



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÖNEMİ BELİRSİZ ATİPİK SKUAMÖZ HÜCRELİ (ASC-US)
KADINLARIN TRİYAJI İÇİN İNSAN PAPİLLOMA VİRÜSÜ
(HPV) GENOTİPLEMESİNİN ETKİLİ KOMBİNASYONU VE
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI**

GÜNEL GULİYEVA

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi OSMAN KÖSE

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÖNEMİ BELIRSIZ ATIPIK SKUAMÖZ HÜCRELİ (ASC-US)
KADINLARIN TRIYAJI İÇİN İNSAN PAPİLLOMA VIRÜSÜ
(HPV) GENOTİPLEMESİNİN ETKİLİ KOMBİNASYONU VE
HISTOPATOLOJİK SONUÇLARI**

GÜNEL GULİYEVA

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi OSMAN KÖSE

2024-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Günel GULİYEVA
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreli (ASC-US) Kadınların Triyaji İçin İnsan Papilloma Virüsü (HPV) Genotiplemesinin Etkili Kombinasyonu ve Histopatolojik Sonuçları

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Dr. Öğr. Üyesi OSMAN KÖSE		
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .. /.. /2024 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabuledilmiştir.”

.././2024
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 19/09/2024 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

....../....../2024

Günel GULİYEVA

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık yolunda ilerlememde bana yardımcı olan, başta Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN'e, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na, asistanlık sürecinin daha kolay geçmesi için bilgilerini ve şefkatini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Nermin AKDEMİR'e, tüm sorunlarımıza çare bulan ve asistanlık sürecimizde adaleti sağlayan, sadece kadın doğum ile ilgili değil hayatla ilgili görüşlerine önem verdiğim Prof. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI'ya, yüksek azim ve iradenin her zaman hedefe ulaştıracağını bize gösteren Doç. Dr. Hilal Uslu Yuvacı'ya ve kadın doğumda zirveye ulaşmamızı sağlayan, uzman olmadan önce bize özgüven aşılayan ve Sayın Tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Jin. Onk. Osman KÖSE'ye teşekkür etmeyi kendime borç bilirim. Bu süreçte bize güvenip her daim arkamızda olan, başta Op. Dr. Bülent ŞENER, Op. Dr. Serdar ÇİMEN, Op. Dr. Özgür ÇOT, Op. Dr. Merve Keskin PAKER, Op. Dr. Sümeyye YILMAZ, Op. Dr. Bora TAŞPINAR olmakla başımız sıkıştığında yorulmadan yardıma gelen tüm uzman abi ve ablalarımıza çok teşekkür ederim. Birlikte çalıştığımız ve çabaladığımız, her birinden bir şeyler öğrendiğim ve bir şeyler öğretmeye çalıştığım, bu zor günlerde yeri geldiğinde bana destek olan canım asistan arkadaşlarıma, başta kıdemlilerim Asist. Dr. Zuhul Hürel ve Asist. Dr. Nihat Çetin'e çok teşekkür ederim. Zor zamanımda bana verdiği destek için Asist. Dr. Zeynep Sırlı'ya teşekkür ederim. Her gün sırsırta vererek çalıştığım tüm ekibe, ebe, hemşire, personellere teşekkür ederim.

Herkesin bir hayat hikayesi vardır, ki kısa ve öz söylemem gerekirse uzman olduğumu görmek rahmetli babam Op. Dr. Muhammed Halilov'un en büyük arzusuydu. Bu yolda yılmadan ve yorulmadan yürümeme neden olan asıl sebep hep bu oldu. En büyük hayalimi gerçekleştirmekte bana hep destek olan canım annem Mahire Halilov'a, maddi ve manevi desteği ile hep yanımda olan, çok yorulduğumda beni hep motive edip ayağa kalkmamda bana yardımcı olan canım eşim Elvin Guliyev ve Kayınvalidem Resmiyye Hasanov'a, kendisi uzakta olsa da üzerimde anlatamayacağım kadar emeği ve fedakarlıkları olan Emin GULİYEV'e ne kadar teşekkür etsem azdır. Sizler olmasaydınız bunu başaramazdım. İyi ki varsınız.

Yeni başladığım bu yolda mesleğimi layığıyla yapacağıma söz veriyorum.

Dr. Günel GULİYEVA

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviksin Anatomik, Histopatolojik ve Embriyolojik Özellikleri.....	3
2.1.1. Serviksin anatomisi.....	3
2.2. Serviksin Hücresel Yapısı	4
2.2.1. Skuamokolumnar bileşke.....	5
2.3. Serviksin Benign Lezyonları	6
2.4. Human Papilloma Virusu	8
2.4.1. HPV genotipleri ve kanser riskleri	9
2.4.2. HPV proteinleri.....	9
2.4.3. Human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu için risk faktörleri	10
2.4.4. HPV taranması.....	11
2.4.5. Human Papilloma Virüsü aşısı	12
2.5. Serviksin Premalign Lezyonları ve Tarama Yöntemleri	13
2.5.1. Tarama yöntemleri.....	13
2.5.1.1. Sitoloji testleri.....	15
2.5.1.2. HPV testi.....	16
2.5.2. Bethesda sistemi	17
2.5.3. Servikal sitoloji sonuçlarına göre yönetim	20
2.5.3.1. ASC-US yönetimi	21
2.5.3.2. ASC-H yönetimi	21
2.5.3.3. LSIL yönetimi	22
2.5.3.4. HSIL yönetimi	22

2.5.3.5. AGC yönetimi	22
2.6. Kolposkopi	23
2.6.1. Kolposkopi bulguları	25
2.6.1.1. Asetowhite (asetobeyaz) epitel	25
2.6.1.2. Lökoplaki	26
2.6.1.3. Punktüasyon	26
2.6.1.4. Mozaik patern	26
2.6.1.5. Atipik vasküler patern	27
2.7. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)	27
2.7.1. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) yönetimi	27
2.7.1.1. 25 yaşın üstündeki hastaların yönetimi	27
2.7.1.2. 25 yaşın altındaki hastaların yönetimi	29
2.7.1.3. Özel popülasyonlar	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
4.1. İstatistik Yöntemler	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	60
6. KAYNAKLAR	78
7. EKLER	91
EK-1: Etik Kurul Onayı	91
ÖZGEÇMİŞ	92

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACIP	: Amerika Birleşik Devletleri Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi
ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji
ACS	: Amerikan Kanser Derneği
AdCa	: Adenokarsinom
AEC	: Endoservikal Atipik Glanduler Hücreler
AGC	: Atipik Glanduler Hücreler
AGUS	: Önemi Belirsiz Atipik Glanduler Hücreler
AİS	: Adenokarsinoma İn Situ
ASC	: Atipik Skuamöz Hücreler
ASCCP	: Amerikan Serviks Patolojisi ve Sitoloji Derneği
ASC-H	: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Ekarte Edilemeyen Atipik Skuamöz Hücreler
ASC-US	: Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CC	: Servikal Kanser
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
CS	: Sezeryanla doğum
CSIL	: Servikal Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık
DES	: Dietilstilbestrol
DM	: Diabetes Mellitus
ECC	: Endoservikal Küretaj
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
HC2	: Hybrid Capture 2 Testi
HGSIL	: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
HİV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HPV	: Human Papilloma Virüs
hrHPV	: Yüksek Riskli Human Papilloma Virüs

HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KOK	: Kombine Oral Kontraseptifler
LAST System	: Alt Anogenital Bölgedeki Skuamöz Değişimleri Belirleyen Sistem
LCR	: Uzun Kontrol bölgesi
LEEP	: Loop Electrosurgical Excision Procedure
LGSIL	: Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
lrHPV	: Düşük Riskli Human Papilloma Virüs
NILM	: Malignite veya İntraepitelyal Lezyon Yönünden Negatif
NOS	: Endoservikal, Endometrial veya Başka Türlü Belirtilmemiş Atipik Glanduler Hücreler
NSAİD	: Non-steroidal Antiinflatuar İlaç
NSD	: Normal Spontan Doğum
OADM	: Oral Antidiyabetik
OAHT	: Oral Antihipertansif
PAP smear	: Papanikolaou smear testi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
Rb	: Retinoblastoma
RIA	: Rahim İçi Araç
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SCJ	: Skuamo-kolumnar bileşke
SGO	: Jinekolojik Onkoloji Derneği
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
USPSTF	: Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Kadınlarda üreme organlarının anatomisi	3
Şekil 2.2. Skuamöz ve kolumnar epitel	4
Şekil 2.3. Ektropion.SCJ (skuamo-kolumnar bileşke).....	6
Şekil 2.4. PAP-smear testi (sıvı bazlı).	16
Şekil 2.5. CIN terminolojisi ve histolojisi	18
Şekil 2.6. Kolposkopi cihazı	24
Şekil 2.7. Skuamokolumnar bileşke (SCJ)	25
Şekil 2.8. Kolposkopide Asetobeyaz görüntü.....	26
Şekil 4.1. Akış şeması.....	35
Şekil 4.2. Hastaların yaş gruplarına göre HPV sonuçlarının dağılımı.	44
Şekil 4.3. Hastaların yaş gruplarına göre HPV gözlenme oranlarının dağılımı.....	45
Şekil 4.4. Yaş gruplarına göre HPV pozitif gen sayılarının dağılımı.	46
Şekil 4.5. Hastaların yaş gruplarına göre HPV pozitif gen gözlenme oranlarının dağılımı.	46
Şekil 4.6. Hastaların tanı yıllarına göre HPV sonuçlarının dağılımı.	47
Şekil 4.7. Hastaların tanı yıllarına göre pozitif gen sayılarının dağılımı.	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. USPSTF rahim ağzı kanser tarama önerisi	14
Tablo 2.2. Servikal kanser taraması için mevcut ve önceki Amerikan Kanser Derneği (ACS) kılavuzlarının karşılaştırılması.....	15
Tablo 2.3. Normal ve Anormal servikal sitoloji terminolojisi	19
Tablo 2.4. Anormal servikal sitolojiye sahip 30-64 yaş grubu kadınlarda servikal neoplazi gelişme riski.....	20
Tablo 4.1. Sosyo-demografik özelliklerin dağılımı.....	35
Tablo 4.2. Sosyo-demografik ve klinik özelliklerin dağılımı.....	36
Tablo 4.3. Hastaların gebelik bilgilerinin dağılımı.	37
Tablo 4.4. Hastaların ek hastalık türleri ve klinik özelliklerinin dağılımı.....	38
Tablo 4.5. Hastaların ek hastalık türlerinin dağılımı.	38
Tablo 4.6. Hastaların kullandıkları ilaç türlerinin dağılımı.	40
Tablo 4.7. Hastaların HPV aşısı bilgilerinin dağılımı.....	41
Tablo 4.8. Hastaların HPV sonuçlarının dağılımı.	41
Tablo 4.9. Hastaların HPV sonuçlarının dağılımı.	42
Tablo 4.10. Hastaların yaş gruplarına göre HPV sonuçlarının dağılımı.	44
Tablo 4.11. Hastaların yaş gruplarına göre pozitif gen sayılarının dağılımı.	45
Tablo 4.12. Hastaların tanı yıllarına göre HPV sonuçlarının dağılımı.....	47
Tablo 4.13. Hastaların tanı yıllarına göre pozitif gen sayılarının dağılımı.	48
Tablo 4.14. Hastaların yaş gruplarına göre HPV tiplerinin dağılımı.	49
Tablo 4.15. Hastaların tanı yıllarına göre HPV tiplerinin dağılımı.....	50
Tablo 4.16. Hastaların HPV sonuçlarına göre sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı.	52
Tablo 4.17. Hastaların HPV sonuçlarına göre doğum bilgilerinin dağılımı.	52
Tablo 4.18. Hastaların kolposkopi ve ECC sonuçlarının dağılımı.....	53
Tablo 4.19. Hastaların histopatolojik sonuçlarının dağılımı.	53
Tablo 4.20. Hastaların konizasyon Sonrası Patoloji sonuçlarının dağılımı.....	54
Tablo 4.21. Hastaların HPV sonuçlarına göre histopatolojik sonuçlarının dağılımı.	54
Tablo 4.22. Hastaların HPV sonuçlarına göre konizasyon sonrası patoloji sonuçlarının dağılımı.....	55

Tablo 4.23. Hastaların HPV tiplerine göre histopatolojik sonuçlarının dağılımı.....	56
Tablo 4.24. Hastaların HPV tiplerine göre konizasyon sonrası patoloji sonuçlarının dağılımı.	58

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışmadaki amacımız smear sonucu önemi belirgin olmayan atipik skuamöz hücreli (ASC-US) olan kadınlarda HPV genotiplemesi ile, bu kombinasyonun önemini ve histopatolojik sonuçlara etkisini araştırmaktır. Aynı zamanda, hastaların sosyo-demografik özelliklerini (yaş, BMI, eğitim durumu, medeni durumu, ilk cinsel ilişki yaşı, toplam partner sayısı, parite, küretaj sayısı, korunma yöntemleri, ek hastalıkları, aktif ilaç kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalık geçmişi (CYBH), sigara kullanımı, HPV karşıtı aşılama durumu) değerlendirmeyi hedefledik.

YÖNTEM: Çalışma 1 Ekim 2019 ve 1 Ekim 2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Eğitim Araştırma Hastane’ sinde smear testi sonucu ASC-US olarak gelen ve HPV testi sonucu olan 705 hasta ile yapılmıştır. Hastanemizin jinekoloji-onkoloji cerrahisi polikliniğe başvuran hastalarda HPV sonuçlarını, HPV pozitif hastalarda HPV tiplerinin prevalanslarını tespit ederek, HPV DNA testi, co-testin hastalarda etkinliklerini, sonuçların histopatolojik sonuçlara etkisini, hastaların sosyo-demografik özelliklerini araştırdık.

BULGULAR: Çalışmaya aldığımız 705 hastanın 506’sında (%71,8) HPV negatif olduğu görülmüş olup, 199 hastanın (%28,2) HPV testi pozitif tespit edildi. HPV 16 pozitifliği 199 hastanın 71’inde (%35,7) saptanmıştır. Bu oran HPV 18 için 13 hastada %6.5 olarak tespit edildi. hrHPV grubundan olan HPV 31 toplam 23 hastada (%11,5) görüldü.

SONUÇ: HPV pozitif 199 hastanın tek gen pozitif grubundan 51 (%25,6) hastada HPV 16 pozitifliği görüldü. Multipl gen pozitifliğinde en çok görülen HPV grubu 16 ve 33 tiplerinin birlikteliği olmuştur (4 hasta-%2). CIN3 oranı negatif gruba kıyasla HPV pozitif grupta 33 hastada (%97,1), CIN2 11 hastada (%100), CIN1 32 hastada (%82,1) görüldü, HPV negatif grupta bu oran CIN3 grubunda 1 hasta (%2,9), CIN1 grubunda 7 hasta (%17,9) olarak değerlendirildi. Lezyonun şiddeti arttıkça HPV 16 pozitifliği prevalansının arttığını gözlemledik. Biyopsi sonucu CIN1 olarak gelen 11 hastanın (%34,4), CIN2+ tanılı 26 hastanın (%59,1) HPV 16 pozitif durumu mevcuttu. SCC tanısı alan 3 hastanın hepsinde HPV 16 pozitifliği mevcuttu (%100).

Anahtar Kelimeler: ASC-US, CIN, HPV, kolposkopi, smear.

ABSTRACT

HPV genotyping for triage in women with AS C-US diagnosis: effective combinations and histopathological findings

AIM: The aim of our study is to investigate the significance of HPV genotyping in women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) on smear results, the importance of this combination, and its impact on histopathological findings. Additionally, we aimed to evaluate the socio-demographic characteristics of the patients (age, BMI, education level, marital status, age at first sexual intercourse, total number of partners, parity, number of curettages, contraception methods, comorbidities, active medication use, history of sexually transmitted diseases (STDs), smoking, HPV vaccination status).

METHODS: This retrospective study was conducted on 705 patients who presented to the Gynecology-Oncology Surgery Outpatient Clinic of Sakarya Training and Research Hospital between October 1, 2019, and October 1, 2024, with a smear test result of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and a positive HPV test result. By retrospectively examining the HPV results of these patients, determining the prevalence of HPV types in HPV-positive patients, and evaluating the effectiveness of HPV DNA testing and co-testing in patients, we investigated the impact of these results on histopathological findings and the socio-demographic characteristics of the patients.

RESULTS: Among 705 patients, 199 (28.2%) were HPV-positive, with 71 (35.7%) having HPV 16, 13 (6.5%) HPV 18, and 23 (11.5%) HPV 31. Single-type HPV 16 was found in 51 (25.6%) patients, while HPV 16 and 33 co-infection was the most common multiple infection (2%). In the HPV-positive group, CIN3 was 97.1%, CIN2 100%, and CIN1 82.1%, compared to 2.9%, 0%, and 17.9%, respectively, in HPV-negative patients. HPV 16 prevalence increased with lesion severity, reaching 34.4% in CIN1, 59.1% in CIN2+, and 100% in SCC cases.

Keywords: ASC-US, CIN, colposcopy, HPV, smear.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde yaklaşık %3 oranında görülen serviks kanseri, genellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Bu ülkelerdeki yüksek insidans oranları, servikal kanserin bu bölgelerdeki kadın popülasyonunun sağlık durumunu diğer bölgelere kıyasla daha olumsuz etkilediğini göstermektedir (Sawaya ve Smith-McCune, 2016; Burd, 2003). Servikal malignite, dünya genelindeki kadınlarda sıklıkla izlenen ve bu bakımdan 4. sırada yer alan malign hastalıktır (Ferlay ve ark., 2015). Serviks kanseri, büyük ölçüde kalıcı Human Papilloma Virüsü (HPV) enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, 200'den fazla HPV tipinden 12'sini kanserojen olarak sınıflandırmıştır. Özellikle HPV-16 tipi, servikal kanser vakalarının yaklaşık %50'sinde, HPV-18 tipi ise yaklaşık %10'unda nedensel olarak gösterilmiştir. HPV'nin bu iki türü ile enfekte olan bireylerde, enfekte olmayanlara kıyasla kanser riski uygun olarak 435 kat ve 248 kat artmaktadır. Yüksek riskli HPV genotiplerine bağlı kalıcı enfeksiyon, dünya genelinde serviks kanseri vakalarının %99.7'sinde tespit edilmektedir (Johnson ve ark., 2019).

Serviks, anatomik erişiminin kolaylığı nedeniyle rutin jinekolojik muayenelerde rahatlıkla değerlendirilir. Bu durum, tarama testleri ile birlikte serviks kanserinin erken teşhisine olanak tanıyarak hastalık ve ölüm oranını azaltmada önemli bir rol oynar. Muayene sırasında alınan Pap smear testi, servikal lezyonları preinvaziv dönemde saptayabilmesi nedeniyle taramada büyük bir avantaja sahiptir. Serviks kanseri erken evrede yakalanabilir bir hastalık olduğundan neredeyse tamamen önlenabilir bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Servikal kanser taraması, ileri evre serviks kanserini ve buna bağlı ölüm oranını anlamlı ölçüde minimuma indirmek için standart tarama yöntemidir. Tüm nüfus, özellikle yüksek risk taşıyan kadınlar için, rutin tarama programlarına katılımın önemi büyüktür. Tarama testlerinde anormal sitolojik veya HPV DNA sonuçları elde edilen bireyler, zaman kaybetmeden uzman bir merkezde detaylı değerlendirmeye alınmalıdır. Servikal kanser tarama programlarının temel amacı, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gibi preinvaziv lezyonların erken tespiti ve tedavisi yoluyla invaziv servikal kanser gelişimini önlemektir. Bu sayede, invaziv hastalığın yol açabileceği yüksek hastalık ve mortalite oranını azaltmak ve daha

minimal invaziv tedavi yöntemleriyle hasta sağlığını korumak hedeflenmektedir. Servikal kanser taramasındaki son gelişmeler, servikal karsinogenezis alanındaki güncel bilimsel literatürün ışığında sürekli olarak güncellenmekte ve optimize edilmektedir (Mayeaux ve Cox, 2014; Sawaya ve Smith-McCune, 2016).

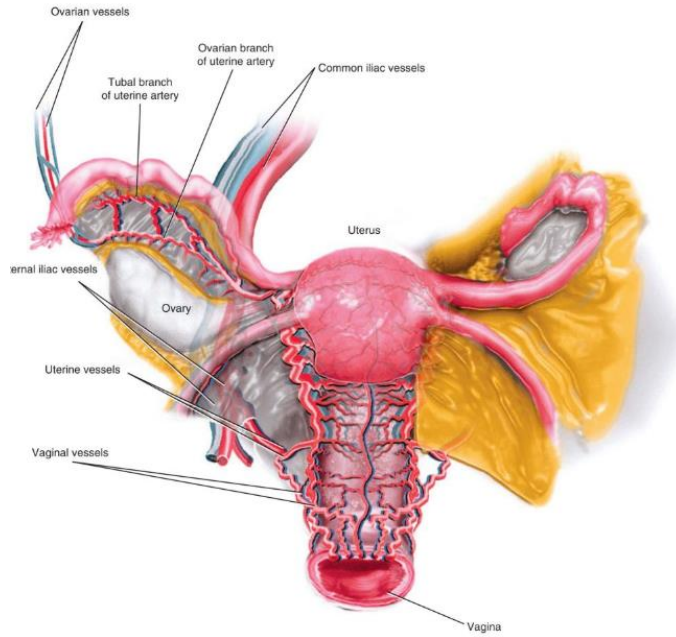
Bu çalışmada, Ekim 2019-2024 yılları arasında ASC-US smear sonucuna sahip ve HPV testi yapılan kadınlarda, HPV genotip ile histopatolojik sonuçlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Aynı zamanda çalışmada hastaların sosyo-demografik özelliklerini (yaş, BMI, eğitim durumu, medeni durumu, koitus yaşı, partner sayısı, parite, küretaj sayısı, korunma yöntemleri, ek hastalıkları, aktif ilaç kullanımı, CYBH geçmişı, sigara kullanımı, HPV karşıtı aşılama durumu) değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviksin Anatomik, Histopatolojik ve Embriyolojik Özellikleri

2.1.1. Serviksin anatomisi

Reproduktif yaştaki kadınlarda uterusun inferior kısmının yaklaşık üçte birini oluşturan, uzunluğu 2-4 cm olan uterin serviks, 2-3 cm genişliğinde, boru şeklinde yapı olup, uterus kavitesini vagina'ya bağlayan anatomik bir kanal görevi görür. Anatomik olarak, serviksin iki bölümü vardır (Şekil 2.1). Vajina içine uzanan ve klinik muayenelerde direkt olarak gözlemlenebilen portio vaginalis cervicis ve uterusun isthmus bölgesine kadar uzanan portio supravaginalis cervicis. Serviksin periferik bölgesinde yer alan düz kas demetleri, uterusun myometrium tabakasını vajinal duvarın kas yapısıyla birleştirerek pelvik taban anatomisinde önemli bir rol sağlar (Jones ve Rock, 2015).



Şekil 2.1. Kadınlarda üreme organlarının anatomisi (Baggish ve Karram, 2015'ten kullanılmıştır).

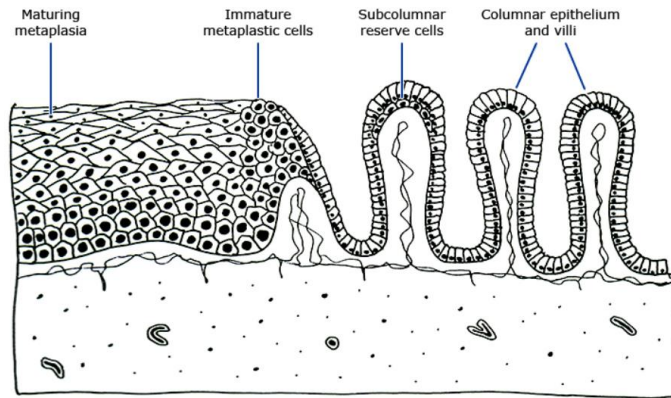
Serviksin vajina portio olarak da adlandırılan ektoserviks kısmı, vajinal lümeneye doğru protrüde olan ve hormonal etkilerle döngüsel değişikliklere maruz kalan, çok katmanlı keratinize olmayan yassı hücrelerle kaplı silindirik bir yapıdır. Endoservikal kanal,

mukus salgılaması ile görevli tek katmanlı glanduler epitel ile döşelidir. Menarş sonrası hormonal değişiklikler ve vajinal ortamın asidik pH'sı etkisiyle metaplazi sonucu, tek katlı glanduler epitel yerine çok katmanlı yassı epitelyal hücreler ile örtülür (Atasü, 2000).

Uterin arter internal iliyak arterden köken alarak lateralden mediale doğru uzanarak uterus seviyesinde, internal os hizasında, uterusu yapışık bir şekilde superior ve inferior ramuslara bölünür. Servikal ve vajinal arter olarak adlandırılan bu kolllar, uterin serviksin kanlanmasını sağlayan başlıca vasküler yapılar olup, uterin arterin inferior kolundan doğarlar. Servikal arterler, uterus serviksinin anterior ve posterior yüzeylerinin lateral kısımlarından, saat kadranında 3 ve 9 pozisyonlarına karşılık gelen bölgelerden geçer. Serviksten gelen lenf sıvısı, anatomik olarak parametrial, obturator, internal iliak, eksternal iliak, ortak iliak ve paraaortik lenf nodlarına sırasıyla drene olur. Uterin serviks hipogastrik pleksus tarafından innerve edilir. Bu pleksus otonom sinir sisteminin bir koludur.

2.2. Serviksin Hücresel Yapısı

Ektoserviks, vajinal mukozanın devamı olan çok katmanlı yassı epitel ile döşenirken, endoserviks ise mukus salgılama görevi yapan basit silindirik epitel ile kaplıdır. İki epitelin birleştiği bölgeye skuamo-kolumnar bileşke denir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Skuamöz ve kolumnar epitel (Herfs ve ark., 2012'den kullanılmıştır).

Ektoserviks, histolojik olarak vajinal epitele benzerlik gösteren non-keratinize, glikojenik skuamöz epitel ile kaplıdır (Yoo ve ark., 2017).

Asetik asit, hücredeki proteinleri çöktürerek (presepite ederek) bir renk değişimi oluşturur. Ancak, protein içeriği düşük olan yüzeysel hücrelerde bu renk değişimi gözlenmez. Östrojenik etkiler altında, çok katlı yassı epitelin yüzeysel tabakası kalınlaşır ve hücre içi glikojen deposu artar. Endoservikal kanalın lümeni, tek katmanlı kolumnar epitelyal hücreler ile çevrelenmiştir (Walker ve ark., 2003). Lugol solüsyonu ile yapılan iyodinasyon, glikojen içeren hücreleri kahverengi-siyah renge boyar. Kolumnar epitel hücreleri glikojen deposu içermediğinden, lugol uygulaması sonrasında renk değişikliği göstermez veya çok hafif bir renklenme ile gözlenir. Bu bulgu, kolumnar epitelin histopatolojik tanısında önemli bir ayırt edici özelliştir (Arora ve Jain, 2017; Reich ve ark., 2017).

Servikal büyüme ve endoservikal kanal uzaması, kolumnar epitelin eversiyonuna neden olur, bu duruma ektropion denir (Nigam ve ark., 2017). Vajinadaki asidik ortam, ektoservikal kolumnar epitel hücrelerini kaplayan mukusun tamponlama kapasitesini azaltır (Danforth, 1950). Kolumnar epitelin vajinal asidik ortamda dejenerasyonu, skuamöz metaplazi ile sonuçlanır. Perimenopozal dönemde azalan östrojen seviyeleri, skuamo-kolumnar bileşkenin eksternal osa doğru retrograd yer değişmesine neden olur. Bundan dolayı, kolumnar epitelin skuamöz metaplaziye uğraması sonucu, skuamo-kolumnar bileşkenin lokalizasyonu yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir (Yeşil ve ark., 2010).

