



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

**SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ GRADE 1'DE
PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF
KOHORT ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aytac MEHTİYEVA

Antalya, 2023



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

SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ GRADE 1'DE
PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF
KOHORT ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aytac MEHTİYEVA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan Aykut TUNCER

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde katkısı olan baŐta Anabilim Dalı BaŐkanımız Sayın Prof. Dr. İnanç MENDİLCİOğLU olmak üzere saygıdeğer hocalarıma,

Bu çalışmanın yürütölmesi sırasında desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım Doç. Dr. Hasan Aykut TUNCER'e,

Asistanlık eğitimi süresince birlikte çalıŐtıđım, cerrahi beceri ve nosyon edinmemde katkıları olan saygıdeğer uzmanlarıma,

Her zaman birlikte çalıŐmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm cerrahi hemŐireleri, sekreterleri ve personellerine,

YaŐamımın her anında bana emek verip destek olan annem Reyhan ALLAHVERDİYEVA'ya, babam Ramiz MEHDİYE'VE, ablam Afag MEHDİYEVA'ya, abilerim Fuad ve Khayyam MEHDİYE'VE

Sonsuz sevgi ve saygılarımla teŐekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler Ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini.....	viii
Grafikler Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Terminoloji	4
2.2. İnsidans	6
2.3. Patogenez	6
2.3.1. Papilloma virüsünün rolü	6
2.3.2. Yaş ve Persistans.....	7
2.3.3. Patogenezde Kofaktörler.....	10
2.3.3.1. İmmünsüpresyon ve immünsüpresif tedavi	10
2.3.3.2. Sigara İçilmesi.....	11
2.3.3.3. Herpes Simpleks Virüsü ve Klamidya	11
2.3.3.4. Oral Kontraseptif.....	12
2.3.3.5. Diğer faktörler.....	12
2.4. Korunma.....	12
2.4.1. Primer Korunma.....	12
2.4.2. Sekonder Korunma	13
2.5. CIN 1: Yönetim.....	14
2.5.1. ≥25 Yaş Hastaların Yönetimi.....	14
2.5.2. <25 Yaş Hastaların Yönetimi.....	15
2.5.3. Özel Popülasyonlar	16
2.5.3.1. Gebe Hastalar	16
2.5.3.2. Yanlışlıkla Taranan Adölesanlar.....	16
2.5.3.3. Uyum Sorunları Olan Hastalar	17
2.7. Tedavi	19
2.7.1. Ablasyon- eksizyon seçimi ve tedavi sonrası prognoz ve takip.....	19
2.7.2. Eksizyon veya Ablasyon Sonrası Prognoz.....	20
2.8. Kolposkopi	22
2.8.1. Endikasyonlar	22
2.8.2. Kontrendikasyonlar.....	23

2.8.3. Servikal Kolposkopi.....	23
2.8.4. Dokümantasyon	26
2.8.5. Etkinlik.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET.....	50
8. ABSTRACT.....	51
KAYNAKLAR	52
EKLER.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AGC	Atipik Glandüler Hücreler
ALTS	ASCUS-LSIL Triyaj Çalışması
ASC-H	Yüksek Dereceli Skuamöz İnterapitelial Lezyonun Dışlanamadığı Atipik Skuamöz Hücreler
ASC-US	Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler
ASCCP	Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
CIN	Servikal İnterapitelial Neoplazi
CIN 1	Servikal İnterapitelial Neoplazi Grade 1
CIN 2	Servikal İnterapitelial Neoplazi Grade 2
CIN 3	Servikal İnterapitelial Neoplazi Grade 3
CIN 2+	CIN 2, CIN 3, AIS ve Kanseri İçerir
CIN 3+	CIN 3, AIS ve Kanseri İçerir
ECC	Endoservikal Küretaj
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HPV	İnsan Papilloma Virüsü
HSIL	Yüksek Dereceli Skuamöz İnterapitelial Lezyon
IFCPC	Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu
LAST	Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji
LEEP	Loop Elektrocerrahi Eksizyonel Prosedürü
LSIL	Düşük Dereceli Skuamöz İnterapitelial Lezyon

NILM	İntraepitelyal Lezyon ve Malignite Negatif
Rbp	Retinoblastoma Proteini
SCJ	Skvamokolumnar Bileşke
SIL	Skvamöz İntraepitelyal Lezyon



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1. CIN 1+ olguların özellikleri	31
Tablo 4.2. Kolposkopi endikasyonları.....	32
Tablo 4.3. Prekolposkopik sitoloji sonucu LSIL olan olguların özellikleri	33
Tablo 4.4. Prekolposkopik HPV pozitif, NILM olan olguların özellikleri	34
Tablo 4.5. Servikal lezyonu olan olguların özellikleri	34
Tablo 4.6. HPV pozitif ASC-US olan olguların özellikleri.....	35
Tablo 4.7. ASC-H olan olguların özellikleri	36
Tablo 4.8. HSIL olan olguların özellikleri	37
Tablo 4.9. Persistan CIN 1+ olan olguların özellikleri.....	37
Tablo 4.10. Postkolposkopik HPV sonucu.....	38
Tablo 4.11. CIN 1'in seyri.....	38
Tablo 4.12. CIN 1'in seyrine göre olgu özellikleri	40
Tablo 4.13. Persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ için risk faktörleri	41
Tablo 4.14. CIN 2+ gelişmesi için risk faktörleri.....	42
Tablo 4.15. Persistan CIN 1+, CIN 2+ veya CIN 3+'e dönüşüm için sağ kalım analizleri.....	42
Tablo 4.16. Medyan nüks zamanı	44

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1. Persistan CIN 1+, CIN 2+ veya CIN 3+'e dönüşüm için sağ kalım analizleri.....	43
Grafik 4.2. Postkolposkopik HPV sonucuna göre persistan CIN 1+, CIN 2+ veya CIN 3+'e dönüşüm için sağ kalım analizleri	43



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri taraması, serviks sitolojisini ve insan papilloma virüsünün (HPV) onkojenik alt tipleri için testleri içerir. Tarama testlerindeki anormalliklerin kolposkopi ve serviks biyopsisi ile takibi servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) veya serviks kanseri tanısı ile sonuçlanabilir. 2020 verilerine göre serviks kanseri, dünya çapında tahmini 604.000 yeni kanser vakasından ve 342.000 ölümden sorumludur (1) ve kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir (2). Türkiye’de ise kadınlarda görülen kanserler arasında dokuzuncu sıradadır (3). Serviks kanseri vakalarının %84’ü gelişmemiş ülkelerde saptanmıştır (4). Gelişmemiş ülkelerdeki kadınlarda serviks kanseri en yaygın ikinci kanser türü (100.000’de 15,7) ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir (100.000’de 8,3). Afrika Kıtasında ve Orta Amerika’da serviks kanseri, kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1); yapılan bir çalışma 2000’li yılların başından beri Afrika’nın bazı bölgelerinde servikal kanser insidansının arttığını göstermektedir (5). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) her yıl yaklaşık 13.960 yeni invaziv serviks kanseri vakası ve 4.310 kansere bağlı ölüm meydana gelmektedir (6). The Global Cancer Observatory 2020 verilerine göre, ülkemizde 2532 kadına yeni kanser tanısı konmuş, 1245 kadın serviks kanserinden vefat etmiştir. Son 5 senelik prevalans ise 7163’tür (4). Ülkemizde, 2015 yılı Türk Halk Sağlığı Kurumu verileri baz alındığında; 25-49 yaş grubunda serviks kanseri insidansı %3,6’dır (3).

Küresel insidans ve ölüm oranları, servikal prekanser ve kanser için tarama programlarının ve HPV aşılmasının varlığına bağlıdır. Bu müdahaleler nedeniyle, bazı istisnalar olmakla birlikte (7), gelişmiş ülkelerde son 50 yılda serviks kanseri insidansı ve mortalitesinde büyük bir düşüş (yaklaşık %75) eğilimi olmuştur (7, 8). Ülkemizde, serviks kanseri 1992’de sitoloji testi ile taranmaya başlanmıştır. 2012 yılında, taramanın primer olarak HPV testi ile yapılmasına ve eğer test pozitif sonuçlanırsa Pap smear testi yapılmasına karar verilmiştir (9). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 30 ila 65 yaş aralığına, her beş senede bir sitoloji testi veya HPV DNA ile tarama yapılmasını önermektedir (10).

Bazı tahmin modellerine göre, dünya çapında %70'lik aşılama oranlarına ulaşıldığında, yeni tanı serviks kanserinde yılda 344.520 kişilik ve serviks kanserine bağlı ölümlerde yılda 178.182 kişilik bir azalma beklenmektedir (11). Ancak HPV maruziyeti ile serviks kanseri gelişimi arasındaki 10-15 yıllık latent dönem nedeniyle, aşılama programlarının uygulanmasından sonraki uzun yıllar boyunca servikal displazi veya kanserde önemli azalmalar olması muhtemel değildir. Avustralya gibi aşılama oranları >%70'e ulaşan ülkelerde, yüksek dereceli displazi insidansında %38'lik bir azalma olmuştur (12).

CIN, serviksin biyopsi ve histolojik inceleme ile teşhis edilen premalign skuamöz lezyonudur (13). ABD'de servikal kanser taramasından geçen hastalarda CIN'in tahmini yıllık insidansı servikal intraepitelyal neoplazi grade 1 (CIN 1) için %4, servikal intraepitelyal neoplazi grade 2 (CIN 2) ve servikal intraepitelyal neoplazi grade 3 (CIN 3) için %5'tir (14). CIN 1, maligniteye ilerleme potansiyeli düşük ve gerileme potansiyeli yüksek olan düşük dereceli bir lezyondur (15). Tedavi edilmeyen CIN 1; CIN 2, CIN 3 ya da serviks kanserine ilerleyebilir.

Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine katkıda bulunan bir dizi risk faktörü belirlemiştir. Bu risk faktörleri: Onkojenik HPV tipleri ile enfeksiyon, kalıcı HPV enfeksiyonu, erken yaşta cinsel ilişki, çok sayıda cinsel partner, multiparite, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik durum, *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu, yetersiz beslenme, sebze ve meyveden yoksun diyet olarak sıralanabilir. Servikal prekanser ve kanser gelişimi ile ilişkili iki ana faktör, HPV'nin alt tipi ve virüsün kalıcılığıdır (16). HPV ve servikal neoplazi arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki, diğer davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik ortak değişkenlerin çoğunun HPV enfeksiyonuna bağlı olduğu ve bu faktörlerin bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmediği bulunmuştur (17, 18). HPV enfeksiyonlarının çoğunun geçici olduğu ve serviks kanseri riskini arttırmadığı, bununla birlikte enfeksiyon kalıcı ise servikal prekanser ve kanser geliştirme riskini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Bir prospektif kohort çalışmada, 12 aydan uzun süre devam eden yüksek riskli HPV enfeksiyonu olan hastaların %21'inde 30 aylık takipte CIN 2 veya daha üzeri neoplazi geliştiği gösterilmiştir (19). Bu bulgular, tıp camiasının,

yönetim stratejilerinde ve sağlık mesajlarında HPV'nin tek seferlik tespitini değil, servikal HPV enfeksiyonunun kalıcılığının vurgulaması gerektiğini düşündürmektedir. Biz çalışmamızda CIN 1'de prognozu etkileyen faktörleri incelemeye, kalıcı ve geçici HPV enfeksiyonu ile ilişkili riskin ayırt edilmesinin önemini vurgulamaya çalıştık.



2. GENEL BİLGİLER

Serviks kanseri taraması, serviks sitolojisini ve HPV'nin onkojenik alt tipleri için testleri içerir. Bu tarama programlarının başarılı bir şekilde uygulanması, servikal intraepitelyal lezyonların, invaziv kanser gelişmeden önce uzun bir preinvaziv durumda ilerlediği varsayımına dayanmaktadır. Tarama programları, etkili bir şekilde tedavi edilebilen bu preinvaziv lezyonların saptanmasına olanak sağlar. Servikal sitolojik tarama, serviks kanseri insidansını ve mortalitesini azaltmada etkili olmakla birlikte, hata potansiyeline de sahiptir. Sık tarama, gereğinden fazla hastane başvurusuna ve gereksiz prosedürlere yol açabilir, hasta kaygısında ve maliyetlerde artışa neden olabilir. Servikal anormalliklerin doğal seyrini anlamak, anormal tarama testlerinin optimal yönetiminin aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) serviksin premalign bir durumudur. CIN, düşük dereceli veya yüksek dereceli olabilir. Düşük derece CIN'li hastalar, servikal malignite geliştirme açısından minimum potansiyele sahipken, yüksek dereceli lezyonları olan hastalarda maligniteye ilerleme riski yüksektir.

2.1. Terminoloji

Tarihsel olarak, serviksin premalign skuamöz değişiklikleri hafif, orta veya şiddetli servikal displazi olarak tanımlanmıştır. 1988 yılında tanımlanan; daha sonra 1991, 2001 ve 2015'te revize edilen Bethesda sisteminde sitolojik (Pap testte) ve histolojik (biyopside) bulgular için farklı terminoloji kullanılmaktadır (20). Sitolojik bulgular "skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) ", histolojik değişiklikler ise "CIN" terimi ile tanımlanır. CIN üç dereceye ayrılır:

1. CIN 1 düşük dereceli bir lezyondur. Eitelin alt üçte birlik kısmındaki hafif atipik hücresel değişiklikleri ifade eder. HPV'nin sitopatik etkisi (koilositotik atipi) genellikle mevcuttur.

2. CIN 2 yüksek dereceli bir lezyon olarak kabul edilir. Epitel matürasyonunun korunduğu, epitelin bazal üçte ikisi ile sınırlı, orta derecede atipik hücrel değişiklikleri ifade eder.

3. CIN 3 yüksek dereceli bir lezyondur. Epitel kalınlığının üçte ikisinden fazlasını kapsayan ciddi atipik hücrel değişiklikleri ifade eder ve tam kat lezyonları içerir (önceki terimler karsinoma in situ veya şiddetli displazidir).

2012’de Amerikan Patoloji Koleji ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği’nin (ASCCP) Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) Projesinde, anogenital sistemin HPV ile ilişkili skuamöz lezyonlarını tanımlamak için kullanılan terminolojide değişiklikler yayınlanmıştır (21, 22). LAST sisteminde, histolojik servikal bulgular sitolojik bulgularla aynı terminoloji kullanılarak aşağıdaki şekilde tanımlanır:

1. CIN 1, önceki terminoloji sisteminde düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) olarak adlandırılır.

2. CIN 2, prekanseröz lezyonları tanımlamak için p-16 immün boyamasına göre sınıflandırılır. CIN 2 muhtemelen CIN 1 veya 3 olarak adlandırılabilir lezyonları içeren heterojen bir karışımdır. P-16 negatif olan numunelere LSIL, p-16 pozitif olan numunelere yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) denir.

