



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM
KLİNİğİ

SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMINDA SERVİKAL
SİTOLOğİ SONUCU NORMAL OLARAK DEğERLENDİRİLİP
HPV(+) TESPİT EDİLEN HASTALARIN HPV TİPLERİNE GÖRE
KOLPOSKOPİ SONUçLARININ KARşILAşTIRILMASI

Dr. Ayşegül Türkmen Köse

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA,2019



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM
KLİNİğİ

SERVİKAL KANSER TARAMA PROGRAMINDA SERVİKAL
SİTOLOğİ SONUCU NORMAL OLARAK DEğERLENDİRİLİP
HPV(+) TESPİT EDİLEN HASTALARIN HPV TİPLERİNE GÖRE
KOLPOSKOPİ SONUçLARININ KARşILAşTIRILMASI

Dr. Ayşegül Türkmen Köse
TIPTA UZMANLIK TEğİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fulya Kayıkoğlu

TIPTA UZMANLIK TEğİ

ANKARA,2019

TEŞEKKÜRLER

T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e;

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım, insani, ahlaki ve mesleki değerleri ile de örnek aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Fulya Kayıkçioğlu'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bilimsel ve manevi her konuda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Nurettin Boran'a

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, kendilerinden ilham aldığım Sayın Prof. Dr. Berna DİLBAZ'a, Sayın Prof. Dr. Serdar DİLBAZ'a, Sayın Doç. Dr. Sevgi KOÇ'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet Taner TURAN'a, Sayın Prof. Dr. Salim ERKAYA'ya, Sayın Prof. Dr. Aykan YÜCEL'e, Sayın Prof. Dr. Dilek ŞAHİN'e tüm başasistanlarımıza ve uzman doktorlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım baş asistanlarıma, uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ameliyathane ve klinik personellerimize;

Hayata dair verdiği öğütlerle güç veren, benden hiçbir zaman hiçbir desteği esirgemeyen babam Necati Türkmen'e, şu an aramızda olmasa bile benim hep yanımda hissettiğim anneme, varlığıyla hayatıma anlam katan kardeşime;

Eğitimime her zaman en büyük desteği veren, uzmanlık eğitimimin zorlu dönemlerini birlikte geçirdiğim, her türlü üzüntümü ve sevincimi paylaştığım sevgili eşim Hakan Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşegül Türkmen Köse

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. SERVİKAL EMBRİYOLOJİ ve HİSTOLOJİ.....	2
2.2. SERVİKAL SKUAMUZ METAPLAZİ.....	4
2.3. TERMİNOLOJİ.....	7
2.3.1. Sitopatolojik Değerlendirmede Bethesda Sistemi (TBS-II) 2001(14)	9
2.3.2. LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology).....	10
2.4. Servikal Displazi ve Kanserdeki Risk Faktörleri	10
2.5. Human Papilloma Virüs	12
2.5.1. Human Papiloma Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri.....	14
2.5.2. Klinik Başvuru.....	16
2.5.3. Human Papiloma Virüs DNA Testi.....	16
2.6. SERVİKAL LEZYON TANI, TARAMA YÖNTEMLERİ	17
2.7. TÜRKİYE'DE SERVİKAL KANSER TARAMASI.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. HASTA SEÇİMİ	31
3.2. SMEAR VE PATOLOJİK İNCELEME	31
3.3. KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİYOPSİ.....	31
3.4. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME.....	32

4.BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR.....	52
8. ÖZGEÇMİŞ	56



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASC	: Atypical Squamous Cells (Atipik Skuamoz Hücreler)
ASC-US	: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Önemi Belirsiz Atipik Skuamoz Hücreler)
ASC-H	:Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyonu Dışlayamayan Atipik Skuamoz Hücreler)
CIN	: Servikal İntraepitelyal Lezyon
CIS	: Karsinoma İn Situ
DNA	: Deoksi-ribo-nükleik asit
ECC	: Endocervical Curettage (Endoservikal Küretaj)
HPV	: Human Papilloma Virüs
HSIL	: High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)
HR-HPV	:High Risk HPV
LSIL	:Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)
PAP	: Papanicolaou Testi
SCB	: Skuamo-Kolumnar Bileşke
SIL	:Squamous Intraepithelial Lesion (Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Servikal Sitoloji Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırması.....	9
Tablo 2.2.	Kolposkopik Terimler ve Bunların Kolposkopideki Görünümleri.....	27
Tablo 4.1.	Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı	33
Tablo 4.2.	Human Papilloma Virüs (HPV) Dağılımları	34
Tablo 4.3.	Biyopsi Alınma Durumuna Göre HPV Tiplerinin Dağılımı.....	36
Tablo 4.4.	Biyopsi Alınan Hastaların Biyopsi Sonucuna Göre Yaşlarının Dağılımı	36
Tablo 4.5.	Biyopsi Alınan Hastaların Menopoz Durumuna Göre Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması-1	37
Tablo 4.5.	Biyopsi Alınan Hastaların Menopoz Durumuna Göre Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması-2	37
Tablo 4.6.	Menopoz Durumuna Göre HPV Tiplerinin Dağılımı	38
Tablo 4.7.	Biyopsi Alınan Hastaların Biyopsi Sonuçlarına Göre HPV Tiplerinin Dağılımı	39
Tablo 4.8.	Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonucunun LSIL+HSIL ve Üzeri olma durumuna göre HPV tiplerinin dağılımı	40
Tablo 4.9.	Biyopsi Alınan Hastaların Biyopsi Sonucuna Göre HPV Grubunun Dağılımı	41
Tablo 4.10.	ECC Yapılma Durumu ve ECC Sonucu	42
Tablo 4.11.	ECC Sonucuna Göre HPV Tiplerinin Dağılımı.....	43
Tablo 4.12.	Sigara Kullanma Durumuna Göre HPV Tiplerinin Dağılımı	43
Tablo 4.13.	Sigara Kullanma Durumuna Göre Biyopsi Sonucunun Dağılımı.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Çok katlı skuamöz epitel (x20).....	3
Şekil 2.	Transformasyon Zonu.....	4
Şekil 3.	İmmatür, Matür Skuamöz Epitel.....	6
Şekil 4.	CIN’de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması	7
Şekil 5.	HPV16 Genom Organizasyonu ve HPV Proteinlerinin Fonksiyonları ...	12
Şekil 6.	Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması.	13
Şekil 7.	HPV Enfeksiyonunun Servikal Kansere Progresyonu.....	13
Şekil 8.	HPV ve Kofaktörlerin Malign Transformasyona Yol Açması	15
Şekil 9.	Hinselman’ın Atipik Kolposkopik Bulgularını Resmettiği Suluboya Çizimi	19
Şekil 10.	İmmatür Metaplastik Epitelin Kolposkopik Görünümü	22
Şekil 11.	İmmatür Metaplastik Epitelin Asetobeyaz Görünümü	22
Şekil 12.	Dens Asetobeyaz Görünüm	23
Şekil 13.	Lökoplaki	23
Şekil 14.	Servikal Lezyonlarda Damar Değişiklikleri.....	24
Şekil 15.	İnce ve Kaba Puntuasyon	24
Şekil 16.	Dens Asetobeyaz Alan ve Mozaik Patern.....	25
Şekil 17.	Atipik Vasküler Patern.....	26
Şekil 18.	HPV Dağılımları	35
Şekil 19.	Menopoz Durumuna Göre Biyopsi Sonuçları Dağılımı	38
Şekil 20.	Biyopsi Alınan Hastaların Biyopsi Sonuçlarının Şematik Gösterimi.....	40
Şekil 21.	≥HSIL Patolojiye Sahip Hastaların HPV Dağılımları	41
Şekil 22.	Biyopsi Sonucuna Göre HPV Dağılımları	42

ÖZET

Amaç: Servikal sitoloji sonucu normal High Risk HPV (High Risk HPV) pozitif tespit edilen hastaların klinik veri ve kolposkopi sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Gereçler ve Yöntem: Araştırmamıza 22-68 yaş arasındaki servikal sitoloji sonucu normal High Risk HPV (HR-HPV) pozitif tespit edilmiş 741 hasta dahil edildi. Bu hastaların klinik veri ve kolposkopi sonuçları karşılaştırıldı. Katılımcıların yaşları, eğitim durumları, sigara içme durumu, menopozal durumları, HPV dağılımları ve kolposkopi sonuçları değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 istatistik paket programında yapılmıştır.

Bulgular: Araştırmamızda kolposkopi sonuçları benign, low grade ve high grade olarak 3 gruba ayrılıp, HR-HPV grupları kolposkopi sonuçları açısından kıyaslanmıştır. Biyopsi sonucu HSIL ve üzeri olan hastalar içinde HPV tipi 16 olanların yüzdesi biyopsi sonucu benign ve LSIL olanlardan anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.001$), HPV tipi 18 ve HR-HPV Diğer olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0.024$; $p=0.010$). Sigara kullanan hastalar içinde biyopsi sonucu benign olanların yüzdesi sigara kullanmayan hastalardan anlamlı olarak düşük iken HSIL ve üzeri olanların yüzdesi anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca hastaların sigara kullanma durumları arasında HR-HPV grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Premenopozal hastalarda HPV 16, postmenopozal hastalarda da HR-HPV Diğer pozitifliği, diğer HR-HPV gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Postmenopoz dönemindeki hastalar içinde biyopsi sonucu LSIL ve üzeri olanların yüzdesi premenopoz dönemindeki hastalardan anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Biyopsi sonucu LSIL olanların yaşları, benign olanlardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç: Servikal sitoloji ile normal olarak değerlendirilen hastaların bazılarında HPV testi preinvaziv ve invaziv lezyonları işaret etmiştir. HPV DNA testi kolposkopi ve biyopsi oranlarını artırmakla birlikte preinvaziv lezyonların tespitinde de önemli etkinliğe sahip olarak gözlenmiştir. Bu yüzden HR-HPV (+) olan hastaların HPV tipine bakılmaksızın kolposkopiye refere edilmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kolposkopi, HPV, HSIL, LSIL,

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to compare the clinical data and colposcopy results of HR-HPV positive women with a normal cervical cytology.