2.2.1. Skuamokolumnar bileşke

Skuamo-kolumnar bileşke (SKB), ektoservikal keratinizasyon bulguları içermeyen çok katmanlı yassı epitel hücreleri ile endoserviksteiki basit silindirik epitelin net bir demarkasyon ile birleştiği anatomik bölgedir. Puberte ve gebelik dönemlerinde, epitel eversiyonunu takiben, ilerleyen yaşlarda bazal hücrelerin skuamöz metaplazisi ile eksternal osa'a doğru bir migrasyon gözlenir. Menopoz sonrası ise, östrojen seviyelerindeki düşüşle birlikte SKB, endoservikal kanal içine doğru retrograd bir hareket sergiler. Transformasyon zonu, serviksin dış bölgesindeki yassı epitel ile endoservikal tek katmanlı epitel arasındaki geçiş bölgesine denir. Burada oluşan skuamöz metaplazi, epitelin genetik yapısında değişikliklere yol açarak, displazi ve invaziv servikal kanser gibi neoplazik dönüşümlere zemin hazırlar (www.pathologyresources.com, 24.07.2024). Orijinal skuamo-kolumnar bileşke ile

yeni oluşan skuamo-kolumnar bileşke arasında yer alan transformasyon zonu, immatür skuamöz epitel ve altta yatan endoservikal kriptlerle karakterizedir. Bu bölge, epitelyal displazi ve invaziv neoplazi gibi patolojik lezyonların başlangıç yeri olarak bilinir (DeSantis ve ark., 2011). Servikal neoplazilerin büyük çoğunluğu, ektoservikal ve endoservikal epitellerin birleştiği transformasyon zonunda ortaya çıkar. Persistan HPV enfeksiyonu, bu bölgede epitelyal bütünlüğün bozulmasına ve neoplastik transformasyona yol açarak, serviks, anüs ve orofarenks gibi skuamo-kolumnar bileşke bölgelerinde malignite riskini artırır (Parkin ve Bray, 2006). Kanserojen HPV enfeksiyonu, hem servikste hem de vajinada görülebilse de, çoğunlukla servikste önemi büyük lezyonlara sebebiyet vermektedir. Vajinada HPV enfeksiyonu genellikle daha asemptomatik seyreder veya hafif lezyonlara yol açar (Castle ve ark., 2004). Bu, servikal karsinogenez sürecinde transformasyon bölgesindeki metaplastik epitelin, neoplazik dönüşüm için uygun bir mikroçevre oluşturduğunu ve böylece malignite riskini artırdığını göstermektedir (Castle ve ark., 2006).

2.3. Serviksin Benign Lezyonları

Ektropion-Servikal kolumnar epitelin vajinal asiditeye maruziyeti sonucunda oluşur (Şekil 2.3). Servikal ektropion, granülasyon dokusunu andıran kırmızımsı, eksofitik bir lezyon gibi karşımıza çıkar. Bu durum, özellikle ergenlik dönemi, gebelik, oral kontraseptif kullanım ve doğum gibi östrojenik etkilerin baskın olduğu dönemlerde sıklıkla gözlenir.



Şekil 2.3. Ektropion.SCJ (skuamo-kolumnar bileşke)

Servisit -akut veya kronik seyredabilen, inflamasyon sonucu oluşan bir durum olup, en karakteristik bulgusu pürülan vajinal akıntıdır. Akut servistteki inflamatuvar yanıtın şiddeti ve histopatolojik görünüm, altta yatan etiyolojik ajana ve konakçının immün yanıtına göre büyük farklılıklar gösterir.

Kistik Lezyonlar- Servikal kistler çoğunlukla asemptomatik seyrederler ancak disparoni veya bası hissi gibi şikayetlere sebep olabilirler. Naboth kistleri, tek katlı mukus salgılayan epitelin skuamöz metaplaziye uğrayarak üzerinin kaplanması sonucu oluşur ve tek katlı epitel mukus salgılamasına devam eder. Naboth kistleri, hafif travma veya doğum sonrası dönemde sıklıkla görülür.

Mezonefrik kistler, Wolff kanalı olarak da bilinen mezonefrik kanalın embriyonik kalıntılarıdır. Bu kistler, özellikle Naboth kistleri ile histolojik olarak karışabilme potansiyeline sahiptir. Mezonefrik kistlerin boyutları genellikle 2,5 cm'yi aşmaz ve sıklıkla serviksin saat 3 ve 9 pozisyonlarında lokalize olurlar.

Non-kistik lezyonlar: Bu lezyonların çoğu benign olmanın yanında, servikal kitle lezyonları durumunda ekzofitik skuamöz hücreli karsinom tanısı mutlaka diferansiyel tanıda yer almalıdır.

Servikal Polipler: Çoğunlukla reproduktif dönemdeki kadınlarda tanı alan servikal poliplerin tam etiyolojisi henüz aydınlatılabilmiş değildir. Servikal polipler, semptomatik olduğu (örneğin, kanama, aşırı akıntı), boyutu 3 santimetre veya üzerinde olduğu veya histolojik olarak atipik bulgular içerdiği durumlarda cerrahi olarak çıkarılmalıdır (Kerner ve Lichtig, 1993; Van Renterghem ve ark., 2005).

Genital Siğiller: Vulvar, perineal ve anogenital bölgelerde görülen bu lezyonlar çoğunlukla vajinadaki veya serviksteki lezyonlarla birliktelik gösterir. HPV enfeksiyonu sonucunda meydana gelen tekil veya çoklu kondilomata akuminata genellikle asemptomatiktir.

Servikal Endometriozis: Servikal endometriozis, nadir görülen bir durum olup, kırmızı-kahverengi lekelenmeler veya serviks üzerindeki nodüller şeklinde klinik olarak kendini gösterebilir. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, akıntı, disparoni veya dismenore gibi şikayetlerle de başvurabilirler. Yüzeysel servikal endometriozisin

görüntüsü, endoservikal bezlerin displastik durumu ve adenokarsinom gibi lezyonlarla histolojik olarak karışabildiğinden kesin tanı için biyopsi gereklidir (Kerner ve Lichtig, 1993).

Servikal Adenozis: Servikal adenozis, serviksin fibromüsküler stromasında yer alan ve kolumnar epitel ile çevrelenmiş salgı yapan hücreler içeren benign bir lezyondur. Genellikle serviksin derin tabakalarında görülmekle birlikte, ektoservikse kadar uzanabilen yüzeyel varyantları da mevcuttur.

Servikal Leiomyomlar: Uterusta sıklıkla gördüğümüz benign kitle olmakla yanaşı, servikal lokalizasyonları nadirdir. Klinik muayenede genellikle palpe edilemeyen servikal leiomyomlar, görüntüleme yöntemleri veya pelvik cerrahi sırasında tespit edilir. Gebelik planlaması olmayan ve büyük, semptomatik servikal leiomyomu olan hastalarda ise total histerektomi en uygun tedavi seçeneği olabilir (Kerner ve Lichtig, 1993).

2.4. Human Papilloma Virus

Papillomavirüsler, Papillomaviridae ailesinin üyesidir. Bu virüsler çift sarmala sahip DNA genomu içeren virüs cinsidir. Bu virüsler, konakçı özgüllüğü yüksek bir grup olup, insan papillomavirüsleri (HPV) yalnızca insanlarda enfeksiyona neden olur. HPV türleri, bulaştıkları doku türüne göre kutanöz (deri) ve mukozal (mukozal membranlar) olmakla 2 esas kategoride sınıflandırılmaktadır. Yaklaşık 200'den fazla HPV türünün olduğu çeşitli çalışmalar sonucu belirlenmiştir.

Virüs, genellikle epitelyal bariyerde oluşan mikrotravmalar sonucu bazal membran seviyesindeki progenitor hücreleri enfekte eder (Doorbar, 2006; Lowy ve Shiller, 2006). HPV, bazal kök hücrelerin heparan sülfat proteoglikanlarını reseptör olarak kullanarak konakçı hücreye girer (Johnson ve ark., 2009; Shafti-Keramat ve ark., 2003). Skuamöz keratinositlerin farklılaşma aşamalarının her birinde belirli genler transkripsiyona uğrar (Doorbar, 2006). HPV genomu, viral replikasyon, onkogenetik dönüşüm ve virion oluşumu için gerekli olan genetik materyali barındırır. Bu genom, hücresel süreçleri manipüle ederek viral yaşam döngüsünü sürdüren altı erken (E) protein, virüs partikülünün kapsidini oluşturan iki geç (L) protein ve viral gen ekspresyonunu düzenleyen uzun kontrol bölgesi (LCR) gibi çeşitli genetik

elementlerden oluşur (Palefsky ve Holly ,1995). Human papilloma virüsü (HPV), Birleşik Devletler'de en sık görülen CYBH ajanı olarak bilinmektedir.

2.4.1. HPV genotipleri ve kanser riskleri

Virüsün genomunda çok sayıda genotip bulunmaktadır ve bu genotiplerin servikal kanser riskine olan katkıları farklılık göstermektedir. Bu genotipler arasındaki risk farklılıkları, kapsamlı epidemiolojik çalışmalarla ortaya konmuştur.

- Düşük-risk – HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81
- Yüksek-risk – HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,68,66

Serviks kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde HPV 16 tipi tespit edilmiştir. Bu bulgu, HPV 16'nın servikal kanser etiyolojisindeki en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir (DeSantis ve ark., 2011). Her ne kadar HPV 16 ve 18 tipleri serviks kanserinde önemli bir rol oynasa da, tüm enfeksiyonlar malign transformasyona yol açmaz. Dahası, aynı onkojenik HPV tipleri içerisinde, farklı kanserleşme potansiyeline sahip varyantlar olduğu bilinmektedir (Womack ve Warren, 1998).

2.4.2. HPV proteinleri

İnsan papilloma virüsü (HPV) genomu, viral replikasyon, transkripsiyon ve konakçı hücre dönüşümü gibi önemli biyolojik süreçleri düzenleyen altı adet erken (E) proteinini kodlamaktadır. Bu proteinlere ek olarak, virion kapsidini oluşturan iki adet geç (L) proteini ve viral gen ekspresyonunu düzenleyen uzun kontrol bölgesi (long control region, LCR) adı verilen bir regülatör DNA sekansı genomda bulunmaktadır (Palefsky, 1994; Palefsky ve Holly, 1995).

HPV enfeksiyonu ile ilişkilendirilen anogenital malignitelerin patogenezinde E6 ve E7 onkogenlerinin merkezi bir rolü bulunmaktadır. E6 ve E7 proteinlerinin sinerjik etkisi, normal epitel hücrelerinin malign transformasyonunda önemli bir basamaktır (Münger ve ark., 1989).

P53 proteini-Hücre sel döngünün G1 adlı evresinde bir kontrol noktası görevi üstlenen, DNA hasarlanması zamanı hücre bölünmesini ve çoğalmasını durdurarak genom stabilitesini sağlayan bir tümör baskılayıcı proteindir. Bu sayede genetik materyalin

bütünlüğü korunur ve potansiyel neoplazmaların önlenmesi sağlanır (Masuda ve ark., 1987; Vogelstein ve ark., 1989). HPV E6 proteininin p53 ile olan patolojik etkileşimi, p53'ün işlev kaybına ve dolayısıyla hücrenin kanserleşmesine yol açar. Bu etkileşim, E6 proteininin p53'ü proteazom tarafından parçalanmaya işaretlemesi ile gerçekleşir (Hausen, 2000; Puthenveetil ve ark., 1996).

Bu mekanizma, hücre döngüsünün düzensiz ilerlemesine yol açarak, DNA hasarının tamir edilmeden önce hücre bölünmesine izin verir. Bu durum, genomik istikrarsızlığa ve kromozomal mutasyonların birikimine neden olarak, malign transformasyon riskini artırır. Aynı zamanda, apoptoz sürecini inhibe ederek, genetik hasara sahip hücrelerin yaşamını sürdürmesine ve proliferasyonuna olanak tanır (Havre ve ark., 1995; Werness ve ark., 1990).

E7 proteini, normal (wild-type) p53 proteini içeren hücrelerde apoptozisin aktivasyonunu tetikleyerek hücre harabiyete sebep oluyorken, mutasyona uğramış p53 proteini barındıran hücrelerde apoptozu önleyerek hücrelerin yaşamını sürdürmesine neden olur. Retinoblastoma (Rb) proteini, hücresel döngünün G1 evresinde negatif bir düzenleyici olarak görev yaparak, E2F transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu önler ve bununla da S evresine geçişi engeller. Ayrıca, DNA hasarı durumunda p53 ile sinerji halinde çalışarak, hücresel döngüyü durdurur ve DNA'nın tamir mekanizmasını aktive eder (Dupuy ve ark., 1997). E7 proteininin retinoblastoma (Rb) proteinine bağlanması, DNA hasarı durumunda wild-type p53 proteini tarafından indüklenen G1 evresinde büyüme durmasının aşılmasına neden olabilir. Bu moleküler etkileşim, genomik istikrarsızlığın varlığında kontrolsüz hücre proliferasyonunu tetikleyerek malign transformasyona zemin hazırlar (Demers ve ark., 1994).

2.4.3. Human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu için risk faktörleri

Genital bölgedeki, aynı zamanda servikal alandaki HPV enfeksiyonlarının başlıca bulaşma yolu, genital ve anal bölgeler arasındaki mukozal temaslardır. Genç kadınlarda yapılan çok sayıda çalışma, cinsel aktivitenin genital HPV enfeksiyonu için esas faktör olduğunu ortaya çıkarmıştır (Burchell ve ark., 2006).

Genç kadınlarda yürütülen pek çok epidemiyolojik çalışma, servikovajinal HPV enfeksiyonu riskine etki eden bir takım faktörü açığa çıkarmıştır. Çalışmalarda, multipartnerlik ile HPV pozitifliği arasında müsbet bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (Koutsky, 1997; Winer ve ark., 2003). Dahası, erkek cinsel partnerlerin de kendi cinsel partner sayılarıyla orantılı olarak kadınlarda HPV bulaşma riskini artırdığı gösterilmiştir (Ho ve ark., 1998). Bu bulgu, cinsel ağların HPV bulaşımındaki rolünü vurgulamaktadır. Ayrıca, yapılan araştırmalar, yeni bir cinsel partnerle ilişki kurmanın, uzun süreli bir ilişkiye kıyasla HPV bulaşma riski açısından daha fazla risk oluşturduğunu göstermektedir (Moscicki ve ark., 2001; Winer ve ark., 2003).

Cinsel geçmişi bildirilmeyen ergen kızlarda gerçekleştirilen bir çalışmada, genital HPV enfeksiyon prevalansı %8 olarak saptanmış ve bu durum vajina içi temizlik uygulaması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu bulgu, çalışmaya alınan kadınların cinsel aktivitelerini tam olarak bildirmemelerinden kaynaklanıyor olabilir. Özellikle, penetrasyon içermeyen cinsel aktivitelerin bu enfeksiyon riskini artırma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (Houlihan ve ark., 2014; Smith, 2014).

Avustralya'da yapılan bir çalışma, anal HPV enfeksiyonunun, tuvalet sonrası önden arkaya silinme ile alakadar olabileceğini ve buna dayanarak, anal HPV bulaşma yollarının cinsel ilişkiyle sınırlı olmadığını gösterdiğini ortaya koymuştur (Simpson ve ark., 2016).

Birincili ve ikincili immün yetmezlik durumları (örneğin, HIV enfeksiyonu), hem HPV enfeksiyonu riskini arttırmakta hem de HPV ile ilişkili malignitelerin gelişmesi için bir altyapı oluşturmaktadır. Özellikle siğil, hipogammaglobulinemi, enfeksiyon ve myelokateksis gibi klinik belirtilerle seyreden primer immün yetmezlik durumları, şiddetli veya tedaviye dirençli HPV enfeksiyonu olan hastalarda diferansiyel tanı sürecinde mutlaka değerlendirilmelidir (Palefsky, 1997).

2.4.4. HPV taranması

HPV tespiti, moleküler biyoloji yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte klinik pratikte yaygınlaşan bir tanısal araç haline gelmiştir. HPV testleri, üç temel kategori altında incelenebilir (Schiffman ve ark., 2011).

HPV DNA testi-rutin klinik uygulamada servikal sitolojiye eklenerek servikal preinvaziv lezyonların saptanmasında duyarlılığı önemli ölçüde artırmıştır. HPV RNA testi- viral E6 ve E7 onkogenlerinin aktif transkripsiyonunu tespit ederek, HPV DNA testine kıyasla daha yüksek özgüllükle servikal intraepitelyal neoplazi (CIN2+) lezyonlarını tanılama potansiyeli sunmaktadır.

Bu testin, özellikle CIN2+ lezyonlarının özgüllüğünü artırarak 'yalnış pozitif' oranını düşürmesi, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmasında belirleyici bir faktör olmuştur. Hücresel markerların taranması- P16 ve Ki-67 gibi proliferatif markerlerin birlikte değerlendirildiği çift boyama teknikleri, servikal sitolojide HSIL tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü artırarak, HPV ile ilişkili lezyonların daha kesin bir şekilde saptanmasına olanak sağlamaktadır. Ancak, bu yöntemin FDA onayı bulunmamaktadır (Ikenberg ve ark., 2013).

Günümüzde klinik pratikte sıklıkla kullanılan ve FDA onayı bulunan HPV DNA testleri arasında Hybrid Capture 2 (HC2) testi, Cervista ve Cobas 4800 gibi PCR tabanlı yöntemler sayılabilir. Aptima HPV testi, RNA amplifikasyonu prensibine dayanan ve FDA tarafından onaylanmış bir moleküler tanı yöntemidir. Cobas 4800 sistemi ise, günümüzde primer HPV enfeksiyonunun moleküler tanısında FDA onayı almış tek gerçek zamanlı PCR tabanlı platform olarak öne çıkmaktadır.

2.4.5. Human Papilloma Virüsü aşısı

Üç farklı HPV aşısı, klinik araştırmalar sonucu geliştirilmiş ve ruhsatlandırılmıştır:

- Dörtlü aşı (Gardasil): Dörtlü HPV aşısı (Gardasil), insan papilloma virüsünün 6, 11, 16, 18 genotiplerini önlemede spesifik bir immün yanıt oluşturarak koruma sağlar.
- 9-valan aşı (Gardasil 9): Dokuz valan HPV aşısı (Gardasil 9), HPV'nin 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 genotiplerini önlemede daha geniş bir koruma spektrumu sunar.
- Bivalan aşı (Servarix): Bivalent HPV aşısı (Servarix), HPV'nin en sık görülen onkojenik genotipleri olan HPV 16 ve HPV 18'e karşı spesifik olarak tasarlanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2016 yılından itibaren rutin HPV aşılama programlarında, dokuz valan HPV aşısına (Gardasil 9) öncelik verilmiştir. Bu durum, daha geniş bir HPV tipi yelpazesine karşı koruma sağlayan bu aşının, diğer HPV aşılara göre tercih edildiğini göstermektedir (Trimble ve ark., 2015).

ABD Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP), hem kadın hem de erkek bireyler için insan papilloma virüsü (HPV) aşısının rutin olarak uygulanmasını önermektedir. Kadınlar ve erkeklerin aşılama için yaş önerileri aşağıdaki gibidir:

Kadınlarda ve erkeklerde insan papilloma virüsü (HPV) aşılması, 11-12 yaşlarında başlamak üzere önerilmektedir. Ancak, aşılama programına erken katılımın önemi göz önüne alındığında, 9 yaşından itibaren de uygulanabilir. 13-26 yaş arası, henüz aşılanmamış kişilerde ise yakalama aşılması ile HPV enfeksiyonuna karşı koruma sağlanması hedeflenmektedir (Luna ve ark., 2013; Wheeler ve ark., 2016).

15 yaşından önce aşılamaya başlayan bireylerde, HPV aşısı genellikle iki doz şeklinde uygulanmaktadır. Bu dozlar arasında en az altı ay aralık bulunmalıdır. 15 yaşın üzerindeki bireylerde ise aşılama, üç doz şeklinde gerçekleştirilir. İkinci aşı birinci aşıdan bir veya iki ay sonrasında, sonuncu aşı ise genellikle 6 ay sonra uygulanır.

Dokuz, dört ve iki valanlı insan papilloma virüsü (HPV) aşıları ile aşılanan bireylerde, cinsiyetler arasında farklılık görülmüş olup, anlamlı derecede yüksek serokonversiyon oranları (%93-100 kadın, %99-100 erkek) elde edilmiştir. Bu aşılar, bireylerde güçlü bir antikor yanıtı tetiklemekte olup, özellikle genç bireylerde daha yüksek antikor titreleri tespit edilmiştir (Newall ve ark., 2007).

2.5. Serviksin Premalign Lezyonları ve Tarama Yöntemleri

Rahim ağzı kanserini önleme stratejileri, sitolojik tarama yoluyla premalign veya erken invaziv lezyonların erken teşhis ve tedavisine dayanmaktadır.

2.5.1. Tarama yöntemleri

Papanicolaou (Pap) smear tekniğinin 1941'deki tanıtımıyla birlikte, servikal sitoloji, servikal kanser öncülü lezyonların erken teşhisinde standart bir yöntem olarak

uygulanmaktadır. Bunun yanında, servikal kanser tarama stratejilerine insan papilloma virüsü (HPV) testi eklenmesiyle, servikal neoplazilerin saptanma duyarlılığı önemli ölçüde artırılmıştır (Papanicolaou ve Traut, 1941).

Servikal kanser tarama sıklığı ve yöntemleri, bireyin yaşı göz önünde bulundurularak belirlenir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG), Amerikan Serviks Patolojisi ve Sitoloji Derneği (ASCCP) ve Jinekolojik Onkoloji Derneği (SGO) gibi önemli tıp kuruluşları, ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) tarafından belirlenen servikal kanser tarama önerilerini desteklemiş ve bu önerilerin bilimsel geçerliliğini onaylamıştır (Curry ve ark., 2018; Tablo 2.1).

Tablo 2.1. USPSTF rahim ağzı kanser tarama önerisi (Curry ve ark., 2018’ den değiştirilerek kullanılmıştır).

Testin yapıldığı popülasyon	Öneri	USPSTF öneri derecesi
<21 yaş	Tarama önerilmiyor	D
21-29 yaş	3 senede bir sitoloji	A
30-65 yaş	Bunlardan birini yapmayı öneriyor: -3 senede bir sitoloji -5 senede bir FDA onaylı hrHPV testi -5 senede bir kotest (hrHPV +sitoloji testi	A
>65 yaş	Önceki tarama sonuçlarında yeterli negatif sonuç varsa taramayı bırak	D
Serviksin çıkarılması ile birlikte histerektomize hastalar	Histerektomiden önce aşağıdakilerden biri yoksa taramayı bırak: -high grade prekanseröz lezyon -servikal kanser	D

Tablo 2.2 ise, 2012 ACS (Amerikan Kanser Derneği) kılavuzu ile güncel kılavuz arasındaki farklılıkları sunmakta olup, özellikle ASCCP 2020 Risk Tabanlı Yönetim Konsensüs Kılavuzu'nda belirtilen pozitif sonuçların yönetimi ve takip süreçleri bağlamında yeni kılavuza atıflar içermektedir (Perkins ve ark., 2020).

Tablo 2.2. Servikal kanser taraması için mevcut ve önceki Amerikan Kanser Derneği (ACS) kılavuzlarının karşılaştırılması (Perkins ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Nüfus	ACS 2020	ACS 2012
Yaş <25	Tarama yok	Sadece sitoloji, 21 yaşından itibaren her 3 yılda bir
25-65 yaş arası	-25 yaşından itibaren, her 5 yılda bir sadece birincil HPV testi (tercih edilir). Birincil tarama için FDA onaylı bir HPV testi kullanın. -Her 5 yılda bir kotesti veya her 3 yılda bir sadece sitoloji kabul edilebilir seçeneklerdir -Birincil HPV testine erişimin sınırlı olduğu veya mevcut olmadığı durumlarda yalnızca kotest veya sitoloji testi kabul edilebilir; Amerika Birleşik Devletleri birincil HPV testine geçiş yaparken, rahim ağzı kanseri taraması için yalnızca kotest veya sitoloji kullanımı gelecekteki kılavuzlara dahil edilmeyecektir.-Pozitif sonuçların yönetimi ve müteakip gözetim için ASCCP 2020 Risk Tabanlı Yönetim Mutabakat Kılavuzuna (Perkins,2020) bakın	29 yaşına kadar her 3 yılda bir sadece sitoloji 30-65 yaş arası, kotestine geçin (tercih edilir), sadece sitoloji her 3 yılda bir (kabul edilebilir) Çoğu klinik ortamda yalnızca birincil HPV testiyle tarama önerilmez
65 yaş üstü	Önceki taramalarda yeterli negatif sonuç varsa taramayı sonlandırın. -Daha önce tarama yapıldığına dair belge bulunmayan 65 yaş üstü bireyler, durdurma kriterleri karşılanana kadar taramaya devam etmelidir. -Yeterli negatif önceki tarama şu anda, son 10 yıl içinde ardışık 2 negatif birincil HPV testi veya 2 negatif kotest veya 3 negatif sitoloji testi olarak tanımlanmaktadır; en son test, kullanılan teste bağlı olarak son 3-5 yıl içinde gerçekleşmiştir.	Önceki taramalarda yeterli negatif sonuç varsa taramayı sonlandırın.
Histerektomi sonrası	Serviksi olmayan ve CIN2 öyküsü veya son 25 yılda daha şiddetli bir tanı almamış veya serviks kanseri geçirmemiş kişiler taranmamalıdır.	Rahim ağzı kanseriyle ilgili olmayan sebeplerden dolayı histerektomi (rahim ağzının çıkarılması) sonrası tarama yapılmaz ve rahim ağzı kanseri veya ciddi prekanser öyküsü yoksa tarama önerilmez
HPV aşısı	Yaşa özgü tarama önerilerini takip edin (aşılanmamış bireylerle aynı)	Yaşa özel tarama önerilerini takip edin

2.5.1.1. Sitoloji testleri

Servikal sitoloji taramalarında, skuamokolumnar bileşkede yer alan transformasyon bölgesinden hücre örnekleri toplanarak, serviks kanseri ve premalign hastalıkların

erkenden belirlenmesi için 2 farklı olan uygulama yapılmaktadır. Bu yöntemlerde, ektoserviksin skuamöz epiteli ve endoserviksin tek katlı silindrik epiteli ile bu epitellerin birleştiği skuamokolumnar bileşke, örnek alma hedef bölgelerini oluşturmaktadır (Marchand ve ark., 2005; Martin-Hirsch ve ark., 2000).



Şekil 2.4. PAP-smear testi (sıvı bazlı)

Hücrel örneklerin değerlendirilmesi sürecinde, farklı sitopatologların elde ettiği sonuçlar arasında büyük ölçüde varyasyon gözlemlenmektedir (Stoler ve Schiffman, 2001). Ancak yeni sitolojik görüntü analiz sistemleri, thinprep preparatlarının bilgisayar algoritmaları ile otomatik olarak taranarak, sitopatologların iş yükünü azaltmayı ve tanı doğruluğunu artırmayı hedeflemektedir. Özellikle preinvaziv lezyonların tespitinde duyarlılığı artırarak, servikal kanser tarama programlarının etkinliğini artırma potansiyeli taşımaktadır (Lozano, 2007).

2.5.1.2. HPV testi

Servikal kanser taramasında, HPV testi PAP smear ile birlikte (co-test), anormal sitoloji sonuçları olduğunda ise ona bağlı olarak (refleks test) kullanılmaktadır. ABD FDA onaylı üç farklı HPV testi bulunmaktadır. Bunlardan Cobas HPV testi, primer HPV taraması için özel olarak onaylanmış olup, hrHPV tiplerinden HPV 16 ve 18'i ve diğer 12 tipi ayrı ayrı tespit edebilme özelliğine sahiptir. Diğer iki test ise 16 ve 18 tiplerini spesifik olarak belirlerken, diğer yüksek riskli tipler için toplu bir sonuç sunar. Bu testler genellikle co-test veya refleks test olarak kullanılsa da, güncel çalışmalar

HPV tarama testinin tek başına tarama yöntemi olarak kullanılması potansiyelini desteklemektedir (Reiter ve McRee, 2015; Wentzensen ve ark., 2012).

HPV testi için gerekli biyolojik örnekler, endoservikal kanaldan uygun bir fırça kullanarak toplanıp, özel olarak tasarlanmış HPV taşıma ortamına transfer edilir (Ruff ve ark., 2017).

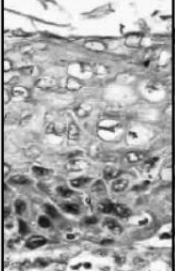
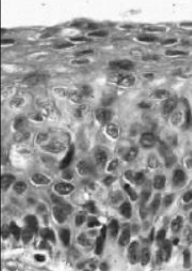
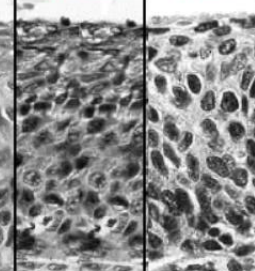
Likid bazlı smear yöntemiyle elde edilen örnekler üzerinde gerçekleştirilen ticari HPV testleri, servikal neoplazi riskini artıran yüksek riskli HPV tiplerine yönelik olarak tasarlanmıştır. Bu testler, özellikle servikal malignite oluşumunda önemli olan onkojenik HPV tiplerinin varlığını tespit etmek amacıyla kullanılır. Negatif HPV testi sonucu elde edilen kadınlarda, beş yıllık takiplerde tekrarlı primer HPV tarama testi yapılması önerilmektedir (Force ve ark., 2018).