3. CIN 3, HSIL olarak adlandırılır.

Bu tezde CIN terminolojisi kullanılmıştır çünkü bu terminoloji servikal sitolojik ve histolojik anormalliklerin değerlendirilmesi ve yönetimi için 2019 ASCCP kılavuzlarında kullanılmaktadır (23).

2.2. İnsidans

ABD’de servikal kanser taraması yapılan hastalarda CIN’in tahmini yıllık insidansı CIN 1 için %4, CIN 2 ve CIN 3 için %5’tir. Yüksek dereceli lezyonlar tipik olarak 25-35 yaşındaki hastalarda teşhis edilirken, invaziv kanser daha yaygın olarak 40 yaşından sonra, tipik olarak yüksek dereceli bir lezyon teşhisi konulduktan 8-13 yıl sonra teşhis edilir (14).

2.3. Patogenez

2.3.1. Papilloma virüsünün rolü

HPV servikal prekanser ve kanserin ana etiyolojik ajanıdır (16, 17). HPV ve servikal neoplazi arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki, diğer davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik ortak değişkenlerin çoğunun HPV enfeksiyonuna bağlı olduğu ve bu faktörlerin bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmediği bulunmuştur (17, 18).

Servikal neoplazi gelişimi için HPV enfeksiyonu gereklidir ancak HPV ile enfekte olan hastaların büyük çoğunluğunda yüksek dereceli servikal lezyonlar veya kanser gelişmediğinden, HPV tek başına bu hastalıklara neden olmak için yeterli değildir (24, 25). CIN 2, CIN 3 ve serviks kanseri gelişimi ile ilişkili iki ana faktör, HPV’nin alt tipi ve virüsün kalıcılığıdır.

100’den fazla HPV tipi vardır; yaklaşık 40 tip anogenital epitele özgüdür ve malign değişime neden olmak için farklı potansiyellere sahiptir (26). HPV genotipleri prekanseröz lezyon ve servikal kanserle ilişkilerine göre yüksek riskli ve düşük riskli HPV tipleri olarak sınıflandırılır. Yüksek riskli HPV tipleri: 16,18,31,33,35,39,45,52,56,58,59,67,68’dir. Düşük riskli HPV tipleri ise: 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,74,81,83 ve 84’tür. Virüsün vücuttan eradikasyonu, tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA’larını konakçı DNA’sına entegre eden yüksek riskli HPV tiplerinde eradikasyon uzun sürmektedir. HPV tipi enfeksiyonun klinik belirtilerini ve virüsün onkojenik potansiyelini (düşük veya

yüksek) belirler. Popülasyondaki HPV alt tiplerinin dağılımı, coğrafi bölgeye ve HPV aşılama durumuna göre farklılık gösterir. Farklı HPV alt tipleri ile ardışık enfeksiyon ve birden fazla HPV alt tipi ile eş zamanlı enfeksiyon yaygındır (27, 28). HPV enfeksiyonunun bir alt tipinin edinilmesi ve başka bir HPV enfeksiyonunun alt tipinin temizlenmesi bağımsız olaylardır.

HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler, konak genomuna entegre olmaz ve yalnızca düşük dereceli lezyonlara ve genital kondilomlara neden olur (29-31). 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli HPV tipleri, yüksek dereceli lezyonlarla (CIN 2,3) ilişkilidir ancak düşük dereceli lezyonlarla da ilişkili olabilirler. HPV 16 ve 18, CIN 3 veya serviks kanseri açısından en yüksek riske sahiptir ve düşük dereceli lezyonların %25'ini, yüksek dereceli lezyonların %50-60'ını ve tüm serviks kanserlerinin %70'ini oluşturur (32, 33).

Prekanser/kanserin diğer onkojenik tiplerle karşılaştırıldığında HPV 16 ile daha büyük ilişkisi olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. CIN 3 veya serviks kanseri geliştirmenin iki yıllık kümülatif mutlak riski, HPV 16 enfeksiyonu olan hastalarda diğer yüksek riskli alt tiplere sahip olanlara göre daha yüksektir (%30-40'a karşı %8-10) (34).

HPV 18 de yüksek kanser riskine sahiptir. HPV genotipleme ile ilgili bir çalışmada, CIN 3 ve serviks kanseri riski, HPV 18 enfeksiyonu ve negatif sitolojisi olan hastalarda, diğer yüksek riskli alt tiplere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%3'e karşı %1,3) (32).

2.3.2. Yaş ve Persistans

Yeni HPV enfeksiyonlarının %50' den fazlası 6-18 ayda rezolüsyona uğrar (19, 34-38). Aslında HPV negatif hale gelen HPV pozitif hastaların virüsü vücutlarından tamamen temizleyip temizlemediği veya virüsü inaktif veya düşük seviyeli bir durumda tutup tutmadığı açık değildir.

HPV'nin yaş dağılımı, 14-59 yaş arası kadın katılımcılar üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ($n = 1921$); prevalans %26,8 bulunmuştur (39). Yaş grubuna göre HPV saptanma oranı: 14-19 yaş (%24,5), 20-24 yaş (%33,8), 25-29

yaş (%27,4), 30-39 yaş (%27,5), 40-49 yaş (%25,2) ve 50-59 yaş (%19,6) olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada HPV yaş dağılım oranı adolesan ve yirmili yaşlardaki hastalarda %30-50, 26-30 yaşlarında %15, 31-35 yaşlarında %10, 40-60 yaşlarında %5-15 arasında görülmektedir (33, 40).

HPV'nin bazı hastalarda persiste edip diğerlerinde etmemesinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. HPV enfeksiyonu, en az 6-12 ay boyunca devam ediyorsa, buna kalıcı HPV enfeksiyonu denir. HPV serviks içinde ne kadar uzun süre kalırsa, CIN geliştirme riski o kadar yüksek olur. Bir prospektif popülasyona dayalı kohort çalışmasında, 12 aydan uzun süre devam eden yüksek riskli HPV enfeksiyonu olan hastaların %21'inde 30 aylık takipte CIN 2 veya daha üzeri neoplazi geliştiği bulunmuştur (19). Bununla birlikte, CIN gelişen hastalarda bile lezyon çoğunlukla kaybolur. 13-24 yaşları arasındaki CIN 2 hastalarının analizinde, %38'inde bir yıl içinde, %63'ünde 2 yılda ve %68'inde 3 yılda regresyon görülmüştür (24).

Persiste etme olasılığı ile ilgili faktörler şunlardır:

1. İleri yaş: Yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının %50'si 55 yaş üzerindeki hastalarda devam ederken, 25 yaş altı hastalarda %20'lik bir persiste etme oranı mevcuttur (33).

2. Enfeksiyonun süresi: ASCUS-LSIL Triyaj Çalışmasında (ALTS), en az 18 ay boyunca gözlemlenen enfeksiyonların %65'i altı ay daha devam ederken, yeni gözlenen HPV enfeksiyonlarının %37'sinin altı ay devam ettiği bulunmuştur (28).

3. Hpv alt tipi: Yüksek onkojenik riskli HPV alt tiplerinin, düşük onkojenik tiplerden kalıcı olma olasılığı daha yüksektir (37).

HPV ile karşılaşan bir konakçıda gelişen immünolojik yanıt hala tam olarak anlaşılamamıştır; bununla birlikte yeterli bir antikor tepkisi genellikle aynı viral tipe yeniden enfeksiyonu önler.

HPV cinsel temas yoluyla bulaşır. Serviks kanseri hiç cinsel ilişki yaşamamış hastalarda neredeyse yok denecek kadar azdır (41).

HPV enfeksiyonu, cinsel deneyimi olan kişilerde endemiktir. Cinsel partner sayısı arttıkça risk artmaktadır, ancak tek partnerli olanlarda bile %4-20 oranında bulaş riski mevcuttur. Cinsel olarak aktif hastaların en az %75-80'i, 50 yaşına kadar bir genital HPV enfeksiyonu geçirmiş olacaktır (42).

Servikal transformasyon zonu, HPV'nin onkojenik alt tiplerinin aracılık ettiği karsinogenez bölgesi olarak kabul edilir. "Transformasyon zonu" ve "skuamokolumnar bileşke (SCJ) " terimleri literatürde sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Ancak bunlar iki ayrı terimdir. SCJ, ekstoserviksin skuamöz epitelinin endoserviksin kolumnar epiteleyle birleştiği alandır. Servikal transformasyon zonu, hastanın yaşamı boyunca dinamik bir metaplazi bölgesidir ve histolojik olarak glandüler epitelin yerini skuamöz epitelin aldığı alandır. Bu nedenle SCJ, transformasyon zonunun bir parçasıdır; transformasyon zonu sadece SCJ'den daha geniş bir alanı içerir.

Akut HPV enfeksiyonunu takiben ortaya çıkabilecek klinik senaryolar şunları içerir:

1. Fiziksel, sitolojik veya histolojik belirtiler göstermeyen latent enfeksiyon.
2. HPV'nin vejetatif replikasyona uğradığı, ancak genomu entegrasyona uğramadığı aktif enfeksiyon.

Aktif olarak replike olan HPV, nükleer genişleme, multinükleasyon, hiperkromazi ve perinükleer sitoplazmik temizleme gibi karakteristik hücresel değişiklikler yapar (43). Ortalama olarak, bu değişiklikler hasta enfekte olduktan 2-8 ay sonra ortaya çıkar. Sitolojik bulgular aynı zamanda LSIL ve önemi belirsiz atipik skuamöz hücrelerin (ASC-US) sitolojik özellikleridir; dolayısıyla LSIL ve HPV pozitif ASC-US, aktif HPV enfeksiyonunun sitolojik belirtileri olarak kabul edilebilir.

Enfeksiyonun rezolüsyonu sitolojik değişikliklerin gerilemesi ile ilişkilidir. Rezolüsyon, HPV antikörlerinin oluşumu ve makrofajların ve aktive edilmiş CD 4+ T lenfositlerin toplanmasıyla ilişkili görünmektedir (44-46). Çoğu hastada, bağışıklık yanıtı baskın bir süreçtir, bu nedenle enfeksiyon gizli kalır veya hızla bastırılır; fakat bu antikörlerin gelişmesi aylar alabilir veya hiç gelişmeyebilir.

3. HPV'nin insan genomuna entegre olduğu neoplastik dönüşüm.

Bu durumun olası klinik belirtileri, yüksek dereceli lezyonları ve kanseri içerir. Bu süreç, akut enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkar.

HPV epiteliotropiktir; epitel enfekte olduğunda, virüs ya sitoplazmada kalabilir ya da konak genomuna entegre olabilir. HPV, epizoma entegre olmayan durumda kaldığında, sonuç düşük dereceli bir lezyondur. Virüs insan genomuna entegre olduğunda, yüksek dereceli lezyonlar ve kanser gelişebilir (47).

Konak genomuna viral entegrasyon E1, E2 genlerinin bozulmasına neden olur ve aynı zamanda, bu onkoproteinlerin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan E6 ve E7'nin transkripsiyonel düzenlemesinin kaybına da neden olur. HPV E6 proteini, p-53'e bağlanır ve p-53'ün hücresel degradasyonunu indükler; E7, retinoblastoma proteini (Rbp) ile etkileşime girer, bu da transkripsiyon faktörü E2F'in ayrışmasına ve hücre döngüsü ilerlemesinin desteklenmesine yol açar (48, 49). Bu iki ana tümör baskılayıcı genin, p-53 ve Rbp'nin devre dışı bırakılması, HPV tarafından indüklenen konak hücre transformasyonu ve enfekte hücre dizilerinin ölümsüzleştirilmesinde merkezi olduğu sanılmaktadır. Hücre dışı E7'nin varlığı ayrıca servikal endotel hücrelerini de aktive ederek CIN 2 ve 3'ün maligniteye ilerlemesi ile ilişkili olan interlökin 6 ve 8'in aşırı üretimine neden olur (50, 51).

2.3.3. Patogeneizde Kofaktörler

2.3.3.1. İmmünsüpresyon ve immünsüpresif tedavi

İmmünsüpresif bireyler, servikal displazi açısından ciddi risk altındadır. HIV'li hastalarda CIN insidansı artar. CIN riskinin artması, bu hastalarda HPV

enfeksiyonunun daha yüksek prevalansı ile ilişkili görünmektedir (HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda %27'ye karşı %64) (52, 53).

Hem HPV enfeksiyonu hem de CIN riski, artan immünsüpresyon dereceleriyle artar. Bir çalışma HIV'li hastaların HIV enfeksiyonu olmayan hastalara göre altı yıllık bir süre boyunca tekrar tekrar HPV pozitif olma olasılığının daha yüksek olduğunu (%79'a karşı %48) göstermiştir. Aynı çalışmada HPV persistansının; CD4 sayısı 200/microL'den az olanlarda, CD4 sayısı 200/microL'den fazla olanlara göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir (%93'e karşı %48) (54).

Uzun süreli immünsüpresif tedavi gerektiren kronik rahatsızlıkları olan hastalarda CIN gelişme riski yüksektir (55). Bu ilişki, organ nakli alıcılarında ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda tanımlanmıştır (54, 56-59).

2.3.3.2. Sigara İçilmesi

Sigara içimi ve HPV enfeksiyonunun CIN ve serviks kanseri gelişimi üzerinde sinerjik etkileri vardır (60, 61). Bir çalışmada HPV negatif sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, yalnızca sigara içilmesi, yalnızca HPV enfeksiyonu ve hem sigara içilmesi hem de HPV enfeksiyonu ile CIN 2,3 riskinin sırasıyla yaklaşık 2 kat, 15 kat ve 66 kat arttığı bildirilmiştir (62). Kümülatif sigara içme maruziyeti CIN riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (63). HPV pozitif hastalarla yapılan başka bir çalışmada, sigara içenlerde serviks kanseri riski sigara içmeyenlere göre 2-4 kat daha fazla bulunmuştur (61).

Sigara dumanının nikotin, kotinin ve nikotin türevi nitrozamin keton gibi parçalanma ürünleri, servikal mukus içinde yoğunlaşır ve burada servikal epitelde hücrel anormallikleri indükleyebilir ve lokal bağışıklığı azaltabilir (64, 65).

2.3.3.3. Herpes Simpleks Virüsü ve Klamidya

Bu enfeksiyonlar konak bağışıklığını düşürerek onkojenik HPV'nin kalıcılığını kolaylaştırabilir (66, 67).

2.3.3.4. Oral Kontraseptif

Oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı, HPV pozitif olan hastalarda servikal karsinom riskini artıran bir kofaktör olarak gösterilmiştir (68). Serviks kanseri riski, oral kontraseptiflerin kesilmesinden sonra azalır ve 10 yıl sonra başlangıç riskine döner (69).

2.3.3.5. Diğer faktörler

Genetik, ailesel, diyet ve endojen hormonal faktörlerin CIN veya serviks kanseri gelişiminde rol oynadığı çoğunlukla düşünülmektedir (70, 71). Birkaç çalışma, insan lökosit antijeni (HLA) tiplerinin HPV edinme riskini etkileyebileceğini ve bu nedenle bazı hastaları genetik bir faktöre dayalı olarak HPV enfeksiyonuna karşı daha duyarlı hale getirebileceğini bildirmiştir (72).

