



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**2017-2022 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE YAPILAN
KONİZASYON OPERASYONLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Seray ŞAHİNER**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ebru İNCİ COŞKUN**

MALATYA 2024



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**2017-2022 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE YAPILAN
KONİZASYON OPERASYONLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

**Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Seray ŞAHİNER
ORCID ID: 0000-0003-4593-239X**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ebru İNCİ COŞKUN**

MALATYA 2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serviks	3
2.1.1.Serviksin Anatomisi.....	3
2.1.2. Embriyoloji	6
2.1.3. Histoloji	7
2.1.4. Serviks'in Hastalıkları	10
2.1.5. Servikal İntraepitelyal Neoplazi	12
2.2. Serviks Kanseri Risk Faktörleri	19
2.2.1. Human Papilloma Virüs (HPV)	20
2.2.2. Diğer Faktörler.....	43
2.3. Serviks Kanserinde Belirtiler	48
2.4. Tanı	49
2.4.1. Fizik Muayene	49
2.4.2. Sitoloji.....	49
2.4.3. HPV Testi	56
2.4.4. Gözle Muayene	57
2.4.5. Kolposkopi ve Biyopsi.....	58
2.4.6. Konizasyon	59
2.4.7. Ayırıcı Tanı.....	61
2.5. Tedavi Yönetimi	61
2.5.1. Radikal Histerektomi	63
2.5.2. Erken Evre Serviks Kanseri Tedavisi	66
2.5.3. Lokal İleri Serviks Kanseri Tedavisi	68
2.5.4. Sistemik Serviks Kanseri Tedavisi	68

2.5.5. Nüks ve Metastatik Servikal Kanserlerin Tedavisi.....	68
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	70
3.1. Araştırmanın Yöntemi	70
3.2. Çalışma Grubu	70
3.3. Veri Analizi.....	70
4. BULGULAR.....	71
5. TARTIŞMA	78
KAYNAKLAR	82
EKLER.....	99
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	99



TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ebru İNCİ COŞKUN'a teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimde ve cerrahi nosyonu kazanmamızda üzerimizde büyük emeği olan anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Ercan YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu bir eğitim olan Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlığım boyunca örnek aldığım, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr.Rauf.MELEKOĞLU'na , Doç.Dr.Senem ARDA DÜZ'e , kızımın doğumunu da yaptıran Doç. Dr. Işıl KÖLELİ'ye, Doç. Dr. G. TUNCAY'a , Prof. Dr. Abdullah KARAER'e, Doç.Dr.Taylan ONAT'a , bana okumayı sevdiren ilkokul öğretmenim İbrahim TÜRKOĞLU'na ve bana emeği geçen diğer tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tek tek isimlerini sayarsam teşekkür yazımı bitiremeyeceğim için toplu olarak servis, doğumhane, poliklinik ve ameliyathanede görevli tüm hemşirelerimize, personellerimize, sekreterlerimize hep birlikte oluşturduğumuz aile ortamından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan maddi ve manevi hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen, her zaman ve her koşulda desteğim olan canım annem Nahide DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Gecelerin gündüzlere karışmasına aldırmadan bana destek olan, sevgi dolu hayat arkadaşım Talha ŞAHİNER'e, yaşam enerjim dünya tatlısı biricik kızım Bahar'a teşekkürlerimi sunarım.

Beni sevgiyle kucaklayan desteğini esirgemeyen tüm akrabalarımın teşekkür ederim.

ÖZET

2017-2022 Yılları Arasında Kliniğimizde Yapılan Konizasyon Operasyonlarının Retrospektif Değerlendirmesi

Amaç: İnsanlık tarihi boyunca kanser, insan sağlığını tehdit etmekte olan tehlikeli hastalıklardan birisi olarak var olmuştur ve bu doğrultuda mücadeleler verilmiştir. Kanser kendi içerisinde birçok türü bulunmaktadır. Çalışmamız kapsamında konu olan jinekolojik kanserler ise kadınlarda yaygın bir şekilde görülmektedir. Jinekolojik kanserlerin kapsamında over, vulva, vajina, tuba, endometrium ve serviks kanserleri yer almaktadır. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerine göre dünya çapında en sık görülen dördüncü kanser türü olan serviks kanseri ise çalışmanın temel konusudur.

Gerçekleştirilen bu çalışma kapsamında 2017 ila 2022 yılları aralığında kliniğimizde gerçekleştirilen konizasyon operasyonları ve nihai patolojileri sonrasında, hasta takiplerinde görülen retrospektif analizlerinin incelemeye alınması amaçlanmıştır. Söz konusu amaç doğrultusunda çalışmanın ikinci bölümünde serviks kanseri anatomisi, embriyolojisi, epidemiyolojisi bakımından tanıtılmıştır. Daha sonra serviks kanserinin meydana gelmesinde etkili olan risk faktörleri detaylı bir şekilde aktarılmıştır. Bu hususta en önemli faktör olan HPV detaylı bir şekilde konu edinilmiştir. Kanser tanılanmasında kullanıma alınan yöntemler ve tedavi süreci de aktararak hastalık ile ilgili geniş çaplı bir kavramsal çerçeve sunulmuştur. Çalışmanın üçüncü bölümünde ise ilgili analizler gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve metot: Çalışma, gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. 2017- 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Patoloji Laboratuvarına başvuran 18 yaşın üzerinde 92 kadın hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların patoloji ve takiplerindeki son poliklinik kontrolleri incelenmiştir. Verilerin analizde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 23 ila 69 arasında değişmektedir. Hastaların yaşlarının ortalaması ise $42,58 \pm 10,2$ 'dir. Hastaların PAPS değişkeni incelendiğinde 27 (34%) NORMAL, 16 (20%) LGSIL, 13 (16%) HGSIL, 17 (22%) ASCUS, 5(5,4%) ASC-H ve 1(1,1%) HGSIL ASC olduğu görülmektedir.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen veriler sonucunda hastaların yaşları ile patoloji sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: HPV, Jinekoloji, Kanser, Serviks, Vajina

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Conization Operations Performed in Our Clinic Between 2017-2022

Aim: Throughout human history, cancer has existed as one of the dangerous diseases that threaten human health and struggles have been fought in this direction. Cancer has many types within itself. Gynaecological cancers, which are the subject of our study, are commonly seen in women. Gynaecological cancers include ovarian, vulva, vagina, tuba, endometrium and cervix cancers. Cervical cancer, which is the fourth most common type of cancer worldwide according to Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) data, is the main subject of the study.

Within the scope of this study, it is aimed to examine the prognosis analyses seen in patient follow-ups after conisation operations and final pathologies performed in our clinic between 2017 and 2022. In the second part of the study, cervical cancer was introduced in terms of anatomy, embryology and epidemiology. Then, the risk factors that are effective in the occurrence of cervical cancer were explained in detail. HPV, which is the most important factor in this regard, is discussed in detail. The methods used in the diagnosis of cancer and the treatment process are also presented and a broad conceptual framework of the disease is presented. In the third part of the study, the relevant analyses were carried out.

Material and Method: The study is an observational, retrospective cohort study. Between 2017 and 2022, 92 female patients over 18 years of age who applied to Inonu University Turgut Özal Medical Centre Medical Pathology Laboratory were retrospectively examined. The pathology and the last outpatient clinic controls of these patients were analysed. SPSS 22.0 package programme was used for data analysis.

Results: The ages of the patients included in the study ranged from 23 to 69 years. The average age of the patients is 42.58 ± 10.2 . When the PAPS variable of the patients was examined, 27 (34%) were NORMAL, 16 (20%) were LGSIL, 13 (16%) were HGSIL, 17 (22%) were ASCUS, 5(5.4%) were ASC-H and 1(1.1%) were. It appears to be HGSIL ASC.

Conclusion: As a result of the data obtained from the study, no significant relationship was found between the ages of the patients and the pathology results.

Keywords: Cancer, Cervix, Gynaecology, HPV, Vagina

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGC	: Atipik Glandüler Hücreler
AIN	: Anal İntraepithelial Neoplasia
AIS	: Adenokarsinoma in situ
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	: Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücre
ASCUS	: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücre
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIN	: Cellular Intraepithelial Neoplasia
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HPV	: Human Papilloma Virüs
HSIL	: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
HSV	: Herpes Simplex
IGRT	: Görüntü Rehberliğinde Radyoterapinin
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
LAST	: The Lower Anogenital Squamous Terminology
LEEP	: Loop Elektrosurgical Eksizyon Prosedür
LETZ	: Large Excision of the Transformation Zone
LSIL	: Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar
MR	: Manyetik Rezonans

OKS	: Oral Kontraseptif Haplar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	: Radyoterapi
SCJ	: Orijinal Skuamokolumnar Bileşke
TJOD	: Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
TZ	: Transformasyon Zonu
VBP	: Virüse Benzeyen Bir Parçacık
VIN	: Vulvar İntraepithelial Neoplazi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Serviks Organının Sagittal Kesitte Anatomik Lokalizasyonu ve Organ Komşulukları.....	3
Şekil 2.2. Serviks ve Diğer Genital Organların Koronal Kesitte Görünümü	4
Şekil 2.3. Serviks Anatomisi	5
Şekil 2.4. Transformasyon Zonu	7
Şekil 2.5. Skuamokolumnar Bileşke Yerleşimi.....	9
Şekil 2.6. Serviks Histolojisi	10
Şekil 2.7. Benign Servikal Lezyonun İnvaziv Kansere Progresyonu.....	15
Şekil 2.8. HPV'nin Serviks Kanseri Geliştirme Süreci	23
Şekil 2.9. Pap Smear ve HPV Testi Algoritması.....	39
Şekil 2.10. Konvansiyonel Pap Smear Alınması ve Uygulanması.....	54
Şekil 2.11. Sıvı Bazlı Sitoloji Örneği Alınması.....	55
Şekil 2.12. Bethesda Sınıflaması	56
Şekil 2.13. Kolposkopi işlemi.....	58
Şekil 2.14. Konizasyon İşlemi.....	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Bethesda Sınıflaması	14
Tablo 2.2. Mukozal HPV Tipleri	24
Tablo 2.3. Dünya Çapında Kadın ve Erkeklerde HPV ile İlişkili Olan Vaka Sayısı	26
Tablo 2.4. ACS ile ACOG'un Servikal Kansere Tarama Rehberleri	51
Tablo 2.5. Pap-Smear Tarama Testinin Değerlendirilmesi BETHESDA 2014.....	52
Tablo 2.6. Piver-Rutledge-Smith Sınıflandırması.....	63
Tablo 2.7. Qrleu-Morrow Sınıflandırması	64
Tablo 2.8. Qrleu-Morrow Sınıflandırması Bağlamında Lenf Nodu Disseksiyonu Seviyeleri	66
Tablo 2.9. Trakektomi Açısından Uygunluk Kriterleri.....	68
Tablo 4.1. Hastaların Yaşlarına İlişkin Dağılımları	71
Tablo 4.2. PAP Smear.....	71
Tablo 4.3. Kolposkopi Biyopsi	71
Tablo 4.4. Konizasyon Patoloji.....	72
Tablo 4.5. HPV	73
Tablo 4.6. Yaşa Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	74
Tablo 4.7. Konizasyon Patolojisine Göre Takip ve İleri Cerrahiye Gitme	75
Tablo 4.8. Konizasyon Patolojisi ve HPV İlişkisi.....	77

1. GİRİŞ

İnsanlar, insanlık tarihinin var olduğu andan bugüne dek geçen süreçte çeşitli sayıda hastalık ile mücadele etmişlerdir. Söz konusu hastalıklar arasında yer alan ve doğrudan insan sağlığını tehdit eden kanser ise; insanların yüzyıllardan beri baş etmek zorunda kaldığı, tıp dünyasının uzun yıllardan itibaren üzerinde çalıştığı ve çalışmaya devam ettiği, bireyleri hem fiziksel hem de psikolojik açıdan etkileyen ciddi bir hastalıktır (1).

Kanser kendi içinde tasnif edilebilen bir hastalık olmasıyla birden fazla türe sahiptir. Söz konusu tasnifleme ise hastalığın etki ettiği bölgeye, bireyin cinsiyetine, yaşına ve benzeri özelliklerine bağlı olarak gerçekleştirilmektedir. Jinekolojik kanserler ise bahsi geçen sınıflandırma içinde yer almaktadır ve bu sınıflandırmaya; over, vulva, vajina, tuba, endometrium ve serviks kanserleri dahil edilmektedir. Bu kanserler türleri arasında yer alan serviks kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olmakla birlikte araştırmamızın zeminini oluşturmaktadır. Serviks kanseri, Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerine göre dünya genelindeki kadınlar arasında en sık görülen dördüncü kanser türüdür (2).

Serviks kanserinin birden fazla risk faktörü bulunmaktadır ve bunlardan bazılarını; çok eşlilik, cinsel ilişkiye başlama yaşının 16 yaş ve daha erken olması, sigara içme, yüksek parite, düşük sosyo-ekonomik düzey, HPV, HIV, HSV-2 ve daha önce tarama yapılmaması olarak sıralamak mümkündür. Risk faktörlerinde belirtildiği üzere tarama yapılmaması, serviks kanserinin erken tanı ile zamanında uygun tedavinin başlanmaması noktasında oldukça hassas bir kriterdir. Servikal konizasyon ise transformasyon zonu dahil edilerek endoservikal kanalı çevreleyen serviksin koni biçiminde bir bölümünün çıkarılması işlemidir. Konizasyonun temel sebebi elbette ki hastalığın tanı ve tedavisinde gelişim kaydedebilmektir. Nitekim servikal intraepitelyal neoplazinin yönetiminde klasik ancak etkili bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Buraya kadar verilen bilgilerden hareketle araştırmamızda, konizasyon operasyonlarında retrospektif analizi konusunun ele alındığını söylemek mümkündür.

Bu araştırmada 2017-2022 yılları arasında kliniğimizde yapılan konizasyon operasyonları ve nihai patolojileri sonrasında, hasta takiplerinde görülen retrospektif analizlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda çalışmanın ikinci bölümünde genel bilgiler başlığı altında serviks kanserine yönelik kapsamlı bilgilere yer

verilmiştir. Çalışmanın üçüncü ve son bölümünde ise gereç ve yöntem başlığına yer verilerek, 5 yıl boyunca toplanan veriler ışığında çalışmanın analizi gerçekleştirilmiştir.

Literatürde jinekolojik kanserlerin, serviks kanserinin ve HPV'nin ele alındığı çok sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Ancak kapsamlı bir literatür taraması nihayetinde elde edilen bilgilerden hareketle literatürde konizasyon operasyonlarında retrospektif analiz güncel verilerle ele alındığı sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Araştırmamızın bu yönüyle özgün ve güncel bir niteliğe sahip olduğu ve böylelikle literatüre katkı sağlayarak gelecek çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.



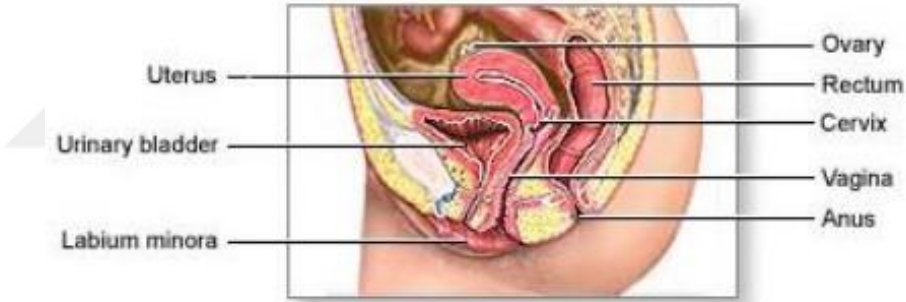
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviks

2.1.1.Serviksin Anatomisi

Serviks, mesanenin arka kısmında, rektumun ön kısmında, Uterus pelvis boşluğunda ve vajinanın üstünde bulunan kas dokusunun yoğun olduğu bir organ olarak tanımlanabilmektedir. Anatomik açıdan uterus korpus, fundus, serviks ve istmus şeklinde dört kısımda incelemeye alınabilmektedir (3, 4).

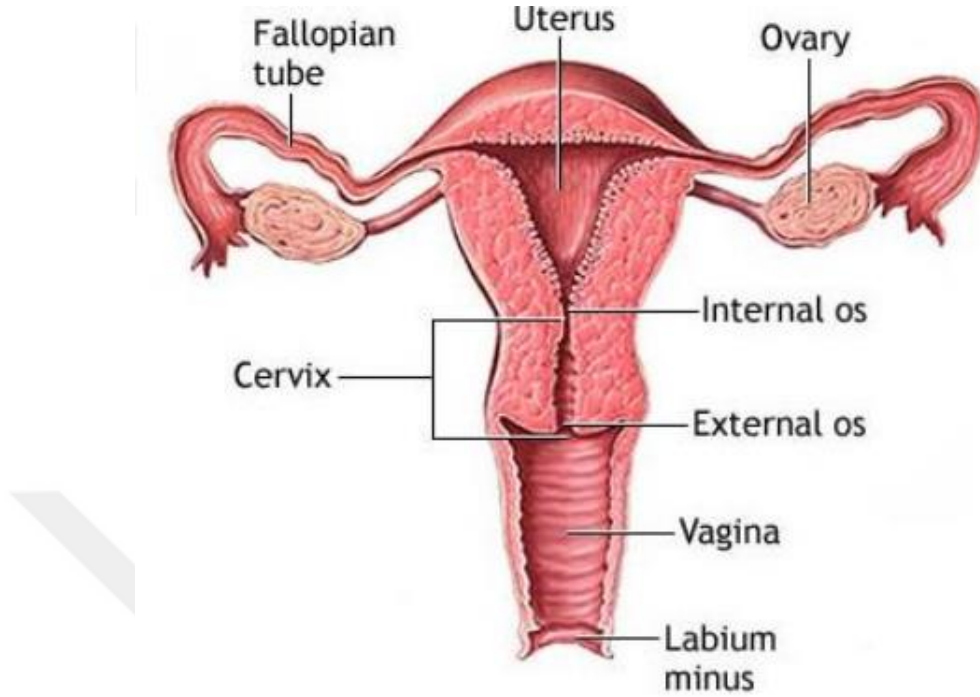
Erişkin bireylerde serviks, uterusun alt kısmını meydana getirmekte olan 3 ila 4 santimetre uzunluğunda ve 2 ila 3 santimetre çapında silindir biçimindedir. (Şekil 2.1). Uterusun içerisinde yer alan boşluğa “kavum uteri” ismi verilmektedir. Söz konusu boşluk sagittal kesit içerisinde yarık biçiminde iken koronal kesitte ise üçgen biçiminde olmaktadır. Kavum uteri üst kısımda tuba uterinaların vasıtasıyla periton boşluğuna, alt kısımda ise servikal kanal vasıtasıyla vajinaya açılmaktadır.



Şekil 2.1. Serviks Organının Sagittal Kesitte Anatomik Lokalizasyonu ve Organ Komşulukları (5)

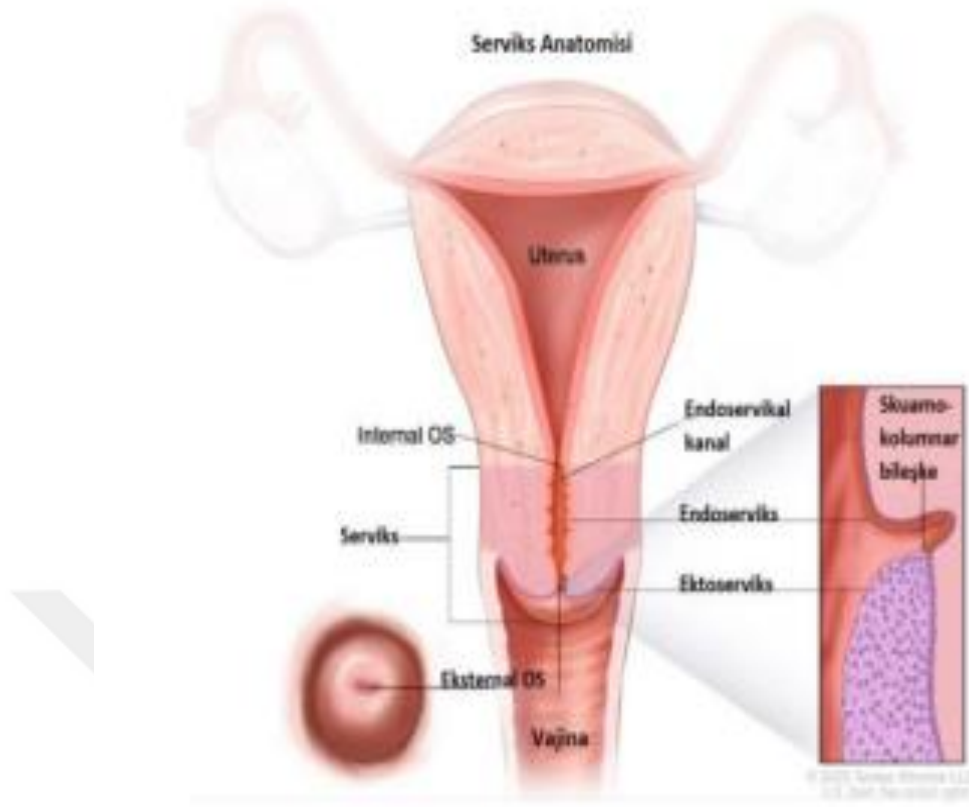
Erişkin bireylerde uterusun altında 1/3'lük bölümünü meydana getiren serviks uterinin yaklaşık olarak 2 ila 4 santimetre olduğunu ifade etmek mümkündür (6). Uterusun çapı ise apekte 2,5 santimetre iken tabanda ise 3 santimetredir. Bununla birlikte gerçekleştirilen doğum sayısı, yaş ve hormonal durum bağlamında şekli ve büyüklüğü değişim göstermektedir. Çoğunlukla silindir biçimindedir. Serviksin vajinanın üst kısmında kalan bölümüne “portio supravaginalis” ismi verilirken alt bölümünde kalan kısmına ise “portio vaginalis” ismi verilmektedir. Korpusla serviksin arasında bulunan bölüme ise “istmus” denilmektedir ve istmusun uzunluğu 0,5 santimetredir. Servikal kanalın vajinaya açılmakta olan bölümü “eksternal os” olarak adlandırılırken uterus kavitesine açılmakta olan bölümü ise “internal os” şeklinde tanımlanmaktadır.

Endoserviksi geçmekte olan endoservikal kanal, internal os aracılığıyla uterusu açılmaktadır. Eksternal os aracılığıyla ise vajinaya doğru açılmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Serviks ve Diğer Genital Organların Koronal Kesitte Görünümü

Serviks stroması ise içerisinde serviks organının sinir, damar ve lenfatiklerinin geçmekte olduğu yoğunluklu fibromusküler bir dokudan meydana gelmektedir. Uterusun yerinde kalmasını sağlamakta olan beş bağ mevcuttur. Uterusu komple sarmakta olan peritondan meydana gelen “*Ligamentum latum uteri (broad ligament)*” uterusun pelvisin yan duvarlarına bağlanmasını sağlar ve parietal peritonla devam etmektedir. Diafragma pelvis ve peritonun arasındaki bölümde bağ dokusunun doldurmakta olduğu parametrium yer almaktadır. Uterusun yan kısımlarından başlamakta olan “*Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri)*” inguinal kanal aracılığıyla labium majusta bulunan subkütan (deri altı) dokuya karışmaktadır. Vajinanın ve serviksin üst bölümünü pelvis lateral duvarlarına bağlamakta olan pelvik fasyanın fibromusküler bir yoğunluğu “*Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı)*” olarak ifade edilebilmektedir.



Şekil 2.3. Serviks Anatomisi

Sakrum ve serviksin üzerinde bulunan fasyanın arasından uzanmakta olan iki fibromusküler doku ise “Ligamentum uterosakrale” olarak ifade edilebilmektedir. İki tarafı bulunmakta olan iliak arterler üzerinden gelen uterin arterler, uterusu beslemektedir. Vaginal arter aracılığıyla anastomoz yapmakta olan desenden ile ovarian arter aracılığıyla anastomoz gerçekleştiren asendan dalları uterin arterin ayrılmasıdır. Uterin ven ise arterlerin takibini sağlayarak internal iliak vene dökülmektedir. Uterin vajinal dalları ile arterin servikal dallarından köken almakta olan serviksin arterleri, serviksin dış kısmından saat 9 ve 3 yönünde inmektedirler. Venler ise arterlere paralel seyretmektedir. Aynı zamanda hipogastrik venöz ağ üzerinde drene olmaktadırlar. Uterus ise lenfatik ağdan zengin olduğundan dolayı paraservikal lenf nodlarına drene olmaktadırlar. Daha sonra ise obturator, eksternal iliak ve hipogastrik lenf nodlarına drene olurlar (7).

Fundusun lenfatikleri ise ovarian arter doğrultusunda ilerleme sürdürerek birinci lumbal vertebranın hizasında olan paraaortik nodüllere dökülmektedir. Serviks ve korpusun lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodüllerine dökülmektedir. Lenf

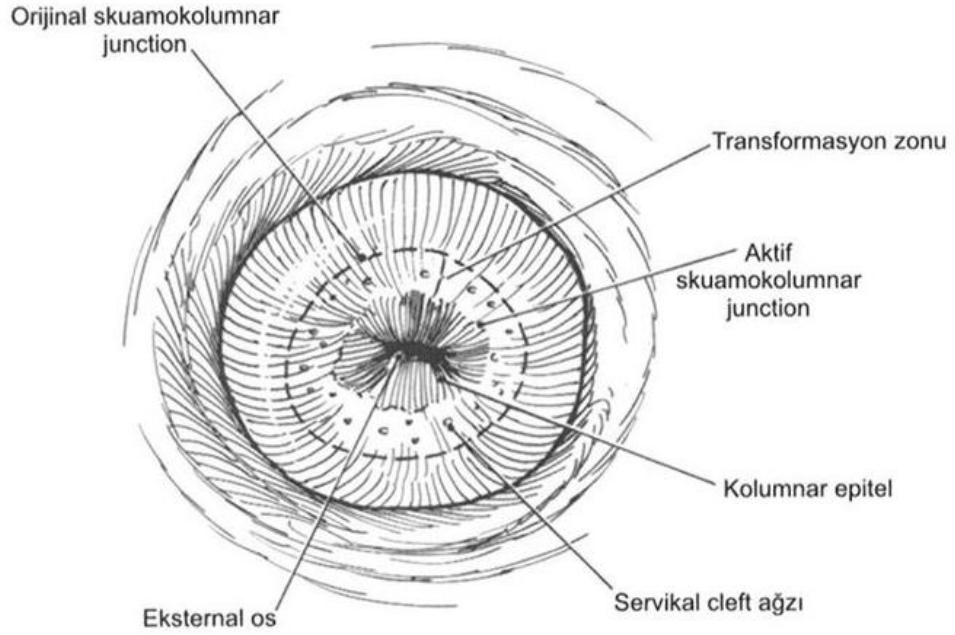
damarlarından bazıları ligamentum rotundum doğrultusunda ilerleme göstererek inguinal süperfisyel lenf nodülleri üzerine dökülmektedir (8).

Jinekolojik malignitelerin tedavi edilmesinde yoğunluklu olarak görüntü rehberi bulunan ve ayarlı cihazların (IMRT/IGRT) kullanıma alınması yaygınlık kazanmıştır. Bu bağlamda lenf nodlarının ve pelvik anatomik yapılarının görüntülenmesi tedavi sürecinin planlanması hususunda daha önemli bir hale gelmiştir (9).

2.1.2. Embriyoloji

İntrauterin 6 ila 7. haftaları içerisinde iken müllerian kanalın birleşmesi sonucunda genital kanal oluşmaktadır. Daha sonra ise alt kısımda ürogenital sinüsle birlikte invajinasyon yapması sonucunda birleşmektedir. Vajen ve serviksi meydana getiren yapı müllerian kanaldır. Bununla birlikte müllerian kanal kolumnar epitel ile çevrilidir. İntrauterin 4. aya geldiği zaman serviksin ve vajenin kolumnar epiteli skuamoz metaplazi aracılığıyla skuamoz epitele dönüşmektedir (10).

Söz konusu dönem içerisindeki yassı epitel ve kolumnar epitel sınırı “*orijinal skuamokolumnar bileşke (SCJ)*” olarak isimlendirilmektedir. Doğumun ardından uyarılara bir cevap niteliğinde skuamoz metaplazi meydana gelmektedir. Bu hususta söz konusu olan uyarılar doğumun ardından meydana gelebilen travma, enfeksiyon, PH değişimleri, hormonal etmenler ve benzeri olarak ifade edilebilir. Bu bakımdan meydana gelen yeni sınır fizyolojik SCJ olarak isimlendirilmektedir. Fizyolojik ve orijinal olan SCJ arasında bulunan söz konusu sürekli değişim bölgesi transformasyon zonu olarak isimlendirilmektedir. Bununla birlikte servikse ait olan prekanseröz lezyonların %90’lık dilimi transformasyon zonundan meydana gelmektedir (11, 12).



Şekil 2.4. Transformasyon Zonu

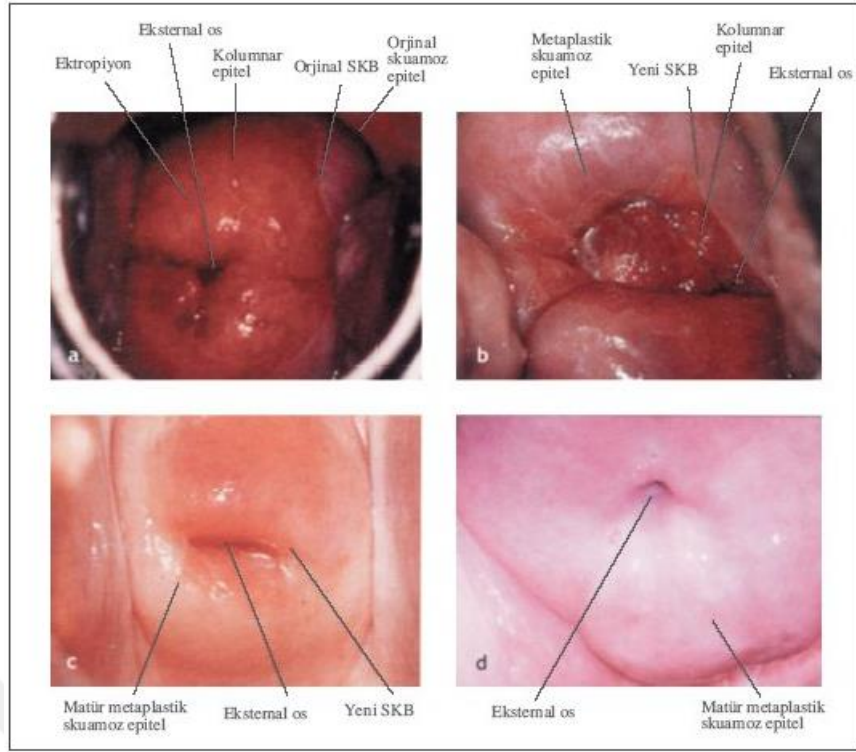
2.1.3. Histoloji

Serviks iki tipte epitelle kaplanmış durumdadır. Orijinal skuamokolumnar bileşke (SCJ) üzerinde birleşim gösteren çok katlı olan yassı epitel ile kolumnar epitelin ektoserviksın çok geniş bir bölümü kapsayan, nonkeratinize ve glikojen barındıran, 13 ila 18 aralığında hücreden oluşan çoklu hücre tabakasından meydana gelmektedir. Bu yapı göz ile gerçekleştirilen muayenede pembe renkli ancak solgun bir yapıda gözükmeaktadır (Şekil 2.5).