- Negatif HPV test sonucu elde eden bireylerde, servikal kanser taramasının devamı için beş yıllık aralıklarla tekrarlanan primer HPV testi önerilmektedir.
- HPV tarama testinde 16 veya 18 genotiplerinin tespiti, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) varlığı veya gelecekte gelişme riskiyle ilişkilendirildiğinden, bu durumda hasta kolposkopiye yönlendirilir (Huh ve ark., 2015).
- Genotipi belirsiz veya HPV 16/18 negatif olan HPV pozitif hastalarda takip, aşağıdaki sitolojik ve HPV test sonuçlarına göre şu şekilde gerçekleştirilmektedir:
- NILM bulgusunda bir yıl içinde sitolojik veya HPV testi tekrarlanırken, $\geq$ ASC-US bulgularında kolposkopi endike olmuştur. HSIL tanısında ise hızlandırılmış tedavi veya kolposkopi seçenekleri uygundur (Perkins ve ark., 2020).
- Numune yetersizliği durumunda, güvenilirliği olan netice almak maksadıyla üç ay sonra tekrarlı bir test yapılması önerilir (Huh ve ark., 2015).

2.5.2. Bethesda sistemi

Servikste ki skuamöz hücre anormalliklerinin ve HPV ile ilişkili prekanseröz lezyonların sitolojik ve histopatolojik tanısında kullanılan sınıflamalar, sürekli gelişime uğramıştır. Bu bağlamda, skuamöz hücre anormalliklerinin terminolojisi ve sınıflaması, dikkate değer değişikliklere uğramıştır. Günümüzde kullanılan modern sınıflama sistemleri, 1988 Bethesda Sistemi'nin ortaya çıkmasıyla birlikte sistematik bir yapıya kavuşmuştur (Rj, 1994). 1991, 2001 ve 2014 senelerinde Bethesda sistemi

toplamda birkaç kez revizyona uğramıştır (Kurman, 2012; Solomon ve ark., 2002). Çizelgede, geçmiş ve güncel Bethesda Sistemlerinde kullanılan terminoloji karşılaştırılmıştır (Şekil 2.5).

LAST System ^[1]	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL
Bethesda Classification System ^[2]	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia Carcinoma in-situ
Histologic images				

Şekil 2.5. CIN terminolojisi ve histolojisi (Nayar ve Wilbur, 2015’ den kullanılmıştır).

Tabloda, skuamöz hücreli lezyonların farklı sınıflama sistemlerindeki terminolojileri ile histopatolojik karşılıkları görsel olarak eşleştirilmiştir. LAST, anogenital bölgedeki skuamöz hücrelerdeki değişimleri belirlemekte kullanılan kısaltmadır. LSIL, HSIL ve CIN (Servikal İntraepitelyal Neoplazi) ise bu değişikliklerin farklı derecelerini ifade eden spesifik terimlerdir.

Güncel sınıflama sisteminde, CIN 2 lezyonlarının p16 pozitifliği, lezyonun HSIL olarak, negatifliği ise LSIL olarak sınıflandırılması için belirleyici bir kriterdir.

CSIL’ler, LSIL ve HSIL olmak üzere iki ana histopatolojik kategoriye ayrılır. Bu sınıflama, lezyonların malignite potansiyelini yansıtmaktadır. Bethesda 1988 sisteminin SIL’leri LSIL ve HSIL olarak ikiye ayırması, bu iki kategorinin farklı histopatolojik karakteristiklere sahip olduğu ve dolayısıyla farklı doğal seyirler izlediği yönündeki epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla desteklenmektedir. Özellikle genç kadınlarda LSIL, genellikle geçici bir HPV enfeksiyonu ile ilişkiliyken, HSIL,

persistan HPV enfeksiyonu ve invaziv servikal kanser riskiyle daha sıklıkla birlikte görülmektedir (Solomon ve ark., 2002)

Tablo 2.3. Normal ve Anormal servikal sitoloji terminolojisi (Nayar ve Wilbur, 2015'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

Normal sitoloji sonucu:	
Malignite veya intraepitelyal lezyon yönünden negatif (NILM)	Değerlendirme için yeterli olan ve epitel anormalliği saptanmayan örnek.
Skvamöz lezyonlar:	
Atipik skuamöz hücreler (ASC):	-Basit reaktif değişikliklerden daha belirgin anormallikler gösteren, ancak niteliksel veya niceliksel olarak skuamöz intraepitelyal lezyon kriterlerini karşılamayan hücreler; bazı durumlarda bu lezyonlar servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ile ilişkilidir.
-Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US)	-Tek başına (veya düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlarla [LSIL] birlikte) yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlarla (HSIL) sitolojik özellikleri paylaşan hücreler. ASC-H olarak adlandırılan sitolojiler gerçek yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun ve bu tür lezyonları taklit eden diğer varlıkların varlığını yansıtabilir.
-HGSIL dışlanamayan önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-H)	
Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL)	İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonuyla ilişkili lezyonlar. Bunlar zamanla gerileyen geçici değişikliklerle ilişkili olma eğilimindedir.
Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL)	HPV'nin yüksek riskli tipleri ile ilişkili olan ve CIN 2,3 sonucu, devamlılığı veya kansere ilerlemesi açısından yüksek risk taşıyan lezyonlar.
Glandüler lezyonlar:	
Atipik glandüler hücreler (AGC)	Endoservikal (AEC), endometrial veya başka türlü belirtilmemiş (NOS) bir alt kategori olarak belirtilmiştir. Bu, önceki "belirsiz öneme sahip atipik glandüler hücreler (AGUS)" teriminin yerini alır.
Neoplaziyi destekleyen atipik glandüler hücreler	Endoservikal tek alt kategoridir. Bu tanımlama, adenokarsinomun yorumlanması için yeterli olmayan ancak bunu düşündüren özellikler gösteren örnekler içindir.
Adenokarsinoma in situ (AIS)	Endoservikal bezlerin normal glandüler mimarisi korunabilir, ancak bezler invaziv servikal adenokarsinomdakine benzer, ancak stromal invazyon olmaksızın atipik kolumnar epitel hücreleri ile döşelidir.

Servikal kanser tarama testlerinde anormal sonuç elde edilen kadınlarda, kolposkopi ve biyopsi gibi invaziv yöntemlerle yapılan değerlendirme sonucu CIN veya servikal kanser tanısı alınabilir (Solomon ve ark., 2002).

2.5.3. Servikal sitoloji sonuçlarına göre yönetim

Servikal sitoloji örneklerinde, normal skuamöz hücrelerden morfolojik olarak sapma gösteren ancak HSIL için kesin kriterleri taşımayan hücreler, atipik skuamöz hücreler (ASC) olarak sınıflandırılır (Tablo 2.3). ASC'ler, ileri değerlendirme ihtiyacı doğuran iki alt gruba ayrılır: Yüksek dereceli lezyon olasılığı dışlanamayan atipik skuamöz hücreler (ASC-H) ve önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US). ASC-H, HSIL olasılığını düşündürürken, ASC-US ise tanısız belirsizliği ifade eder (Solomon ve ark., 2002).

- Co-test, servikal kanser tarama yöntemlerinden biri olup, hrHPV DNA testi ve servikal sitolojinin (Pap smear) aynı anda uygulanması ile bu sonuçların beraber değerlendirmeye alınması prensibine dayanmaktadır.
- Refleks test, sitolojisi ASC-US olan vakalarda HPV enfeksiyonunun varlığını araştıran bir tanısız yaklaşımdır.

Bu çalışmada, servikal neoplazi terminolojisindeki güncel gelişmeler doğrultusunda, ASCCP'nin 2012 tarihli kılavuzlarında önerilen CIN (Servikal İntraepitelyal Neoplazi) sistemi kullanılacaktır (Massad ve ark., 2013).

ABD'de faaliyet gösteren ve sağlık hizmetinde sağlayıcı görevini üstlenen Kaiser Permanente Tıp Programı'na kayıtlı yaklaşık bir milyon kadında gerçekleştirilen servikal sitoloji çalışmalarında, 30-64 yaş aralığındaki ASC-US ve ASC-H sitoloji sonuçlarına sahip bireylerde beş yıllık premalign veya malign neoplazi gelişme riski incelenmiştir (Katki ve ark., 2013, Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Anormal servikal sitolojiye sahip 30-64 yaş grubu kadınlarda servikal neoplazi gelişme riski (Katki ve ark., 2013'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

Servikal Sitoloji	İnsidansı (%)	CIN2+	CIN3+
Normal	0,68	0,26	0,025
ASC-US	6,9	2,6	0,18
-HPV (+)	18	6,8	0,41
-HPV (-)	1,1	0,43	
LGSIL	16	5,2	0,16
-HPV (+)	19	6,1	
-HPV (-)	5,1	2,0	
ASC-H	35	18	2,6
HGSIL	69	47	7,3
AGC	13	8,5	2,7
SCC	84	84	68

2.5.3.1. ASC-US yönetimi

25 yaş ve üzerindeki, daha önce HPV testi yaptırmamış kadınlarda ASC-US sonucu alınması durumunda, ilk tercih edilen takip yöntemi olarak HPV testi önerilmektedir. HPV 16 veya 18 tiplerinden birine ait yüksek riskli HPV enfeksiyonu tespiti durumunda, kolposkopi ile serviks muayenesinin yapılması önerilir. Human Papilloma Virüsü (HPV) testi pozitif çıkan kadınlarda, genotipleme yapılmamış veya yapılmış ancak 16 ve 18. tipler için negatif sonuç alınmış olsa bile, kolposkopi ile rahim ağzının incelenmesi önerilir.

Human Papilloma Virüsü test sonucu negatif ve sitolojisi ASC-US gelen kadınlarda servikal prekanser bulunma olasılığı düşüktür. Bu durumda, 3 sene sonrasında taramaya devam edilmesi önerilir.

21-24 yaş aralığındaki bireylerde HPV testi, rutinde yapılan kanser taramasının bir parçası değildir. Ancak, ASC-US Pap testi sonucu alınan bu yaş grubundaki kadınlarda iki farklı takip stratejisi izlenebilir:

Pap testi: 21-24 yaş grubunda ASC-US bulgusu olan kadınlarda, bir yıllık Pap testi tekrarı yaygın bir takip yöntemidir.

HPV testi: HPV testi, ASC-US durumunda alternatif bir seçenektir. Negatif sonuçta rutin tarama, pozitif sonuçta bir yıllık Pap testi tekrarı önerilir (Egemen ve ark., 2020; Katki ve ark., 2013).

2.5.3.2. ASC-H yönetimi

25 yaş ve üzerindeki, ASC-H sitoloji sonucuna sahip olan kadınlarda, yüksek dereceli CIN riski nedeniyle kolposkopi ile detaylı inceleme esastır. Literatürde ASC-H ile ilişkili yüksek HPV prevalansına rağmen, HPV testinin kolposkopi endikasyonunu değiştirmedeği ve yönetim planını etkilemediği gösterilmiştir (Castle ve ark., 2010). Kolposkopik inceleme ve endoservikal küretaj sonuçları yetersiz olduğunda, invaziv servikal neoplazi riskini değerlendirmek amacıyla LEEP veya konizasyon dediğimiz eksizyonel prosedürlere başvurulmalıdır.

21-24 yaş grubunda da kolposkopik inceleme sonrasında tanısal belirsizlik devam ederse, kesin tanıya ulaşılması için cerrahi prosedür uygulanabilir (Perkins ve ark., 2020).

2.5.3.3. LSIL yönetimi

Literatürde LSIL tanısının servikal sitolojideki prevalansının yaklaşık %1.6 olduğu bildirilmiştir (Rj, 1994). LSIL saptanan hastaların %75'inde CIN tespit edilmekle birlikte, CIN 2 veya 3 gibi daha ileri evre lezyonların oranı yaklaşık %20 olarak belirtilmiştir. Güncel kılavuzlar, izole LSIL tanısı alan hastalarda kolposkopik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır (Wright ve ark., 2007).

2.5.3.4. HSIL yönetimi

HSIL tanısı konulan tüm kadınlarda, invaziv servikal kanser riskini değerlendirmek ve uygun tedaviyi planlamak amacıyla kolposkopi ve biyopsi ile detaylı inceleme esastır (Wright ve ark., 2007). Literatürde HSIL sitoloji sonucu olan kadınların yaklaşık 2/3'ünde daha ileri evre premalign lezyon (CIN 2, CIN 3) veya invaziv kanser saptanmıştır. Kolposkopi ile lezyon sınırları belirlendikten sonra, tüm transformasyon zonunu kapsayacak şekilde eksizyonel veya ablatif tedavi uygulanması önerilmektedir.

2.5.3.5. AGC yönetimi

Servikal sitolojide saptanan atipik glandüler hücreler (AGC), normal hücrelerden farklı morfolojik özelliklere sahip olup, neoplazik potansiyele işaret eder (National Cancer Institute Workshop, 1989).

1. AGC'ler, kökenlerine göre endoservikal (AEC), endometrial veya belirtilmemiş (NOS) olarak alt kategorilere ayrılır. Bu sınıflandırma, daha önce kullanılan 'Önemi belirsiz atipik glandüler hücreler (AGUS)' ifadesinin yerine geçerek, hücrelerin atipik doğasını daha net ifade etmeyi amaçlar.

2. AGC, neoplazi lehine (endoservikal)' tanısı, adenokarsinoma benzer bulgulara sahip, ancak aynı zamanda kesin tanı konulması için tüm kriterleri taşımayan örnekler için kullanılır ve invaziv hastalık riski taşıdığını düşündürür.

3. Endoservikal adenokarsinom in situ (AIS), invaziv olmayan ancak yüksek dereceli bir epitelyal neoplazi olup, invaziv adenokarsinoma ilerleme potansiyeli taşır.

4. Adenokarsinom tanısı ise, invaziv bir epitelyal maligniteyi ifade eder ve hücrelerin kökenine göre endoservikal, endometrial, ekstrauterin veya belirtilmemiş olarak alt kategorilere ayrılabilir.

Sitoloji sonucu AGC olan kadınlarda malignite riski, özellikle ileri yaşlarda artış göstermektedir. Özellikle 50 yaş ve üzerindeki AGC'li kadınlarda yaklaşık %15 oranında invaziv adenokarsinom saptanmaktadır.

AGC (endometrial hariç) tanısı alan tüm kadınlarda ilk değerlendirme olarak kolposkopi ve endometrial, endoservikal örnekleme önerilmektedir. Endometrial kökenli AGC şüphesi olan veya >35 yaş grubundaki tüm kadınlarda ise, endometrial örnekleme (endometrial küretaj veya aspirasyon) eklenmelidir. Ayrıca, postmenopozal veya anormal uterin kanama gibi endometrial neoplaziye işaret eden semptomları olan genç kadınlarda da endometrial örnekleme endikedir (Hammoud ve ark., 2002).

Atipik glandüler hücreler (AGC)-endometrial tanısı alan kadınlarda, endometrial ve endoservikal kökenli neoplazilerin varlığını kesinleştirmek amacıyla endometrial ve endoservikal örnekleme işlemleri gerçekleştirilmelidir. Bu ön incelemelerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmazsa, invaziv serviks hastalığı riskini değerlendirmek için biyopsi ve HPV testi endikedir.

Sitoloji sonucu AGC olan bazı hastalarda, primer tümörün serviks veya uterus dışındaki organlarda olduğu saptanabilir. İlk değerlendirmelerde negatif sonuç alınsa da, pelvik bölgede farklı bir primer malignite varlığı ihtimali göz önünde bulundurulmalı, özellikle sitolojik bulgular yüksek malignite riski taşıyan hastalarda ek tetkikler yapılmalıdır (Saad ve ark., 2006; Schnatz ve ark., 2006).

2.6. Kolposkopi

Kolposkopi, kadın üreme sisteminin dış ve iç muayenesinde kullanılan bir tanısal yöntemdir (Pierce ve Bright, 2013). Özel bir ışık kaynağı ve büyüteç sistemi içeren kolposkop adı verilen bir cihazla serviks, vajina, vulva ve anüs bölgeleri detaylı olarak

incelenir (Şekil 2.6). Bu yöntem, kanser öncülü ve kanserli lezyonların erken teşhisi ve tedaviye yönlendirmesinde önemlidir.

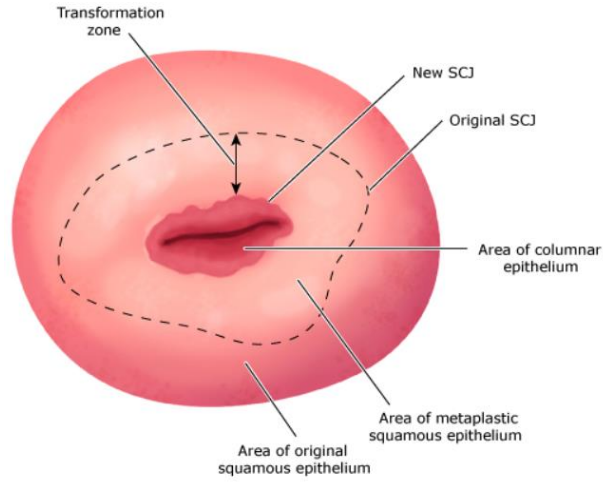


Şekil 2.6. Kolposkopi cihazı

Kolposkopi, sadece sitoloji ve HPV testlerinde anormallik saptanan durumlarda değil, aynı zamanda fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi, tedavi öncesi ve sonrası takipte de kullanılan bir yöntemdir (Kilic ve ark., 2012).

Kolposkopi için kontradike durumlar aşağıdakilerdir:

- Aktif servisitinin varlığında kolposkopi öncesi tedavi, epitel anormalliklerinin doğru değerlendirilmesi için gereklidir.
- Antikogölan veya kanama diatezi, kolposkopi için mutlak kontrendikasyon değildir. Ancak, kanama riski göz önünde bulundurularak, detaylı bir öykü alınmalı ve gerekirse ilaçlar ayarlanmalıdır.
- Şiddetli immünsüpresyon (nötrofil sayısının 500 hücre/mikroL'nin altında) durumundaki hastalarda, bakteriyemi riski nedeniyle spekulum muayenesi ve kolposkopi genellikle kontrendikedir.



Şekil 2.7. Skuamokolumnar bileşke (SCJ) (Herfs ve ark., 2012’ den kullanılmıştır).

SCJ'de meydana gelen skuamöz metaplazi sürecinde oluşan transformasyon bölgesi, embriyoner kökenli hücreler içermesi nedeniyle HPV enfeksiyonuna karşı duyarlıdır ve servikal neoplazi gelişiminde önemli bir yer tutar (Herfs ve ark., 2012).

Skuamo-kolumnar bileşke (SCJ) ve transformasyon bölgesi, servikal neoplazi gelişiminde en yüksek risk taşıyan epitel bölgeleridir (Şekil 2.7).

Kolposkopik muayenede serviks, önce asetik asit uygulaması olmaksızın, takiben %3- lük asetik asit solüsyonu ile değerlendirilir. Uygulamadan 30-60 saniye sonra, asetik asidin sitotoksik etkisi, epitelyal hücrelerin sitoplazmasında protein çökmesine neden olarak, pre-kanseröz lezyonların beyazlaşmasıyla kolay görünmesine neden olur (Jemal ve ark., 2008; Walboomers ve ark., 1999). Buna Asetamit değişimi denir.

Asetik asit uygulaması sonrasında lezyon saptanmayan vakalarda, skuamoz epitelin glikojen içeriğini boyayarak lezyonların daha iyi görselleştirilmesi amacıyla Lugol veya Schiller iyot çözeltisi uygulanır (Castellsague ve ark., 2002).

2.6.1. Kolposkopi bulguları

2.6.1.1. Asetowhite (asetobeyaz) epitel

Asetik asit uygulaması sonucu beyazlaşan epitel, 'asetobeyaz epitel' olarak adlandırılır (McCrorry ve ark., 1999). Asetik asit, hücresel proteinlerin koagülasyonunu

indüleyerek, epitelyal hücrelerin beyazlaşmasına neden olur (Şekil 2.8). Bu nedenle, nükleer/sitoplazmik oranı yüksek olan displastik hücreler asetik aside daha duyarlıdır.



Şekil 2.8. Kolposkopide asetobeyaz görüntü

2.6.1.2. Lökoplaki

Kolposkopik muayenede, asetik asit uygulamasından önce beyaz görünen lezyonlar olan 'beyaz plak', yani lökoplaki genellikle skuamoz metaplazinin erken evrelerini temsil eder. İmmatür skuamoz epitel, normal olgunlaşma sürecinde keratinizasyondan ziyade glikojenizasyona yönelerek, vajinal epitelin koruyucu işlevini sağlar (Fish, 1990). Beyaz plakların oluşumunda keratinizasyon anormallikleri önemli bir rol oynar. Günümüzde HPV enfeksiyonu, beyaz plakların en sık nedenidir.

2.6.1.3. Puntuasyon

Kolposkopide, uçları nokta şeklinde görülen ve yüzeyde genişleyen kapillerler, 'puntuasyon' olarak adlandırılır (Fish, 1990). Servikal transformasyon zonunda, asetowhite epitel altında yer alan küçük, peteşiye benzer vasküler lezyonlar sıklıkla servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ile ilişkilendirilir.

2.6.1.4. Mozaik patern

Asetobeyaz epitel adacıklarının çevresinde gelişen yoğun vasküler pleksus, kolposkopik muayenede mozaik görünümü oluşturur. Bu vasküler patern, subbazal

vasküler pleksusun anormal proliferasyonu ile ilişkili olup, CIN 2,CIN 3 gibi lezyonların invaziv potansiyelini yansıtabilir (Fish, 1990).

2.6.1.5. Atipik vasküler patern

Genellikle daha ileri evre servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN), mikroinvaziv ve invaziv kanserlerde görülür. İnvaziv servikal karsinomlarda, kolposkopik muayenede vasküler alanlar, firkete, iğne başı, virgül, 'J' harfi veya spiral gibi atipik bir görünüm sergiler. Bu vasküler patern, invaziv hastalığın karakteristik bir bulgusudur (Fish, 1990).

Sitoloji sonuçlarının histolojik değerlendirmelerden daha ciddi bir lezyonu işaret etmesi durumunda, hastanın kolposkopik muayenesinin tekrarlanması, ek biyopsi alınması ve gerekirse cerrahi eksizyon gibi daha invaziv yöntemlere başvurulması gerekebilir (Fish, 1990).

2.7. Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)

CIN, uterin serviksin skuamöz epitelinde meydana gelen premalign bir durumdur.

2.7.1. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) yönetimi

CIN, glandüler neoplazi ve invaziv servikal kanser gibi premalign ve malign servikal lezyonların erken tanısında kolposkopi ve biyopsi altın standart yöntemdir. CIN, düşük (CIN1) ve yüksek dereceli (CIN2, CIN3) olmakla iki kategoriye ayrılır (Waxman ve ark., 2012).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), uterin serviksin skuamöz epitelinde premalign değişiklikleri tanımlamak için kullanılan histopatolojik bir tanıdır. Tedavideki temel amaç, lezyonların spontan regresyon potansiyeli ve tedaviye bağlı morbidite riskini göz önünde bulundurarak, invaziv kanser gelişimini engellemektir (Montz , 2000).

2.7.1.1. 25 yaşın üstündeki hastaların yönetimi

2.7.1.1.1. CIN 1

1. LSIL, ASC-US veya NILM sitoloji sonucuna sahip ve HPV pozitif, ancak CIN 1'e özgü histolojik bulguları gösteren hastalarda servikal neoplazinin invaziv hale

dönüşme olasılığı düşüktür. Bundan dolayı, bu hastalarda aktif gözetim, standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilir. Söz konusu üç örnekte de, hastaların beş yıllık CIN 3+ geliştirme riskinin düşük olması nedeniyle, HPV tabanlı testlerle yıllık takip protokolleri önerilmektedir (Perkins ve ark., 2020).

2. ASC-H ve HSIL sitoloji sonuçlarına sahip hastalarda, kolposkopi ve biyopsi ile yüksek dereceli lezyonların gözden kaçırılma endişesi önemli bir klinik sorundur.

Çalışmalardan birinde, CIN 3+ gelişme riski; ASC-H için 1 ve 5 yıl içinde sırasıyla %1,4 ve %5,6, HSIL için ise 1 ve 5 yıl içinde sırasıyla %3,9 ve %6,5 olarak belirlenmiştir (Egemen ve ark., 2020).

HSIL sitoloji öyküsü mevcut olan hastaların, CIN 3+ geliştirme oranı fazla olduğundan, agresif bir yönetim yaklaşımı benimsenir. Skuamokolumnar bileşkenin (SCJ) ve lezyonun tamamının kolposkopik değerlendirmede net olarak görülmesi ve endoservikal biyopsinin CIN 2'den daha düşük dereceli lezyonlar göstermesi durumunda, tanısal eksizyonel prosedür veya HPV tabanlı takip (bir yıl sonra bakılır ve eşzamanlı kolposkopi uygulanır) gibi iki alternatif tedavi seçeneği değerlendirilir. Hastanın yaşı, genel sağlık durumu, gelecekteki doğurganlık planları ve takibe uyum sağlama kapasitesi gibi faktörler, tedavi kararını etkileyen önemli unsurlardır (Perkins ve ark., 2020).

Gözlem seçeneği tercih edildiğinde aşağıdaki takip protokolü önerilir:

- Birinci yıl: Kolposkopi ve HPV testi yapılır. Testlerin negatifliği durumunda, bir senenin sonunda tekrar HPV testi yapılması planlanır.
- İkinci yıl: İlk HPV testinin negatif olması durumunda, ikinci yılın sonunda tekrar HPV testi yapılır. İkinci HPV testinin de negatif olması durumunda, üç yıllık bir süre boyunca HPV testi tekrarlanmaz ve uzun vadeli gözetim başlar.
- Herhangi bir aşamada: Gözlem süreci boyunca herhangi bir test sonucunun anormal olması durumunda, lezyonun daha detaylı değerlendirilmesi için kolposkopi tekrarlanır ve biyopsi alınır. 1 veya 2 yıllık takiplerin sonunda HSIL sitoloji sonucu elde edilirse, yüksek dereceli bir lezyon varlığına işaret edebileceğinden, tanısal eksizyonel bir prosedür önerilir.

ASC-H sitoloji sonucu bulunan ve kolposkopik muayenede skuamokolumnar bileşke (SCJ) ile lezyonun tümü net olarak görüldüğü, endoservikal küretaj (ECC) sonucunun ise negatif olduğu hastalarda, takip (gözlem) stratejisi tercih edilebilir. Takip sürecinde, bir veya iki yıllık kontrollerde HSIL sitoloji sonucu elde edilirse veya ASC-H sitoloji bulgusu iki yıl boyunca devam ederse, yüksek derece servikal intraepitelyal neoplazi (HSIL) varlığına dair güçlü bir şüphe oluşur. Bu durumda, eksizyonel prosedür önerilir (Perkins ve ark., 2020).

2.7.1.1.2. CIN 2 ve CIN 3

Gebe olmayan ve 25 yaşından büyük kadınlarda CIN 2 veya 3 tanısı konulduğunda, lezyonun ilerlemesini önlemek amacıyla vakit kaybetmeden tedaviye başlanması önerilir.

CIN 2 ve 3 lezyonlarının tedavisinde tanısal eksizyonel prosedürler (LEEP, soğuk bıçak konisi, lazer koni biyopsisi) birinci tercihtir. Ablasyon yöntemleri (kriyoterapi, lazer ablasyon, termoablasyon) alternatif tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebilir. Histerektomi, HSIL için öncelikli tedavi uygulaması değildir. Cerrahi olmayan tedavi yöntemleri (topikal ajanlar, terapötik aşılar, biyolojik ajanlar vb.) ise klinik araştırmalar dışında standart tedavi protokollerinde yer almaz (Perkins ve ark., 2020).

2.7.1.2. 25 yaşın altındaki hastaların yönetimi

2.7.1.2.1. CIN1

1. LSIL, ASC-US veya NILM sitoloji sonucuna sahip hastalarda gözlem tercih edilir. Bu hastalara 1 sene sonra sitoloji testi yapılır. Sonucu NILM olan hastalarda, rutin olarak 25 yaşına kadar sitoloji ile, ≥ 25 yaş HPV tabanlı test ile takip metodu uygulanır. 1 yıl sonra PAP-smear sonucu ASC-US veya üzerinde değerlendirilirse kolposkopi planlanır.

2. ASC-H veya HSIL sitoloji sonucu bulunan ve kolposkopik muayenede skuamokolumnar bileşke (SCJ) ile lezyonun tamamı net olarak görülen, endoservikal küretajda ise CIN 2'den daha düşük dereceli lezyon saptanan hastalarda, takip (gözlem) stratejisi tercih edilebilir:

- Önceki sitoloji HSIL ise: Bir ve iki yıllık takiplerde kolposkopi ve sitoloji tekrarlanır.
- Önceki sitoloji ASC-H ise: Bir ve iki yıllık takiplerde sadece sitoloji tekrarlanır.