Bir derleme yüksek paritenin HPV pozitif hastalar arasında serviks skvamöz karsinomu riskini artırdığını bulmuştur (73).

Esrar içmenin CIN’deki rolüne ilişkin çok az veri vardır. Tek çalışma HIV enfeksiyonu olan hastalarda yapılmıştır ve servikal HPV enfeksiyonu yükünde artış olmadığı öne sürülmüştür (74).

2.4 Korunma

2.4.1. Primer Korunma

CIN’in önlenmesine yönelik birincil yaklaşım, HPV enfeksiyonuna karşı aşılamadır. Ülkelerin HPV aşılama programlarını güçlendirmeleri ve uygulamaları hızlandırmaları hayati önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HPV aşısı için şunları önermektedir (75):

1. 9-14 yaş arası kızlar için bir veya iki dozluk bir program
2. 15-20 yaş arası kadınlar için bir veya iki dozluk bir program
3. 21 yaşından büyük kadınlar için 6 ay arayla iki dozluk bir program

Aşılamanın birincil hedefi, cinsel aktivitenin başlamasından önceki 9-14 yaşlarındaki kız çocuklarıdır. Erkek çocuklar ve daha yaşlı kadınlar gibi ikincil hedeflerin aşılması, mümkün ve karşılanabilir olduğu durumlarda tavsiye edilir.

Etkili aşılarla erişimi artırarak serviks kanseri gelişiminin önlenmesi, gereksiz hastalık ve ölümlerin hafifletilmesinde oldukça önemli bir adımdır.

Aşılamanın önceden var olan HPV enfeksiyonu veya servikal neoplazi üzerinde terapötik bir etkisi olmasa da, veriler HPV aşılmasının daha düşük bir CIN nüks oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (76).

CIN tedavisindeki eksizyonel ve ablatif prosedürlerden kaynaklanan duman, sağlık çalışanlarını HPV' ye maruz bırakabilir ve sağlık çalışanlarının HPV ile ilişkili üst solunum yolu papillomatozisi ve kanseri geliştirme riskini artırabilir (77). Kişisel koruyucu donanım ve duman tahliye sistemlerinin yanı sıra, ASCCP bu maruziyete sahip tüm sağlık çalışanlarının halihazırda aşılanmamışlarsa HPV aşısı yaptırmalarını öneriyor.

HPV cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olmasına rağmen, prezervatifler sadece kısmen koruyucudur. CIN'li hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, bu hastaların erkek cinsel partnerlerinde yüksek riskli HPV %58 (78) ve penil intraepitelyal neoplazi %9-33 oranında bulunmuştur (79, 80).

Randomize çalışma verileri, prezervatif kullanımının CIN'li hastalarda ve erkek cinsel partnerlerinde HPV ile ilişkili lezyonların gerilemesini desteklediğini göstermektedir (81, 82).

HPV enfeksiyonu eşcinsel partneri olan kadınlarda da (erkek partnerlerle cinsel teması olmayanlar dahil) görülür. Eşcinsel partnerleri olan CIN'li hastalar da benzer şekilde tarama programlarında değerlendirilir.

2.4.2. Sekonder Korunma

Sekonder korunma, CIN'in kendisinden daha çok serviks kanserine yöneliktir. CIN'li hastalarda malign hastalığa ilerlemeyi önlemek için uygun izleme ve tedavi uygulanır.

2.5. CIN 1: Yönetim

2.5.1. ≥25 Yaş Hastaların Yönetimi

Prekolposkopik sitoloji LSIL, ASC-US veya intraepitelyal lezyon ve malignite (NILM) için negatif ancak HPV için pozitif olan CIN 1 tanılı hastalar servikal kanser gelişimi için düşük risk altındadır ve bu nedenle gözlem önerilir (23).

Kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olan 100.000'den fazla hastanın on yıl boyunca takip edildiği bir kohort çalışmasında, önceki sitoloji LSIL veya daha düşük dereceli olduğunda CIN 3+ (CIN 3, AIS ve kanser) geliştirme riski: LSIL, HPV pozitif bir- beş yıllık riskler sırasıyla %0,7- %2,3; ASC-US, HPV pozitif bir- beş yıllık riskler sırasıyla %0,5- %2,6 ve NILM, HPV pozitif bir- beş yıllık riskler sırasıyla %0,7- %2,8 olarak saptanmıştır (83). Bu örneklerin üçünde de, CIN 3+ geliştirme riskinin düşük olduğu düşünülürse, HPV bazlı testlerle bir yıllık takip önerilir (23, 83).

Prekolposkopik sitoloji Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonun Dışlanamadığı Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-H) veya HSIL olduğunda: Öncesinde düşük dereceli lezyonların olduğu CIN 1 ile karşılaştırıldığında, artan risk ile ilişkilidir. Bu hastalarda endişe, altta yatan yüksek dereceli bir lezyonun kolposkopi ve biyopsi ile gözden kaçırılmış olmasıdır. Yukarıda açıklanan, kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olan 100.000'den fazla hastanın olduğu ve on yıl boyunca izlendiği kohort çalışmasında, önceki sitoloji ASC-H veya HSIL iken CIN 3+ geliştirme riski: ASC-H için bir ve beş yıllık riskler sırasıyla %1,4 ve %5,6 dır. HSIL için bir ve beş yıllık riskler sırasıyla %3,9 ve %6,5 tir (83). Bu veriler göz önüne alındığında, HSIL öyküsü olan hastalar, ASC-H öyküsü olan hastalardan daha agresif bir şekilde yönetilmektedir. Spesifik öneriler aşağıdaki gibidir (23):

Prekolposkopik sitoloji ASC-H olduğunda: Tüm SCJ ve lezyonun kolposkopide görünür olması ve ECC'nin negatif olması koşuluyla gözlem önerilir. Tanısal eksizyonel prosedür önerilmemektedir. Bir yıl sonra HPV testi

yapılır; negatifse, HPV testinin bir yıl içinde tekrarlanması önerilir. HPV testi negatif olmaya devam ederse, üç yıl sonra tekrarlanması önerilir. Gözlem sırasında herhangi bir test anormal ise, tekrar kolposkopi önerilir ve yönetim biyopsi sonucuna dayanır. Bir veya iki yıllık takipte HSIL sitolojisi bulunursa veya iki yıllık takipte ASC-H kalıcı ise, tanısal bir eksizyonel prosedür önerilir.

Persistan CIN 1'in CIN 3+'ye ilerleme riski düşüktür. Yukarıda anlatılan kohort çalışmada, ardışık iki kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 geldikten sonra, hastaların %48'i HPV pozitif olmaya devam etmiştir ve bunların %90'ından fazlasının takip sitolojisi LSIL veya daha düşük derecede saptanmıştır (83). Ek olarak, persistan CIN 1 (ardışık iki kolposkopik biyopside teşhis konur) için loop elektro cerrahi eksizyonel prosedürü (LEEP) uygulanan 126 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada eksize edilen örneklerin %87'sinde CIN 1 bulunurken, %13'ünde CIN 2+ (CIN 2, CIN 3, AIS ve Kanser) tespit edildi (84). Bu veriler, konservatif bir yönetim yaklaşımını desteklemektedir. Seçenekler şunları içerir (23):

1. Gözlem tercih edilir.

2. Tanısal bir eksizyonel prosedür (LEEP, soğuk bıçak konisi ve lazer koni biyopsisi) veya ablasyon (kriyoterapi, lazer ablasyon ve termoablasyon) ile tedavi kabul edilebilir.

2.5.2. <25 Yaş Hastaların Yönetimi

Öncesinde LSIL ya da daha düşük dereceli sitoloji varlığında bir yıl sonra sitoloji gerçekleştirilmeli: Sitoloji LSIL veya daha düşük dereceli ise (NILM veya ASC-US) sitoloji bir yıl sonra tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan Pap smear sonucu NILM ise, rutin tarama (<25 yaş sitoloji ve ≥25 yaşında HPV bazlı test) devam edebilir. ASC-US veya üstü ise kolposkopi yapılmalıdır. Sitoloji HSIL veya daha yüksek derece ise kolposkopi yapılmalıdır.

Öncesinde ASC-H veya HSIL sitolojisi olduğunda: Tüm SCJ ve lezyonun kolposkopide görünür olması ve ECC'nin CIN 2'den düşük dereceli olması şartıyla gözlem önerilir. Önceki sitoloji HSIL ise, o zaman gözlem bir veya iki yıl

içinde kolposkopi ve sitolojiden oluşur. Önceki sitoloji ASC-H ise, o zaman gözlem bir veya iki yılda tek başına sitolojiden oluşur. Gözlem sırasında CIN 2+ teşhisi konulursa, tedavi biyopsi sonuçlarına göre yapılır. Gözlem sırasında yüksek dereceli sitoloji (ASC-H veya HSIL) iki yıl devam ederse, tanısal bir eksizyonel prosedür önerilir. Tüm SCJ veya lezyon kolposkopide görünmüyorsa tanısal eksizyonel prosedür önerilir.

2.5.3. Özel Popülasyonlar

CIN 1 tanılı hastaların değerlendirilmesindeki özel popülasyon grupları; gebe hastalar, yanlışlıkla taranan adolesanlar ve uyum sorunu olan hastalar olarak ele alınmıştır.

2.5.3.1. Gebe Hastalar

Gebe hastalarda serviks kanserine ilerleme oranı, gebe olmayan hastalara benzerdir (23). Bununla birlikte, gebelik sırasında servikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler (örn. hiperemi), kolposkopiye ve kanserli lezyonların tanımlanmasını zorlaştırır. Ek olarak, gebelik sırasında servikal konizasyon ile ilişkili morbidite önemlidir. Bu nedenle gebelik sırasında kolposkopi minör anormallikler (CIN 1) için doğum sonrasına ertelenir, yüksek dereceli lezyonlar için gebelik sırasında kolposkopi yapılır (CIN 2,3) ve tedavi yalnızca invaziv hastalıktan şüpheleniliyorsa yapılır.

CIN 1'li hamile hastalara, anormalliğin süresine ve önceki testlerin yüksek dereceli olup olmadığına bakılmaksızın servikal eksizyon veya ablasyon yapılmamalıdır. Hasta doğumdan dört hafta sonra yeniden değerlendirilmeli ve bu sonuçlara göre tedavi edilmelidir.

2.5.3.2. Yanlışlıkla Taranan Adolesanlar

ASCCP'nin kılavuzuna göre serviks kanseri taraması 21 yaşında başlatılmalıdır. Adolesanlarda HPV enfeksiyonu oranı yüksektir ve enfeksiyon ve servikal intraepitelyal lezyonlar sıklıkla spontan geriler (24, 85).

2.5.3.3. Uyum Sorunları Olan Hastalar

Bir yönetim planına uyma olasılığı düşük olan yüksek dereceli sitolojiye sahip gebe olmayan hastalarda acil veya "hızlandırılmış" tedavi kullanılabilir.

Anormal servikal sitolojiye sahip 8000'den fazla hastanın retrospektif bir çalışmada, hastaların %19'u takiplerine devam etmemiştir (85). Bir hastanın takipten çıktığı bir süre boyunca lezyonlar gerileyebilir veya kötüleşebilir ve sıklıkla yeniden değerlendirme gerekir.

CIN 2,3 tanısı konulan bir hastada tedavi geciktiğinde, tanı anından itibaren geçen süre 6-12 aya kadar ise tekrar değerlendirme yapmadan planlanan tedaviye geçilmektedir. Tedavi gecikmesi 12 aydan fazla olduğunda servikal sitoloji, kolposkopi, biyopsi ve ECC ile hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Bir hastanın kansere ilerleme riski, yaşı ve CIN derecesi ile ilişkilidir: 25 yaşından küçük hastalarda serviks kanseri gelişme riski, 25 yaş ve üstü hastalara göre daha düşüktür. CIN 1, maligniteye ilerleme potansiyeli düşük ve gerileme potansiyeli yüksek olan düşük dereceli bir lezyondur (15). CIN 2,3 ise daha yüksek ilerleme potansiyeli ve daha düşük gerileme potansiyeli olan yüksek dereceli bir lezyondur (86-91).

Bu nedenle gözlem, çoğu genç hasta ve CIN 1 hastaları için tercih edilen yaklaşımdır. Bazı CIN 2 lezyonları gerileyeceğinden, CIN 2'li bazı hastalarda (gelecekte çocuk doğurmayı planlayanlar ve CIN tedavisiyle ilişkili olası olumsuz obstetrik sonuçlardan endişe duyanlar vb.) gözlem de bir seçenektir. Bununla birlikte CIN 3, serviks kanserinin doğrudan öncüsüdür ve bu vakalarda her zaman tedavi önerilir. Yaş ve CIN derecesi kansere ilerleme riskini öngörmekle birlikte, diğer faktörler de bu riski etkiler. Bu faktörler, hastanın CIN tanısından önceki HPV ve sitoloji sonuçlarını içerir. Bu nedenle ASCCP'nin CIN yönetimi için önerileri bu faktörleri dikkate almaktadır (23, 83). Bu risk tahminleri, on yıldan fazla bir süredir takip edilen 1,5 milyondan fazla hastayla yapılan bir kohort çalışmasından elde edilmiştir (83).

Yaş ve CIN derecesinin aksine, HPV aşılama durumu yaklaşımı etkilemez ve hastalar HPV aşılama durumuna bakılmaksızın benzer şekilde yönetilir (23, 92).

Genç hastalarda servikal kanser riskinin düşük olması ABD'den (1999-2008) gelen verilerle desteklenmektedir, bu veriler 20-24 ve 25-39 yaşlarındaki yıllık servikal kanser insidansının 100.000 kadın başına sırasıyla 1.4 ve 5.9-14.2 olduğunu göstermektedir (93).

Hemen hemen tüm CIN ve servikal kanser vakaları HPV enfeksiyonuyla ilişkilendirilebilir ve genç hasta popülasyonlarında HPV enfeksiyonu oranı yüksek olmasına rağmen, enfeksiyon ve ilişkili servikal intraepitelyal lezyonlar bu popülasyonda sıklıkla spontan olarak geriler (94). Örnek olarak, 18-29 yaşları arasındaki 2065 hastayla yapılan bir kohort çalışmasında, yeni teşhis edilmiş yüksek riskli HPV enfeksiyonu olan hastaların %61'inde 12 aylık takipte enfeksiyon negatifleşmiştir (95).

CIN 1'in doğal seyri, biyopsi ile kanıtlanmış CIN 1'e sahip 680 hastanın (ortalama yaş 29.2) yer aldığı aşağıdaki retrospektif çalışmada gösterilmiştir: Altı ayda, %49'u negatifleşmiş, %35'inde persistan CIN 1 ve %7'sinde yüksek dereceli lezyonlar gelişmiştir. 6. ayda ve 12. ayda sonuçları negatif olan hastaların %80'inde negatiflik devam etmiş, %16'sında düşük dereceli lezyonlar ve %4'ünde yüksek dereceli lezyonlar gelişmiştir. 6. ayda ve 12. ayda CIN 1'i devam eden hastaların %50'si negatife gerilemiş, %46'sında düşük dereceli lezyonlar ve %4'ünde yüksek dereceli lezyonlar ortaya çıkmıştır (15).