Materials and Methods: 741 HR-HPV-positive patients between the ages 22-68 with normal cytology results were included in the study. Clinical data and colposcopy results of these patients were compared. Participants' age, education, smoking status, menopausal status, colposcopy results and HPV distribution were assessed. Statistical analyses were performed in SPSS 22.0 statistical package program.

Results: In our study, colposcopy results were divided into 3 groups as benign, low grade and high grade. Biopsy results showed that the percentage of HPV type 16 presence in patients with HSIL and above was significantly higher than those with), benign and LSIL(in order of $p < 0.001$), whereas HPV type 18 and HR-HPV were significantly lower than the others ($p=0.024$; $p=0.010$). Among the smoking patients, the percentage of those who had benign biopsy was significantly lower than the non-smoking patients and the percentage of those with HSIL was higher. In addition, there was no statistically significant difference between the smoking status of the patients in terms of HR-HPV groups ($p > 0.05$). HPV 16 in premenopausal patients and HR-HPV Other positivity in postmenopausal patients were found to be significantly higher than other HR-HPV groups. In postmenopausal women, the percentage of patients with LSIL and above was significantly lower than the premenopausal patients. The age of the patients with LSIL was found to be significantly higher than those of benign ones.

Conclusion: In some of the patients with normal cervical cytology, HPV test revealed preinvasive and invasive lesions. HPV DNA testing increases colposcopy and biopsy rates but has a significant efficacy in detecting preinvasive lesions. Therefore, we think that HR-HPV (+) patients may be helpful in referring to colposcopy regardless of HPV type.

Key Words: Colposcopy, HPV, HSIL, LSIL,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde serviks kanseri kadın kanserlerinde dokuzuncu sıradadır (1). Başlıca etkeni HPV olan bu kanser ülkemizde düşük sıklıkta görülmesine rağmen, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından yapılmış olan analizlerde Human Papilloma Virus (HPV)' ye bağlı kanserler erkek kanserlerinin %1, kadın kanserlerinin ise %5-10'undan sorumludur. Benzer şekilde ülkemiz verileri incelendiğinde, HPV ile ilişkili kanserlerin kadınları daha çok etkilediği, kadınlarda erkeklerin yaklaşık 5 katı HPV ilişkili kanser olduğu tahmin edilmektedir.

Serviks kanseri tarama yöntemleri invaziv kanser insidansını ve mortalitesini azalttığı düşünülen ve bu açıdan etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki tarama yönteminden biridir. Risk altındaki hastaları saptayabilmek için önerilen aralıklarla düzenli olarak tarama yapılmalıdır. Tarama yapılan ve anormal sonuç saptanan hastalarda ileri inceleme sonuçlarına göre, gerekli tedaviler yapılmalıdır. Serviks kanserinin insidans ve mortalitesindeki azalma tek başına taramayla değil, taramanın uygun tedaviyle birleştirilmesiyle sağlanabilir. Ulusal kanser tarama programımızda 30-65 yaş grubundaki her kadının 5 yılda bir HPV testi ile taranması, pozitif çıkan olguların Papanicolaou Testi (PAP)-smear ile tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır. American Society For Colposcopy And Cervical Pathology 2014 kılavuzunda HPV 16 ve/veya 18 pozitif, smear normal olan kadınlara kolposkopi yapılması, HPV 16-18 tipi dışında diğer HPV tipleri pozitif smearı normal olan 30 yaş ve üstü kadınlara 1 yıl sonra kotest önerilmektedir. Günümüzde yapılan araştırmalar neticesinde kansere neden olmaları nedeniyle yüksek onkojenik riskli olarak tanımlanan HPV tipleri ortaya konmuştur. Yüksek onkojenik riskli HPV tipleri; **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82** 'dir. Türkiye'de invaziv servikal karsinomda en sık görülen HPV tipleri sırasıyla 16, 18, 45, 31, 33'tür (2).

Bu çalışmada 2014 Ocak-2018 Ekim tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Kolposkopi Biriminde kolposkopi yapılan, servikal sitoloji sonucu normal, yüksek onkojenik riskli yani High Risk HPV (HR-HPV) pozitif olan tüm hastaların preinvaziv veya invaziv servikal lezyonlar açısından değerlendirmesini yaparak HPV tabanlı taramanın etkinliğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKAL EMBRİYOLOJİ ve HİSTOLOJİ

Kadında genital kanal başlıca iki embriyolojik oluşumdan kaynaklanır:

1. Çöломik mezodermden kaynaklanan Müller Kanalları (3),
2. Embriyonik kloakanın ventral bölümünü oluşturan ürogenital sinüs.

Müller kanalları ilk kez 6-7 haftalık embriyoda gözlenir. Müller kanalları orta hatta birleşir. Müller kanallarından tuba, uterus ve vajina 1/3 üst kısmı gelişir. Ürogenital sinüsten üretra, vestibulum, vajina ve Bartholin bezleri gelişir (4). 10 haftalık embriyoda müller kanalı aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitelle döşelidir. Intrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamöz metaplazi ile skuamöz epitele dönüşmeye başlar (5). Bu dönemdeki kolumnar epitel-yassı epitel sınırına orijinal skuamo-kolumnar bileşke (SCB) denir. SCB stratifiye non-keratinize skuamöz epitelyum ile kolumnar epitelin karşılaştığı yerdir.

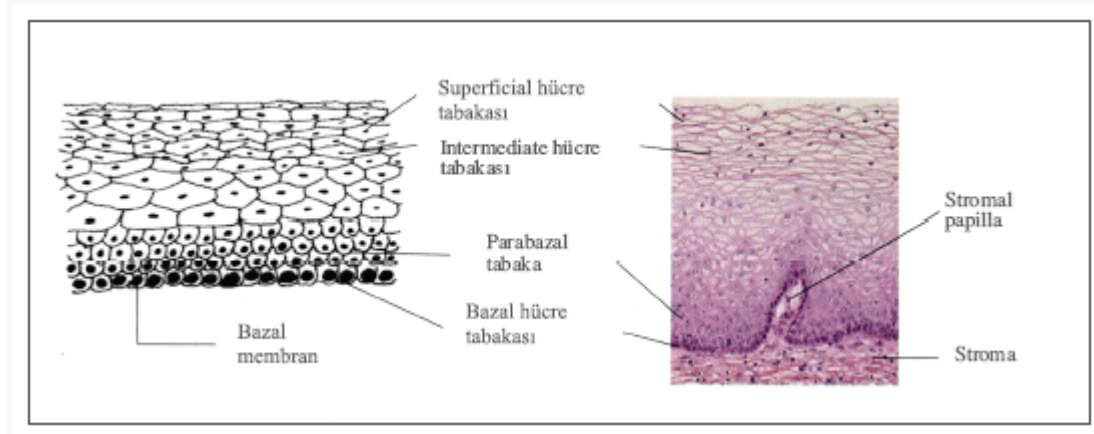
Stratifiye non-keratinize skuamöz epitel: Serviksin vajina içindeki kısmı (3) stratifiye non-keratinize skuamöz epitel ile döşelidir. Bu alan dört tabakadan oluşur (Şekil 1).

1) Bazal tabaka: Bazal tabaka tek sıralı alçak silindirik, iri çekirdekli ve az miktarda stoplazmaya sahip hücrelerden oluşur ve altındaki ince bazal membran üzerine oturan immatür hücreler dizisidir. Aktif mitozun olduğu tabakadır.

2) Parabazal tabaka: Bazal tabakanın üzerinde 2-4 adet polihedral hücre dizisinden oluşan immatür bir tabakadır.

3) İntermediate tabaka: Daha geniş bir stoplazmaya sahip, glikojenden zengin, çekirdeği daha küçük, differansiyasyonu daha ileri olan 4-6 adet hücre dizisinden oluşur. Glikojen yapımındaki farklılıkların oluşturduğu hücreler arası köprüler ışık mikroskopuyla görülebilir.

4) Süperfisyal tabaka: Glikojenle dolu geniş bir stoplazma ve küçük piknotik çekirdeği olan, transparan 5-8 sıra yassılaştırmış hücreden oluşur. Hücrelerde yüzeyden ayrılmalar (dökülme) olur. Bu hücreler Papanicolaou (Pap) testinin temelini oluşturur (6).