Histolojik olarak HSIL saptanmasa bile, iki yıl boyunca ardı ardına yüksek dereceli sitoloji (ASC-H veya HSIL) sonuçları elde edilen hastalarda, invaziv servikal kanser riski artar. Bu nedenle, tanısal amaçlı eksizyonel bir prosedür ile lezyonun kesin olarak değerlendirilmesi ve uygun tedavinin belirlenmesi gereklidir (Perkins ve ark., 2020).

2.7.1.2.2. CIN2 ve CIN3

Yüksek derecedeki servikal intraepitelyal neoplazi tanısı alan genç kadınlarda (20-24 yaş) regresyon oranı daha fazla olup, invaziv servikal kanser gelişme riski ise yaşlı kohortlarla karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha düşüktür (Tainio ve ark., 2018).

Bir çalışmada, genç grupta yıllık kanser insidansının %0.5 olduğu tahmin edilirken, yaşlı grupta bu oran %10 olarak rapor edilmiştir (Herbert ve ark., 2010).

<25 yaş gebe olmayan kadınlarda yönetim aşağıdaki gibidir:

- Histolojik olarak CIN2 tespit edilmişse gözlem yapılır, tedavi kabul edilebilir diğer seçenektir.
- CIN 3 tanısı konulan hastalarda veya kolposkopide servikovajinal birleşim (SCJ) tamamen görülemeyen veya lezyonun sınırları net olarak belirlenemeyen durumlarda, invaziv hastalık riskini azaltmak amacıyla tedavi önerilmektedir.

Gözlem :

- Başlangıçta sitolojik inceleme ile başlar ve bunu 6. ve 12. aylarda kolposkopi takip eder. Eğer sitolojik inceleme ASC-H'den düşük düzeyde ve histolojik inceleme CIN 2'den düşük düzeyde ise, sonraki değerlendirmeler bir yıllık aralıklarla tekrarlanır.
- Ancak, CIN 2 veya belirtilmemiş yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) tanısı iki yıldan uzun süre devam ederse, invaziv hastalık riskini azaltmak amacıyla tedavi önerilir. Tedavide eksizyonel prosedür uygulanır, ablasyon kabul edilebilir alternatif seçenektir (Perkins ve ark., 2020).

2.7.1.3. Özel popölasyonlar

2.7.1.3.1. Gebelik

Gebelik sürecinde servikal konizasyonun potansiyel morbidite riski göz önüne alındığında, düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN 1) tanısı alan gebelerde kolposkopik takip doğum sonrası dönemde gerçekleştirilmektedir. Yüksek dereceli CIN (CIN 2, 3) tanısı alan gebelerde ise gebelik boyunca düzenli kolposkopik takipler yapılarak invaziv hastalık şüphesi durumunda tedaviye başlanmaktadır (Perkins ve ark., 2020).

2.7.1.3.2. İmmunsupresif durum (HIV)

HIV enfeksiyonu bulunan hastalara yaklaşım genel olarak normal hastalarla aynıdır (Massad ve ark., 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma, SEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 1 Ekim 2019 ile 1 Ekim 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilen hasta kayıtlarının incelenmesiyle yürütülmüştür. Çalışma, SAÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan [Proje numarası: E-43012747-050.04-399700] numaralı onay doğrultusunda ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya bu tarihler arasında smear testi yaptıran ve test sonucu Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-US) olarak gelen ve HPV testi yapılmış olan kadınlar dahil edilmiştir. Aktif vajinal enfeksiyon durumu olan, vajinal tedavi gören hastalar, histerektomize, konizasyon geçmişi olan hastalar, tanısı konulmuş servikal kanser hastaları, gebelik durumu olan ve immunsupressif durumu mevcut olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz jinekolojik-onkoloji cerrahisi polikliniğine başvuran ve smear testi sonucu ASC-US olarak değerlendirilen hastalarda HPV enfeksiyon prevalansını ve tip dağılımını belirlemek, sitoloji, HPV DNA testi ve kombine test (co-test) yöntemlerinin tanısal doğruluğunu değerlendirmek, bu test sonuçlarının histopatolojik bulgularla ilişkisini incelemek ve hastaların sosyo-demografik özelliklerinin bu parametreler üzerindeki etkisini araştırmaktır. Sitoloji testi sonucu ASC-US olan kadınlarda HPV testinin kombinasyonunun önemini ve bu kombinasyonun histopatolojik sonuçlara etkisini araştırmayı amaçladık.

T.C. Sağlık Bakanlığı SEAH'a başvuran ve smear testi yaptıran ve test sonucu ASC-US olarak gelen ve aynı zamanda HPV testi yapılmış olan 705 hasta çalışmaya alınmıştır. Smear testi yaptıran toplam hasta sayısı 39189, HPV testi yapılan toplam hasta sayısı 30746 olarak tespit edildi. Toplam 1253 Hastanın smear sonucu ASC-US olarak tespit edildi. 1 Ekim 2019-1 Ekim 2024 tarihi aralığındaki 30746 hastadan 2176 hastanın HPV sonucu pozitif, 28140 hastanın HPV sonucu negatif tespit edildi. 430 hastanın HPV sonucu yetersiz olarak gelmiştir. 476 hastada HPV 16 pozitif, 131 hastada HPV 18 pozitif, 1569 hastada HPV diğer pozitif durumu mevcuttu. Sitoloji sonucu ASC-US olan 485 hastanın HPV sonucu dosya kayıtlarında yoktu veya

ulaşılamadı. 63 hasta konizasyon geçmişi, histerektomi öyküsü veya bilinen endometrial veya serviks kanseri öyküsüne sahip olması gibi dışlama kriterlerine sahipti. HPV sonucu olmayan ve dışlama kriterlerine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızdaki kadınların tıbbi kayıtları detaylı olarak incelenerek HPV prevalansı belirlenmiş, kolposkopik biyopsi ve endoservikal örnekleme sonuçları analiz edilerek CIN1 ve üzeri lezyonlarda HPV genotip dağılımı ortaya konmuştur. Ayrıca, sitoloji testlerinin HPV genotip belirleme ile birlikte kullanılmasının tanısal etkinliği değerlendirilmiştir. IBM SPSS Statistics, Version 23.0. istatistiksel analizler için kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki kadınların yaşı, vücut kitle indeksi (BMI), eğitim durumu, medeni durumu, ilk cinsel ilişki yaşı, toplam partner sayısı, parite, küretaj sayısı, yaşayan çocuk sayısı, korunma yöntemleri, ek hastalıkları, aktif ilaç kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalık geçmişi(CYBH), sigara kullanımı, HPV karşıtı aşılama durumu kaydedilmiştir.

Kurumumuzda HPV tarama işlemleri, PCR prensibine dayanan NeuMoDx (Qiagen, Almanya) cihaz sistemi ile gerçekleştirilmektedir. PAP-smear testi için sıvı bazlı sitoloji yöntemi tercih edilmektedir. Bu yöntemde Cytobrush ile elde edilen örnek, sıvı fiksatif içeren bir çözeltiye transfer edildikten sonra santrifüj işlemine tabi tutulur. Elde edilen örnek, sıvı sitoloji laboratuvarında bir filtre üzerine konsantre edilerek tek katmanlı bir cam slayt üzerinde yayılır.

Kolposkopi işlemlerimiz, OLYMPUS-OCS 500 marka bir kolposkop kullanılarak yapılmaktadır. Vajina ve serviks, serum fizyolojik ile temizlenip, direkt ve büyütülmüş olarak incelenmektedir. Servikse uygulanan asetik asit ile epitelyal lezyonların vasküler yapısı belirginleştirilmekte ve yeşil filtre ile daha iyi değerlendirilmektedir. Şüpheli bölgelerden, asetik asit uygulaması öncesinde ve sonrasında olmakla biyopsi örnekleri alınmaktadır. Lügol solüsyonu ile yapılan iyot uygulaması sonrasında ise, skuamöz epitelyumun glikojen içeriği düşük olan bölgelerden ek biyopsi örnekleri elde edilmektedir.

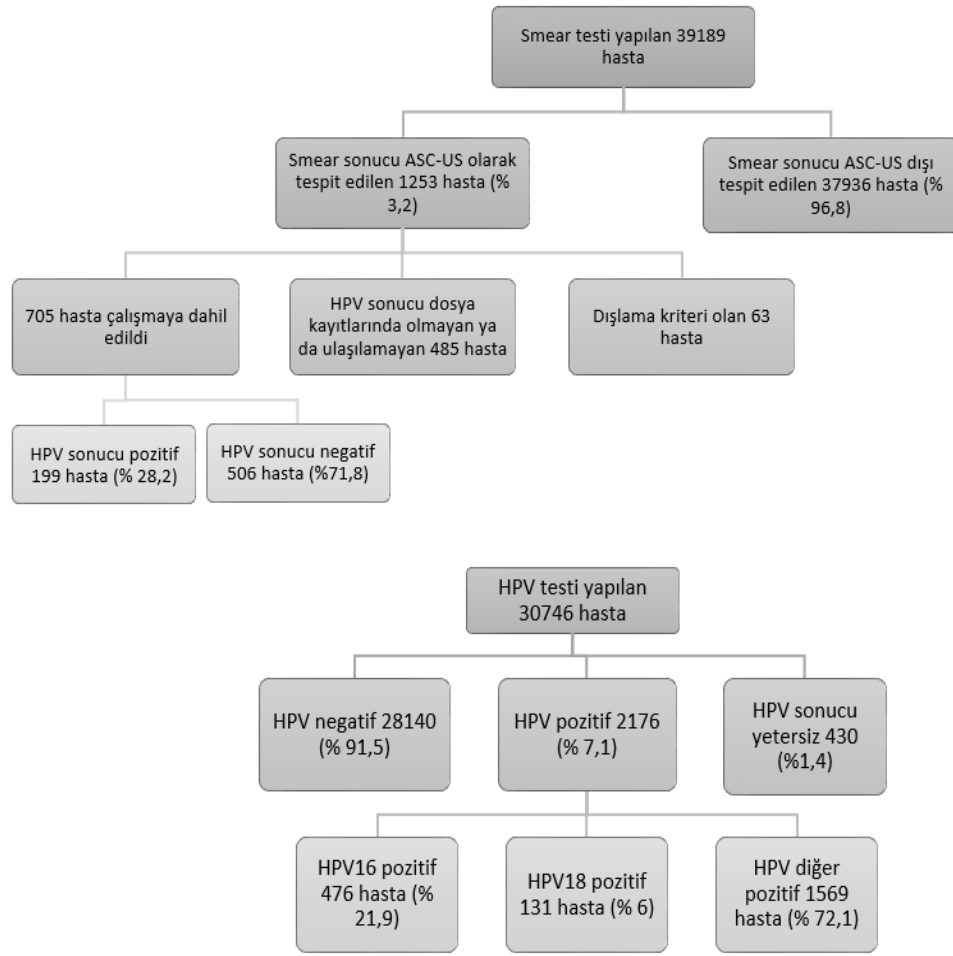
4. BULGULAR

1 Ekim 2019 ve 1 Ekim 2024 tarih aralığında T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Eğitim Araştırma Hastane' sine başvuran ve smear testi sonucu ASC-US olarak gelen ve aynı zamanda HPV testi yapılmış olan 705 hasta çalışmaya alınmıştır. Smear testi yaptıran toplam hasta sayısı 39189, HPV testi yapılan toplam hasta sayısı 30746 olarak tespit edildi. Toplam 1253 (%3,2) hastanın smear sonucu ASC-US olarak tespit edildi. HPV testi yapılan 2176 hastanın HPV sonucu pozitif (%7,1), 28140 hastanın HPV sonucu negatif tespit edildi (%91,5). Geri kalan 430 hastanın (%1,4) HPV testi sonucu yetersizdi, tekrar test yapılması uygun görülmüştür. Test sonucu pozitif olan 2176 hastadan 476'sı HPV 16 pozitif (%21,9), 131'i HPV 18 pozitif (%6), 1569'u ise HPV diğer pozitifdi (%72,1). Smear testi sonucu ASC-US olan 1253 hastalardan 485 hastanın HPV sonucu dosya kayıtlarında yoktu veya ulaşılamadı. 63 hasta dışlama kriterlerine sahipti. HPV sonucu olmayan ve dışlama kriterlerinden birine sahip hastalar çalışmaya alınmadı. Toplam 705 hasta çalışmamıza dahil oldu (Şekil 4.1).

4.1. İstatistik Yöntemler

Çalışmada kullanılan sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda, bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalar için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. Sayısal veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, medyan [çeyrekler arası genişlik] ve minimum-maksimum değerler şeklinde sunulmuştur.

Çalışmada, kategorik değişkenler arasındaki bağımsızlık ilişkisini incelemek amacıyla Pearson ki-kare testi uygulandı. Kategorik veriler, sayı (n) ve yüzde (%) olarak tablolar halinde sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirlemek için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics 23.0 istatistik sistem programı kullanılarak yapıldı (Armonk, NY:IBM Corp.).



Şekil 4.1. Akış şeması

Tablo 4.1. Sosyo-demografik özelliklerin dağılımı

	Ort±SS	Ortanca [ÇAG]	Min-Maks
Hastanın Yaşı	44,56±11,38	45 [37-52]	18-79
VKİ	29,37±4	29 [26-33]	20-44
İlk İlişki Yaşı	20,99±2,3	21 [19-22]	17-34
Evlilik Süresi	21,35±10,74	21 [12-30]	1-50

Sitoloji sonucu ASC-US olan ve HPV testi mevcut olan 705 hastanın ortalama yaşı 44,56±11,38 yaş; vücut kitle indeksi (BMI) 29,37±4 kg/m², ilk cinsel ilişki yaşı-koitus yaşı 20,99±2,3 yaş olmuştur. Evlilik süresi ve ya cinsel birliktelik süreci 21,35±10,74 yıl teşkil etmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Sosyo-demografik ve klinik özelliklerin dağılımı

		n (%)
Yaş	<30	69 (9,8)
	30-39	170 (24,1)
	40-49	238 (33,8)
	50-59	158 (22,4)
	>=60	70 (9,9)
Eğitim Durumu	Okuryazar Değil	11 (1,6)
	İlkokul	361 (51,2)
	Ortaokul	20 (2,8)
	Lise	254 (36)
	Üniversite	59 (8,4)
Sigara Kullanımı	Hayır	370 (52,5)
	Evet	335 (47,5)
Toplam Partner Sayısı	1	558 (79,1)
	1'den Fazla	147 (20,9)
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık	Yok	688 (97,6)
	Hepatit B	15 (2,1)
	HIV	2 (0,3)
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık	Yok	688 (97,6)
	Var	17 (2,4)
Korunma Yöntemi	Korunmuyor	159 (22,6)
	Koitus Interruptus	65 (9,2)
	KOK	141 (20)
	Kondom	42 (6)
	Rahimiçi Araç	199 (28,2)
	Tüp Ligasyonu	99 (14)

Çalışma grubunda en sık görülen yaş grubu 40-49 yaş olup, tüm hastaların %33,8'ini (n=238) oluşturmuştur. Bunu sırasıyla 30-39 yaş grubu 170 hasta (%24,1) ve 50-59 yaş grubu 158 (%22,4) hasta izlemektedir. En az hasta ise >=60 yaş ve <30 yaş grubu olup sırasıyla 70 (%9,9) ve 69 (%9,8) teşkil etmektedir. Hastaların çoğu ilkokul mezunu olup 361 hasta (%51,2) bu gruba dahildir. 370 hastada (%52,5) sigara kullanımı öyküsü olmayıp, 335 hastada (%47,5) sigara kullanımı öyküsü vardı. Hastaların toplam partner sayısı çoğunlukla tek olup 558 hasta (%79,1) bu grupta yer alıyor. 147 hastanın (%20,9) 1'den fazla partneri vardı. Çoğu hastada CYBH bulunmayıp (n=688), 15 hastada Hepatit B, 2 hastada HIV pozitifliği saptanmıştır. Hastaların korunma yöntemleri arasında çoğunluk, rahimiçi araç kullanan hastalar (n=199) olup, bunu takiben ikinci sırada korunmayan hastalar (n=159), üçüncü sırada KOK kullanan hastalar yer alıyor (n=141) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Hastaların gebelik bilgilerinin dağılımı

		n (%)
Parite Şekli	Nullipar	59 (8,4)
	Primipar	144 (20,4)
	Multipar	502 (71,2)
Gravida	0	54 (7,7)
	1	118 (16,7)
	2	265 (37,6)
	3	173 (24,5)
	4	63 (8,9)
	5	22 (3,1)
	6	4 (0,6)
	7	5 (0,7)
	8	1 (0,1)
Parite	1	144 (22,3)
	2	307 (47,5)
	3	150 (23,2)
	4	34 (5,3)
	5	10 (1,5)
	6	1 (0,2)
Abortus	0	1 (0,7)
	1	92 (66,2)
	2	38 (27,3)
	3	6 (4,3)
	5	2 (1,4)
Ektopik	1	2 (100)
Yaşayan	1	145 (22,5)
	2	308 (47,8)
	3	150 (23,3)
	4	32 (5)
	5	9 (1,4)
	6	1 (0,2)
Ölü Doğum	1	4 (80)
	2	1 (20)
Doğum Şekli	Yok	59 (8,4)
	NSD	444 (63)
	CS	192 (27,2)
	NSD ve CS	10 (1,4)

Çalışmaya alınan hastaların parite durumuna bakacak olursak, ilk sırada multipar hastalar (n-502), ikinci ve üçüncü sırada sırasıyla primipar (n-144) ve nullipar (n-59) hastalar yer alıyor (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Hastaların ek hastalık türleri ve klinik özelliklerinin dağılımı

		n (%)
Ek Hastalık	Yok	446 (63,3)
	Var	259 (36,7)
HT	Yok	602 (85,4)
	Var	103 (14,6)
DM	Yok	650 (92,2)
	Var	55 (7,8)
İlaç Kullanımı	Yok	466 (66,1)
	Var	239 (33,9)
Yıl	2019	69 (9,8)
	2020	80 (11,3)
	2021	157 (22,3)
	2022	190 (27)
	2023	128 (18,2)
	2024	81 (11,5)

Tablo 4.5. Hastaların ek hastalık türlerinin dağılımı

Ek Hastalık	n (%)
Yok	446 (63,3)
Anemi	9 (1,3)
Anksiyete Bozukluğu	1 (0,1)
Aritmi	2 (0,3)
Artrit	5 (0,7)
Astım	5 (0,7)
Astım, Epilepsi	1 (0,1)
Bipolar	1 (0,1)
Böbrek	1 (0,1)
Böbrek Hastalığı	2 (0,3)
Böbrek Yetmezliği	2 (0,3)
Böbrek Yetmezliği, HT	1 (0,1)
Depresyon	1 (0,1)
DM	39 (5,5)
DM, MEME CA	1 (0,1)
Epilepsi	3 (0,4)
Fibromiyalji	1 (0,1)
FMF	1 (0,1)
Guatr	1 (0,1)
Hematolojik	1 (0,1)
Hepatit B	1 (0,1)
Hipertiroidi	1 (0,1)

Tablo 4.5. (Devam) Hastaların ek hastalık türlerinin dağılımı

Ek Hastalık	n (%)
Hipotiroidi	1 (0,1)
HİV Pozitif	1 (0,1)
HT	71 (10,1)
HT, Aritmi	2 (0,3)
HT, DM	12 (1,7)
HT, DM, KAH	3 (0,4)
HT, HBV Pozitif	1 (0,1)
HT, KAH	4 (0,6)
HT, Kalp Yetmezliği	1 (0,1)
HT, SVH	2 (0,3)
HT, Tiroid	5 (0,7)
İnsulin Direnci	1 (0,1)
KAH	3 (0,4)
Kalp Yetmezliği	2 (0,3)
KBY	1 (0,1)
KOAH	1 (0,1)
KOAH, Talasemi Taşıyıcısı	1 (0,1)
Kolon CA	1 (0,1)
Lenfoma	1 (0,1)
Meme CA	14 (2)
Morbid Obez	1 (0,1)
Obezite	1 (0,1)
Obezite, HT	1 (0,1)
Panik Atak	2 (0,3)
Psikiyatrik	1 (0,1)
Reflü	1 (0,1)
Rektum CA	2 (0,3)
Ritim Bozukluğu	2 (0,3)
Romatoid Artrit	4 (0,6)
Romatolojik	1 (0,1)
SVH, HT	1 (0,1)
SVO	1 (0,1)
Talasemi	1 (0,1)
Tiroid	29 (4,1)
Tiroid, Kalp	1 (0,1)
Tiroid. Böbrek	1 (0,1)
Vertigo	1 (0,1)

Çalışmamızdaki ek hastalıkları olan hastaların büyük çoğunluğunda HT ve DM tanısı mevcut idi. Bunu tiroid hastalığı olan hastalar takip ediyor. Ek hastalıkların dağılımı Tablo 4.4 ve 4.5’te gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların kullandıkları ilaç türlerinin dağılımı

İlaç Kullanımı	n (%)
Yok	466 (66,1)
Antiagregant	4 (0,6)
Antianemik	9 (1,3)
Antiaritmik	4 (0,6)
Antiaritmik, Antiagregant	1 (0,1)
Antidepresant	11 (1,6)
Antipsikotik	2 (0,3)
Antiviral	1 (0,1)
Astım İlacı	2 (0,3)
Digoksin, Antiagregant	1 (0,1)
Diyaliz	1 (0,1)
Diyaliz, OAHT, Antiagregant	2 (0,3)
Duxet	1 (0,1)
İnsulin	9 (1,3)
Kemoterapi	10 (1,4)
Kemoterapi, Radyoterapi	1 (0,1)
Kepra	2 (0,3)
Ketiapin	1 (0,1)
Kolşisin	1 (0,1)
Levotiron	29 (4,1)
Metotreksat, Steroid	2 (0,3)
NSAİD	2 (0,3)
OADM	29 (4,1)
OADM, Kemoterapi	1 (0,1)
OADMİ, İnsulin	1 (0,1)
OAHT	72 (10,2)
OAHT, Antiagregant	11 (1,4)
OAHT, İnsulin	1 (0,1)
OAHT, Levotiron	3 (0,4)
OAHT, OADM	7 (1)
OAHT, OADM, Antiagregant	5 (0,7)
OAHT, Levotiron, Antidepresant	1 (0,1)
Panik Atak	1 (0,1)
Propisil	1 (0,1)
Psikiyatrik İlaç	1 (0,1)
Radyoterapi	4 (0,6)
Steroid	1 (0,1)
Tamoksifen	2 (0,3)
Tiromazol	1 (0,1)
Ventolin	1 (0,1)

Tablo 4.7. Hastaların HPV aşısı bilgilerinin dağılımı

		n (%)
HPV Aşısı Hakkında Bilgi	Yok	616 (87,4)
	Var	89 (12,6)
HPV Aşılama Durumu	Yok	705 (100)
HPV Aşısını Önerme Durumu	Hayır	93 (13,2)
	Evet	260 (36,9)
	Kararsız	352 (49,9)
Eşinin HPV Aşılama Durumu	Yok	705 (100)

Hastaların büyük çoğunluğunun HPV aşısı hakkında bilgisi yoktu (n-616). Çalışma grubunda HPV aşısı bilinç düzeyi düşük bulunmuştur. Katılımcıların %12,6'sı aşı hakkında bilgiye sahip olmasına rağmen, hiçbirinde aşılama öyküsü tespit edilememiştir. Bu durum, HPV aşısının hedef popülasyona ulaşımında yaşanan güçlükleri ortaya koymaktadır. Muhtemel bilgi eksikliğinden dolayı bu hastaların 352'si (%49,9) HPV aşısını önermede kararsız olduğunu söylemiş, 260 hasta (%36,9) bu aşıya karşı olumlu cevap vermiştir. 93 hasta (%13,2) HPV aşısı ile ilgili olumsuz cevap vermiştir. Hastaların hiçbirinin eşlerinde veya partnerlerinde HPV aşılanma durumu olmadığı görüldü (%100) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Hastaların HPV sonuçlarının dağılımı

		n (%)
HPV Sonucu	Negatif	506 (71,8)
	Pozitif	199 (28,2)
HPV Pozitif Gen Sayısı	1 Gen Pozitif	150 (75,4)
	2 Gen Pozitif	43 (21,6)
	>=3 Gen Pozitif	6 (3)

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 705 hastanın 506'sında (%71,8) HPV negatif olduğu görülmüş olup, 199 hastanın (%28,2) HPV testi pozitif tespit edildi. HPV pozitif 150 hasta (%75,4) tek gen pozitifliğine sahipti. İki gen pozitifliği 43 hastada (%21,6), üç ve üzeri gen pozitifliği 6 hastada (%3) tespit edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Hastaların HPV sonuçlarının dağılımı

HPV Tipleri	n (%)
16	51 (25,6)
18	7 (3,5)
31	13 (6,5)
32	1 (0,5)
33	6 (3)
35	7 (3,5)
39	6 (3)
43	1 (0,5)
45	12 (6)
51	14 (7)
52	4 (2)
53	1 (0,5)
56	7 (3,5)
58	2 (1)
59	5 (2,5)
6	3 (1,5)
66	2 (1)
68	2 (1)
70	1 (0,5)
81	3 (1,5)
82	1 (0,5)
87	1 (0,5)
16,18	1 (0,5)
16,31	2 (1)
16,33	4 (2)
16,51	1 (0,5)
16,52	3 (1,5)
16,56	1 (0,5)
16,68	1 (0,5)
31,33	2 (1)
31,51	1 (0,5)
31,52	1 (0,5)
31,56	1 (0,5)
31,58	1 (0,5)
31,59	2 (1)
33,58	1 (0,5)
35,45	2 (1)
35,52	2 (1)

Tablo 4.9. (Devam) Hastaların HPV sonuçlarının dağılımı

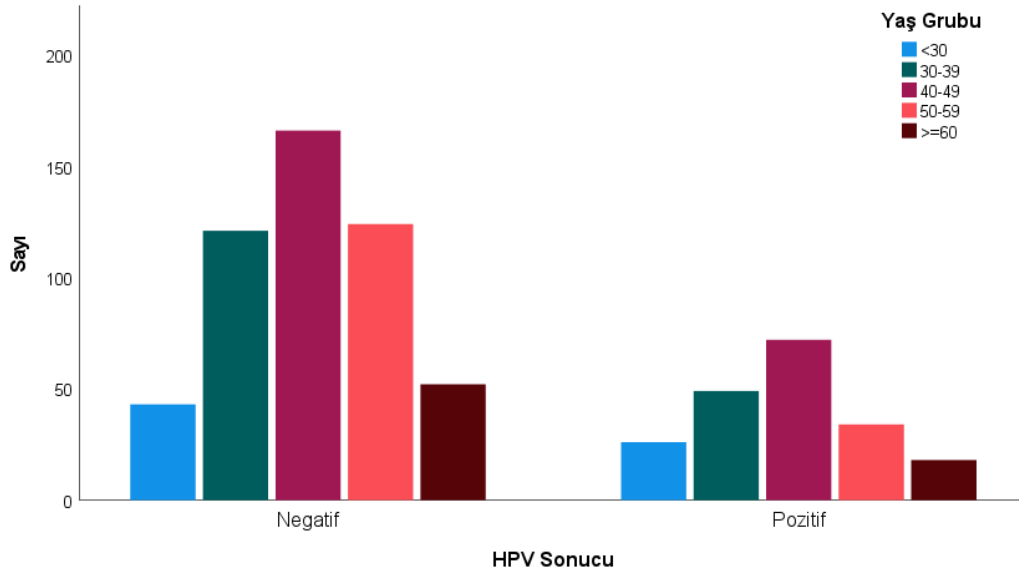
HPV Tipleri	n (%)
39,45	2 (1)
39,51	1 (0,5)
39,59	1 (0,5)
39,81	1 (0,5)
45,51	1 (0,5)
45,56	1 (0,5)
45,68	1 (0,5)
51,33	1 (0,5)
51,52	3 (1,5)
51,56	2 (1)
52,56	1 (0,5)
6,16	1 (0,5)
6,51	1 (0,5)
16,18,31	2 (1)
16,18,39	1 (0,5)
16,18,51	2 (1)
16,59,52	1 (0,5)

HPV pozitif 199 hastanın tek gen pozitif grubunun çoğunluğunda, yani 51 (%25,6) hastada tek gen HPV 16 pozitifliği görüldü. Bunu sırasıyla tek gen pozitifliği olan HPV 51-14 hasta (%7), HPV 31 -13 hasta (%6,5), HPV 45-12 hasta (%6), HPV 18-7 hasta (%3,5), HPV 56-7 hasta (%3,5) takip ediyor. Multipl gen pozitifliğinde en çok görülen HPV grubu 16 ve 33 tiplerinin birlikteliği olmuştur (4 hasta-%2). Toplam bakacak olursak hrHPV grubundan HPV 16 pozitifliği 199 hastanın 71'inde (%35,7) saptanmıştır. Hastalarda gördüğümüz en yaygın HPV genotipleri, sırasıyla HPV 16 (%35,7), HPV 51 (%13,7), HPV 31 (%12,6), HPV 45 (%9,5), HPV 33(%7), HPV 18 (%6,5) ve HPV 56 (%6,5) oldu. Bu genotipler tüm HPV pozitif hastaların %85-ini kapsıyor (n-169). HPV pozitif hastaların HPV sonuçlarının dağılımı Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

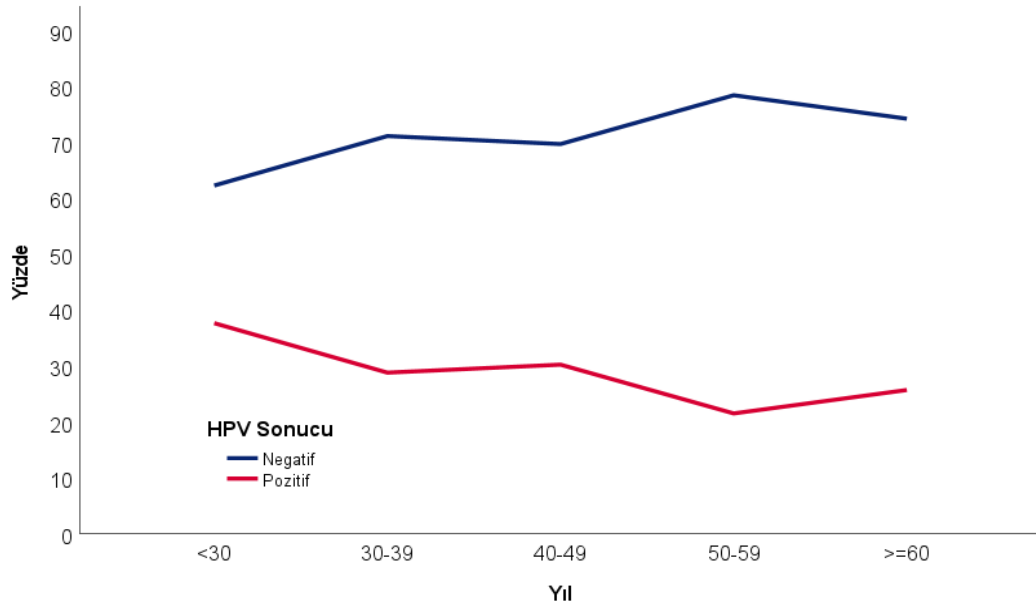
Tablo 4.10. Hastaların yaş gruplarına göre HPV sonuçlarının dağılımı

Yaş Grupları	HPV Sonucu		p-değeri
	Negatif (n-506)	Pozitif (n-199)	
<30	43 (62,3)	26 (37,7)	0,122
30-39	121 (71,2)	49 (28,8)	
40-49	166 (69,7)	72 (30,3)	
50-59	124 (78,5)	34 (21,5)	
>=60	52 (74,3)	18 (25,7)	

HPV negatiflik oranı 50-59 yaş grubunda en fazla olup (%78,5), bunu, sırasıyla >=60 yaş (%74,3),30-39 yaş (%71,2),40-49 yaş grubu (%69,7) takip etmektedir. En az negatiflik oranı <30 yaş grubunda görülmüş olup, bu oran %62,3 olmuştur. HPV pozitifliği en çok <30 yaş grupta görüldü (%37,7),en az pozitiflik oranı 50-59 yaş grubunda izlendi (%21,5) (Tablo 4.10).