Yüksek dereceli lezyona (CIN 2,3) sahip çoğu hasta, güncel literatür kapsamında tedavi edildiğinden, tedavi edilmemiş yüksek dereceli hastalığın doğal seyrine ilişkin veriler sınırlıdır. CIN 3 için tahmin edilen spontan gerileme oranı %32-47'dir ve tedavi edilmezse %12-40'ı invaziv kansere ilerlemektedir (86-90, 96). CIN 2 için, tedavi edilmezse hastaların en az yarısında regresyon beklenmektedir (91, 97, 98).

2.7. Tedavi

2.7.1. Ablasyon- eksizyon seçimi ve tedavi sonrası prognoz ve takip

Eksizyonel tedaviler, koni biyopsileri veya servikal konizasyon olarak adlandırılır ve soğuk bıçakla konizasyon, LEEP ve lazer konizasyonu içerir. Ablatif tedaviler arasında kriyoterapi, CO2 lazer ablasyonu ve termal ablasyon (örn. diatermi, soğuk koagulyasyon) yer alır. Histerektomi, CIN için birincil tedavi olarak kabul edilemez, ancak eksizyon veya ablasyon ile tam olarak tedavi edilemeyen veya tekrarlayan CIN' i olan hastalar için bir seçenektir. Tedaviye yaklaşımı etkileyen ek karar verme faktörleri arasında maliyet, kullanılabilirlik ve rahatlık yer alır.

ABD'de, özellikle LEEP ile eksizyon, büyük oranda ablasyonun yerini almıştır. Tedavi gerektiğinde diagnostik spesmen sağladığından tüm CIN dereceleri için eksizyon ablasyona tercih edilmektedir. ASCCP, eksizyon veya ablasyonun CIN 1 için kabul edilebilir bir tedavi olduğunu (tedavi endike olduğunda) ancak CIN 2,3 için eksizyonu ablasyona tercih ettiğini belirtmektedir.

Aşağıdaki durumlarda diagnostik spesmen gereklidir ve bu sebeple eksizyonel bir prosedür gerçekleştirilir:

1. Lezyon servikal kanala uzanır ve tam olarak görüntülenemez ise,
2. Ektoserviksin >%75'ini kaplayan veya kriyoablasyon ucunun ulaşamayacağı bir lezyon mevcut ise,
3. ECC sonucu CIN 2+ ise (veya derecelendirilemeyen CIN) (23),
4. Hasta daha önce CIN 2+ için bir eksizyon geçirmiş ise (23),
5. Glandüler hastalık (in situ adenokarsinom [AIS] dahil) mevcut ise (99),
6. Tanı belirsizliği var ise (23): Kolposkopik muayenesi yetersiz olan hastalar (tüm SCJ'si veya lezyon görüntülenemiyor). Sitoloji ve kolposkopide tutarsız bulguları olan hastalar (mesela: 25 yaş ve üzeri hastalarda servikal sitolojide HSIL ve ardından kolposkopik CIN 1 bulgusu).

7. Yüksek invaziv hastalık riski var ise (23): Kolposkopik biyopsi örneğinde p-16 boyamasının kullanılması, bu lezyonların sınıflandırmasını iyileştirebilir (22).

Birçok uygulama ve toplumsal kuruluş eksizyonu tercih etmektedir (23). 2018’de yayınlanan ve dört randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde, LEEP ile tedavi edilen CIN’li (tüm dereceler) hastalarda kriyoterapi ile karşılaştırıldığında, 6 aylık takipte daha düşük sebat oranları (%20,0’a karşı %22,4) ve 12 aylık takipte daha düşük nüks oranları mevcuttur (%26,6’ya karşı % 31,0) (99). 2013’te yapılan beş randomize çalışmanın meta-analizi, eksizyonel yöntemle tedavi edilen CIN’li (tüm dereceler) hastaları ablatif yöntemle tedavi edilen hastalarla karşılaştırmıştır ve herhangi bir yöntemin CIN tedavisi için üstün olduğu sonucuna varmak için yeterli veri olmadığını bulmuştur (100).

Tipik olarak rapor edilen yan etkiler şunlardır: Eksizyon sonrası intraoperatif kanama, enfeksiyon ve gecikmiş kanama (genellikle ameliyattan bir ila iki hafta sonra). Ablasyon sonrası kanama, enfeksiyon, uzun süreli sulu bir vajinal akıntı meydana gelebilir.

2.7.2. Eksizyon veya Ablasyon Sonrası Prognoz

Eksizyon veya ablasyon sonrası prognozu etkileyen kötü prognostik faktörler şunlardır:

1. Pozitif cerrahi sınır (101, 102).
2. Tedaviden altı ay veya daha uzun süre sonra, HPV DNA pozitifliği (özellikle HPV 16) (103-105).
3. Büyük boyutlu lezyon (105).
4. Endoservikal bezlerin tutulumu (106).

Bu faktörlerin içerisinde en önemli faktör cerrahi sınır durumudur. Cerrahi sınır durumuna göre prognoz:

Negatif cerrahi sınır: CIN 3 için eksizyonel bir prosedürden sonra sınırları negatif olan 4400’den fazla hastayla yapılan bir çalışmada, ortalama 8, 9 yıl sonra

hastaların yalnızca %0,35'inde yeni bir yüksek dereceli sitolojik veya histolojik lezyon gelişmiştir (107).

Pozitif cerrahi sınır: Çalışmalar, eksizyonel bir prosedürden sonra sınırları pozitif olan hastaların, negatif sınırlara kıyasla, rezidüel veya tekrarlayan hastalık açısından önemli ölçüde daha yüksek risk altında olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir (101, 108, 109). Nüks tedaviden yıllar sonra ortaya çıkabilir; nüks kadar geçen ortalama süre bir çalışmada dört yıl olarak bulunmuştur (102).

Herhangi bir CIN derecesi için eksizyonel prosedür uygulanan 35.000'den fazla hastayı içeren 66 çalışmanın meta-analizinde, sınırları pozitif olan hastalarda, sınırları negatif veya belirsiz olanlara kıyasla, tedavi sonrası CIN riski beş kattan fazla artmıştır (101).

Tüm eksizyonel örnek negatif olduğunda: Tamamen negatif bir eksizyonel örnek, lezyonun gözden kaçtığı endişesini doğurur ve bu nedenle bu hastalar, pozitif sınıra sahip olanlara benzer şekilde izlenmelidir.

Takipte HPV pozitifliği devamı: Tedaviyi takiben HPV durumu da nüks riskini tahmin ediyor gibi görünmektedir ve HPV bazlı testler artık CIN tedavisinden sonra birincil takip testidir.

Çalışmalar, tedavi sonrası HPV bazlı testin, persistan CIN'i tespit etmede tek başına sitolojiden daha duyarlı olduğunu bildirmiştir (104, 110-114). Bu nedenle, 25 yaş ve üzerindeki hastalarda sürveyans için tek başına sitoloji yerine HPV bazlı testler kullanılmalıdır (23). 25 yaşından küçük hastalarda veya HPV bazlı testlerin bulunmadığı ortamlarda sitoloji kullanıldığında, sitoloji daha sık aralıklarla yapılmalıdır (örneğin, bir yıllık HPV bazlı test önerildiğinde altı aylık aralıklarla ve üç yıllık HPV bazlı test önerildiğinde bir yıllık aralıklarla).

Ablasyon veya eksizyon ile tedavi edilen CIN'li (tüm dereceler) hastalar aşağıdakilerle takip edilmelidir:

1. ≥ 25 yaşındaki hastalar için: Altı ayda bir HPV bazlı test; servikal sitoloji, yalnızca HPV bazlı test yoksa kabul edilebilir. HPV pozitif ise kolposkopi

ve biyopsiler bu sonuçlara göre yapılmalı ve yönetilmelidir. HPV negatif ise HPV bazlı testler üç yıl boyunca yılda bir kez yapılmalıdır. HPV negatif kalırsa, daha sonra HPV tabanlı testler en az 25 yıl boyunca her üç yılda bir yapılır.

2. <25 yaş hastalar için altı ay sonra servikal sitoloji önerilmektedir. Servikal sitoloji HSIL veya ASC-H ise, biyopsilerle birlikte kolposkopi yapılmalı ve bu sonuçlara göre yönetilmelidir. Servikal sitoloji LSIL veya daha düşükse (ASC-US) ve persiste ediyorsa, biyopsilerle birlikte kolposkopi yapılmalı ve bu sonuçlara göre yönetilmelidir. Sitoloji negatifse, üç yıl boyunca altı aylık aralıklarla sitoloji yapılmalıdır. Sitoloji negatif kalırsa, o zaman sitoloji yılda bir kez tekrarlanabilir. Hasta 25 yaşına geldiğinde, testler HPV tabanlı modele geçebilir ve yukarıdaki gibi her üç yılda bir tekrarlanabilir.

Tam bir öykü alınamayan hastalar: Hasta bir eksizyonel prosedür veya ablasyon yapıldığından eminse, bu pozitif bir CIN 2,3 öyküsü olarak kabul edilmeli ve ablasyon veya eksizyon ile tedavi edilen (cerrahi sınır negatif) CIN'li (tüm dereceler) hastalar için takip seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta "anormal bir Pap smear" öyküsü bildirirse, geçmişi belirsiz olarak kabul edilmeli ve yaşa dayalı serviks kanseri taramasına başlanmalıdır.

2.8. Kolposkopi

Kolposkopi, serviks, vajina, vulva veya anüsün büyütülmüş bir görüntüsünü sağlamak için kolposkopun kullanıldığı bir tanı prosedürüdür.

2.8.1. Endikasyonlar

Anormal servikal sitoloji veya pozitif HPV testi dışında kolposkopi için yaygın endikasyonlar arasında şunlar yer alır:

1. Palpasyonda veya görsel olarak anormal bir serviks, vajina veya vulvanın değerlendirilmesi.

2. Servikal sitoloji veya HPV testi dışında servikal neoplazi için anormal bir testin (asetik asit veya Lugol iyot ile görsel inceleme, servikografi veya speküloskopi) ardından değerlendirme.

3. Bilinen lezyonların tamamen çıkarılmasını veya tedavi edilmesini sağlamak için servikal neoplazi tedavisi ile birlikte çevredeki diğer lezyonları tespit etmek ve tedavi sonrası gözetim.

2.8.2. Kontrendikasyonlar

1. Servisit
2. Kanama diyatezi
3. Hamilelik
4. İmmünsüpresyon

2.8.3. Servikal Kolposkopi

Kolposkop serviksi incelemek için kullanılır, ancak en çok SCJ ve transformasyon bölgesinin incelenmesinde kullanılmaktadır.

Anormal kolposkopik bulgular, biyopsi yapılacak bölgeleri seçmek için kullanılır. Ancak, kolposkopik bulguların kendisi servikal neoplazi için tanısal değildir. Deneyimli bir kolposkopist tarafından yapılan kolposkopi, genellikle önemli bölgeleri saptar, ancak normal kolposkopik muayeneye sahip bazı hastalarda hala önemli bir histolojik anormallik olabilir. Bu nedenle, her hasta için bir tanı ve tedavi planı oluştururken sitolojik, kolposkopik ve histolojik bulguları uzlaştırmak önemlidir.

Serviks ve vajina ilk olarak parlak ışık altında, solüsyon uygulanmadan incelenir. Klinisyen aşağıdaki özellikleri/bulguları aramalı ve tanımlamalıdır:

1. Erozyon
2. Ülserasyon

3. Ektoserviksin düzensiz bir yüzeye sahip olduğu alanlar (ektoserviksin yüzeyi normalde pürüzsüzdür) – Bu, neoplazma veya kondiloma gibi mitotik olarak aktif dokuyu temsil edebilir.

4. Lökoplaki

5. Pigmentli lezyonlar

6. Ekzofitik büyüme

Tespit edilen herhangi bir anormallik biyopsiye tabi tutulmalıdır. Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal Pap smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir. Serviks önce %3-5'lik asetik asit solüsyonu olmadan ve ardından bu solüsyonla incelenir. Bu, anormal alanların kolposkopik olarak daha iyi görüntülenmesini sağlar. Asetik asit, pamuklu çubuk kullanılarak servikse bol miktarda uygulanır (115). 30-60 saniye sonra, asidik solüsyon hücreleri kurutur, böylece nispeten büyük veya yoğun çekirdekli skuamöz hücreler (örn. metaplastik hücreler, displastik hücreler, HPV ile enfekte hücreler) ışığı yansıtır ve böylece beyaz görünür (116). Buna "asetobeyaz değişim" denir. Kan damarları ve kolumnar hücreler etkilenmez ancak beyaz arka plan üzerinde görselleştirmeleri daha kolay hale gelir. Asetobeyaz değişikliklerinin solması genellikle üç dakika sonra gerçekleşir ve bu nedenle bu süreden sonra gerektiğinde asetik asit tekrar uygulanmalıdır (117).

Hücre tipleri arasında ayırım yapmaya yardımcı olan doku özelliği, skuamöz ve glandüler hücrelerin farklı ışık absorpsiyonuna sahip olmasıdır. Ektoserviksin skuamöz hücreleri pürüzsüz gri-pembe bir görünüme sahiptir ve endoserviksin glandüler hücreleri pembe-kırmızı parke taşı görünümündedir.

Kolposkopide yeşil veya mavi filtrenin kullanılması anormal damar yapısını vurgulayabilir. Yeşil veya mavi filtre ile görselleştirilen kan damarları

daha koyu görünür ve bu, damarlar ile damarları çevreleyen epitel arasındaki kontrastı keskinleştirir.

Asetik asit uygulandıktan sonra herhangi bir lezyon görülmezse, tespiti yardımcı olmak için serviks ve vajinaya Lugol veya Schiller solüsyonu uygulanabilir. Lugol, 100 mL distile suda 5 g iyot ve 10 g potasyum iyodürden oluşur (118). Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu, anormal epitel hücrelerini, glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen ve dolayısı ile iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller pozitif) olarak isimlendirilirken, iyotu tutan ve koyu kahverengi boyanan bölgeler iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir.

Serviks muayenesinden sonra vajinanın üst üçte biri, özellikle lateral forniksler de incelenir. Transformasyon bölgesi özellikle genç hastalarda vajinanın üst kısmına kadar uzanabilir. Anormal vajinal bulgular arasında adenoz, polipler, kistler, diestilbestrol morfolojisi, kondilom ve preinvaziv veya invaziv hastalığı düşündürülen değişiklikler yer alır.

SCJ, dış servikal os çevresinde yer alan bir bölgedir. Os ile SCJ'nin kenarları arasındaki mesafe değişebilmektedir. Bazı hastalarda os ile SCJ arasındaki mesafe dardır veya SCJ endoservikal kanal içinde geri çekildiği için görülmez. SCJ konumu ve boyutu hormonal faktörler ve önceki servikal tedaviler gibi faktörlerle değişebilir.

