |
| Skumöz hücre karsinom (SCC)                                                                  | Endoservikal insitu adenokarsinom(AIS)                                     |
|                                                                                              | Adenokarsinom                                                              |

2012 Yılında ASCCP alt anogenital sistemin HPV ile ilişkili skumöz lezyonlarını tanımlamak amacıyla terminolojik değişiklikler yayınladı(51). Bu sisteme alt anogenital skumöz terminoloji (LAST) adı verildi.

LAST: LSIL –CIN1

HSIL-CIN2,CIN3

-CIN2 için p16 pozitifliği varsa HSIL,p16 negatifse LSIL

### 2.5.2 HPV Taraması

HPV virüsü taraması moleküler biyolojideki son gelişmeler sayesinde yaygınlaşmış ve ulaşılabilir olmuştur. HPV tarama klinik yönetimde daha fazla kullanılır hale gelmiştir. HPV tarama üç şekilde yapılmaktadır(52)

- HPV DNA testi: Klinik testler için geliştirilen ilk test olmuştur. Birçok çalışma sitoloji ile HPV DNA testinin kullanımının servikal intraepitelyal neoplazi CIN 2 ve CIN3 gibi rahim ağzı kanseri öncü lezyonların belirlenmesinde duyarlılığı artırdığını göstermiştir. HPV DNA testi geçici ve kalıcı enfeksiyonların ayrımında etkili değildir(53).

- HPV RNA testi : E6 - E7 RNA varlığını tespit etmek üzere geliştirilmiş testtir. Onkojen HPV ‘ nin aktif olarak bulunduğunu göstermek amacıyla üretilmiştir. HPV DNA testine benzer hassaslıkta ve daha spesifik olması öngörülmüştür. RNA tabanlı testler rahim ağzı kanserinde öncül lezyonlarda CIN2 ve üzeri tespitinde özgüllüğü yüksek düzeyde artırdığı ve böylece yanlış pozitif sayısını azalttığı için FDA onayı almıştır.
- Hücresel belirteç testi: HPV E7 proteini bilindiği üzere hücre siklusunda p16 protein oluşumunda artışa sebep olmaktadır. Yapılan araştırmalar hücresel belirteçlerin tespitinin displaziye saptamada Pap sitolojiye göre eşit spesifiklikte ve yüksek hassaslıkta olduğunu göstermiştir (54) . P16 tespit etmek üzere oluşturulmuş bir test tarama için FDA onayı almıştır.

HPV taramasının klinik kullanımı ile primer tarama, triaj, tedavi sonrası takipte yeni ve etkili gelişmeler yaşanmıştır. Prospektif ve randomize çalışmalarda HPV testinin hassaslığının sitolojiden daha ileri olduğu belirlenmiştir(55).

- Primer HPV tarama : Primer HPV testinde, servikal sitoloji yapılmaz yalnızca HPV testi yapılır. Tarama beş yılda bir yapılır. Primer HPV taramasında Cobas HPV ,BD onclarity,sefeid xpert HPV , Qiagen HPV testleri kullanılmaktadır ve bu testler HPV DNA taramaktadır(55). Primer HPV testinin rahim ağzı kanserinin öncüllerini belirlemede hassaslığının çok yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(56,57)
- Ortak test : Bu tarama yönteminde hastadan hem sitoloji hem de HPV test için materyal alınır. Ortak testte tarama aralığı 5 yılda bir olarak değerlendirilmiştir. Aptima, aptima HPV 16-18-45 HPV RNA taramak üzere cervista HPV HR , cervista HPV 16-18 , HC2 HPV DNA taramak üzere kullanılmaktadır(58)
- Triaj HPV testi : Servikal sitoloji sonucu önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler olarak sonuçlandığında yapılan HPV testidir. Sitolojide kullanılan materyalden direkt olarak çalışılır.

Rahim ağzı kanseri tarama kılavuzları 30 - 65 yaş aralığında kadınlarda HPV testini önermektedir. Testin negatif sonuçlanması durumunda her beş yılda bir primer HPV testi önerilmektedir(59).

- ❖ HPV taramada HPV testi negatif olarak sonuçlandığında 5 yılda bir tarama önerilir.
- ❖ HPV tarama HPV 16 veya HPV 18 olarak sonuçlandığında hasta kolposkopiye refere edilir. Bu sonuç mevcut veya gelecekte olması muhtemel servikal intraepitelyal neoplazinin göstergesidir(60).
- ❖ HPV 16 ve 18 dışı yüksek riskli HPV pozitifliği durumunda sitoloji değerlendirilir. Sitolojide anormal sonuç varsa hasta kolposkopiye yönlendirilir, sitoloji normal olarak değerlendirilirse test 1 yıl sonra tekrarlanır.
- ❖ Yetersiz numune olarak sonuçlanması halinde 3 ay sonra test tekrarlanır.

## **2.6.KOLPOSKOPİ**

Kolposkopi anogenital bölgenin özellikle rahim ağzının incelenmesini sağlamak amaçlı çeşitli büyütme lensli diseksiyon mikroskobu kullanılan tanısal bir prosedürdür(61). Kolposkopi rahim ağzı kanseri için yapılan tarama test sonuçlarındaki normal olmayan bulguları veya rahim ağzı, vajina veya vulvanın rutin muayenelerde belirlenen lezyonlarını değerlendirmek amaçlı takip testi olarak kullanılır. Servikal sitolojide anormallik varlığında kullanılan altın standart bir testtir (62). Kolposkopi rahim ağzı kanseri için primer kullanılan tarama testi değildir(63). Servikal sitolojideki anormal bulgular veya HPV testinin pozitif olarak sonuçlanması haricinde kolposkopi için başka endikasyonlar bulunmaktadır.

- Palpe edilebilen veya inspeksiyonda farkedilen lezyon varlığı
- Servikal neoplaziyi refere edecek anormal bir test sonucu varlığı
- Bilinen lezyonların takibinde tedavi sonrası gözetimde kullanılmaktadır.
- Vajinal cinsel ilişki sonrası kanama (64)

Kolposkopinin kontrendike olduğu durumlar azdır.

- Servisit : Varsa servisitın tedavi edilmesi önerilir. Servisit hem kolposkopik inceleme zorlaştırır hem de enfeksiyona sebebiyet verebilir.
- Antikoagülan ilaç kullanımı ve kanama diyatezi bozukluğu varlığı : Böyle durumlarda kanamanın yoğun olacağı düşünüüyorsa dikkatli olunmalı gerekirse önceden antikoagülan kullanımı kısıtlandırılmalıdır.
- Gebelik: Gebelik sırasında kolposkopik inceleme hiperemi sebebiyle zorlaşacaktır. Yalnızca invaziv hastalık şüphesi varsa biyopsi alınmalıdır.
- İmmün süpresyon: Nötrofil sayımı beş yüz altında olan hastalarda kolposkopiden doğacak enfeksiyon ihtimalinden kaçınılmalıdır

Kolposkopik muayene için hasta litotomi pozisyonunda jinekolojik masaya alınmalıdır. Kolposkopik muayene ve biyopsi için oral analjezinin bir etkisi yoktur(65). Muayeneye öncelikle düşük güçte beyaz ışıkla başlamalıdır. Rahim ağzı öncelikle solüsyon uygulanmadan parlak bir ışıkla incelenmelidir. Mukus, kan veya akıntı izotonik çözeltiye batırılmış pamuk ile temizlenmelidir. Solüsyon uygulanmadan önce erozyon, ülserasyon düzensiz sınırlı alanlar, lökoplaki, pigmente lezyonlar, egzofitik büyüme alanları gözlenmeli ve not alınmalı ve biyopsi yapılmalıdır. Kolposkopi rahim ağzının tüm yüzeyini incelemek için kullanılmaktadır ancak skuamokolumnar junction ve transformasyon zonu incelemedeki en önemli alanlardır. Bu alanlar neoplazi riskinin en yüksek olduğu alanlardır(66).