Şekil 4.2. Hastaların yaş gruplarına göre HPV sonuçlarının dağılımı

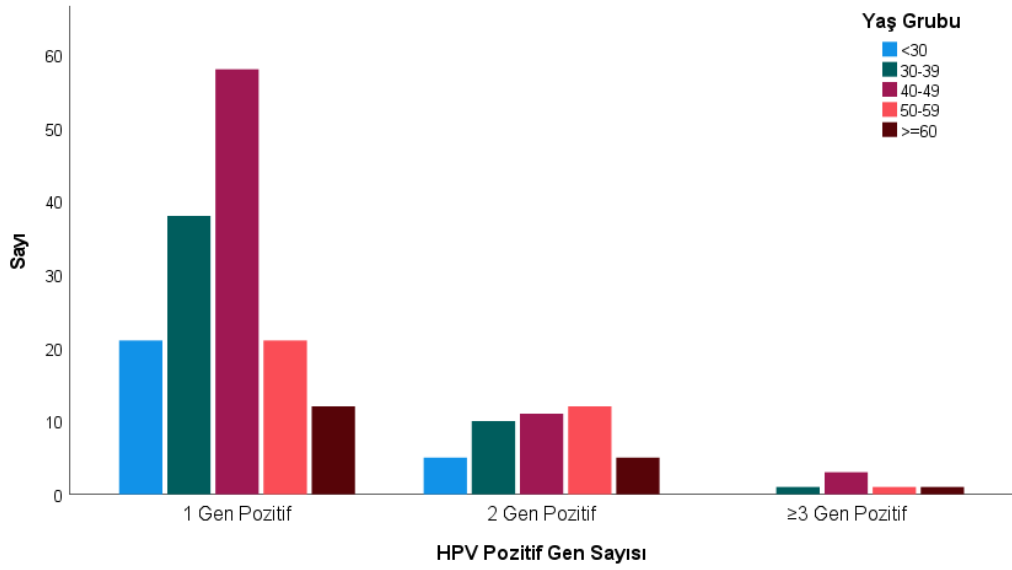


Şekil 4.3. Hastaların yaş gruplarına göre HPV gözlenme oranlarının dağılımı

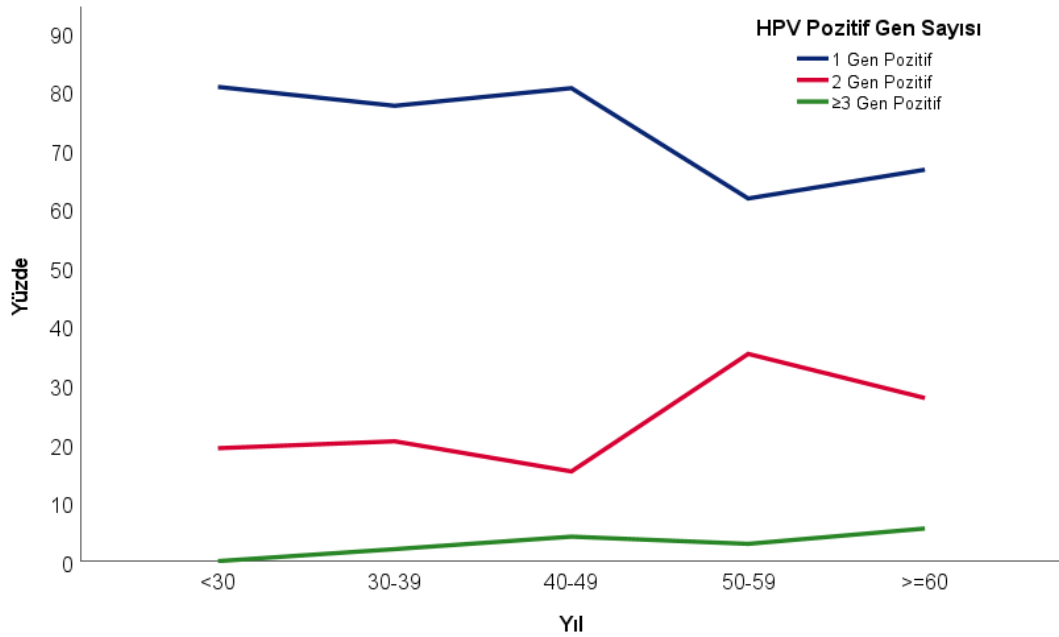
Yaş grupları arasında HPV pozitifliği yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. (Tablo 4.10, Şekil 4.2-4.3)

Tablo 4.11. Hastaların yaş gruplarına göre pozitif gen sayılarının dağılımı

Yaş Grupları	HPV Pozitif Gen Sayısı			p-değeri
	1 Gen Pozitif n-150	2 Gen Pozitif n-43	≥3 Gen Pozitif n-6	
<30	21 (80,8)	5 (19,2)	0 (0)	0,459
30-39	38 (77,6)	10 (20,4)	1 (2)	
40-49	58 (80,6)	11 (15,3)	3 (4,2)	
50-59	21 (61,8)	12 (35,3)	1 (2,9)	
≥60	12 (66,7)	5 (27,8)	1 (5,6)	



Şekil 4.4. Yaş gruplarına göre HPV pozitif gen sayılarının dağılımı



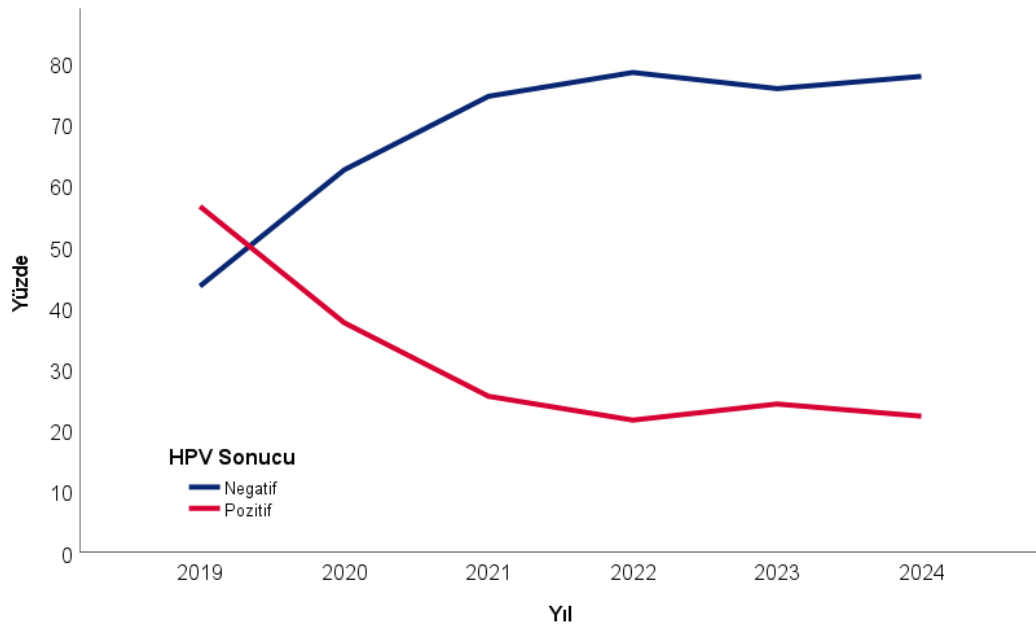
Şekil 4.5. Hastaların yaş gruplarına göre HPV pozitif gen gözlenme oranlarının dağılımı

Çalışmaya dahil ettiğimiz 705 hastanın 199-unda tek veya multipl gen pozitifliği izlendi. Bunlardan 150 hastada tek gen pozitifliği, 49 hastada ise multiple gen pozitifliği mevcuttu. Tüm yaş gruplarında tek gen pozitifliği üstünlük teşkil etmekte olup, yaş grupları arasında HPV pozitif gen sayıları yönünden istatistiksel olarak

önemli fark bulunmadı. Multiple gen pozitifliğinin en çok izlendiği yaş grubu 50-59 yaş grubu hastalar oldu (n-13; %38,2). Bunu 6 hasta ve % 33,4 oranla 60 yaş ve üzeri hasta grubu takip ediyor. Tek gen pozitifliği ise en fazla <30 yaş grubunda görülmüş olup (n-21; %80,8), bunu sırasıyla 40-49 (n-58, %80,6) ve 30-39 yaş grupları (n-38; %77,6) takip ediyor (Tablo 4.11, Şekil 4.4-4.5).

Tablo 4.12. Hastaların tanı yıllarına göre HPV sonuçlarının dağılımı

Tanı Yılları	HPV Sonucu		p-değeri
	Negatif	Pozitif	
2019	30 (43,5)	39 (56,5)	<0,001
2020	50 (62,5)	30 (37,5)	
2021	117 (74,5)	40 (25,5)	
2022	149 (78,4)	41 (21,6)	
2023	97 (75,8)	31 (24,2)	
2024	63 (77,8)	18 (22,2)	

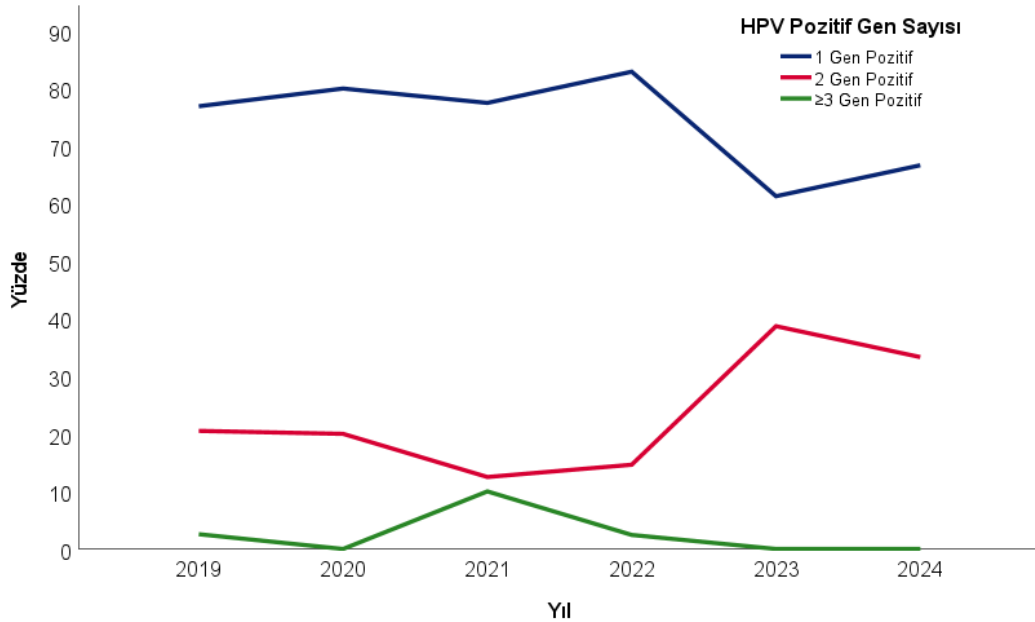


Şekil 4.6. Hastaların tanı yıllarına göre HPV sonuçlarının dağılımı

Tanı yılları arasında HPV pozitifliği yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulundu. Yıllara göre HPV pozitifliği gözlenme oranlarının önemli ölçüde azalma gösterdiği görüldü. En çok negatiflik oranı 2022 senesinde görülmüş olup 149 hasta (%78,4) bu gruba dahildi. En çok HPV pozitifliği oranı ise 2019 senesinde görülmüş olup 39 hasta (%56,5) bu grupta yer alıyor (Tablo 4.12, Şekil 4.6).

Tablo 4.13. Hastaların tanı yıllarına göre pozitif gen sayılarının dağılımı

Tanı Yılları	HPV Pozitif Gen Sayısı			p-değeri
	1 Gen Pozitif	2 Gen Pozitif	≥3 Gen Pozitif	
2019	30 (76.9)	8 (20.5)	1 (2.6)	0.051
2020	24 (80)	6 (20)	0 (0)	
2021	31 (77.5)	5 (12.5)	4 (10)	
2022	34 (82,9)	6 (14.6)	1 (2.4)	
2023	19 (61.3)	12 (38.7)	0 (0)	
2024	12 (66.7)	6 (33.3)	0 (0)	



Şekil 4.7. Hastaların tanı yıllarına göre pozitif gen sayılarının dağılımı

Tanı yılları arasında HPV pozitif gen sayıları yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. (Tablo 4.13, Şekil 4.7)

Tablo 4.14. Hastaların yaş gruplarına göre HPV tiplerinin dağılımı

HPV Gen tipleri	Yaş Grubu				
	<30	30-39	40-49	50-59	≥60
16	7 (13.7)	14 (27.5)	19 (37.3)	9 (17.6)	2 (3.9)
18	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	0 (0)	0 (0)
31	1 (7.7)	2 (15.4)	6 (46.2)	2 (15.4)	2 (15.4)
32	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
33	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0)	3 (50)	0 (0)
35	1 (14.3)	1 (14.3)	4 (57.1)	0 (0)	1 (14.3)
39	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0)
43	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
45	3 (25)	3 (25)	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
51	2 (14.3)	5 (35.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (28.6)
52	0 (0)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	1 (25)
53	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
56	0 (0)	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0)
58	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
59	2 (40)	0 (0)	2 (40)	1 (20)	0 (0)
6	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
66	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
68	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
70	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
81	0 (0)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)
82	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
87	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
16,18	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
16,31	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
16,33	2 (50)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
16,51	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
16,52	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)
16,56	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
16,68	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
31,33	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
31,51	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
31,52	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
31,56	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
31,58	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
31,59	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)
33,58	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
35,45	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
35,52	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)

Tablo 4.14. (Devam) Hastaların yaş gruplarına göre HPV tiplerinin dağılımı

HPV Gen tipleri	Yaş Grubu				
	<30	30-39	40-49	50-59	≥60
39,45	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
39,51	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
39,59	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
39,81	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
45,51	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
45,56	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
45,68	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
51,33	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
51,52	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (33.3)	1 (33.3)
51,56	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
52,56	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6,16	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6,51	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
16,18,31	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
16,18,39	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
16,18,51	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
16,59,52	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

Tablo 4.15. Hastaların tanı yıllarına göre HPV tiplerinin dağılımı

HPV Gen tipleri	Yıl					
	2019 n-39	2020 n-30	2021 n-40	2022 n-41	2023 n-31	2024 n-18
16	12 (23,5)	8 (15,7)	5 (9,8)	18 (35,3)	7 (13,7)	1 (%2)
18	2 (28,6)	0 (0)	2 (28,6)	2 (28,6)	0 (0)	1 (%14,3)
31	1 (7,7)	3 (23,1)	2 (15,4)	3 (23,1)	3 (23,1)	1 (%7,7)
32	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
33	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
35	1 (14,3)	2 (28,6)	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0)	1 (%14,3)
39	1 (16,7)	0 (0)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (%16,7)
43	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
45	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (33,3)	1 (8,3)	2 (16,7)	1 (8,3)
51	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	1 (7,1)	3 (21,4)	4 (28,6)
52	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
53	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
56	0 (0)	3 (42,9)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0)	2 (28,6)
58	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
59	2 (40)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	1 (20)	0 (0)
6	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)
66	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)
68	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)

Tablo 4.15. (Devam) Hastaların tanı yıllarına göre HPV tiplerinin dağılımı

HPV Gen tipleri	Yıl					
	2019 n-39	2020 n-30	2021 n-40	2022 n-41	2023 n-31	2024 n-18
70	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
81	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)
82	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
87	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
16,18	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
16,31	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (%0)
16,33	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	1 (%25)
16,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (%100)
16,52	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (%0)
16,56	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
16,68	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
31,33	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (%0)
31,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (%0)
31,52	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
31,56	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (%0)
31,58	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
31,59	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (%0)
33,58	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (%0)
35,45	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (%50)
35,52	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (%0)
39,45	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (%0)
39,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (%100)
39,59	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
39,81	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
45,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
45,56	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
45,68	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
51,33	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
51,52	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)
51,56	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
52,56	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
6,16	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
6,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
16,18,31	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (%0)
16,18,39	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
16,18,51	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)
16,59,52	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (%0)

Farklı senelerdeki HPV tip dağılımına bakacak olursak, HPV 16 tüm yıllarda en çok pozitif görülen HPV tipi olarak değerlendirildi. 2019 yılında HPV 16 pozitifliği tek ve multiple gen pozitif gruplarda toplam 15 hastada görüldü (%38,5). 2020 yılında aynı gen pozitifliği 10 hastada (%33,3), 2021 yılında 12 hastada (%30), 2022 yılında 21 hastada (%51,2), 2023 yılında 9 hastada (%29), 2024 yılında 4 hastada (%22,2) görüldü. HPV 16 pozitifliğinin yıllara göre dağılımına bakarsak bu oran 2022 senesinde maksimuma ulaşmış olup, 2024 senesinde minimuma indiği görülmüştür. Tek gen ve multiple gen pozitifliğinin yıllara göre dağılımı Tablo 4.15’de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların HPV sonuçlarına göre sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

	HPV Sonucu				p-değeri
	Negatif		Pozitif		
	N	Ortanca [ÇAG]	N	Ortanca [ÇAG]	
Hastanın Yaşı	506	45 [37-53]	199	43 [35-50]	0,031
VKİ	506	29 [26-33]	199	28 [26-33]	0,193
Günlük İçilen Sigara Sayısı	222	7 [5-10]	112	7 [5-10]	0,515
İlk İlişki Yaşı	506	21 [19-22]	199	21 [20-22]	0,100
Evlilik Süresi	506	22 [13-30]	199	20 [12-30]	0,052

Hastaların yaşları yönünden HPV pozitif ve HPV negatif olan hastalar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu. HPV pozitif hastalarının yaş ortancalarının negatif hastalara göre önemli ölçüde düşük olduğu gözlemlendi. Diğer demografik özellikler yönünden HPV pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi (Tablo 4.16).

Tablo 4.17. Hastaların HPV sonuçlarına göre doğum bilgilerinin dağılımı

	HPV Sonucu				p-değeri
	Negatif		Pozitif		
	n	Ortanca [ÇAG]	N	Ortanca [ÇAG]	
Gravida	506	2 [2-3]	199	2 [1-3]	0,158
Parite	472	2 [2-3]	174	2 [2-3]	0,222
Abortus	94	1 [1-2]	45	1 [1-2]	0,446
Yaşayan	471	2 [2-3]	174	2 [2-3]	0,289

Hastaların doğum bilgileri yönünden HPV pozitif ve negatif olan hastalar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı (Tablo 4.17).

Tablo 4.18. Hastaların kolposkopi ve ECC sonuçlarının dağılımı

		n (%)
Kolposkopi	Yok	521 (73,9)
	Var	184 (26,1)
ECC	Yapılmadı	402 (57)
	Yapıldı	303 (43)

Smear sonucu ASC-US olarak gelen 705 hastadan 184'üne (%26,1) kolposkopi işlemi yapılmış olup, 521'ine (%73,9) takip önerildiği için veya takibe gelmediği için bu işlem yapılmamıştır. ECC yapılmayan ve yapılan hasta sayısı, sırasıyla 402 (%57) ve 303 (%43) teşkil etmiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.19. Hastaların histopatolojik sonuçlarının dağılımı

Histopatolojik Sonuç	n (%) (n-313)
Normal	83 (26,6)
Berrak Hücreli Karsinom	1 (0,3)
CIN1	39 (12,5)
CIN2	11 (3,5)
CIN3	34(10,9)
Endometrial İntraepitelyal Neoplazi	2 (0,6)
Endometrial Polip	4 (1,3)
Endometrium CA	1 (0,3)
Endoservikal Polip	21 (6,7)
Kondiloma Akuminata	3 (1)
Servisit	108 (34,5)
Skvamöz Hücreli Karsinom (SCC)	4 (1,3)
Servisit, Ektoservikal Polip	1 (0,3)
Yetersiz	1 (0,3)

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların histopatolojik sonuçlarına bakacak olursak, 83 hastanın (%26,6) sonucu normal olarak değerlendirildi. Histopatolojik sonucu servisit olarak değerlendirilen hasta sayısının 108 (%34,5), CIN1 olarak değerlendirilen hasta

sayısının 39 (%12,5), CIN2 histopatolojik sonucu olan hasta sayısının 11 (%3,5), sonucu CIN3 olan hasta sayısının 34 (%10,9) olduğu gözlemlendi. Bu hastaların 4'ü (%1,3) skuamöz hücreli karsinom (SCC) tanısı aldı. 2 hastada endometrial intraepitelyal neoplazi (%0,6), 1 hastada (%0,3) endometrium ca, 1 hastada (%0,3) berrak hücreli karsinom olduğu tespit edildi (Tablo 4.19).

Tablo 4.20. Hastaların konizasyon Sonrası Patoloji sonuçlarının dağılımı

Konizasyon Sonrası Patoloji Sonucu	n (%) (n-45)
Normal	3 (6,7)
CIN1	4 (8,9)
CIN2	5 (11,1)
CIN3	32 (71,1)
Servisit	1 (2,2)

Konizasyon yapılan 45 hastanın %71,1'inde (n-32) histopatolojik sonuç CIN3 olarak değerlendirildi. CIN2 sonucu %11,1 hastada (n-5), CIN1 %8,9 (n-4) hastada görüldü (Tablo 4.20).

Tablo 4.21. Hastaların HPV sonuçlarına göre histopatolojik sonuçlarının dağılımı

Histopatolojik Sonuç	HPV Sonucu	
	Negatif (n-158)	Pozitif (n-155)
Normal	69 (83,1)	14 (16,9)
Berrak Hücreli Karsinom	1 (100)	0 (0)
CIN1	7 (17,9)	32 (82,1)
CIN2	0 (0)	11 (100)
CIN3	1 (2,9)	33 (97,1)
Endometrial İntraepitelyal Neoplazi	2 (100)	0 (0)
Endometrial Polip	4 (100)	0 (0)
Endometrium CA	1 (100)	0 (0)
Endoservikal Polip	15 (71,4)	6 (28,6)
Kondiloma Akuminata	0 (0)	3 (100)
Servisit	56 (51,9)	52 (48,1)
Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC)	1 (25)	3 (75)
Servisit, Ektoservikal Polip	1 (100)	0 (0)
Yetersiz	0 (0)	1 (100)

Smear sonucu ASC-US olan hastaların HPV sonuçlarına göre histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı. Bu sonuca göre pozitif gruba oranla HPV sonucu negatif olan hastalardan 69'unun (%83,1) histopatolojik sonucu normal olarak değerlendirildi. Bu oran HPV pozitif grupta 14 hasta (%16,9) teşkil etmekteydi. CIN3 oranı negatif gruba kıyasla HPV pozitif grupta 33 hastada (%97,1), CIN2 11 hastada (%100), CIN1 ise 32 hastada (%82,1) görüldü. HPV negatif grupta bu oran CIN3 grubunda 1 hasta (%2,9), CIN1 grubunda 7 hasta (%17,9) olarak değerlendirildi. HPV pozitif hastalardan 3'ünde (%75) SCC tanısı konulmuş olup, bu oran negatif grupta 1 hasta (%25) olarak değerlendirildi. Klinik şüphe üzerine yapılan endometrial örnekleme sonucunda HPV negatif gruptaki hastalardan 1'inde (%100) berrak hücreli karsinom, 2'sinde (%100) endometrial intraepitelyal neoplazi, 1'inde (%100) endometrium ca tanısı konuldu (Tablo 4.21).

Tablo 4.22. Hastaların HPV sonuçlarına göre konizasyon sonrası patoloji sonuçlarının dağılımı

Konizasyon Sonrası Patoloji Sonucu	HPV Sonucu	
	Negatif (n-2)	Pozitif (n-43)
Normal	0 (0)	3 (100)
CIN1	1 (25)	3 (75)
CIN2	0 (0)	5 (100)
CIN3	1 (3,1)	31 (96,9)
Servisit	0 (0)	1 (100)

Negatif gruba oranla HPV pozitif hasta grubunda 31 hastanın (%96,9) konizasyon sonrası histopatoloji sonucu CIN3 olarak geldi. Bu oran HPV negatif grupta 1 hasta (%3,1) teşkil etmekteydi. CIN2 sonucu HPV pozitif 5 hastada (%100) görüldü, HPV negatif hasta grubunda CIN2 konizasyon sonucuna rastlanmadı. HPV pozitif grupta CIN1 görülme oranı, negatif gruba kıyasla %75 (n-3) olarak izlendi, negatif grupta CIN1 konizasyon sonucu sadece 1 hastada (%25) görüldü (Tablo 4.22).