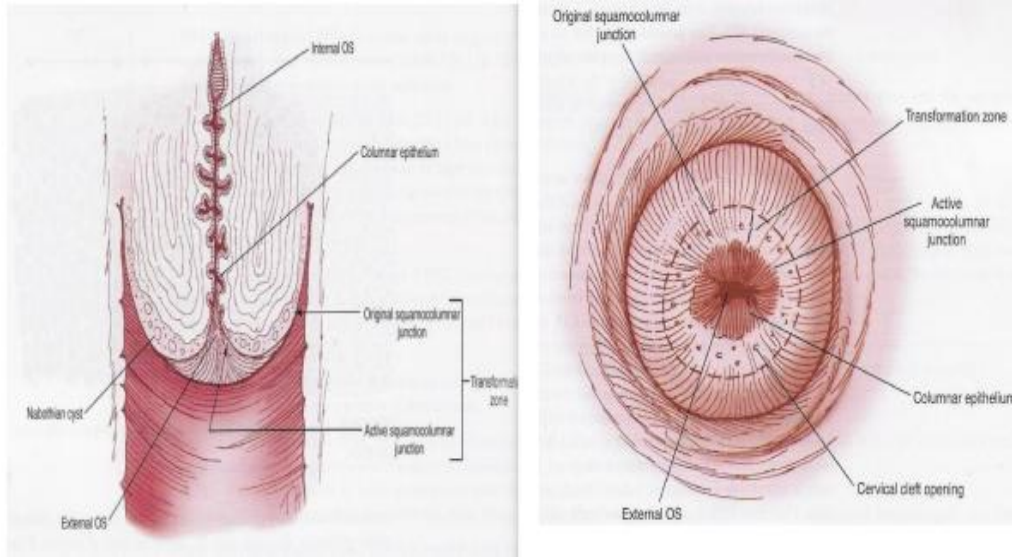
Şekil 1. Çok katlı skuamöz epitel (x20)

Bazal tabakadan süperfisyal tabakaya doğru çıktıkça hücrelerin sitoplazmaları artar, çekirdeklerinin boyu küçülür, böylece hücre protein içeriklerinde azalma olur. Kolposkopi sırasında asetik asit uygulandığında, asetik asit geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetik asit uygulandığında, süperfisyal tabakadaki hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimi olmaz. İntermediate ve süperfisyal hücreler, anormal veya eksik maturasyon göstermiyorsa sitoplazmalarında bol glikojen içerdiklerinden lugolle boyanma sonrası kahverengi-siyah boyanır ve bu Schiller testinin temelini oluşturur. Ektoserviksteki skuamöz epitelin tabakalar halinde olmasından dolayı muayenede skuamöz epitel pembemsi görünür (7). Skuamöz epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen stimülasyonunun derecesine bağlı olarak değişir. Östrojen yokluğunda (menopoz) matürasyon, parabazal hücre seviyesinden sonra olmadığı için hücrelerde çok katlı tabakalanma ve glikojen vakuelleri gözlenmez (8).

Kolumnar epitel: Erişkinde, endoservikal kanal kolumnar epitel ile döşelidir. Kolumnar epitel tek katlı silindirik epitel yapısındadır ve çekirdekleri koyu boyanır. Kolumnar epitel serviksin stromasına multiple invajinasyonlar yapar. Bu da endoservikal kripte (endoservikal gland) oluşumuyla sonuçlanır. Kolumnar epitel serviksi ve vajinayı ıslatmak için mukus salgılar. Endoservikal yüzey epiteli ile döşeli bu invajinasyonlarda tıkanıklık olursa, içerisinde müküs birikimi olan ‘‘Nabothi kisti’’ denen epitelyal kistler oluşur (9). Kolumnar epitel tek tabakalı olduğu için stromasında yer alan vasküler yapılardan dolayı kırmızimsı görünür. Kolumnar epitelde

intrastoplazmik glikojen birikimi olmadığı için lugol solusyonu uygulanmasından sonra ya renk değişimi olmaz ya da hafifçe lekelenir.

Skuomo-kolumnar bileşke(Skuamo-kolumnar bileşke): Ektoserviksteki çok katlı skuamöz epitel ile endoserviksi örten tek katlı kolumnar epitelin karşılaştığı bölgeye skuamo-kolumnar bileşke (SCB) denir. İki farklı hücre tipi karşılaştığı için histolojik olarak keskin bir sınırdır. SCB'nin yeri eksternal osa göre değerlendirilir. Bu bileşkenin yeri yaş, hormonal durum, gebelik ve doğum travmalarına bağlı olarak değişir (10). Çocuklukta ve perimenarşta, orijinal skuamo-kolumnar bileşke eksternal osta veya çok yakınındadır (Şekil 2). Puberteden sonra, reproduktif çağda, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece serviks genişler ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, servikal kanalın alt bölümündeki silindirik epitelin ektoservikse dönmesine (eversiyon) neden olur. Böylece orijinal SCB eksternal ostan uzaklaşmış olur. Bu durum özellikle serviksin pars anterius ve pars posteriusunda belirgindir ve muayenede tek tabakalı silindirik epitelin gözükmesinden dolayı kırmızımsı olarak görülür. Buna ektropiyon adı verilir.



Şekil 2. Transformasyon Zonu

2.2. SERVİKAL SKUAMOZ METAPLAZİ

Metaplazi, bir tip matür dokunun yerini, eşit derecede matür diğer bir tip dokunun almasıdır. Servikte metaplazi ile kolumnar epitelin yerini çok katlı skuamöz

epitel alır. Menarş gerçekteştikten sonra östrojen uyarımı sonucunda vajinal epitelde glikojen depolanır. Laktobasillerin glikojene etki etmeleriyle pH değışimleri oluşur ve asidite oluşur. Yassı epitel metaplazisinin gelişiminde serviks ortamındaki düşük pH'nin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (9). Asidite subkolumnar rezerv hücrelerini uyarır. Metaplastik süreçte kaynağı bilinmeyen, asiditeye maruziyetle kolumnar epitelten geliştiğı düşünölen bu hücrelere ihtiyaç vardır. Bu hücreler çoğalır ve kolumnar epiteli yükseltir. Geniş çekirdekli, glikojensiz ve az miktarda sitoplazmaya sahip immatür metaplastik hücreler olgunlaştıkça glikojen üretirler. Sonuçta dört epitel tabakasını oluştururlar (11).

Metaplastik süreç, asit vajinal ortama ilk maruz kalan kolumnar villusların uçlarında, orijinal skuamo-kolumnar bileşkededen başlar. Fakat bazen bu bileşkenin yakınından veya küçük adalar halinde uzağındaki kolumnar epitelten başlayabilir. Metaplazi kolumnar epiteli kapladıkça villusların santral kapillerleri geriler, epitel açılır ve tipik damar ağı ile kalır. Metaplazi servikal yarıklara doğru ilerledikçe, kolumnar epitelin yerini alır ve benzer olarak epiteli açar. Ancak daha derin yarıklar, mukus salgılayan kolumnar epiteli skuamöz epitelin altında mahsur bırakarak, metaplastik epitelin altında tamamen kaplanmayabilir. Bu salgı bezlerinin bazıları yüzeğe açılır, diğeri ise Nabothi kistlerinde mukus biriktirerek tamamiyle örtölür. Salgı bezi ağızları ve Nabothi kistleri, orijinal SCB'i ve orijinal transformasyon hattının dış kenarını göstermektedir (10).

Bu olay fiziksel, kimyasal veya enflamatuvar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değışmelerine bağılı olarak ortaya çıkan tamamen selim bir reaksiyondur. Kadınların büyük çoğunluğunda; immatür metaplastik hücrelerden matür, sıralı, glikojen içeren, skuamöz epitele benzeyen skuamoz metaplastik epitel gelişir. İmmatür metaplastik hücreler onkojenik faktörlere daha hassas olup, kadınların bir kısmında, ortamda bir mutajen bulunmasıyla (HPV viral partikülleri gibi) immatür skuamoz metaplazi, displastik epitele (prekanseroz hücrenel değışiklikler gösteren değışime uğramış epitel) dönüşebilir (5). Bu olaya atipik metaplazi denir. Atipik metaplastik epitel; hücrelerin kendi aralarında şekil, büyüklük, çekirdek ve kromozom içeriğı ile epitel diferansiyasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle fizyolojik metaplaziden ayrılır. Metaplazinin en aktif olduğu dönemde (reproduktif dönem, gebelik sonrası) onkojenlerle karşılaşma (özellikle HPV) CIN

gelişmesinde önemlidir (5). Bu atipik hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ve ekspansiyonu sonucunda anormal displastik bir epitel oluşur, zaman içinde bu epitel ya displazik olarak persiste eder ya da yıllar içinde invaziv kansere dönüşür.

Metaplazi evrelerinin kolposkopik görünümünü incelediğimizde ise aktif metaplazi süreci boyunca serviksin kolposkopik görünümünün de sürekli değiştiğini görürüz.