Koyu bir şekilde boyanmış olan küçük bir sitoplazmaya sahip ancak büyük çaplı çekirdekleri olan yuvarlak şeklinde bazal hücrelerden meydana gelen tek tabakaya sahip bir bazal membranı kapsamaktadır. Epitelin altında bulunan stromadan ayrışmasını sağlayan yapı bazal membran olarak ifade edilebilmektedir. Parabazal, süperfisyal, intermediate tabakalarının meydana getirilmesi amacı doğrultusunda bazal hücreler ayrışmakta ve farklılaşmaktadırlar. Bazal tabaka üzerinden süperfisyal tabakaya yönelik ilerleme kaydedildikçe hücrelerin sitoplazmalarında artma meydana gelir. Ancak çekirdekler küçüldüğünden dolayı protein içerikleri azalmaktadır. Asetik asit ise geri dönüşümlü bir şekilde hücresel proteinler ile presipite meydana gelmektedir. Normal

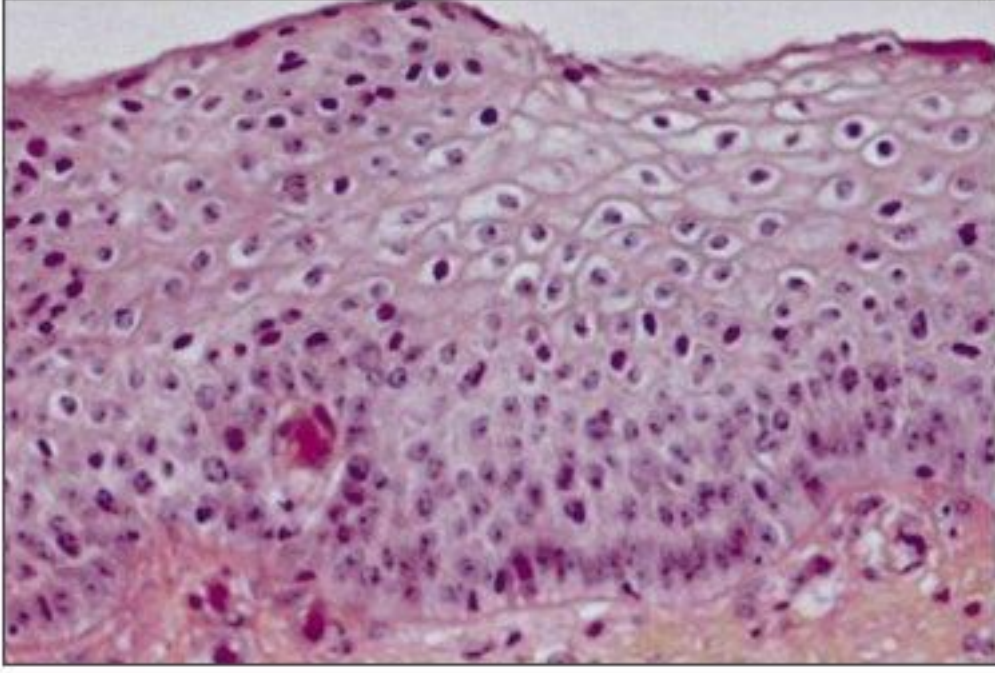
epitel üzerine asetik asit uygulanması neticesinde süperfisial hücrelerde çok düşük seviyede protein bulunduğu için renk değişikliği meydana gelmemektedir. Süperfisial ve intermediate tabakada bulunan hücreler sitoplazmaları içerisinde bol seviyede glikojen barındırmaktadır. Glikojen barındırmakta olan hücrelerin boyanması iyot aracılığıyla çok kolay bir şekilde gerçekleştiğinden dolayı Lugol solüsyonuyla normal epitel siyah ya da kahverengi renge boyanmaktadır. Postmenopozal dönem içerisinde parabazal tabakanın ardından skuamoz epitel hücrelerinin hastalaşması mümkün değildir. Bu sayede skuamoz epitel atrofik ve ince bir hal almaktadır. Endoservikal kanalı döşemekte olan çekirdekleri koyu bir renge boyanmış olan ve tek tabakaya sahip olan hücreler kolumnar epitel olarak ifade edilebilmektedir (11, 12).

Göz ile gerçekleştirilen muayene esnasında kırmızı ve damarlı olarak görülmektedirler. Bu durumun sebebi tek katlı olan hücre tabakasının alt kısımda bulunan stromanın rengini daha kolay bir şekilde göstermesinden kaynaklanmaktadır. Servikal stromaya, endoservikal kriptlerin açılması ile neticelenen pek çok sayıda invajinasyonlar meydana gelmektedir. Aynı zamanda kolumnar hücreler tarafından vajinanın ve serviksin lubrikasyonuna yol açan mukus salgılanmaktadır. Üstte bulunan sınırdaki endometrial epitelle karşılaşırken altta bulunan sınırdaysa skuamokolumnar bileşke üzerinde skuamoz epitelle karşılaşmaktadır. Orijinal skuamokolumnar bileşke (SCJ) ise çok katlı olan yassı epitelle kolumnar epitelin birleşim gösterdiği alandır ve keskin bir sınır şeklinde görülmektedir. Bulunduğu yer eksternal os bağlamında hamilelik, hormonların durumu ve benzeri türlü fizyolojik durumlara göre değişim göstermektedir. Perimenarşta ve çocuklukta, eksternal osta ya da çok yakınında bulunmaktadır. Pubertenin ardından ve reproduktif dönem içerisinde kadınların genital organlarının büyümesi östrojenin etkisinde olmaktadır. Böylelikle serviks büyüme göstermekte ve endoservikal kanal uzamaktadır. Söz konusu durum, ektoservikste kolumnar epitelin, ön ve arka dudak kısımlarında burkulmaya sebep olur. Bu durum neticesinde ise ektropiyon meydana gelmektedir. Bu yüzden, reproduktif dönem içerisinde ve hamilelikte SCJ eksternal osa ve ektoservikste uzak bir şekilde konumlanmaktadır.



Şekil 2.5. Skuamokolumnar Bileşke Yerleşimi (11)

Dışa doğru dönme gösteren kolumnar epitel, asidik vajen ortamıyla karşı karşıya kaldığında, kolumnar epitelin hasar görmesine ve yeni meydana gelen metaplastik skuamoz epitelin yerine geçmesine sebep olmaktadır. Bir kadının ergenlik döneminin ardından üretken olduğu dönemde yani; reproduktif yaşamı içerisinde perimenopozal dönemine doğru ilerleme gösterirken SCJ'nin bulunduğu yer zaman içerisinde ekstoserviks üzerinden eksternal osa yönelik ilerleme göstermeye başlamaktadır. Perimenopozal döneme geçilmesinden ve menopoza sürecinin başlamasının ardından östrojen eksikliğinden dolayı serviks küçülmektedir. Bu durum sonucunda ise skuamokolumnar bileşke daha hızlı bir şekilde endoservikal kanalın iç kısmına ve eksternal osa doğru yer değiştirmeye başlamaktadır. Postmenopozal dönemde bulunan bir kadında SCJ endoservikal kanal içerisine yerleşir. Bu durumda göz ile gerçekleştirilen bir muayene sırasında görülmesi mümkün değildir (13).



Şekil 2.6. Serviks Histolojisi (14)

2.1.4. Serviks'in Hastalıkları

Serviks, uterusun alt bölümünün isimlendirilmesidir. Üreme sisteminin parçalarından birisi olan serviks vajinayı ve uterusu birleştirmektedir. Servikste iki bölüm yer almaktadır. Dış bölüm vajinaya oldukça yakın bulunmakta birlikte ektoserviks şeklinde isimlendirilmektedir. İç kısmı ise uterusu oldukça yakındır ve endoserviks şeklinde isimlendirilmektedir. Serviksin dış ve iç kısmında yüzeyde birbirinden farklı iki tipte doku yer almaktadır. Birçok servikal kanser söz konusu iki tabakanın birleşmekte oldukları alanda başlamaktadır (15).

Serviks kanseri aniden değil, daha sonrasında kansere evrilebilecek bazı kanser öncesi değişimleri takip ederek ve çoğunlukla yıllar sonra meydana gelmektedir. Söz konusu kanser öncesi değişimler; servikal intrapitelyal neoplazi (CIN) veya skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) olarak ifade edilmektedir. Birçok kadında söz konusu değişimler kaybolur veya değişmeden kalırlar. Ancak tedavi edilemezleri durumunda bütün servikal kanserlerin önüne geçilmiş olmaktadır (16).

Serviks hastalıkları; servisit (rahim ağzı iltihabı), servikal polip, endometrial polip, napothi kistleri, rahim ağzında yara, servikal eversiyon (ektropiyon), servikal erozyon, servikal koterizasyon, HPV, rahim ağzı (serviks) kanseri olarak ifade edilebilmektedir (17).

Rahim ağız dokusunda türlü nedenlerden dolayı oluşan inflamasyon ya da enfeksiyon servisit olarak ifade edilmektedir. Kadınların yaklaşık olarak yarısında görülmekte olan oldukça sık rastlanan bir rahatsızlıktır. Söz konusu enfeksiyon, türlü bakterilere ve özellikle de cinsel yolla geçmekte olan mikrobik faktörlere bağlı ya da vajendeki diafram benzeri yabancı olan maddelerin travmasından dolayı meydana gelebilmektedir (18).

Servikste meydana gelen yaralar halk tarafından rahim ağız yarası şeklinde ifade edilmekle birlikte oldukça sık kullanılmaktadırlar. Serviksin normal görüntüsünü kaybederek daha farklı bir görünüme sahip olması anlamına gelmektedir. Çoğunlukla kırmızı renkte görünmektedir. Serviks üzerinde söz konusu farklı görüntüye yol açabilecek patolojilerden en sık görülmekte olanı servikal ektropiyon (eversiyon) olarak ifade edilebilmektedir. Bunun yanı sıra servisit, erozyon ya da servikal preinvaziv lezyonlar ve CIN benzeri lezyonlar da söz konusu duruma yol açabilmektedir (15).

Serviksin iç ve dış kısmı birbirinden farklı türde hücre yapıları ile kaplıdır. Serviksin iç kısmında silindirik epitel kaplar, dış kısmında ise yassı epitel kaplar bulunmaktadır. İç kısım kırmızı renge sahip iken dış kısım ise açık pembe renge sahiptir. İki bölgenin arasında oldukça belirgin olan bir sınır bulunmaktadır ve çoğunlukla muayenede görülmekte olan söz konusu sınır transformasyon zonu olarak isimlendirilmektedir. İçerde bulunan silindirik hücre tabakasının türlü sebeplerden dolayı dış kısma doğru ilerleme göstermesiyle söz konusu kırmızı alan daha dış kısma doğru kayma göstermiş olur. Muayene esnasında görülmesi mümkündür çünkü serviksin dış kısmını kaplamaktadır. Söz konusu duruma ektropiyon ya da servikal erozyon denmektedir. Özünde bu bölgede bir yara ya da patolojik durum bulunmamaktadır yalnızca normalde de iki yüzeyin arasında bulunmakta olan sınırın yeri değişmiştir. Söz konusu durum bir kanser ya da kanser belirtisi olmamakla birlikte içerisinde kanser ya da kansere öncü olan lezyonlar bulunabilmektedir (19).

Servikal erozyon da servikste yara biçiminde olan ve bu şekilde belirtilen bir durumdur. Servikal erozyon ile servikal eversiyon farklı durumlardır. Eversiyon (ektropiyon) ifade edildiği üzere içeride bulunan hücrelerin dış kısma doğru göç etmesi ile gelişim gösteren oldukça normal bir durumdur. Tedavi edilmesi mutlaka gerekli bir durum değildir çünkü bir hastalık değildir. Servikal erozyonun tanımlanmasında ise söz konusu mekanizmayla gelişim göstermekte olan bir durumdan bahsedilmemektedir. Farklı sebeplerden dolayı rahim ağzında meydana gelen ve genellikle ektropiyondan

oldukça farklı bir görüntüye sahip olan bir görüntüden bahsedilmektedir. Tedavi edilmesi gerekmektedir. Serviks erozyonu kapsamında serviks öncelikle görünmekte olan lezyona ve smear testine göre gereken biyopsi ve kolposkopiyle bir patoloji bulunup bulunmadığı bakımından değerlendirmeye alınmalıdır. Kolposkopi, smear testi ve biyopsiden alınan neticeleri normal durumda olan hastalarda lezyon için dondurma ya da yakma işlemi benzeri tedaviler uygulamaya alınabilmektedir (20).

Serviks kanserinin tanılanmasında ise genellikle PAP-Smear testi kullanıma alınmaktadır. Bu bağlamda anormal olan bir bulguya rastlandığında ise kolposkopi aracılığıyla servikal biyopsi gerçekleştirilmektedir. Bununla birlikte servikal kanser insidans oranında Pap-Smear testinin yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanması ile birlikte düşüş yaşanmıştır. Pap-Smear testinin uygulanması açısından en doğru zaman menstruel siklusun ortaları olarak ifade edilebilmektedir (21).

Serviks kanseri bakımından önem taşıyan testlerden bir diğeri ise HPV testi olmaktadır. HPV ve serviks kanseri ile ilgili gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde serviks kanseri olan hastaların %99,9'luk diliminin aynı zamanda HPV olduğu belirlenmiştir (22).

Serviks kanseri ve HPV arasında bulunan ilişki bağından dolayı çok genç yaşlarda cinsel birliktelik yaşamak, birden fazla partnerle birlikte olmak HPV riskini arttırmakta ve bu doğrultuda serviks kanseri riskini de arttırmaktadır. Bununla birlikte sigara ve alkol tüketimi de birçok hastalıkta olduğu gibi bu hastalıkta da riski arttırmaktadır. Glisemik indeksi yüksek seviyede olan gıdalar ile beslenmek ve obezite de jinekolojik kanser riskini yükseltmektedir (23).

Serviks kanserinin tedavi edilmesinde ise radyasyon tedavisi ve histerektomi kullanıma alınmaktadır. Söz konusu tedavilerin yanı sıra kemoterapi tedavisi de uygulamaya alınmaktadır. Yalnızca kemoterapinin uygulamaya alındığı hastalar çoğunlukla hastalığın oldukça ileri evresindedirler. Serviks kanseri tanılanmış olan ve hastalığın henüz erken evresinde bulunan bir bireyin doğurganlığını kaybetme isteminde bulunup bulunmamasına göre serviksin bir bölümü korunabilmektedir (24).

2.1.5. Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Dr. George Papanicolaou tarafından vajinal smear ile birlikte servikal kanserin tanılanabileceğinin iddia edilmesiyle birlikte Pap smear'in jinekoloji pratiği kapsamındaki kullanımı yaygınlık kazanmıştır. 1900 senesinde Dr. Thomas Stephen

Cullen tarafından preinvaziv lezyonların dikkate alınması ile başlamış olan çalışmalar doğrultusunda 1949 senesinde Papanicolaou tarafından ilk kez “displazi” tanımlanmasında bulunulmuştur. Displazi tanımı ise preinvaziv lezyonların belirlenmesi amacı doğrultusunda kullanıma alınmıştır. Displazinin servikal epitelinin katmanlarında oldukça farklı seviyelerde etki eden atipik non-invaziv değişikliklerin bulunduğu saptanmıştır (25).

Günümüz koşullarında servikovajinal sitolojilerin değerlendirmeye alınmasında meydana gelen karışıklığın engellenebilmesi ve terminolojinin standartize edilmesi amacı doğrultusunda 1988 senesinde “*Bethesda sistemi*” tanımlanmıştır. 1991 ve 2001 senelerinde düzenlenmiş ve 2014 senesinde güncel bir raporlama sistemi meydana getirilmiştir. Tanı ve tarama tekniklerinin geliştirilmesi ve etiyopatogenezin daha kapsamlı ve detaylı bir şekilde ele alınmasıyla seneler içerisinde kılavuzlar sürekli revize edilmiştir. Terminoloji kapsamında sitolojik farklılıklar açısından “*skuamöz intraepitelyal lezyon*” terimi kullanıma alınmaktadır. Histolojik farklılıklar açısından ise CIN terimi kullanıma alınmaktadır. Aynı şekilde terminoloji kapsamında hafif, orta, ağır derecede displazi ile karsinoma in situ olarak sırası ile CIN 1, CIN 2, CIN 3 terimleri kullanıma alınmaktadır (26).

Güncel Bethesda sistemi bağlamında skuamöz hücre anormallikleri;

- Önemi fazla belli olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS),
- Ekarte edilmesi mümkün olmayan yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (ASC-H),
- Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL),
- Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL),
- Skuamöz hücreli karsinom olarak saptanmıştır.

Glandüler epitel ile ilgili patolojiler ise önem derecesi belirlenememekte olan atipik glandüler hücreler (AGC), endoservikal adenokarsinoma in situ (AIS), neoplastik değişim yönündeki atipik glandüler hücreler ve adenokarsinoma başlıkları altında değerlendirilmiştir (Tablo 2.1) (26).

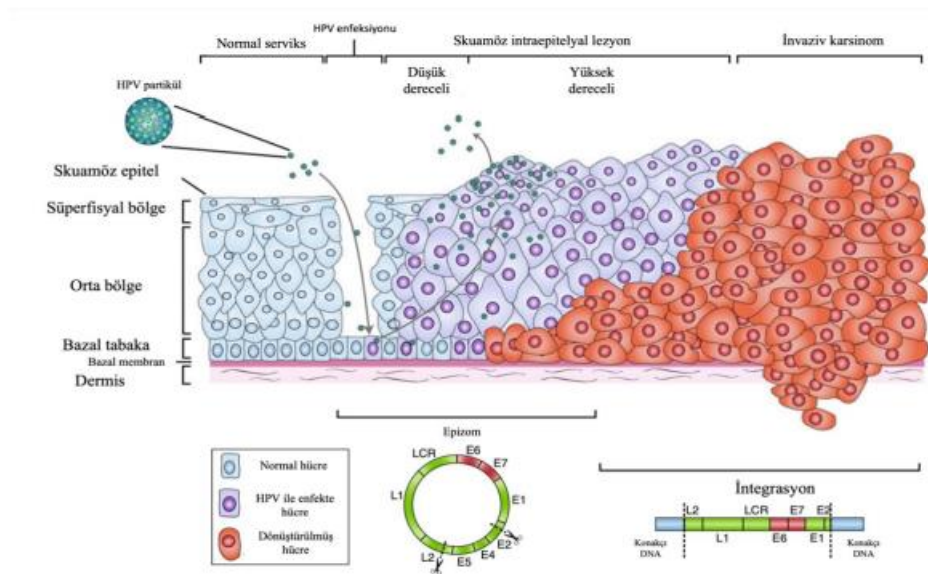
Tablo 2.1. Bethesda Sınıflaması (26)

Non-neoplastik bulgular
Non-neoplastik hücresel değişiklikler
• Skuamoz Metaplazi • Keratotik değişiklikler • Atrofi
Gebelikle İlişkili Değişiklikler
Reaktif Hücresel Değişiklikler
• İnflamasyon • Radyasyon • Rahim içi araç
Histerektomi sonrası glandüler hücreler
Organizmalar
• Trikomonas vaginalis • Kandida ile uyumlu fungal organizmalar • Bakterial vaginosis ile uyumlu • Aktinomiçes ile uyumlu bakteri morfolojisi • Herpes simpleks ile uyumlu hücresel değişiklikler • Sitomegalovirüsle uyumlu hücresel değişiklikler
Diğer
Endometrial hücreler (45 yaş ve üstü bir kadında)
(Skuamoz intraepitelyal lezyon açısından negatifse, bu belirtilmelidir)
Epitelyal Hücre Anomalileri
• Skuamoz Hücre
Atipik skuamoz hücreler (ASC)
Önemi belirsiz (ASC-US)
HSIL dışlanamıyor (ASC-H)
Low-grade skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL) (HPV/hafif displazi/CIN1)
High-grade skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL) (Orta ve Şiddetli displazi, CIS; CIN-2, CIN-3)
Skuamoz hücreli karsinoma
• Glandüler Hücre
Atipik

Endoservikal hücreler (NOS ya da açıklayıcı bilgi)
Endometriyal hücreler (NOS ya da açıklayıcı bilgi)
Glandüler hücreler (NOS ya da açıklayıcı bilgi)
Atipik
Daha fazla neoplaziye destek vermekte olan endoservikal hücreler
Daha fazla neoplaziye destek vermekte olan glandüler hücreler
Endoservikal adenokarsinoma in situ
Adenokarsinoma
Endoservikal
Endometriyal
Ekstrauterin
Farklı şekilde belirtilmeyenler (NOS)

2012 senesinde ASCCP ve LAST tarafından HPV ile alakalı anogenital skuamöz lezyonların sınıflandırmaya alınmasında birtakım değişimler bildirilmiştir. Söz konusu değişiklikler neticesinde;

- CIN 1; LSIL ile,
- CIN 2; p16 negatifliğine ve pozitifliğine göre LSIL ve HSIL ile,
- CIN 3 ise HSIL ile alakalı görülmüştür (27).



Şekil 2.7. Benign Servikal Lezyonun İnvaziv Kansere Progresyonu (28)

Preinvaziv lezyonların spontan bir şekilde gerilemesi ya da daha yüksek dereceli olan bir displaziye dönüşmesi mümkündür. Bununla birlikte invaziv kansere de dönüşebilmektedir. Servikal intraepitelyal neoplazinin derecesi yükseldikçe gerileme olasılığı düşmektedir (Şekil 2.7) (29).

Sıklık

Toplum içerisinde CIN'in tüm derecelerinin görülme sıklığı %2 civarında iken ortalama olarak başlama yaşı 20 ila 25 aralığındadır. Günümüz şartlarında CIN görülme sıklığı smear testinin düzenli bir şekilde uygulanması ile daha sık olmaktadır. Bu yüzden smear testinin hayat kurtarıcı olması söz konusudur. Servikal kansere yakalanmış olan bireylere ya tarama gerçekleştirilmemiştir ya da kişi üç yıldan daha uzun bir süre kanser tarama testleri ile hekim kontrollerine ara vermiştir (30).

Doğal Süreç

CIN şeklinde isimlendirilmekte olan, transformasyon bölgesi üzerinde oluşan atipik skuamöz değişiklikler, serviks kapsamındaki en yaygın olan premalign lezyonudur. Söz konusu lezyonlar derinlikleri bağlamında hafif, orta ya da şiddetli olarak tanımlanmakla birlikte CIN 1, CIN 2, CIN 3 şeklinde ifade edilmektedir. Daha sonraki evrelerde ise CIN, skuamöz kansere evrilmektedir. Çok daha nadir bir şekilde görülmekte olan servikal glandüler intraepitelyal neoplazinin (CGIN) ilerlemesi durumunda servikal adenokarsinom halini almaktadır (31).

Epitelin alt bölgesinde üçte birini kaplayan bir dilimde meydana gelen CIN 1, hafif düzeyde atipik hücresel değişikliklerden bazılarıdır. HPV'nin sitopatik etkisi yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Daha önceki terminoloji sistemi kapsamında düşük dereceli olan skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) şeklinde adlandırılmaktadır (31).

Epitelin bazal üçte ikisi içerisinde oluşan orta dereceli olan atipik hücresel değişimler CIN 2 olarak ifade edilmektedir. Epitelin olgunlaşma durumu korunmaktadır. Aynı zamanda yüksek dereceli olan bir lezyon şeklinde belirtilmektedir. CIN 2 kapsamında prekanseröz lezyonlar "*p16 immün boyama*" yöntemi ile tabakalandırılmaktadır. CIN 2 lezyonlarının yineleme olasılığı düşüktür. Genellikle CIN 1 ve CIN 3 lezyonlarının da bulunduğu heterojen bir karışım şeklinde görülmektedir. P16'nın negatif olması durumunda CIN 2 kapsamında lezyonun isimlendirilmesi LSIL biçiminde pozitif olması durumunda ise yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) şeklinde adlandırılmaktadır (31).

CIN 3 epitelinin üçte ikilik diliminden daha fazlasını kapsamakta ve atipik hücrel değişimler ciddi oranda olmaktadır. Tam kalınlıkta olan yüksek dereceli bir lezyon olmaktadır. HSIL şeklinde adlandırılan CIN 3, öncesinde ciddi displazi veya karsinoma in situ olarak adlandırılmıştır. CIN 2'nin daha düşük olasılıkla yenilenebilir olması CIN 2 ile 3'ün CIN 2,3 şeklinde bir arada gruplandırılmasına yol açabilmektedir (31).

LSIL vakalarının %60'lık dilimi tedavi edilmediği durumlarda 2 ila 3 sene içerisinde gerileme göstermektedir. HSIL vakalarının %15'i ise tedavi edilmediği durumlarda 3 ila 4 sene içerisinde gerilemektedir. %12'lik dilimi ise 10 sene içerisinde ilerleme göstermektedir (32).

Servikal intraepitelyal neoplazi bakımından gerçekleştirilen tedavilerde kullanıma alınan ablatif teknikler neticesinde in vivo şeklinde etkilenmekte olan servikal doku yok olmaktadır. Eksizyonel teknikler ise etkilenmekte olan dokuyu çıkarmaktadır. Ablatif teknikler kriyoterapi, soğuk koagülasyon ve lazer ablasyon olarak ifade edilebilmektedir. Eksizyonel teknikler ise lazer konizasyon, soğuk bıçak konizasyonu (CKC), elektrocerrahi iğne konizasyonu, loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) olarak ifade edilebilmektedir. Eksizyonel teknikler, patolojik inceleme gerçekleştirilebilecek olan doku örneği sağladıklarından dolayı yaygın bir şekilde uygulamaya alınmaktadır fakat CIN'in tamamıyla yok olması için geliştirilmiş olan üstün bir teknik bulunmamaktadır (31).

Risk Faktörleri

Servikal intraepitelyal neoplazilerin meydana gelmesinde etkili olan pek çok risk etmeni bulunmaktadır. Servikal preinvaziv lezyonlar üzerinden serviks kanserinin gelişim göstermesi seneler içerisinde olmaktadır. Etiyopatogeneizde en temel olan etmen ise persist üzerinde HPV'in var olmasıdır. Serviks kanseri kapsamında yaklaşık olarak %99.7'lik bir diliminde HPV DNA izlenmektedir. Farklı etmenlerin mekanizması net bir şekilde belli değildir. Ancak yardımcı etken şeklinde patogeneze üzerinde rol almaları söz konusudur (30).

a) Davranışsal Risk Faktörleri

Tütün ve alkol kullanımı her hastalıkta etkili olduğu gibi rahim ağzı kanserinin öncüsü olan CIN üzerinde etki sağlayan bir faktördür. Bu bağlamda geniş çaplı değerlendirildiğinde düzenli ve sağlıklı beslenme de bu hususta etki etmektedir. Sigara

içen bireylerde içmeyen bireylere nazaran rahim ağzının görülme olasılığı 2 kat daha fazla olmaktadır. Bununla birlikte serviks kanserinin şiddeti bakımından sigara kullanım miktarının etkili olduğuna dair görüşlerde bulunmaktadır. Günlük tüketim olarak değerlendirildiğinde fazla sigara içenlerin CIN derecesi oldukça yüksektir (33).

Bireyin cinsel hayatının 20 yaşından daha önce başlamış olması ve bu durumun pek çok partnerle devam etmesi oldukça etkili bir faktördür. Aynı şekilde sayısı fark etmeksizin bireyin cinsel partnerlerinin daha öncesinde cinsel yolla bulaşmış olan bir hastalık geçmişinin ya da HPV enfeksiyonunun olması doğrudan bir risk olmaktadır (34).

İlk cinsel ilişki yaşının küçük olmasının yanı sıra ilk doğum yaşının da küçük olması CIN kapsamında etki sağlayan bir risk faktörüdür. Bireyin sosyoekonomik durumunun düşük olması ve tekstil sanayisinde çalışıyor olması da etkili olmaktadır. Sosyoekonomik durumu yetersiz seviyede olan kadınlarda, serviks kanseri riski oldukça yüksektir. Aynı zamanda, serviks kanseri, sosyoekonomik durumu yetersiz olan kadınlarda %71 ya da daha fazla oranda mortal bir şekilde seyretmektedir. Bu duruma sebep olarak da, söz konusu popülasyon kapsamında doktor başvurusunun oldukça az olduğu ve kişisel hijyene dikkat edilmediği görüşleri ileri sürülmektedir (6).

Bununla birlikte hijyene dikkat edilmemesi de hastalığın oluşmasına yol açabilmektedir. Bu hususta genel hijyen kuralları dikkate alınmalıdır. CIN'e neden olan virüsler genellikle cinsel ilişki yoluyla bulaşmaktadır. Bu bağlamda davranış kaynaklı olup sonucunda medikal bir risk faktörü doğurması bakımından spermin DNA'sı etkili olmaktadır (35).

b) Medikal Risk Faktörleri

Persist üzerinde bulunan human papilloma virüs bu hususta medikal risk etmenlerinden birisidir. Bununla birlikte multiparite, spontan vajinal doğum sayısı, HSV-2 enfeksiyonunun bulunması, HIV enfeksiyonunun var olması, Klamidya, T. Pallidum, trikomonas enfeksiyonları gibi etmenler de söz konusudur. Vitamin eksikliği kapsamında C vitaminin eksik olması, folik asit ve beta karoten eksikliği de oldukça etkilidir. Daha öncesinde geçirilmiş olan cinsel yol ile bulaşan bir hastalık öyküsünün var olmasında risk faktörleri arasında yer almaktadır (33).

Bağışıklık sistemi bütün kanser türlerinde olduğu gibi serviks kanserinin seyrinde ve tedavisinde de oldukça önem taşımaktadır. Bu bağlamda bağışıklık sisteminin baskılanmış olması önemli bir risk etmenidir (30).

2.2. Serviks Kanseri Risk Faktörleri

Serviks kanserinin meydana gelmesinde etkili olan diğer risk etmenleri (36):

- İlk cinsel ilişki yaşının 16 yaşından daha küçük olması,
- Birden fazla kişiyle birlikte olmak,
- Irk,
- Düşük sosyoekonomik düzey,
- Sigara ve alkol tüketimi,
- Çok eşli cinsel yaşamı olan kişi ile cinsel ilişkide bulunulması,
- İlk gebelik ve doğum yaşının 20 ve altında olması,
- Doğum sayısının üç ve üzeri olması,
- Tedavi edilmemiş diğer vajinal enfeksiyonların olması,
- İmmün supresyon durumunun olması,
- 15 yaştan önce menarşın başlaması,
- Birinci dereceden akrabalarda servikal kanser öyküsünün olması,
- Düzenli pap testi yaptırılmaması,
- Sebze-meyveden fakir beslenilmesi (vitamin c, beta karoten ve folat eksikliği),
- Beş yıldan fazla doğum kontrol hapı kullanma durumunun olması,
- Kötü hijyen,
- Sünnnet olmamış erkekler ile cinsel ilişki yaşanması,
- Human papilloma virüs (hvp) olarak ifade edilebilmektedir.