Tablo 4.23. Hastaların HPV tiplerine göre histopatolojik sonuçlarının dağılımı

HPV Gen tipleri	Histopatolojik Sonuç			
	CIN 1 (n-32)	CIN 2+ (n-44)	Skvamoz Hücreli Karsinom (n-3)	Diğer (n-76)
16	9 (21,4)	20 (47,6)	2 (4,8)	11 (26,2)
18	0 (0)	2 (40)	0 (0)	3 (60)
31	0 (0)	3 (25)	0 (0)	9 (75)
32	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
33	0 (0)	3 (60)	0 (0)	2 (40)
35	1 (25)	0 (0)	0 (0)	3 (75)
39	2 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (50)
45	1 (11,1)	3 (33,3)	0 (0)	5 (55,6)
51	4 (44,4)	0 (0)	0 (0)	5 (55,6)
52	1 (25)	0 (0)	0 (0)	3 (75)
53	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
56	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0)	2 (33,3)
58	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
59	1 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (80)
6	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
68	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
70	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
81	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
82	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
16,18	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
16,31	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
16,33	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)
16,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
16,52	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)
16,56	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
16,68	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
31,33	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
31,51	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
31,52	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
31,58	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
31,59	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
35,45	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
35,52	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
39,45	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
39,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
39,59	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
45,51	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
45,56	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
45,68	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
51,52	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
51,56	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
52,56	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
6,16	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
6,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
16,18,31	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
16,18,39	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
16,18,51	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
16,59,52	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

HPV sonucu pozitif olan toplam 155 hastaya, HPV sonucu negatif olan 158 hastaya biyopsi işlemi uygulandı. CIN2+ lezyon tanısı biyopsi yapılan HPV pozitif hastaların 44-ünde tespit edildi (%28,4). Bu oran HPV negatif grupta 1 hasta ile %0,6 teşkil etmiş olup, HPV pozitif gruba kıyasla anlamlı derecede düşük izlendi. CIN1 tespit oranları HPV pozitif ve negatif olan gruplarda, sırasıyla %20,7 (32/155) ve %4,4 (7/158) olarak izlendi. Biyopsi yapılan tüm hastalardan 4-ünde (%1,3) SCC tanısı belirlendi. Bu hastalardan 3-ünde HPV pozitifliği mevcuttu. Bunların 3-ünde de HPV 16 pozitif olup, 2-sinde tek gen HPV 16 pozitifliği, 1-inde ise HPV 16,31 pozitifliği izlendi. HPV negatif olmasına rağmen, smear sonucu ASC-US olan ve klinik şüphe üzerine yapılan biyopsi sonucunda ise 1 hastamıza SCC tanısı koyuldu. CIN1 ve CIN2+ lezyon oranları daha çok tek gen pozitifliği olan grupta izlenmiş olup, multiple gruba kıyasla, sırasıyla %81,3(26/32) ve %79,5 (35/44) teşkil etmiştir. Çalışmamızdaki histopatoloji sonucunun şiddeti arttıkça hrHPV genotipinin görülme oranı %100'e kadar çıkmıştır. En sık saptadığımız HPV genotipi, HPV 16 (%35,7) olmuştur. Biyopsi sonucunun şiddeti arttıkça, HPV 16 prevalansı çalışmamızda artış göstermiş olup, biyopsi sonrası SCC tanısı koyduğumuz hastalarımızın hepsinde HPV 16 pozitifliği izlendi. Single HPV 31 ve HPV 45 genotipleri CIN 2+ lezyonu olan hastalarda ikinci en sık görülen genotip oldu. Tek başına HPV 18 ve HPV 56 genotipi ise CIN2+ lezyon tanısı alan hastalarda üçüncü sırada yer aldı. CIN2 altı lezyonlarda en sık görülen genotip, yine HPV 16 oldu (%28,1). Bunu sırasıyla single HPV 51 (%12,5), HPV 39 (%6,3), HPV 56 (%6,3) takip ediyor. Bu tabloya göre tek başına HPV 16 pozitif olan hastalar CIN2+ lezyon grubunda 20 hasta ile %45,5 oranı teşkil etmektedir. HPV 16 dahil 2 veya üzeri gen pozitifliği olan hastalar ise, CIN2+ lezyon grubunda 6 hasta ile %13,7 oranı teşkil ediyor. CIN2+ lezyonu olan hastalarda HPV 31, HPV 33, HPV 45 bu grupta ikinci en sık izlenen tek gen tipleri olup, herbiri %6,8 oranında izlenmiştir. CIN2+ lezyon grubunda bu genotiplerin bulunduğu multiple gen pozitifliği ise HPV 31 için 6 hasta (%13,6), HPV 33 için ise 4 hasta (%9,1) teşkil etmiştir. CIN2+ lezyon grubunda HPV 45'in çoklu gen pozitifliğine rastlanmadı. Tek gen HPV16 pozitif 42 hastanın 20-sinin (%47,6) histopatolojisi CIN2+, 2 hastanın (%4,8) sonucu ise SCC olarak değerlendirildi. Tek gen HPV 18 pozitifliği CIN2+ lezyon grubunda 2 hastada (%4,5), toplamda ise 4 hastada görüldü (%9,1).

Smear sonucu ASC-US olan ve biyopsi yapılan hastalardan HPV testi 16 pozitif olarak gelen 9 hastanın (%21,4) histopatolojik sonucu CIN1 olarak geldi. Tek gen HPV16 pozitif 20 hastanın (%47,6) histopatolojisi CIN2+, 2 hastanın (%4,8) sonucu ise SCC olarak değerlendirildi. Diğer histopatolojik sonuçlar ise HPV 16 testi pozitif olan 11 hastayı (%26,2) kapsamaktadır. HPV 18 pozitif 2 hastada (%40) CIN2+ histopatoloji sonucu görüldü. Tek gen HPV 31 pozitifliği olan 3 hastada (%25) histopatolojik olarak CIN2+ olduğu görüldü. Tek gen HPV 45, 56 ve 82 pozitifliği olan hastalarda CIN2+ oranı, uygun olarak 3 (%33,3), 2 (%33,3), 1 (%100) olarak tespit edildi. Multipl gen pozitif hastalardan HPV 16 ve 18 pozitif olan 1 hasta (%100) CIN2+ olarak değerlendirildi. HPV 16, 31 pozitif 1 hastanın (%50) histopatolojik sonucu SCC olarak değerlendirilmiştir. HPV 16, 18, 31 triple gen pozitifliği olan 1 hastanın (%50) histopatoloji sonucu CIN2+ olarak değerlendirilmiştir. CIN2+ histopatolojik sonuç sahip hastaların %59,1'inde (n-26) HPV 16 pozitifliği bulundu. Bunu sırasıyla HPV 31, HPV 18, HPV 33, HPV 45, HPV 56 takip etmektedir. Bu genotipler biyopsi sonucu CIN2+ lezyon olarak değerlendirilen hastaların %93,2'sini teşkil ediyor. Hastaların HPV tiplerine göre histopatolojik sonuçlarının dağılımı Tablo 4.23'de gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Hastaların HPV tiplerine göre konizasyon sonrası patoloji sonuçlarının dağılımı

HPV Gen tipleri	Konizasyon Sonrası Patoloji Sonucu		
	CIN 1 (n-3)	CIN 2+ (n-37)	Diğer (n-4)
16	2 (10)	17 (85)	1 (5)
18	0 (0)	0 (0)	2 (100)
31	0 (0)	3 (100)	0 (0)
33	0 (0)	3 (100)	0 (0)
45	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)
51	1 (100)	0 (0)	0 (0)
56	0 (0)	2 (100)	0 (0)
58	0 (0)	1 (100)	0 (0)
82	0 (0)	1 (100)	0 (0)
16,18	0 (0)	1 (100)	0 (0)
16,33	0 (0)	1 (100)	0 (0)
16,52	0 (0)	1 (100)	0 (0)
16,56	0 (0)	1 (100)	0 (0)
31,52	0 (0)	1 (100)	0 (0)
39,59	0 (0)	1 (100)	0 (0)
6,16	0 (0)	1 (100)	0 (0)
16,18,31	0 (0)	1 (100)	0 (0)

HPV pozitif toplam 44 hastaya LEEP işlemi yapıldı. Tek gen HPV 16 pozitif 20 hastaya konizasyon işlemi yapılmıştır. Bunlardan 2 hastanın (%10) konizasyon sonrası patoloji sonucu CIN1, 17 hastanın (%85) sonucu CIN2+ olarak değerlendirilmiştir. Tek gen HPV 18 pozitif olan ve konizasyon yapılan 2 hasta (%100) kayda alındı. Sonuçlar arasında CIN1, CIN2+ ve SCC'ye rastlanmadı. HPV 31 tek gen pozitif olan 3 hastaya (%100) konizasyon yapıldı. Bu hastaların hepsinde konizasyon sonrası patoloji sonucu CIN2+ olarak geldi. Tek gen HPV 45, 56, 58, 82 pozitif konizasyon yapılan hastalardan, uygun olarak 2 (%66,7), 2 (%100), 1 (%100), 1 (%100) hastanın patoloji sonuçları CIN2+ olarak değerlendirildi. Multipl gen pozitifliği olan 8 hastaya konizasyon yapılmış olup, bu hastaların hepsinin konizasyon sonrası patoloji sonucu CIN2+ olarak değerlendirilmiştir. Hastaların HPV tiplerine göre konizasyon sonrası patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 4.24 'de gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Papillomaviridae ailesinden olan insan papilloma virüsleri (HPV), çift sarmallı DNA genomlarına sahip ve konakçı adaptasyonları sayesinde bağışıklık sisteminden kaçınma yeteneği gelişmiş virüslerdir. 200'e yakın karakterize edilmiş HPV türü, ağırlıklı olarak insanları etkileyerek diferansiye olan skuamöz epitelyal dokuları hedef alır. Bu virüsler, kutanöz ve mukozal enfeksiyonlara neden olurken, özellikle kadınlarda rahim ağzı kanserinde önemli bir etiyolojik faktör olarak kabul edilir (Cubie, 2013).

Global kanser yükü içerisinde servikal kanser, kadınlarda dördüncü sırada yer almaktadır. Her yıl yaklaşık 604.000 yeni invaziv servikal karsinom vakası bildirilmekte ve bu hastalık dünya genelinde 342.000 kadının hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (Bruni ve ark., 2023).

Servikal kanser etiyolojisinde Human Papilloma Virüsü (HPV), özellikle HPV 16 ve HPV 18, neredeyse tüm vakalarda etiyolojik bir rol oynamaktadır (Wei ve ark., 2024).

Beş kıtadan 38 ülkede toplanan 10.575 invaziv servikal kanser örneği üzerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada, en sık tespit edilen HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 ve 58 olarak belirlenmiştir. Bu tipler arasında HPV 16 ve 18, vakaların yaklaşık %71'ini oluşturmaktadır (de Sanjose ve ark., 2010).

Wei Jiang ve arkadaşları tarafından 2022 yılında gerçekleştirilen kohort çalışmasında, ortalama yaşı 41,85 olan ve sitolojik incelemede ASC-US olarak sınıflandırılan bir grup kadının HPV enfeksiyon durumu değerlendirilmiştir. Çalışma grubunda, kadınların %74,2'sinde herhangi bir HPV tipi, %66,9'unda ise yüksek riskli HPV tipleri saptanmıştır.

Bu bulgular, ASC-US tanısı alan kadınlarda HPV enfeksiyonunun yaygın olduğunu ve yüksek riskli HPV tiplerinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $44,56 \pm 11,38$ olup, hastaların %28,2'sinde herhangi bir HPV tipi tespit edildi. Yine aynı çalışmada, en yüksek hrHPV pozitifliği oranı (%70.5) 30-39 yaş grubunda saptanırken, bu oran 30 yaş altı ve 60 yaş üstü

gruplarda daha düşük olmakla birlikte anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. En düşük hrHPV pozitifliği ise 40-49 yaş grubunda gözlemlenmiştir (%61,9). Bizim çalışmamızda en yüksek HPV pozitifliği oranı <30 yaş altında görülmüş olup, bu yaştaki HPV negatif olan gruba göre %37,7 oranı teşkil etmektedir.

Çalışmamızdaki HPV pozitifliğinin en düşük oranda görüldüğü yaş grubu ise 50-59 yaş hasta grubu olmuştur (%21,5). Aynı çalışmada HPV testi pozitif olan hastaların %77,2'sinde tek bir hrHPV genotip (n=8.773), %22,8'inde ise birden fazla hrHPV genotip (n=2.588) belirlenmiştir. Çalışmamızda HPV testi pozitif olan hastaların %75,4'ünde tek gen pozitifliği, %24,6'sında birden fazla gen pozitifliği görülmüş olup Wei Jiang ve ekibinin yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar elde edildi. Yine aynı ekip tarafından 2022 yılında yapılan çalışmada, CIN2+ lezyonu, hrHPV pozitif olan 1.050 kadında (%19,5) saptanmıştır. Bu oran, hrHPV pozitif (9/290, %3,1) ve HPV negatif (27/825, %3,3) gruplardaki oranlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001).

Bizim yaptığımız çalışma bu bulguları desteklemiş olup, CIN2+ lezyonu (SCC dahil) HPV testi pozitif 47 hastada (47/199, %23,6) görüldü. HPV testi negatif olan hastalarda bu oranın çok düşük olduğunu gözlemledik (2/506, %0,4). Çalışmada, CIN1 lezyonu, hrHPV pozitif grupta (%25,0, n=1342/5372) ve hrHPV pozitif grupta (%23,8, n=69/290) daha yüksek bir prevalans göstermiştir. Bu oranlar, HPV negatif gruptaki %11,4'lük prevalans oranından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,01). Bizim çalışmamızdaki hastalarda, CIN1 lezyonu HPV pozitif grubunda %16,1 oranında görülmüş olup (32/199), aynı oran HPV negatif grupta %1,4 (7/506) teşkil etmiştir.

CIN2+ tanısı alan hastaların en büyük alt grubu (%33,1), yalnızca tek bir HPV 16 genotipine sahip bireylerden oluşmaktaydı. Bizim çalışmamızda CIN2+ lezyonu olan hastaların en büyük alt grubunu, benzer olarak tek gen HPV 16 pozitifliği olan hastalar oluşturdu (%45,5). Wei Jiang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yalnızca HPV 18 genotipine sahip hastalarda CIN2+ lezyon prevalansı %16,2 olarak saptanırken, herhangi bir şekilde HPV 18 genotipine sahip (tek başına veya diğer HPV tipleriyle birlikte) hastalarda bu oran %17,7 olarak belirlenmiştir. Çalışmada incelenen 22 (%78,5) karsinom vakasının büyük bir kısmında HPV 16 tespit edilmiştir. Bu

vakaların 16'sında HPV 16 tek başına bulunurken, kalan 4 vakada HPV 16, 33, 39, 56 veya 58 numaralı yüksek riskli HPV tipleriyle birlikte saptanmıştır. ASC-US tarama sonucu ile biyopsi yapılan 1.239 hastanın sadece HPV 16 pozitif olan grubunda CIN2+ lezyon prevalansı en yüksek (%32.7) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yalnızca HPV 18 genotipine sahip hastalarda CIN2+ lezyon oranı %40 olarak tespit edilmiş olup, bu oran herhangi bir şekilde HPV 18 genotipine sahip hastalarda %36,4 olarak değerlendirildi.

Çalışmamızdaki 4 skuamöz hücreli karsinom hastamızın 3'ünde HPV pozitifliği görüldü. HPV pozitif olan bu 3 hastada da HPV 16 pozitifliği mevcuttu. Bu vakaların 2'sinde (%66,6) HPV 16 tek başına pozitif, 1 hastada (%33,4) HPV 16,31 pozitifliği mevcuttu. Çalışmamıza dahil ettiğimiz ve biyopsi yaptığımız hastalarda CIN2+ lezyon görülme oranı, benzer olarak en çok tek gen HPV 16 pozitif grupta görüldü (%45,5) (Jiang ve ark., 2022).

Literatürde, HPV 16 dışında diğer yüksek riskli HPV genotiplerinin servikal neoplazi riski konusunda tutarlı bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ancak, geniş çaplı bir uluslararası çalışma, HPV 18, 31, 33, 52 ve 58 genotiplerinin de benzer şekilde yüksek risk taşıdığını ve bu nedenle derhal tanısal işlemlere sevk edilmeyi gerektirebileceğini ortaya koymuştur (Bonde ve ark., 2020). Bizim yaptığımız çalışmada, biyopsi sonucu SCC olarak gelen HPV pozitif 3 hastadan 2'sinde HPV 16 tek başına pozitif görülmüş olup, 1 hastamızda HPV 16,31 pozitif olduğu görüldü. Diğer HPV genotiplerinde SCC'ye rastlanmadı.

Tao ve arkadaşlarının 2022 yılında Şanghaydaki uduan Üniversitesi'nde yaptığı bir çalışmada, HPV 82'nin CIN2+ lezyonları ile en sık ilişkili bulunan üç yüksek riskli HPV genotipinden biri olduğu bildirilmiştir (Tao ve ark., 2022). Bizim çalışmada CIN2+ lezyonu ile en sık ilişkili bulunan genotip tek başına HPV 16 olup, ikinci sırada tek başına HPV 31, 33, 45, üçüncü sırada tek başına HPV 18,56 genotipleri yer alıyor. CIN2+ lezyonu olan 44 hastadan 1-inde HPV 82 pozitifliği saptanmıştır (%2,3).

Birden fazla yüksek riskli HPV genotipinin birlikte varlığının, servikal onkogenezi tetiklemede sinerjistik bir etki gösterdiği, çeşitli çalışmalar tarafından öne sürülmüştür (Pista ve ark., 2011; Spinillo ve ark., 2009). Yaptığımız çalışmada, HPV pozitif

biyopsi alınan toplam 38 hastada multiple HPV pozitifliği görüldü. Bu hastalarda CIN2+ lezyon görülme oranı aynı histopatolojiye sahip single HPV pozitifliği olan hastalara göre %20,5 olarak hesaplandı (9/44). Single HPV pozitif grupta CIN2+ lezyon görülme sıklığı daha fazla izlendi (35/44; %79,5).

ASC-US tanısı, anormal lezyonların kesin karakterizasyonundan ziyade, potansiyel hastalık riskini belirten bir ön tanı niteliğindedir. Bu belirsiz tanı, tanısal gecikmelere ve dolayısıyla optimal tedavi zamanlamasının kaybedilmesine yol açarak, kadınların sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Diğer yandan, aşırı tanı ve tedavi uygulamaları, kadınlarda gereksiz fiziksel ve psikolojik yükün yanı sıra, istenmeyen gebelik sonuçlarına da neden olabilecek yatrogenik riskleri beraberinde getirir (Arbyn ve ark., 2008; Kyrgiou ve ark., 2017).

Zhiling Wang vd. (2020), Shandong Üniversitesi Qilu Hastanesi'nde toplam 250000 kadının retrospektif olarak dosyaları incelenmiştir. hr-HPV enfeksiyonu ile ASC-US arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla gerçekleştirdikleri bu çalışmada, ASC-US prevalansının %2.80 olduğunu bildirmiştir (n=7001). Aynı çalışmada, hr-HPV pozitif ve ASC-US tanısı almış 3459 kadında HSIL+ oranı %35.65 olarak belirlenmiştir. Bu oran, literatürdeki diğer çalışmalarda genellikle daha düşük seviyelerde bildirilmektedir. Bu farklılığın olası bir açıklaması, hedef popülasyonunun sadece hr-HPV pozitif ve ASC-US tanısı almış kadınlardan oluşmasıdır.

Diğer çalışmalar ise genellikle ASC-US tanısı almış tüm kadınları (hr-HPV pozitif ve negatif) içeren daha heterojen popülasyonları incelemektedir (Wang ve ark., 2020). Yaptığımız çalışmada ASC-US oranı Zhiling Wang ve ekibinin yaptığı çalışmadakine benzer oranda görülmüş olup, bu oran %3,2 teşkil etmektedir. Çalışmamızdaki ASC-US tanılı ve HPV pozitif 199 hastanın 44'ünde (%22,1) CIN2+ lezyon olduğu görüldü.

Birçok çalışma, ASC-US tanısı almış kadınlarda hr-HPV prevalansının %23 ile %74 arasında geniş bir aralıkta değiştiğini bildirmektedir (Del mistro ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda ASC-US tanısı alan hastalardaki HPV pozitifliği oranı %28,2 teşkil etmektedir.

Zhiling Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, HSIL+ oranının < 30 yaş grupta en yüksek (%40,52), 51-60 yaş grubunda ise en düşük (%21,65) olduğu belirtilmiştir (Wang ve ark., 2020).Yaptığımız çalışmada ise tek gen HPV 16 pozitifliği, 40-49 yaş grubu kadınlarda en fazla (%37,3) oranda tespit edilirken, 60 yaşın üzerindeki grupta en az (%3,9) oranda saptanmıştır. CIN2+ lezyonları, diğer HPV tiplerine kıyasla HPV 16 pozitif grubunda daha sık (%45,4) görülmüştür. Bu bulgular, HPV 16 ile ilişkili lezyonların yaşa göre farklı dağılım gösterdiğini ve özellikle 40-49 yaş grubu kadınlarda daha fazla görüldüğünü desteklemektedir.

Guanacaste'de yürütülen 7 yıllık uzunlamasına kohort çalışmasında, yaşlı kadınların genç kadınlara göre HSIL+ ve CIN 3 geliştirme risklerinin benzer veya hafifçe daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuç, yaşın beklendiği gibi bu yüksek dereceli lezyonların gelişiminde belirleyici bir risk faktörü olmayabileceğini düşündürmektedir (Rodriguez ve ark., 2010). Bizim çalışmada da HPV pozitifliği oranı <30 yaş grup kadınlarda en çok, 50-59 yaş ve 60 yaş üzeri grup kadınlarda ise en düşük oranda izlenmiştir. HPV negatif grupla kıyaslırsak <30 yaş altında HPV pozitifliği oranı %37,7 olup , >60 yaş grubunda bu oran %25,7 ve 50-59 yaş grubunda ise %21,5 teşkil etmektedir.

Kapsamlı bir sistematik inceleme, Asya'da gerçekleştirilen 103 çalışmada (toplam 12.400.000'den fazla kadın) HSIL prevalansının 25-40 yaş aralığında en yüksek seviyelere ulaştığını göstermiştir. Bu bulgu, Asya popülasyonunda HSIL'in daha genç yaşlarda sıklıkla görüldüğünü ortaya koymaktadır (Ting ve Smith, 2010).

Beş kıtada normal sitolojik bulgulara sahip kadınlarda gerçekleştirilen meta-analiz sonuçlarına göre, HPV enfeksiyonu prevalansı coğrafi bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Afrika kıtasında %21, Latin Amerika ve Karayipler'de %16 gibi yüksek oranlarda saptanan HPV enfeksiyonu, Asya kıtasında %9 ve Kuzey Amerika'da %5'e kadar düşmektedir. Bu bulgular, HPV enfeksiyonunun global dağılımındaki heterojenliği ve coğrafi, sosyokültürel ve ekonomik faktörlerin prevalans üzerindeki etkilerini vurgulamaktadır (Bruni ve ark., 2010). Bizim yaptığımız araştırma sonucunda, 1 Ekim 2019-1 Ekim 2024 tarihi aralığında HPV pozitifliği oranı %7,1 olarak hesaplandı.

Dünya genelinde gerçekleştirilen meta-analizler, normal servikal sitolojisi olan kadınlarda HPV enfeksiyon prevalansının ortalama %10,4 olduğunu ortaya koymuştur. HPV 16, 18, 31, 58 ve 52 tipleri, global olarak HPV pozitif kadınlarda en sık saptanan genotip olup, tüm HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (De Sanjose ve ark., 2007). Yaptığımız retrospektif araştırmada HPV enfeksiyonunun genel oranı %7,1 olarak görüldü. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda HPV pozitifliği oranı HPV negatif gruba oranla %28,2 olarak hesaplandı. Hastalarda gördüğümüz en yaygın HPV genotipleri, sırasıyla HPV 16 (%35,7), HPV 51 (%13,7), HPV 31 (%12,6), HPV 45 (%9,5), HPV 33(%7), HPV 18 (%6,5) ve HPV 56 (%6,5) oldu. Bu tüm HPV pozitif hastaların %85-ini kapsıyor.

Woodman ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yürütülen çalışmada, normal sitoloji ve HPV testi sonuçlarına sahip 1075 kadın incelenmiştir. Çalışmaya katılan kadınların %37.9'u en az bir HPV tipine pozitif bulunmuş, bu kadınların %7.5'inde iki, %1.4'ünde üç ve %0.2'sinde ise dört farklı HPV tipi tespit edilmiştir. Katılımcıların %21.2'si sayısal olarak tanımlanmış (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52 veya 58) HPV tiplerine, %16.6'sı ise sadece tanımlanamayan HPV tiplerine pozitif bulunmuştur. Takip sürecinde katılımcıların %11.9'unda farklı zamanlarda hem sayısal hem de tanımlanamayan HPV tipleri tespit edilmiştir. En sık görülen sayısal HPV tipi, HPV 16 olarak belirlenmiştir. Yine aynı çalışma sonucunda cinsel aktivitenin en yoğun olduğu dönemde kadın popülasyonunda HPV enfeksiyon prevalansı yaklaşık %40 olarak tahmin edilmekte olup, yıllık enfeksiyon insidansı %10-15 civarında seyretmektedir. Yaşla birlikte bu oranlar azalmakta olup, 30 yaş üzeri kadınlarda prevalans yaklaşık %5-10 olarak belirlenmiştir. Literatürdeki çalışmalar, HPV 16 enfeksiyonlarının diğer HPV tiplerine göre daha uzun süreli (ortalama 16 ay) persistans gösterdiğini ortaya koymaktadır (Woodman ve ark., 2001).

Bizim çalışmamızda HPV pozitifliği 705 hastadan 199'unda (%28,2) izlendi. Bu hastalardan %75,4'ünde tek gen, %21,6'sında 2 gen pozitifliği, %3'ünde ise 3 ve üzeri gen pozitifliği izlendi. Benzer olarak, en çok gördüğümüz genotip HPV 16 olmuştur (tek başına %25,6, her hangi bir HPV 16 pozitifliği %35,7). Yine benzer olarak, çalışmamızda HPV pozitifliği oranı en çok cinsel aktif dönemde izlenmiş olup, 50 yaş ve üzeri grup HPV pozitifliğinin en düşük izlendiği yaş grubu olarak hesaplandı.

Dünya genelinde normal sitoloji sonuçlarına sahip kadınlarda yapılan çalışmalarda, en yaygın saptanan hrHPV tipleri sırasıyla HPV 16 (%55.4), HPV 18 (%14.6), HPV 45 (%4.8), HPV 33 (%4.2), HPV 58 (%3.8) ve HPV 31 (%3.5) olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, HPV 16 ve 18 tiplerinin global HPV enfeksiyon yükünde önemli bir paya sahip olduğunu ve diğer hrHPV tiplerinin de önemli bir katkı sağladığını göstermektedir (Bruni ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda en çok görülen single HPV genotipleri sırasıyla, HPV 16 (%25,6), HPV 51 (%7), HPV 31 (%6,5), HPV 45 (%6), HPV 18 (%3,5), HPV 35 (%3,5), HPV 56 (%3,5) olmuştur. Tek veya multiple farketmeksizin bakılan HPV genotipleri arasında yaygınlık ise, azalan sırayla HPV 16 (%35,7), HPV 51 (%13,7), HPV 31 (%12,6), HPV 45 (%9,5), HPV 33(%7), HPV 18 (%6,5) ve HPV 56 (%6,5) şeklinde olmuştur.

Smith ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış olduğu meta-analizde, HSIL ile ilişkili en yaygın HPV tipi olarak HPV 16'yı belirlemiştir. Ancak, HPV 16 prevalansı coğrafi bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermiş, Asya'da %34 iken Avrupa'da %52'ye ulaşmıştır. HPV 18, tüm bölgelerde üçüncü veya dördüncü sırada yer almasına rağmen, Avrupa'da %6 ile Kuzey Amerika'da %10 arasında değişen bir prevalansa sahip olduğu görülmüştür (Smith ve ark., 2007). Yaptığımız araştırma sonucu son 5 senedeki HPV pozitif 2176 hastanın 476'sında (%21,9) HPV 16 pozitifliği olduğunu gördük. Çalışmamızda benzer olarak, CIN2+ lezyon oranı en çok tek gen HPV 16 pozitif grupta izlendi (%47,6). Çalışmamıza aldığımız hastalarda HPV 16 genotipi 199 hastadan 71'inde pozitif olarak izlendi (%35,7).

Depuydt ve arkadaşlarının 2003 yılındaki çalışmasında, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlarda (HSIL) tespit edilen HPV tipleri, ASC-US ve LSIL ile karşılaştırıldığında daha sınırlı bir spektruma sahip olduğu bulunmuştur. HSIL vakalarında HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 ve 59 tipleri, tüm HPV pozitif vakaların yaklaşık %97'sini oluşturmuştur. HSIL grubunda HPV prevalansı oldukça yüksek (%98.5) olmasına rağmen, tüm örneklerde HPV tespit edilememiştir. LSIL vakalarında HPV DNA'sının prevalansı %95'in üzerinde olmakla birlikte, HSIL vakalarına göre daha düşük bulunmuştur. Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) vakalarında HPV negatifliğinin daha yüksek bir oranda görülmesi, anormal sitolojideki gerilemenin HPV temizlenmesinden yaklaşık 3 veya 6 ay sonra

gerçekleşmesi ile açıklanabilir. Bu bulgu, LSIL vakalarında HPV enfeksiyonunun geçici olabileceği ve lezyonların HPV temizlenmesinden sonra da bir süre devam edebileceğini düşündürmektedir (Depuydt ve ark., 2003). Çalışmamızda, histopatoloji sonucu CIN2+ olarak gelen hastalarda HPV 16, 18, 31, 45, 56 pozitifliği en yüksek oranda izlenmiş olup, HPV pozitif biyopsi yapılan hastaların %24,5'inde bu tiplere rastlandı. Bu tipler çalışmaya aldığımız tüm HPV pozitif hastaların %82,6'sında tek başına veya multiple şekilde görüldü (128/155). CIN1 histopatolojisi, HPV pozitif olan toplam 32 hastamızda izlenmiş olup, en çok görülen HPV tipleri sırasıyla HPV 16, 51, 45, 52, 39, 56 olmuştur. Bu tipler HPV pozitif CIN1 hastalarının toplam %81,3'ünde izlendi.