Rahim ağzı normal ışıktaki incelenildikten sonra asetik asit uygulaması yapılır. %3-5 asetik asit çözeltisi pamuklu çubuk yardımıyla bolca serviks üzerine uygulanır(67). 30-60 saniyelik bir beklemin ardından asetik asit sayesinde büyük ve yoğun çekirdekli hücre grupları özellikle metaplastik, displastik ve HPV ile enfekte hücreler görünür hale gelerek beyaz renk alır(68). Bu görünüme aseto-white adı verilmektedir. Bu beyaz görünüm 3 dakika içinde solmaya başlamaktadır(69). Asetik asit bu süreçte gerekli hallerde tekrar uygulanmalıdır. Kolposkopik incelemede ektoserviks skuamöz hücreleri pürüzsüz açık pembe bir görünüme sahiptir ve endoserviks glandüler hücreleri pembe-kırmızı kaldırım taşı görünümüne sahiptirler.

Kolposkopi aleti yeşil ışık kullanımı ile anormal damarsal yapılar izlenilebilir. Bu ışık yardımıyla kan damarları daha koyu renk alır damarlar ve çevresindeki epitel doku arasındaki fark belirginleşir.

Tüm bu incelemeler sonrası rahim ağzına lügol solüsyonu uygulanır. Lugol solüsyonu 100 mL damıtılmış suya 5 g iyot ve 10 g potasyum iyodür eklenilerek oluşturulur. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan lugol solüsyonu anormal hücrelerde glikojen içeriği az olduğundan bu hücreleri açık renkli alanlar olarak boyar. Böylelikle biyopsi alınacak alanlar izlenilebilir.

Kolposkopik muayenede izlenen anormal bulgular saat kadranına karşılık gelecek şekilde not edilmelidir. Servikal kolposkopi incelemesi sırasında dikkat edilmesi gereken anormallikler aşağıda belirtilmiştir.

- Aseto-white epitel : Keskin sınırları olan lezyonların yüksek dereceli lezyonlar olma olasılığı daha yüksektir. Soluk yaygın sınırlar ise düşük dereceli lezyonların işareti olabilir.
- Anormal görünümlü vasküler alanlar.

-Mozaik görünüm : Bir araya gelen asetobeyaz epitel alanlarını içeren terminal kapillerler mozaik andıran bir yapı oluşturduklarından böyle adlandırılmıştır.

Damarlanma daha da çok arttığında kapillerler kıvrımlar yapmaktadır ve kolposkopide bu damarların çevrelediği beyazlaşmış epitel alanları karo taşları veya mozaik şeklinde görülür(70)

-Punktat görünüm : Neoplastik dokuyu beslemek için dilate olarak sonlanan kapillerler kolposkopik olarak nokta nokta izlenir. Transformasyon zonunda küçük peteşiyal alanlar olarak görülür. Bu damarlar iyi sınırlanmış asetobeyaz epitel altında gözleniyorsa anormal epitele işaret etmektedir(71).

- Atipik damarlar : kaba şekilli atipik damarlar izlenir. Düzensiz ve ani yön değişikliklerini gösteren geniş aralıklara sahip aniden sona eren , tirbuşon benzeri damar görüntüleri izlenir. Bu damar yapıları izlenildiğinde mutlaka biyopsi yapılmalıdır(72)

Yeterli bir kolposkopik muayene için transformasyon zonunun tamamı görüntülenmiş olmalıdır. Skuamöz epitel , kolumnar epitel ve skuamo kolumnar bileşke çepeçevre izlenilmelidir.

Kolposkopi sırasında biyopsi servikse ulaşabilen uzun aletleri kullanarak yapılmaktadır. Kevorkian biyopsi aleti en yaygın olarak kullanılmaktadır. Alınan doku miktarı 1 - 2 mm kadardır. Lokal anestezi epiteli bozarak lezyonun görüntülenmesini zorlaştırabileceği için önerilmez. Bu süreçte hastanın dikkati başka yöne çekilir bu yöntem anestezi kadar etkilidir daha az zaman gerektirir ve anestezik maddelerin intravasküler enjeksiyonu riskini de engeller(73). Lokal ve oral anestezik maddeler etkisizdirler(74). Her numune servikste ki izdüşümü saat kadranındaki yönlerle ifade edilerek ayrı ayrı etiketlenir. Alınan tüm numuneler kalıcı bir fiksatif içeren ayrı ayrı kaplara yerleştirilir. ASCCP tüm aseto-white alanlardan en az iki -dört adet biyopsi alınmasını önermektedir(75)

Endoservikal küretaj (ECC) endoservikal kanalın histolojik incelenmesi amaçlı yapılmaktadır. Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazisi olan hastaların yaklaşık yüzde 5 ila 15'i, yalnızca ECC örneği ile tespit edilebilmektedir(76). ECC üzerine yapılan araştırmalar sonucu özellikle yaşlı testin duyarlılığını arttırdığı izlenilmektedir(77). ECC glandüler karsinomda sıkça gözlenilen atlamalı lezyonlardan hücre örnekleyebilmektedir(78).

Aşağıdaki bulgular varlığında ECC yapılması önerilmektedir

- Atipik glandüler hücreler
- HSIL
- ASC-H
- Transformasyon zonu yeterince gözlenmiyorsa
- Ablatif tedavi planları varlığında

Kolposkopinin kanser öncüllerini ve rahim ağzı kanserini saptamadaki gücü kolposkopi yapanın deneyimi ve eğitimi ile paraleldir. Kolposkopi yapanlar arasında normal epitel ve servikal intraepitelyal neoplazi CIN2 ve üstü lezyonları tanımada genellikle birlik olduğu izlenmiştir (79) CIN 1 'in kolposkopik tanısında kolposkopi yapanlar arasında daha çok ayrılık olduğu izlenmiştir(80).

## 2.7.SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ(CIN)

Servikal intraepitelyal neoplazi skuamöz anormallikleri ifade eden rahim ağzının kanser öncülü lezyonlarıdır(81). Servikal intraepitelyal neoplazi düşük veya yüksek dereceli olarak adlandırılabilirler. Derecesi düşük olan patolojiler rahim ağzı kanseri geliştirme ihtimali düşük iken yüksek dereceli patolojiler malignite geliştirme ihtimali yüksektir. Kolposkopi ve rahim ağzından yapılan biyopsi sonuçları CIN veya servikal kanser ile sonuçlanabilmektedir(82). Servikal intraepitelyal neoplaziyi tanımlarken sitolojik ve histolojik bulgular farklı terminoloji ile adlandırılmıştır(83). Sitolojik anormallikler skuamöz intraepitelyal lezyon 'SIL', histolojik anormallikler servikal intraepitelyal neoplazi 'CIN' olarak isimlendirilmiştir. CIN üç farklı derecede ifade edilmektedir (84).

- CIN 1: Hafif atipik hücresel anormallikler epitelin alt 1/3'lük kesiminde izlenilmektedir. İnsan papilloma virüsü kaynaklı koilositik atipi sık olarak izlenmektedir.
- CIN 2: Epitelin bazal 2/3'ü ile sınırlı orta derecede atipik hücresel değişiklikler izlenilmektedir. CIN-2 değerlendirilmesinde p16 immün boyama kullanılır. P16-negatif izlendiğinde LSIL, p16-pozitif izlendiğinde HSIL olarak adlandırılır. LAST terminolojisi ile HPV ile ilişkili skuamöz anormallikler sitolojik ve histolojik sonuçlar aynı isimlendirilmektedir(85).
- CIN 3 : Epitel kalınlığının 2/3'ünden daha fazlasını etkileyen ciddi atipik hücresel değişiklikler izlenilmektedir

ABD'de rahim ağzı kanseri taraması yapılanlarda tahmini yıllık CIN insidansı CIN 1 için % 4 ve CIN 2,3 için % 5'tir (86). Yüksek dereceli anormalliklerin görülme yaşı 25-35 iken kanser olguları sıklıkla 40 yaşından sonra tanı almaktadır. Tanı alma yüksek dereceli teşhisten sonra 8-13 yıl sonrasını bulmaktadır.

İnsan papilloma virüsü rahim ağzı kanserinde CIN gelişiminde ve invaziv kanserde temel etiyolojik sebeptir(87). HPV epitelyotropik bir virüstür. HPV eğer epitel hücresinde genoma entegre olmadan kalırsa düşük dereceli lezyon oluşturmaktadır, genoma entegre olduğunda yüksek dereceli lezyon veya kanser gelişebilmektedir (88).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde HPV+ olan hastalar HPV türlerine göre alt gruplara ayrılarak smear endoservikal küretaj ve kolposkopi spesmanları sonuçları ve hastanın verileri etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız Sağlık Bakanlığı Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 21.08 2020 tarihli 2491 karar nolu onayından sonra hasta bilgileri retrospektif olarak hastane kayıt sisteminden taranarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Temmuz 2018 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında kliniğimize HPV +’ liği ile başvuran 30-65 yaş arası 444 kadın hastayı içermektedir.