SCJ'yi görüntülemek zorsa, endoservikal bir spekulum kullanılabilir veya dokuyu kenara çekmek ve os'u açmak için ektoservikse ıslak bir pamuklu çubuk yerleştirilebilir. Pamuklu çubuk, endoservikal spekulumdan genellikle daha az travmatiktir.

Keskin kenarlı asetobeyaz lezyonların yüksek dereceli lezyonlar olma olasılığı daha yüksektir, diffüz sınırlar ise düşük dereceli hastalığı düşündürür.

Anormal vasküler paternler:

1. Mozaizm
2. Puntuasyon
3. Atipik damarlar

2011 Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) serviksin kolposkopik terminolojisi, muayenenin bileşenlerini ve anormal bulguları tanımlayan terminolojiyi içerir. Bu sınıflandırma aşağıdaki bulguları içermektedir (119):

1. Düşük dereceli hastalığa işaret eden özellikler- İnce asetobeyaz epitel, düzensiz sınır.
2. Yüksek dereceli hastalığı düşündürülen özellikler- Yoğun asetobeyaz epitel, hızlı asetobeyazlaşma görünümü, kaba mozaizm, kaba puntuasyon, keskin sınır, iç sınır işareti, sırt işareti.
3. İnvaziv kanseri düşündürülen özellikler- Frajil damarlar, düzensiz yüzey, ekzofitik lezyon, nekroz, ülserasyon (nekrotik), tümör/ neoplazm.
4. Nonspesifik özellikler- Lökoplaki (keratoz, hiperkeratoz), erozyon.

2.8.4. Dokümantasyon

Kolposkopik incelemeler tutarlı ve tekrarlanabilir bir şekilde belgelenmelidir (120).

Dokümantasyon şunları içermelidir:

1. SCJ'nin görselleştirilmesi: SCJ'nin tam olarak görüntülenip görüntülenmediği, daha önce "uygun" veya "uygun olmayan" inceleme olarak anılırdı. ASCCP artık "uygun" terimini kullanmamakta ve bunun yerine SCJ'nin tam olarak görselleştirilip görselleştirilmediğinin belgelenmesini önermektedir.

2. Anormalliklerin boyutu ve yeri: Herhangi bir görünür lezyonun sınırları tam olarak tanımlanmalı ve lezyonların biyopsilerinden elde edilen histolojik sonuçlar anormal sitolojiyi açıklamalıdır.

3. Vajinanın mı yoksa vulvanın mı değerlendirildiği açıkça belirtilmelidir. Servikal kolposkopi yapılan tüm hastalarda en azından üst forniks değerlendirmesi yapılmalıdır.

Kolposkopinin potansiyel komplikasyonları biyopsi bölgesinde kanama veya enfeksiyondur. Önemli kanama ve enfeksiyon nadirdir. Kanama için biyopsi yapılan alanlara pamuklu çubuklarla ferrik subsülfat (Monsel solüsyonu) uygulanır. Gerekirse pamuklu çubuk, gümüş nitrat çubuklar veya oksitlenmiş rejenere selüloz (örn., Surgicel) ile sürekli basınç da uygulanabilir. Ferrik subsülfat solüsyonu ve gümüş nitrat biyopsi örneğinin yorumlanmasını engeller, bu nedenle bu maddeler tüm biyopsiler alınana kadar uygulanmamalıdır. Enfeksiyon işlem sonrası ağrı, akıntı, anormal kanama veya lekelenme şeklinde kendini gösterebilir. Bu hastalar nonspesifik servisit ile aynı şekilde tedavi edilmelidir.

2.8.5. Etkinlik

Kolposkopi, anormal servikal sitolojik sonuçları olan hastaların takibinde kullanılan bir tanı testidir. Tek başına kullanıldığında serviks kanseri için etkili bir tarama aracı olmadığı tespit edilmiştir (121).

Kolposkopinin CIN ve serviks kanserini tespit etmedeki etkinliği kolposkopistin deneyimine ve eğitimine bağlıdır. Önemli bir faktör, kolposkopistin kolposkopik bulguları yorumlama ve uygun şekilde biyopsiler alma becerisidir. Deneyimli kolposkopistler arasında, normal epitel, CIN 2,3 ve invaziv kanser için fikir birliği vardır (122). CIN 1 tanısında gözlemciler arasında daha fazla varyasyon vardır (123). Bu varyasyon fazlalığı histopatolojik tanı için de geçerlidir.

2011 IFCCP kriterleri kullanılarak yapılan kolposkopi, normal serviks karsinomdan %86 duyarlılık ve %30 özgüllükle, normal serviks ve düşük dereceli

lezyonları (CIN 1) yüksek dereceli lezyonlardan (CIN 2,3 veya karsinom) %61 duyarlılık ve %94 özgüllük ile ayırt edebilmektedir (119).

Asetobeyaz epitelin CIN yokluğunda bile anterior ve posterior ektoservikte gözlenmesi kolposkopinin özgüllüğünü sınırlar; bu, özellikle bu alanlarda gereksiz biyopsilere yol açabilir (124). Bununla birlikte, CIN her kadrana benzer şekilde dağılmış görünmektedir.

Servikal neoplazinin tespiti için kolposkopinin tanısal performansı, yaklaşık 8000 kolposkopik punch biyopsisini içeren 32 çalışmanın meta-analizinde değerlendirilmiş; tüm hastalara daha sonra eksizyonel biyopsi (koni biyopsisi veya LEEP) uygulanmış ve eksizyonel biyopsi sonuçları referans standart olarak kullanılmıştır. Eksizyonel biyopside CIN 1 veya daha yüksek bir kolposkopik punch biyopsinin duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %25'ti ve CIN 2 veya daha yüksek bir punch biyopsi sonucunun duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %63'tür (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20 Temmuz 2022 tarih ve KAEK-460 sayılı kararı ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı (Ek-1) ve veri kullanım izni mevcuttur (Ek-2).

01.01.2015-31.12.2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran hastalar arasında kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olarak rapor edilen hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Hasta sayısı elektronik data üzerinden belirlenmiştir. Çalışma kriterine uygun olan toplam 822 CIN 1 tanılı hastanın takibinde regresyon olan ve diğer (persistan CIN 1+, CIN 2+ ve CIN 3+) olmak üzere iki gruba ayrılmış olup hasta özellikleri bu iki gruba göre analiz edilmiştir.

Regresyon; CIN 1 lezyonlarının normal sitolojiye ve negatif biyopsiye dönmesi olarak tanımlanmıştır. Diğer grup ise; persistan CIN 1+, CIN 2+, CIN 3+ olarak tanımlanmıştır. Persistan CIN 1; biyopside tekrar gösterilen CIN 1 lezyonları olarak tanımlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmanın amacı CIN 1 de prognozu belirleyen faktörlerin belirlenmesi, takip sürecinde göz önünde bulundurulmasıdır. Tekrar edilen biyopsi sonuçları esas alınarak CIN 1 olgularında persistans ve progresyon oranı değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların kolposkopi öncesi yaş, HPV durumu, sitoloji sonucu, oral kontraseptif kullanımı, immünsüpresyon durumu, sigara kullanımı, medeni hali, mevcut komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar, postkolposkopik sitoloji sonucu, postkolposkopik HPV sonucu kaydedilmiştir.

Takibi yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik olarak Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler medyan (25. ve 75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki kare testi ve Yates düzeltmesi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde veriler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Hastalarda persistan CIN 1+, CIN 2+ veya CIN 3+ gelişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p < 0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kriterine uygun olan 822 hastanın ortanca yaş değerleri 42 (35-49) yıl olarak hesaplanmıştır. Prekolposkopik HPV sonucu pozitif olan hasta sayısı 625 (%76) olarak hesaplanmıştır. Sigara kullanım oranı %43,3 olarak hesaplanmıştır. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. CIN 1+ olguların özellikleri

Değişkenler	N=822
Yaş (yıl), <i>Medyan (IQR)</i>	42(35-49)
Gravida, <i>Medyan (IQR)</i>	2(1-3)
Parite, <i>Medyan (IQR)</i>	2(1-2)
Abortus, <i>Medyan (IQR)</i>	0(0-1)
Doğum şekli, <i>n (%)</i>	
NSD	494(60,1)
CS	162(19,7)
NSD ve CS	58(7,1)
Yok	108(13,1)
Medeni hali, <i>n (%)</i>	
Evlili	701(85,3)
Bekar	121(14,7)
Sigara kullanımı, <i>n (%)</i>	
Var	356(43,3)
Yok	466(56,7)
Oral kontraseptif, <i>n (%)</i>	
Var	63(7,7)
Yok	759(92,3)
Ek hastalık, <i>n (%)</i>	
Var	416(50,6)
Yok	406(49,4)
İlaç kullanımı, <i>n (%)</i>	
Var	362(44)
Yok	460(56)
İmmüsupresyon ve immüsupresif tedavi, <i>n (%)</i>	
Var	33(4)
Yok	789(96)
Prekolposkopik sitoloji, <i>n (%)</i>	
HSIL	17(2,1)
NILM	389(47,3)
ASC-US	154(18,7)
LSIL	198(24,1)
ASC-H	64(7,8)
Prekolposkopik HPV, <i>n (%)</i>	
Pozitif	625(76)
Negatif	197(24)
Postkolposkopik HPV, <i>n (%)</i>	
Pozitif	123(20,3)
Negatif	483(79,7)

Tablo 4.2’de kolposkopi endikasyonlarının dağılımı gösterilmiştir. Çalışmamızda prekolposkopik sitoloji sonucu LSIL olan olgu oranı %24,1, prekolposkopik HPV pozitif ve sitoloji sonucu NILM olan olgu oranı %29,8, servikal lezyonu (klinik muayene) olan olgu oranı %17,8, prekolposkopik HPV pozitif ve sitoloji sonucu ASC-US olan olgu oranı %18,5, prekolposkopik sitoloji sonucu ASC-H olan olgu oranı %7,8, HSIL olan olgu oranı %21,1’dir.

Tablo 4.2. Kolposkopi endikasyonları

Değişkenler (n=822)	n (%)
LSIL	198(24,1)
HPV pozitif NILM	245(29,8)
Klinik muayene	146(17,8)
HPV pozitif ASC-US	152(18,5)
ASC-H	64(7,8)
HSIL	17(2,1)

Prekolposkopik sitoloji sonucu LSIL olan olguların özellikleri tablo 4.3. ile sunulmuştur. Takipte postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların 17’sinde (%70,8) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM’dir ve bu olgulardan biri CIN 2+, biri CIN 3+ olmuştur. Postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların üçünde (%12,5) postkolposkopik sitoloji sonucu ASC-US, dördünde (%16,7) ise LSIL’dir. Bu yedi olguda CIN 2+ ya da CIN 3+’e dönüşüm olmamıştır. NILM olgularının 12’sinde, ASC-US olgularının üçünde ve LSIL olgularının dördünde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Postkolposkopik HPV sonucu negatif olan olguların 109’unda (%85,2) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM, 12’sinde (%9,4) ASC-US, altısında (%4,7) LSIL ve birinde (%0,8) AGC’dir. Bu olgularda CIN 2+ ya da CIN 3+’e dönüşüm olmamıştır. Postkolposkopik sitoloji sonucu NILM olan olguların altısında, ASC-US olan olguların ikisinde, LSIL olan olguların birinde ve AGC olan olguların birinde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Tablo 4.3. Prekolposkopik sitoloji sonucu LSIL olan olguların özellikleri

	Postkolposkopik sitoloji, <i>n</i> (%)	Persistan CIN 1+ <i>n</i>	CIN 2+ <i>n</i>	CIN 3+ <i>n</i>
Postkolposkopik HPV:				
Pozitif				
NILM	17(70,8)	12	1	1
ASC-US	3(12,5)	3	0	0
LSIL	4(16,7)	4	0	0
Postkolposkopik HPV:				
Negatif				
NILM	109(85,2)	6	0	0
ASC-US	12(9,4)	2	0	0
LSIL	6(4,7)	1	0	0
AGC	1(0,8)	1	0	0

Prekolposkopik HPV pozitif, sitoloji sonucu ise NILM olan olguların özellikleri tablo 4.4. ile sunulmuştur. Takipte postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların 32'sinde (%68,1) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM'dir ve bu olgulardan üçü CIN 2+ olmuştur. Postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların dokuzunda (%19,1) postkolposkopik sitoloji sonucu ASC-US'tur ve bu olguların da üçü CIN 2+ olmuştur. Postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların dördünde (%8,5) postkolposkopik sitoloji sonucu LSIL ve ikisinde (%4,3) ASC-H'dir. Bu altı olguda CIN 2+ ve CIN 3+ pozitifliği görülmemiştir. NILM olgularının 23'ünde, ASC-US olgularının dördünde, LSIL olgularının dördünde ve ASC-H olgularının ikisinde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Postkolposkopik HPV sonucu negatif olan olguların 133'ünde (%90,5) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM, dokuzunda (%6,1) ASC-US, dördünde (%2,7), LSIL ve birinde (%0,7) ASC-H'dir. Bu olgularda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. Kontrol sitoloji sonucu NILM olan olguların dördünde, ASC-US olan olguların üçünde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Tablo 4.4. Prekolposkopik HPV pozitif, NILM olan olguların özellikleri

	Postkolposkopik sitoloji, n (%)	Persistan CIN 1, n	CIN 2+, n	CIN 3+, n
Postkolposkopik HPV: Pozitif				
	NILM 32(68,1)	23	3	0
	ASC-US 9(19,1)	4	3	0
	LSIL 4(8,5)	4	0	0
	ASC-H 2(4,3)	2	0	0
Postkolposkopik HPV: Negatif				
	NILM 133(90,5)	4	0	0
	ASC-US 9(6,1)	3	0	0
	LSIL 4(2,7)	0	0	0
	ASC-H 1(0,7)	0	0	0

Servikal lezyonu olan olguların özellikleri tablo 4.5. ile sunulmuştur. Takipte postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların tamamında postkolposkopik sitoloji sonucu NILM olarak görülmüştür ve bu olgulardan biri takipte CIN 2+ olmuştur, altısında persistan CIN 1+ görülmüştür.