Bu hususta özellikle HPV tip 16 ile 18 prognostik bir önem taşımaktadır. Paritenin taşımakta olduğu önem yaklaşık olarak 150 yıldır bilinmektedir. Bu yüzden cinsel ilişki ve bu bağlamdaki etmenler araştırmacılar tarafından dikkat edilen bir husus olmuştur ve cinsel yolla bulaşmakta olan virüs ve hastalıklar araştırmalara tabi tutulmuştur. İlk olarak herpes virüsle ilgili araştırmalar gerçekleştirilmiştir fakat net bir sonuca varılamamıştır. Ardından 1970’li senelerde HPV ile ilgili çalışmalar gerçekleştirilmeye başlamıştır. Söz konusu çalışmalardan elde edilen pozitif bulgular doğrultusunda günümüzde bu hususta önem taşıyan bir bilgi seviyesine erişilmiştir. Günümüzde serviks kanserinin gelişim göstermesi bakımından HPV’nin bulunması gerekliliği, farklı risk etmenlerinin virüs ile karşı karşıya kalma oranlarını yükselttiği veya viral persistansın karsinogenik sürece hız kazandırdığı ifade edilmektedir (37, 38).

Gerçekleştirilen son çalışmalar neticesinde prezervatif kullanımının HPV bakımından koruma sağlamadığı fakat Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) hastalığının meydana gelmesine sebep olan Chlamydia ve HIV gibi farklı cinsel geçişli olan hastalıklara yönelik koruma sağladığı belirlenmiştir. Anüs ve vajinanın arasında kalmakta olan perinenin hijyenine yeterli düzeyde dikkat edilememesi ve doğru bir şekilde uygulama gerçekleştirilememesi genito-üriner enfeksiyonlar açısından önem taşıyan bir risk etmenidir. Söz konusu enfeksiyonların mümkün olan en erken dönem içerisinde belirlenmesi ve bu doğrultuda gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu önlemlerin alınmasına geç kalınması durumunda serviks ve infertilite kanserleri gibi önemli sağlık problemlerinin meydana gelmesi söz konusu olabilmektedir (39).

Bireylerin sosyoekonomik durumlarının kötü olması hijyenik açıdan davranışları da olumsuz yönde etkilemektedir. Çünkü bireyler hem yeterli beslenmeye hem de sağlık kurumlarına gitmeye bütçe ayıramamaktadırlar. Bununla birlikte bireyin sosyal güvencesinin bulunmaması, tarama testlerine bütçe ayıramaması ve koruyucu olan sağlık hizmetlerinden faydalanamaması gibi durumlar serviks kanseri riskini yükseltmektedir (40).

2.2.1. Human Papilloma Virüs (HPV)

Human Papilloma Virüs (HPV) hakkındaki en eski bilgilere eski Roma döneminden ulaşmak mümkündür. Söz konusu dönemde uzak doğuya göreve giden askerlerin kendi ülkelerine geri geldiklerinde penislerinde siğiller bulunduğu ifade edilmektedir (41).

1842 senesinde İtalyan fizikçi Domenico Rigoni-Stern tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada 1760 ila 1839 yılları aralığında uterus kanseri sebebiyle hayatını kaybeden kadınlar incelemeye alınmıştır. Çalışma neticesinde dul ve evli olan kadınlara nazaran rahibelerde ve bekar kadınlarda uterus kanserine daha az rastlandığını ifade etmiştir (42).

1922 senesinde ilk kez Basel’de Lutz ve Lewandowski, geniş verrukozlar aracılığıyla karakterize epidermodisplazia verruciformis tanımlamasında bulunmuşlardır. Söz konusu hastalarda alın, yüz, eller ve benzeri güneşe maruz kalmakta olan bölgelerde papillomatöz lezyonlara rastlanmakta olduğu ifade edilmiştir. Bununla birlikte bazılarında ise skuamöz karsinomlara dönüşüm meydana geldiği gözlemlenmiştir (43).

HPV hususunda gerçekleştirilen araştırmalar ise genellikle hayvan ve insanlarda bulunan siğillerin deneysel olarak bulaşmalarının gösterilmesi biçiminde ilerlemiştir. Bu bağlamda ilk tanımlama ise 1933 yılında gerçekleştirilmiştir (41).

1961 senesinde ise karsinomada virüsün DNA'sı izole edilerek insan siğillerinin bulaşıcı etyolojisinin hücresiz bir şekilde bulaşmaya dayanmakta olduğu belirlenmiştir. Ancak karsinomatöz ilişki belirli bir zaman sonra dikkate alınmayıp siğiller yalnızca kozmetik bir sorun olarak değerlendirilmiştir (43).

1957 senesinde Millewski ve Jablonska tarafından gerçekleştirilen inokülasyon deneyleri ile birlikte siğillerde bulunan viral etyoloji belirlenmiştir. Söz konusu siğillerde görölmekte olan partiküllerin aslında skuamöz hücreli olan karsinoma evrilme potansiyelinin bulunduğu kanıtlanmıştır. Orth ve arkadaşları tarafından epidermodisplazia verruciformis ve skuamöz hücreli olan karsinom biyopsilerinde geneli HPV tip 5 olan pek çok yeni papillomavirus bulunduğu ifade edilmiştir. Söz konusu hastalarda ilk izole edilmekte olan ise HPV tip 5 olmaktadır (43).

Papillomavirus araştırmaları genel kapsamı ile orofarengeal kanserin alt kümeleri, anogenital kanserler ve serviks kanserine yol açan spesifik tiplerin belirlenmesi biçiminde ilerleme göstermiştir. 1980 senesinde genital siğiller arasından HPV tip 6 ile 1982 senesinde laringeal kanser üzerinden HPV tip 11'in izole edilmesi gerçekleşmiştir (43).

a) HPV'nin Virolojisi

Papillomavirusların küçük boyutlu ikosahedral simetrisine sahip olan ve zarfsız DNA virusları olduğunu ifade etmek mümkündür. Bununla birlikte papillomavirus partikülleri 52 ila 55 nanometre aralığında bir çapa sahiptirler. Virion partikülü ise 72 adet kapsomerden meydana gelen kapsidin içerisinde çift zincirli olan sirküler DNA'dan meydana gelmektedir. Morfolojik açıdan kapsomerlerin iki tipinin bulunduğu ifade edilebilmektedir. Söz konusu 72 kapsomerden 60 adeti 6 adet komşu kapsomer ile kuşatılmış olan hekzonlardan meydana gelirken 12 adeti ise 5 adet komşu kapsomer ile çevrilmiş olan pentonlardan meydana gelmektedir (44).

Papillomavirus kapsidi ise 2 adet yapısal olan protein barındırmaktadır. Bu proteinlerden ilki L1 olan Major kapsid proteini toplamdaki viral proteinin %80'lik dilimini meydana getirmektedir. L2 ise minör protein olarak ifade edilebilmektedir. Söz konusu virüs L1 proteinin vasıtasıyla yassı olan epitel hücrelerin enfekte olmasına yol açar ve böylelikle hücre içerisinde artış gösterir. İnfeksiyon esnasında ise inflamasyon

meydana gelmeden hücrel bir yanıt verilerek virüsün ortadan kaldırılması için çaba gösterilmektedir. L1 aynı zamanda Viral kapsid antijeni olmakla birlikte proteine yönelik meydana getirilen nötralizan antikorlar vasıtasıyla hücrel bir yanıt meydana getirmektedir. Enfekte olması ise hücre çekirdeği içerisinde ise virus genomu epizomal ya da entegre enfeksiyona yol açabilmektedir. Entegre enfeksiyon kapsamında viral genom ise bireyin DNA'sında yer edinerek hücre fonksiyonu üzerinde önem taşıyan sorumlulukları bulunan retinoblastom üzerinde tümör baskılamakta olan gen ile p53'ün baskılanmasına ve bu bağlamda kontrolsüz durumdaki hücrelerin artmasına yol açabilmektedir (44, 45).

Genital HPV enfeksiyonları kapsamında en sık olarak görülen bulaşma yolunun cinsel temas olduğu ifade edilebilmekle birlikte tek yol bu değildir. Ancak farklı yollarla bulaşan HPV enfeksiyonlarının neticesinde serviks kanserinin meydana gelme olasılığı oldukça düşüktür. HPV ise fazlasıyla bulaşıcı olmaktadır (45).

HPV'in yaklaşık olarak 100 farklı tipinin karakteristik tropizm gösterdiğini ifade etmek mümkündür. HPV'in tiplerinden bazıları (HPV 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60 ve 65 olmak üzere) sıklıkla plantalar ve deri üzerinde meydana gelen siğillerden izole edilmektedir. HPV'in farklı bazı tiplerininse (HPV 6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73, 54 olmak üzere) habis lezyonlardan ve anogenital selimden izole edildiğini ifade etmek mümkündür. Bazı zamanlarda da söz konusu tiplere oral kavite, dokular, larinks lezyonları, orofarinks üzerinde rastlanması mümkündür (46).

Yaklaşık olarak 40 tür HPV genital mukozanın enfekte olmasını gerçekleştirmektedir ve servikal biyopsilerin genelinde 14 tipi saptanmaktadır (51). Viral enfeksiyonlarda en iyi şekilde bilinmekte olan biçimi ise çoğunlukla kondiloma olarak ifade edilebilmektedir. Kondilomaların HPV 6 ve 11 ile yaklaşık olarak %90 oranında bir ilişkisi bulunmaktadır (46).

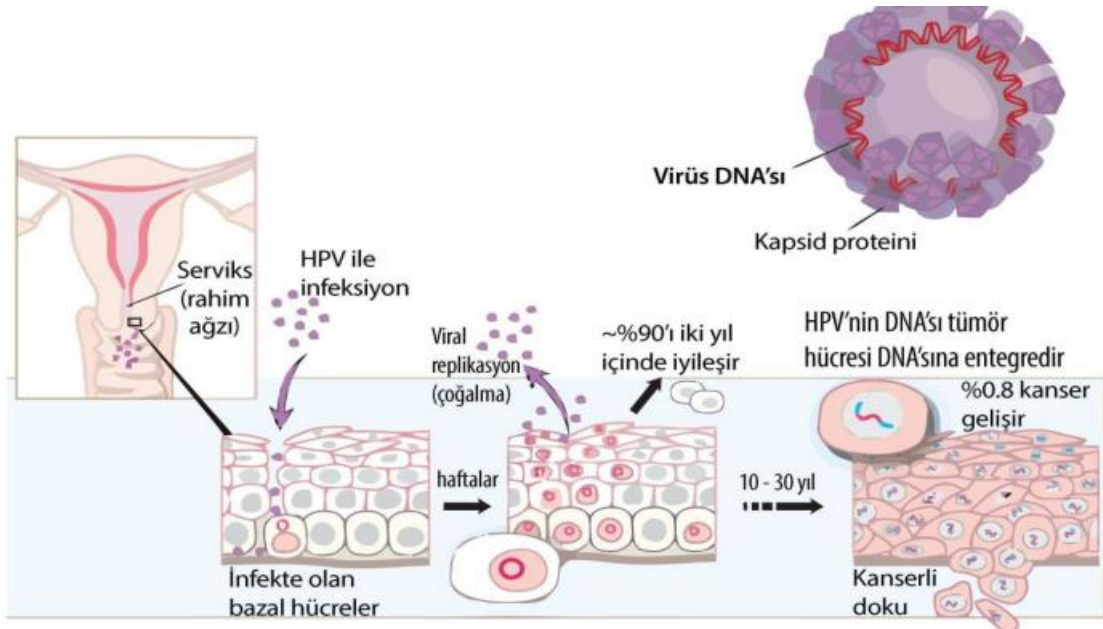
Vajinal (VAIN), Servikal (CIN), penil (PIN), vulvar (VIN), ve anal (AIN) neoplaziler ise iyi huylu ya da düşük riskli olmak üzere isimlendirilmekte olan HPV 6 ve 11 alt tipleriyle bir ilişki içerisinde. Aynı zamanda daha sıklıkla yüksek derecede riskli olarak kabul görmekte olan HPV 16, 18, 45, 31, 35 onkogenik alt tipleri ise neoplastik lezyonların içerisinde izole edilmektedir (46).

Aynı zamanda meydana gelen kanser hastalıklarının %16'lık diliminin enfeksiyon dolayısıyla meydana geldiği görüşü öne sürülmüştür. Bununla birlikte enfeksiyonun sebep olduğu bütün kanserlerin %30'lu diliminde HPV'in etkili olduğu düşünülmektedir. Ortalama olarak 120 HPV tipi arasında yer almakta olan HPV 16 ve 18 tiplerinin dünya genelinde bütün servikal kanser vakalarından %70'i ile bağlantılı olduğu ifade edilebilmektedir (47).

Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından yürütülmekte olan çalışmalar doğrultusunda insanlardan ayrıştırılmış olan 189 tip HPV tespit edilmiştir. Söz konusu HPV tiplerinin 30 türünün Papillomaviridae familyasına ait olduğu belirtilmiştir (48).

HPV'nin sınıflandırılması değerlendirilecek olursa gamma, alfa, beta, mu, nu şeklinde ayırtırmak mümkündür. HPV genomlarının arasında bulunmakta olan benzerlik durumunun DNA hibridizasyonu aracılığıyla tespit edilmesinin ardından HPV'ler sınıflara ayırtırılmıştır. Papillomavirüslerinin sınıflandırılmasında ise L1 gen bölge benzerliği esas alınmaktadır (49).

İnsanlarda ve hayvanlarda alfa papillomavirüslerin mukoza ile birlikte deri üzerinde yaralar meydana getirmesi mümkündür. Yüksek derecede risk grubunda olan lezyonlar ise kanserin meydana gelmesine yol açabilirken düşük derecede risk grubunda bulunan lezyonlar ise benign lezyona yol açabilmektedir (50).



Şekil 2.8. HPV'nin Serviks Kanseri Geliştirme Süreci (51).

b) HPV'nin Epidemiyolojisi

Papillomaviridae familyası içerisinde kapsüllü olan, iki adet yapısal protein ile L1 ve L2 biçimindeki sekiz geni kodlamakta olan sekiz kilobaz dairesel genomu bulunan küçük çaplı ve gelişme gösterememiş olan çift ipliğe sahip DNA virüsleri papillomavirüs olarak tanımlanmaktadır (52).

Hücre kültürü içerisinde rekombinant şeklinde üretilmekte olan L1 proteini, virüse benzeyen bir parçacık (VBP) meydana getirmek amacı doğrultusunda viral genomun olmadığı durumlarda kendi kendisini toplamaktadır. Human papilloma virüs (HPV) aşılarında kullanıma alınan bir immünojen olarak L1 VBP'i ifade etmek mümkündür. L1 ile beraber L2 HPV'nin enfektivitesine aracı olan küçük kapsid proteini olarak ifade edilebilmektedir (53).

Günümüzde gerçekleştirilen araştırmalar kapsamında DNA sekanslamasıyla tarif edilmekte olan 100'den fazla HPV tipi tespit edilmiştir. Söz konusu HPV tiplerinin yalnızca 35 adeti anogenital mukozanın tutulmasını sağlamaktadır. Anogenital mukozayı tutmakta olan ve malign ya da premalign lezyonlar ile birlikte gözlemlenen HPV tiplerinin düşük derecede riskli ve yüksek derecede riskli olmak üzere iki temel kategoriye ayrıştırılması mümkündür (54).

HPV enfeksiyonları kapsamında yüksek derecede riskli olan grup tip 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82 olarak belirtilebilmektedir. Muhtemel yüksek derecede risk barındıran tip 26, 53, 66 iken düşük derecede riskli olan grup ise tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 olarak ifade edilmektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Mukozal HPV Tipleri

Mukozal HPV TİPLERİ
Onkojenik ya da yüksek derecede riskli olan HPV tipleri; HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82
Muhtemel onkojenik ya da muhtemel yüksek derecede riskli olan HPV tipleri; HPV 26, 53, 66
Onkojenik olmayan ya da muhtemel yüksek derecede riskli olan tipler; HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72,81

HPV'nin kutanöz tipinden dolayı ciltte siğiller meydana gelebilmektedir. HPV'nin mukozal tipi ise vajina, vulva, rektum, serviks, penis, anüs ya da skrotumu infekte etmektedir (Tablo 1.2).

Söz konusu HPV tipleri anal ve oral seks, vajinal, ciltten cilde genital temas ile ya da doğum kanalından geçiş esnasında bulaşmaktadır. 1980 senesinde Zur Hausen gerçekleştirdiği araştırmalarda serviks kanseri vakalarını incelemiş ve bu vakalarda HPV tip 16 ile 18 olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte gelişim gösteren teknolojik imkanlar sayesinde pek çok vakada HPV DNA'sı bulunduğu belirlenmiştir (50).

Bosch ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada dünya genelinde yaklaşık olarak 1000 servikal kanser vakasındaki parafin blokları incelemeye alındığında %90 civarında bir oranda HPV DNA barındırdığı tespit edilmiştir (55).

Walboomers tarafından gerçekleştirilen geniş çaplı bir uluslararası çalışmada servikal kanser vakalarının %99,9'luk diliminde HPV DNA'nın pozitif olduğu tespit edilmiştir (56).

Dünya çapında HPV tiplerinden dolayı meydana gelen serviks kanserlerinin incelenmesi neticesinde en yaygın olarak %60 oranında HPV 16 olduğu belirlenmiştir. HPV 16 ile 18 toplamda %70 oranında tespit edilmekle birlikte düşüş gösteren bir sıralama ile 45, 31, 33, 51, 58 tipleri ifade edilebilmektedir (57).

HPV tip 18, 16, 45, 31 serviks kanseri vakalarının %80'lik diliminde etkindir. Türkiye genelinde servikal kansere yakalanmış olan bireylerin HPV prevelansı %93 oranındadır. HPV 16 ve/veya 18 tipinin ise %75 oranında etkili olduğu tespit edilmiştir (58).

Aseptomatik olan bir HPV enfeksiyonunun 10 sene boyunca takibi yapıldığında; tip 16 ile 18 pozitifliği söz konusu ise ilerlemiş durumdaki progresyon oranı farklı tiplere nazaran daha yüksek seviyededir (59).

Kanser ile bağlantılı olarak meydana gelen enfeksiyonların %30'luk dilimi HPV kaynaklı olmakla birlikte aynı zamanda HPV ile bağlantılı olarak meydana gelen serviks kanseri ise bütün kanserlerin %10'luk dilimini oluşturmaktadır (59).

Dünya genelinde kadınlarda en yaygın olarak rastlanan kanser türlerinden dördüncüsü servikal kanser olmaktadır. Bu hususta ağırlıklı olarak sahra altı ülkeler kapsamında kadın bireylerde en yaygın olarak görülmekte olan ve ölüm riski en yüksek

kanser türüdür. HPV belirli bir oran bazında genel popülasyon içerisinde ve immün sistemi baskılanmış durumdaki hasta bireylerde kutanöz yassı hücreli olan kanserlere yol açmaktadır. Kanser meydana gelmesi için uzun bir zaman diliminin geçmiş olması ve persistan infeksiyonun yanı sıra çevresel etmenler, konakçı etmenleri, HPV tipi ve benzeri etmenlerin de bulunmasının önem taşıdığı görüşü hakimdir (60).

Dünya çapında kadınlarda HPV prevalansının %11 oranında olduğu gözlemlenmektedir. %24 oran ile en sık olarak 25 yaşın altında rastlanmaktadır. Söz konusu oran yaş ile doğru orantılı olarak düşüş göstermektedir. Bu duruma hastalığın kendi kendisine sınırlama getirmesi, etken olan maruziyet durumunun düşmesi ve reinfeksiyona yönelik direnç yol açmaktadır (61).

2007 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada Amerika kapsamında 20 milyon birey anogenital suşlar ile infekte olmakla birlikte senede 5,5 milyon civarında yeni genital HPV infeksiyonunun meydana geldiği ifade edilmektedir. Bu vakaların dörtte üçü 15 ila 24 yaş aralığındaki bireylerden meydana gelmektedir. Bununla birlikte 14 ila 59 yaş aralığında bulunan bütün kadınlarda HPV prevalansının %27 oranında olduğu belirlenmiştir. Kadınların yaklaşık olarak %80'i hayatlarının bir döneminde HPV infeksiyonu edinmektedirler (62).

Popülasyonların bazılarında yaklaşık olarak 60 yaş grubunda HPV DNA pozitifliğinin yükselmesinin söz konusu olduğu ifade edilmiştir. Net bir şekilde açıklama getirilememekle birlikte söz konusu durumun yaş ilerledikçe bağışıklık sisteminin zayıflaması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte HPV dolayısıyla bir latent dönemin meydana gelmesinin de olası olduğu belirtilmektedir (63).

Türkiye genelinde normal sitolojiye sahip olan kadınlarda HPV prevalansının %27 oranında olduğu ifade edilmektedir (64).

Tablo 2.3. Dünya Çapında Kadın ve Erkeklerde HPV ile İlişkili Olan Vaka Sayısı (64)

Dünya çapında kadın ve erkeklerde HPV ile ilişkili olan vaka sayısı		
	KADIN	ERKEK
Genital siğiller	14.700.000	17.300.000
Düşük dereceli servikal displazi	21.900.000	-

Yüksek dereceli servikal displazi	9.000.000	-
Servikal kanser	530.000	-
Anal kanser	13.000	11.000
Orofaringeal kanser	4.400	17.000
Vulvar ve vajinal kanser	21.000	-
Penil kanser	-	11.000

Her sene 500 bin kişiye serviks kanseri tanısı konulmaktadır ve 275 bin hasta yaşamını yitirmektedir. Bu vakaların %80’lik dilimi gelişim göstermekte olan ülkelerde görülmekle birlikte vakaların geneli transformasyon zonu üzerinden köken alır ve yassı hücre histolojisinden olmaktadır. İlerleme göstermekte olan vakaların E6 ile E7 ekspresyonu başlamakla birlikte viral DNA’nın konakçı DNA’sına entegre olması söz konusudur. Çoğunlukla yüksek gradeli olan lezyonların düşük gradeli olan lezyonlardan gelişim göstermesi söz konusu olsa dahi vakaların bazılarında doğrudan yüksek gradeli lezyon biçiminde karşılaşılabilmektedir. Bakire bireylerde izlenmemekte olan söz konusu kanser cinsel partneri fazla olan bireylerde ve hayat kadınlarında yaygın olarak rastlanılan bir hastalıktır (65).

Adenokarsinom vakalarının %50’lik diliminde HPV 16, %32’lik diliminde HPV 18 ve %12’lik diliminde HPV 45 etkili olmaktadır. Bununla birlikte HPV enfeksiyonlarının tamamı kansere yol açmamaktadır. Genellikle HPV ile enfekte olmuş olan bir bireyde humoral ve hücrel immünitinin gelişmesi söz konusu olmakta ve bu bağlamda virüs yok olmaktadır. Aynı olan HPV tipi ile reenfeksiyon meydana gelemezi çok nadir rastlanan bir durum olmakla birlikte bir bireyin HPV kapsamındaki diğer tiplerle enfekte olması mümkündür (66).

c) HPV’nin Bulaş Yolları

HPV genellikle cinsel temas yolu ile yayılmakta olan, mukoza, deri, vertikal ve cinsel yol ile enfekte olan ve bireyler arasında birinden diğerine bulaşabilmekte olan bir virüstür (67).

HPV’in yaygınlaşmasının ardından cinsel ilişkide korunma oldukça önemli bir hale gelmiştir. Aynı zamanda yüksek derecede riskli olan HPV alt tiplerinin bulaş yolunun cinsel temas olduğu ifade edilmektedir. HPV’in bulaşmasının engellenmesi

açısından korunma yollarından birisi olarak kullanıma alınan kondom, söz konusu riskin azalmasını sağlamaktadır ancak %100 oranında koruma sağlayamadığından dolayı garanti bir yöntem değildir. Kişisel temizliğe dikkat edilmeyerek öz bakımın aksatılması durumunda oto enfeksiyon biçiminde yeni enfeksiyonların meydana gelmesi ve cinsel ilişki yaşınamadan enfeksiyonların yayılım göstermesi de mümkündür (68).

Genital bölge üzerinde özellikle de serviks üzerinde HPV enfeksiyonu olan gebe bireylerde, doğum sırasında kanaldan geçiş kapsamında vertikal geçişe rastlanabilmektedir (68).

HIV riskinin düşürülmesi amacı doğrultusunda ilk cinsel ilişkiye girilen yaşın geciktirilmesi, cinsel ilişkide bulunan partner sayısının ise azaltılması gerekmektedir. Bununla birlikte sigara ve alkol kullanımı, sağlıklı beslenme gibi durumlara da dikkat edilmelidir. HPV genç yaşta bulunan ve cinsel hayatı aktif olan kadınlarda daha sık rastlanan bir hastalık olmakla birlikte gerçekleştirilen araştırmalar kapsamında 20 ila 25 yaş aralığında tepe noktasına ulaştığı ifade edilmektedir (69).

HPV ile enfekte olmuş olan bireylerin yaşları gittikçe düşmektedir. Genç bireylerin bilinçsiz bir şekilde cinsel ilişkiye girmelerinden dolayı HPV ile enfekte olmaları durumu meydana gelmektedir. Bununla birlikte ilerleyen zamanlarda kansere kadar gelişim gösterebilen belirti vermediğinden dolayı geç fark edilen kötü prognozlara sebep olmaktadır (70).

Genital HPV enfeksiyonu bulunan bireylerin ellerinde ve tırnaklarında da HPV saptandığı ifade edilmektedir. Kişisel temizliğine yeteri kadar dikkat etmeyen kişiler böylelikle hem kendilerinde hem de sosyal çevrelerindeki insanlarda enfeksiyonun yayılım göstermesine sebebiyet vermektedirler (70).

Vertikal bulaş ise hamilelik döneminde, oosit döllenmesi esnasında, doğum esnasında veya hemen ardından meydana gelebilmektedir. Genital HPV enfeksiyonu bulunan hamile bireylerin plasentalarından ve amniyotik sıvılarından alınmış olan örneklerin incelemeye alınmasının ardından HPV DNA barındırdıkları tespit edilmiştir (71).

İntrauterin dönem içerisinde enfekte olmuş anne üzerinden bebeğine bulaş olup olmadığıyla ilgili kesin bir bilgi mevcut değildir. Bununla birlikte bebeğin anne sütünden hastalık kapıp kapmadığının kesin olmamasının yanı sıra gerçekleştirilen analizler neticesinde yeni doğan bebeklerin ağzının içerisinde ve annenin sütünün içeriğinde HPV-

DNA'sına rastlanamamıştır. Bu yüzden HPV pozitif olan annelerin bebeklerini kendi sütleri ile beslemeleri kontraendike olmamaktadır (72).

Gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde HPV'nin bulaş yollarından birisinin kan yolu olmadığı ifade edilmiştir. HPV zarsız bir virüs olmakla birlikte kuruluğa karşı oldukça dayanıklıdır. Bu bağlamda ekstrasellüler bir ortam içerisinde 7 gün yaşaması mümkündür. Bu yüzden enfekte düzeyler üzerinden bulaş söz konusu olabilmektedir. Aynı zamanda HPV'ler zarfsız oldukları için kimyasal ve fiziksel ajanlar bakımından oldukça dirençli olmaktadır. Bu sayede en az 7 gün süresince cansız bir ortam içerisinde canlı kalmaları mümkün olmaktadır ve ortak kullanılmakta olan enfekte olmuş eşyalar üzerinden bulaş gerçekleşmesi söz konusudur (71).

Viremik fazı olmamasından dolayı kan yolu ile bulaşması söz konusu değildir ancak ortak bir şekilde kullanılmakta olan tuvaletler, olan yüzme havuzları, havlular ve çok nadiren koltuklardan bulaşması mümkündür. Bununla birlikte dirençli olmasından dolayı bireylerin mikro travma geçirmiş olan derilerine ya da cinsel ilişki esnasında kondomun beklenmeyen bir şekilde açılması ile bulaşması muhtemeldir (72).

Söz konusu bulaş yolları ile HPV bulaşması hususunda gerçekleştirilen cinsel ilişki sırasında kaç yaşında olduğu, ilişkinin biçimi, hamilelik sayısı, sünnnet durumu, oral kontraseptif ve kondomun kullanıma alınması, partner sayısı oldukça önemli faktörlerdir. 1971- 2010 yılları aralığında gerçekleştirilmiş olan 21 adet çalışmanın bulunduğu bir derleme çalışmasında 6336 sünnnet olmamış birey ve 8046 sünnnet olmuş birey incelemeye alınmıştır ve bu bağlamda sünnnet olmanın HPV oranını 3 kat düşürdüğü belirlenmiştir (73).

d) HPV'nin Belirtileri

HPV enfeksiyonlarının genelinin geçici ve asemptomatik olduğunu ifade etmek mümkündür. Meydana gelen HPV enfeksiyonlarının %70'i bir sene içerisinde %90'ı ise iki sene içerisinde tamamıyla düzelmektedir. Servikal kanser açısından en önemli olan risk etmenlerinden birisi bazı HPV tiplerinin kronik bir şekilde enfeksiyonu olmaktadır. Meydana gelen ilk HPV enfeksiyonu ile servikal kanserin gelişim göstermesi arasında geçen süre yaklaşık olmak üzere 10 ila 15 yıl aralığındadır. HPV enfeksiyonunun ardından doğal bağışıklık sisteminin oynadığı rol ile bu durumun süresi ve HPV sürecinin pek çok yönü ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır (74). Bu bağlamda HPV enfeksiyonunda söz konusu olan klinik belirtiler oldukça geniş bir spektruma sahip

olmakla birlikte bu enfeksiyonlar genellikle benign seyretmektedir. Bazı durumlarda ise tekrar ederek tedaviye direnirler ve kanser haline gelirler (41). Bu bakımdan klinik tablo ise lezyonun yer aldığı dokuya, kişinin immün sistemine, virüsün tipine, epitelin sahip olduğu yapıya göre değişim gösterebilmektedir (3).

HPV enfeksiyonları yerleşim gösterdikleri bölgeler bağlamında çoğunlukla çocuklarda deri üzerinde spontan bir şekilde regresyon göstermektedir. Yetişkin bireylerde ise genellikle daha inatçı bir şekilde gelişim gösteren ağrılı ve ağrısız siğiller, genital ve anal mukozalar üzerinde karnabahar şeklinde bir görüntüye sahip tek ya da çok sayıda ağrısız olan lezyonlar aracılığıyla cinsel ilişki esnasında veya daha sonrasında ağrı, kanama şeklinde kendisini gösterebilmektedir (75).

HPV'lerin günümüzde 150'yi aşkın tipi tanımlanmıştır ve bunlardan 15 ila 20 adeti serviks kanserleriyle bağlantılı durumdadır. Söz konusu viruslar genital kanserlerden ziyade boyun ve baş kanserine de yol açabilmektedir (76).