Şekil 3'te immatür ve matür metaplastik epitelin kolposkopik görünümü izlenmektedir



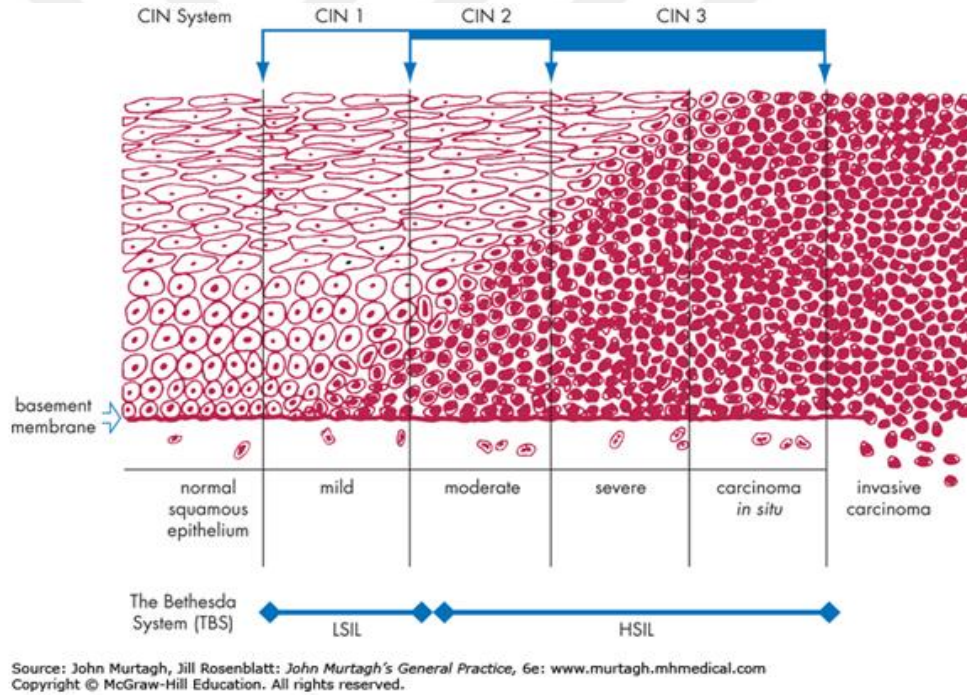
Şekil 3. A)İmmatür skuamöz metaplastik epitel
B)Matür skuamöz metaplastik epitel (3)

Transformasyon Zonu: Metaplazi sonucu yeni bir skuamo-kolumnar bileşke oluşur. Distalde ilk ektropionun olduğu yerdeki bileşke (orijinal SKB) ile proksimalde asiditenin etkisiyle oluşan orifisyum eksternuma yakın yeni SKB arasındaki kısma transformasyon zonu denir. Kolposkopi sırasında bu bölgenin görüntülenmesi çok önemlidir. Çünkü bu bölgenin mitotik aktivitesi fazla olduğu için karsinojenik ve mutojenik etkilere çok duyarlıdır. Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, skuamokolumnar bileşke yakınında gelişir (12). Transformasyon zonundaki epitel maturasyon gösterdikçe hücreler glikojen depolar ve sonuçta kolposkopik ve histolojik olarak orijinal skuamöz epitele benzerler. Orijinal SKB'nin yerini tespit etmenin tek yolu silindirik epitelin varlığını gösteren Nabothi kistleri ve servikal kleft açılımlarına

bakmaktadır (13). Yeni skuamo-kolumnar bileşke kadının matür döneminde ekstoserviksten orifisyum eksternuma kadar geriler. Menapozda östrojen hormonu iyice azaldığı için uterus ile birlikte servikte hacmini kaybeder, kısılır ve daralır. Böylece postmenopozal kadınlarda, yeni skuamokolumnar bileşke iyice servikal kanal içine çekilir ve muayenede gözle görülemez (4).

2.3. TERMİNOLOJİ

Richart RM, 1967 yılında servikal intraepitelial neoplazi (CIN 1, 2, 3) terimini tanımlamıştır. Servikal intraepitelyal neoplazi, derece 1 (CIN1) hafif displazi ile aynı tanımlamadır ve CIN2 orta displaziye benzerdir. Fakat CIN3 ciddi displazi ile karsinoma in situ'yu biraraya kombine etmiştir ve böylece 4 kategori olan sınıflandırma üçe inmiştir (14) (Şekil 4).



Şekil 4. CIN'de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması

CIN1: Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz bulunur fakat çok sayıda değildir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir (15).

CIN2: Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmesine rağmen epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN I 'den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3 'de mevcuttur ve anormal formları görülebilir (15).

CIN3: Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitozlar sıktır (15).

Klinik takibe yardımcı olması ve servikal sitoloji sonuçlarının standardize bir şekilde raporlanması için Bethesda sistemi geliştirildi. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından 1991 yılında Bethesda 'da yapılan iki geniş toplantıda Bethesda Sistemi tanıtıldı ve yayınlandı (16).

Bu konferanslarda sitolojik tanı ile ilgili daha önce iyi tanımlanmamış ya da hiç tanımlanmamış olan kesin tanı için yeterli materyal ne olmalıdır gibi konular açıklığa kavuşturulmuştur. Artan sıklıkta kullanılmaya başlanılan ve klinik olarak karışık olan nonspesifik değişiklikleri ifade eden "atipi" terimi çıkartılmaya çalışıldı. Bethesda sistemi sıklıkla koilositoz olarak ifade edilen HPV' ye bağlı değişiklikleri ve hafif displazi ya da CIN1 olarak ifade edilen lezyonları düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL) kategorisi altında topladı. Daha ciddi lezyonlar olan orta ve ciddi displazileri kapsayan CIN2 ve CIN3 yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak birleştirildi. Reaktif değişikliklere bağlanmayacak kadar belirgin olan ancak kalitatif ya da kantitatif olarak "skuamoz intraepitelyal lezyon" tanısı alamayacak kadar belirgin olmayan Pap testi sonuçları atipik skuamoz hücreler (ASC) olarak sınıflandırıldı. Bu örnekler daha ileri olarak önemi belirlenemeyen (ASC-US) ya da yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı (ASC-H) sonuçlar olarak ikiye ayrıldı.

Bethesda sistemi sitolojik tanılarda kullanılmak üzere tasarlanmış ve basılmış olmasına rağmen artan oranda histolojik ya da doku tanısında da kullanılmaktadır. Bu durum Papanicolaou testindeki tanı ile servikal biyopsi arasında uyum sağlamaktadır. Serviksin histolojik ya da sitolojik epitelyal atipi ya da neoplazileri arasında kesin bir çizgi yoktur ve Papanicolaou ya da biyopsi raporunda yazan tanı genel bir izlenimdir ve örneklenen servikal epitelyumun benign ya da malign davranışının kesin göstergesi değildir.

Bethesda Sistemi	WHO/CIN Sistemi	Papanicolaou Sistemi
Normal limitler içerisinde	Normal	1
Enfeksiyon (organizma tespit edilmişse)	Atipik inflamasyon (organizma)	2
Reaktif ve reperatif değişiklikler		
Skvamöz hücre anormallikleri	Skvamöz atipi	
Atipik skuamöz hücreler		2R
(1)Önemi belirsiz(ASC-US)	HPV atipisi(LSIL dışlanamıyor)	
(2)Yüksek-grade lezyon dışlanamayan(ASC-H)	HPV atipisi(HSIL dışlanamıyor)	
Düşük gradeli skuamöz intraepitelyal neoplazi(LSIL)	Hafif displazi(CIN1)	3
Yüksek grade skuamöz intraepitelyal neoplazi(HSIL)	Ağır displazi(CIN2/3)	4
Skvamöz hücreli karsinom	Skvamöz hücreli karsinom	5

Tablo 2.1. Servikal sitoloji klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırması (10)

2.3.1. Sitopatolojik Değerlendirmede Bethesda Sistemi (TBS-II) 2001 (16)

EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİLERİ

Skvamoz Hücre:

- Atipik skuamoz hücreler
 - Önemi belirsiz (ASC-US)
 - HSIL şüphesi (ASC-H)
- Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)
 - HPV/hafif displazi /CIN1
- Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)
 - (Orta ve şiddetli displazi CIS/CIN 2/CIN3)
- Skvamoz hücreli karsinom (SCC)

Glandüler Hücre

- Atipik
 - Endoservikal hücreler
 - Endometrial hücreler

--Kökene belirlenemeyen (AGC-NOS)

Glandüler hücreler

- Atipik
 - Endoservikal hücreler, daha çok neoplazi lehine
 - Glandüler hücreler, daha çok neoplazi lehine (AGC-FN)
- Endoservikal insitu adenokarsinom (AIS)
- Adenokarsinom
 - Endoservikal
 - Endometrial

2.3.2. LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology)

2012 yılında tanımlanan LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) terminolojisine göre;

- LSIL----- CIN 1
- HSIL----- CIN2, CIN 3 olarak adlandırılmaktadır.

CIN 2 için, p 16 pozitifliğinde HSIL

p 16 negatifliğinde LSIL grubu içinde adlandırılmaktadır (12).

2.4. SERVİKAL DİSPLAZİ ve KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

Servikal neoplazilerde etiyoloji diğer kanserlere oranla daha belirlidir. HPV ile ilişkisi kesindir. Diğer faktörlerin mekanizması tam olarak belli değildir. Direk etkili olabilecek risk faktörleri şunlardır (17):

- Human Papillomavirus
- Sigara
- Herpes Simpleks tip-2
- Diğer cinsel yolla bulaşan ajanlar
- Vitamin-C,A, beta karoten ve folat eksikliği
- Oral kontraseptifler
- Sosyoekonomik düzey yetersizliği
- Siyah ırk
- Erken yaşlarda cinsel ilişki
- Çok eşlilik
- Eşin çok eşli olması

- Kötü hijyen
- İmmüsupresyon

Alman viroloji profesörü Zur Hausen 1970'li yılların ortalarında HPV'nin genital sistem neoplazilerindeki rolü olduğunu ileri sürmüş (18) ve bunu kanıtlamayı başararak 2008 Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır (19). HPV, sebep olduğu uzun süredir bilinen tipik karnabahar görünümlü kondilomların yanı sıra, servikal neoplazinin öncüsü olduğu düşünülen ve kolposkopide saptanabilen düz beyaz lezyonlara da sebep olur. İmmünoperoksidaz teknikleriyle HPV'nin saptanması bu gözlemi doğrulamaktadır. Ayrıca genital lezyonlarda yapılan hibridizasyon çalışmasıyla da HPV DNA saptanmıştır. Günümüze dek 200'den fazla HPV tipi bulunmuştur (20).