HPV+ olan hastalarda HPV türleri 16,18,16+18 , 16 ve18 dışı high risk ve low risk olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca HPV tek tür pozitifliği ve birden çok tür hpv ile pozitiflik ayrı gruplar oluşturularak değerlendirilmiştir.

Yapacağımız bu çalışmaya dahil etme kriterleri;

- 30-65 yaş arası kadın hasta
- Servikal HPV+ olması
- Servikal sitoloji ,endometriyal küretaj ve kolposkopi yapılmış olması

olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda hariç tutma kriterleri;

- Bilinen servikal preinvaziv veya invaziv hastalık varlığı
- Histerketomize hastalar
- Endoservikal küretaj ve kolposkopi sonuçları olmayan veya hastanemizde işlem yapılmamış hastalar
- İmmün süpresyona sebep olacak medikal sebepleri olan hastalar
- Gebe hastalar

şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların gravida, parite, yaş ve sigara içme durumları demografik bilgiler olarak hasta kayıt sisteminden toplanarak kayıt altına alınmıştır.

Hastalardan smear örnekleri servibrush yardımıyla alınarak surepath veya thinprep sıvı bazlı sitoloji solüsyonlarında patoloji laboratuvarına gönderildi. Hastaların sitoloji sonuçları çalışmada benign, ASCUS,LSIL ve HSIL olmak üzere 4 grupta değerlendirildi.

Kolposkopik muayeneler biyopsi ve endoservikal küretaj işlemleri hastanemiz kolposkopi odalarında bir uzman doktor ve bir asistan doktor eşliğinde yapılmaktadır. Rutin kolposkopi ve endoservikal küretaj tekniklerine uyularak numuneler elde edilmiştir. Kolposkop olarak Olympus OCS-500 ve Leisegang kolposkopi cihazları kullanılmıştır. Kolposkopi sırasında serviks serum fizyolojik ile yıkandı , küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile patolojik damarlanma varlığı araştırıldı sonra %3-5 asetik asit uygulanarak 60-120 saniye beklendi küçük ve büyük büyültmelerde serviks tarandı. Asetobeyaz alanların ve patolojik damarlanma alanları tespit edildi. Lugol solüsyonu uygulaması sonrası servikte iyot tutmayan alanlar belirlendi. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erezyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan Kevorkiyan biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Endoserviksten de endoservikal küretaj yardımıyla materyal alındı.Biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına yönlendirildi. Kolposkopi ve endoservikal küretaj sonuçları benign, CIN1, CIN2, CIN3, insitüadenokarsinom olanlar AİS ve insitu skuamöz hücreli karsinomlar İSC olarak değerlendirildi.

### **3.1.İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamız İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine HPV+ 'liği ile başvuran 444 hastayı kapsamaktadır. Bu hastalardan 163'ü HPV 16 pozitif, 58'i HPV18 pozitif, 19'u HPV16 ve HPV18 birlikte pozitif, 188'i high risk HPV+(HPV16 ve HPV18 hariç), 14'ü low risk HPV pozitif bulunmuştur. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 40,84±8,60 yıldır. Ortalama gravida sayısı 2,71±1,93(en fazla 13 en az 0) ve parite ortalaması 2,11±1,63 (en fazla 12 en az 0) olarak tespit edilmiştir. Sigara kullanan 149 kişi %33.56 olarak tespit edilmiştir. Demografik özelliklerin dağılımı ve HPV türlerinin dağılımı tablo 4'te ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 4 : HPV türleri ve Demografik özelliklerin oranları

|                          | n          | %       |
|--------------------------|------------|---------|
| Yaş*                     | 40,84±8,60 | 40,00   |
| Gravida*                 | 2,71±1,93  | 3,00    |
| Parite*                  | 2,11±1,63  | 2,00    |
| Sigara                   | 149        | (33,56) |
| 16                       | 163        | (36,71) |
| 18                       | 58         | (13,06) |
| 16+18                    | 19         | (4,28)  |
| High risk(16 ve 18 dışı) | 188        | (42,34) |
| Low risk                 | 14         | (3,15)  |

\*n yerine ort±s.s. yüzde yerine medyan verilmiştir.

Birden çok HPV ile enfekte hastalar ve tek tür HPV ile enfekte hastalar ayrıca değerlendirilmiştir. HPV birden çok tip olan 90 hasta %20.27 oranında izlenilmektedir. Bunlardan 19 tanesini (%4.28) HPV16+HPV18 birlikteliği oluşturmaktadır. Çalışmadaki hastalardan 354'ü %79.73 oranında tek tip HPV türü ile enfektidir. HPV16+ olan hasta sayısı 163 (%36.71) olarak izlenilmiştir.HPV18+ hasta sayısı 58 (%13.06) olarak tespit edilmiştir. High risk HPV türleri(HPV16 ve 18 hariç) pozitif olan hasta sayısı 188 (%42.34) olarak bulunmuştur. Yüksek riskli HPV

tiplerinden yaptığımız çalışmamızda en çok 31,33,45,51,52 türleri öne çıkmıştır. Low riskli HPV pozitif hasta sayısı 14 (%3.15) bulunmuştur . Düşük riskli HPV ile enfekte hastalarda en çok 6,11 ve 70 türleri tespit edilmiştir.

Tüm hastalar içerisinde smear, ECC ve kolposkopik biyopsi sonuçları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 : HPV enfeksiyon oranı Smear ve biyopsi sonuçları

|                     |                | n   | %       |
|---------------------|----------------|-----|---------|
| HPV                 | Tek tip        | 354 | (79,73) |
|                     | Birden çok tip | 90  | (20,27) |
| Smear               | Benign         | 274 | (61,85) |
|                     | Ascus          | 112 | (25,28) |
|                     | Isıl           | 47  | (10,61) |
|                     | Hsıl           | 10  | (2,26)  |
|                     |                |     |         |
| ECC                 | Benign         | 400 | (90,09) |
|                     | CIN1           | 9   | (2,03)  |
|                     | CIN2           | 7   | (1,58)  |
|                     | CIN3           | 25  | (5,63)  |
|                     | ISC            | 2   | (,45)   |
|                     | AIS            | 1   | (,23)   |
| Kolposkopik biyopsi | Benign         | 285 | (64,19) |
|                     | CIN1           | 46  | (10,36) |
|                     | CIN2           | 45  | (10,14) |
|                     | CIN3           | 65  | (14,64) |
|                     | ISC            | 2   | (,45)   |
|                     | AIS            | 1   | (,23)   |

HPV birden çok tip olanlarda smear benign olma oranı HPV tek tip olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. HPV birden çok tip olanlarda smear ascus oranı HPV tek tip olanlara göre daha düşük izlenmiştir. Tek tip ve birden çok tip HPV enfeksiyonu olanlarda smear ecc ve kolposkopi sonuçları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6 : Enfekte HPV tip sayısına göre smear ve biyopsi sonuçları

|            |        | HPV     |         |                |         | p            |
|------------|--------|---------|---------|----------------|---------|--------------|
|            |        | Tek tip |         | Birden çok tip |         |              |
|            |        | n       | %       | n              | %       |              |
| Smear      | Benign | 210     | (59,49) | 64             | (71,11) | <b>0,043</b> |
|            | Ascus  | 101     | (28,61) | 11             | (12,22) | <b>0,001</b> |
|            | İsıl   | 33      | (9,35)  | 14             | (15,56) | 0,088        |
|            | Hsıl   | 9       | (2,55)  | 1              | (1,11)  | 0,412        |
| ECC        | Benign | 320     | (90,40) | 80             | (88,89) | 0,669        |
|            | CIN 1  | 7       | (1,98)  | 2              | (2,22)  | 0,883        |
|            | CIN 2  | 5       | (1,41)  | 2              | (2,22)  | 0,582        |
|            | CIN 3  | 20      | (5,65)  | 5              | (5,56)  | 0,972        |
| Kolposkopi | Benign | 229     | (64,69) | 56             | (62,22) | 0,663        |
|            | CIN 1  | 35      | (9,89)  | 11             | (12,22) | 0,516        |
|            | CIN 2  | 36      | (10,17) | 9              | (10,00) | 0,962        |
|            | CIN 3  | 52      | (14,69) | 13             | (14,44) | 0,953        |

Ki-Kare Testi

HPV 16+ olanlarda smear İsıl oranı, ECC benign oranı, Kolposkopi benign oranı 16 olmayanlara göre daha düşükken, Kolposkopi CIN 3 oranı daha yüksek izlenilmiştir. 16+18 olanlarda Kolposkopi CIN 2 oranı 16+18 olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. HPV 16 ve HPV18 için smear, ecc, kolposkopi sonuçları tablo 7’de detaylı şekilde gösterilmiştir.