Correa ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında, histolojik lezyon derecesi ile HPV 16 ve 18 tiplerinin yaygınlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Lezyon şiddeti arttıkça HPV 16 ve 18 ko-enfeksiyonunun sıklığı da artış göstermiş, sırasıyla $\leq$ CIN1'de %20, CIN2'de %30.6, CIN3'te %56.7 ve invaziv servikal kanser (CC) vakalarında %71.1 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Çalışmada, özellikle CC (%91.6) ve CIN3 (%72.2) vakalarında tek genotipli HPV enfeksiyonları daha sık görülmüştür. İki farklı yüksek riskli HPV (HR-HPV) genotipli enfeksiyonlar vakaların yaklaşık %20'sinden azında, üç veya daha fazla genotipli enfeksiyonlar ise $\leq$ CIN1, CIN2 veya CIN3 vakalarının yaklaşık %5'inde tespit edilmiştir. En sık görülen HR-HPV ko-enfeksiyonları sırasıyla HPV 16 ve 31, 52, 39, 18, 66, 58, 59; HPV 18 ve 31, 56 olarak belirlenmiştir (Correa ve ark., 2022).

Benzer olarak, bizim çalışmada CIN2+ lezyon ve SCC görülme oranı en çok HPV 16 pozitifliği olan grupta izlendi. CIN1 lezyonu olan hastalarımızda HPV 16 ve 18 genotipinin görülme oranı %34,4 olarak hesaplanmış olup, bu oran CIN2+ lezyonu olan grupta %63,6 olarak hesaplandı. Biyopsi yaptığımız 3 hastada SCC tanısı konuldu. Bu hastaların 2'sinde HPV 16 genotipi, 1 hastada ise HPV 16,31 genotipinin pozitif olduğu görüldü (%100). Bizim çalışmada da benzer olarak CIN2+ lezyonu olan ve SCC tanısı alan hastalarda tek genotipli HPV enfeksiyonu daha sık izlendi. CIN2+ lezyonu olan hastaların %20,5'inde multiple HPV enfeksiyonu görüldü. Aynı oran SCC tanısı alan hastalarımızda %33,3 olarak hesaplandı. Biyopsi yaptığımız hastalar

arasında en çok görülen multiple HPV kombinasyonları HPV 16,33 ve HPV 16,52 oldu.

Aşılama, HPV enfeksiyonlarının önlenmesinde ve HPV ile ilişkili kanserlerin insidansını azaltmada önemli bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Özellikle serviks kanseri gibi önemli bir sağlık sorunu yaratan hastalığın yükünü azaltmada önemli bir potansiyele sahiptir. Ancak, HPV ile ilişkili hastalıkların global yükü bugüne kadar ciddi bir sorun şeklinde karşımıza çıkmaktadır (De Oliveria ve ark., 2022). Çalışmaya aldığımız hastalar arasında HPV ile aşılanmış hasta yoktu.

Cervarix®, Gardasil® ve Gardasil 9® gibi HPV aşılarının kullanıma sunulmasına rağmen, hedeflenen aşılama oranlarına ulaşmada önemli engeller bulunmaktadır. Bu durum, HPV ile ilişkili hastalıkların global yükünü azaltma çabalarını olumsuz etkilemektedir. Schwarz ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, 10-14 yaş aralığındaki kızlarda AS04 adjuvanlı HPV 16/18 aşısının uzun vadeli etkinliği değerlendirilmiştir. Aşılamayı takiben 120. ayda yapılan serolojik ölçümler, tüm katılımcılarda HPV 16 ve 18'e karşı koruyucu antikor düzeylerinin devam ettiğini göstermiştir. Matematiksel modelleme sonuçları ise bu bağışıklığın en az 50 yıl sürebileceğini öngörmektedir. Çalışmada, aşılama sonrası 10 yıllık takip sürecinde HPV 16, 18, 31 ve 45 tiplerine karşı yüksek ve sürekli bir antikor yanıtı elde edilmiş ve aşı tolerabilitesinin iyi olduğu gözlemlenmiştir (Schwarz ve ark., 2019).

Bizim çalışmamızdaki hiçbir hasta HPV aşısı yaptırmamış olup, aşı hakkında bilgi sahibi olan hasta sayısı ise sınırlı olarak izlendi (%12,6). Hastalarımızın HPV aşısını önerme durumuna geldikte ise, sadece %36,9 grup hasta bu aşının yapılması gerektiğine olumlu olarak cevap vermiş olup, geri kalan hastalarımız aşı hakkında bilgisi olmadığı için aşığı önermemiş veya kararsız olduğunu ifade etmiştir.

HPV enfeksiyonunun, servikal kanser (SK) gelişiminde gerekli bir belirleyici olmasına rağmen, tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir. Yaş, etnik köken, hijyen koşulları, erken yaşta cinsel ilişkiye başlama, gebelik sayısı, eş zamanlı cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Herpes simpleks virüsü tip 2), sigara kullanımı, dietilstilbestrol maruziyeti ve hormonal

faktörler gibi bir dizi ko-faktör, HPV ile ilişkili karsinogenez riskini artıran önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (Li ve ark., 2023; Moodley ve ark., 2003).

Bizim çalışmamızda HPV pozitifliği en çok cinsel aktif yaşta görülmüş olup, bu oran HPV negatif gruba kıyasla <30 yaş grubunda %37,7 teşkil etmektedir. >50 yaş grubunda HPV pozitifliği negatif gruba oranla en düşük seviyeye inmektedir (50-59 yaş %21, 5; >60 yaş %25,7). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda HPV sonucundan bağımsız olarak ASC-US'un en çok görüldüğü yaş grubu 40-49 olmuştur (%33,8). ASC-US smear sonucunun en az görüldüğü yaş grupları ise ≤ 30 yaş, aynı zamanda ≥ 60 yaş grupları oldu (sırasıyla %9,8; %9,9). Hastalarımızın büyük kısmı ilköğretim mezunu idi (%51,2). %47,5 hasta grubu sigara alışkanlığına sahipti. Multipartnerli hasta sayısı 147 olup, bu oran %20,9 olarak hesaplandı. %97,6 hasta grubu CYBH sahibi olmadığını ifade etti. Sadece 17 hastamızda (15 hastada Hepatit B, 2 hastada HIV pozitifliği) CYBH olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda HPV pozitif olan hastaların yaş ortancalarının, HPV negatif gruba oranla daha düşük olduğu görüldü (p=0,031).

Williams ve arkadaşlarının 2018 yılındaki sistematik derlemesinde, kombine oral kontraseptifler ve progestin-only kontraseptiflerin kullanımı ile servikal kanser gelişmesi arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, özellikle invaziv serviks kanseri riskinin kontraseptif kullanım süresi ile birlikte arttığı ve mevcut kullanımın geçmiş kullanıma göre daha yüksek bir risk taşıdığı belirtilmiştir. Bu bulgulara göre, her bir kullanım yılı başına yaklaşık %1.05 oranında serviks kanseri riski artışı olduğu tahmin ediliyor (Williams ve ark., 2018). Bizim çalışmadaki hastaların 199'u (%28,2) kontraseptif yöntem olarak rahimiçi araç (RIA) kullandığını belirtmiştir. Bu grup bizim çalışmada diğer yöntemlere göre ilk sırada yer almaktadır. İkinci sırada hiçbir korunma yöntemi kullanmayan hastalar (%22,6), üçüncü sırada KOK kullanan hasta grubu yer aldı (%20).

Xiang Tao ve arkadaşlarının 2021 yılında Çinde gerçekleştirdikleri çalışmada, genel ASC-US oranı %6 olarak belirlenmiştir (702.447 kadından 42.426'sı). hrHPV pozitifliği, 30 yaş altındaki kadınlarda en yüksek seviyeye ulaşarak %65,6 oranını gösterirken, bunu ≥ 60 yaş grubundaki kadınlar (%64,7) takip etmekte olup, 40-49 yaş aralığındaki kadınlarda en düşük oranın (%55,2) görüldüğü tespit edilmiştir. Aynı

çalışmada, ASC-US servikal sitoloji sonuçlarına sahip hastalar arasında en yaygın hrHPV genotipleri sırasıyla HPV52 (%16), HPV16 (%11,3), HPV58 (%10,2) ve HPV53 (%8,4) olarak belirlenmiştir. hrHPV genotiplerinden HPV26, HPV82, HPV73 ve HPV45, her biri <%1,5 yaygınlık göstermiş olup en az yaygınlık gösteren tipler olmuştur. Xiang Tao ve arkadaşlarının çalışmasında histopatolojik CIN2+ lezyonları, ASC-US sitoloji bulguları ile birlikte yüksek riskli HPV (hrHPV) pozitifliği olan kadınlarda, düşük riskli HPV (lrHPV) pozitif veya HPV negatif olanlara oranla anlamlı düzeyde daha fazla görülmüştür (sırasıyla %7.5, %0 ve %0.9). Kanseri tanısı alan kadınların %28,6'sı, HPV negatif olup, histolojik olarak SCC veya adenokarsinom (AdCa) olarak sınıflandırılmıştır (Tao ve ark., 2022).

Bizim yaptığımız retrospektif çalışmada, genel ASC-US oranı %3,2 olarak hesaplandı (39189 hastadan 1253'ünde). HPV pozitifliği negatif gruba kıyasla en çok <30 yaş grubunda görülmüş olup (%37,7), bunu sırasıyla 40-49 (%30,3) ve 30-39 yaş grubu (%28,8) takip etmektedir. Çalışmamızdaki HPV pozitif olan gruplar arasında ise, ilk sırada 40-49 yaş grubu (%36,2) yer alıyor. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar arasında ASC-US servikal sitoloji sonucuna sahip hastalarda en fazla görülen single HPV genotipleri, sırasıyla HPV 16(%25,6), HPV 51 (%7), HPV 31 (%6,5), HPV 45 (%6), HPV 18, 35, 56 (her biri %3,5) olmuştur. En az yaygınlık gösteren tipler single HPV 32, 43, 53, 70, 82, 87 olup, her biri %0,5 oranı teşkil etmektedir. Multiple HPV kombinasyonları arasında en yaygın görülen tip HPV 16,33 birlikteliği oldu (%2). Bizim çalışmamızda, kanseri tanısı alan kadınların %50'si HPV negatif olup, histolojik olarak SCC, berrak hücreli karsinom ve endometrioid adenokarsinom tanısı konuldu. SCC tanısı HPV negatif grupta %25 (n=1), pozitif grupta %75 (n=3) oranında görüldü.

Quest Diagnostics tarafından 2020 yılında yürütülen geniş çaplı bir ABD çalışmasında, FDA onaylı yüksek riskli HPV (hrHPV) testi ile teşhis edilen 1193 serviks kanseri vakasının %22,5'inde (n=268), hastaların hrHPV test sonuçları negatif olarak bulunmuştur (Kaufman ve ark., 2020). Çalışmamızda SCC tanısı alan toplamda 4 hasta olmuş, bunların 1'inde HPV negatif olarak görülmüştür (%25). Bu oran 2020 yılında yapılan çalışmadakine benzerdir.

Wei Wang ve ekibi tarafından yürütülen 2021 tarihli çalışmada, genel nüfusun %5,76'sında ASC-US saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 1914 kadında yüksek riskli

HPV (HR-HPV) ve düşük riskli HPV (LR-HPV) prevalansları sırasıyla %33,70 ve %1,83 olarak belirlenmiştir. CIN2 ve üzeri lezyonlarda HR-HPV prevalansı, lezyonun ciddiyetine paralel olarak artış göstermiş ve CIN3 ve üzeri olguların tamamında HR-HPV tespit edilmiştir. ASC-US sitoloji sonucu olan kadınlarda CIN2+ ve CIN3+ oranları sırasıyla %7,28 ve %1,75 olarak bulunmuştur. Çalışmada en sık saptanan yüksek riskli HPV (HR-HPV) genotip, %35,57 oranıyla HPV16 olmuştur. HPV16 prevalansı, lezyon şiddeti ile doğru orantılı olarak artış göstermiştir. HPV58 ise CIN2+ lezyonlarda ikinci, CIN2 altı lezyonlarda ise üçüncü en sık görülen genotip olarak belirlenmiştir (Wang ve ark., 2021).

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmada, genel ASC-US oranı %3,2 olarak hesaplanmış olup, bu kadınların çalışmaya aldığımız grubunda HPV pozitifliği oranı %28,2 olarak hesaplandı. Benzer olarak, çalışmamızdaki histopatoloji sonucunun şiddeti arttıkça hrHPV genotipinin görülme oranı %100'e kadar çıkmıştır. Çalışmamızın sonucunda ASC-US'lu hastalarda CIN2+ lezyonunun görülme oranını %6,2 olarak tespit ettik. En sık saptadığımız HPV genotipi, Wei Wang ve ekibinin yaptığı çalışmadakine benzer olarak HPV 16 (%35,7) olmuştur. Biyopsi sonucunun şiddeti arttıkça, HPV 16 prevalansı bizim çalışmamızda da artış göstermiş olup, biyopsi sonrası SCC tanısı koyduğumuz hastalarımızın hepsinde HPV 16 pozitifliği izlendi. Single HPV 31 ve HPV 45 genotipleri CIN 2+ lezyonu olan hastalarda ikinci en sık görülen genotip oldu. Tek başına HPV 18 ve HPV 56 genotipi ise CIN2+ lezyon tanısı alan hastalarda üçüncü sırada yer aldı. CIN2 altı lezyonlarda en sık görülen genotip, yine HPV 16 oldu (%28,1). Bunu sırasıyla single HPV 51 (%12,5), HPV 39 (%6,3), HPV 56 (%6,3) takip ediyor.

2030 yılına yönelik yapılan projeksiyonlar, serviks kanser insidansında küresel olarak yaklaşık %2'lik bir artış olduğunu öngörmektedir (Forman ve ark., 2012). Yaptığımız araştırma sonucunda HPV pozitiflik oranı en çok 2019 senesinde görülmüş olup (%56,5), sonraki yıllarda anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p<0,001$).

Gelişmekte olan ülkelerde rahim ağzı kanseri insidansı, gelişmiş ülkelere kıyasla daha yüksektir. Bu durum, HPV enfeksiyonu bilinçsizliği, tarama programlarının yetersizliği ve aşılama hizmetlerine erişimdeki eşitsizlikler gibi faktörlere bağlanmaktadır (Derbie ve ark., 2021).

Hastalık etiyolojisi ve epidemiyolojisi hakkında kapsamlı bilgiye sahip olmak, etkili önleme ve kontrol stratejileri geliştirmek için temel bir gerekliliktir. Özellikle Afrika kıtasında, kadınlar arasında rahim ağzı kanseri konusunda düşük düzeyde farkındalık ve yüksek mortalite oranları gözlemlenmektedir (<https://www.afro.who.int/health-topics/cervical-cancer>). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların sadece %12,6'sının HPV aşısı hakkında bilgisi olduğunu ve sadece %36,9 grup hastanın bu aşığı öneriyor olmasını göz önünde bulundurursak, bu bilgilerin doğruluğu şüphesizdir.

HPV enfeksiyonu, servikal patolojinin başlıca etiyolojik ajanıdır. Servikal sitoloji sonuçları normal olan kadınlarda HPV enfeksiyonu sıklığı, coğrafi bölgelere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Literatürde, dünya genelinde HPV prevalansının ortalama %11-12 civarında olduğu bildirilmiştir. Ancak, Sahra altı Afrika, Doğu Avrupa ve Latin Amerika gibi bölgelerde bu oran daha yüksek bulunmuştur. HPV16 ve HPV18 en sık tespit edilen genotip türleri olmakla birlikte, servikal lezyon şiddeti arttıkça HPV prevalansı da anlamlı derecede artmakta ve invaziv kanserlerde yaklaşık %90'a ulaşmaktadır (Forman ve ark., 2012). Bizim çalışmada smear sonucu ASC-US olan hastalar incelenmiştir. Biyopsi yapılan hastalarda CIN2+ lezyon görülmesi ve SCC histopatoloji sonucu en çok HPV 16 pozitifliği olan grupta izlendi. HPV 16 genotipi CIN2+ lezyonu olan hastaların toplam %59,1'inde, SCC hastalarının ise %100'ünde izlendi.

Kulasingam ve arkadaşlarının 2002 tarihli çalışmasında, PCR ile yüksek riskli HPV tiplerine pozitif bulunan kadınlarda sitolojik bulgular ile HPV prevalansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmada, HSIL tanısı alan kadınların en yüksek oranla (%82,0) HPV pozitifliği gösterdiği, bunu sırasıyla LSIL, ASCUS ve normal sitolojik bulguya sahip olanlar izlediği belirtilmiştir.

Benzer şekilde, yetersiz örneklerde de düşük oranda olmakla birlikte HPV pozitifliği saptanmıştır. Yaş dağılımına göre değerlendirildiğinde, HPV prevalansının 18-24 yaş grubunda en yüksek seviyeye ulaştığı ve daha sonraki yaş gruplarında belirgin bir düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir. ASCUS tanısı alan kadınlar grubunda yapılan detaylı incelemelerde, histopatolojik olarak CIN 3 veya daha ileri evre lezyon prevalansının %5,2 olduğu bulunmuştur (Kulasingam ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda, servikal sitoloji sonucu ASC-US olan hastalar incelendi ve bu

hastalarda HPV pozitifliği oranı %28,2 olarak belirlendi. Yaşa göre HPV dağılımına bakacak olursak, bizim çalışmamızda da HPV negatif gruba kıyasla en çok HPV pozitifliği izlenen yaş grubu <30 yaş olmuştur (%37,7). Cinsel aktif dönem sonrasında bu oranın gittikçe azaldığını gözlemledik. 50-59 yaş grubu hastalarımızda HPV pozitifliği oranı %21,5 olup, 60 yaş ve üstü hasta grubunda ise bu oran %25,7 olarak izlendi. Yine yapılan çalışmaya benzer olarak ASC-US tanısı olan hastalarımızda CIN2+ lezyon veya daha ileri servikal lezyon görülme oranı, HPV sonucundan bağımsız olarak %7 olarak hesaplandı.

Risley ve arkadaşlarının 2020 tarihli çalışması, HPV ile ilişkili ASCUS sitoloji bulgusu taşıyan kadınlarda yaşa ve ırka göre HPV prevalansını incelemiştir. Çalışmanın bulgularına göre, HPV testi yapılan ve aynı zamanda ASCUS tanısı alan kadınların büyük bir çoğunluğu (%64,7) 30 yaşın altında bulunmuştur. HPV pozitifliği, 25 yaş altı kadınlarda %70,2 iken, 30-65 yaş arasındaki kadınlarda %42,0 olarak belirlenmiştir. Bu durum, HPV enfeksiyonunun genç kadınlarda daha yaygın olduğunu göstermektedir. Irk faktörüne göre yapılan analizlerde ise hem siyah hem de beyaz kadınlarda yaşla birlikte HPV prevalansında benzer bir düşüş gözlemlenmiştir. Ancak, çalışmada incelenen tüm ASCUS vakalarında HPV pozitifliği oranı oldukça yüksek bulunmuştur (%58,3). Özellikle siyah kadınlarda HPV pozitifliği oranı, beyaz kadınlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır (Risley ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda, ASC-US'lu kadınların ortalama yaşı $44,56 \pm 11,38$ olarak hesaplandı. HPV pozitifliği bizim çalışmamızda, negatif olan gruba kıyasla en çok <30 yaş grubunda izlendi. Bu yaş grubunda HPV pozitifliği oranı %37,7 teşkil etmektedir. ASC-US'lu kadınlarda HPV pozitifliği oranı, bizim çalışmamızda %28,2 olarak hesaplandı.

Literatürdeki çeşitli çalışmalar, önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US) sitoloji bulgusu taşıyan kadınlarda yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve adenokarsinoma in situ gibi yüksek dereceli servikal preinvaziv lezyonlar ile invaziv servikal kanser prevalansının oldukça düşük olduğunu göstermektedir. Son yıllarda yürütülen ve geniş hasta popülasyonlarını kapsayan iki büyük ABD bazlı servikal kanser tarama çalışmasında, ASC-US tanısı alan kadınlarda yüksek dereceli servikal preinvaziv lezyon prevalansının %5,1 ile %9,7 arasında olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmaların hiçbirinde ASC-US ile ilişkili invaziv servikal kanser vakası tespit edilmemiştir (Stoler ve ark., 2011, 2013). Bizim yaptığımız çalışmada ASC-US'lu hastalarımızda, HPV sonucundan bağımsız olarak yapılan biyopsi sonucunda toplam 49 hastada yüksek dereceli preinvaziv lezyon veya servikal karsinom olduğu saptandı. Çalışmamızda toplam 4 hastada SCC tanısı konuldu. Bunlardan biri HPV negatif, diğer üçü ise HPV test sonucu pozitif olan hastalardı. Sonuç olarak çalışmaya dahil ettiğimiz ASC-US'lu hastaların %7'sinde HSIL veya SCC olduğunu gözlemledik.

2018 yılında Wright ve ekibi tarafından yürütülen çalışmada, sitoloji sonuçları ASC-US olarak raporlanan 1960 kadının yaş dağılımı analiz edildi. Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması 32,7 olarak belirlendi. Katılımcıların %37,3'ü 30 yaşın altında, %62,7'si ise 30 yaş ve üzerindeydi. Çalışmada, HPV tiplendirme sonuçlarına göre, katılımcıların %7,4'ünde HPV 16, %2,5'inde HPV 18 ve %2,4'ünde HPV 45 tespit edildi. HPV prevalansının yaşla birlikte azaldığı gözlemlenmiş olup, 21-29 yaş grubunda HPV prevalansı %54,6 iken, 40 yaş ve üzerindeki grupta bu oran %22,9 olarak saptanmıştır. Tüm ASC-US vakalarında kolposkopi endikasyonu konularak, CIN 2 ve CIN 3+ lezyon prevalansları sırasıyla %4,4 ve %2,2 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 1607 kadında iki adet adenokarsinoma in situ vakası tespit edilmiş ve her iki vakada da HPV 16 pozitifliği saptanmıştır. İnvaziv servikal kanser vakası ise hiçbir hastada gözlenmemiştir. CIN 2 ve CIN 3+ lezyonlu hastaların sırasıyla %82,9'u ve %91,4'ü HPV pozitif bulunmuştur (Wright ve ark., 2019).

Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz, ASC-US'lu hastaların sadece %9,8'inin 30 yaşın altında, %90,2'nin ise 30 yaşın üzerinde olduğu tespit edildi. ASC-US servikal sitoloji sonucuna sahip olan hastalarımızın çoğunun (%33,8) 40-49 yaş aralığında olduğunu gözlemledik. 30 yaşın altında ve 60 yaşın üstündeki gruplarda ASC-US görülme oranı, sırasıyla %9,8 ve %9,9 olup, en az bu yaş gruplarında izlendi. Genel katılımcılarımız arasında HPV 16 pozitifliği %10,1 olarak hesaplandı. Bu oran Wright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer olarak, birinci sırada yer aldı. Katılımcı olan 705 hastamızın %3,8'inde HPV 51, %3,5'inde HPV 31, %2,7'sinde HPV 45 olduğunu tespit ettik. HPV 18 pozitifliği ise katılımcıların %1,8'inde izlendi. HPV test sonucu pozitif olan katılımcılarımızın ise %35,7 'sinde HPV 16 pozitif olduğu izlendi. Bu genotip diğer genotipler arasında üstünlük teşkil etmekte ve birinci sırada

yer almaktadır. Benzer olarak, çalışmamızda yaş ilerledikçe HPV prevalansının azaldığını gözlemledik. Çalışmamızda HPV sonucundan bağımsız olarak biyopsi yapılan hastalarımızın 45'inde CIN2+ lezyon olduğunu gördük. CIN2+ lezyon oranı ASC-US'lu hastalarımızın %6,4'ünü oluşturdu. 4 hastamızda ise SCC tanısı konuldu. Bu hastaların 3'ünde HPV pozitifliği izlendi (%75). HPV pozitif olan SCC hastalarımızın hepsinde HPV 16 pozitifliği mevcuttu. Tüm CIN2+ lezyonu olan hastalarımızın %97,8'inde, tüm SCC hastalarımızın ise %75'inde HPV pozitifliği izlendi.

Mevcut klinik uygulama yönergeleri, ASC-US sitoloji bulgusu ile değerlendirilen 25 yaş ve üzerindeki kadınlarda insan papilloma virüsü (HPV) testi ile triyaj yapılmasını önermektedir. HPV pozitif olan vakalarda kolposkopi endikasyonu bulunurken, HPV negatif olanlarda ise 3 yıllık bir takip süreci içerisinde tekrarlayan sitoloji taraması önerilmektedir. Bu kılavuzlar, ASC-US tanısı almış kadınlarda HPV genotip belirlemesini rutin olarak önermemektedir (Cervical Cancer Screening and Prevention, 2016; Massad ve ark., 2013).

Buna rağmen, özellikle HPV 16 tipinin servikal neoplazi riskini belirgin şekilde artırması göz önüne alındığında, HPV pozitif bir kadında HPV 16 enfeksiyonunun varlığının belirlenmesi, klinik yönetim açısından önemli bir bilgi olarak kabul edilmektedir (Stoler ve ark., 2011). Çalışmamızın sonucunda, histopatoloji sonucu skuamöz hücreli karsinom (SCC) olarak gelen 4 hastadan 3'ünde (%75) HPV 16 pozitifliğinin bulunması bu bilgiyi destekliyor. Bununla beraber çalışmamızda katılımcı olan ve HPV pozitifliği olan kadınların toplam 71'inde HPV 16 pozitifliği olduğunu gördük (single ve multiple). Bu oran HPV pozitif olan hastalarımızın %35,7'sini kapsamakla birinci sırada yer alıyor.

Kolposkopik incelemede patolojik lezyon saptanmamış olsa dahi, insan papilloma virüsü (HPV) 16 pozitifliği, kadınlarda gelecekte servikal neoplazi gelişme riskini anlamlı ölçüde artıran bir faktör olarak kabul edilmektedir (Kjaer ve ark., 2010).

HPV 18 ve bazı durumlarda HPV 45 genotipine sahip kadınların invaziv servikal kanser riskinin yüksek olması nedeniyle, bazı genotipleme kılavuzları, kotest veya birincil tarama stratejilerinde bu genotip taşıyıcılarını hedeflemektedir. İnvaziv

adenokarsinomların çoğunlukla endoservikal kanalda ortaya çıktığı ve sıklıkla sitolojik olarak tespit edilemeyen CIN 3 lezyonlarından evrimleşmediği bilindiğinden, HPV 18 veya 45 pozitif kadınlarda kolposkopi sırasında sadece servikal biyopsi yerine endoservikal küretaj da yapılması, klinik uygulamada yaygınlaşan bir yaklaşım haline gelmiştir (Castanon ve ark., 2016). Çalışmaya dahil ettiğimiz toplam 303 hastaya kolposkopi ile beraber veya kolposkopisiz herhangi bir şüphe üzerine ECC (endoservikal küretaj) işlemi uygulandı. Biyopsi yaptığımız hastaların ECC sonuçlarına bakacak olursak, 2 hastada endometrial intraepitelyal neoplazi (%0,6), 1 hastada endometrium ca (%0,3), 1 hastamızda berrak hücreli karsinom (%0,3) tanısı koyuldu. Bu hastaların hiçbirinin HPV pozitif durumu yoktu.