HPV 16, 45, 31, 18 ortalama %80 oranında servikal kansere sebep olan kümülâtif prevalansı meydana getirmektedir (77). Bu bağlamda serviks kanserlerinin %20 ila %50'lik diliminin HPV tip 16 ile 18 kaynaklı olduğu ifade edilmektedir (76).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2013 senesinde yayınlanmış olan bir rapor doğrultusunda baş ve boyun kanserlerinin etyolojisinde HPV tiplerinden 16'nın bulunduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte erkeklerde meydana gelen orafarenks kanserlerinin %30'luk diliminin HPV kaynaklı olduğu belirtilmiştir (78).

HPV enfeksiyonunun inkubasyonu yaklaşık olarak 2 ila 3 ay sürmektedir. Genital siğiller birkaç ay içerisinde gelişim gösterebilirken kanserin gelişimi ise yıllar sürmektedir ve siğillere nazaran belirti vermeden daha sinsi bir şekilde olmaktadır. HPV 6 ile 11'den dolayı meydana gelen dış genital siğiller perianal ve perigenital bölgelerden olan vulva, kasık, bacak kıvrımları, penis, skrotum gibi bölgeler üzerinde görülebilmektedir (79).

Kadınların çoğunlukla perianal ya da eksternal genital bölgelerinde siğiller görülmektedir. Genellikle labialarda başlamakla birlikte vulvanın farklı bölümlerine doğru yayılım göstermektedirler. Bununla birlikte siğillerin haricinde bazı zamanlarda yanma, ağrı, kaşıntı, kanama ve benzeri durumlar da meydana gelebilmektedir (80).

Genital HPV enfeksiyonunun subklinik, latent ve klinik bir biçimde görülmesi mümkündür. Öncelikle virüsün bulaşması küçük çaplı doku hasarlarının bulunduğu

bölgede cinsel ilişkiye bağlı olarak gerçekleşmektedir. Latent dönemde herhangi bir belirti olmamakla birlikte subklinik dönem içerisinde HPV'ye bağlı olan sitolojik bulgular tespit edilebilmektedir. Bununla birlikte söz konusu dönem içerisinde Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gelişmektedir. Klinik dönem içerisinde de karnabahara benzemekte olan lezyonlar meydana gelmektedir (81).

Kondiloma akuminata olarak isimlendirilmekte olan siğillerin cinsel ilişki esnasında bulaşması söz konusu olabileceği gibi vertikal geçişle bulaşmaları da mümkündür. Erkeklerde genellikle perianal bölgede ve peniste, kadınlarda ise serviks, vulva, anüs ve perinenin etrafında olmaktadır (79).

İntraepitelyal neoplazilerden bazılarının HPV enfeksiyonuyla bağlantısı net bir şekilde algılanamadığından dolayı davranışsal etmenlerinde bu durumda etkili olduğu görüşü hakimdir. Bağışıklık durumu, bireysel yatkınlık, parite, beslenme düzeni, alkol ve sigara kullanımı, ekzojen ve endojen hormonlar, Herpes simplex virusu, Chlamydia enfeksiyonu HIV bu etmenlerden bazıları olarak ifade edilebilmektedir (80).

Dünya genelinde gerçekleştirilen vaka-kontrol çalışmaları kapsamında servikal kanserin sebebinin %99,7 oranında HIV olduğu tespit edilmiştir. Malignite açısından en fazla önem taşıyan risk etmeni ise HPV kapsamındaki 16, 18, 45 tipleri olarak ifade edilmektedir (80).

Genç yaşta cinsel ilişkiye girmek, erken yaşta hamilelik, birçok cinsel partnerle birlikte olmak gibi etmenlerde servikal displazinin gelişmesindeki riski yükseltmektedir. Sosyo- ekonomik düzeyin düşük olması, birçok gebelik yaşamış olmak, sürece eşlik etmekte olan farklı enfeksiyonlar da servikal kanser açısından risk etmenlerindendir. Bununla birlikte kadınlarda da erkeklerde de birden fazla partner ile cinsel ilişkide bulunmak risk etmeni olmaktadır. Dolayısıyla bu risk etmenlerinin yalnızca kadınlara bağlanmaması gerekmektedir. Çünkü HIV, servikal kanserin meydana gelmesinde en büyük etmenlerden birisidir (81).

Paritenin çok olması ektoservikte hasar meydana getirerek HPV'nin maruz kalacağı alanların artmasına neden olabilir. Fakat HPV enfeksiyonunun gelişim göstermesinde hormonal etmenlerde fazlasıyla önem taşımaktadır (82).

Gerçekleştirilen bir metaanaliz neticesinde 10 seneden daha uzun süre boyunca oral kontraseptifin kullanıma alınması neticesinde servikal kanserin risk oranı 2 kat daha yükselmektedir (Centers for Disease Control and Prevention (83). Az sayıda

gerçekleştirilen çalışma neticesinde ise sebze ağırlıklı olarak beslenme neticesinde servikal kanserden korunabileceği ifade edilmiştir. Vitamin C, B 12, folat, likopen, lutein servikal kanser bakımından olası koruyucular arasında yer almaktadır (82).

Obeziteden dolayı ise özel proteinler, endojen hormonlar ve sitokinlerin yapımı artış göstermektedir ve mekanizmalar üzerinde değişimler gerçekleşmektedir. Bu yüzden kanser hücreleri daha kolay bir şekilde artmaktadır. Postmenopozal obez kadınlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar kapsamında serviks kanserinden dolayı daha fazla ölüm meydana geldiği belirlenmiştir. Otoimmün hastalıkların bazıları, özellikle de bağışıklık üzerinde baskı oluşturanlar, serviks kanseri açısından risk etmenidir (83).

İnvaziv serviks kanserleri kapsamında anormal bir şekilde meydana gelen vajinal kanama sık rastlanan bir semptom olmakla birlikte bazı zamanlarda muayene sırasında da kanama meydana gelmesi mümkündür (84).

Seks hayatı aktif olan kadınların ise çoğunlukla koitus sonrasında kanama yaşamaları sık rastlanan bir durumdur. Bununla birlikte söz konusu kanama çoğunlukla aylık olarak meydana gelmesi beklenen menstural döngü kapsamındaki kanama zamanlarının haricinde olmaktadır (85).

Menopoz dönemine geçiş yapmış kadınlarda da kanamanın olması olasıdır. Bazı durumlarda kötü bir kokuya sahip olan vajinal akıntının meydana gelmesi de olasıdır. Vakanın ilerlemesi durumunda pelvik ağrının meydana gelmesi ve bağırsaklarda baskı oluşması da olasıdır. Mesanenin veya rektumun içerisine tümörün ilerlemesi ile birlikte rektovajinal fistül, hematüri ve/veya vezikovajinal belirtilerinin kendisini göstermesi durumu söz konusu olabilmektedir (84).

Aynı zamanda vajinal kanal üzerinde dışkı ya da idrara da rastlanabilmektedir. Pelvik yan duvarlara doğru parametrial invazyonu ve uzantısı aracılığıyla tümör batın içerisinde yer alan farklı organlara baskıda bulunabilmektedir (96).

e) HPV'nin Tanı Yöntemleri

• Fizik Muayene

Serviks muayeneleri esnasında serviksin görülmesi amacı doğrultusunda spekulum kullanıma alınmaktadır. Hasta bireyin litotomi pozisyonuna alınmasının ardından serviks yıkanmaktadır. Söz konusu işlem esnasında serviks lugol iyotu ya da seyreltik (%3-5) asetik asit çözeltisinin kullanılması ile yıkanmaktadır. İyotun

kullanılması servikal epitel hücreleri içerisinde depolanmakta olan glikojenin daha koyu bir renge bürünmesini sağlamaktadır (87).

HPV ile ilgili fizik muayene sonucunda elde edilen bulgu; anogenital bölge, orofarinks bölge, serviks, vajina ya da bir deri bölgesi üzerinde meydana gelen siğil ve benzeri lezyonlar olmaktadır. Fizik muayene bu hususta en basit ve düşük maliyetli olan tanı koyma yoludur (88).

Siğillerin meydana gelebileceği bütün alanlar üzerine dikkatli bir şekilde inspeksiyon uygulanmalıdır. Serviks muayenesi kapsamında kolposkopi ve çıplak gözle muayene önem taşıyan bir yere sahiptir. Serviks muayenesinin seyreltilmiş olan asetik asit solüsyonu ve iyot aracılığıyla gerçekleştirilmesi çıplak gözle muayene olarak tanımlanmaktadır. Skuamöz metaplazi ve benzer olan epitel değişimler kullanıma alınan asetik asit çözeltisiyle boyandığından dolayı beyazlaşma şeklinde gözlemlenebilmektedir (89).

Hücreler içerisinde depolanmakta olan glikojenin koyulaşmasına sebep olan madde iyottur. Atrofi, kondilom, neoplazi ya da metaplazi içermekte olan alanlar boyanmamaktadır ya da çok az boyanmaktadır. Vajina, vulva ve serviksin mikroskop ve ışığın kullanıma alınması ile yakınlştırılarak gözlemlenmesi işlemi kolposkopi şeklinde isimlendirilmektedir. Anormal Pap smear testi neticesinde ya da direkt olarak görülmesi mümkün olan şüphe taşıyan lezyonlar üzerinde gerçekleştirilen bir işlemdir. Söz konusu uygulama, Asetik asit uygulamasıyla şüphe taşıyan alanların olduğundan daha fazla opak görünmesine dayanmakta olan bir yöntemdir. Söz konusu alanlar üzerinden biyopsi alınmasını kolaylaştırmaktadır (90).

- **Çıplak gözle muayene**

Bu muayene süreci lugol iyot ya da asetik asitin kullanıma alınması ile yeterli seviyede ışık kaynağıyla birlikte serviksin incelenmesi olarak ifade edilebilmektedir. HPV içermekte olan epitel hücrelerin daha beyaz bir hale gelmesini sağlayan madde asetik asittir. Söz konusu hücrelerin daha koyu bir hale gelmesi ise iyottan kaynaklanmaktadır (90).

- **Sitoloji ve Histoloji**

Sitolojik teknik daha kolay ve hızlı bir şekilde tanıma imkanı sunmaktadır. Aynı zamanda dokular üzerinde hasar meydana getirmektedir. Genellikle hücre örneği alınmasında kullanılmakta olan bir yöntemdir. Sitoloji yalnızca bir tarama testidir. Var

olan hastalık için kanıt oluşturmamakla birlikte farklı yöntemler ile beraber değerlendirilmesi gereken tanı yöntemlerinden birisidir (91).

Viral enfeksiyonun bulunup bulunmadığının anlaşılmasını sağlayan sitolojik bakımdan meydana gelen değişimlerin Papanicolau boyasıyla belirlenmesi günümüzde servikovaginal hücreler üzerinde tarama gerçekleştirilmesi amacı doğrultusunda kullanıma alınan bir yöntemdir. Söz konusu yöntem Dr. Papanicolau tarafından geliştirilmiştir ve “Pap smear” şeklinde de ifade edilmektedir (92).

Söz konusu test dökülmekte olan normal hücreler ile hastalık sebebiyle sitolojik açıdan değişim göstermiş olan hücrelerin incelenmesini esas almaktadır (93).

Histolojik incelemeler kapsamında kesin bir tanının konması açısından tarama ve muayene gerçekleştirilmesi sonucunda şüpheli olduğuna kanaat getirilen bölgeden konizasyon, endoservikal küretaj, punch biyopsi, Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP), LETZ (Large Excision of the Transformation Zone) yöntemleri aracılığıyla alınmış olan doku örneğinin patolojik açıdan incelenmesi olarak ifade edilebilmektedir. Fakat söz konusu yöntemlerin duyarlılığı fazlasıyla düşük olduğu için kesin bir tanı konması amacı doğrultusunda immunolojik ya da nükleik asit tanı teknikleri kullanıma alınmaktadır (94).

Pap Smear Testi

Pap smear testi, 1927 senesinde ilk kez gündeme gelmiştir. Klinik açıdan ise 1940’lı senelerde kullanıma alınmıştır. American Journal of Obstetrics and Gynecology’de Papanicolaou ve Herbert Traut tarafından 1943 senesinde geliştirilmiştir ve serviks kanser tarama uygulamalarında aktif bir şekilde kullanıma alınmaktadır. Bununla birlikte maliyeti de oldukça düşüktür. Pap smear testinin kullanıma alınmasıyla birlikte servikal kanser oranlarında önemli bir düşüş meydana gelmiştir (95).

Gelişmiş ülkeler kapsamında pap smear testinin kullanıma alınması doğrultusunda kanser insidansı düşmüştür. Söz konusu olan risk faktörleri bağlamında testin gerçekleştirilme aralıkları düzenlemeye alınmaktadır. Avrupa ülkelerinde ise yaş grupları bağlamında belirli aralıklarla test uygulanmaktadır. Pap smear testi uygulanmadan öncesinde dikkate alınması gerekli olan hususlar bulunmaktadır. Bu bakımdan son 48 saat içerisinde cinsel ilişkiye girmemiş olmak, lavaj ya da intravajinal bir tedavinin uygulanmamış olması gerekmektedir (96).

Bununla birlikte var olan bir genital enfeksiyon bulunuyorsa pap smear testi uygulanmadan öncesinde tedavi edilmesi gerekmektedir. Testin uygulanması açısından siklus kanamasını izlemekte olan günler daha uygundur. Lubrikan maddenin işlem sırasında kullanıma alınmaması da önemlidir. Servikal displazinin teşhis edilmesinde de pap smear testi kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından “Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları” bağlamında ülkenin sahip olduğu altyapı ve imkanlar dikkate alındığında ideal olan yöntem beş senede bir kez HPV testi ya da pap smear testinin uygulanmasıdır. Aynı zamanda Türkiye’de 30 ila 65 yaş arasındaki kadınlara uygulanan “rahim ağzı kanser tarama programı”da bulunmaktadır (97).

Pap smear veya HPV testi iki kez negatif sonuç veren ve 65 yaşında olan kadınlar tarama programından çıkarılmaktadırlar. HPV veya Pap smear testinin sonuçları çıktığında hasta bilgilendirilmektedir. Sonuçların normal çıkması durumunda beş sene sonra taramanın yinelenmesi gerektiği ifade edilir. Anormal sonuçlar alınması durumunda ise birey tekrar değerlendirmeye alınmaktadır. HPV testinin pozitif çıkması durumunda ise tedavi uygulanması olasılığına karşılık serviksin detaylı bir muayeneden geçmesi gerekmektedir ve bu bağlamda birey uzman jinekoloğa yönlendirilmektedir (98).

Söz konusu testin hangi yaş gruplarında ve aralıklarında uygulanacağı sürüntü alım yöntemi kadar önem taşıyan bir husustur. Sürüntü alınması işleminin başarısının yanı sıra alınma sıklığının ya da belirlenmiş olan hedef grubun amaca uygunluğu da önemlidir. Servikal tarama uygulanacak olan kadın grubunun seçilmesinde risk etmenlerinin dikkate alınması gerekmektedir (99).

Servikal kanser veya yüksek dereceli prekanseröz servikal lezyon tanısı almış olan bireylere, uterus içerisinde diethylstilbesteron uygulaması alanlara ya da immun yetmezliği bulunan kadınlara söz konusu taramalar tavsiye edilmemektedir. Ancak bu hususların haricinde kalan cinsel öyküsü fark etmeksizin serviksi bulunan bütün kadınlara “*The United States Preventive Services Task Force*” (Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Çalışma Grubu, USPSTF) tarafından uygulanması tavsiye edilen durumlar (100);

- 21 ila 65 yaş aralığındaki bütün kadınlar Pap smear testi aracılığıyla 3 senede bir taranmalıdır,
- 30 ila 65 yaş aralığında bulunup tarama sıklıklarını uzatmak isteyen kadınlara sitoloji ile beraber HPV testi de her beş senede bir uygulanmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Çalışma Grubu tarafından 21 yaşından daha küçük olan ve 65 yaşını aşmış (daha öncesinde tarama uygulanmış olan ve yüksek servikal kanser riski bulunmayan) kadınlara tarama yapılması tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte serviksin alınmış olduğu histerektomi vakalarında yüksek dereceli prekanseröz servikal lezyonu bulunanlara ya da servikal kanser hastası olanlara da bu testin uygulanması tavsiye edilmemektedir. Servikal kanser açısından “ortalama risk taşıma” kavramının taşıdığı anlam; servikal kanser ya da yüksek düzeyde prekanseröz servikal lezyon (CIN1 veya 2) tanılanmamış olması, HIV pozitif olmaması şeklinde ifade edilebilmektedir. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği, Amerikan Kanser Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Çalışma Grubu gibi farklı kuruluşlar tarafından servikal kanser taramasına yönelik olarak hem benzer hem farklı tavsiyelerde bulunmaktadır. Ortak yaklaşımlardan bazıları (101);

- 21 yaşında uygulamaya başlanmış olması,
- Sitolojik incelemenin 3 senede bir uygulanması,
- Yeterli düzeyde tarama ve izlem yapılması durumunda 65 yaş üzeri kadınlarda taramaya son verilmesi,
- Serviks ve uterusu alınan kadınlarda taramaya devam edilmemesi olarak ifade edilebilmektedir.

Pap smear testinin menstruasyon olmadığı durumlarda uygulanması daha idealdir. Hasta bireylerin test uygulanmadan en az 24 ila 48 saat öncesine dek vajinal ilişkiye girmemiş ve vajinal duş, kontraseptif hap veya kremler, vajinal tampon uygulamamış olmaları gerekmektedir. Pap smear testi uygulanmadan öncesinde servisit veya vajinitin tedavisinin yapılması daha uygundur. Fakat söz konusu bulgular veya semptomlar, farklı genital sistem kanserleri ya da serviksten kaynaklı olabilmektedir. Bu yüzden pap smear testinin açıklanması mümkün olmayan kanama veya inflamatuvar durumlar sebebiyle ertelenmemesi gerekmektedir (102).

Pap smear testinin doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi amacı doğrultusunda detaylı klinik bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Bununla birlikte hastada değerlendirilmesi gereken durumlar (103);

- Hormon kullanımı,
- Son adet tarihi,

- Menopozal durum,
- Anormal Pap smear test varlığı,
- Anormal kanama,
- Displazi ve kanser öyküsünün sorgulanması,
- Rahim içi araçların (RİA) kullanıma alınıp alınmadığı olarak ifade edilebilmektedir.

Pap smear testi uygulanmadan öncesinde displastik epitelyum ve özellikle de yüksek dereceli lezyonların minimal travma ile istenmeyen bir şekilde kaldırılması mümkün olduğundan dolayı servikse dokunulmaması gerekmektedir. Serviksi kapatmakta olan akıntının büyük çaplı pamuklu bir çubuk aracılığıyla servikse dokunulmadan uzaklaştırılması gerekmektedir. Şiddetli bir şekilde sürtme veya kurulama yapılması hücre yeterliliğini bozmaktadır. Aynı zamanda Pap smear test sonuçlarının doğru olmayan bir şekilde negatif çıkmasına yol açabilir. Endikasyonun bulunması durumunda pap smear testinin ardından enfeksiyonun belirlenmesi amacı doğrultusunda ek servikal örnekleme gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Pap smear testin duyarlılığı açısından transformasyon zonunun örneklenmiş olması fazlasıyla önem taşımaktadır. Pap smear testin uygulanmasında örnekleme araçlarının obstetrik travma, yaş ve hormonal durumla büyük ölçüde değişim gösterebilen skuamokolumnar bileşkenin yerleşimi bağlamında seçilmesi gerekmektedir (103).

- **Kolposkopi**

Bir mikroskop ve ışık yardımı ile ayrıntılı bir şekilde serviksin görüntülenmesi kolposkopi olarak adlandırılmaktadır. Serviks üzerinde, kanalında ya da transformasyon bölgesinde meydana gelen, çıplak bir göz ile izlenmesi mümkün olan şüpheli lezyonların görüntülenmesinde ya da pap smear testinin anlamlı olması durumunda ileri bir araştırmanın yapılması gerekirse biyopsi alınması için en doğru alanın saptanmasını sağlamaktadır (104).

Serviks kanserinin önlenmesinde en temel faktör kolposkopi uygulamasının gerçekleştirilmesidir. Söz konusu yöntem aynı zamanda prekanser taramalarında ve tedavi sürecinde kullanıma alınmıştır. Özellikle de transformasyon bitişinde, invaziv kanser ve CIN/skuamöz intraepitelyal lezyonlar (SIL) teşhisinin konmasında serviksin

gerçek zamanlı bir şekilde görüntülenmesi ve değerlendirmeye alınmasında özel bir teknik olarak uygulamaya alınmaktadır (105).

- **HPV DNA Testi**

HPV tiplerinin saptandığı servikal smear testi sonuçlarında normal olmayan durumların belirlendiği hastalara uygulanmakta olan testtir. HPV kapsamında kesin tanı HPV DNA testinin uygulanması ile koyulabilmektedir. HPV'in tespit edilmesinde PCR testi en fazla kullanıma alınan yöntem olarak ifade edilebilmektedir. PCR testi sayesinde serviks kanseri erken evrede iken önlenabilmektedir (106).

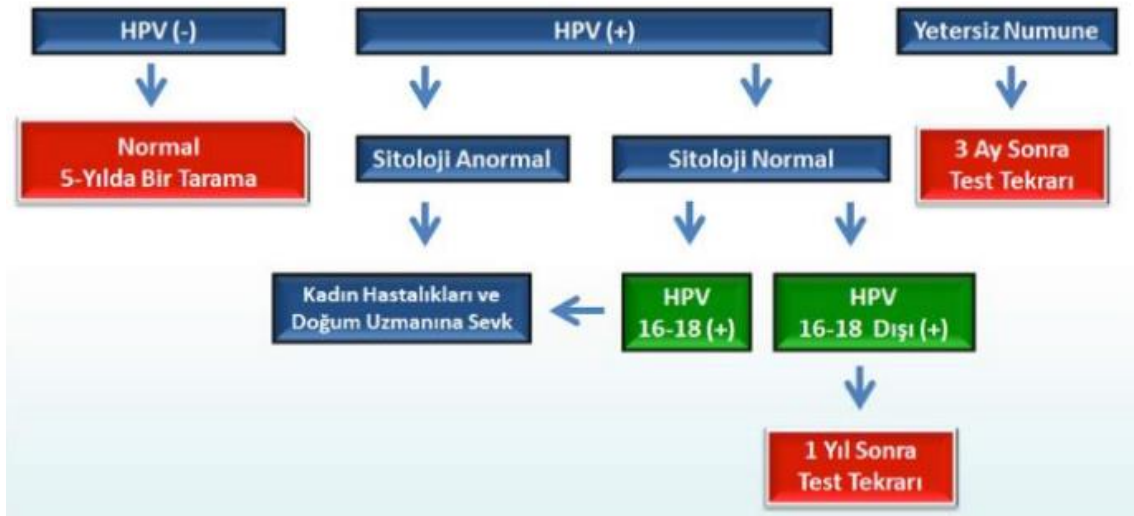
30 yaşın üzerindeki taramalarda HPV DNA testi ve Pap smear testinin uygulanması ko-test şeklinde ifade edilmektedir. 30 yaşın altındaki kişilerde ise çoğunlukla enfeksiyonlar kronik bir durum almadığı için ko-test tavsiye edilmemekle birlikte kullanıma alınma endikasyonları (107):

- Smear testinin sonucu ASC-US olan bireylerde kolposkopi gerekip gerekmediğini saptamak,
- 30 yaşını aşmış olan bireylerde gerçekleştirilen taramada smear testi ile birlikte ko-test şeklinde kullanıma almak,
- 25 yaş ve üzerinde olan kadınlarda servikal kanser taraması kapsamında kendi başına kullanıma almak olarak ifade edilebilmektedir.

Pap smear testinin normal olmadığı vakalar kapsamında onkojenik transformasyon bakımından HPV tiplendirilmesinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Böylelikle de serviks kanserinin ilerlemesi mümkün olan en erken evrede iken önlenabilmektedir. HPV DNA testi kapsamında onkojenik transformasyon bakımından yüksek riskli olan tiplerin taraması yapılmaktadır. Söz konusu HPV tipleri; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 olarak ifade edilebilmektedir. HPV tespiti sadece HPV DNA'nın doğrudan gösterilmesiyle konulabilmektedir. Bu bağlamda HPV DNA'nın saptanmasında kullanıma alınan alternatifler; PCR ve hibrid capture 2 olmaktadır (108).

Pap smear ile birlikte veya kendi başına servikal kanserlerin taramasının gerçekleştirilmesinde HPV testi kullanıma alınmaktadır. Aynı zamanda uygulanan pap smear testlerinden anormal sonuç alınması durumunda söz konusu sonuçların ve serviks prekanseröz lezyonlarının tedavi edilmesinin ardından takip süreçlerinde kullanıma alınmaktadır (109).

Toplum Tabanlı Serviks Kanseri Taraması kapsamında HPV DNA'nın kullanıma alınması hususunda Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) tarafından gerçekleştirilen bilgilendirmede 1 Ağustos 2014 tarihinde 1. Basamakta olmak üzere Aile Hekimliklerinde ve KETEM'de kullanıma alınması şeklinde karar kılınmıştır. Ulusal Tarama Standartları bağlamında 30 ila 65 yaş aralığında olan bireylere test uygulanmaktadır. Yaş aralıklarının değerlendirilmesinde web tabanlı olan bir yazılım kullanıma alınmaktadır. Söz konusu yaş grubunun dışarısında kalan bireylerin talepleri onaylanmamaktadır. Bu bağlamda tarama kapsamında bireylerden Pap smear testiyle birlikte HPV DNA'ya bakılması amacı doğrultusunda iki örnek daha alınmaktadır. İlk incelemeye alınan HPV DNA testinin negatif bir durum barındırması halinde pap smear testinin sonucuna bakılmadan beş yıl boyunca tarama yapılmamasına karar verilmektedir. Testte pozitif bir durum görülmesi sonucunda ise bu duruma neden olan HPV tiplendirilmesi gerçekleştirilmektedir. Tiplendirme kapsamında 13 adet onkojenik değişim bakımından yüksek riskli olan HPV değerlendirilmektedir (110).



Şekil 2.9. Pap Smear ve HPV Testi Algoritması (110)

f) HPV'den Korunma Yolları

HPV epitelyum içerisinde bulunmaktadır ve bu sayede konak immün sistemiyle minimal bir iletişim içerisinde. Bu yüzden alınan immün yanıt genellikle geçici ve kısa süreli olmaktadır. HPV, virüse benzer olan partiküllerinin (VBP) keşfedilmesiyle beraber profilaktik aşılarda ilk jenerasyonu meydana getirilmiştir (111).

Geliştirilen aşılardan klinik olarak uygulamaları gerçekleştirilmiştir ve böylelikle ciddi seviyede yan etki meydana getirmeden HPV enfeksiyonuna yönelik yüksek bir oranda etkili olduğu saptanmıştır (112).

Primer enfeksiyon ile daha sonraki süreçte karşılık profilaktik HPV aşısı koruma sağlamaktadır. Söz konusu aşıda hedef enfeksiyonun meydana geldiği bölge üzerinde etkili bir immün yanıt vererek, muhtemel enfeksiyonu ve reenfeksiyonu engellemektedir (113).

Kadınlarda genital bölgede meydana gelen siğiller, vulvar intraepitelyal neoplazi, vajinal intraepitelyal neoplazi, in situ adenokarsinoma ve servikal kanserle alakalı HPV 6, 11, 16, 18 tiplerinin önüne geçilebilmesi amacı ile kuadrivalan aşı üretilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2006 senesinin yaz mevsiminde kuadrivalan aşının adölesan dönem itibarıyla kullanıma alınması doğrultusundaki karar onaylanmıştır. Kuadrivalan aşı 2007 senesi itibarıyla de ruhsat aşamasını tamamlamıştır ve Türkiye'nin ilaç pazarında yer almıştır. Bivalan aşı ise HPV 16 ile 18 tiplerine karşı koruma sağlamakla birlikte prekürsör lezyonları ve servikal kanseri engellemeyi esas almaktadır. Meydana gelen antikor titresinin uzun zaman boyunca yüksek seviyelerde tutulması mümkündür. Söz konusu aşının adölesan dönem itibarıyla kullanılması ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2009 senesinin Ekim ayında onaylanmıştır (114).

Kuadrivalan aşı ve bivalan aşı da rekombinant aşı teknolojisinin uygulamaya alınması ile majör kapsül (L1) proteinlerinin saf bir hale getirilmesi ile sağlanan tipte spesifik VBP'leri barındırmaktadır. Söz konusu aşılarda içeriğinde viral DNA ya da biyolojik ürünleri barındırmadığından dolayı enfeksiyöz olmamaktadırlar. Ancak daha öncesinde oluşmuş bir enfeksiyonun yok edilmesi ve malign hastalığın gelişim göstermesi bakımından terapötik aşının koruyucu bir etkisi bulunmaktadır. Profilaktik aşı kapsamında kullanıma alınmakta olan antijenler, ana kapsid antijeni şeklinde sentezlenmekle birlikte DNA barındırmayan VBP'dir. Yüksek titrede nötralizan antikor meydana getirerek sıvısal cevaba yol açmaktadırlar (115).

Profilaktik amaçlı olan antikor uyaran aşılardan var olan persistan enfeksiyonu ortadan kaldıramaz. Bununla birlikte bazal hücreler üzerinde L1 ve L2 kapsid proteinleri aktarılamaz. Bu yüzden terapötik aşılardan bakımından bunlar iyi bir hedef olmamaktadır. Var olan bir enfeksiyon ya da neoplazi için ise terapötik aşılardan tedavi sağlamaktadır (27).

Bu bağlamda profilaktik aşı kapsamında HPV L1/L2 kullanıma alınırken terapötik aşı kapsamında ise E6/E7 gen ürünlerinin kullanıma alınması aşılarından beklenmekte olan etkilerin alınması bakımından uygun olmaktadır. Pek çok çalışmadan elde edilen sonuçlar incelemeye alındığında HPV VBP aşılarının iyi bir şekilde tolere edilebildiği, yüksek antikör titrelerine yol açtığı, yüksek seviyede immunojenik olduğu, persistan HPV enfeksiyonu ve bağlantılı olan klinik hastalığın azaltılması hususunda etki sağladığı belirlenmiştir. Bununla birlikte bivalan aşı aracılığıyla antikör titrelerinin süresinin daha uzun zaman boyunca devam edebildiği ifade edilmiştir (116).

Faz II çalışmaları kapsamında bivalan aşı, plasebo ile kontrol altına alındığında, serokonversiyon oranının 1000 kat, doğal enfeksiyondan ise 80 ila 100 kat daha yüksek düzeyde bulunduğu tespit edilmiştir. Persistan enfeksiyonlar açısından etkinlik düzeyi %100 olarak ifade edilirken sitolojik anormallikler bakımından ise %93 şeklinde ifade edilmektedir. Faz III çalışmaları neticesinde ise quadrivalan aşının etkinlik oranı persistan enfeksiyonlar bakımından %90 şeklinde belirtilmiştir (117).