Sigara içimine bağlı serviks kanseri riskinin kontrol grubuna göre 2-3 kat arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (20). Sigara içimi ve HPV enfeksiyonu birlikteliğinin CIN-II, III gelişiminde birbirilerinin etkilerini arttırdığı düşünülmektedir.

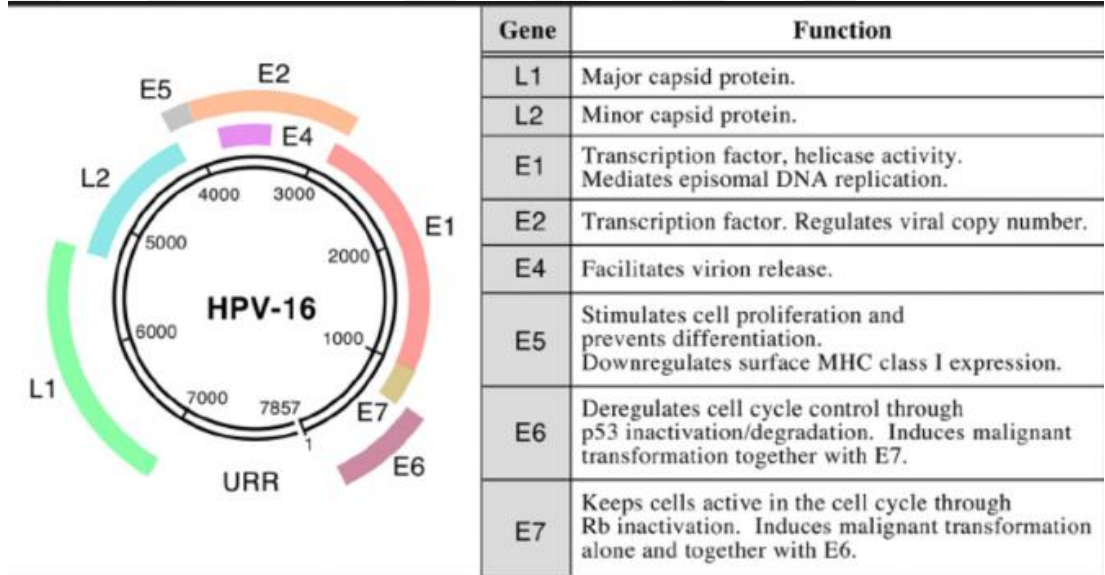
Servikal kanserle cinsel yaşam arasındaki ilişki çalışmalarla ortaya konmuştur. Özellikle bekar yaşayan çok eşli kadınlarda ve erken evlenenlerde servikal kanser gelişme riski yüksektir. Onaltı yaşından önce evlenen kadınlarda servikal kanser riski, 20 yaşından sonra evlenenlerden iki kat daha fazladır, ayrıca eş sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Bu da cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla daha uzun süre temasa bağlıdır. Cinsel geçişli enfeksiyonlardan en popüler olanı HPV'dir. Eskiden sünnetsiz erkeklerde smegmanın servikal neoplazilerde risk faktörü olduğuna inanılıyordu. Ancak bu görüş günümüzde önemini yitirmiştir (20).

Oral kontraseptif kullananlarda servikal kanser riskinin arttığını, artmadığını ve oral kontraseptif kullanımının sıkça yapılan kontroller sayesinde yakalanma oranını artırdığını savunan çalışmalar vardır (18). Oral kontraseptiflerin özellikle servikal adenokanser oluşumunda risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir (15).

Multiparlarda hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesinin, risk artışında sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Yine bu kadınlarda serviks kanseri görülmesindeki artış muhtemelen ilk evlilikteki yaş ve ilk gebelikteki yaş gibi diğer faktörlerle de ilgilidir (18).

2.5. HUMAN PAPIİLLOMA VİRÜS

HPV, parvovirüs ailesinden DNA virüsüdür. DNA'ları 8000 baz çiftinden oluşur ve çift sarmallıdır. Viral DNA'nın 7 erken (Early; E1-E7) ve iki geç (Late; L1-L2) açık okuma kısımları vardır (Open Reading Frames; ORFs). İnsan keratinosit hücre kültürleri ve tümör hücre serileri, HPV E6 ve E7 proteinlerinin ölümsüzleştirme ve transformasyon işlemlerinde rol aldığını göstermiştir (22). E6 ve E7 onkoproteinlerinin önemli bir özelliği; tümör supresör gen ürünleri ile biyokimyasal etkileşime girmeleridir. HPV 16 ve 18'in E6 proteini bu etkiyle, bir tümör supresör protein olan p53'ü invitro olarak bağlayabilir. Tümör supresör proteinlerin inaktivasyonu veya mutasyonu, hücresel proliferasyonun kontrolünü bozar (23).



Şekil 5. HPV 16 genom organizasyonları ve HPV proteinlerinin fonksiyonları (24)

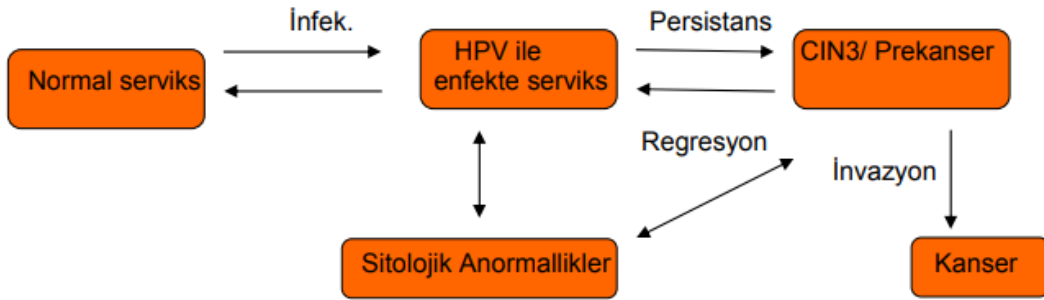
HPV 18 ile ilişkili kanserlerin hepsinde, HPV 16 ile ilişkili kanserlerin ise %75'inde, HPV genomu konakçı kromozomuna fiziksel olarak yapışır. Böylece E6-E7 ekspresyonu sonucu hücreler kontrolsüz çoğalır. Virüs hastalık yapabilme gücüne göre sınıflandırıldığında 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68, 73, 82 yüksek riskli; 26, 53, 66 orta riskli; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108 düşük riskli olarak kabul edilmektedir (21). Düşük riskli tipler nadiren maligniteye ilerleyen kondülom gibi benign lezyonlarla ilişkilidir. Yüksek riskli tipler ise intraepitelyal ve invaziv kanserlerde saptanmıştır. Servikal kanserlerin %85'ten fazlası yüksek riskli HPV sekanslarını içermektedir. HPV 6 ve 11 genital kondülom ve hafif CIN

olgularıyla ilişkiliyken, HPV 16 ve 18 servikal kanser ve ciddi CIN olgularıyla ilişkilidir. HPV'nin malign ve benign tipleri arasındaki bu ayırım sonucunda servikal neoplazisi olmayan bir hastada malign tiplerin (özellikle 16 ve 18) saptanması hastayı yüksek risk grubuna sokar. Eğer bu tipler hafif CIN olgusunda mevcutsa bu olgunun ciddi CIN ve hatta invaziv kansere ilerleme riski artmaktadır (18).

<u>ONKOJENİK RİSK</u>	<u>HPV TİPLERİ</u>
<u>Düşük Onkojenik Risk</u>	<u>6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108</u>
<u>Orta Onkojenik Risk</u>	<u>26, 53, 66</u>
<u>Yüksek onkojenik Risk</u>	<u>16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68,73,82</u>

Şekil 6. Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması

HPV enfeksiyonu, var olan servikal neoplaziden önce onu belirleme olanağı verir. Enfekte olup normal sitolojiye sahip kadınların birkaç yıl içinde CIN veya serviks kanseri geliştirme riskleri belirgin şekilde artmıştır (25,26).



Şekil 7. HPV enfeksiyonunun servikal kansere progresyonu

Sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı, multiparite ve diğer cinsel geçişli enfeksiyonlar direnç gelişimini önemli derecede etkiler (27,28). HPV enfeksiyonunun genç kadınlarda insidansı %10-20'dir. Enfekte kadınların %5- 10'unda HPV direnç gösterir ki; bu direnç yaşla artar. Karsinojenik hale geçiş süresi yaklaşık 13 yıldır. Bütün bu risk faktörlerinin dışında; servikal kanser için en büyük risk, hiç Pap smear

yaptırmamak veya onun sık olarak kullanılmamasıdır. Dünyada servikal kansere yakalanan hasta sayısının ve servikal kansere bağlı ölüm oranlarının azaldığı her ülkede aktif bir tarama programı mevcuttur (18).