Çalışmamızın sonucunda smear sonucu ASC-US olan hastalarda HPV pozitifliği oranı %28,2 olarak tespit edildi. HPV pozitif 199 hastanın tek gen pozitif grubunun çoğunluğunda, yani 51 (%25,6) hastada tek gen HPV 16 pozitifliği görüldü. Bunu sırasıyla tek gen pozitifliği olan HPV 51 (%7), HPV 31 (%6,5), HPV 45 (%6), HPV 18 (%3,5), HPV 56 (%3,5) takip ediyor. Multipl gen pozitifliğinde en çok görülen HPV grubu 16 ve 33 tiplerinin birlikteliği olmuştur (4 hasta-%2). Toplam bakacak olursak hrHPV grubundan HPV 16 pozitifliği 199 hastanın 71'inde (%35,7) saptanmıştır. CIN3 oranı negatif gruba kıyasla HPV pozitif grupta 33 hastada (%97,1), CIN2 11 hastada (%100), CIN1 32 hastada (%82,1) görülmüş olup, HPV negatif grupta bu oran CIN3 grubunda 1 hasta (%2,9), CIN1 grubunda 7 hasta (%17,9) olarak değerlendirildi. HPV sonucu negatif olan grupta CIN2 histopatolojik sonucu görülmedi. Yaptığımız çalışmanın sonucunda, lezyonun şiddeti arttıkça HPV 16 pozitifliği prevalansının arttığını gözlemledik. Biyopsi sonucu CIN1 olarak gelen 11 hastada HPV 16 pozitifliği mevcuttu (%34,4). Biyopsi sonucu CIN2+ lezyon olarak değerlendirilen toplam 26 hastanın HPV 16 pozitif durumu mevcuttu (%59,1). Biyopsi işlemi sonrası SCC tanısı alan 3 hastanın hepsinde HPV 16 pozitifliği mevcuttu (%100). SCC tanısı alan 3 hastadan ikisinde tek gen HPV 16 pozitifliği, birinde ise HPV 16,31 gen pozitifliği vardı. Biyopsi yapılan HPV 18 pozitif 2 hastada (%40) CIN2+ histopatoloji sonucu görüldü.

Özetleyecek olursak, sitoloji sonucu ASC-US olarak değ erlendirilen hastalarda HPV genotiplemesinin yapılması CIN2+ lezyonlar i in risk değ erlendirmesi yapılmasında ve bu lezyonların zamanında tespit ve tedavi edilmesi i in  nemlidir.

6. KAYNAKLAR

- Arbyn, M., Kyrgiou, M., Simoens, C., Raifu, A. O., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., Prendiville, W., & Paraskevaidis, E. (2008). Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 337, a1284. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1284>
- Arora, R., & Jain, S. (2017). Colposcopy: the scientific basis. *Colposcopy of Female Genital Tract*, 99-109.
- Atasü, T., & Jinekoloji, A. K. (1996). Obstetrik pratiğinde kolposkopi. *Jinekolojik Onkoloji*, 12, 182.
- Baggish, M. S., & Karram, M. M. (2015). *Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery*. Elsevier Health Sciences.
- Bonde, J. H., Sandri, M. T., Gary, D. S., & Andrews, J. C. (2020). Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 24(1), 1-13.
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Collado, J. J., Gómez, D., ... & de Sanjosé, S. (2023). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report 10 March 2023 [Internet] 2023 [cited on May 02, 2023]. *XWX. pdf*.
- Bruni, L., Barrionuevo-Rosas, L., Albero, G., Aldea, M., Serrano, B., Valencia, S., ... & Castellsagué, X. (2015). ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. *Summary Rep*, 04-08.
- Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789-1799.
- Burchell, A. N., Winer, R. L., de Sanjosé, S., & Franco, E. L. (2006). Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*, 24, S52-S61.
- Burd, E. M. (2003). Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*, 16(1), 1-17.
- Castanon, A., Landy, R., & Sasieni, P. D. (2016). Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix?. *International journal of cancer*, 139(5), 1040-1045.

Castellsagué, X., Bosch, F. X., Muñoz, N., Meijer, C. J., Shah, K. V., De Sanjosé, S., ... & Franceschi, S. (2002). Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *New England journal of medicine*, 346(15), 1105-1112.

Castle, P. E., Fetterman, B., Cox, J. T., Shaber, R., Poitras, N., Lorey, T., & Kinney, W. (2010). The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstetrics & gynecology*, 116(1), 76-84.

Castle, P. E., Jeronimo, J., Schiffman, M., Herrero, R., Rodríguez, A. C., Bratti, M. C., ... & Burk, R. D. (2006). Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer research*, 66(2), 1218-1224.

Castle, P. E., Schiffman, M., Bratti, M. C., Hildesheim, A., Herrero, R., Hutchinson, M. L., ... & Burk, R. D. (2004). A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *Journal of Infectious Diseases*, 190(3), 458-467.

Castle, P. E., Schiffman, M., Wheeler, C. M., & Solomon, D. (2009). Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia–grade 2. *Obstetrics & Gynecology*, 113(1), 18-25.

Cervical Cancer (<https://www.afro.who.int/health-topics/cervical-cancer>)

Chan, J. K., Monk, B. J., Brewer, C. A. A., Keefe, K. A., Osann, K., McMeekin, S., ... & Berman, M. L. (2003). HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for ‘natural’ regression of CIN 2 and 3. *British journal of cancer*, 89(6), 1062-1066.

Chirenje, Z.M., Rusakaniko, S., Akino, V., Mlingo, M. (2001). A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 21(6), 617-621.

Correa, R. M., Baena, A., Valls, J., Colucci, M. C., Mendoza, L., Rol, M., Wiesner, C., Ferrera, A., Fellner, M. D., González, J. V., Basiletti, J. A., Mongelos, P., Rodriguez de la Peña, M., Saino, A., Kasamatsu, E., Velarde, C., Macavilca, N., Martinez, S., Venegas, G., Calderón, A., ... ESTAMPA Study Group (2022). Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America. *PloS one*, 17(7), e0272205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272205>

Cubie, H. A. (2013). Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*, 445(1-2), 21-34.

Curry, S. J., Krist, A. H., Owens, D. K., Barry, M. J., Caughey, A. B., Davidson, K. W., ... & US Preventive Services Task Force. (2018). Screening for cervical cancer:

US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama*, 320(7), 674-686.

Danforth, D. N. (1950). The squamous epithelium and squamocolumnar junction of the cervix during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 60(5), 985-999.

De Oliveira, L. H., Janusz, C. B., Da Costa, M. T., El Omeiri, N., Bloem, P., Lewis, M., & Luciani, S. (2022). HPV vaccine introduction in the Americas: a decade of progress and lessons learned. *Expert Review of Vaccines*, 21(11), 1569-1580.

De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N., & Bosch, F. X. (2007). Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 7(7), 453-459.

de Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., ... & Bosch, F. X. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The lancet oncology*, 11(11), 1048-1056.

Del Mistro, A., Frayle-Salamanca, H., Trevisan, R., Matteucci, M., Pinarello, A., Zambenedetti, P., Buoso, R., Fantin, G. P., Zorzi, M., & Minucci, D. (2010). Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): results of an Italian multicentric study. *Gynecologic oncology*, 117(1), 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.003>

Demers, G. W., Foster, S. A., Halbert, C. L., & Galloway, D. A. (1994). Growth arrest by induction of p53 in DNA damaged keratinocytes is bypassed by human papillomavirus 16 E7. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(10), 4382-4386.

Depuydt, C. E., Vereecken, A. J., Salembier, G. M., Vanbrabant, A. S., Boels, L. A., Van Herck, E., ... & Bogers, J. J. (2003). Thin-layer liquid-based cervical cytology and PCR for detecting and typing human papillomavirus DNA in Flemish women. *British journal of cancer*, 88(4), 560-566.

Derbie, A., Mekonnen, D., Misgan, E., Alemu, Y. M., Woldeamanuel, Y., & Abebe, T. (2021). Low level of knowledge about cervical cancer among Ethiopian women: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Agents and Cancer*, 16, 1-9.

DeSantis, C., Siegel, R., Bandi, P., & Jemal, A. (2011). Breast cancer statistics, 2011. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(6), 408-418.

Doorbar, J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical science*, 110(5), 525-541.

Dupuy, C., Buzoni-Gate, D., Touze, A., Le Cann, P., Bout, D., & Coursaget, P. (1997). Cell mediated immunity induced in mice by HPV 16 L1 virus-like particles. *Microbial pathogenesis*, 22(4), 219-225.

- Egemen, D., Cheung, L. C., Chen, X., Demarco, M., Perkins, R. B., Kinney, W., ... & Lorey, T. S. (2020). Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *Journal of lower genital tract disease*, 24(2), 132-143.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
- Fish, C. R. (1990, April). Handbook of Colposcopy: Diagnosis and Treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 65, No. 4, p. 615). Elsevier.
- Force, U. P. S. T., Curry, S. J., Krist, A. H., Owens, D. K., Barry, M. J., Caughey, A. B., ... & Kemper, A. R. (2018). Screening for cervical cancer. *Jama*, 320, 674-686.
- Forman, D., de Martel, C., Lacey, C. J., Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L., ... & Franceschi, S. (2012). Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 30, F12-F23.
- Hammoud, M. M., Haefner, H. K., Michael, C. W., & Ansbacher, R. (2002). Atypical glandular cells of undetermined significance histologic findings and proposed management. *Obstetrical & gynecological survey*, 57(11), 740-741.
- Hausen, H. Z. (2000). Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 690-698.
- Havre, P. A., Yuan, J., Hedrick, L., Cho, K. R., & Glazer, P. M. (1995). p53 inactivation by HPV16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. *Cancer research*, 55(19), 4420-4424.
- Herbert, A., Holdsworth, G., & Kubba, A. (2010). Why young women should be screened for cervical cancer: the distinction between CIN2 and CIN3. *International journal of cancer*, 126(9), 2256-2257.
- Herfs, M., Yamamoto, Y., Laury, A., Wang, X., Nucci, M. R., McLaughlin-Drubin, M. E., ... & Crum, C. P. (2012). A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(26), 10516-10521.
- Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J., & Burk, R. D. (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 338(7), 423-428.
- Houlihan, C. F., de Sanjosé, S., Baisley, K., Chagalucha, J., Ross, D. A., Kapiga, S., ... & Watson-Jones, D. (2014). Prevalence of human papillomavirus in adolescent girls before reported sexual debut. *The Journal of infectious diseases*, 210(6), 837-845.

- Huh, W. K., Ault, K. A., Chelmow, D., Davey, D. D., Goulart, R. A., Garcia, F. A., ... & Einstein, M. H. (2015). Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Journal of lower genital tract disease*, 19(2), 91-96.
- Ikenberg, H., Bergeron, C., Schmidt, D., Griesser, H., Alameda, F., Angeloni, C., ... & PALMS Study Group. (2013). Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(20), 1550-1557.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M. J. (2008). Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*, 58(2), 71-96.
- Jiang, W., Austin, R. M., Zhang, H., He, Y., Xu, L., Wu, X., Kuang, W., Tong, L., Li, L., & Zhao, C. (2022). The Clinical Utility of Extended High-Risk HPV Genotyping in Women With ASC-US Cytology. *American journal of clinical pathology*, 158(4), 472–479. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac073>
- Johnson, C. A., James, D., Marzan, A., & Armaos, M. (2019, April). Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 35, No. 2, pp. 166-174). WB Saunders.
- Johnson, K. M., Kines, R. C., Roberts, J. N., Lowy, D. R., Schiller, J. T., & Day, P. M. (2009). Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. *Journal of virology*, 83(5), 2067-2074.
- Jones, H. W., & Rock, J. A. (2015). *Te Linde's operative gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kaplan, K. J., Dainty, L. A., Dolinsky, B., Rose, G. S., Carlson, J., McHale, M., & Elkas, J. C. (2004). Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 102(4), 228-232.
- Katki, H. A., Schiffman, M., Castle, P. E., Fetterman, B., Poitras, N. E., Lorey, T., ... & Kinney, W. K. (2013). Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *Journal of lower genital tract disease*, 17, 28-35.
- Katki, H. A., Schiffman, M., Castle, P. E., Fetterman, B., Poitras, N. E., Lorey, T., ... & Kinney, W. K. (2013). Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *Journal of lower genital tract disease*, 17, 36-42.
- Kaufman, H. W., Alagia, D. P., Chen, Z., Onisko, A., & Austin, R. M. (2020). Contributions of Liquid-Based (Papanicolaou) Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cotesting for Detection of Cervical Cancer and Precancer in the United

States. *American journal of clinical pathology*, 154(4), 510–516.
<https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa074>

Kerner, H., & Lichtig, C. (1993). Müllerian adenosarcoma presenting as cervical polyps: a report of seven cases and review of the literature. *Obstetrics and Gynecology*, 81(5 (Pt 1)), 655-659.

Kilic, G., England, J., Borahay, M., Pedraza, D., Freeman, D., Snyder, R., & Ertan, A. K. (2012). Accuracy of physician and nurse practitioner colposcopy to effect improved surveillance of cervical cancer. *Eur. J. Gynaec. Oncol.-ISSN*, 33(2), 2012.

Kjær, S. K., Frederiksen, K., Munk, C., & Iftner, T. (2010). Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(19), 1478-1488.

Koutsky, L. (1997). Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American journal of medicine*, 102(5), 3-8.

Kulasingam, S. L., Hughes, J. P., Kiviat, N. B., Mao, C., Weiss, N. S., Kuypers, J. M., & Koutsky, L. A. (2002). Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*, 288(14), 1749–1757.
<https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1749>

Kurman, R. J. (2012). *The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy*. Springer Science & Business Media.

Kyrgiou, M., Athanasiou, A., Kalliala, I. E. J., Paraskevaïdi, M., Mitra, A., Martin-Hirsch, P. P., Arbyn, M., Bennett, P., & Paraskevaïdis, E. (2017). Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD012847.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012847>

Kyrgiou, M., Bowden, S. J., Athanasiou, A., Paraskevaïdi, M., Kechagias, K., Zikopoulos, A., ... & Paraskevaïdis, E. (2021). Morbidity after local excision of the transformation zone for cervical intra-epithelial neoplasia and early cervical cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 75, 10-22.

Levenback, C., Coleman, R. L., Burke, T. W., Lin, W. M., Erdman, W., Deavers, M., & Delpassand, E. S. (2002). Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Journal of Clinical Oncology*, 20(3), 688-693.

Li, X. Y., Li, G., Gong, T. T., Lv, J. L., Gao, C., Liu, F. H., ... & Wu, Q. J. (2023). Non-genetic factors and risk of cervical cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *International Journal of Public Health*, 68, 1605198.

Lowy, D. R., & Schiller, J. T. (2006). Prophylactic human papillomavirus vaccines. *The Journal of clinical investigation*, 116(5), 1167-1173.

Lozano, R. (2007). Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecologic oncology*, 104(1), 134-138.

Luna, J., Plata, M., Gonzalez, M., Correa, A., Maldonado, I., Nossa, C., ... & Saah, A. (2013). Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS one*, 8(12), e83431.

Marchand, L., Mundt, M., Klein, G., & Agarwal, S. C. (2005). Optimal collection technique and devices for a quality pap smear. *WMJ-MADISON*-, 104(6), 51.

Martin-Hirsch, P., Jarvis, G., Kitchener, H., & Lilford, R. (2000). Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000(2), CD001036. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001036>

Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, M., ... & Lawson, H. W. (2013). 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*, 17, S1-S27.

Masuda, H., Miller, C., Koeffler, H. P., Battifora, H., & Cline, M. J. (1987). Rearrangement of the p53 gene in human osteogenic sarcomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(21), 7716-7719.

Mayeaux Jr, E. J., & Cox, J. T. (2014). Modern Kolposkopi Konu El Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri.

McCrory, D. C., Matchar, D. B., Bastian, L., Datta, S., Hasselblad, V., Hickey, J., ... & Nanda, K. (1999). Evaluation of cervical cytology. *Evidence report/technology assessment (Summary)*, (5), 1-6.

Montz, F. J. (2000). Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clinical obstetrics and gynecology*, 43(2), 394-409.

Moodley, M., Moodley, J., Chetty, R., & Herrington, C. S. (2003). The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 13(2).

Moscicki, A. B., Hills, N., Shiboski, S., Powell, K., Jay, N., Hanson, E., ... & Palefsky, J. (2001). Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama*, 285(23), 2995-3002.

Münger, K., Phelps, W. C., Bubb, V., Howley, P. M., & Schlegel, R. (1989). The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *Journal of virology*, 63(10), 4417-4421.

National Cancer Institute Workshop. (1989). The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA*, 262(7), 931-4.

Nayar, R., & Wilbur, D. C. (2015). The Pap Test and Bethesda 2014 “The reports of my demise have been greatly exaggerated.”(after a quotation from Mark Twain). *Acta cytologica*, 59(2), 121-132.

Newall, A. T., Beutels, P., Wood, J. G., Edmunds, W. J., & MacIntyre, C. R. (2007). Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *The Lancet infectious diseases*, 7(4), 289-296.

Nigam, A., Sharma, S., & Saxena, P. (2017). Preinvasive Lesions in Pregnancy and Menopause. *Colposcopy of Female Genital Tract*, 143-154.

Palefsky, J. M. (1994). Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *Aids*, 8(3), 283-296.

Palefsky, J. M. (1997). Cutaneous and genital HPV-associated lesions in HIV-infected patients. *Clinics in dermatology*, 15(3), 439-447.

Palefsky, J. M., & Holly, E. A. (1995). Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 4(4), 415-428.

Papanicolaou, G. N., & Traut, H. F. (1941). The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 42(2), 193-206.

Parkin, D. M., & Bray, F. (2006). The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 24, S11-S25.

Pathology resources. (n.d.). Available from www.pathologyresources.com (Accessed May 3, 2012).

Pearson, S., Whittaker, J., Ireland, D., & Monaghan, J. M. (1989). Invasive cancer of the cervix after laser treatment. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 96(4), 486-488.

Perkins, R. B., Guido, R. S., Castle, P. E., Chelmow, D., Einstein, M. H., Garcia, F., ... & Schiffman, M. (2020). 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*, 24(2), 102-131.

Pierce Jr, J. G., & Bright, S. (2013). Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 40(4), 731-757.

Pista, A., Oliveira, A., Verdasca, N., & Ribeiro, F. (2011). Single and multiple human papillomavirus infections in cervical abnormalities in Portuguese women. *Clinical microbiology and infection*, 17(6), 941-946.

Practice Bulletin No. 168 Summary: Cervical Cancer Screening and Prevention. (2016). *Obstetrics and gynecology*, 128(4), 923-925. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001699>

Prof. Dr. Turgay Atasü PDSğ. Serviks anatomisi. Türkiye2000 2000. 689-90 p.

Puthenveettil, J. A., Frederickson, S. M., & Reznikoff, C. A. (1996). Apoptosis in human papillomavirus16 E7-, but not E6-immortalized human uroepithelial cells. *Oncogene*, 13(6), 1123-1131.

Reich, O., Regauer, S., McCluggage, W. G., Bergeron, C., & Redman, C. (2017). Defining the cervical transformation zone and squamocolumnar junction: can we reach a common colposcopic and histologic definition?. *International Journal of Gynecological Pathology*, 36(6), 517-522.

Reiter, P. L., & McRee, A. L. (2015). Cervical cancer screening (Pap testing) behaviours and acceptability of human papillomavirus self-testing among lesbian and bisexual women aged 21–26 years in the USA. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 41(4), 259-264.

Risley, C., Clarke, M. A., Geisinger, K. R., Stewart, M. W., Zhang, L., Hoover, K. W., Hiser, L. M., Owens, K., DeMarco, M., Schiffman, M., & Wentzensen, N. (2020). Racial differences in HPV type 16 prevalence in women with ASCUS of the uterine cervix. *Cancer cytopathology*, 128(8), 528–534. <https://doi.org/10.1002/cncy.22267>

Rj, K. (1994). Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA*, 271, 1866-1869.

Rodríguez, A. C., Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Bratti, C., Sherman, M. E., Solomon, D., Guillén, D., Alfaro, M., Morales, J., Hutchinson, M., Katki, H., Cheung, L., Wacholder, S., & Burk, R. D. (2010). Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(5), 315–324. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq001>

Ruff, H., Mody, D., Luna, E., Arnylagos, D., & Thrall, M. J. (2017). Cervical biopsy rates before and after the introduction of human papillomavirus type reporting in co-tests with negative cytology. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 6(5), 180-184.

Saad, R. S., Takei, H., Liu, Y. L., Silverman, J. F., Lipscomb, J. T., & Ruiz, B. (2006). Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells, favor endometrial origin, in Pap smears. *Acta cytologica*, 50(1), 48-54.

Sawaya, G. F., & Smith-McCune, K. (2016). Cervical cancer screening. *Obstetrics & Gynecology*, 127(3), 459-467.

- Schiffman, M., Wentzensen, N., Wacholder, S., Kinney, W., Gage, J. C., & Castle, P. E. (2011). Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National cancer institute*, 103(5), 368-383.
- Schnatz, P. F., Guile, M., O'Sullivan, D. M., & Sorosky, J. I. (2006). Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics & Gynecology*, 107(3), 701-708.
- Schwarz, T. F., Huang, L. M., Valencia, A., Panzer, F., Chiu, C. H., Decreux, A., Poncelet, S., Karkada, N., Folschweiller, N., Lin, L., Dubin, G., & Struyf, F. (2019). A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(7-8), 1970–1979. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1625644>
- Shafti-Keramat, S., Handisurya, A., Kriehuber, E., Meneguzzi, G., Slupetzky, K., & Kirnbauer, R. (2003). Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. *Journal of virology*, 77(24), 13125-13135.
- Simpson Jr, S., Blomfield, P., Cornall, A., Tabrizi, S. N., Blizzard, L., & Turner, R. (2016). Front-to-back & dabbing wiping behaviour post-toilet associated with anal neoplasia & HR-HPV carriage in women with previous HPV-mediated gynaecological neoplasia. *Cancer Epidemiology*, 42, 124-132.
- Smith, J. S. (2014). Prevalence of human papillomavirus infection in adolescent girls before reported sexual debut. *The Journal of infectious diseases*, 210(6), 835-836.
- Smith, J. S., Lindsay, L., Keys, J., Hoots, B., Winer, R. L., Franceschi, S., & Clifford, G. (2007). HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical neoplasia: an update of meta-analyses and identification of global data gaps. *Int J Cancer*, 121(3), 621-632.
- Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., ... & Young, N. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*, 287(16), 2114-2119.
- Soutter, W. P., Sasieni, P., & Panoskaltsis, T. (2006). Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer*, 118(8), 2048-2055.
- Spinillo, A., Dal Bello, B., Gardella, B., Roccio, M., Dacco, M. D., & Silini, E. M. (2009). Multiple human papillomavirus infection and high grade cervical intraepithelial neoplasia among women with cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic oncology*, 113(1), 115-119.
- Stoler, M. H., & Schiffman, M. (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *Jama*, 285(11), 1500-1505.

- Stoler, M. H., Wright Jr, T. C., Cuzick, J., Dockter, J., Reid, J. L., Getman, D., & Giachetti, C. (2013). APTIMA HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American journal of obstetrics and gynecology*, 208(2), 144-e1.
- Stoler, M. H., Wright Jr, T. C., Sharma, A., Apple, R., Gutekunst, K., & Wright, T. L. (2011). High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *American journal of clinical pathology*, 135(3), 468-475.
- Tainio, K., Athanasiou, A., Tikkinen, K. A., Aaltonen, R., Cárdenas, J., Glazer-Livson, S., ... & Kalliala, I. (2018). Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *bmj*, 360.
- Tao, X., Austin, R. M., Yu, T., Zhong, F., Zhou, X., Cong, Q., Sui, L., & Zhao, C. (2022). Risk stratification for cervical neoplasia using extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology: A large retrospective study from China. *Cancer cytopathology*, 130(4), 248–258. <https://doi.org/10.1002/cncy.22536>
- Ting, J., Kruzikas, D. T., & Smith, J. S. (2010). A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 20(7), 1244–1249. <https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181f16c5f>
- Trimble, C. L., Morrow, M. P., Kraynyak, K. A., Shen, X., Dallas, M., Yan, J., ... & Bagarazzi, M. L. (2015). Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*, 386(10008), 2078-2088.
- Van Renterghem, N., De Paepe, P., Van den Broecke, R., Bourgain, C., & Serreyn, R. (2005). Primary lymphoma of the cervix uteri: a diagnostic challenge. Report of two cases and review of the literature. *Eur. J. Gynaec*, 26(1), 2005.
- Vogelstein, B., Fearon, E. R., Kern, S. E., Hamilton, S. R., Preisinger, A. C., Nakamura, Y., & White, R. (1989). Allelotype of colorectal carcinomas. *Science*, 244(4901), 207-211.
- Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., ... & Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*, 189(1), 12-19.
- Walker, P., Dexeus, S., De Palo, G., Barrasso, R., Campion, M., Girardi, F., ... & Roy, M. (2003). International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics & Gynecology*, 101(1), 175-177.

- Wang, W., Zhang, H., Lin, L., Yang, A., Yang, J., Zhao, W., Wang, Z., Zhang, L., Su, X., Wang, Z., Wang, C., Zhang, H., Feng, B., Li, D., Liu, H., Niu, X., Wang, J., Song, J., Li, L., Lv, W., ... Hao, M. (2021). Efficient combination of Human Papillomavirus Genotyping for the triage of women with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance in Chinese rural population: A population-based study. *Journal of Cancer*, 12(10), 2815–2824. <https://doi.org/10.7150/jca.55771>
- Wang, Z., Gu, Y., Wang, H., Chen, J., Zheng, Y., Cui, B., & Yang, X. (2020). Distribution of cervical lesions in high-risk HPV (hr-HPV) positive women with ASC-US: a retrospective single-center study in China. *Virology journal*, 17(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01455-2>
- Waxman, A. G., Chelmow, D., Darragh, T. M., Lawson, H., & Moscicki, A. B. (2012). Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstetrics & Gynecology*, 120(6), 1465-1471.
- Wei, F., Georges, D., Man, I., Baussano, I., & Clifford, G. M. (2024). Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *The Lancet*, 404(10451), 435-444.
- Wentzensen, N., Follansbee, S., Borgonovo, S., Tokugawa, D., Schwartz, L., Lorey, T. S., ... & Castle, P. E. (2012). Human papillomavirus genotyping, human papillomavirus mRNA expression, and p16/Ki-67 cytology to detect anal cancer precursors in HIV-infected MSM. *Aids*, 26(17), 2185-2192.
- Werness, B. A., Levine, A. J., & Howley, P. M. (1990). Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*, 248(4951), 76-79.
- Wheeler, C. M., Skinner, S. R., Del Rosario-Raymundo, M. R., Garland, S. M., Chatterjee, A., Lazcano-Ponce, E., ... & Struyf, F. (2016). Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(10), 1154-1168.
- Williams, W. V., Mitchell, L. A., Carlson, S. K., & Raviele, K. M. (2018). Association of Combined Estrogen-Progestogen and Progestogen-Only Contraceptives with the Development of Cancer. *The Linacre quarterly*, 85(4), 412–452. <https://doi.org/10.1177/0024363918811637>
- Winer, R. L., Lee, S. K., Hughes, J. P., Adam, D. E., Kiviat, N. B., & Koutsky, L. A. (2003). Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *American journal of epidemiology*, 157(3), 218-226.
- Womack, C., & Warren, A. Y. (1998). Achievable laboratory standards: a review of cytology of 99 women with cervical cancer. *Cytopathology*, 9(3), 171-177.
- Woodman, C. B., Collins, S., Winter, H., Bailey, A., Ellis, J., Prior, P., Yates, M., Rollason, T. P., & Young, L. S. (2001). Natural history of cervical human

papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet (London, England)*, 357(9271), 1831–1836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04956-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04956-4)

Wright Jr, T. C., Massad, L. S., Dunton, C. J., Spitzer, M., Wilkinson, E. J., & Solomon, D. (2007). 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197(4), 346-355.

Wright Jr, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Apple, R., Derion, T., & Wright, T. L. (2012). The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(1), 46-e1.

Wright, T. C., Jr, Stoler, M. H., Parvu, V., Yanson, K., Eckert, K., Kodsı, S., & Cooper, C. K. (2019). Detection of Cervical Neoplasia by Human Papillomavirus Testing in an Atypical Squamous Cells-Undetermined Significance Population: Results of the Becton Dickinson Onclarity Trial. *American journal of clinical pathology*, 151(1), 53–62. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy084>

Yeşil, C., Önder, K., Boynukalın, K., Ergül, O., Fırat, P., Mocan Kuzey, G., & Usubütün, A. (2010). Correlation between cytological and histopathological diagnosis in premalignant lesions of the cervix. *Turkish Journal of Pathology*, 26(1), 1-7.

Yoo, W., Kim, S., Huh, W. K., Dilley, S., Coughlin, S. S., Partridge, E. E., ... & Bae, S. (2017). Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PloS one*, 12(2), e0172548.

7. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.09.2024-E.399700



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu



Sayı : E-43012747-050.04-399700-64
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik
Kurul Başvuru Dosyası

19.09.2024

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Osman KÖSE

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 05.07.2024 tarih ve 64 sayılı değişiklik başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Servikal Tarama Programına Katılan Hastaların Human Papilloma Virüs (HPV) Genotiplemesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın adının "Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreli (ASC-US) Kadınların Triyajı için İnsan Papilloma Virüsü (HPV) Genotiplemesinin Etkili Kombinasyonu ve Histopatolojik Sonuçları" olarak değişmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı

Hasan KONAK
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
..19.../..09.../2024.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BS4L2MD8B7 Pin Kodu :04642

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/cbd/ek=5783&eD=BS4L2MD8B7&eS=399700>

Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,

Bilgi için: Hasan Konak

Adapazarı/Sakarya

Unvanı: Sürekli İşçi

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		
Pratisyen Hekim			
Araştırma Görevlisi			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce			
Rusca			