Postkolposkopik HPV sonucu negatif olan olguların ise 74'ünde (%91,4) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM iken yedisinde (%8,6) ASC-US'tur. Bu olgularda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. Postkolposkopik sitoloji sonucu NILM olan olguların dördünde, ASC-US olan olguların üçünde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Tablo 4.5. Servikal lezyonu olan olguların özellikleri

	Postkolposkopik sitoloji sonucu, n (%)	Persistan CIN 1+n	CIN 2+, n	CIN 3+, n
Postkolposkopik HPV: Pozitif				
	NILM 11(100)	6	1	0
	ASC-US 0(0)	0	0	0
	LSIL 0(0)	0	0	0
	ASC-H 0(0)	0	0	0
Postkolposkopik HPV: Negatif				
	NILM 74(91,4)	4	0	0
	ASC-US 7(8,6)	3	0	0

HPV pozitif ASC-US olguların özellikleri tablo 4.6. ile sunulmuştur. Takipte postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların 17'sinde (%53,1) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM olarak görülmüştür ve bu olgulardan biri CIN 2+ olmuştur. Postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların dokuzunda (%28,1) postkolposkopik sitoloji sonucu ASC-US olarak görülmüştür ve bu olgulardan da biri CIN 2+ olmuştur. Bunların dışında postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların dördünde (%12,5) LSIL, ikisinde (%6,3) ASC-H görülmüştür. Bu olgularda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. NILM olgularının 12'sinde, ASC-US olgularının üçünde, LSIL olgularının dördünde ve ASC-H olgularının ikisinde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Postkolposkopik HPV sonucu negatif olan olguların ise 64'ünde (%85,3) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM, yedisinde (%9,3) ASC-US, üçünde (%4,0) LSIL ve birinde (%1,3) ASC-H olarak görülmüştür. Postkolposkopik sitoloji sonucu ASC-US olan bir olguda CIN 2+'ye dönüşüm olmuştur. Diğer olgularda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. NILM olgularının üçünde, ASC-US olgularının ikisinde ve LSIL olgularının birinde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Tablo 4.6. HPV pozitif ASC-US olguların özellikleri

	Postkolposkopik sitoloji sonucu, <i>n</i> (%)	Persistan CIN 1+ <i>n</i>	CIN 2+, <i>n</i>	CIN 3+, <i>n</i>
Postkolposkopik HPV:				
Pozitif				
NILM	17(53,1)	12	1	0
ASC-US	9(28,1)	3	1	0
LSIL	4(12,5)	4	0	0
ASC-H	2(6,3)	2	0	0
Postkolposkopik HPV:				
Negatif				
NILM	64(85,3)	3	0	0
ASC-US	7(9,3)	2	1	0
LSIL	3(4,0)	1	0	0
ASC-H	1(1,3)	0	0	0

Prekolposkopik sitoloji sonucu ASC-H olan olguların özellikleri tablo 4.7 ile sunulmuştur. Takipte postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların

yedisinde (%87,5) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM, birinde (%12,5) ASC-US olarak görülmüştür. NILM olgularının beşinde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Postkolposkopik HPV sonucu negatif olan olguların 37'sinde (%92,5) postkolposkopik sitoloji sonucu NILM, birinde (%2,5) ASC-US, birinde (%2,5) ASC-H ve birinde (%2,5) HSIL olarak görülmüştür. Bu olgularda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. NILM olgularının birinde persistan CIN 1+ görülmüştür.

Tablo 4.7. ASC-H olguların özellikleri

	Postkolposkopik sitoloji sonucu, n (%)	Persistan CIN 1+n	CIN 2+, n	CIN 3+, n
Postkolposkopik HPV:				
Pozitif				
	NILM 7(87,5)	5	0	0
	ASC-US 1(12,5)	0	0	0
Postkolposkopik HPV:				
Negatif				
	NILM 37(92,5)	1	0	0
	ASC-US 1(2,5)	0	0	0
	ASC-H 1(2,5)	0	0	0
	HSIL 1(2,5)	0	0	0

Prekolposkopik sitolojisi HSIL olan olguların takiplerinde: Postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan bir kişinin postkolposkopik sitoloji sonucu da HSIL gelmiştir ve bu olgu CIN 2+ olmuştur.

Postkolposkopik HPV sonucu negatif olan 11 olgunun postkolposkopik sitoloji sonucu ise dokuzu (%81,8) NILM, biri (%9,1) ASC-US, biri (%9,1) ASC-H olarak gelmiş ve bu olgularda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. NILM olgularının ikisinde persistan CIN 1+ görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Prekolposkopik sitolojisi HSIL olan olguların özellikleri

	Postkolposkopik sitoloji sonucu, n (%)	Persistan CIN 1+n	CIN 2+, n	CIN 3+, n
Postkolposkopik HPV: Pozitif	HSIL 1(100)	0	1	0
Postkolposkopik HPV: Negatif	NILM 9(81,8)	2	0	0
	ASC-US 1(9,1)	0	0	0
	ASC-H 1(9,1)	0	0	0

Persistan CIN 1+ olguların özellikleri tablo 4.9. ile gösterilmiştir. Takipte postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan olguların postkolposkopik sitoloji sonuç dağılımları şu şekildedir; %69 NILM, %11,9 ASC-US, %14,3 LSIL, %4,8 ASC-H. Postkolposkopik sitoloji sonucu NILM olan üç olgu ve LSIL olan bir olgu CIN 2+ olmuştur.

Postkolposkopik HPV sonucu negatif olan olguların postkolposkopik sitoloji sonuç dağılımları ise şu şekildedir; %56,3 NILM, %28,1 ASC-US, %9,4 LSIL, %3,1 ASC-H, %3,1 AGC. Bu olgularda CIN 2+ ya da CIN 3+’e dönüşüm olmamıştır.

Tablo 4.9. Persistan CIN 1+ olguların özellikleri

	Postkolposkopik sitoloji sonucu, n (%)	CIN 2+, n	CIN 3+n
Postkolposkopik HPV: Pozitif	NILM 58(69,0)	3	0
	ASC-US 10(11,9)	0	0
	LSIL 12(14,3)	1	0
	ASC-H 4(4,8)	0	0
Postkolposkopik HPV: Negatif	NILM 18(56,3)	0	0
	ASC-US 9(28,1)	0	0
	LSIL 3(9,4)	0	0
	ASC-H 1(3,1)	0	0
	AGC 1(3,1)	0	0

Postkolposkopik HPV sonucu pozitif olan 123 olgu (%20,3) bulunmaktadır ve bunların 84'ü (%68,3) persistan CIN 1+'dir. Postkolposkopik HPV sonucu negatif olan olgu sayısı ise 483'tür (%79,7) ve bunların da 32'si (%6,6) persistan CIN 1+'dir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Postkolposkopik HPV sonucu

Değişkenler	N=822
Postkolposkopik HPV, <i>n</i> (%)	
Pozitif	123(20,3)
Persistan CIN 1+	84(68,3)
Negatif	483(79,7)
Persistan CIN 1+	32(6,6)

CIN 1'in seyri analiz edildiğinde toplam 822 olgunun 474'ünde regresyon olduğu, 219'unun takipsiz olduğu görülmektedir. Persistan CIN 1+ oranı %14,1, CIN 2+ oranı %1,5 ve CIN 3+ oranı %0,1'dir.

Persistan CIN 1+ olan 116 olgunun seyri incelendiğinde ise regresyon oranının %82,8, CIN 1+ oranının %13,8, CIN 2+ oranının %3,4 ve CIN 3+ oranının %0 olduğu görülmektedir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. CIN 1'in seyri

Değişkenler	Sayı (<i>n</i>)	Yüzde (%)
CIN 1 seyri (<i>n</i>=822)		
Regresyon	474	57,7
Takipsiz	219	26,6
Persistan CIN 1+	116	14,1
CIN 2+	12	1,5
CIN 3+	1	0,1
Persistan CIN 1+ seyri (<i>n</i>=116)		
Regresyon	96	82,8
CIN 1+	16	13,8
CIN 2+	4	3,4
CIN 3+	0	0,0

CIN 1 takibinde olgular regresyon olan ve diğer (persistan CIN 1+, CIN 2+ ve CIN 3+) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve olgu özellikleri bu iki gruba göre analiz edilmiştir.

Yapılan analizlere göre prekolposkopik HPV pozitiflik oranı regresyon olan olgularda %76,6 iken persistan CIN 1+ ve progresyon olan olgularda %86,8'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$). Postkolposkopik HPV pozitiflik oranı da yine diğer grupta regresyon olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%5,5 ve %74,4; $p<0,001$). HPV alt tipleri analizinde regresyon olan grubun %32,5'inde diğer, %56,7'sinde yüksek riskli, %10,7'sinde miks HPV alt tipleri görülür iken, persistan CIN 1+, CIN 2+ veya CIN 3+ olan olguların %20,5'inde diğer, %74,1'inde yüksek riskli, %5,4'ünde miks tipler görölmüştür ve diğer tipler ile yüksek riskli tipler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$).

İmmünsüpresyon ve immünsüpresif tedavi ($p=0,660$), sigara kullanımını ($p=0,136$), oral kontraseptif kullanımını ($p=0,555$) ve yaş dağılımını ($p=0,247$) her iki grupta istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. CIN 1’in seyrine göre olgu özellikleri

Değişkenler	CIN 1’in Seyri		p[†]
	Regresyon	Diğer****	
Prekolposkopik HPV, <i>n</i> (%)	N=474	N=129	0,012
Pozitif	363(76,6)	112(86,8)	
Negatif	111(23,4)	17(13,2)	
HPV alt tipi, <i>n</i> (%)	N=365	N=112	0,004
Yüksek riskli*	206(56,7) ^a	83(74,1) ^b	
Diğer**	118(32,5) ^a	23(20,5) ^b	
Miks***	39(10,7) ^a	6(5,4) ^a	
Postkolposkopik HPV, <i>n</i> (%)	N=474	N=129	<0,001
Pozitif	26(5,5)	96(74,4)	
Negatif	448(94,5)	33(25,6)	
İmmünsüpresyon, <i>n</i> (%)	N=474	N=129	0,660
Var	18(3,8)	6(4,7)	
Yok	456(96,2)	123(95,3)	
Sigara kullanımı, <i>n</i> (%)	N=474	N=129	0,136
Var	186(39,2)	60(46,5)	
Yok	288(60,8)	69(53,5)	
Oral kontraseptif, <i>n</i> (%)	N=474	N=129	0,555
Var	31(6,5)	11(8,5)	
Yok	443(93,5)	118(91,5)	
Yaş, <i>Medyan (IQR)</i>	42(34-49)	42(37-49)	0,247

* HPV 16/18

**Tip 16/18 dışı diğer yüksek riskli HPV tipleri

*** Tip 16/18 ve diğer yüksek riskli HPV tipleri

****Persistan CIN 1+, CIN 2+, CIN 3+

† Yaş için Mann Whitney U testi, diğer değişkenler için Pearson Ki kare testi yapılmıştır.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Olgularda persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ gelişmesini bağımsız olarak etkileyen faktörler tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tablo 4.13 ile gösterilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda prekolposkopik HPV pozitifliği (OR: 0,496; %95 CI: 0,286-0,863; $p=0,013$) ve postkolposkopik HPV pozitifliği (OR: 0,020; %95 CI: 0,011-0,035; $p<0,001$) persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Tek değişkenli analizde $p<0,2$ çıkan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, postkolposkopik HPV pozitifliğinin (OR: 0,020; %95 CI: 0,012-0,036; $p<0,001$) persistan CIN 1+, CIN2+ ya da CIN 3+ gelişim riskini arttırdığı belirlenmiştir.

CIN 2+ gelişmesini bağımsız olarak etkileyen faktörler ise tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tablo 4.14'te gösterilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda postkolposkopik HPV pozitifliği (OR: 0,021; %95 CI: 0,003-0,165; $p<0,001$) CIN 2+ gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Tek değişkenli analizde $p<0,2$ çıkan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, postkolposkopik HPV pozitifliğinin (OR: 0,022; %95 CI: 0,003-0,170; $p<0,001$) CIN 2+ gelişim riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Tablo 4.13. Persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ gelişmesi için risk faktörleri

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	P	OR (%95 GA)	P
Prekolposkopik HPV pozitifliği (ref: negatif)	0,496(0,28 6-0,863)	0,0 13	0,894(0,42 9-1,861)	0,7 64
Postkolposkopik HPV pozitifliği (ref: negatif)	0,020(0,01 1-0,035)	<0, 001	0,020(0,01 2-0,036)	<0, 001
İmmüsupresyon ve immüsupresif tedavi alıyor olmak (ref: almıyor olmak)	0,412(0,31 4-2,082)	0,3 50		
Sigara kullanımı (ref: kullanmama)	0,743(0,50 2-1,099)	0,1 37	0,803(0,45 9-1,402)	0,4 40
Oral kontraseptif kullanımı (ref: kullanmama)	0,751(0,36 6-1,538)	0,4 33		
Yaş (yıl)	1,010(0,99 0-1,031)	0,3 31		

Tek değişkenli analizde $p<0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi (Nagelkerke R Square:0,542).

Tablo 4.14. CIN 2+ gelişmesi için risk faktörleri

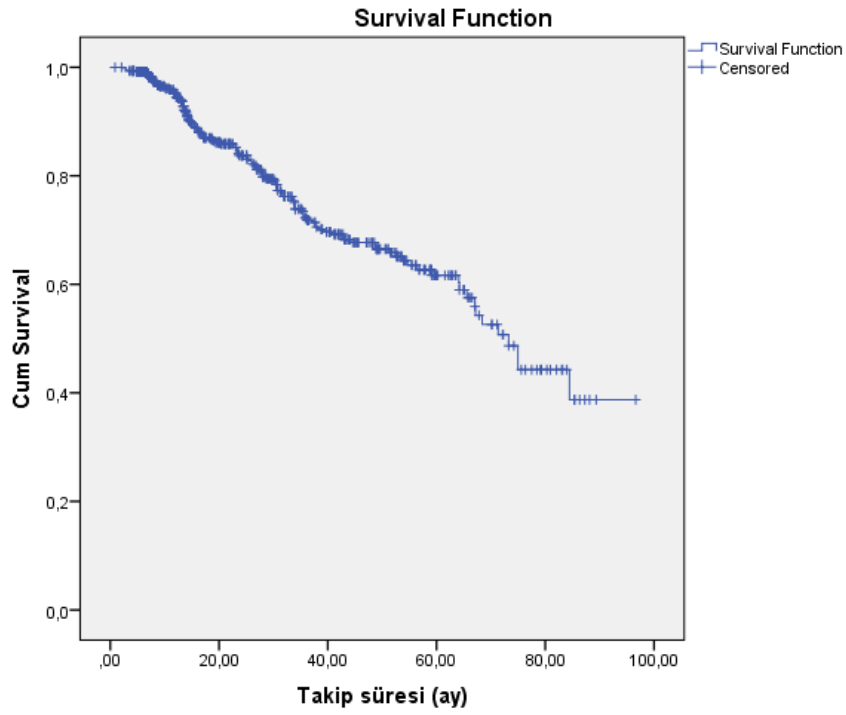
Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	P	OR (%95 GA)	P
Prekolposkopik HPV pozitifliği (ref: negatif)	0,332(0,04 2-2,597)	0,2 94		
Postkolposkopik HPV pozitifliği (ref: negatif)	0,021(0,00 3-0,165)	<0,001	0,022(0,00 3-0,170)	<0,001
İmmüsupresyon ve immüsupresif tedavi alıyor olmak (ref: almıyor olmak)	0,098(0,05 5-3,598)	0,2 60		
Sigara kullanımı (ref: kullanmama)	0,684(0,21 8-2,145)	0,5 15		
Oral kontraseptif kullanımı (ref: kullanmama)	0,363(0,07 7-1,713)	0,2 01	0,487(0,09 5-2,495)	0,3 88
Yaş (yıl)	1,018(0,96 0-1,080)	0,5 50		

Tek değişkenli analizde $p<0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi (Nagelkerke R Square:0,542).