Tablo 7 :HPV 16 ve HPV 18 pozitifliği smear, ecc ve kolposkopi sonuçları

|            |        | 16  |         |     |         | p                | 18  |         |     |         | p     | 16+18 |         |     |         | p            |
|------------|--------|-----|---------|-----|---------|------------------|-----|---------|-----|---------|-------|-------|---------|-----|---------|--------------|
|            |        | Yok |         | Var |         |                  | Yok |         | Var |         |       | Yok   |         | Var |         |              |
|            |        | n   | %       | n   | %       |                  | n   | %       | n   | %       |       | n     | %       | n   | %       |              |
| Smear      | Benign | 167 | (59,43) | 107 | (66,05) | 0,167            | 234 | (60,78) | 40  | (68,97) | 0,231 | 259   | (61,08) | 15  | (78,95) | 0,117        |
|            | Ascus  | 73  | (25,98) | 39  | (24,07) | 0,657            | 101 | (26,23) | 11  | (18,97) | 0,235 | 109   | (25,71) | 3   | (15,79) | 0,330        |
|            | İsıl   | 37  | (13,17) | 10  | (6,17)  | <b>0,021</b>     | 42  | (10,91) | 5   | (8,62)  | 0,598 | 46    | (10,85) | 1   | (5,26)  | 0,439        |
|            | Hsıl   | 4   | (1,42)  | 6   | (3,70)  | 0,120            | 8   | (2,08)  | 2   | (3,45)  | 0,512 | 10    | (2,36)  | 0   | (,00)   | 0,498        |
| ECC        | Benign | 260 | (92,53) | 140 | (85,89) | <b>0,024</b>     | 349 | (90,41) | 51  | (87,93) | 0,555 | 385   | (90,59) | 15  | (78,95) | 0,097        |
|            | CIN 1  | 8   | (2,85)  | 1   | (,61)   | 0,107            | 6   | (1,55)  | 3   | (5,17)  | 0,068 | 9     | (2,12)  | 0   | (,00)   | 0,522        |
|            | CIN 2  | 4   | (1,42)  | 3   | (1,84)  | 0,734            | 5   | (1,30)  | 2   | (3,45)  | 0,220 | 6     | (1,41)  | 1   | (5,26)  | 0,187        |
|            | CIN 3  | 7   | (2,49)  | 18  | (11,04) | <b>&lt;0,001</b> | 23  | (5,96)  | 2   | (3,45)  | 0,439 | 23    | (5,41)  | 2   | (10,53) | 0,344        |
| Kolposkopi | Benign | 198 | (70,46) | 87  | (53,37) | <b>&lt;0,001</b> | 251 | (65,03) | 34  | (58,62) | 0,343 | 276   | (64,94) | 9   | (47,37) | 0,118        |
|            | CIN 1  | 34  | (12,10) | 12  | (7,36)  | 0,114            | 39  | (10,10) | 7   | (12,07) | 0,647 | 44    | (10,35) | 2   | (10,53) | 0,981        |
|            | CIN 2  | 29  | (10,32) | 16  | (9,82)  | 0,865            | 37  | (9,59)  | 8   | (13,79) | 0,322 | 40    | (9,41)  | 5   | (26,32) | <b>0,017</b> |
|            | CIN 3  | 18  | (6,41)  | 47  | (28,83) | <b>&lt;0,001</b> | 56  | (14,51) | 9   | (15,52) | 0,839 | 63    | (14,82) | 2   | (10,53) | 0,604        |

Ki-Kare Testi

Low risk HPV , sigara kullanımı ve HPV16 ve 18 dışı high risk HPV pozitif olan hastaların smear ,ecc ve kolposkopik biyopsi sonuçları değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucu High risk HPV pozitif olanlarda Smear benign olma oranı, ECC CIN 2, CIN 3 oranı, Kolposkopi CIN 3 oranı High risk olmayanlara göre daha düşük iken, Smear İsıl oranı, ECC benign oranı, Kolposkopi Benign oranı daha yüksek olarak izlenildi. Sigara kullananlarda kolposkopik biyopsi sonucu benign olma oranı sigara kullanmayanlara göre daha düşük tespit edildi. Tüm sonuçlar tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8 : High risk HPV(16 ve 18 dışı),low risk HPV pozitifliklerinde ve sigara kullanımında smear ,ecc,kolposkopi sonuçları

|            |        | Sigara |         |     |         | p            | High risk |         |     |         | p                | Low risk |         |     |          | p     |
|------------|--------|--------|---------|-----|---------|--------------|-----------|---------|-----|---------|------------------|----------|---------|-----|----------|-------|
|            |        | Yok    |         | Var |         |              | Yok       |         | Var |         |                  | Yok      |         | Var |          |       |
|            |        | n      | %       | n   | %       |              | n         | %       | n   | %       |                  | n        | %       | n   | %        |       |
| Smear      | Benign | 188    | (63,95) | 86  | (57,72) | 0,202        | 171       | (67,06) | 103 | (54,79) | <b>0,009</b>     | 266      | (62,00) | 8   | (57,14)  | 0,712 |
|            | Ascus  | 74     | (25,17) | 38  | (25,50) | 0,939        | 59        | (23,14) | 53  | (28,19) | 0,226            | 107      | (24,94) | 5   | (35,71)  | 0,361 |
|            | Isil   | 27     | (9,18)  | 20  | (13,42) | 0,171        | 17        | (6,67)  | 30  | (15,96) | <b>0,002</b>     | 46       | (10,72) | 1   | (7,14)   | 0,669 |
|            | Hsil   | 5      | (1,70)  | 5   | (3,36)  | 0,268        | 8         | (3,14)  | 2   | (1,06)  | 0,146            | 10       | (2,33)  | 0   | (,00)    | 0,563 |
| ECC        | Benign | 269    | (91,19) | 131 | (87,92) | 0,277        | 221       | (86,33) | 179 | (95,21) | <b>0,002</b>     | 386      | (89,77) | 14  | (100,00) | 0,207 |
|            | CIN 1  | 5      | (1,69)  | 4   | (2,68)  | 0,485        | 4         | (1,56)  | 5   | (2,66)  | 0,418            | 9        | (2,09)  | 0   | (,00)    | 0,584 |
|            | CIN 2  | 3      | (1,02)  | 4   | (2,68)  | 0,183        | 7         | (2,73)  | 0   | (,00)   | <b>0,022</b>     | 7        | (1,63)  | 0   | (,00)    | 0,630 |
|            | CIN 3  | 15     | (5,08)  | 10  | (6,71)  | 0,483        | 22        | (8,59)  | 3   | (1,60)  | <b>0,002</b>     | 25       | (5,81)  | 0   | (,00)    | 0,353 |
| Kolposkopi | Benign | 200    | (67,80) | 85  | (57,05) | <b>0,026</b> | 141       | (55,08) | 144 | (76,60) | <b>&lt;0,001</b> | 275      | (63,95) | 10  | (71,43)  | 0,566 |
|            | CIN 1  | 28     | (9,49)  | 18  | (12,08) | 0,398        | 24        | (9,38)  | 22  | (11,70) | 0,427            | 43       | (10,00) | 3   | (21,43)  | 0,167 |
|            | CIN 2  | 27     | (9,15)  | 18  | (12,08) | 0,334        | 31        | (12,11) | 14  | (7,45)  | 0,108            | 44       | (10,23) | 1   | (7,14)   | 0,706 |
|            | CIN 3  | 37     | (12,54) | 28  | (18,79) | 0,079        | 58        | (22,66) | 7   | (3,72)  | <b>&lt;0,001</b> | 65       | (15,12) | 0   | (,00)    | 0,115 |

Ki-Kare Testi

ECC ve Kolposkopi sonuçlarının karşılaştırılması tablo 9’da verilmiştir. Kolposkopi sonucu benign olan 278 hastanın ECC biyopsi sonuçları 3 hastada CIN1 ve 4 hastada CIN3 olarak raporlanmıştır. Kolposkopi sonucu CIN1 olan 39 hastanın 1 tanesinin ECC biyopsi sonucu CIN 3 olarak raporlanmıştır. Kolposkopik biyopsi sonucunda CIN2 olan 40 hastanın 2 sinde ECC biyopsi sonucu CIN3 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar arasında hem kolposkopik biyopsi sonucu hem de ECC biyopsi sonucu ISC olan 2 kişi bulunmaktadır. Yine tüm hastalar arasında hem kolposkopik biyopsisi hem de ECC biyopsisi AIS olarak tespit edilen 1 hasta bulunmaktadır. Bu hastalardan biri HPV 16+18 pozitif smear benign , ecc ve kolposkopik biyopsisi AIS olarak raporlanmıştır. Diğer HPV 33 pozitif smear benign ,ecc ve kolposkopik biyopsi ISC olarak tespit edilmiştir. Son hasta HPV16 pozitif smear ASCUS ,ecc ve kolposkopik biyopsi ISC olarak raporlanmıştır.