Serviks kanserine karşı tedbir alınması amacı doğrultusunda 20 yaşına gelmeden HPV aşılamanın yapılması gerekmektedir. Virüse maruz kalan erişkin bireylere aşı uygulanması neticesinde bir fayda sağlanıp sağlanmayacağı belirsiz olmaktadır. Bununla birlikte aşının uygulanması bakımından doğru olan yaş gruplarının belirlenmesinde viral epidemiyoloji, ilk cinsel ilişki yaşı, aşılama politikaları ve benzeri hususların dikkate alınması gerekmektedir. Bu hususlarda ülkeler bağlamında değişim göstermektedir. Gerçekleştirilen immünolojik çalışmalar neticesinde VBP aşıları ile 9 ila 15 yaş aralığında daha yaşlı olan bireylere nazaran daha iyi serolojik yanıtlar alındığı belirlenmiştir (117).

Gerçekleştirilen bazı çalışmalarda ise söz konusu aşıların 15 ila 26 yaş aralığında daha etkili olduğu gösterilmiştir ancak bu etki yalnızca HPV-DNA negatif ve serolojik açıdan negatif olan bireylerde gösterilmiştir. Bu bağlamda Amerika Birleşik Devletleri kapsamında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından quadrivalan aşının 9 ila 26 yaş aralığında kullanıma alınmasına onay verilmiştir (118).

Korunma kapsamında gerekli olan hususlar (119);

- Cinsel ilişki aracılığıyla bulaşmakta olan enfeksiyon hastalıklarından korunmak amacıyla kondom ve benzeri bariyer tip kontraseptif yöntemlerin kullanıma alınması,

- Tek eşli cinsel yaşam,
- Cinsel ilişki yaşının geciktirilmesi,
- A, C vitamini ve folik asit açısından zengin içerikli bir beslenme düzeninin oluşturulması,
- Alkol ve sigara tüketiminin bırakılması,
- Cinsel hayatı aktif olan ve 18 yaşına erişmiş olan kadınların her yıl pap smear testi ile takip edilmesi,
- Siklus harici anormal seyreden akıntı ve kanamalara, özellikle de koitusun ardından lekelenme şeklinde meydana gelen kanamalara dikkat edilmesi,
- Kişisel hijyene dikkat ederek kadınların vulva hijyeni ile ilgili bilgilendirilmesi,
- Bütün kadınların belirli aralıklar ile sitolojik bakımdan taranması
- Sosyo-ekonomik seviyesi düşük olan ve birden fazla seks partneri bulunan kadınların taramadan geçmesi,
- Doğurganlık planı yapılması,
- Genç yaşta hamilelikten ve cinsel ilişkiden kaçınılması,
- Servikal kanserden korunma ile erken dönem belirtiler hususunda bütün kadınların bilinçlendirilmesi,
- Serviks kanserinin engellenmesi bakımından aşılama programlarının uygulamaya alınması,
- Kadınların hayat tarzlarında korunma ilkeleri bağlamında davranışlar sergilemesi,
- HPV aşısının uygulanması olarak ifade edilebilmektedir.

Bununla birlikte sağlık personellerinin HPV ve bu bağlamda meydana gelen serviks kanseri ile ilgili bilinçlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu hususta sağlık kurumlarının imkanları geliştirilmelidir. Bireyler tarafından HPV'nin doğru bir şekilde tanınması ve risk etmenlerinin farkındalığında olunması korunma açısından önem taşımaktadır (120).

Bu bağlamda HPV'nin önlenmesi bakımından sağlık personellerinin tutumları da oldukça önem taşımaktadır. Sağlıklı olan cinsel davranış biçimlerine destek verilmesi,

genç yaşta cinsel ilişkide bulunmanın zararlarının anlatılması, seks partnerlerinin sayısının artması doğrultusunda enfeksiyon tehlikesinin de artış gösterdiği, cinsel ilişki sırasında kondomun kullanılmasının önemi gibi hususların sağlık personelleri tarafından bilinmesi ve bireylere aktarılması gerekmektedir (119).

Cinsel ilişki sırasında kondomun kullanıma alınması ile kadınlara enfeksiyon bulaşmasının önüne geçilebilmektedir. Erkeklerde genellikle HPV lezyonlarının kondomun çevrelediği alanda olmasından dolayı kondom kullanımı kadınlar açısından oldukça avantajlı olmaktadır. Fakat kondomun doğru bir şekilde kullanılmaması ya da kondomun kaplamadığı alanlarda kalan lezyonlar sebebiyle HIV bulaşması mümkündür. Dolayısıyla kondomun %100 koruma sağladığı ifade edilememekle birlikte bu hususta taşıdığı önem de göz ardı edilememektedir (121).

Genel olarak ifade edilen tüm bilgiler HPV'den korunma yollarıdır ancak bu hususta kesin bir korunma açıklığı kavuşturulamamıştır. İfade edildiği üzere cinsel ilişki esnasında kondom kullanımının HPV enfeksiyonlarında azalma meydana getirdiğine dair bir kanıt mevcuttur. Ancak Amerikan Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü tarafından geliştirilen çalışma kapsamında kondomun kullanıma alınmasıyla HPV enfeksiyonlarının azaltıldığına dair bir sonuca varılamamıştır. HPV enfeksiyonları için bariyer olan kondom, fiziksel açıdan kaplanamayan alanları tam anlamıyla koruyamadığından dolayı vulva derisi, penis shaftı ve pubik deri gibi alanlarda yaşamakta olan enfeksiyonlar açısından aynı etkiyi sağlayamamaktadır. HPV'in bulaşması bakımından cinsel penetrasyon gerekli olmamakla birlikte cinsel ilişkiye girilmeden öncesindeki ön sürtünme esnasında meydana gelen küçük çaplı deri çatlakları üzerinden HPV girmesi mümkündür. Bununla birlikte ölü hücrelerde de virüs taşınması ve söz konusu virüslerin günler boyunca enfektif olması muhtemeldir (122).

Smear, DNA testleri ve kolposkopi gibi yöntemlerle HPV'in belirlenmesi ve yol açtığı lezyonların mümkün olan en erken dönemde tedavi edilmesine dayanan invaziv kanserin gelişim göstermesini engelleme biçiminde uygulamaya alınan sekonder koruma günümüz koşullarında uygulamaya alınan en etkin korumadır. Primer koruma kapsamındaysa proflaktik aşı uygulamasıyla korunma yer almaktadır (122).

2.2.2. Diğer Faktörler

Servikal kanserde risk oranının yükselmesine yol açan etmenler hazırlayıcı etmenler şeklinde isimlendirilmektedir. Söz konusu hazırlayıcı etmenlerin tümü ile ilgili net

bilgiler bulunmamakla birlikte premalign lezyonlar ve servikal malignitelerle bağlantılı olan risk etmenleri (123);

- 16 yaşın öncesinde cinsel ilişkiye girme,
- Hastanın cinsel partner sayısı ve partnerlerinin partner sayısı,
- Herpes simplex (HSV), Gonorrhoea ve benzeri cinsel ilişki yolu ile bulaşmakta olan farklı faktörlerle beraber HPV koenfeksiyonunun bulunması,
- HPV'nin genotipi,
- 20 yaşından önce ilk hamileliğin gerçekleştirilmesi,
- Tütün ürünlerinin kullanılması,
- Gebelik ve parite sayısı,
- İmmün sisteme baskıda bulunulması halinde HPV persistansı yükseldiğinden dolayı malignite gelişme riskinde artması,
- HPV durumu pozitifken 5 sene ve daha uzun süre zarfı boyunca OKS kullanılması,
- 30 ila 65 yaş aralığında Pap smear testlerinin uygulanma süresinin 5 seneden daha uzun sürmesi,
- 1. derece yakın olan akrabalarda servikal malignite öyküsü
- Afrika, Asya, Latin Amerika'da ikamet ediyor olmak,
- Irk,
- Sosyo- ekonomik düzeyin düşük olması,
- Eğitim düzeyinin düşük olması şeklinde ifade edilebilmektedir.

Serviks kanserinin ne şekilde seyredeceğinde belirleyici olan esas etmen erken tanı konmasıdır. İlk evre içerisindeyken çoğunlukla HPV enfeksiyonu asemptomatik olduğu için tanının erken koyulması daha zor bir hal almaktadır. Bu yüzden gerekli tedbirler alınarak serviks kanserinin mortal bir seyir izlemesi önlenmelidir. Yassı hücreli karsinom ve adenokarsinom şeklinde iki farklı tipte serviks kanserinin görüldüğü ifade edilebilmektedir. Söz konusu histolojilerdeki premalign dönemler içerisinde çoğunlukla aynı olan risk faktörlerine rastlanmıştır (124).

Serviks kanserlerinin hemen hemen tamamının HPV enfeksiyonlarından kaynaklı olduğunu ifade etmek mümkündür. Gerçekleştirilen araştırmalar neticesinde cinsel hayatına erken yaşta başlamış olan kadınlarda servikal kanserin meydana gelme olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (125).

HPV ise erken yaşta cinsel hayatı aktif olan kadınlarda daha fazla görölmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalar bağlamında yaşamış olduğu ilk cinsel ilişkiyi 17 yaşından önce yaşamış olan kadınların 21 yaşında yaşayan kadınlara nazaran adenokarsinom ve servikal yassı hücreli karsinom riskinin 2 ila 3 kat yüksek olduğu belirlenmiştir. Menarşın ilk meydana geldiği dönemlerde epitel enfeksiyonlara açık olunduğu için HPV bulaşma riski daha yüksektir. Aynı zamanda yaşın küçük olması durumunda enfeksiyonlara karşı bağışıklık sisteminin verdiği yanıt yetersiz kalmaktadır. Kadının hayatı boyunca cinsel ilişkide bulunduğu partner sayısının 6 ya da daha çok olması servikal displazinin meydana gelme olasılığını yükseltmektedir. Çok fazla cinsel partner veya HPV enfeksiyonu serviks kanseri açasından uygun bir zemin hazırlamaktadır. Birinci koitus yaşı genel olarak menarşa yakın olduğu düzeyde riski arttırmaktadır. Söz konusu risk ise epitel olgunlaştığı zaman tümüyle kaybolmaktadır (124).

Gerçekleştirilen araştırmalar neticesinde tütün kullanımı ve servikal yassı hücreli kanser gelişiminin bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Bireyin genç yaşta sigaraya başlaması ve uzun dönem boyunca fazlasıyla tüketmesi risk oranını iki kattan daha fazla arttırmaktadır. Sigara servikal adenokarsinom açasından ise var olan riski yükseltmemektedir (125).

Servikal kanser riskini yükseltmesinde sigaranın iki farklı yoldan etkileri bulunmaktadır. Sigaranın içerisinde bulunan maddelerin karsinojen etki meydana getirmesi primer yol iken sigara dumanında bulunan bileşenlerin sistemik bir etki meydana getirerek immüniteyi bozması sekonder yol olarak ifade edilmektedir. İmmün sistemin baskılanması durumunda ise HPV enfeksiyonun ilerleme riski daha fazla yükselmektedir (125).

Serviks kanseri bakımından risk faktörü meydana getiren farklı bir husus ise oral kontraseptif hapların (OKS) kullanıma alınmasıdır. Gerçekleştirilen araştırmalar neticesinde 5 sene ya da daha uzun bir süre boyunca ise oral kontraseptif haplar kullanan bireylerin söz konusu hapları kullanmayan kadınlara nazaran daha fazla serviks kanseri riski taşıdığı saptanmıştır. Bireyin bu hapları kullanmayı bırakması durumunda söz

konusu risk düşer fakat OKS'yi hiç kullanmadığı dönemdeki haline dönebilmesi açısından en az 11 yıl gerekmektedir. HPV pozitif olan kadınların uzun zaman boyunca OKS kullanması servikal displazi riskinin yükselmesine yol açmaktadır (126).

Gerçekleştirilen araştırmalardan bazıları OKS'nin kullanıma alınmasının servikal adenokarsinom riskinin yükselmesine yol açtığını ifade etmektedir. Ancak bazı çalışmalar ise OKS'nin kullanıma alınmasının hem servikal adenokarsinom hem yassı hücreli karsinomda riski yükselttiğini belirtmektedir. Bu bağlamda OKS kullanmayı düşünen kadınların doktorları ile var olan ve olabilecek risk durumlarını değerlendirmesi gerekmektedir (36).

HPV ile enfekte olmuş olan kadınlarda ilk hamileliğin erken bir yaşta yaşanması ve multipar olmak serviks kanseri bakımından yüksek risk ile bağlantılıdır (127).

Serviks kanseri tanısı almış kadınlar ile düzenlenmiş olan 12 farklı çalışmadan meydana gelen bir derleme kapsamında 20 yaşın öncesinde hamilelik öyküsü ile 3 ya da daha çok doğum gerçekleştiren kadınların adenokarsinom ve yassı hücreli kanser riskinin artış oranlarının benzer olduğu ifade edilmiştir (128).

İmmüsupresif olan kişiler servikal displazi bakımından oldukça ciddi risk grubundadırlar. Söz konusu bireylerin HPV enfeksiyonlarının kalıcılığı da yüksek seviyededir (129).

Bireyde HPV haricinde herhangi bir seksüel temas ile geçmiş olan etken varlığı aynı zamanda HPV'in giriş riskini de yükseltmektedir. HIV pozitif olan kadınlarda HPV enfeksiyonunun meydana gelmesini, anormal sitolojilerin meydana gelme olasılığını, HPV'in kalıcılık olasılığını, HSIL meydana gelmesini yükseltmektedir. HIV pozitif olan kadınlar ile gerçekleştirilen bir çalışma kapsamında HPV DNA tanısı riski iki kat, düşük dereceli olan lezyon meydana gelme riski üç kat, HPV'nin kalıcı bir enfeksiyona evrilme riski altı kat, yüksek dereceli olan lezyon meydana gelme riski yedi kat yükselmiştir (130).

Bu durumda HIV ile enfekte olmuş olan kadınlar için servikal displazi riski yükselmektedir. Gerçekleştirilmiş olan bir çalışma bağlamında 50 yaşın altında olan serviks kanserli bireylerin beklenmeyen bir kısmının HIV ile enfekte olmuş olduğu ve söz konusu kadınların tedaviye iyi yanıt vermedikleri belirlenmiştir. Servikal kanserin haricinde HIV pozitif olma durumu testis kanseri, penil kanser, anal kanser açısından da riski yükseltmektedir (131).

Sosyo- ekonomik bakımdan yetersiz düzeyde olan kadınların serviks kanserine yakalanma riskleri de yüksektir. Aynı zamanda sosyo-ekonomik açıdan yetersiz düzeyde olan kadınlarda serviks kanserinin %71 ya da daha fazla bir oranda mortal seyrettiği görülmektedir. Bu bağlamda söz konusu kadınlarda kişisel hijyene dikkat edilmediği için ve daha az doktor kontrolüne gidildiği için riskin yüksek olduğu düşünülmektedir (58).

Serviks kanserinin meydana gelmesi ile ilgili pek çok etmen ile genetik yapı yakından ilişkili durumdadır. Bireyin HPV ile enfekte olma ya da olmama durumu, HPV'yi atlatma durumu, virüsün kansere evrilme süresi söz konusu etmenlerdendir (132). Kız kardeşinde veya annesinde pozitif öykü bulunan bireylerde servikal kansere yakalanma oranı 2 ya da 3 kat daha fazladır. Bu hususta genetik etmenler ile benzer sosyo-ekonomik faktörlerinde serviks kanserine yol açabileceği olasılığı göz edilmemelidir (133).

Bununla birlikte Pelvik klamidy enfeksiyonlarına da değinmek gerekmektedir. Cinsel temas ile bulaşmakta olan ve üreme üzerinde olumsuz etkiler meydana getiren bir hastalık olan klamidy enfeksiyonları HPV ile CIN ve servikal kanser benzeri lezyonların artmasına yol açabilmektedir. Ancak söz konusu enfeksiyonların neoplaziye sebep oluşunun ne şekilde gerçekleştiği net olarak açıklanamamaktadır. Söz konusu bakteri mukozal bariyer üzerinde hasar meydana getirerek servikte bulunan inflamasyon sürecinin kronik bir hal almasına ve hücrel immünitinin inhibisyonuna yol açmaktadır. Bununla birlikte anti-apoptoza sebebiyet vererek HPV enfeksiyonunun dirençli bir şekilde kalmasına yol açabilmektedir (134).

Bununla birlikte yaşta önem taşıyan bir faktördür ve 35 ila 55 yaş aralığında kadınlarda serviks kanserinin oldukça sık bir şekilde görülmesi söz konusudur. 20 yaşından daha küçük olan bireylerde ise daha nadir seyretmektedir. Servik kanseri olan kadınların %15'lik dilimini ise 65 yaş ve üzeri bireyler meydana getirmektedir (135). Irk bakımından ise ABD kapsamında serviks kanserinin mortalite oranının ve prevalansının siyah ırka nazaran daha yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir (136).

2002 senesinde gerçekleştirilen 7 olgu-kontrol çalışması kapsamında HSV-2'nin (Herpes simplex virüs) servikal neoplazi meydana gelmesinde HPV'ye kofaktör olduğu aktarılmıştır. Söz konusu çalışmada 1117 kontrol grubu birey ve 1262 invaziv kanser grubu hasta kıyaslanmıştır. Bu bağlamda invaziv kanser grubu içerisinde HSV pozitiflik oranının daha yüksek düzeyde bulunduğu gözlemlenmiştir. Söz konusu durum servikal yassı hücreli karsinom ve servikal adenokarsinom açısından geçerli olmaktadır (137).

2.3. Serviks Kanserinde Belirtiler

Serviks kanseri meydana geldiği ilk dönem içerisinde çoğunlukla asemptomatiktir. Bu yüzden tarama testleri önemlidir. En yaygın olarak gözlemlenen belirtilerinin; cinsel ilişkinin sonrasında başlayan kanamanın düzensiz veya ağırlı kanamayken karın ağrısı ve disparoni gibi belirtiler gösterebilmesidir. Fakat söz konusu belirtilerin olması serviks kanserinin kesin olarak bulunduğunu göstermemektedir. Söz konusu belirtiler enfeksiyon kaynaklı da olabilmektedir. Ancak bu belirtilerin göz önünde bulundurulması ve bu doğrultuda hastanın serviks kanseri bakımından değerlendirilmesi gerekmektedir. Eğer kanserden dolayı söz konusu belirtiler mevcutsa kanserin evre atlaması ve tedaviye cevap veremeyecek duruma gelmesi riski de bulunmaktadır. Kanser ilerleme gösterdiği durumlarda mesane, parametrium, vajina, rektum ve pelvik duvar ve benzeri komşu organların tutulumunda daha çok belirti göstermesi durumu da meydana gelebilmektedir. Diyare, dizüri, sırt ağrısı, tenesmus, hematüri, konstipasyon, rektal kanama, kötü kokuya sahip olan bir akıntının gelmesi, alt ekstremitelere yayılım gösteren ağrı söz konusu hususlar arasındadır (31).

Servikal kanserin erken döneminde iken söz konusu olan bazı belirtiler (35);

- Düzensiz aralıklarla gelen sızıntı biçimindeki kirli olan vajinal kanama,
- Siklus dışında ara kanama,
- Kirli, kötü kokulu, et suyuna benzemekte olan, sarı renge sahip akıntı,
- Menopoz döneminin ardından gelen kanama,
- Cinsel ilişki esnasında kanama,
- Aşırı derecede kanama,
- Menstruasyonun uzaması olarak ifade edilebilmektedir.

Bununla birlikte servikal kanser çoğunlukla preinvaziv evrede iken belirti göstermemektedir. Makroskopik bakımdan görülmekte olan bir lezyon bulunmamaktadır.

Geç dönemde iken karşılaşılan belirtiler ise (138);

- Kanser serviks dışına çıkması durumunda pelvis içerisinde künt ağrılar olması,
- İnfiltrasyon kitlesinin sinirler üzerinde uyguladığı baskı neticesinde alt

ekstremiteler ve sırt üzerinde şiddetli ağrılar meydana getirmesi,

- Lenf dolaşımının engellenmesi bağlamında alt ekstremitelerde ödem meydana gelmesi,
- Tümör kitlesinde meydana gelen beslenme bozukluğu sonucunda gelişim gösteren nekroz bağlamında oldukça pis kokulu ve kan ile karışık akıntı,
- Üreterlere infiltrasyon sonucu hidronefroz, pyelitis, pyelonefrit ve üremi,
- Tümör kitlesi üzerinde meydana gelen enfeksiyon neticesinde sepsis ve peritonitis,
- Hastalığın son evrelerinde şiddetli kanama,
- Primer tümörün nüksetmesi,
- Anogenital bölgeler üzerinde karnabahara benzemekte olan oluşumlar
- Son dönem içerisinde kaşeksi, anemi, metastaz yaptığı diğer organlarda hematemez, sarılık, ağrı ve benzeri olarak ifade edilebilmektedir.

2.4. Tanı

Kesin tanı histolojik olarak konur.

2.4.1. Fizik Muayene

Servikal kanser tanısı konmasında pelvik muayene oldukça önemlidir. Spekulum ile gerçekleştirilen servikal inspeksiyon kapsamında lezyon izlenmesi olasıdır. Lezyonun kondiloma biçiminde olması biyopsi gerektirmektedir. Servikal invaziv kanser genellikle transformasyon zonu üzerinden köken almaktadır. Yüzeyel ülserasyon, ektoserviks üzerinde endoservikte infiltrasyon ya da tümör görünümü şeklinde izlenebilmektedir (139).

Kanserin evrenlenmesinin değerlendirilmesi amacı doğrultusunda detaylı bir şekilde pelvik muayene gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Lenf nodu metastazı ve lezyonun boyutu bakımından inguinal ve supraklaviküler bölge lenf nodlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.4.2. Sitoloji

Pap-smear tarama testi ise servikal hücrelerin sürüntü olarak alınması ile sitolojik bir biçimde incelemeye alınmasını belirtmektedir. Birey asemptomatik bile olsa, pap-

smear tarama testinin neticesinde invaziv servikal kanser ve serviksin preinvaziv lezyonları belirlenebilmektedir. 1943 senesinde serviksten dökülmekte olan hücrelerin incelenmesinde George Papanicolaou tarafından pap smear tarama testi keşfedilmiştir. 1950 senesinden bu zamana dek pap-smear tarama testi aracılığıyla invaziv kanser %79 oranında, kanserin mortal seyretmesi ise %70 oranında azaltılmıştır (140).

Söz konusu testin duyarlılığı yüksek olmakla birlikte maliyeti de oldukça düşüktür. Aynı zamanda hasar meydana getirmeden kolay bir şekilde uygulanabilmektedir. Mortaliteyi de oldukça azaltmaktadır. Hayatı boyunca pap- smear tarama testi uygulanmamış olan kadınlar serviks kanseri bakımından en yüksek risk grubu içerisinde yer almaktadırlar. Hiç test uygulanmamış olan kadınlarda ise hayat boyu kansere yakalanma olasılığı %1 olmaktadır. Bir kez negatif bir test sonucu almış olan kadınların ise hayat boyu risk oranları %45 civarında azalmaktadır. Pap-smear taraması 9 kez negatif olan kadınlarda ise riskin %99 oranında azaldığı belirtilmektedir (141).

Türkiye Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından 2009 ile 2015 yılları arasında serviks kanseri, kanser taramaları kapsamına dahil edilmiştir (142).

Türkiye’de Ulusal Tarama Programı bağlamında;

- 35 ile 40 yaş aralığında bulunan her kadına bir pap-smear tarama testi uygulanmalıdır.
- 5 senede bir testin yinelenmesi ve art arda 3 kez negatif tarama sonucu alanların 65 yaşına gelindiğinde taramasına son verilmelidir.
- CIN 2/3 nedeniyle histerektomi söz konusu olan vakalar kapsamında sistemde bulunan 3 negatif tarama sonucu var ise ve son 10 yıl içerisinde pozitif bir tarama sonucu alınmamışsa taramanın sonlandırılması gerekmektedir.
- HIV pozitif veya immünoşüpresif tedavi görmekte olan kadınlarda 2 yıl içerisinde iki negatif tarama sonucu alındığında tarama senede bir kez uygulanacak biçimde planlanmaktadır (143).

Tablo 2.4. ACS ile ACOG'un Servikal Kanser Tarama Rehberleri (144)

Rehber	ACS	ACOG
İlk Tarama	21 yaşında ya da ilk cinsel ilişkiye girilmesinden 3 sene sonra	21 yaşında veya ilk cinsel ilişkiden 3 sene sonra
Tarama aralığı	-konvansiyonel sitolojinin uygulanmış olması durumunda her sene -likit bazlı endometrial sitolojinin uygulanmış olması durumunda 2 senede bir Art arda alınmış 3 negatif sonuç varsa 30 yaş üzerinde 2-3 senede bir	-her sene örnekleme Art arda yapılmış 3 negatif sonuç mevcutsa 30 yaş üstünde 2-3 senede bir
Taramayı bitirme	Son 10 sene içerisinde art arda alınmış 3 negatif sonuç varsa 70 yaşından sonra tarama sonlandırılabilir.	Sınır yok

Pap-smear tarama testine yönelik olarak vajinal spekulum aracılığıyla örnek alınmaktadır. Konvansiyonel veya sıvı bazlı yöntem kullanılması ile örnek hazırlanması mümkündür. Örneğin alındığı yöntem fark etmeksizin örnek alınması amacı doğrultusunda mutlaka, neoplazi açısından en fazla orijin meydana getiren SCJ tercih edilmelidir. Konvansiyonel teknikte, serviks üzerinden alınan hücreler lama yayılarak fiks edilme ve mikroskop üzerinde değerlendirilmektedir. Fiksasyon bakımından %95 alkol 25 santimetre mesafeden uygulanabilmektedir. Bununla birlikte alınmış olan örneğin var olan bir ortam içerisinde havayla kurutulması uygun değildir. Endoservikal kanala erişilebilmesi bakımından sivri uçlu bir fırçanın kullanıma alınması uygundur. Örneğin alınması işleminde söz konusu fırça external os'a yerleştirilmektedir ve 5 kez kendi etrafında 360 derece çevrilmektedir (145).

Sıvı bazlı yöntemin uygulanmasında ise örneğin alınmasında kullanılan fırça özel sıvı solüsyonu içerisinde 10 kez hızlı bir şekilde hücrelerin dökülmesi amacıyla döndürülmektedir. Daha sonra hücreler ayrıştırılır ve mikroskop ile incelenir. ThinPrep, SurePath ve benzeri sıvı bazlı olan sistemler günümüz şartlarında kullanıma alınmaktadır. Sıvı bazlı yöntem ile değerlendirmede bulunmak daha kolay olmaktadır fakat maliyet bakımından daha fazladır. Sıvı bazlı yöntem ile alınmış olan örnekten HP, gonorrhea ve

chlamydia çalışılması mümkün iken konvansiyonel yöntem için bu durum mümkün olmamaktadır (145).

Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından 1988 senesinde servikal sitoloji sınıflaması hususunda ortak bir karar olarak Bethesda sistemi benimsenmiştir. Bethesda prekanseröz skuamöz lezyonların 4 farklı gruba ayırıldığını ifade etmektedir. Söz konusu gruplar (146):

1. ASCUS (nemi belirsiz atipik skuamöz hücreler)
2. ASC-H (HSIL şüphesi yüksek olan atipik skuamöz hücreler)
3. LSIL (düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon)

4. HSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) CIN1; LSIL şeklinde tanımlanmakta iken CIN2-3 HSIL şeklinde tanımlanmaktadır.

Tablo 2.5. Pap-Smear Tarama Testinin Değerlendirilmesi BETHESDA 2014 (146)

1.ÖRNEK TÜRÜ;
Konvansiyonel
Pap-smear
Diğer
2.ÖRNEK YETERLİLİğİ
• Değerlendirme açısından yeterli • Endoservikal veya SCJ varlığı veya yokluğu ya da az miktarda eritrosit veya inflamasyon varlığı • Değerlendirme açısından yetersiz (sebebini belirtiniz) • rnek reddedildi veya işleme alınmadı (sebebini belirtiniz) • rnek işleme alındı ve değerlendirildi ama epiteliyal anormalliklerin değerlendirilebilmesi açısından yeterli bulunmadı
3.GENEL SINIFLAMA (isteğe bağlı)
• İntreapitelyal Lezyon veya Malignite açısından Negatif • Epitelyal hücre anomalisi (Sonuca bakınız) • Diğer (Sonuca bakınız)
4.SONUÇ
• İntreapitelyal Lezyon veya Malignite Negatif • Neoplastik olmayan Bulgular

• Neoplastik olmayan hücresel değişiklikler
• Skuamöz metaplazi
• Keratotik değişiklikler
• Tubal metaplazi
• Atrofi
• Gebelikle alakalı değişiklikler
-Reaktif Hücresel Değişiklikler
• İnflamasyon
• Lenfositik
• Rahim içi araç (RİA)
• Histerektomi sonrası oluşan glandüler hücreler
-Organizmalar
• Trichomonas vaginalis
• Biçimsel açıdan candida ile benzer fungal organizma
• Bakteriyel vaginozisi düşündüren flora değişikliği
• Biçimsel açıdan actinomyces türleri ile uyumlu bakteriler
• Herpes simpleks virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler
• Cytomegalovirüs ile uyumlu hücresel değişiklikler
- Diğer
• Endometrial hücreler (45 yaşında bir kadında)
• (skuamöz intraepitelyal lezyon negatif varsa ayrıca belirtin)
-Epitel hücre anomalileri
Skuamöz hücre
• Atipik skuamöz hücreler
• Önemi belirlenemeyen (ASC-US)
• HSIL riski yüksek (ASC-H)
• Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
• HPV/hafif dizplazi/CIN1
• Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon (orta ve şiddetli displazi CIS/CIN2/CIN3)
• Yassı hücreli karsinom

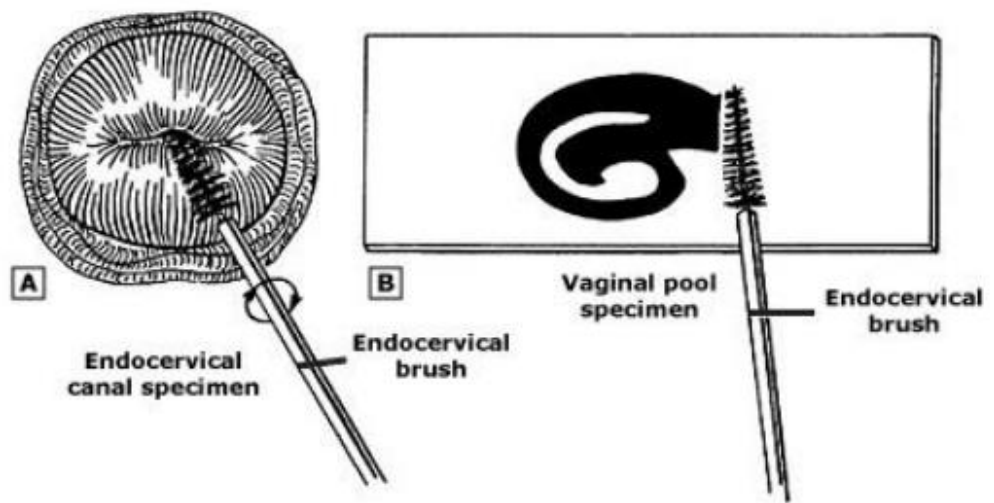
• Glandüler hücre
• Atipik endoservikal hücreler Endometrial Hücreler Glandüler Hücreler
• Atipik endoservikal hücreler daha çok glandüler hücreler daha çok neoplazi lehine
* Endoservikal in situ adenokarsinom
* Adenokarsinom Endoservikal Endometrial Extrauterin Spesifiye Edilemeyen (NOS)
Diğer malign tümörler

• Konvansiyonel PAP Smear

Dr. George Papanicolaou 1940'lı yılların ilk zamanlarında bu testi bulmuştur ve test onun adıyla isimlendirilmiştir (147).