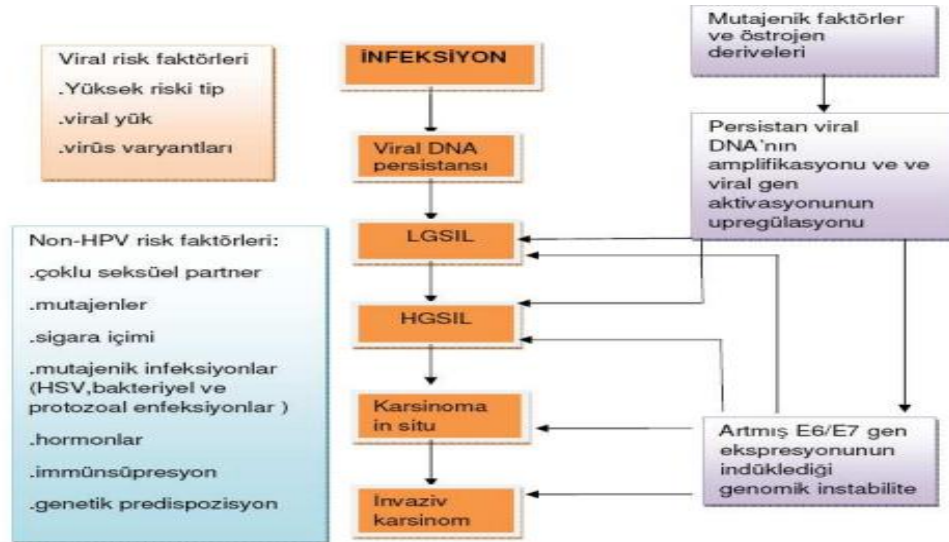
2.5.1. Human Papilloma Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HPV insanda onkogenik süreci tetikleyen ciddi mekanizmalara sahip ve dünyada son derece yaygın olmasına rağmen, HPV enfeksiyonu genellikle lokal olarak kalır ve spontan olarak geriler. HPV epiteli enfekte edebilmek için skuamokolumnar bölgedeki bazal ve parabazal hücrelere ulaşmalıdır. Aynı zamanda bu olay transformasyon bölgesinde metaplazik skuamöz epitelin immatür bazal yada parabazal hücrelerden oluştuğu immatür kısımlarında ortaya çıkar. Mitotik olarak aktif olan hücre enfekte olduğunda virüs hücre içinde latent formda kalır ve DNA nükleusta yer alırken replikasyon sadece normal hücre siklusu ile eş zamanlı oluşur. Bu duruma **latent enfeksiyon** denir. Bunlar morfolojik olarak normal hücrelerdir. Tam virion üretilmediğinden latent enfeksiyonu olanlar enfeksiyonu başkalarına bulaştırmazlar ve sadece HPV DNA hibridizasyonu gibi yöntemlerle saptanırlar. Çoğu kadında ilk ortaya çıkan HPV enfeksiyonu hiçbir tedaviye gerek kalmadan normal konakçı immünolojik savunma mekanizmaları sayesinde kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak tam bilinmeyen nedenlerle bazı bireylerde latent papillomavirüsler hücre siklusundan bağımsız olarak replikasyona başlamakta ve çok miktarda virion ortaya çıkmaktadır. Bu döneme **produktif viral** dönem denir. Bu dönemde viral replikasyon başlıca intermediat ve süperfisyal hücrelerde ortaya çıkmakta ve en fazla viral yük terminal diferansiye hücrelerde bulunmaktadır.

Viral replikasyonun erken genler tarafından kontrol edilmesine rağmen epitelyal hücreler diferansiye oldukça konak epitel hücreleri tarafından diferansiyasyon spesifik transkripsiyonel faktörler üretilmekte ve viral DNA'yı çevreleyecek kapsid proteinleri sentez edilmektedir. Virusun vücuttan eradikasyonu, tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre eden Yüksek Riskli HPV (HR-HPV) tiplerinde eradikasyon uzun sürmektedir. Hastaların % 10'unda persistan enfeksiyon görülür ve bu olgularda invaziv servikal kanser gelişmesi 15-20 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Sekiz aydan daha uzun sürede HPV DNA'nın tespiti persistan enfeksiyonun göstergesidir. HPV'nin temizlenmesi

için hem “innate”, hem de adaptif immünte gereklidir. “Innate” immün sistem inflamasyon ve kemotaksis ile patojenin tanımlanması için kompleks bir cevap oluşturarak, adaptif immün sisteme bir köprü gibi işlev görür. “Innate” immün sistemdeki en önemli özellik ise özellikle dendritik hücre ve makrofajlarda bulunan patojen ve ilişkili moleküler paternleri tanıyan “Tool-like” reseptörlerin (TLRs) olmasıdır. TLR aktivasyonu ile sonuçlanan “innate” immün sistem mekanizması sitokinler (interferonlar; IFN alfa, beta), inflamasyon başlatıcılar (interlökinler) ve kemotaksis ile oluşur. Hücresel immün sistemin HPV kontrolündeki yeri immüntesi baskılanmış kişilerdeki HPV enfeksiyonunun persistansının gözlemlenmesinden elde edilmiştir (29,30). HPV ve ilişkili hastalıklarda E6 ve E7’ye karşı CD4 ve CD8 T-hücre cevabının HPV kontrolündeki yeri açıktır. T regülatuar immün sistemin azalması lezyonun progresyonu ile sonuçlanır. E6 ve E7’nin entegrasyonu bu onkoproteinlerin ekspresyonunu başlattığından, E6 ve E7’ye karşı immün sistem etkisi entegrasyonu durdurarak, HPV kontrolünü sağlayacaktır.

Servikal kanser gelişmesi için HPV enfeksiyonu gerekli fakat tek başına yetersiz bir sebeptir. Sigara, cinsel aktivitenin erken yaşta başlaması, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, immün yetmezlik, multiparite, çok sayıda cinsel partner olması ve diğer cinsel yolla geçen enfeksiyonların varlığı gibi kofaktörler karsinogenezde rol alır. HPV ve kofaktörlerinin servikal karsinogenezdeki etkileri **Şekil 8**’de özetlenmiştir (41).



Şekil 8. HPV ve Kofaktörlerin Malign Transformasyona Yol Açması

2.5.2. Klinik Başvuru

Seksüel HPV enfeksiyonları, tipe bağlı olarak 3 olası sonuca yolaçar: İlki hem erkek hem kadında genital kondüloma aküminatadır. Sıklıkla tip 6-11 ile bağlantılıdır ve kansere yol açmaz. Çoğunlukla asemptomatiktir. Kendiliğinden 3-4 ayda gerileyebilir veya sayı ve/veya boyutları artabilir. Kırmızı-kahverengi olduklarında biyopsi alınmalıdır (Bowenoid papulozis olabilir 16 veya 18'e bağlıdır, kondülomatöz yapıdadır ve intraepitelyal neoplazi olabilir). Bu lezyonlardan nadiren yavaş bir seyirle CIS gelişebilir. İkinci durum: latent/inaktif enfeksiyondur. HPV DNA ~%10 kadında sitolojik normal servikal epitelde görülebilir. Bunlar primer olarak düşük riskli tiplerdir. Üçüncü durum: yüksek riskli HPV ler ile bağlantılı penil, üretral, mesane, vajinal, vulvar, servikal intraepitelyal neoplazi ile sonuçlanan enfeksiyondur. Yüksek riskliler yüksek gradeli lezyon ve kanser ile orta riskliler sıklıkla Skuamoz İntraepitelyal Lezyon (SIL) ile nadiren kanser ile bağlantılıdır. Bu tür enfeksiyonlar kansere yol açma potansiyeli olan enfeksiyonlardır. Prospektif çalışmalar HPV DNA pozitif %15-28 kadında 2 yıl içinde SIL gelişimini göstermiştir. Negatif olanlarda ise %1-3'tür. Özellikle tip 16 ve 18'de progresyon fazladır (%40) (31).

2.5.3. HPV DNA TESTİ

Human Papillomavirus (HPV) DNA testinin klinik pratiğe girmesi ile primer tarama, triaj, tedavi sonrası takipte sağlayacağı etkinlikte daha fazla ilerleme umutları artmıştır. Günümüzde yayınlanan randomize klinik çalışmalar, HPV testinin primer taramada, sitolojiye ek olarak yapılabileceği kadar tek primer test olarak da etkin olarak integre edilebileceğini göstermiştir. Prospektif ve randomize çalışmalarda HPV testinin sensitivitesinin sitolojiden daha iyi olduğu saptanmıştır (32-35). Çalışmalar ayrıca HPV DNA testinin, şüpheli sitolojik anomalili kadınların triajında da kullanılabileceğini göstermiştir. CIN tedavisi sonrasında rezidü veya rekürren hastalığı olan kadınları ayırt etmek için de potansiyel bir rolü vardır (36). Her ne kadar sitolojiye oranla daha sensitif olsa da CIN 2 ve üzeri lezyonlar için daha az spesifiktir (37, 38). Teorik olarak HPV DNA testi avantajlı gibi gözükse de özellikle yeni enfeksiyonlar 5 yıl içinde %90 temizlenmektedir ve HPV DNA testi geçici ve kronik enfeksiyonu ayırt edememektedir (38).