Tablo 9 :Kolposkopi ve ECC biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

|            |        | ECC    |      |      |      |     |     |
|------------|--------|--------|------|------|------|-----|-----|
|            |        | Benign | CIN1 | CIN2 | CIN3 | ISC | AIS |
| Kolposkopi | Benign | 278    | 3    |      | 4    |     |     |
|            | CIN1   | 39     | 6    |      | 1    |     |     |
|            | CIN2   | 40     |      | 3    | 2    |     |     |
|            | CIN3   | 43     |      | 4    | 18   |     |     |
|            | ISC    |        |      |      |      | 2   |     |
|            | AIS    |        |      |      |      |     | 1   |

Hastaların smear ecc ve kolposkopik biyopsi sonuçlarının yaş gravida ve parite ilişkisi incelenmiş ve değerler tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10 :Yaş,gravida ve paritenin smear ,ecc ve kolposkopi sonuçları ile ilişkisi

|            |        | Yaş   |       |        | Gravida |       |        | Parite |       |        |
|------------|--------|-------|-------|--------|---------|-------|--------|--------|-------|--------|
|            |        | Ort   | s.s.  | Medyan | Ort     | s.s.  | Medyan | Ort    | s.s.  | Medyan |
| Smear      | Benign | 40,72 | ±8,35 | 39,00  | 2,66    | ±1,76 | 3,00   | 2,03   | ±1,43 | 2,00   |
|            | Ascus  | 41,32 | ±9,34 | 40,00  | 2,86    | ±2,04 | 3,00   | 2,25   | ±1,72 | 2,00   |
|            | İsıl   | 40,28 | ±8,79 | 40,00  | 2,43    | ±2,06 | 2,00   | 2,00   | ±1,78 | 2,00   |
|            | Hsıl   | 40,90 | ±6,87 | 42,00  | 3,60    | ±3,72 | 2,50   | 3,00   | ±3,74 | 2,00   |
| ECC        | Benign | 40,88 | ±8,64 | 40,00  | 2,70    | ±1,96 | 2,50   | 2,11   | ±1,64 | 2,00   |
|            | CIN1   | 38,11 | ±8,18 | 34,00  | 2,33    | ±1,94 | 2,00   | 1,78   | ±1,64 | 1,00   |
|            | CIN2   | 36,00 | ±3,65 | 35,00  | 2,86    | ±1,57 | 3,00   | 2,14   | ±1,57 | 2,00   |
|            | CIN3   | 41,40 | ±8,47 | 39,00  | 3,08    | ±1,58 | 3,00   | 2,16   | ±1,68 | 2,00   |
|            | ISC    | 54,50 | ±4,95 | 54,50  | 4,00    | ±1,41 | 4,00   | 2,50   | ±,71  | 2,50   |
|            | AIS    | 44,00 | ±.    | 44,00  | 1,00    | ±.    | 1,00   | 1,00   | ±.    | 1,00   |
| Kolposkopi | Benign | 41,70 | ±8,84 | 41,00  | 2,88    | ±2,04 | 3,00   | 2,23   | ±1,72 | 2,00   |
|            | CIN1   | 39,78 | ±8,99 | 36,50  | 1,91    | ±1,43 | 2,00   | 1,61   | ±1,32 | 1,00   |
|            | CIN2   | 36,84 | ±5,87 | 35,00  | 2,31    | ±1,92 | 2,00   | 1,76   | ±1,48 | 2,00   |
|            | CIN3   | 40,14 | ±7,96 | 39,00  | 2,82    | ±1,60 | 3,00   | 2,18   | ±1,47 | 2,00   |
|            | ISC    | 54,50 | ±4,95 | 54,50  | 4,00    | ±1,41 | 4,00   | 2,50   | ±,71  | 2,50   |
|            | AIS    | 44,00 | ±.    | 44,00  | 1,00    | ±.    | 1,00   | 1,00   | ±.    | 1,00   |

Kruskal Wallis Testi

## 5.TARTIŞMA

Rahim ağzı kanseri, tüm dünyada kadınlarda görülen en yaygın ikinci kanser türü olup her yıl yaklaşık 500.000 yeni hasta bildirilmektedir (89). Yeni tanı alan kanser vakalarının %80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Türkiye'de ise rahim ağzı kanseri kadınlarda görülen kanserler sıralamasında 9. sırada yer almakta ve kansere bağlı ölümler sıralamasında 13. sırada yer almaktadır (90).

Çalışmamızda 2018 ve 2020 yılları arasında HPV pozitifliği ile başvuran hastalar hastane bilgi sistemi üzerinde geriye dönük taranmış ve smear, endoservikal küretaj ve kolposkopik biyopsi sonuçları ile hastaların yaşı, sigara içme durumları, grvida ve pariteleri not edilerek değerlendirilmiştir.

Rahim ağzı kanserinde neoplazilerin en sık görüldüğü dönem 20'li yaşların sonlarıdır. Karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında, invaziv kanser ise 55-60 yaşlarında görülmektedir(91). Bu yüzden, invaziv kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda başlanılmalıdır. Bizim çalışmamız 30-65 yaş arasını kapsamaktadır ve ASCUS sitolojisine sahip hastaların yaş ortalaması 41.32, Normal sitolojiye sahip hastaların yaş ortalaması 40.72, LSIL ve HSIL sitolojilerin sırasıyla yaş ortalaması 40.28 ve 40.9 olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda ISC olan 2 hastanın yaş ortalaması 54.5(58 ve 51 yaş), AIS olan bir hastanın yaşı 44'tür. Çalışmamızdaki kadınların yaş ortalaması da 40.84'tür.

Kanser gelişiminde HPV enfeksiyonuna eşlik ettiğinde kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülen multiparite ve sigara kullanımı da çalışmamızda değerlendirilmiştir(92). Sigaranın sebep olduğu lokal inflamasyon ile serviks kanseri gelişimine neden olabileceği yönünde çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur (93). Castle PE, tarafından 2004 yılında yapılan bir derlemede sigaranın kanser riskini arttırdığı ve servikal skuamöz kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (94). International Agency for Research on Cancer (IARC)'ın 2004 yılında yaptığı bir derlemede; skuamöz serviks kanserinin sigara ile ilişkisinin belirgin olduğu, adeno ve adeno-skuamöz servikal kanserleri ile ilişkisinin ise henüz kesinlik kazanmadığını bildirilmiştir (95). Kristy ve arkadaşlarının 18-55 yaş arasındaki 4403 kişilik vaka kontrol çalışmasında aktif ve pasif sigara içimi ile anormal servikal sitoloji arasındaki bağlantı analiz edilmiştir. Pasif ve aktif içimin

her ikisinde güçlü pozitif olduğu saptanmıştır. İncelediği popülasyonda ASCUS %7.3, LSIL %1.9, HSIL %0.05 oranında saptanmış özellikle LSIL ile sigara içimi arasında daha güçlü pozitiflik saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda sigara kullanan hasta sayısı 149 kişidir ve %33,56 oranında sigara içimi izlenmiştir. Yapılan smear sonuçları sigara içenlerde %57,72 oranında benign, %25.5 oranında ASCUS , %13.42 oranında LSILve %3.36 oranında HSIL şeklinde tespit edilmiştir. Sigara içmeyenlerin smear sonuçları; %63.95 oranında benign, %25.17 oranında ASCUS , %9,18 oranında LSILve %1.7 oranında HSIL izlenilmiştir. Yaptığımız karşılaştırmalarda sigara içen grubun kolposkopi sonucunun benign olma olasılığı sigara içmeyen gruba göre düşük izlenilmiştir. Buna karşın çalışmamızda insitu karsinom izlenen 3 hastanın sigara içmedikleri saptanmıştır.