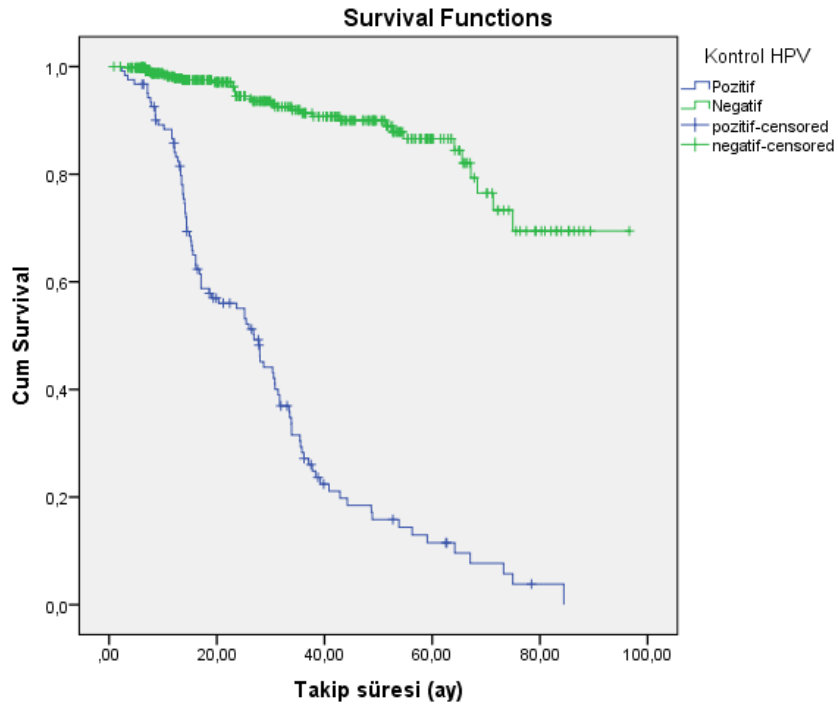
CIN 1 ile takipli olan olguların, regresyon veya persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüyor olmaları sağ kalım analizi ile incelenmiştir. Buna göre olgulardaki persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşme süresi ortalama 65,108 ay olarak hesaplanmıştır (Grafik 4.1.). Postkolposkopik HPV sonucu pozitif olanlarda sağ kalım süresi 30,163 ay iken negatif olanlarda 83,223 ay olarak hesaplanmıştır (Grafik 4.2.) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Persistan CIN 1+, CIN 2+ veya CIN 3+'e dönüşüm için sağ kalım analizleri

	Ortalama sağ kalım (ay)	STD ERR	%95 GA Alt sınır	%95 GA Üst sınır	p değeri
Genel sağ kalım	65,108	2,215	60,767	69,449	-
Postkolposkopik HPV					
Pozitif	30,163	2,072	26,103	34,224	<0,001
Negatif	83,223	2,287	78,740	87,706	



Grafik 4.1. Persistan CIN 1+, CIN 2+ veya CIN 3+'e dönüşüm için sağ kalım analizleri



Grafik 4.2. Postkolposkopik HPV sonucuna göre persistan CIN 1+, CIN 2+ veya CIN 3+'e dönüşüm için sağ kalım analizleri

CIN 1 seyrine göre takip süresinin farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 4.16’da görülmektedir. Buna göre, takip süresi Persistan CIN 1+, CIN 2+ ve CIN 3+’te benzer bulunmuştur ($p=0,659$). Tüm katılımcılar için 23,4(13,38-35,51) ay olan takip süresi, Persistan CIN 1’de 23,43(13,3-34,68) ay olarak hesaplanmıştır. Takip süresinin CIN 2+’de 15,28(13,47-46,58) ay ve CIN3+’de 33,87(33,87-33,87) ay olduğu görülmüştür. Bu değerler, istatistiki açıdan herhangi bir farklılık anlamına gelmemektedir.

Tablo. 4.16. Medyan nüks zamanı

Değişkenler	Persistan CIN 1+	CIN 2+	CIN 3+	Toplam	p^k
Takip süresi (ay)	23,43(13,3- 34,68)	15,28(13,47- 46,58)	33,87(33,87- 33,87)	23,4(13,38- 35,51)	0,659

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri taraması, serviks sitolojisini ve HPV'nin onkojenik alt tipleri için testleri içerir. Tarama testlerindeki anormalliklerin kolposkopi ve serviks biyopsisi ile takibi CIN veya serviks kanseri tanısı ile sonuçlanabilir. CIN, servikal biyopsi ve histolojik inceleme ile teşhis edilen serviksin premalign skuamöz lezyonudur (13). CIN, düşük dereceli veya yüksek dereceli olabilir.

Düşük dereceli CIN'li hastalar, servikal malignite geliştirme açısından minimum potansiyele sahipken, yüksek dereceli lezyonları olan hastalarda maligniteye ilerleme riski yüksektir (23).

ABD'de servikal kanser taramasından geçen hastalarda CIN'in tahmini yıllık insidansı CIN 1 için %4 ve CIN 2,3 için %5'tir (14). HPV servikal kanserin ana etiyolojik ajanıdır (16, 17). HPV ve servikal neoplazi arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki, diğer davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik ortak değişkenlerin çoğunun HPV enfeksiyonuna bağlı olduğu ve bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmediği bulunmuştur (17, 18). Yüksek dereceli CIN ve serviks kanseri gelişimi ile ilişkili iki ana faktör, HPV'nin alt tipi ve virüsün kalıcılığıdır.

Kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olan hastaları dahil ederek yaptığımız bu çalışmada hastaların kolposkopi öncesi yaş, HPV durumu, önceki sitoloji sonucu, oral kontraseptif kullanımı, immünsüpresyon durumu, sigara kullanımı, sonraki sitoloji sonucu, postkolposkopik HPV durumunu kaydettik. Tekrar edilen biyopsi sonuçları esas alınarak bu faktörlerin CIN 1 olgularında persistans ve progresyona etkisini değerlendirdik.

Egemen ve ark.nın yaptığı kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olan 100.000'den fazla hastanın olduğu ve on yıl boyunca izlendiği bir kohort çalışmasında, prekolposkopik sitoloji LSIL, NILM veya ASC-US olduğunda sırasıyla bir ve beşinci yılda CIN 3+ geliştirme riski: LSIL, HPV pozitif bir- beş yıllık riskler sırasıyla %0,7 - %2,3; ASC-US, HPV pozitif bir- beş yıllık riskler sırasıyla % 0,5 - % 2,6 ve NILM, HPV pozitif bir- beş yıllık riskler sırasıyla %0,7

- %2,8 olarak saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda ise kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olan ve ortalama 27 ay boyunca takip edilen 822 hastanın sonuçları: LSIL, HPV pozitif olan grupta 29 hastada persistan CIN 1+ olmuştur. Aynı grupta bir hastada CIN 2+, bir hastada ise CIN 3+ gelişmiştir. ASC-US, HPV pozitif olan hasta grubunda 27 hastada persistan CIN 1+ olmuştur. Bu hastalarda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. NILM, HPV pozitif olan gruptaki 40 hastada persistan CIN 1+ olmuştur. Bu hastalarda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. Yukarıda açıklanan kohort çalışmasında, önceki sitoloji ASC-H veya HSIL iken CIN 3+ geliştirme riski: ASC-H için bir ve beş yıllık riskler sırasıyla %1,4 ve %5,6 dır. HSIL için bir ve beş yıllık riskler sırasıyla %3,9 ve %6,5 tir (83). Bizim çalışmamızda ise önceki sitoloji sonucu ASC-H olan hastaların seyri altı hastada persistan CIN 1+ olmuştur. Bu hastalarda CIN 2+ ya da CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır. HSIL için iki hastada persistan CIN 1+ olmuştur. Bir hastada CIN 2+ gelişmiş, bu hastalarda CIN 3+'e dönüşüm olmamıştır.

Bansal ve ark.nın Columbia Presbiteryen Tıp Merkezi'ndeki Kolposkopi Kliniğinde yaptığı başka bir çalışmada ilk kolposkopide histolojik olarak tanımlanmış CIN 1 lezyonları olan hastaların kronolojik takip verileri derlenmiş ve lezyonların zaman içinde regresyonu, persistansı ve progresyonu analiz edilmiştir. 680 hastanın (ortalama yaş 29.2) yer aldığı bu retrospektif çalışmada CIN 1'in seyri: Altı ayda %49'u negatifleşmiş, %35'inde persistan CIN 1 ve %7'sinde yüksek dereceli lezyonlar bulunmuştur. 6. ayda ve 12. ayda sonuçları negatif olan hastaların %80'inde negatiflik devam etmiştir, %16'sında düşük dereceli lezyonlar ve %4'ünde yüksek dereceli lezyonlar saptanmıştır. 6. ayda ve 12. ayda CIN 1 lezyonları devam eden hastaların %50'si negatife regrese olmuş, %46'sında düşük dereceli lezyonlar ve %4'ünde yüksek dereceli lezyonlar saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da regresyon CIN 1 lezyonlarının normal sitolojiye ve negatif biyopsiye dönmesi olarak tanımlandı. Diğer grupta incelenen persistan CIN 1 alt grubu ardışık kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olan hastalar olarak tanımlandı. Diğer gruptaki CIN 2+ ve CIN 3+ alt gruplarında tanı biyopsi ile doğrulandı. CIN 1'in seyri analiz edildiğinde toplam 822 hastanın 474'ünde regresyon olduğu, 219'unun takipsiz olduğu görülmektedir. Persistan CIN 1+ oranı %14,1, CIN 2+ oranı %1,5 ve CIN 3+ oranı %0,1'dir. Persistan CIN 1+ olan

116 hastanın seyri incelendiğinde ise regresyon oranının %82,8, CIN 1 + oranının %13,8, CIN 2+ oranının %3,4 olduğu ve CIN 3+ hastanın ise izlenmediği görülmektedir. Yaptığımız bu çalışma Bansal ve ark.nın yaptığı çalışma ile kıyaslandığında sonuçlar benzer olarak bulunmuştur. Sonuç olarak verilerimiz, düşük dereceli servikal lezyonların ilerleme oranının düşük olduğunu yeniden doğrulamaktadır. Düşük dereceli servikal lezyonların doğal seyrini bir dizi faktör etkilerken, verilerimiz CIN 1'li kadınlarda tarama aralığını uzatmanın mantıklı olabileceğini düşündürmektedir.

Rodriguez ve ark.nın yaptığı prospektif popülasyona dayalı kohort çalışmasında, 12 aydan uzun süre devam eden yüksek riskli HPV enfeksiyonu olan hastaların 30 aylık takibinde %21'inde CIN 2 veya daha üzeri neoplazi gelişmiştir (19). Çalışmada 599 kadında tespit edilen 800 onkojenik HPV enfeksiyonunun sonuçları araştırılmıştır. Enfeksiyonların %67'sinin 12 ayda temizlenerek negatifleştiği görülmüştür. En az 12 ay devam eden enfeksiyonlar arasında, 30 aya kadar CIN 2+ tanısı %21'di. Bizim çalışmamızda da benzer olarak, persistan HPV pozitifliğinin, (OR: 0,020; %95 CI: 0,012-0,036; $p < 0,001$) persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ gelişim riskini arttırdığı belirlenmiştir. Bu bulgular, tıp camiasının, yönetim stratejilerinde ve sağlık mesajlarında HPV'nin tek seferlik tespitini değil, servikal HPV enfeksiyonunun kalıcılığını vurgulaması gerektiğini düşündürmektedir. Öte yandan, kanserojen bir HPV tipi ile kalıcı enfeksiyonlar, serviks kanseri riskini önemli ölçüde artırır ve kanserojen enfeksiyon ne kadar uzun sürerse, risk o kadar artar. Tarama için HPV testinin uygulanması göz önüne alındığında, kalıcı ve geçici HPV enfeksiyonu ile ilişkili riskin ayırt edilmesi özellikle önemlidir.

Ahdieh ve ark. yaptığı başka bir çalışmada hem HPV enfeksiyonun hem de CIN riskinin, artan immüsupresyon dereceleriyle arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma HIV'li hastaların HIV enfeksiyonu olmayan hastalara göre altı yıllık bir süre boyunca tekrarlayan HPV pozitif olma olasılığının daha yüksek olduğunu (%79'a karşı %48) ve sonraki bir pozitif HPV testinin, CD4 sayısı 200/microL'den az olanlarda, CD4 sayısı 200/microL'den fazla olanlara göre daha yaygın olduğunu (%93'e karşı %48) göstermiştir (54). Uzun süreli

immünsüpresif tedavi gerektiren kronik rahatsızlıkları olan hastalarda CIN gelişme riski yüksektir bu Villiers ve ark.nın yaptığı çalışmada gösterilmiştir (55). Bizim çalışmamızda immünsupresyon her iki grupta (regresyon ve diğer) istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur.

Sigara içimi ve HPV enfeksiyonunun CIN ve serviks kanseri gelişimi üzerinde sinerjik etkileri vardır. Bu Castellsagué ve ark.nın yaptığı çalışmada gösterilmiştir (60). HPV negatif sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, Olsen ve ark.nın yaptığı çalışmada yalnızca sigara içilmesi, yalnızca HPV enfeksiyonu ve hem sigara içilmesi hem de HPV enfeksiyonu ile CIN 2,3 riskinin sırasıyla yaklaşık 2 kat, 15 kat ve 66 kat olduğunu bildirilmiştir (62). HPV pozitif hastalarla Castle ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada, sigara içenlerde serviks kanseri riski sigara içmeyenlere göre 2-4 kat daha fazla saptanmıştır (61). Buna karşılık bizim çalışmamızda sigara kullanımı CIN 1 lezyonlarında regresyon, persistans, progresyon açısından her iki grupta (regresyon ve diğer) istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,136$).

Luhn ve ark.nın yaptığı bir çalışmada oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı, HPV pozitif olan hastalarda servikal karsinom riskini artıran bir kofaktör olarak gösterilmiştir (68). Bizim çalışmamızda oral kontraseptif kullanımı her iki grupta (regresyon ve diğer) istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri diğer retrospektif çalışmalarla benzerdir. Analimize dahil edilen çok sayıda hasta olmasına rağmen, kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olan hastaların %25.5'i takiplerine gelmemiştir. Örneğin Singhal ve ark.nın yaptığı anormal servikal sitolojiye sahip 8000'den fazla hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, hastaların %19'u takiplerine gelmemiştir (85). Servikal displazi çalışmalarında takipte kayıp yaygın olsa da, kliniğimiz takibi optimize etmek için her türlü çabayı göstermiştir. Bir hastanın takipten çıktığı bir süre boyunca lezyonlar gerileyebilir veya kötüleşebilir. Bu nedenle sıklıkla yeniden değerlendirme gerekir.