2.6. SERVİKAL LEZYON TANI ve TARAMA YÖNTEMLERİ

A)Sitolojik Yöntemler

- PAPS
- Sıvı bazlı teknikler
- Kompüterize teknikler (AutoPap-Papnet)

B)Görsel Yöntemler

- Asetik asit testi (VİA/VİAM)
- Spektroskopi
- Spekuloskopi
- Servikografi
- Kolposkopi

C)Diğer:

- HPV testleri
- Polarprobe

Tarama yöntemlerini ayrıntılı inceleyecek olursak:

A)Sitolojik Yöntemler:

• Pap Test: George Papanicolaou 1928'de vajendeki dökülmüş hücreleri incelerken tesadüfen kanser hücrelerini bulmuş ve bu bulguyu Mayıs 1928' de yayınlamıştır. Papanicolaou 1939'da bir jinekolog olan Traut ile birlikte çalışmış ve 'vaginal pool' adını verdikleri posterior forniksten topladıkları hücreleri inceleyerek serviks kanseri tanısı konabileceğini göstermişlerdir. Ama ilk yayınlarında yanlış negatiflik oranı %40 civarındaydı. 1947'de Dr. Ayre kendi adıyla anılan tahta spatulu oluşturdu. Bu spatulle transformasyon bölgesinde skuamokolumnar bileşke kazınarak hücreler alınabilmektedir (9). Bu spatulayla transformasyon zonundaki hücreler önemli oranda alınabildiğinden yanlış negatiflik oranı düşmüştür (4,42). Sitolojinin güvenilirlik derecesi çok önemlidir. Spesifitesi çok iyi; yaklaşık %99' dur. Yani yanlış pozitiflik oranı %1'den azdır. Yanlış olarak anormal hücrelerin görülme sebepleri; atrofi, kronik servisit, trikomonas enfeksiyonları, kronik servisit, metaplazi, geçirilmiş radyasyon olabilir. Sensitivite ise düşük; yaklaşık %50-84 arasında bildirilmiştir (9). İki meta-analizin sonuçlarına göre ise pap testin sensitivitesi %51, spesifitesi ise %90'dır (43,44).

Konvansiyonel sitolojik yöntemin duyarlılığını artırmak amacıyla sıvı bazlı sitolojik teknikler, kompüterize yöntemler geliştirilmiştir. Sıvı bazlı sitolojik tekniklerin ve kompüterize yöntemlerin konvansiyonel yöntemlere göre doğruluk oranını arttırdığı ve yanlış negatif sonuçları azalttığı belirtilmektedir (9). Bu tekniklerden herhangi birinin invaziv servikal kanser insidansını azaltıp azaltmadığı ya da sağkalım oranlarını arttırıp arttırmadığına dair geniş çaplı prospektif bir çalışma yapılmamıştır. Bu yüzden konuyla ilgili geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır (18).

B) Görsel Yöntemler:

- Asetik Asit Testleri (VIA/VIAM): %3-5 asetik asit uygulanmasından sonra serviksin çıplak gözle incelenmesidir. Asetobeyaz alan görülmesi pozitif test sonucunu vermektedir (3). Basit ve ucuz bir test olduğu için düşük sosyoekonomik seviyelerdeki ülkelerde pap smeare bir alternatiftir (45). Sensitivitesi %70-80’lerde fakat spesifitesi (%50-70) düşüktür (46). Pap smearda sensitivite %44, spesifite %90 kabul edilirken, VIA’nın sensitivitesi %77 spesifitesi %64 olarak kabul edilir (45). Sitoloji ile desteklenmiş çalışma sayısı çok azdır. TZ de, squamokolumnar bileşmeye yakın, iyi sınırlı, opak, asetobeyaz lezyonlar pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Bu amaçla lugol solusyonu da (VILI) kullanılmıştır.

- Spektroskopi: Spektroskopi basitçe servikal dokuya gönderilen ve geri gelen ışığın değerlendirilmesidir. Bu muayene sırasında asetik asit kullanılmaz. Yansıyan ışığa göre dokular, normal veya hastalıklı olarak değerlendirilir. Anormal doku ışığı çok daha değişik yansıtacaktır. Hastalıklı dokuda hemoglobinin konsantrasyonu, mukozal kalınlaşma, kapiller perfüzyon, nükleer oran, gibi değişiklikler hastalıkla ilgili optik bir imza oluşturacaktır. Bu teknoloji gelişme halindedir. Sensitivite oranları % 62-92 arasındadır (9).

- Spekuloskopi: Serviks yüzeyine %3-5 ‘lik asetik asit sürüldükten sonra özel bir ışık kaynağı(ve büyütme-opsiyonel) kullanılarak dokusal değişiklikler değerlendirilir. Kolposkopiden daha spesifik ancak daha az sensitiftir (9).

- Servikografi: Serviks yüzeyine seyreltilmiş asetik asit sürüldükten sonra serviksin yüksek kalitede fotoğrafları çekilir ve uzmanlar tarafından yorumlanır. Sensitivitesi % 50, spesifitesi %88’dir. Hastaları geri çağırma gereksinimi vardır. Avantajı ise ucuz ve kolay bir yöntem olmasıdır (46).

• Kolposkopi: Kolposkopi, serviksin daha kolay ve detaylı incelenmesi amacıyla, Hans Hinselman tarafından 1925 yılında icat edilmiştir. Hinselman ve arkadaşları binlerce vakanın detaylı incelenmesi sonucunda preinvaziv ve erken invaziv kanserle ilgili atipik değişiklikleri saptamıştır.



Şekil 9. Hinselman'ın atipik kolposkopik bulgularını resmettiği suluboya çizimi

Fakat geliştirdiği terminoloji ve bunların patolojik bulgularla ilişkisi kolay anlaşılmadığı için ve pap smear yaygınlaştığı için 1950-1960' lara kadar popüler olmamıştır (18). Coppelsan ve ark. , Kolstad, Stahl, Burghart, Townsted gibi yazarlar 1960'larda terminolojiyi geliştirmişler ve kolposkopiye öğretmek için kurslar düzenlemişlerdir. Kolposkopinin asistanlık eğitimine sokulmasıyla, giderek artan ölçüde serviks, vulva, vajina, perine ve hatta penis ve skrotumdaki lezyonları incelemek için kullanılmıştır (4). Hinselman'ın tasarladığı kolposkop zaman içinde geliştirilmiştir. Kolposkop günümüzde serviksi parlak ışıktaki 6-40 kez büyüten optik bir alettir. Kan damarlarının daha iyi görülmesini sağlayan yeşil filtre ve modern kolposkoplarda fiberoptik aydınlatma gücüne sahip ışık kaynağı bulunur. Yine modern kolposkoplara, dijital fotoğraf makinaları veya kameralar bağlanabilmekte; böylece dökümantasyon ve arşivleme yapılabilmektedir (5). Pap testi servikal kanser ve prekürsörlerinin tanısında en maliyet-etkin tarama testidir. Ancak pap testi sadece daha

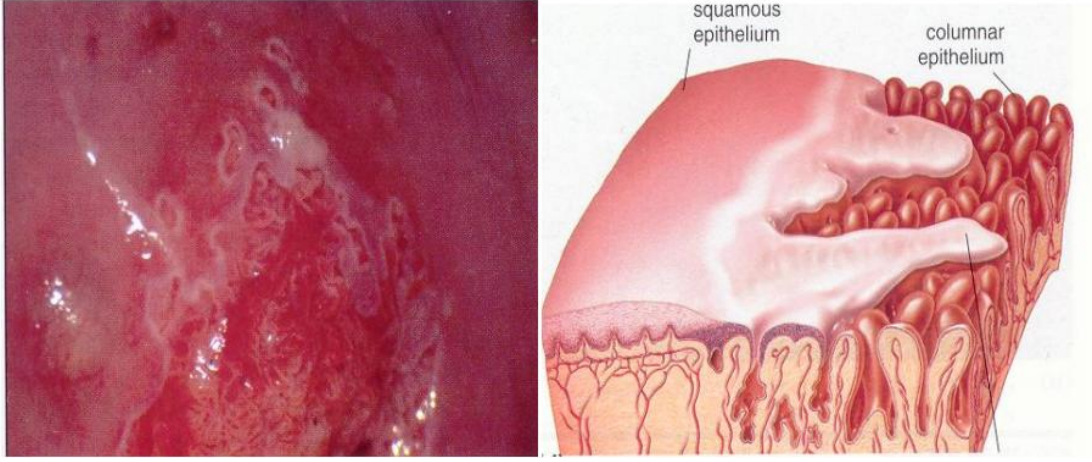
ileri diagnostik prosedürlere ihtiyacı olan hastaları normallerden ayırmaya yarayan bir yöntemdir. Sitolojisi anormal olan hastaların kolposkopik değerlendirilmesi yapılmalı ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Tanıda altın standart histolojidir ve tek kesin tanı testidir (3). Kolposkopi konizasyon gereksinimini belirgin olarak azaltmıştır. Körlemesine yapılan biyopsilerde lezyonun atlanmasına bağlı yalancı negatiflik nedeniyle gereksiz konizasyonlar yapılmakta; bu da morbiditeyi arttırmaktadır. Kolposkopi altında yapılan biyopsiler göstermiştir ki; konizasyon gerekliliği sadece %5.6'dır. Ancak kolposkopi pahalı, zaman alan ve deneyim gerektiren bir tekniktir (6).