Ektoservikal ve endoservikal yüzey üzerinden toplanmış olan örnekler havada bulunduğu süreçte kurumadan hızlı bir şekilde lamın 2/3'ü kullanıma alınarak doğrusal ya da dairesel olarak yayılım göstermektedir. Fiksatifler %95 etil alkol barındırmaktadır ve fiksatillerin kullanıma alınması ile lama fiksede edilmektedir. Lam üzerinde bulunan hücrelerin bozulmaya uğramaması amacıyla fiksatif spreyle 45°'lik açı ile lama 25 santimetre mesafeden uygulanması gerekmektedir (143). (Şekil 2.10)

Gelişim göstermekte olan ülkeler kapsamında Pap testinin sensitivitesinin %55, spesifitesinin %75 aralığında ifade edilmektedir (148).

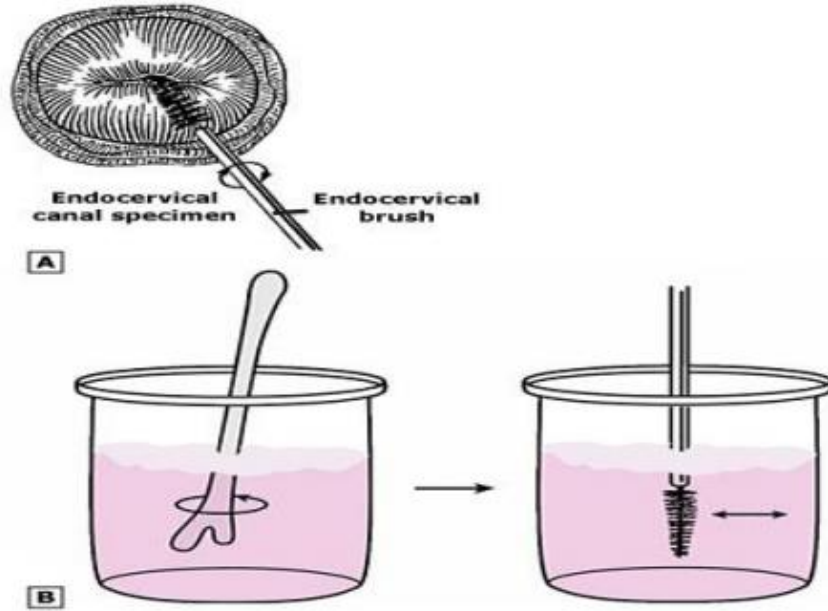


Şekil 2.10. Konvansiyonel Pap Smear Alınması ve Uygulanması

- **Sıvı Bazlı Sitoloji**

Serviks üzerinden bir fırça aracılığıyla alınmış olan örnekler fiksatif bir sıvının içerisine koyulmaktadır. Fırça güçlü bir şekilde 10 kez fiksatif sıvının içerisinde döndürülmektedir ve böylelikle sıvının içerisinde hücrelerin yayılması sağlanmaktadır. Bu sayede cervex fırçası çubuktan ayrılmakta ya da fırçası kırılmaktadır. Cervex fırçasının uç kısmı fiksatif barındırmakta olan şişeye bırakılmaktadır (Şekil 2.11).

Laboratuvarda alınmış olan sıvı bazlı sitoloji örneğine filtreleme yapılmaktadır ve böylelikle mukus, kan, ölü hücreler uzaklaştırılmaktadır. Konvansiyonel pap smear testinin uygulanmasında HPV testinin de ayrı bir şekilde yapılması gerekmektedir. Sıvı bazlı sitoloji uygulamasında ise alınmış olan aynı örnek HPV testi için kullanılabilir. Dolayısıyla yeniden ayrı bir örnek alınmasına gerek yoktur (143).

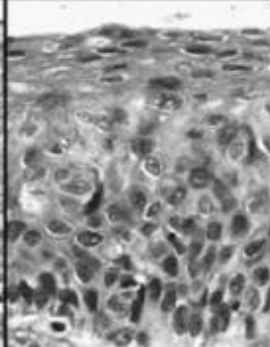
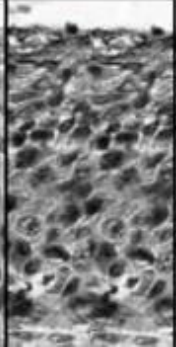
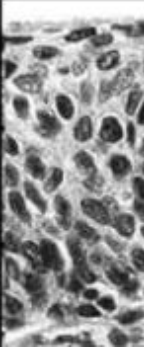


Şekil 2.11. Sıvı Bazlı Sitoloji Örneği Alınması

Servikal sitolojilere yorumlama getirilmesi hususunda sitopatologlar arasında farklılıklar söz konusu olmaktadır. Bu yüzden otomatik bir şekilde yorumlama yapan sistemler oluşturulmuştur. İlk tarama kapsamında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nin onaylamış olduğu “thinprep görüntüleme sistemi” kullanıma alınmaktadır. Söz konusu taramada bir anormallik olması durumunda sitopatolog tarafından örnek yeniden incelemeye alınmaktadır. Söz konusu cihazın kullanıma alınması ile birlikte manuel taramaya nazaran yüksek dereceli olan skuamöz intraepitelyal

lezyonların (HSIL) belirlenmesi %38, düşük dereceli olan skuamöz intraepitelyal lezyonların belirlenmesi %46 oranında yükselmiştir (149).

Sitolojilerin raporlanması işleminde ise 1988 senesinde kabul edilmiş olan Bethesda Sistemi kullanıma alınmaktadır. Söz konusu sistem 2014 senesinde revize edilmiştir (Şekil 2.12) (150).

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 2.12. Bethesda Sınıflaması (151).

Bethesda sınıflaması bağlamında CIN1 sitolojik tanı olarak ifade edilen LSIL'e, CIN2 ve CIN3 ise sitolojik tanılardan bir diğeri olan HSIL'e denk düşmektedir. "Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği" ile "Amerikan Patoloji Birliği" tarafından 2012 senesinde Alt Anogenital Skuamöz Terminolojisi (LAST) projesi kapsamında anogenital sistem üzerindeki HPV'le bağlantılı olan skuamöz lezyonlara yönelik olarak kullanılan terminolojide meydana gelen değişiklikler bildirilmiştir. Söz konusu terminolojide LSIL; CIN 1 lezyonları ve HPV etkisi, HSIL; CIN2, CIN 3 lezyonlarını barındırmaktadır. Bahsi geçen sistem kapsamında CIN 2 lezyonların p16 pozitif olması durumunda HSIL, P16 negatif olması durumunda LSIL şeklinde ifade edilmiştir (152).

2.4.3. HPV Testi

Rahim ağzı kanseriyle bağlantısı bulunan onkojenik HPV alt tiplerini HPV testi tanımlamaktadır. Teste tabi tutulan alt türler, türlü test sistemlerinde farklılıklar

göstermektedir fakat tamamı en az 13 adet yaygın olan türü test etmektedir. HPV genotiplemesi, çoğunlukla HPV 16 ya da 18 bireysel bir şekilde tespit edilmektedir. Testlerin bazıları ise HPV 45 türünde bireysel bir şekilde teste tabi tutulmaktadır. HPV test sistemleri kendi içerisinde cotest HPV tarama, primer HPV tarama, refleks HPV tarama şeklinde üç farklı sınıfa ayrılmaktadır. Primer HPV tarama kapsamında servikal sitoloji testi gerçekleştirilmemekle birlikte sadece HPV testi gerçekleştirilmektedir (153).

Cotest HPV tarama kapsamında ise HPV testi ile sitoloji bir arada gerçekleştirilmektedir (154).

Sitoloji neticesinde atipik skuamoz hücresel değişiklikler (ASCUS) şeklinde meydana geldiğinde sitoloji örneği üzerinden gerçekleşen test ise refleks HPV testi olarak isimlendirilmektedir. Hibrid capture II (HCII) ve polimeraz zincir reaksiyon (PCR) HPV DNA taraması kapsamında en sık kullanıma alınan testler arasındadır (153).

Bir HPV testi kapsamında birden çok HPV tipinin belirlenmesine izin verilmelidir. Bu bağlamda bireysel tipleri tanımlayabilmelidir. Aynı zamanda var olan her tipin viral yükü ile ilgili nicel bilgi sağlaması gerekmektedir. Bir HPV testinin klinik açıdan alakalı olan yüksek derecede riskli grupta yer alan tipleri, kişi başına olacak şekilde en az 10000 genom kopyasının yeterli gelmesi duyarlılığıyla belirleyebilmelidir (155).

Mark Schiffman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışma kapsamında PCR ve HCII testleri kullanıma alınmıştır. Söz konusu çalışma kapsamında HC II testinin sensitivitesi %92,5 oranında iken spesifitesi %51,1 oranında belirlenmiştir. PCR testinin ise sensitivitesi %87,4 oranında iken spesifitesi %55,6 oranında tespit edilmiştir (156).

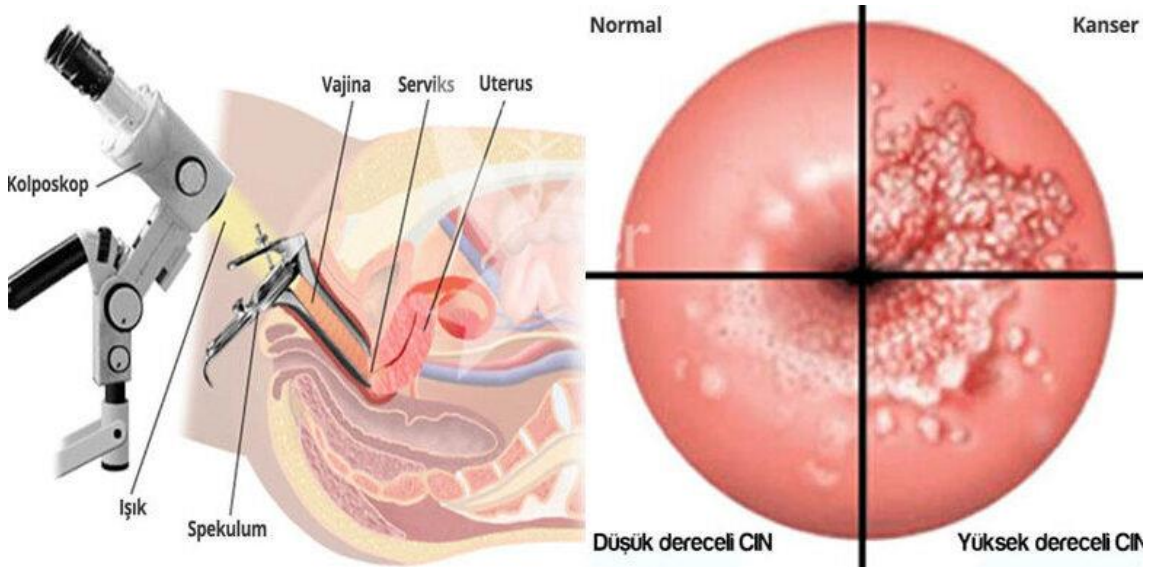
2.4.4. Gözle Muayene

Pap-smear tarama testinin uygulanmadığı ülkelerde daha kolay ve az maliyetli bir yöntem olduğu için göz ile muayene yöntemi kullanıma alınmaktadır. Söz konusu test dilüe edilmiş olan asetik asit aracılığıyla gerçekleştirilebilmektedir. Serviks üzerine %5'lik asit verilmekte ve 1 dakika boyunca izlenmektedir. Söz konusu işlem neticesinde beyaz lezyonların görülmesi durumunda test pozitif olarak kabul edilmektedir. Söz konusu beyaz lezyonlara biyopsi uygulanması gerekmektedir. Herhangi bir renk değişikliğinin meydana gelmemesi durumunda ise test negatif olarak kabul edilmektedir (157).

2.4.5. Kolposkopi ve Biyopsi

İlk kez 1920 senesinde Dr Hans Hanselman tarafından kolposkopi tanıtılmıştır. 1927 senesinde ise Schiller, bu yöntemi geliştirmiştir. 1960'lı yıllardan itibaren bu yöntem servikte meydana gelen anormal durumları ve Pap smear sonuçlarını değerlendirmeye almada kullanılmıştır (158).

Kolposkopide hareketli olan bir düzeneğe bağlı olan ve 3 ila 4 kat arasında yakınlaştırma sağlayan dijital görüntüleme sistemi ve stereoskopik bir mercek kullanıma alarak vajen, serviks, vulva ve anüsün incelemeye alınmasını sağlamaktadır (159).



Şekil 2.13. Kolposkopi işlemi

Kolposkopide var olan yeşil ışık filtresi kırmızının siyah olarak görünmesini sağlamaktadır ve böylelikle kontrast daha net bir hale gelmektedir. Bu sayede de damarsal yapıların değerlendirilmesi kolaylaşmaktadır. Anormal olan servikal kanser tarama testinden elde edilen sonuçların değerlendirmeye alınmasında kolposkopi oldukça önemli bir yöntemdir. Genellikle eksizyonel bir prosedüre ihtiyaç olmaksızın invaziv serviks kanserlerinin tanılanmasında kullanılmaktadır. Daha sonra kesin bir tedaviye başlanmasına olanak tanımaktadır. Prekanseroz lezyonlar tanımlandığı zaman, kolposkopi yöntemi ile lezyonun bulunduğu yer, boyutu, şiddeti karakterize edilmektedir. Böylelikle tedavi yaklaşımının kişiselleştirilmesi amacı doğrultusunda gerekli olan bilgiler sağlanmaktadır. Eksizyonların TZ boyutu ve lezyon boyutu bağlamında ayarlanmasına müsaade ederek seçilmiş olan hastalarda yüksek dereceli olan servikal

sitolojik anormalliklerin yönetim altında tutulabilmesi amacıyla “gör ve tedavi et” yaklaşımı açısından oldukça önemlidir (160).

Servikal prekanseröz lezyonların tanımlanması için geliştirilmiş pek çok biyoteknoloji bulunmaktadır. Ancak kolposkopi yöntemi servikal epitel üzerinde meydana gelen değişiklikleri ve servikal rezeksiyonun sınırlarını öngörebilen fazlasıyla önemli bir araçtır (161).

Kolposkopi endikasyonlarının kullanıma alındığı hastalar;

- Anormal ya da sonuçsuz olan servikal kanser tarama testleri,
- Pelvik muayene esnasında tespit edilen şüpheli servikal anormallikler,
- Açıklanmayan genital sistem kanaması,
- Açıklanamayan servikovajinal akıntı,
- Hala daha izlemde olan ya da geçmişte alt genital sistem neoplazi öyküsü olan bireyler olarak ifade edilebilmektedir (162).

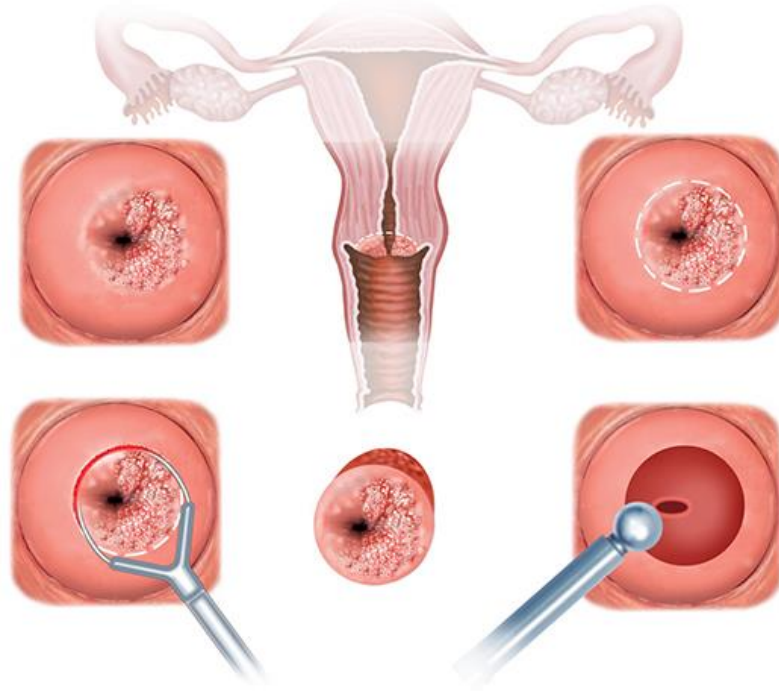
Kolposkopi kapsamında tedavisi yapılmamış ya da aktif bir servikal ya da vajinal enfeksiyon haricinde kolposkopi bakımından spesifik kontrendikasyon bulunmamaktadır. Hastanın hamile olması durumunda kolposkopinin bazı adımları uygulanmamaktadır. Kolposkopi kapsamındaki endoservikal küretaj bileşeni, önem taşıyan bir yarar sağlamaksızın hamileliğe olası olumsuz etkileri olabileceğinden dolayı gerçekleştirilmemektedir (163).

2.4.6. Konizasyon

Bir kadının kanser şüphesi olması durumunda evreleme bakımından servikal biyopsi planlaması yapılmaktadır. Bununla birlikte kadının sağlık kurumlarına ulaşabilmesi şüpheli ve kısıtlı ise servikal biyopsi alınması mümkündür. Bu hususta hastalar arasındaki biyopsi yaklaşımı değişim göstermektedir. Lezyonun belirgin olması durumunda malignite bakımından kesinlikle biyopsi alınması gerekmektedir. Malignite riskinin var olması durumunda en fazla şüphe taşıyan alan üzerinden örnek alınması gerekmektedir. Bununla birlikte örneğin alınması sırasında nekrotik olan bölgelerden kaçınılmasına dikkat edilmelidir. Sitolojiden elde edilen sonuç negatif fakat serviksin boyutu büyümüş veya sertleşmiş ise örnekleme yapılması gerekmektedir. Hastanın semptomatik fakat gözle görülmesi mümkün olmayan lezyonları bulunmuyorsa sitolojinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bir anormallik olması durumunda da

biyopsiye ya da kolposkopiye yönlendirilmesi gerekmektedir. Gerçekleştirilen kolposkopi; tüm SCJ'yi ve var olan lezyonları değerlendirebilmelidir. Bununla birlikte anormal bir şekilde sonuçlanan sitolojinin açıklanabilmesi gerekmektedir. Hastanın kanser şüphesi olması durumunda gerçekleştirilen biyopsi sonucunda bir kanser tanılanamamışsa servikal konizasyon planlaması yapılmalıdır. Hasta açısından konservatif veya radikal cerrahi kararının verilmesinde konizasyon işlemi önem taşımaktadır (164).

Servikal konizasyon özellikle de genç olan hasta bireylerde ileri lezyonlar bakımından altın standart olmakla birlikte, jinekoloji kapsamında komplikasyon oranı en yüksek olan cerrahilerden birisi şeklinde kabul görebilmektedir. Konizasyon komplikasyonları; postoperatif kanama, intra operatif, servikal stenoz, infeksiyon, servikal mukus sekrete etmekte olan glandların kaybedilmesine bağlı bir şekilde infertilite oranında artış ve servikal yetmezlik şeklinde ifade edilebilmektedir (165).



Şekil 2.14. Konizasyon İşlemi

Jinekolojik malignitelerin tedavi edilmesinde konservatif cerrahiye olan ilgi zamanla artış göstermektedir. Servikal konizasyon yöntemi endoservikal kanalı çevrelemekte olan ve bütün transformasyon bölgesini kapsayan serviksin koni biçimindeki bölümünün eksizyonu, servikal intraepitelyal neoplazinin tedavi edilmesinde

klasik ve etkili olan bir yöntemdir. Çoğunlukla lezyonun tanısını, derecesini, tipini ve rezeksiyon sınırlarını saptamaktadır. Bazı zamanlarda servikal konizasyon kenar kısımlarında lezyon olduğu belirlenebilmektedir. Servikal konizasyonun sınırının pozitif olması durumunda tedavi seçenekleri kolposkopi ve sitoloji ile takip, rekonizasyon, koninin ardından endoservikal küretaj ya da koni sonrası histerektomi olabilmektedir. Söz konusu karara etki eden etmenler; menopoz durumu, hastanın yaşı, hastaların tedaviye yönelik ısrarı, doktorların üzerindeki adli hukuki nitelikli baskılar, doğum sayısı, endoservikal küretaj, hastalığın şiddeti, endoservikal bez tutulumu, konizasyon derinliği, çoklu kadran hastalığı ve konizasyon derinliği olarak ifade edilebilmektedir (166).

Günay ve ark tarafından sunulan bir çalışmada konizasyon ve LEEP (Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü) tekniği etkinlik açısından karşılaştırılmış, konizasyon ile benzer bulunmuştur (167).

2.4.7. Ayırıcı Tanı

Cinsel ilişkinin ardından meydana gelen kanama, aşırı vajinal kanama, gözle görülür lezyonlar, kötü kokuya sahip akıntı olması durumunda serviks kanseri bakımından değerlendirme yapılması gerekmektedir. Servikal kanser açısından en spesifik olan semptom cinsel ilişkinin ardından gelen kanama olmaktadır. Fakat söz konusu durum servisitlerde de meydana gelebildiğinden dolayı ayırıcı tanı gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Servikal kanserin ayırıcı bir şekilde tanılanmasında nabothian kistleri, endometriozis, enfeksiyon ve servikal ektropiyon neticesinde meydana gelmiş mezonefrik kistler ve ülserler bulunmaktadır (163).

2.5. Tedavi Yönetimi

Serviks kanseri kapsamında gerçekleştirilecek olan tedavinin planlaması FIGO evrelemesi bağlamında yapılmaktadır. Aynı şekilde görüntüleme yöntemleri de yardımcı rol oynamaktadır. Erken evrede bulunan serviks kanserinde uygulanacak olan standart tedavi; basit/radikal histerektomi ve gerekli görülen olgularda pelvik/paraaortik lenf nodu disseksiyonu olarak ifade edilebilmektedir. Çoğunlukla erken evrede bulunan serviks kanserinde uygulanan cerrahi tedavinin ardından prognostik etmenler bağlamında belirlenen adjuvan RT/KRT ile tedavi sağlanırken; lokal ileri evre serviks kanseri ve sistemik hastalıkta tedavi KRT kombinasyonu biçiminde olmaktadır. Fakat tedavi planlamasının hasta odaklı yapılması ve bireyselleştirilmesi gerekmektedir (164).

CIN tedavisinin uygulanmasında belirlenmiş standartlar bulunmamaktadır. Tedavinin planlanma sürecinde lezyonun yaygınlık seviyesi, hastanın hamilelik isteği, yaşı ve benzeri pek çok etmenin dikkate alınması gerekmektedir. Bu bağlamda aktarılan tedavilerden birisinin tercih edilmesi mümkündür. Erken yaşta görülmekte olan serviks kanserlerinin tedavi edilmesinde serviksin koruma altına alınması önem taşımaktadır. Günümüzde pek çok kanserin tedavisinde kullanıma alınan radyoterapi, cerrahi, kemoterapi, lazer tedavisi ve benzeri yöntemler serviks kanserlerinde de kullanıma alınabilmektedir. Çoğunlukla tedavi sürecinde jinekolojik onkolog, radyolog, patoloğ, radyasyon onkologu ve medikal onkologdan oluşan bir ekip rol oynamaktadır. Bu bağlamda kullanılan bazı tedavi yöntemleri (164);

Cerrahi Tedavi: Hastalığın evresine göre ve doğurganlığın korunması hedeflenmiyorsa histerektomi (basit/radikal) ve lenf nodu diseksiyonu şeklindedir. Aynı zamanda laparoskopik ve robotik cerrahi şeklinde, seçilmiş vakalarda gerçekleştirilebilir.

Konizasyon: Serviks mukoz membranının koni biçiminde çıkarılması işlemi olarak ifade edilebilmektedir.

Kriyoterapi: Kriyo sondası aracılığıyla nitrous oxide ya da karbon dioksit benzeri buharlaşan bir gaz yardımıyla servikal lezyonun dondurulması işlemi olarak ifade edilebilmektedir.

Lazer konizasyonu: Lezyon sınırlarının tespit edilmesinin ardından lazer ışını kullanılmasıyla serviksten konik biçimde bir parçanın çıkarılmasıdır. Özellikle CIN III ya da mikroinvaziv kanser belirlenmiş olan vakalarda, bütün dokunun histopatolojik tetkikine olanak sunmaktadır.

Elektrokoter: Elektrokoter aracılığıyla lezyon yakılmaktadır. Hasta çok genç ve lezyon yaygın durumda değilse schiller testi uygulanarak lezyon sınırları belirlenmektedir. Ardından kolposkop altında serviks koterize edilmektedir.

Sıcak konizasyon: Elektrokoterin serviks açısından hazırlanmış olan özel kesici tel ucuyla gerçekleştirilmektedir.

Soğuk konizasyon: Bistüri aracılığıyla gerçekleştirilen klasik konizasyondur.

Loop Elektrosurgical Eksizyon Prosedür (LEEP): Kolposkop altında bütün transformasyon zonunun görüntülenmesi mümkün ise lokal anestezinin altında düşük voltaj diatermi loop'u ile eksize edilebilmektedir.

Histerektomi: Çocuk yapmak istemeyen ve kalıcı bir şekilde kontrasepsiyon istemekte olan, düzenli kontrol edilmek istemeyen ve histerektomi gerektirmekte olan ek patolojisi bulunan CIN’li olgular açısından uygun olan bir tedavi yöntemidir. İntraepitelyal ya da invaziv kanser rekürrensi %1 oranından daha düşüktür.

Radyoterapi: Çoğunlukla bölgesel lenf nodlarının tedavi edilmesi ve primer tümörün küçültülmesi amacıyla eksternal radyoterapi ve primer tümörün tedavi edilmesi amacıyla internal radyoterapi kombinasyonu şeklinde olan bir tedavi planıdır.

Kemoterapi: Sistemik tedavi seçeneklerinden birisidir.

Neoadjuvan Kemoterapi: Radikal histerektomi veya radyoterapinin öncesinde büyümüş olan tümörün küçültülmesi amacıyla kullanıma alınan kemoterapidir.

2.5.1. Radikal Histerektomi

Klasik radikal histerektomi (Wertheim) uygulanması; serviks, uterus, vagenin üst yarısının, paraservikal dokunun çıkarılması biçiminde uygulamaya alınmaktadır. Bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonunun uygulanmasıyla birlikte servikal kanser kapsamında uygulamaya alınan standart bir tedavi yöntemidir. Radikal histerektominin boyutunun değişim göstermesi ile pelvik otonomik sinir koruyucu cerrahi oldukça önem taşımaktadır (168).

Sınıflamasında iki sistem kullanıma alınmaktadır.

Piver-Rutledge-Smith Sınıflandırması

Bu sınıflandırma en yaygın kullanıma alınan ve uygulanmakta olan sınıflandırmadır. Beş ana sınıf içerisinde sistematize edilmiştir (169).

Tablo 2.6. Piver-Rutledge-Smith Sınıflandırması

Sınıf 1 (Ekstrafasyal histerektomi): Uterus ve fasyası eksize edilmektedir.
Sınıf 2 (Modifiye radikal histerektomi): Uter tarafında arter üreterin çaprazlandığı bölge üzerinden kardinal ve uterosakral ligamentler; pelvik yan duvar ve sakrum bağlantıları aracılığıyla uterus arasında bulunan orta nokta üzerinden 1/3 üst vagen dokusuyla beraber eksize edilmektedir.
Sınıf 3 (Radikal histerektomi): Uterin arter internal iliak arter veya süperior vezikal arter üzerinden dallanmakta olduğu bölge üzerinden kardinal ve uterosakral

ligamentler; pelvik yan duvar ve sakrum bağlantıları yerlerinden, 1/2 üst vagen dokusu ile beraber eksize edilmektedir.

Sınıf 4 (Radikal histerektomi): Üreter tamamıyla vezikouterin ligamentten diseke edilerek parametrial doku eksize edilir. Superior vezikal arter eksize edilmektedir. Vagen üst 3/4'ü eksize edilmektedir.

Sınıf 5 (Radikal histerektomi): Sınıf 4 radikal histerektomi kapsamında gerçekleştirilen eksizyon genişliğine ilave olarak mesanenin bir bölümü eksize edilmektedir.

Qurleu-Morrow Sınıflandırması

Söz konusu sınıflama sistemi cerrahi eksizyon genişliği kapsamında üç boyutlu olan bir yaklaşım getirmiştir. Bununla birlikte lenf nodu disseksiyonunu eksizyon genişliği doğrultusunda modifiye etmiştir (170).

Tablo 2.7. Qurleu-Morrow Sınıflandırması

Radikal histerektomi tipi	Paraserviks veya lateral parametrium	Ventral parametrium	Dorsal parametrium
Tip A	Serviks ve üreter arası seviyede (üreterin mediali üreter tespiti edilir fakat mobilize edilmez)	Minimal eksizyon	Minimal eksizyon
Tip B1	Üreter düzeyinde, (üreteral yatak düzeyinde -üreter, serviks ve lateral parametrium düzeyinden mobilize edilir)	Vezikouterin ligamentin parsiyel eksizyonu	Rektouterinrektovajinal ligamentin ve uterosakral katlantının parsiyel rezeksiyonu
Tip B2	B1 ile aynı, ilaveten vasküler/sinir yapıların	Vezikouterin ligamentin	Rektouterinrektovajinal ligamentin ve

	rezeksiyonu olmadan paraserikal lenfadenektomi uygulanmaktadır.	parsiyel eksizyonu	uterosakral katlantının parsiyel rezeksiyonu
Tip C1	Enine olarak iliak damarlar düzeyinde, kaudal kısım korunmaktadır.	Vezikouterin ligament mesane düzeyinden eksize edilmektedir (üretere kranial). Vezikovajinal ligamentin proksimal kısmı (mesane sinirleri diseke edilir ve korunur.)	Rektum düzeyinde (hipogastrik sinir diseke edilmekte ve korunmaktadır)
Tip C2	Medial bakımdan tam olarak İliak damarlar düzeyinde (kaudal kısım dahil)	Mesane düzeyinde (mesane sinirleri feda edilir)	Sakrum düzeyinde (hipogastrik sinirler feda edilir)
Tip D	Pelvik duvar düzeyinde, internal iliak damarlar ve/ve ya pelvik yan duvar komponentlerinin rezeksiyonunu barındırmaktadır.	Mesane düzeyinde. Egzenterasyonun bir parçasıysa uygulanamamakta dır	Sakrum düzeyinde. Egzenterasyonun bir parçasıysa uygulanamamaktadır.

Lenf nodu disseksiyonun tanımlanması dört seviyede gerçekleşmektedir (170).