6. SONUÇLAR

CIN, servikal biyopsi ve histolojik inceleme ile teşhis edilen serviksin premalign skuamöz lezyonudur. CIN 1, maligniteye ilerleme potansiyeli düşük ve gerileme potansiyeli yüksek olan düşük dereceli bir lezyondur.

HPV servikal kanserin ana etiyolojik ajanıdır. HPV ve servikal neoplazi arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki, diğer davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik ortak değişkenlerin çoğunun HPV enfeksiyonuna bağlı olduğu ve bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmediği bulunmuştur. Yüksek dereceli CIN ve serviks kanseri gelişimi ile ilişkili iki ana faktör, HPV'nin alt tipi ve virüsün kalıcılığıdır.

Bu çalışmada CIN 1 tanılı hastaları takip süresince regresyona uğrayan ve persistan CIN 1+, CIN 2+, CIN 3+ gelişen hastalar olmak üzere iki gruba ayırarak karşılaştırılmıştır. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda prekolposkopik HPV pozitifliği ve postkolposkopik HPV pozitifliği persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Tek değişkenli analizde $p < 0,2$ çıkan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, postkolposkopik HPV pozitifliğinin persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ gelişim riskini arttırdığı belirlenmiştir. İmmüsupresyon veya immüsupresif tedavi, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı ve yaş dağılımı her iki grupta istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur.

7. ÖZET

SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ GRADE 1'DE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı servikal intraepitelyal neoplazi grade 1'de (CIN 1) prognozu belirleyen faktörlerin belirlenmesi, takip sürecinde göz önünde bulundurulmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2015-31.12.2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran hastalar arasında kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 olarak rapor edilen hastalar değerlendirilmeye alınmıştır.

Bulgular: Çalışma kriterine uygun olan toplam 822 CIN 1 tanı hastada lezyonların takip sürecinde persiste etmesi ve progresyona uğramasına etki eden faktörler analiz edildi. Hastaların ortalama yaş değerleri 42(35-49) yıl olarak hesaplanmıştır. Persistan CIN 1+ oranı %14,1, CIN 2+ oranı %1,5 ve CIN 3+ oranı %0,1 olarak bulunmuştur. Yapılan analizlere göre postkolposkopik HPV pozitiflik oranı persiste eden ve progresyon gösteren hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%5,5 ve %74,4; $p<0,001$). Buna göre, postkolposkopik HPV pozitifliğinin (OR: 0,020; %95 CI: 0,012-0,036; $p<0,001$) persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ gelişim riskini arttırdığı belirlenmiştir.

Sonuç: Postkolposkopik HPV pozitifliğinin persistan CIN 1+, CIN 2+ ya da CIN 3+ gelişim riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prekolposkopik HPV pozitifliği, postkolposkopik HPV pozitifliği, persistan CIN 1.

8. ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS FOR CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE 1: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Aim: The aim of this retrospective study is to identify the factors determining the prognosis in cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN 1) and to consider them during the follow-up process.

Materials and Methods: Between 01.01.2015 and 31.12.2021, a study was conducted on patients who applied to the Department of Obstetrics and Gynecology at Akdeniz University Hospital. The study aimed to evaluate factors influencing the persistence and progression of lesions in patients diagnosed with CIN 1 through colposcopic biopsy.

Results: A total of 822 patients diagnosed with CIN 1, who met the study criteria, were included in the analysis. Factors affecting the persistence and progression of lesions during the follow-up process were analyzed. The median age of the patients was 42 years (range: 35-49). The rates of persistent CIN 1+, CIN 2+, and CIN 3+ were 14.1%, 1.5%, and 0.1%, respectively. The post-colposcopy HPV positivity rate was significantly higher in the group of patients with persistence and progression (5.5% and 74.4%, respectively; $p < 0.001$). Accordingly, it was determined that post-colposcopy HPV positivity increased the risk of developing persistent CIN 1+, CIN 2+, or CIN 3+.

Conclusion: Postcolposcopic HPV positivity increases the risk of persistent CIN 1+, CIN 2+ or CIN 3+ development.

Keywords: Precolposcopic HPV positivity, postcolposcopic HPV positivity, persistent CIN 1.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. İstatistikleri K. Kanser İstatistikleri Kanser İstatistikleri 2022 Dec 3 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>].
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
5. Jedy-Agba E, Joko WY, Liu B, Buziba NG, Borok M, Korir A, et al. Trends in cervical cancer incidence in sub-Saharan Africa. *Br J Cancer.* 2020;123(1):148-54.
6. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
7. Ortiz AP, Ortiz-Ortiz KJ, Colón-López V, Tortolero-Luna G, Torres-Cintrón CR, Wu CF, et al. Incidence of Cervical Cancer in Puerto Rico, 2001-2017. *JAMA Oncol.* 2021;7(3):456-8.
8. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf).* 2006;28(4):355-60.
9. 2018. PKU-. Plani KK. Ulusal 2013 - 2018 2018 [Available from: Plani KK. Ulusal 2013 - 2018].
10. Kög I TT, Karabük E, Karayünlü B, Özgül N, Demir ÖF, et al. Cervical and breast cancer screening programme results of Etlik KETEM group. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2012;11(2):145-52. Cervical and breast cancer screening programme results of Etlik KETEM group. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2012 [Available from: Cervical and breast cancer screening programme results of Etlik KETEM group. *TAF Preventive Medicine Bulletin.*
11. Van Krieking G, Castellsagué X, Cibula D, Demarteau N. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine.* 2014;32(6):733-9.
12. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet.*

- 2011;377(9783):2085-92.
13. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(2):394-409.
 14. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):105-13.
 15. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res.* 2008;28(3b):1763-6.
 16. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Lawson H, Lee N, Reeves KO, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(1 Pt 1):87-92.
 17. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(12):958-64.
 18. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer.* 2005;104(1):61-70.
 19. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(7):513-7.
 20. 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.* 2002;287(16):2114-9.
 21. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1465-71.
 22. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76-115.
 23. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31.
 24. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks

for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Jama*. 2001;285(23):2995-3002.

25. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med*. 1997;102(5a):9-15.
26. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
27. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(1):11-22.
28. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2007;195(11):1582-9.
29. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, Kuypers J, Lee SK, Adam DE, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):677-84.
30. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
31. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(1):63-73.
32. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):144-7.
33. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):21-4.
34. 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(14):1066-71.
35. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *Bmj*. 2002;325(7364):572.
36. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1072-9.

37. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8.
38. Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, Tan J, Quinn MA, Stevens MP, et al. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):101-8.
39. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama*. 2007;297(8):813-9.
40. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095-101.
41. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):Cd001035.
42. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187.
43. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(1):1-10.
44. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 2000;181(6):1911-9.
45. Bontkes HJ, de Gruijl TD, Walboomers JM, Schiller JT, Dillner J, Helmerhorst TJ, et al. Immune responses against human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in a cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia. II. Systemic but not local IgA responses correlate with clearance of HPV-16. *J Gen Virol*. 1999;80 (Pt 2):409-17.
46. Arany I, Tyring SK. Activation of local cell-mediated immunity in interferon-responsive patients with human papillomavirus-associated lesions. *J Interferon Cytokine Res*. 1996;16(6):453-60.
47. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol*. 2007;212(4):356-67.
48. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer*. 2003;103(6):705-8.
49. Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol*. 1989;63(10):4417-21.
50. D'Anna R, Le Buanec H, Alessandri G, Caruso A, Burny A, Gallo R, et al. Selective activation of cervical microvascular endothelial cells by human papillomavirus 16-e7 oncoprotein. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(24):1843-

- 51.
- 51. Klaes R, Woerner SM, Ridder R, Wentzensen N, Duerst M, Schneider A, et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res.* 1999;59(24):6132-6.
 - 52. Wright TC, Jr., Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol.* 1994;84(4):591-7.
 - 53. Duerr A, Kieke B, Warren D, Shah K, Burk R, Peipert JF, et al. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(4):584-90.
 - 54. Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1148-57.
 - 55. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, Ochia C, Moss AR, Palefsky JM. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol.* 1994;83(2):205-11.
 - 56. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol.* 2004;31(9):1763-7.
 - 57. Malouf MA, Hopkins PM, Singleton L, Chhajed PN, Plit ML, Glanville AR. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(7):894-7.
 - 58. Ozsaran AA, Ateş T, Dikmen Y, Zeytinoglu A, Terek C, Erhan Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20(2):127-30.
 - 59. Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3619-25.
 - 60. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003(31):20-8.
 - 61. 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.

62. Olsen AO, Dillner J, Skrondal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical carcinogenesis. *Epidemiology*. 1998;9(3):346-9.
63. Trevathan E, Layde P, Webster LA, Adams JB, Benigno BB, Ory H. Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *Jama*. 1983;250(4):499-502.
64. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(9):839-46.
65. Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, Edwards R, Cuzick J, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet*. 1988;2(8612):652-4.
66. Zhong G, Fan T, Liu L. Chlamydia inhibits interferon gamma-inducible major histocompatibility complex class II expression by degradation of upstream stimulatory factor 1. *J Exp Med*. 1999;189(12):1931-8.
67. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Törnberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2005;116(1):110-5.
68. Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):265-70.
69. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-21.
70. Shields TS, Falk RT, Herrero R, Schiffman M, Weiss NS, Bratti C, et al. A case-control study of endogenous hormones and cervical cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(1):146-52.
71. de Lourdes Mora-García M, López-Cisneros S, Gutiérrez-Serrano V, García-Rocha R, Weiss-Steider B, Hernández-Montes J, et al. HPV-16 infection is associated with a high content of CD39 and CD73 ectonucleotidases in cervical samples from patients with CIN-1. *Mediators of inflammation*. 2019;2019.
72. Mahmud SM, Robinson K, Richardson H, Tellier PP, Ferenczy AS, Roger M, et al. HLA polymorphisms and cervical human Papillomavirus infection in a cohort of Montreal University students. *J Infect Dis*. 2007;196(1):82-90.
73. 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*. 2002;359(9312):1093-101.
74. D'Souza G, Palefsky JM, Zhong Y, Minkoff H, Massad LS, Anastos K, et

- al. Marijuana use is not associated with cervical human papillomavirus natural history or cervical neoplasia in HIV-seropositive or HIV-seronegative women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(3):869-72.
75. schedule WuroHv. WHO updates recommendations on HPV vaccination schedule 20 December 2022 [Available from: <https://www.who.int/news/item/20-12-2022-WHO-updates-recommendations-on-HPV-vaccination-schedule>].
 76. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):1070-83.
 77. Harrison R, Huh W. Occupational Exposure to Human Papillomavirus and Vaccination for Health Care Workers. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):663-5.
 78. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, et al. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):612-20.
 79. Aynaud O, Ionesco M, Barrasso R. Penile intraepithelial neoplasia. Specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer.* 1994;74(6):1762-7.
 80. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 1987;317(15):916-23.
 81. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003;107(5):811-6.
 82. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003;107(5):804-10.
 83. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132-43.
 84. Leung SOA, Vitonis A, Feldman S. Yield of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) among patients with and without known high-grade cervical dysplasia. *Gynecologic Oncology.* 2020;159:194.
 85. Singhal R, Rubenstein LV, Wang M, Lee ML, Raza A, Holschneider CH. Variations in practice guideline adherence for abnormal cervical cytology in a county healthcare system. *J Gen Intern Med.* 2008;23(5):575-80.
 86. Chan JK, Monk BJ, Brewer C, Keefe KA, Osann K, McMeekin S, et al.

- HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. *Br J Cancer*. 2003;89(6):1062-6.
87. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1984;64(4):451-8.
88. Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer*. 1989;60(1):132-41.
89. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004;364(9430):249-56.
90. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):425-34.
91. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2018;360:k499.
92. Lonky NM, Xu L, Da Silva DM, Felix JC, Chao C. Human papillomavirus vaccination history and diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade ≥ 2 severe lesions among a cohort of women who underwent colposcopy in Kaiser Permanente Southern California. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):656.e1-.e11.
93. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1117-23.
94. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):218-26.
95. Schmeink CE, Massuger LF, Lenselink CH, Quint WG, Witte BI, Berkhof J, et al. Prospective follow-up of 2,065 young un-screened women to study human papillomavirus incidence and clearance. *Int J Cancer*. 2013;133(1):172-81.
96. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):645-64.
97. Sykes PH, Simcock BJ, Innes CR, Harker D, Williman JA, Whitehead M, et al. Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):222.e1-.e13.
98. Kylebäck K, Ekeryd-Andalen A, Greppe C, Björkenfeldt Havel C, Zhang C, Strander B. Active expectancy as alternative to treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women aged 25 to 30 years: ExCIN2-a

- prospective clinical multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022.
99. Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):332-7.
100. Martin-Hirsch PP, Paraskevidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):Cd001318.
101. Ghaem-Maghamsi S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(11):985-93.
102. Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, Vowler SL, Moseley R, Latimer J, et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. *Bjog*. 2008;115(10):1238-42.
103. Gök M, Coupé VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):273-5.
104. Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol*. 1997;66(1):108-13.
105. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1998;92(5):737-44.
106. Demopoulos RI, Horowitz LF, Vamvakas EC. Endocervical gland involvement by cervical intraepithelial neoplasia grade III. Predictive value for residual and/or recurrent disease. *Cancer*. 1991;68(9):1932-6.
107. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol*. 2001;97(3):428-30.
108. Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):996-1000.
109. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):193-6.
110. Paraskevidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(2):205-11.
111. Paraskevidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5)

Pt 1):833-6.

112. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol.* 2000;79(2):294-9.
113. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer.* 2001;84(6):796-801.
114. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):340-5.
115. MacLean AB. Acetowhite epithelium. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):691-4.
116. Marina OC, Sanders CK, Mourant JR. Effects of acetic acid on light scattering from cells. *J Biomed Opt.* 2012;17(8):085002-1.
117. Hilal Z, Tempfer CB, Burgard L, Rehman S, Reznicek GA. How long is too long? Application of acetic acid during colposcopy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):101.e1-e8.
118. , <http://screening.iarc.fr/viavilichap3.php?lang=1> (Accessed on April 11. <http://screening.iarc.fr/viavilichap3.php?lang=1> (Accessed on April 11, 2012). (Accessed on April 11, 2012) [Available from: <http://screening.iarc.fr/viavilichap3.php?lang=1> (Accessed on April 11, 2012).
119. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):166-72.
120. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):223-9.
121. Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Noguera-Gonzalez GM, Beck JR, et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):7-14.
122. Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol.* 1995;58(2):206-9.
123. Ferris DG, Litaker M. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Genit Tract Dis.* 2005;9(1):29-35.
124. Guido RS, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D. The distribution of neoplasia arising on the cervix: results from the ALTS trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1331-7.

EKLER

Ek-1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu





Ek-2 Veri Kullanım İzni