Parite artışının servikal kanser ve karsinoma in situ ile ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Berraho ve arkadaşları parite artışı ile rahim ağzı kanseri risk artışını önemli ölçüde ilişkilendirmiştir(97). Parite artışı transformasyon zonunun doğrudan HPV ya da diğer kofaktörlere maruziyetini kolaylaştırmaktadır bu da servikal kanser gelişim riskini arttırmaktadır. Yaptığımız çalışmada gravida parite ile servikal lezyonlar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bununla birlikte kolposkopi sonucu benign olanlarda ortalama gravida sayısı CIN1 olanlara göre daha fazla olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda karsinoma insitu izlenen 3 hastanın ortalama gravidası 3 ortalama paritesi 2 bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada sitoloji sonuçları incelendiğinde %61.85'inin sitoloji benign,%25.28 ASCUS,%10.61 LSIL, %2.26 HSIL olarak saptanmıştır. Literatürde HSIL, LSIL oranları farklı toplumlarda farklılıklar göstermektedir. Irvin Jácome-Galarza ve arkadaşlarının Meksika'da 2017 yılında yaptıkları 159,288 kişilik smear sitoloji taramasında %64.4'ünün sitolojisi normal,%26.6'nın LSIL ve %8.8'nin HSIL olarak bildirilmiştir(98). Bettina Kjær Kristiansen ve arkadaşlarının 2019 yılında 7.105 kişilik Danimarka'da genel sitoloji taramasında %25.2'sinin sitolojisi normal;%17,6'sının ASC-US;%16.3'ünün LSIL;%11.2'sinin ASC-H;%1.3'ünün AGC;%11'nin HSIL ve %0.2'sinin kanser;%13,7'si ise yetersiz sitoloji olarak raporlanmıştır(99). Literatüre de bakıldığında sitoloji dağılımının farklı coğrafyalarda değiştiği izlenilmektedir bunun sebebi farklı bölgelerde farklı

HPV türleri ile enfeksiyonun varlığı ve ırksal davranış ve immünite ile ilişkilendirilebilmektedir.

HPV ile enfeksiyon rahim ağzı kanserinde bilinen en önemli etyolojik ajandır. HPV türlerinin bölgelere göre dağılımı ve kanserojen etkileri farklılık göstermektedir. 2003 yılında GM Clifford ve arkadaşlarının İsviçre’de yaptıkları çalışmada HSIL ve SCC’de en çok saptanan HPV tipi 16 olup HPV 18 ve HPV 45 aynı oranda saptanmıştır(100). 2017 yılında Çin’de Xue-Lian Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan 1274 hastayı içeren çalışmada en çok saptanan HPV tipleri 16,52 ve 58’dir. CIN 2 lezyonlarında saptanan HPV tipleri en sık 16 olmakla beraber onu 33, 51, 52 ve 58 izlemektedir(101). Çalışmalarda HPV 16 servikal kanser vakalarının %50’sinden HPV 18 de %20’sinden sorumlu tutulmaktadır (102). De Sanjose ve arkadaşlarının 14.249 kadından alınan örneklerle yapmış olduğu bir çalışmada HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58’nde servikal kanserlerde %19 oranında etken olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada HPV 16 ve 18’in invazif servikal kanserlerin %71’inden sorumlu olduğu bulunmuştur (103). Farklı ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında da benzer sonuçlar görebilmek mümkündür. 2012 yılında İspanya’da yapılan bir çalışmada en sık HR-HPV tipleri sırası ile HPV 16, 51, 53, 42 olarak bulunmuştur(104). 2014 yılında Singapur’da yapılan bir çalışmada HPV 51, 16, 52, 58 en sık saptanan türler olmuştur(105). Dursun ve arkadaşlarının ülkemizde gerçekleştirdikleri çok merkezli bir çalışmada 2006-2010 yılları arasında 6338 vaka retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen HR-HPV tipleri sırası ile HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 51 ve HPV 33’tür. Çalışmalarında LR-HPV’lere de yer verdiklerinden HPV 6 ikinci en sık HPV tipi olarak gösterilmiştir (106) . Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde HPV16+ olan hasta oranı %36.71 olarak izlenilmiştir. HPV18+ hasta oranı %13.06 olarak tespit edilmiştir. High risk HPV türleri pozitif oranı %42.34 olarak bulunmuştur. Yüksek riskli HPV tiplerinden yaptığımız çalışmamızda en çok 31,33,45,51,52 türleri öne çıkmıştır. Low riskli HPV pozitif hasta oranı %3.15 bulunmuştur. Düşük riskli HPV ile enfekte hastalarda en çok 6, 11 ve 70 türleri tespit edilmiştir.

Çinde yapılan 166 HPV pozitif kadını kapsayan araştırmada en sık gözlemlenen HPV genotipleri, HPV16 ,53, 58 ve 35 olmuştur. HPV pozitif hastalarda tekli ve çoklu enfeksiyon oranları sırasıyla % 34,9 ve% 65,1 şeklinde

izlenmiştir. Çoklu HPV enfeksiyonda CINI % 11.1 ve CINII-III % 1.9 izlenmiştir. Veri analizlerimizin sonuçları çoklu HPV enfeksiyonunun, servikal anormalliklerin ciddiyeti ile illa ki ilişkili olmadığını göstermiştir(107). Şahiner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 57,3 oranında tek tip HPV tespit edilmiş , % 42,7 oranında birden fazla HPV tipi bulunmuştur(108). Çalışmamızda tek tip HPV pozitif olan 354 hasta %79.73 oranında, birden çok tip HPV enfeksiyonu olan 90 hasta %20.27 oranında izlenmiştir. Yapılan çalışmalardan daha düşük birden çok tip HPV enfeksiyon oranları tüm HPV pozitifliklerinin kolposkopiye refere edilmemesinden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Kolposkopik biyopsi sonucu CIN1 olup HPV birden çok tür ile enfekte olan 11 kişi %12.22 tespit edilmiştir. HPV tek tip pozitif olanlarda CIN2 ve üzeri lezyonu olan 90 kişi (%25.42), HPV birden çok tip pozitifliği olup kolposkopi sonucu CIN2 ve üzeri lezyonu olan 23 kişi (%25.55 )tespit edilmiştir. HPV tek tip ile enfekte olanlar ve HPV birden çok tip ile enfekte olanların biyopsi sonuçlarında anlamlı bir fark izlenilmemiştir. Smear sonucu benign olanların oranı HPV tek tip olanlarda HPV birden çok tip olanlara göre daha düşük bulunmuştur. HPV birden çok tip olanlarda smear sonucu ascus olma oranı HPV tek tip olanlara göre daha düşük izlenilmiştir.

Dünya genelinde CIN ve servikal kanser vakalarının %97'den fazla başta HPV 16, 18, 31 olmak üzere HR-HPV pozitifliği tespit edilmiştir (109). HPV CIN gelişimi için bilinen en yüksek relatif riske sahip olan risk faktörüdür (110). CIN3'ün HPV 16 veya 18 ile 2 yıldan uzun kronik servikal enfeksiyon ile yüksek ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla belirtilmiştir. Low risk ve high risk HPV ayrımı yapılmaksızın HPV pozitifliklerinde CIN+ lezyon oranı % 13,5 olarak verilmiştir (111). Khan ve arkadaşlarının 2005'te yayınladıkları çalışmalarında HPV 16 pozitif olan kadınlarda CIN 3 ve kanser gelişimini %17, HPV 18 pozitif olanlarda % 14 ve diğer riskli HPV genotiplerinin varlığında bu oranı sadece %3 olarak bildirmişlerdir (112). Bizim çalışmamızda HPV16 pozitif olan grupta yapılan kolposkopik biyopsi sonuçları; %9.82 CIN2, %28.83 CIN3, 1 kişide ISC %0.61 izlenilmiştir. HPV 18 pozitif olan hastalarda yapılan kolposkopik biyopsi sonuçları; %13.79 CIN2, %15.52 CIN3 olarak sonuçlanmıştır. HPV16+18 pozitif olan hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları ; %26,32 CIN2, %10.53 CIN3, %5.26 AIS tespit edilmiştir. High risk HPV+ hastalarda kolposkopik biyopsi sonuçları ; %7.45 CIN2, %3.72 CIN3, %0.53