Tablo 2.8. Qurleu-Morrow Sınıflandırması Bağlamında Lenf Nodu Disseksiyonu Seviyeleri

Seviye 1: Eksternal ve internal iliak
Seviye 2: Kommon iliak (presakral dahil)
Seviye 3: Aortik(inframezenterik)
Seviye 4: Aortik (infrarenal)

Radikal histerektomi kapsamında eksize edilmiş olan dokunun genişliği bağlamında intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar yaygın bir şekilde izlenmektedir. En yaygın görülmekte olan postoperatif komplikasyon üriner enfeksiyonu olarak ifade edilebilmektedir. Görülmekte olan bazı erken komplikasyonlar ise ateş, lenfokist, ileus, venöz tromboz, vezikovaginal fistül, üreteral obstrüksiyon görülen erken komplikasyonlardır. Mesane disfonksiyonu, lenfödem, cinsel disfonksiyon ise izlenmekte olan geç komplikasyonlardır (171).

2.5.2. Erken Evre Serviks Kanseri Tedavisi

FIGO 2018 Serviks Kanseri Evrelendirmesi bağlamında 1A1-2A2 evreleri erken evre serviks kanseri şeklinde isimlendirilmektedir (172).

Erken evrede bulunan serviks kanserinde fertilitenin koruma altına alınmasına dair bir görüş yoksa tercih edilmiş olan standart tedavinin basit/radikal histerektomi ve gerekli olgular üzerinde pelvik/paraaortik lenf nodu disseksiyonu olması gerekmektedir (173).

Histerektominin radikalitesi açısından hangi evrede olunduğu ve tümör büyüklüğü önem taşımaktadır. Erken evrede iken cerrahi tedavi uygulanması standart olmakla birlikte sağ kalım, hayat kalitesi üzerindeki artış ile primer kemoradyoterapiye daha üstündür. Erken evre olan serviks kanserinde üzerinde cerrahi spesmenin patolojik olarak incelenmesi bağlamında minör ve majör risk etmenlerinin varlığına bağlı bir şekilde tedavi biçimlenmektedir (174).

Risk etmenlerinin olmaması durumunda yalnızca cerrahi tedavi uygulanması yeterlidir. Risk etmenlerinin mevcut olması durumunda ise adjuvan RT/KRT verilmesi gerekmektedir (174).

Yüksek dereceli olan risk etmenlerinden herhangi birinin mevcut olması halinde hasta için adjuvan kemoradyoterapi tavsiye edilmektedir. Peters ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş oldukları bir çalışma kapsamında adjuvan kemoradyoterapi ile adjuvan radyoterapi karşı karşıya kaldıklarında 4 yıllık takip süresi içerisinde progresyonsuz sağkalım RT ile %63 oranında, KRT ile %80, genel sağkalım oranı ise RT ile %71 ve KRT ile %81 oranında tespit edilmiştir (175).

Söz konusu risk etmenlerinin var olması durumunda erken evrede bulunan serviks kanseri tanısı almış olan hastalara adjuvan KRT ya da adjuvan RT verilebilmektedir. Rotman ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş olduğu bir faz 3 randomize kontrollü olan çalışma kapsamında adjuvan radyoterapi almış olan grupta almamış olan gruba nazaran nüksün %44'e, % 8,8 ile anlamlı olarak daha düşük seviyede bulunduğu ifade edilmiştir (176).

Fertilite Koruyucu Cerrahi

Serviks kanseri tanısı almış olan hastaların %40'lık dilimi 45 yaşın daha altına olmakla birlikte hastalık erken evrede iken tedavi edildiği zaman yaşama şansı %90 oranından daha fazladır. Hastanın talepleri ve hastalığın hangi evrede bulunduğu dikkate alınarak fertilite koruyucu olan cerrahi şansının bulunup bulunmadığı değerlendirmeye alınmaktadır. Tedavide kullanıma alınan trakelektomi ve konizasyon olarak ifade edilebilmektedir. Evre 1A1-1B1 olan hastalar fertilite koruyucu olan cerrahi açısından aday olmaktadır (177).

Konizasyon özellikle evre 1A1 ve patolojik risk etmeni olmayan seçilen hasta grubu içerisinde fertilite koruma, morbiditenin minimum düzeyde bulunması ve onkolojik açıdan sonuçlarının histerektomiyle benzer bulunması açısından uygun bir tedavi yöntemidir (178).

Evre 1A1+LVSI, 1A2, 1B1 olan hastalar açısından fertilite korumaya istekli bulunan seçilmiş hasta grubunda radikal trakelektomi tedavi seçeneklerinden en uygundur. Vaginal, abdominal ya da laparoskopik yol ile gerçekleştirilmesi mümkündür (179).

Trakelektomi açısından uygun olan hastanın seçilmesinde birtakım özellikler dikkate alınmalıdır.

Tablo 2.9. Trakelektomi Açısından Uygunluk Kriterleri

1- Fertilite isteği
2- Yaş (<40)
3- Histolojik tip (skuamöz hücreli karsinom ya da adenokarsinom)
4- Evre 1A1+LVSI ,1A2,1B1
5- MR görüntülemesinde tümör çapının 2 santimetre ya da daha az olması, endoservikal kanal uzanımının olmaması

Trakelektominin ardından hamilelik sürecinin takip edilmesinde ilk trimestr kayıpları normal olan popülasyona benzer şekilde izlenmekle beraber ikinci trimestr kayıp riski ile erken doğum olması riski normale nazaran artış göstermiştir. Azalım göstermiş olan servikal stroma sebebiyle meydana geldiği dikkate alınarak profilaktik serklaj planı uygulanması göz önünde bulundurulabilecek bir tercihtir (180).

Uygun olan hasta popülasyonunun seçilmesi durumunda radikal histerektomiyle benzer rekürrens oranına sahip olmaktadır (179).

2.5.3. Lokal İleri Serviks Kanseri Tedavisi

FIGO 2018 Serviks Kanseri Evrelendirmesi bağlamında 2B-4A evreleri lokal ileri evrede servikal kanser şeklinde isimlendirilmektedir (172).

Lokal ileri evre serviks kanserinin tedavi sürecinde kullanıma alınan primer tedavi kemoradyoterapi olmaktadır. Kemoradyoterapinin yalnızca radyoterapiye nazaran genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğu kanıtlanmıştır. Fakat radyoterapiye nazaran hematolojik ve GIS akut toksisiteleri daha yaygın bir şekilde görülmektedir (181).

2.5.4. Sistemik Serviks Kanseri Tedavisi

“4B serviks kanseri”, FIGO 2018 Servikal Kanseri Evrelemesi bağlamında sistemik serviks kanseri şeklinde isimlendirilmektedir. Tedavi sürecinde palyatif radyoterapi ve radyoterapi tedavisi uygulamaya alınmaktadır (172).

2.5.5. Nüks ve Metastatik Servikal Kanserlerin Tedavisi

Serviks kanseri kapsamında nüks oranı evre bazında değişim göstermektedir. Bütün devreler ilave edildiğinde %30 nüks oranı mevcuttur. Nükslerin birçoğu tedavinin

ardından iki ya da üç sene arasında izlenmektedir. İkinci sıklıkta ise akciğer metastazı izlenmektedir. PET-BT serviks kanseri kapsamında metastaz ve nüksün saptanmasında en iyi olan görüntüleme tekniği olmakla birlikte sensitivitesi %96 oranında iken spesifitesi ise %95 oranındadır (182).

Lokal nüksler çoğunlukla pelvik alanda ve vagen kafında izlenmektedir. Tedavi modalitesi ise radyoterapi ve nüks eksizyonu olmaktadır. Daha sonrasında ise hedefe yönelik olan bir tedavi planlaması ve kemoterapi uygulaması gerçekleştirilebilmektedir. Uygun olan hasta grubu için cerrahi tedavi bakımından pelvik egzenterasyon uygulaması yapılabilir. Uzun süreli bir takip gerçekleştirilmesi lokal nükslerin erkenden tespit edilebilmesi bakımından önem taşımaktadır (183).

Nüksün var olması halinde pelvik egzenterasyon hasta grubuna yönelik uygulamaya alınabilmektedir. Pelvik yan duvarını tutmamakta olan santral nüks kapsamında uzak bir metastaz bulunmaması halinde uygulama yapılması söz konusu olmaktadır. BT ve MR aracılığıyla kesinlikle uzak metastazın var olup olmadığı değerlendirilmelidir (184).

Uzak metastazın belirlendiği hastalar için uygun olan kemoterapi rejimiyle beraber amacı esas alan tedavi modalitelerinin düşünülmesi gerekmektedir (183).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın bu bölümünde araştırmanın yöntemine, örneklemine, dahil edilme ve dışlama kriterine ve veri analizine yer verilmiştir.

3.1. Araştırmanın Yöntemi

Bu çalışma, gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. T.C. İNÖNÜ Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 27-12-2022 tarihinde 202/3742 nolu karar sayısıyla onay alınarak hazırlanmıştır. 2017- 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Patoloji Laboratuvarına başvuran 18 yaşın üzerinde 92 kadın hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların patoloji ve takiplerindeki son poliklinik kontrolleri incelenmiştir.

Araştırmada katılımcılara yapılan konizasyon operasyonları değerlendirilmiştir. Konizasyon servikal intraepitelial neoplazileri veya daha fazla kullanılan ifadeler ile CIN 2 ve 3'ü bununla birlikte erken evre rahim ağzı kanserlerini tedavi etmek için kullanılan, temelde geçiş zonunu çıkarmaya dayanan bir tekniktir (185). Özellikle genç hastalarda servikal konizasyon ileri aşamalarda değerli bir standart olmakla birlikte, jinekolojide komplikasyon oranı en fazla olan cerrahilerden biri olarak ifade edilmektedir. Konizasyon komplikasyonları; intra operatif ve postoperatif kanama, servikal stenoz, enfeksiyon, servikal mukus sekrete eden glandların kaybından dolayı infertilite oranında artma ve servikal yetmezlik şeklinde ifade edilebilir (186). Çalışmamızdaki hasta grubunda ise bu komplikasyonlar gelişmemiştir.

3.2. Çalışma Grubu

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Patoloji Laboratuvarına başvuran ve takip edilen 18 yaşın üzerinde 92 kadın hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Takip süresi 6 ay ve üzerinde olan hastalar, konizasyon operasyonlarında retrospektif analizle değerlendirilerek, şartlara uymaları durumunda çalışmaya alındılar. Yapılan çalışmanın katılımcılarını ise 92 kadın hasta oluşturdu.

3.3. Veri Analizi

Katılımcılara dair bilgiler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programına işlenmiştir. Nicel değişkenlerin ortalamaları gösterilmiştir. Çalışmada tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde araştırmadan elde edilen bulgulara ve bu bulguların değerlendirmelerine yer verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Yaşlarına İlişkin Dağılımları

	N	Min.	Maks.	Ortalama	SS
Yaş	92	23	69	42,58	10,292

Tablo 4.1’de görüldüğü üzere çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 23 ila 69 arasında değişmektedir. Hastaların yaşlarının ortalaması ise $42,58 \pm 10,292$ ’dir.

Tablo 4.2. PAP Smear

	n	%
Normal	27	29,3
ASCUS	17	18,5
LGSIL	16	17,4
HGSIL ASC-H	1	1,1
HGSIL	13	14,1
ASC-H	5	5,4
Toplam	92	100,0

Tablo 4.2’de görüldüğü üzere hastaların PAP smear değişkeni incelendiğinde 27 (34%) NORMAL, 16 (20%) LGSIL, 13 (16%) HGSIL, 17 (22%) ASCUS, 5(5,4%) ASC-H ve 1(1,1%) HGSIL ASC olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3. Kolposkopi Biyopsi

	n	%
HGSIL	2	2,2
HGSIL(CIN2)	49	53,3
HGSIL(CIN3)	26	28,3
HGSIL(CIN3) CIS	1	1,1
HGSIL(CIN3) VIN3	1	1,1
CIN3	1	1,1
LGSIL(CIN1)	6	6,5

LGSIL(CIN2)	3	3,3
LGSIL	1	1,1
CIS	2	2,2
Toplam	92	100,0

Kolposkopi Biyopsi sonuçları incelendiğinde çoğunluğu HGSIL(CIN2) grubu oluşturmaktayken bu grubu ise HGSIL(CIN3) grubu takip etmektedir. En az olan gruplar ise HGSIL(CIN3) CIS, HGSIL(CIN3) VIN3, CIN3 ve LGSIL grupları olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.4. Konizasyon Patoloji

	n	%
LGSIL(CIN1)	42	45,7
LGSIL(CIN1) KESİ HATTINDA LEZYON+	1	1,1
HGSIL(CIN2)	13	14,1
HGSIL(CIN2) FOKAL ENDOSERVİKAL BEZ TUTULUMU+	1	1,1
HGSIL(CIN2) GLANDÜLER TUTULUM +	2	2,2
HGSIL(CIN3)	7	7,6
HGSIL(CIN3) GLANDÜLER TUTULUM + KESİ HATTINDA CIN3+	2	2,2
HGSIL(CIN3) GLANDÜLER TUTULUM +	11	12,0
MIKROINVAZIV SCC CERRAHİ KESİ HATTI HGSIL	1	1,1
EROZYON, KRONİK AKTİF İNFLAMASYON	1	1,1
NON-SPESİFİK KRONİK ENDOSERVİSİT	1	1,1
KRONİK SERVİSİT SKUAMÖZ METAPLAZİ	1	1,1
KRONİK SERVİSİT	2	2,2
SCC CERRAHİ SINIR +	1	1,1
ATROFİK SERVİSİT	1	1,1
MIKROINVAZİV SCC	1	1,1
HGSIL	1	1,1
LGSIL	2	2,2
Toplam	92	100,0

Konizasyon patoloji sonuçları incelendiğinde çoğunluğu LGSIL(CIN1) grubu oluşturmaktayken bu grubu HGSIL (CIN2) ve HGSIL (CIN3) glandüler tutulum + grubu takip etmektedir. En az olan gruplar ise LGSIL(CIN1) kesi hattında lezyon+, HGSIL(CIN2) fokal endoservikal bez tutulumu+, mikroinvaziv SCC cerrahi kesi hattı

HGSIL, erozyon, kronik aktif inflamasyon, non-spesifik kronik endoservisit, kronik servisit skuamöz metaplazi, SCC cerrahi sınır +, atrofik servisit, mikroinvaziv SCC ve HGSIL grubu olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.5. HPV

	n	%
OTHER HRHPV+ 16+	6	6,5
OTHER HRHPV+ 18+	1	1,1
OTHER HRHPV+	12	13,0
39+ 68+ HRHPV+	1	1,1
HRHPV+ 31+ 81+	1	1,1
HRHPV+ 16+	1	1,1
18+ 45+ 58+	1	1,1
HRHPV+	7	7,6
16+ 18+	1	1,1
53+ 16+	1	1,1
33+ 82+	1	1,1
18+ 31+	1	1,1
31+ 45+	1	1,1
16+ 51+	1	1,1
39+ 56+	1	1,1
16+	26	28,3
59+	1	1,1
45+	1	1,1
35+	1	1,1
56+	1	1,1
18+	2	2,2
51+	2	2,2
52+	2	2,2
31+	2	2,2
39+	1	1,1
Negatif	2	2,2
Toplam	92	100,0

HPV sonuçları incelendiğinde çoğunluğu 16+ grubu oluşturmaktayken bu grubu OTHER HRHPV+, HRHPV+ ve OTHER HRHPV+ 16+ grubu takip etmektedir. En az olan gruplar ise OTHER HRHPV+ 18+, 39+ 68+ HRHPV+, HRHPV+ 31+ 81+, HRHPV+ 16+, 18+ 45+ 58+, 16+ 18+, 53+ 16+, 33+ 82+, 18+ 31+, 31+ 45+, 16+ 51+, 39+ 56+, 59+, 45+, 35+, 56+ ve 39+ grubu olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.6. Yaşa Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması

		ANOVA				
		Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
PAPS	Gruplar arası	122,339	38	3,219	1,019	,468
	Gruplar içi	167,400	53	3,158		
	Toplam	289,739	91			
HPV	Gruplar arası	2474,980	38	65,131	1,001	,492
	Gruplar içi	3448,183	53	65,060		
	Toplam	5923,163	91			
KOLPOSKOPİ Biyopsi	Gruplar arası	128,118	38	3,372	,725	,849
	Gruplar içi	246,317	53	4,647		
	Toplam	374,435	91			
KONİZASYON PATOLOJİ	Gruplar arası	579,785	38	15,257	,543	,975
	Gruplar içi	1489,650	53	28,107		
	Toplam	2069,435	91			

Araştırmaya katılan hastaların yaşları ile değişkenleri karşılaştırılmış olup Tablo 4.6’da verilmiştir. Kolposkopi biyopsi ile yaş değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Konizasyon patolojisi ile yaş değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.7. Konizasyon Patolojisine Göre Takip ve İleri Cerrahiye Gitme

		n	%
KONİZASYON PATOLOJİ	LGSIL(CIN1)	Takip yok	7 16,7
		SMEAR N HPV NEGATİF	27 64,3
		SMEAR LSIL OTHER HPV +	1 2,4
		SMEAR N OTHER HPV +	2 4,8
		SMEAR N HPV 16+ OTHER +	1 2,4
		SMEAR LGSIL HPV NEGATİF	1 2,4
		İleri cerrahi (TAH+BSO)	3 7,1
	LGSIL(CIN1) KESİ HATTINDA LEZYON+	Takip yok	1 100,0
	HGSIL(CIN2)	Takip yok	5 35,7
		SMEAR N HPV NEGATİF	7 50,0
		SMEAR LSIL OTHER HPV +	1 7,1
		SMEAR N HPV 16+	1 7,1
	HGSIL(CIN2) FOKAL ENDOSERVİKAL BEZ TUTULUMU+	SMEAR N HPV NEGATİF	1 100,0
	HGSIL(CIN2) GLANDÜLER TUTULUM +	SMEAR ASCUS HPV NEGATİF	1 50,0
		İleri cerrahi (TLH+BSO)	1 50,0
	HGSIL(CIN3)	Takip yok	1 14,3
		SMEAR N HPV NEGATİF	6 85,7
	HGSIL(CIN3) GLANDÜLER TUTULUM + KESİ HATTINDA CIN3+	SMEAR N HPV NEGATİF	1 50,0
		İleri cerrahi (TAH+SAĞ USO)	1 50,0
	HGSIL(CIN3) GLANDÜLER TUTULUM +	Takip yok	1 9,1
		SMEAR N HPV NEGATİF	5 45,5
		SMEAR ASCUS HPV NEGATİF	1 9,1
		İleri cerrahi (TAH+BSO)	3 27,3
		İleri cerrahi (TAH)	1 9,1
	MIKROINVAZİV SCC CERRAHİ KESİ HATTI HGSIL	İleri cerrahi (TAH+BSO)	1 100,0
	EROZYON, KRONİK AKTİF İNFLAMASYON	SMEAR N HPV NEGATİF	1 100,0
	NON-SPESİFİK KRONİK ENDOSERVİSİT	Takip yok	1 100,0
	KRONİK SERVİSİT SKUAMÖMZ METAPLAZİ	SMEAR N HPV NEGATİF	1 100,0
	KRONİK SERVİSİT	SMEAR N HPV NEGATİF	1 50,0
		İleri cerrahi (TAH+BSO)	1 50,0
	SCC CERRAHİ SINIR +	İleri cerrahi (TAH+BSO+BİLATERAL PLND)	1 100,0
	ATROFİK SERVİSİT	İleri cerrahi (TAH+BSO)	1 100,0
	MIKROINVAZİV SCC	SMEAR ASCUS HPV	1 100,0

	NEGATİF		
HGSIL	SMEAR LSIL HPV NEGATİF	1	100,0
LGSIL	SMEAR N HPV NEGATİF	2	100,0

Konizasyon patolojisine göre takip ve ileri cerrahiye gitme sonuçları incelendiğinde LGSIL(CIN1) grubundan 27 kişide SMEAR N HPV NEGATİF belirlendi. 7 kişinin takibi olmazken 3 kişide ise ileri cerrahi (TAH+BSO) işlemde bulunulmuştur. LGSIL(CIN1) kesi hattında lezyon+ grubundaki 1 kişi takip edilememiştir. HGSIL(CIN2) grubundaki 7 kişide SMEAR N HPV NEGATİF olarak belirlenirken 5 kişinin ise takibi yapılmamıştır. HGSIL(CIN2) fokal endoservikal bez tutulumu+ grubundaki 1 kişide SMEAR N HPV NEGATİF olarak belirlenmiştir. HGSIL(CIN2) glandüler tutulum + grubundaki 1 kişide SMEAR ASCUS HPV NEGATİF olarak belirlenirken 1 kişiye ise ileri cerrahi (TLH+BSO) işlem uygulanmıştır. HGSIL(CIN3) grubundaki 6 kişide SMEAR N HPV NEGATİF olarak belirlenirken 1 kişinin ise takibi yapılamamıştır. HGSIL(CIN3) glandüler tutulum + grubundaki 5 kişide SMEAR N HPV NEGATİF olarak belirlenirken 3 kişiye ileri cerrahi (TAH+BSO) işlem, 1 kişiye ileri cerrahi (TAH) işlem uygulanmış 1 kişinin ise takibi yapılamamıştır. SCC CERRAHİ SINIR + grubundaki 1 kişiye ileri cerrahi (TAH+BSO+BİLATERAL PLND) işlem uygulanmıştır. HGSIL grubundaki 1 kişide SMEAR LSIL HPV NEGATİF olarak tespit edilirken LGSIL grubundaki 2 kişide ise SMEAR N HPV NEGATİF olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. Konizasyon Patolojisi ve HPV İlişkisi

		n	%
CIN1	Other	10	25,6
	Other ve 16	1	2,6
	16	12	30,8
	45	1	2,6
	16 ve 53	1	2,6
	35	1	2,6
	56	1	2,6
	39, 68 ve Other	1	2,6
	51	1	2,6
	52	2	5,1
	31	1	2,6
	18 ve Other	1	2,6
	Negatif	2	5,1
	16 ve 51	1	2,6
	39	1	2,6
	18	1	2,6
	31, 81 ve Other	1	2,6
CIN2	Other	5	35,7
	Other ve 16	3	21,4
	16	2	14,3
	59	1	7,1
	33 ve 82	1	7,1
	31	1	7,1
	18, 45 ve 58	1	7,1
CIN3	Other	2	28,6
	16	3	42,9
	31 ve 45	1	14,3
	39 ve 56	1	14,3
CIN3 VE GLANDÜLER TUTULUM+	Other	1	9,1
	Other ve 16	3	27,3
	16	6	54,5
	16 ve 18	1	9,1
SCC	16	2	100,0

Konizasyon patolojisi ve HPV ilişkisi sonuçları incelendiğinde CIN1 grubunda 12 kişide HPV 16 görüldüğü 10 kişide ise Other HPV görüldüğü tespit edilmiştir. CIN2 grubunda 5 kişide Other HPV görüldüğü 3 kişide ise HPV Other ve 16 görüldüğü belirlenmiştir. CIN3 grubundaki 3 kişide HPV 16 görüldüğü tespit edilmiştir. CIN3 ve glandüler tutulum+ grubundaki 6 kişide HPV 16 ve 3 kişide HPV Other ve 16 görüldüğü tespit edilirken SCC grubundaki 2 kişide de HPV 16 tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

İnsanlık tarihi boyunca kanser, insan sağlığını tehdit etmekte olan tehlikeli hastalıklardan birisi olarak var olmuştur ve bu doğrultuda mücadeleler verilmiştir. Gerek psikolojik açıdan gerek fiziksel açıdan insan sağlığını olumsuz etkilemekte olan kanserin kendi içerisinde türleri bulunmaktadır. Çalışmamız kapsamında konu olan jinekolojik kanserler ise kadınlarda görülmekle birlikte söz konusu kanserlerin kapsamında over, vulva, vajina, tuba, endometrium ve serviks kanserleri yer almaktadır. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) verilerine göre dünya çapında en sık görülen dördüncü kanser türü olan serviks kanseri ise çalışmanın temel konusudur.

Bu bağlamda çalışmanın ikinci bölümünde serviks kanseri; anatomisi, embriyolojisi, epidemiyolojisi bakımından tanıtılmıştır. Daha sonra serviks kanserinin meydana gelmesinde etkili olan risk faktörleri detaylı bir şekilde aktarılmıştır. Bu hususta en önemli faktör olan HPV detaylı bir şekilde konu edinilmiştir. Kanser tanılanmasında kullanıma alınan yöntemler ve tedavi süreci de aktararak hastalık ile ilgili geniş çaplı bir kavramsal çerçeve sunulmuştur.

Çalışma kapsamında 2017-2022 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında 92 kadın hastaya yapılan konizasyon operasyonlarında retrospektif analizi sonuçları, patoloji ve takiplerindeki son poliklinik kontrolleri incelenmiştir.

Ektoservikal sınır pozitifliği olan 3 kişi olduğu belirlenmiştir. Bu kişilerin 9'unda rezidüel hastalık mevcut olduğu ve bunların 6'sının yüksek dereceli 3'ünün ise düşük dereceli intraepitelyal lezyon olduğu tespit edilmiştir (167).

Günay ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışma kapsamında yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin tedavi edilmesinde yaygın bir şekilde kullanıma alınan LEEP ile soğuk konizasyon tekniklerinin başarı, etkinlik ve postoperatif erken dönem tekniklerinin kıyaslanması hedeflenmiştir. Çalışma kapsamında bütün hastalara LEEP ya da soğuk konizasyon işleminin uygulanmasının öncesinde endoservikal küretaj ve kolposkopik biyopsi uygulanmıştır. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi tanısı ile LEEP uygulanan 87 hasta ile soğuk konizasyon (cold-knife) uygulanan 48 hasta gruplarının arasında yaş, preoperatif sitoloji ile preoperatif biyopsi bulguları bakımından fark belirlenememiştir. Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin tedavi edilmesinde kullanıma alınan soğuk konizasyonla LEEP tekniğinin kıyaslandığı söz

konusu çalışma kapsamında erken dönem komplikasyon oranları ve tedavi başarısı bakımından oldukça benzer sonuçlara erişilmiştir. Konizasyon işlemi kapsamında tedavi başarısı şeklinde değerlendirmeye alınan en fazla önem taşıyan parametre cerrahi sınırda lezyon olmaması olarak ifade edilebilmektedir. Gerçekleştirilen bu çalışma kapsamında LEEP uygulanan 6 (%6.9) hastada yaygın koter artefaktı ile karşılaşılmıştır. Soğuk konizasyon uygulanan hastalarda ise bu şekilde bir risk bulunmamaktadır.

Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi tanısı ile LEEP ya da soğuk konizasyon uygulanan hastaların postoperatif nihai patoloji sonuçları incelemeye alındığında da tanı grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı yönde bir fark bulunamamıştır (167).

Bu tez kapsamındaki hastaların hepsinde soğuk konizasyon uygulanmıştır. Hastaların 5 tanesinde cerrahi sınır pozitifliği (SCC, HGSIL-glandüler tutulum) izlenmiş olup aynı zamanda glandüler tutulumu da bulunan hastalara ileri cerrahi işlem uygulanmıştır. Konizasyon hastalarında herhangi bir ciddi komplikasyon ile karşılaşılmamış, bir hastada servikal stenoz gelişmiş olup, servikal dilatasyon birkaç kez uygulanarak stenoz giderilmiştir.

Konizasyon, intraabdominal operasyonlara göre basit bir işlem gibi görünse de en sık istenmeyen sonuçların oluşabileceği bir prosedürdür. Özellikle cerrahi sahanın homeostazı ve servikal kanalın stenoze olup olmadığının kontrolü önemli noktalar olduğundan bu hususlara ayrıca özen gösterildiğinde komplikasyon ihtimali de azalacaktır. Komplikasyon ihtimalleri göz önünde bulundurularak hastalar takip edildiğinde komplikasyon gelişimi vaktinde tanınıp uygun şekilde yönetilebilecektir. Bu durum elbette tüm cerrahi prosedürlerin temelini oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

Kanser hastalığının karmaşıklığına sebep olan faktörler arasında hastalığın neden meydana geldiğini anlaşılmaması yer almaktadır. Aynı zamanda tedavi süreci zorlu olan bir hastalık olduğundan dolayı hastaya ve hasta yakınlarına destek verilmesi gereken zorlayıcı bir süreçtir. Kanser, metastaz evresine geçildiğinde ölümcül bir hastalıktır ancak bu hususta gerekli önlemlerin alınması hastalığın meydana gelmesini engelleyebilmektedir. Birey hastalığın oluşumunda etkili olan risk faktörlerine dikkat etmesine rağmen hastalığın oluşması da söz konusu olabilmektedir. Ancak hastalığın erken evrede iken fark edilmesi durumunda yaşam şansı önemli oranda yükselmektedir.

Bu bağlamda çalışmamızın konusunu oluşturan jinekolojik kanserlerden olan serviks kanseri ve bu kanserin oluşumunda en fazla etki sahibi olan HPV'ye yakalanmamak adına gerekli önlemlerin alınması, düzenli aralıklarla doktor muayenesine gidilmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu bakımdan serviks kanserinde önemli olan testlerden birisi HPV testidir. Serviks kanseri ve HPV hakkında gerçekleştirilmiş olan çalışmalar sonucunda serviks kanseri tanısı almış olan hastaların %99,9'luk diliminin HPV pozitif olduğu da saptanmıştır.

Bir jinekolog tarafından gerçekleştirilen pelvik muayene esnasında vajen ve vulvanın incelenmesi neticesinde hastalık bulunduğu teşhisi konulabilmektedir ancak bu durum HPV testinin kanser tanısı açısından önem taşıdığı gerçeğini değiştirmemektedir. Gözle muayene ve fizik tedavi haricinde tanı koyulmasında sitoloji, HPV testi, kolposkopi, biyopsi gibi birçok yöntem söz konusudur. Serviks kanserinin tanılanmasında ise çoğunlukla PAP-Smear testi kullanılmaktadır. Bu bağlamda anormal bir bulguya rastlandığında ise kolposkopi aracılığıyla servikal biyopsi uygulanmaktadır. Söz konusu yöntemler ile hastalığın tanılanması ve mümkün olan en hızlı bir şekilde tedavi sürecine başlanması için hastaların bilinçli olması ve düzenli aralıklarla kontrollere gelmeleri oldukça önemlidir. Bu bakımdan toplumun ve özellikle de kadınların bilinçlendirilmesine yönelik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bu bağlamda yalnızca hastalığın tanılanması için değil hastalığın önlenmesi için de halkın bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Serviks kanserinin meydana gelmesinde en fazla etkili olan faktörlerden birisi HPV olduğu için herkesin uygun aralıklarla HPV testinden geçmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra söz konusu enfeksiyonların meydana gelerek kansere evrilmemesi adına hijyene, beslenmeye, zararlı madde kullanımlarına da dikkat

edilmelidir. Aynı zamanda ilk cinsel ilişki yaşının çok küçük olması ve birden çok partner ile birlikte olmak hastalığın meydana gelmesinde ve yayılmasında oldukça etkilidir. Hastanın dikkat edebileceği davranışsal faktörlerin yanı sıra hastanın kontrolünde olmayan hususlar da bulunmaktadır. Irk, sosyo-ekonomik düzey, medikal faktörler bu hususlardan bazılarıdır.