ISC olarak raporlanmıştır. Low risk HPV pozitif olan hastalarda yapılan kolposkopik biyopsi sonuçları; %7.14 CIN2 olarak tespit edilmiştir. HPV16 pozitif olanlarda smear LSIL oranı, ECC benign oranı, Kolposkopi benign oranı 16 olmayanlara göre daha düşükken, kolposkopi CIN 3 oranı daha yüksek izlenilmiştir. Ayrıca HPV16+18 birlikte pozitifliğinde Kolposkopi CIN 2 oranı 16+18 olmayanlara göre daha yüksek olduğu izlenilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar HPV 16 ve 18 ‘in CIN gelişmesindeki yüksek etkisini desteklemektedir. Ayrıca HPV 16 ve 18 dışı yüksek riskli HPV tiplerinde CIN2+ lezyonların %11.27 oranında görüldüğü izlenilmektedir. Yüksek riskli HPV varlığında kolposkopi referasyonu aşamasında eşiği düşük tutmanın erken tanıda yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

HPV ve serviks kanseri ilişkisini ortaya koyan bir raporda rahim ağzı kanserlerinin %69’u skuamöz hücreli serviks kanseri, %25 adenokarsinoma, %6’ sı diğre tipler bulunmuştur(113). British Journal of Cancer dergisinde 2006 yılında Bulk ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada HPV genotip 18’in servikal adenokarsinoma ve hızlı ilerleyen servikal kanserlerle ilişkili olduğu, HPV genotip 16’nın ise skuamöz hücreli servikal kanserlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamızda iki ISC tanımlanan hastanın ikisi de HPV 16 pozitif, bir AIS saptanan hastada HPV16 ve 18 birlikte pozitif izlenilmiştir. Bu bulgular literatür verileri ile uyumlu izlenmiştir.

Liu ve arkadaşlarının 30 yaş üstü servikal displazisi olan kadınlarda endoservikal küretajın anormal hastalığı teşhis etme gücünü araştırdıkları raporda yüksek dereceli sitolojiye ve HPV 16 varlığında ECC biyopsilerinin anormallik saptadığı ifade edilmiştir. Bunun sonucunda 45 yaş ve üstü HPV 16 pozitif kadınlara anormal sitoloji ve muayene yetersizliğinde ECC yapılmasını önerdiler (115). Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atipik glandüler hücre saptanması durumunda eksizyonel tedavi sonrası izlemde endoservikal küretaj gerekliliğini önerilmiştir (116). Schorge ve arkadaşları adenokarsinoma in situ için konizasyon yapılan hastaların takibinde endoservikal küretaj kullanımının gerekli olduğunu bildirmişlerdir (117). Çalışmamızda tüm hastalara ECC yapılmış olup ECC ve kolposkopik biyopsi karşılaştırmasında kolposkopi sonucu benign olan 278 hastanın ECC biyopsi sonuçları 3 hastada CIN1 ve 4 hastada CIN3 olarak raporlanmıştır. Kolposkopi sonucu CIN1 olan 39 hastanın 1 tanesinin ECC biyopsi sonucu CIN 3

olarak raporlanmıştır. Kolposkopik biyopsi sonucunda CIN2 olan 40 hastanın 2 sinde ECC biyopsi sonucu CIN3 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar arasında hem kolposkopik biyopsi sonucu hem de ECC biyopsi sonucu ISC olan 2 kişi bulunmaktadır. Yine tüm hastalar arasında hem kolposkopik biyopsisi hem de ECC biyopsisi AIS olarak tespit edilen 1 hasta bulunmaktadır. Bu sonuçlar Kolposkopik biyopsi ile birlikte endoservikal küretajın birlikte yapılmasının kanser öncülü lezyonların tanınmasında daha etkili olacağını düşündürmektedir



## 6.SONUÇ

Günümüzde kadın hastalıkları arasında önemli yeri olan rahim ağzı kanserinin iyi bilinen HPV ilişkisi düşünüldüğünde HPV DNA tiplendirmesinin klinik takipte ve epidemiyolojik açıdan önemi açıktır. HPV tiplendirmelerinin rahim ağzı kanseriyle bağlantısı artık tüm dünyada kabul görmüştür. Düşük ve yüksek onkogenik risk taşıyan HPV DNA'nın prevalansının tespiti, sıklığının belirlenmesi ve karşılaştırılması bu sebeplerle önem arz etmektedir.

Serviks kanser taramasında Pap smear testi kullanılması prekanseröz lezyonların erken tanısı için önemlidir. Kolposkopik biyopsi histolojik teşhise olanak sağlamaktadır. Kullanılan bu testler servikal lezyonların yönetimi ve triyajı için çok kıymetlidir.

Çalışmamızda HPV + 'liği ile başvuran hastaların smear, endoservikal küretaj (ECC) biyopsi ve kolposkopik biyopsi sonuçları preinvaziv veya invaziv servikal lezyonlar açısından değerlendirildi. HPV tip prevalans belirlenmesi, HPV genotiplerine göre sitolojik –histolojik sonuçların değerlendirilmesi ve ECC etkinliği araştırıldı. En sık HPV16+ (%36.71) izlendi bunu HPV18+ (%13.06) ve High risk HPV türleri pozitifliği 31, 33, 45, 51, 52 (%42.34) izledi. Low riskli HPV pozitif hasta oranı %3.15 bulundu. Düşük riskli HPV ile enfekte hastalarda en çok 6, 11 ve 70 türleri tespit edildi. HPV 16 ve 18 dışı yüksek riskli HPV tiplerinde CIN2+ lezyonların %11.27 oranında görüldüğü izlenildi. Yapılan endoservikal küretaj ve kolposkopik biyopsi karşılaştırmasında kolposkopide izlenilmeyen CIN2+ lezyonların endoservikal küretajla ortaya koyulabileceği izlenildi.

Ülkemizde HPV DNA prevalansı ve ECC etkinliğinin araştırılması amaçlı benzer demografik özelliklere sahip grupların katıldığı ve standart bir yöntemin kullanıldığı, bölgesel sosyokültürel özelliklerin gözetildiği, daha geniş hasta popülasyonlarının olduğu daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
2. T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015.
3. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/browse\\_csr.php?sectionSEL=1&pageSEL=sect\\_01\\_table.01](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=1&pageSEL=sect_01_table.01).
4. Bonnez W, Reichman RC. Papillomavirüsler. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2000. s. 1630.
5. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, Schiller JT, Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. Cancer. 2008 Oct 1;113(7 Suppl):1980-93. doi: 10.1002/cncr.23704
6. Bocker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics. Verh Dtsch Ges Pathol.2002;86:116- 119.
7. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. CMAJ 2001; 164:1017.
8. Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. Clin Obstet Gynecol 1999; 42:206.
9. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11:1048.
10. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. Infect Agent Cancer 2012; 7:38.
11. <http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/serviks.pdf>.
12. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanseri Daire Başkanlığı, Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları
13. Bozkurt S, Atası T, Aydın K. Jinekolojik Onkoloji; 1999; ikinci baskı ,sf: 177-189, 239-260.
14. Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human papilloma virus DNA to cervical-cancer screening. N Engl J Med. 2003;348:489-490
15. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000; 5:812.
16. Berkman, S.J.A.T., Aydın K, editör. Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. İstanbul: Logos, Ermiş H. Servikal intraepitelyal neoplazi. 1999; p. 239-260.
17. Bektaş MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB ve ark Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara. Medical Network İntraepitelyal serviks,vajen ve vulva hastalıkları 2006; pg:1326-1359.
18. Baggish M. S., Baggish M. Colposcopy of the cervix,vagina and vulva comprehensive

textbook. Mosby, Inc; 2003; 1st edition; pg:1-121.