Günümüzde geliştirilen bivalan, kuadrivalan ve nanovalan HPV aşısı, en önemli gelişmelerden biridir. Bivalan aşısı, HPV Tip 16 ve 18, kuadrivalan aşısı, HPV Tip 6, 11, 16, 18, nanovalan aşısı ise HPV Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 'e karşı geliştirilmiş olup HPV aşısı high grade CIN de olmak üzere genital lezyonlara karşı koruyuculuk sağlamaktadır. Bazı ülkelerde hem erkek hem kadınlarda rutin aşılama programına alınmıştır (187, 188).

Genel olarak hastalarda serviks kanserine karşı duyarlılığın arttığı, intraepitelyal lezyon ve HPV belirlenmesi durumunda hastaların genel olarak takiplerden kaçınmadığı, aşılamaya ilgi gösterdikleri (kendileri ve özellikle kız çocukları için) gözlemlenmektedir. Aşılama programına alınması hastalar tarafından sıkça talep edilen, takip edilen bir husus haline gelmiştir. Programa alınması halinde genital lezyonların önlenebileceği aşıkardır. Servikal tarama ile serviks kanserindeki düşüşün sağlanması HPV' nin keşfi ve aşının geliştirilmesi, bugün için koruyuculuk açısından gelinen çok önemli bir noktadır.

KAYNAKLAR

1. Hausman DM. What is Cancer?. Perspectives in Biology and Medicine 2019, 62(4): 778-84.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries. CA: a Cancer Journal For Clinicians 2021, 71(3): 209-49.
3. Yıldırım M, Klinik Jinekoloji, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1992.
4. Mattingly RF, Normal Pelvic Anatomy In: The Linde's operative gynecology 1977, 25-43.
5. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/1112.htm>, 8 Ocak 2024.
6. Rock JA, Jones HW, te Linde RW (Richard W. Telinde's Operative Gynecology. 2011;1449.
7. Anson BJ, McVay CB. Surgical Anatomy, Philadelphia: W.B. Saunders 1971, 800-35.
8. Balfe DM, Peterson RR, Lee JKT. Normal Abdominal Anatomy. In Lee JKT, Sagel SS; Stanley RJ (eds). Computed Body Tomography 1983, 131-165.
9. Bouchard M, Nadeau S, Gingras L, Raymond PE, Beaulieu F, Fortin A, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008, 71(5): 1343-50.
10. Patnick J. Cervical Cancer Control In Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000 5: 8-12.
11. <https://screening.iarc.fr/viavilichap1.php?lang=6> Erişim Tarihi: 14.02.2024
12. Foltz AM, Kelsey SL, Annual Pap test: Dubies Policy Success. Mulbank Mem Find&Health Soc 1978; 54: 426-62.
13. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı. Ankara, 2005.
14. <https://screening.iarc.fr/viavilichap1.php?lang=6> Erişim Tarihi: 19.02.2024
15. Pınar G, Topuz Ş, Şennur AN, Doğan N, Kaya N, Algier L. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Polikliniğine Başvuran

- Kadınların Hpv Aşısı Ve Serviks Kanseri İle İlgili Bilgi Düzeyleri. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, 2010; 13(1): 11-8.
16. Aydoğdu SM, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV. Androl Bul, 2018; 20: 25-9.
 17. Güney B, Özdemir MY, Sivaslıoğlu AA. Kistik Servisit: Olgu Sunumu. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, 2020; 7(1): 54-6.
 18. Özgünen FT. Vajinit, Servisit, Pelvik Enflamatuvar Hastalık, Tuboovariyan Apse. Klinik Obstetrik ve Jinekoloji Dergisi, 2001; 11(6): 403-11.
 19. Yücel H. Servikal erozyon ve kronik servisitlerde krioterapi uygulanması, 1980.
 20. Doğan A. Kronik servisit-serviks erozyonunda elektrokoter ve kriokoter uygulaması sonuçlarının karşılaştırılması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1988.
 21. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary Ovarian Cancer: Beyond The Usual Suspects. Gynecol Oncol 2012, 124(2): 347-53.
 22. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Lancet 2013; 382(9895): 889-99.
 23. Topçu Korkusuz M. 2004-2013 Yılları Arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Onkoloji Kliniğine Başvuran Jinekolojik Kanseri Vakalarının Yaşam Analizi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, 2019.
 24. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Jeyarajah A. Surgical Treatment of Stage IA2 Cervical Cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014, (5): CD010870.
 25. Doorbar J. The Papillomavirus Life Cycle. Vol. 32, Journal of Clinical Virology. Elsevier; 2005: 7.
 26. Graham S v. The Human Papillomavirus Replication Cycle, And Its Links To Cancer Progression: A Comprehensive Review. Clinical Science. Portland Press Ltd; 2017: 2201-21.
 27. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV Vaccines. Gynecol Oncol 2008; 109: 15-21.
 28. Moscicki AB. Impact of HPV Infection In Adolescent Populations. Journal of Adolescent Health. Elsevier USA; 2005: 3.

29. Moscicki AB, Hills N, Ma S, Shiboski K, Powell N, Jay E, et al. Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Development in Young Females [Internet]. Vol. 285, JAMA. 2001. www.jama.com, 06 Ocak 2024.
30. Staley H, Shiraz A, Shreeve N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Gajjar K. Interventions Targeted At Women To Encourage The Uptake Of Cervical Screening. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 9(9): CD002834.
31. Atasü T. Şahmay, Serviksin Malign Hastalıkları. 2001: 257- 64.
32. Wright Jr TC, Schiffman M. Adding a Test For Human Papillomavirus DNA To Cervical-Cancer Screening. New England Journal of Medicine 2003, 348(6): 489-490.
33. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. J Natl Cancer Inst. 2002; 94(18): 1406-14.
34. Burghardt E. Genital Organların Mikroinvasif Karsinomu. Jinekolojik Onkoloji (2. Baskı) Logos Kitabevi: İstanbul, 1999: 267-303.
35. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical Carcinoma And Reproductive Factors: Collaborative Reanalysis of Individual Data On 16,563 Women With Cervical Carcinoma And 33,542 Women Without Cervical Carcinoma From 25 Epidemiological Studies. Int J Cancer. 2006; 119(5): 1108-24.
36. Green J. Risk Factors for Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Cervix in Women Aged 20-44 Years: The UK National Case Control Study of Cervical Cancer. British Journal of Cancer 2003, 89: 2078 – 86.
37. Reeves WC, Brinton LA, Garcia M, Brenes MM, Herrero R, Gaitan E. et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. N Engl J Med 1989, 320: 1437-41.
38. Zhang J, Rose BR, Thompson CH, Jarrett C, Russell P, Houghton RS, et al. Associations Between Oncogenic Human Papillomaviruses and Local Invasive Patterns In Cervical Cancer. Gynecol Oncol 1995, 57(2): 170-77.
39. Cronje HS. Screening For Cervical Cancer In A Developing Countries. Int J

- Gynecol and Obstet 2004, 84: 101–8.
40. Şahiner F, Şener K. Human Papillomavirüs Enfeksiyonları, Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler. TAF Prev Med Bull 2013, 12(6): 715-22.
 41. Arvas M, Gezer A. Genital HPV, 1.Baskı, İstanbul, Medical Yayıncılık, 2007: 1-128.
 42. Löning M, Gissmann L, Diedrich K, et al. Human Papillomavirus and Cervical Cancer, Dtsch Arztebl 2007, 104(41): 2806–10.
 43. Zur Hausen H. Copyright. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim Infections Causing Human Cancer, 2006.
 44. Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic Model of Thepapillomavirus Capsid. EMBO J. 2002, 21: 4754–4762
 45. Alhan E. Human Papillomavirüs (HPV) Aşıları, Çocuk Enf Derg 2009, 3 (özel sayı 11) :12-6.
 46. Castellsagu X. An Update on Oral Human Papillomavirus Infection Natural History and Epidemiology of HPV Infection and Cervical Cancer. Gynecologic Oncology, 2008, 110: 4–7.
 47. Uyar D, Rader J. Genomics of Cervical Cancer and the Role of Human Papillomavirus Pathobiology. Clin. Chem 2014, 60: 1-3.
 48. Morshed K, Polz-Gruszka D, Szymański M, Polz-Dacewicz M. Human Papillomavirus (HPV)–Structure, Epidemiology and Pathogenesis. Otolaryngologia Polska 2014, 68(5): 213-9.
 49. Avcı GA, Bozdayı G. İnsan Papilloma Virüsü. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi 2013, (3): 136-44.
 50. Zur Hausen H, De Villiers E-M. Human Papillomaviruses. Annual Review of Microbiology 1994, 48(1): 427-47.
 51. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/illustrated-information/>, 8 Ocak 2024.
 52. Yang R, Yutzy IV WH, Viscidi RP, Roden RBS. Interaction of L2 with β -actin Directs Intracellular Transport of Papillomavirus and Infection. J Biol Chem 2003, 278 (14): 12546–53.

53. Yang R, Day PM, Yutzy WH, Lin KY, Hung CF, Roden RBS, et al. Cell Surfacebinding Motifs of L2 That Facilitate Papillomavirus Infection. *J Virol* 2003, 77 (6): 3531–41.
54. Erol D, Bulut Y, Yüce H, Özercan İH. Çeşitli Gastrointestinal Karsinom Örneklerinde İnsan Papillomavirus DNA Varlığının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2009, 43: 259-68
55. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of Human Papillomavirus In Cervical Cancer: A Worldwide Perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87(11): 796-802.
56. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human Papillomavirus Is A Necessary Cause Of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *J Pathol* 1999, 189 (1): 12-9.
57. Serrano B, Alemany L, Ruiz PA, Tous S, Lima MA, Bruni L, et al. Potential Impact of A 9-Valent HPV Vaccine In HPV-Related Cervical Disease In 4 Emerging Countries (Brazil, Mexico, India and China). *Cancer Epidemiol* 2014, 38(6): 748-56.
58. Hausen HZ. Condylomata Acuminata and Human Genital Cancer. *Cancer Res* 1976, 36(2): 794.
59. Jacobs MV, De Roda Husman AM, Van Den Brule AJC, Snijders PJF, Meijer CJLM, Walbomers JMM, et al. Group Specific Differentiation Between High and Low Risk Human Papillomavirus Genotypes By General Primer Mediated PCR and Two Cocktails of Oligonucleotide Probes. *J Clin Microbiol* 1995, 33(4): 901-5.
60. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine* 2013, 31(7): H1-31.
61. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence In 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women With Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* 2010, 202(12): 1789-99.
62. Baudu A, Prétet JL, Riethmuller D, Chotard M, Mougin C, Mercier M, et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *J Am Med*

- Assoc 2007, 297: 813–19.
63. Meijer CJ, Snijders PJ, Castle PE. Clinical Utility of HPV Genotyping. *Gynecol Oncol* 2006, 103(1): 12-7.
64. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, et al, HPV Types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation Of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers. *Turk Patoloji Derg* 2013, 29(3): 210-6.
65. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic Human Papillomavirus Vaccines. *J Clin Invest* 2006, 116(5): 1167-73.
66. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human Papillomavirus Genotype Attribution In Invasive Cervical Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Worldwide Study. *Lancet Oncol* 2010, 11(11): 1048– 56.
67. Brabb T, Di Giacom RF. Viral Diseases. In *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. Academic Press. Chapter 14, 2012: 365-413.
68. Kösebay D, Göker B. Dünyada ve Türkiyede Jinekolojik Onkolojinin Tarihçesi. *Türk Jinekolojik Onkol. Derg.* 2012, 15 (2): 31– 49.
69. Sanjose S, Brotons M, Pavó MA. The Natural History of Human Papillomavirus Infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018, 47: 2-13.
70. Ayazöz Y, Çadırcı D. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin HPV Enfeksiyonu ve HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarının Değerlendirilmesi (Tıpta Uzmanlık tezi), 2020.
71. Aydın B, İncesoy Özdemir, S. HPV Aşısı Hakkında Aile Hekimlerinin Bilgi Düzeyleri, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi (Tıpta uzmanlık tezi). Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, 2019.
72. Ermiş Güven S, Sağlam AZ, İnci A. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Görev Yapan Kadın Sağlık Çalışanlarının Human Papillomavirüs (HPV) ve HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi (Tıpta uzmanlık tezi), 2020.
73. Hacıhasanoğlu Aşlar R, Köse S, Yıldırım A. Kadınların Servikal Kanseri ve Pap Smear Testine İlişkin Bilgi, İnanç ve Davranışları. 17. Ulusal Halk Sağlığı

<http://uhsk.org/uhsk17/index.php/uhsk17/UHSKED/paper/view/431>, 20-24 Ekim 2014.

74. Altun Z, Çukurova Bölgesindeki Kadınlarda Genital Human Papillomavirus Enfeksiyon Prevalansı, Doktora Tezi, Adana, 2009.
75. Zarakolu IP, Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar, Hacettepe Tıp Dergisi 2006, 37: 21- 34.
76. Stanley M. HPV Vaccination In Boys and Men. Hum Vaccin Immunother 2014, 10(7): 0(7): 2109-11.
77. WHO: International Agency for Research on Cancer (IARC). Early HPV Testing Could Detect Sexually Transmitted Oral Cancer. http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr219_E.pdf, 10 Ocak 2024.
78. Wiley J, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Fukumoto L. External Genital Warts: Diagnosis, Treatment, and Prevention and Lynne. Clin Infect Dis, 2002, 35(2): 210-24.
79. Borruto F, Ridder MR. HPV and Cervical Cancer: Achievements in Prevention and Future Prospects. Springer Science and Business Media, 2012.
80. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human Papillomavirus Type 16 Infections and 2-Year Absolute Risk of Cervical Precancer In Women With Equivocal or Mild Cytologic Abnormalities. J Natl Cancer Inst 2005, 97: 1066-71.
81. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. Williams Obstetrics. 24th. Ed., United States of America. Mc Graw Hill Education, 2010.
82. La Vecchia C, Boccia S. Oral Contraceptives, Human Papillomavirus And Cervical Cancer. Eur J Cancer Prev 2014, 23(2): 110-2.
83. Chelimo C, Woulides TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk Factors For and Prevention Of Human Papillomaviruses (HPV), Genital Warts And Cervical Cancer. J Infect, 2013, 66(3): 207-17.
84. National Health Services in England. Symptoms of cervical cancer. <http://www.nhs.uk/Conditions/Cancer-of-the-cervix/Pages/Symptoms.aspx>, 10

Ocak 2024.

85. Cervical Cancer. <http://www.merckmanuals.com/professional/gynecologyand-obstetrics/gynecologic-tumors/cervical-cancer>, 10 Ocak 2024.
86. Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is Resistant To Desiccation. *Journal of Infectious Disease* 1997, 176: 1076-79.
87. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic Review of the Incidence and Prevalence Of Genital Warts. *BMC Infect Dis.* 2013, 25: 13-39.
88. IARC. Human Papillomaviruses. Vol. 90, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon; 2007.
89. Liu Y, Chen JJ, Gao Q, et al. Multiple Functions of Human Papillomavirus Type 16 E6 Contribute To The Immortalization of Mammary Epithelial Cells. *Journal of Virology* 1999, 73(9): 7297-307.
90. JK., H. HPV: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol.*, 2012, 55(3): 671–80.
91. Kocasaraç RD, Artıran İğde AF. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıpta Uzmanlık Öğrencilerinin Serviks Kanseri ve HPV Aşısı Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi, Tıpta uzmanlık tezi, 2018.
92. World Health Organization [Globacan] 2020 Kanser Verileri Cancer Today (iarc.fr), 12.01.2024
93. Bradley J, Barone M, Mahe C, Lewis R, Luciani S. Düşük Kaynak Ortamlarında Rahim Ağzı Kanseri Önleme Hizmetleri Sunmak. *Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2005, 89: 21-9.
94. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.
95. Türk Ailesinde Adolesanların Sorunları. TC. Basbakanlık Aile Araştırma Kurumu, Takav Matbaacılık, Ankara, 1997.
96. Carrea M, Kaye JW, Philliber S, West E, Knowledge about reproduction, Contraception And Sexually Transmitted Infections Among Young Adolescents Inamerica Cities. *Social Policy* 2000; 30: 3.
97. Vicdan K et al. Demographic and epidemiologic Features Of Female Adolescentin

- Turkey. J. Adolescent Health 1996; 18: 54-58.
98. UNICEF-Ulusların Gelişmesi. New York, 1999.
99. Akyuz A, Guvenc G, Yavan T, Çetintürk A, Kök G. Kadınların Pap Smear Yaptırma Durumları ile Bunu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. Gulhane Med J 2006; 48: 25-9.
100. Kanbur A, Çapık C, Servikal Kanserden Korunma, Erken Tanı-Tarama Yöntemleri ve Ebe/Hemşirenin Rolü. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2011; 18(1): 61-72.
101. Cancer Screening in the United States, 2015: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening. CA Cancer Journal of Clinicians 2015; 65: 30–54.
102. McGraw SL, Ferrante JM. Update on Prevention and Screening of Cervical Cancer. World J Clin Oncol 2014; 5(4): 744–52.
103. Bengtsson E, Malm P. Review Article Screening for Cervical Cancer Using Automated Analysis of Pap Smears. Computational and Mathematical Methods in Medicine 2014: 1-12.
104. İnçebıyık, A. Human Papilloma Virüs Aşılarına Genel Bakış. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2012; 9(2): 68-70.
105. Dikbaş L. Human Papilloma Virüs Aşıları: Güncel Tartışmalar. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2017,19(3): 81-85.
106. Massad LS, E. M. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. Obstet Gynecol 2013, 121(4): 829–46.
107. Soutter W, Butler J, Tipples M. Gynaecological Oncology: The Role of Colposcopy In The Follow Up Of Women Treated For Cervical Intraepithelial Neoplasia. BJOG An Int J Obstet Gynaecol., 2006, 113(5): 511–4.
108. Follen M, Richards-Kortum R. Emerging Technologies and Cervical Cancer. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 2000 92(5): 363–5.
109. Gargano J, Meites E, Watson M, Unger E, Markowitz L, Background I. VPD Surveillance Manual—Human Papillomavirus: Chapter 5. CDC, 5th Edition,

2011.

110. TJOD Bilgilendirme | TJOD. <https://www.tjod.org/tjod-bilgilendirme/08> Ocak 2024.
111. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of Human Papilloma Virus Based And Other Novel Options For Cervical Cancer Screening In Developed And Developing Countries. *Vaccine*. 2008; 26: 29-41.
112. Kobayashi A, Greenblatt RM, Anastos K, et al. Functional Attributes Of Mucosal Immunity In Cervical Intra Epithelial Neoplasia And Effect Of HIV Infection. *Cancer* 2004; 64: 6766- 74.
113. Varnai AD, Bollmann B, Bankfalvi A, et al. Predictive Testing Of Early Cervical Pre-Cancer By Detecting Human Papillomavirus E6/E7 Mrna in Cervical Cytologies Up To High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions: Diagnostic And Prognostic Implications. *Oncol Rep* 2008; 19: 457-65.
114. Galani E, Christodoulou C. Human Papillomaviruses And Cancer In The Post-Vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 977–81.
115. Ault KA. Future II Study Group. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus L1 Virus-Like-Particle Vaccine On Risk Of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2, Grade 3, And Adenocarcinoma in Situ: A Combined Analysis Of Four Randomized Clinical Trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-8.
116. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential Vaccine For Human Papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 37–48.
117. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained Efficacy Up To 4,5 Years Of A Bivalent L1 Virus-Like Particle Vaccine Against Human Papillomavirus Types 16 And 18: Follow-Up From A Randomised Control Trial. *Lancet* 2006; 367:1247–55.
118. FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine Against Human Papillomavirus To Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.
119. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 8. Baskı. Ankara, Sistem Ofset Matbaacılık; 2007: 607-616.
120. Reis N, Jinekolojik Kanser ve Tedavilerin Kadın Cinsel Sağlığına Etkileri,

- Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 2003, 7(2): 35-40.
- 121.Arvas M, Gezer A, Güralp O, Genital HPV Enfeksiyonu ve Koruyucu HPV Aşıları, Türk Ped Arş, 2008, 43: 1-8.
- 122.Yüce, K. (2007). Human Papilloma Virus (HPV) ve Serviks Kanseri ile ilişkisi. Yüce, K., Salman, N. (Ed.). Serviks kanseri ve Önlenmesi. (s.16-40). İstanbul, Matbaa Çözümleri.
- 123.Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Precancerous lesions of the cervix, General Features, Prevalence, Etiology. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Seventh Ed. New York, NY, USA: springer; 2019: 245- 46.
- 124.Cervical Cancer Prevention And Screening: The Role Of Human Papillomavirus Testing - Aref- Adib - 2016 - The Obstetrician & Gynaecologist - Wiley Online Library [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17131323/>, 06 Ocak 2024.
- 125.Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Risk Factors for Cervical Cancer: Results from a Hospital-Based Case-Control Study. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. UHOD-Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi [Internet]. 2011. <https://desytamara.blogspot.com/2017/11/sistem-pelayanan-perpustakaan-danjenis.html>, 06 Ocak 2024.
- 126.Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral Contraceptive Use And Risk Of Breast, Cervical, Colorectal, And Endometrial Cancers: A Systematic Review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2013 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014598/>, 11 Ocak 2024.
- 127.Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of Parity And Human Papillomavirus In Cervical Cancer: The IARC Multicentric Case-Control Study. Lancet [Internet]. 2002 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11943256/>, 12 Ocak 2024.
- 128.Koliopoulos G, Vn N, Santesso N, Bryant A, Ppl M, Ra M, vd. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, MartinHirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. 2017.
- 129.Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al.

- Benchmarking CIN 3+ Risk As The Basis For Incorporating HPV And Pap Cotesting Into Cervical Screening And Management Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2013; 17(5 Suppl 1): 28-35.
130. Ronnett TC, WaBM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: Springer; 2011.
131. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 Consensus Guidelines For The Management Of Women With Abnormal Cervical Screening Tests. J Low Genit Tract Dis. 2007; 11(4): 201-22.
132. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi » Submission » Servikal Kanserden Korunma, Erken Tanı-Tarama Yöntemleri ve Ebe/Hemşirenin Rolü [Internet]. <https://dergipark.org.tr/en/pub/hunhemsire/issue/7838/103250>, 12 Ocak 2024.
133. Joseph MG, Cragg F, Wright VC, Kontozoglou TE, Downing P, Marks FR. Cytohistological Correlates İn A Colposcopic Clinic: A 1-Year Prospective Study. Diagn Cytopathol. 1991; 7(5): 477-81.
134. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. Williams Gynecology: Mc Graw Hill; 2016.
135. Berek SJ, A.E., Hillard AP. Novak Jinekoloji. 1998; 1:435- 458.
136. Burke L, Antonioli DA, Ducatman BS. Colposcopy: Text And Atlas. 1991: Norwalk, Conn.: Appleton & Lange.
137. Obstetricians, A.C.o., G.J. Obstetrics, and Gynecology, ACOG Practice Bulletin No. 99: Management Of Abnormal Cervical Cytology And Histology. 2008. 112(6): 1419.
138. Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanseri İstatistikleri. Ankara, 2015.
139. Cervical Cancer Screening-PubMed [Internet]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147902/>, 06 Ocak 2024.
140. Dinh TA, et al. Necessity for Endocervical Curettage İn Elderly Women Undergoing Colposcopy. J Reprod Med, 1989. 34(9): 621-4.
141. ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical Cancer İn Adolescents: Screening, Evaluation, And Management. Obstet Gynecol, 2010. 116(2 Pt 1): 469-72.

142. Curry SJ. et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*, 2018. 320(7): 674-86.
143. Kamal M. Pap Smear Collection and Preparation: Key Points. *Cytojournal*, 2022. 19: 24.
144. Wolman I. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition: Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
145. Tosun M, Malatyaloğlu E. Servikal Kanserlerde Tarama ve Erken Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics - Special Topics*; 7(4): 18–24.
146. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology For Reporting Results Of Cervical Cytology. *JAMA* [Internet]. 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11966386/>, 06 Ocak 2024.
147. Tan SY, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883-1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J*, 2015. 56(10): 586-7.
148. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I., Sando Z. Pap Smear Accuracy For The Diagnosis Of Cervical Precancerous Lesions. *Trop Doct*, 2019. 49(1): p. 34-39.
149. Lozano R. Comparison of Computer-Assisted And Manual Screening Of Cervical Cytology. *Gynecol Oncol*, 2007. 104(1): 134-8.
150. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol*, 2015. 123(5): 271-81.
151. Apgar BS, Zoschnick L. Wright TC. The 2001 Bethesda System Terminology. *Am Fam Physician*, 2003. 68(10): 1992-8.
152. Darragh TM. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background And Consensus Recommendations From The College Of American Pathologists And The American Society For Colposcopy And Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 2012. 136(10): 1266-97.
153. Fontham ETH. et al. Cervical Cancer Screening For Individuals At Average Risk: 2020 Guideline Update From The American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*,

2020. 70(5): 321-46.
154. Wright TC. et al. Interim Guidance For The Use Of Human Papillomavirus DNA Testing As An Adjunct To Cervical Cytology For Screening. *Obstet Gynecol*, 2004. 103(2): 304-9.
155. Iftner T, Villa L.L. Chapter 12: Human Papillomavirus Technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003(31): 80-8. 159
156. Schiffman M, Solomon D. Findings to Date From the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med*, 2003. 127(8): 946-9.
157. Denny L. Prevention of Cervical Cancer In Developing Countries. *Therapy [Internet]*. 2008; 5(3): 329–38. www.futuremedicine.com, 01 Ocak 2024.
158. Stănculescu RV. et al. Review of the Biotechnologies And Tests Used For Precancerous Cervical Lesions Diagnosis. *Rom J Morphol Embryol*, 2017. 58(1): 7-14.
159. Pierce JG, Bright S. Performance of a Colposcopic Examination, A Loop Electrosurgical Procedure, And Cryotherapy Of The Cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2013. 40(4): 731-57.
160. Burness JV, Schroeder JM, Warren JB, Cervical Colposcopy: Indications and Risk Assessment. *Am Fam Physician*, 2020. 102(1): 39-48.
161. Bentley J, Colposcopic Management Of Abnormal Cervical Cytology And Histology. *J Obstet Gynaecol Can*, 2012. 34(12): 1188-1202.
162. Khan MJ. et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis*, 2017. 21(4): 223-29.
163. Cooper DB, Dunton CJ. Colposcopy, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
164. Saffet D, Umut Kutlu D. Erken Evre Serviks Kanserinin Güncel Cerrahi Tedavisi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2004; 7(4): 125-133.
165. Ali Ayhan, Nicholas Reed, Murat Gültekin, Polat Dursun: *Textbook of Gynaecological Oncology*, Günefl Publishing, 2012. AKT.; HAFTACI, S. M., & Köse, M. F. KONİZASYON SONRASI OLUŞAN SERVİKAL STENOZUN

FOLEY SONDA İLE TEDAVİSİ. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, 16(1), 18-20.

166. Ayas, S., Koç, N., Arıkan, SA ve Uygur, L. (2016). Pozitif cerrahi sınırlarla servikal konizasyon sonrası histerektomilerin değerlendirilmesi: 252 olgunun gözden geçirilmesi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni , 47 (2), 35-38.
167. Günay, T., Polat, M., Yardımcı, O. D., Hocaoglu, M., Bör, E. D., Girgin, R. B., Turgut, A. Yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonların tedavisinde LEEP ile soğuk konizasyon tekniklerinin karşılaştırılması. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 51(2), (2020), 64-68.
168. Ngamjarus C, Lumbiganon P. Nervesparing Radical Hysterectomy Compared To Standard Radical Hysterectomy For Women With Early Stage Cervical Cancer (stage Ia2 to IIa). Cochrane Database Syst Rev. 2019; 2(2): Cd012828.
169. Marin F, Pleşca M, Bordea CI, Voinea SC, Burlănescu I, Ichim E, et al. Postoperative surgical complications of lymphadenohysterocolpectomy. J Med Life. 2014; 7(1): 60-6.
170. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017; 24(11): 3406-12.
171. Brucker SY, Ulrich UA. Surgical Treatment of Early-Stage Cervical Cancer. Oncol Res Treat. 2016; 39(9): 508-14.
172. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2: 22-36.
173. Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, Solima E, Fontanelli R, Dousias V, et al. Prognostic Factors İn Microinvasive Cervical Squamous Cell Cancer: Long-Term Results. Int J Gynecol Cancer. 2005; 15(1): 88-93.
174. Dueñas-González A, Campbell S. Global Strategies For The Treatment Of Early-Stage And Advanced Cervical Cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016; 28(1): 11-7.
175. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent Chemotherapy And Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone As Adjuvant Therapy After Radical Surgery In High-Risk Early-Stage Cancer Of The Cervix. J Clin Oncol. 2000;18(8):1606-13.

176. Kridelka FJ, Berg DO, Neuman M, Edwards LS, Robertson G, Grant PT, et al. Adjuvant Small Field Pelvic Radiation For Patients With High Risk, Stage IB Lymph Node Negative Cervix Carcinoma After Radical Hysterectomy And Pelvic Lymph Node Dissection. A Pilot Study. *Cancer*. 1999;86(10):2059-65.
177. Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive And Oncologic Outcomes After Fertility-Sparing Surgery For Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review. *Fertil Steril*. 2020;113(4):685-703.
178. Li X, Xia L, Chen X, Fu Y, Wu X. Simple Conization And Pelvic Lymphadenectomy In Early-Stage Cervical Cancer: A Retrospective Analysis And Review Of The Literature. *Gynecol Oncol*. 2020; 158(2): 231-5.
179. Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, Leitao MM, Jr., Sonoda Y, Abu-Rustum NR, et al. Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020; 136(3): 533-42.
180. Kasuga Y, Ikenoue S, Tanaka M, Ochiai D. Management of Pregnancy After Radical Trachelectomy. *Gynecol Oncol*. 2021; 162(1): 220-5.
181. Naga Ch P, Gurram L, Chopra S, Mahantshetty U. The Management Of Locally Advanced Cervical Cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018; 30(5): 323-9.
182. Moreira ASL, Cunha TM, Esteves S. Cervical Cancer Recurrence - Can We Predict The Type Of Recurrence? *Diagn Interv Radiol*. 2020; 26(5): 403-10.
183. Maehara Y, Sakurai T, Hareyama M, Nishio M, Saito A, Kagami Y, et al. Late local Recurrence Of Cervical Cancer After Initial Treatment. *Gan No Rinsho*. 1983; 29(12): 1441-5.
184. Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A. Management Of Recurrent Cervical Cancer: A Review Of The Literature. *Surg Oncol*. 2012; 21(2): 59-66.
185. Duvrier S, Filipuzzi L, Sagot P. Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003; 31: 851.
186. Haftacı S. M., Köse, M. F. Konizasyon Sonrası Oluşan Servikal Stenozun Foley Sonda ile Tedavisi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2013; 16(1):18-20.
187. Okay A., Soydam Aydın S., Akın L. İnsan Papilloma Virüsü (HPV) ve Aşılarının

Kullanımı Sonrası Toplumsal Etkileri. Abant Med J 2022; 11(1):143-151.

- 188.Kjaer S.K., et al., A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. Cancer prevention research, 2009; 2(10): 868-878.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