19. Dısaia P, Creasman W. Klinik Jinekolojik Onkoloji; Güneş kitabevi 2003; Bölüm 1; pg:1-35.

20. Berek JS. İntraepithelial disease of cervix, vagina and vulva. Novak's Gynecology Fifteenth ed. 19:578, 2017

21. Atasü, T. and Ş.J.J.n.e.İ.L. Şahmay, *Serviksin malign hastalıkları*. 2001: p. 257-264.

22. Özsoy, A.Z., M. Çetin, and A.J.G.Ü.T.F.D. Çetin, *Vajinal Smear İncelemesinde Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Saptanan Olguların Kolposkopik Klinik ve Histopatolojik Bulgularının İlişkisinin İncelenmesi*. (3): p. 208-217

23. Sankaranarayan R. Basu P. IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in INDİA and Africa. Int J Cancer. 2004 Jul 20;110(6); 907-13.

24. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:12.

25. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007; 120:885.

26. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22:1931.

27. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. Int J Cancer 2006; 118:1481.

28. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med 2002; 346:1105.

29. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324:17.

30. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:677.

31. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348:518.

32. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24:144.
33. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2000;723:35.
34. Yang R, Yutzy WH 4th, Viscidi RP, Roden RB. Interaction of L2 with beta-actin directs intracellular transport of papillomavirus and infection. *J Biol Chem* 2003; 278:12546.
35. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:525.
36. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:513.
37. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e111. Reaffirmed 2020.
38. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2020.
39. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320:687.
40. SALINA ZHANG, B. S.; BATUR, Pelin; NCMP, CCD. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2019, 86.3: 173. .
41. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2020.
42. David Chelmow MD, Practice Bulletin, Cervical Cancer Screening and Prevention, *Obstetrics&Gynecology*, Vol:127 No.1, January 2016. .
43. Marchand L, Mundt M, Klein G, Agarwal SC. Optimal collection technique and devices for a quality pap smear. *WMJ* 2005; 104:51.
44. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001036.
45. Atasü, T. and A.K.J.J.o. *Jinekoloji, obstetrik pratiğinde kolposkopi*. 1996.
46. Stoler MH, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285:1500.
47. Lozano R. Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecol Oncol* 2007; 104:134.

48. Willis BH, Barton P, Pearmain P, et al. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. *Health Technol Assess* 2005; 9:1.
49. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989; 262:931.
50. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:175.
51. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:76.
52. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:368.
53. Rodriguez, A. C. , Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer*
54. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1550.
55. Fontham ET, Wolf AM, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2020
56. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015; 136:189.
57. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:672.
58. Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers, Pan American Health Organization 2016
59. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 320:674.
60. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015; 136:178.
61. Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40:731.
62. Stănculescu RV, Brătilă E, Baușic V, Vlădescu TC, Vasilescu F, et al. Review of the biotechnologies and tests used for precancerous cervical lesions diagnosis. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(1):7-14
63. Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cox DD, et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008; 111:7.

64. Stephen A Metz MP. Medscape. [Online].; 2018 [cited 2019 11 23].
65. Gajjar K, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Owens GL. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006120.
66. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:10516.
67. MacLean AB. Acetowhite epithelium. *Gynecol Oncol* 2004; 95:691.
68. Marina OC, Sanders CK, Mourant JR. Effects of acetic acid on light scattering from cells. *J Biomed Opt* 2012; 17:085002.
69. Hilal Z, Tempfer CB, Burgard L, et al. How long is too long? Application of acetic acid during colposcopy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:101.e1.
70. Burghardt E. Assessment of colposcopic findings. *Colposcopy cervical pathology textbook*. Second edition. Newyork1991; 14:218.
71. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB ve ark Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara. Medical Network İntraepitelyal serviks,vajen ve vulva hastalıkları 2006; pg:1326-1359.
72. Burke, L., D.A. Antonioli, and B.S. Ducatman, *Colposcopy: text and atlas*. 1991: Norwalk, Conn.: Appleton & Lange.
73. Schmid BC, Pils S, Heinze G, et al. Forced coughing versus local anesthesia and pain associated with cervical biopsy: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:641.e1.
74. Church L, Oliver L, Dobie S, et al. Analgesia for colposcopy: double-masked, randomized comparison of ibuprofen and benzocaine gel. *Obstet Gynecol* 2001; 97:5.
75. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24:102.
76. Gage JC, Duggan MA, Nation JG, et al. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115 colposcopically guided biopsy examinations. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:481.e1.
77. Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, et al. Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007; 110:288.
78. Buscema J, Woodruff JD. Significance of neoplastic atypicalities in endocervical epithelium. *Gynecol Oncol* 1984; 17:356.
79. Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, et al. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 1995; 58:206.

80. Ferris DG, Litaker M, ALTS Group. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9:29.
81. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:394.
82. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S1.
83. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114.
84. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:76.
85. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1465.
86. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:105.
87. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:87.
88. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol* 2007; 212:356.
89. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, Mortality and prevalence worldwide. In IARC Cancer Base No. 5 version 2.0 Lyon: IARC Press;2004
90. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. *BMC Infect Dis* 2009;9:191.
91. McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical cancer prevention: Toward cost-effective screening. *Medscape General Medicine*
92. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer*. 2004 Aug;45 Suppl 2:S3-9.
93. Hatch KD. Handbook of colposcopy. diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infection: Little, Brown and Co 1989;7-19.
94. Castle PE. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J Low Genit Tract Dis*. ;8(3):224-30
95. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer*. 2004 Aug;45 Suppl 2:S3-9.

96. Kristy K. Ward, M.D, Abbey B. Berenson, M.D., and Carmen Radecki Breitkopf Passive smoke exposure and abnormal cervical cytology in a predominantly Hispanic population Am J Obstet Gynecol. 2011 Mar; 204(3): 213.e1–213.e6
97. Berraho M., Amarti-Riffi A. , El-Mzibri M. , Bezad R. , Benjaafar N. , Benideer A. , Matar N. HPV and cofactors for invasive cervical cancer in Morocco: a multicentre case-control study BMC Cancer volume 17, Article number: 435 (2017)
98. Jácome-Galarza, I., et al., *Prevalence of human papillomavirus in women from the State of Michoacan, Mexico, showed high frequency of unusual virus genotypes*. 2017. **69**(5): p. 262-269.
99. Kristiansen, B.K., et al., *Direct notification of cervical cytology results to women improves follow-up in cervical cancer screening-A cluster-randomised trial*. 2019. **13**: p. 118-125.
100. Clifford, G., et al., *Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis*. 2003. **89**(1): p. 101.
101. Zhao, X.-L., et al., *High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population*. 2017. **28**(4).
102. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11:1048. .
103. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. Infect Agent Cancer 2012; 7:38. .
104. Delgado, et al. HPV genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque country, Spain. Enferm Infecc Microiol Clin 2012; 30:230–235.
105. Tay SK, Oon LL. Prevalence of cervical HPV infection in healthy women related to sexual behaviors and educational level: A cross sectional study. Int J STD AIDS 2014; 25:1013–1021. doi: 10.1177/0956462414528315. Epub 2014 Mar 19
106. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, ve ark. HPV Types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers Türk Patoloji Derg. 2013, 29:210-216)
107. Wang L, Wang P, Ren Y, Du J, Jiang J, Jia X, Chen C, Wang Y. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Genotypes and Multiple Infections in Cervical Abnormalities from Northern Xinjiang, China. 2016.
108. Şahiner F, Şener K, Yapar M, Dede M, Yiğit N, Şimşek B, ve ark. Şüpheli servikal lezyonlu kadınlarda yüksek riskli HPV'lerin genotip dağılımı. Gülhane Tıp Derg 2012; 54: 298-301
109. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, et al.: Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. BMJ 355: i4924, 2016.
110. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al.: Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine 24 (Suppl 3): S3/78-89, 2006.

111. Mendez Toro L, Rodriguez Meza A, Lopez de Sanchez M, et al. [HPV infection associated with nonclassic cytological signs in patients from Merida, Venezuela]. *Invest Clin*. 2011;52(2):162–169. Spanish.
112. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005 20;97(14):1072-9.
113. Maucourt-Boulch D, Franceschi S, Plummer M; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008Mar;17(3):717-20.
114. Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer*. 2006 Jan 16;94(1):171-5
115. Liu AH1, Walker J, Gage JC, et al, Diagnosis of Cervical by Endocervical Curettage at Colposcopy of Women With Abnormal Cervical CyGnecol. 2017 Dec
116. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis*. 2007
117. Schorge JO, Lea JS, Ashfaq R. Postconization surveillance of cervical adenocarcinoma in situ. A prospective trial. *J Reprod Med*. 2003