Kolposkopi tekniği: Hasta, litotomi pozisyonunda yatırılır. Kolposkopun ışığıyla önce çıplak göz, sonra kolposkopun düşük büyütmesi kullanılarak vulva dikkatle incelenir (inflamasyon, ülser, kondilom). Spekulum yerleştirildikten sonra vajen ve serviks, akıntı, ülser ve HPV enfeksiyonu açısından küçük büyütmeyle incelenir (47). Serviks görüntülendikten sonra gerekli görülürse pap smear tekrarlanır. Serviks en küçük büyütmeyle başlanıp giderek artan büyütmeyle incelenir. Vajenin üst kısmı ve serviks incelenirken mukus fazlalığı serum fizyolojikle ıslatılmış pamukla alınır. Önce servikste renk değişiklikleri incelenir. Bu noktada beyaz epitel görülürse buna lökoplaki denir. Ardından yeşil filtre ile damar patolojileri araştırılmalıdır. Daha sonra %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanır ve 60 sn kadar beklenir. Bu sırada anormal epitelyum "asetobeyaz epitelyum" denen gri-beyaz bir görünüm alır (47). Kolumnar villuslar asetik asit uygulanmasıyla başlangıçta belirgin şekilde büyüyecek daha sonra küçülecek, asetik asitin tekrarlayan uygulamalarıyla tanınmaları zorlaşacaktır. Kolumnar epitel ve skuamöz metaplastik epitelin bileşkesi olan skuamokolumnar bileşke bütünüyle görüldüğünde, muayene tatminkar demektir. Serviks kanserlerinin %95'lik bölümü transformasyon zonundan çıkar ve kolposkopinin yeterli olabilmesi için mutlaka transformasyon zonunun, kolumnar epitelin ve orijinal çok katlı yassı epitelin görülmesi gerekir (6). Normal ve anormal alanların keskin sınırları asetobeyaz etki 30-40 sn içinde kaybolduğundan birkaç kez asit uygulanması gerekebilir. Kolposkopi sırasında asetobeyaz epitel, punktuasyon ve mozaik görünümü aranır. Asetobeyaz lezyon varsa iç ve dış sınırı kontrol edilir. Yeşil filtre ile serviks tekrar muayene edilir. Bu filtre asetobeyaz epitelin sınırlarını kuvvetlendirecek ve anormal damarların belirlenmesini sağlayacaktır. Bu aşamadan sonra rutin

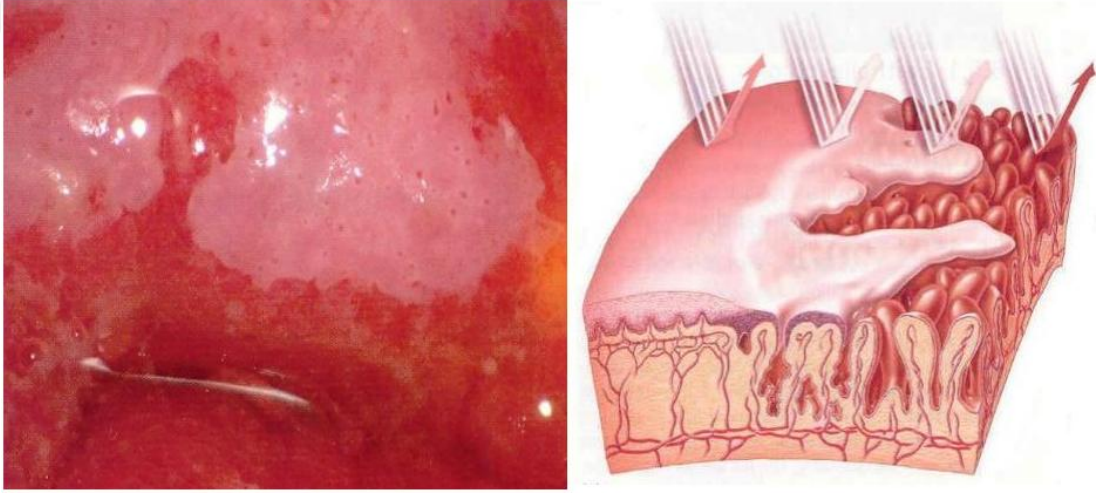
uygulamada yer almamakla beraber gerekli görülen olgularda serviks ve üst vajinaya lugol solüsyonu (%1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu anormal hücrelerde glikojen içeriği az olduğu için bu hücreleri açık renkli alanlar olarak gösterir. Teste göre iyodu tutmayan yani açık renkte kalan alanlar iyot negatif (Schiller pozitif) olarak isimlendirilir. İyodu tutan, yani koyu kahverengi boyanan kısımlar ise iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir. Eğer kolposkopi altında şüpheli alanlar varsa özellikle en ağır alan atlanmadan biyopsi alınmalıdır. Biyopsi sayısı lezyonun büyüklüğüne göre değişebilir. Kanamayı durdurmak için pamuk uçlu bir aplikatörle biyopsi bölgesine Monsel solüsyonu veya gümüş nitrat ile basınç uygulanır. Biyopsiden önce kolpofotografi uygulanabilir. SCB 'nin ve kolposkopi lezyonlarının yeri, bir serviks diagramında gösterilmelidir (41).

Kolposkopi Terimleri

a. Asetobeyaz Epitel: Asetik asitin etkisi hücrenin içerdiği nükleer protein miktarına bağlıdır. Asetik asit uygulandıktan sonra beyazlaşan epitele asetobeyaz epitel denir. Asetik asit glikojen üreten matür epitele etki etmez. Çünkü dış üçte birlik tabakasının altına penetre olamaz, bu bölgedeki hücrelerin küçük nükleusları ve büyük miktarda glikojen içeriği vardır (protein değil). Bu alanlar ışığı geçirip yansıtır kolposkopi esnasında pembe gözükür. Fakat metaplazinin başlangıç göstergeleri mevcutsa bu hücreler beyaz görünür. Çünkü immatür metaplastik hücreler daha büyük çekirdekli olup, bunlar da asetik asitle etkileşir. Metaplastik epitel incedir ve CIN kadar beyaz veya opak değil, ince ve gridir (**Şekil 10,11**) (20). Displastik hücrelerde daha yüksek oranda protein olduğundan bu epitelde maksimum oranda asetik asit tutulumu olacaktır. Böylece ışığın geçişi engellenmiş olacaktır (**Şekil 12**).



Şekil 10. İmmatür metaplastik epitelin kolposkopik görünümü



Şekil 11. İmmatür metaplastik epitelden kolposkop ışığının yansıması ve soluk asetobeyaz görünüm



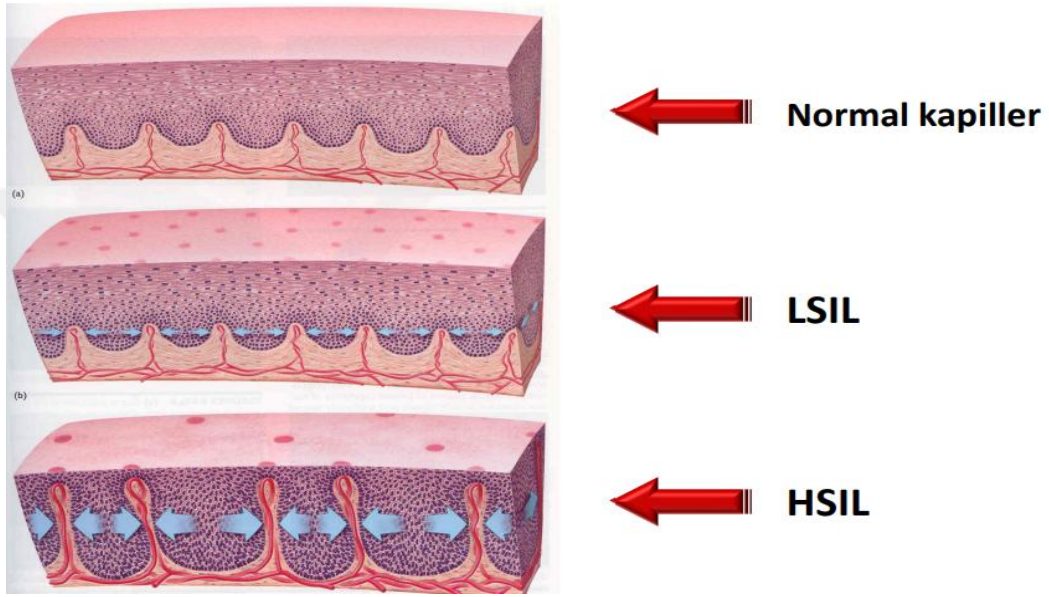
Şekil 12. Dens asetobeyaz görünüm

b. Lökoplaki: Beyaz plak demektir. Kolposkopik terminolojiye göre, asetik asit uygulanmasından önce görünen beyaz epiteldir (**Şekil 13**). İmmatür skuamöz epitelyal hücrelerin keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönme potansiyeli vardır. Serviks ve vajende bu üretim glikojene doğru olmalıdır. Keratinizasyon bu bölgelerde anormaldir. HPV, CIN'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diyafram, pesser, tampon kullanımından kaynaklanan kronik travma ve radyoterapi gibi birçok etken lökoplakiye yol açabilir. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi HPV enfeksiyonudur (3, 10).



Şekil 13. Lökoplaki

c. Punktuasyon: Uçlardan nokta koleksiyonu olarak başlayan ve yüzeyde dilate olarak sonlanan kapillerler kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm alır. Buna punktuasyon denir. Transformasyon zonunda küçük peteşi sahaları şeklindedir. Yüksek dereceli lezyonlarda interkapiller mesafe artmıştır (**Şekil 14**). Bu damarlar iyi sınırlanmış asetobeyaz epitel altında oluşuyorsa, anormal epitele, çoğunlukla da CIN'e işaret eder (9, 10).



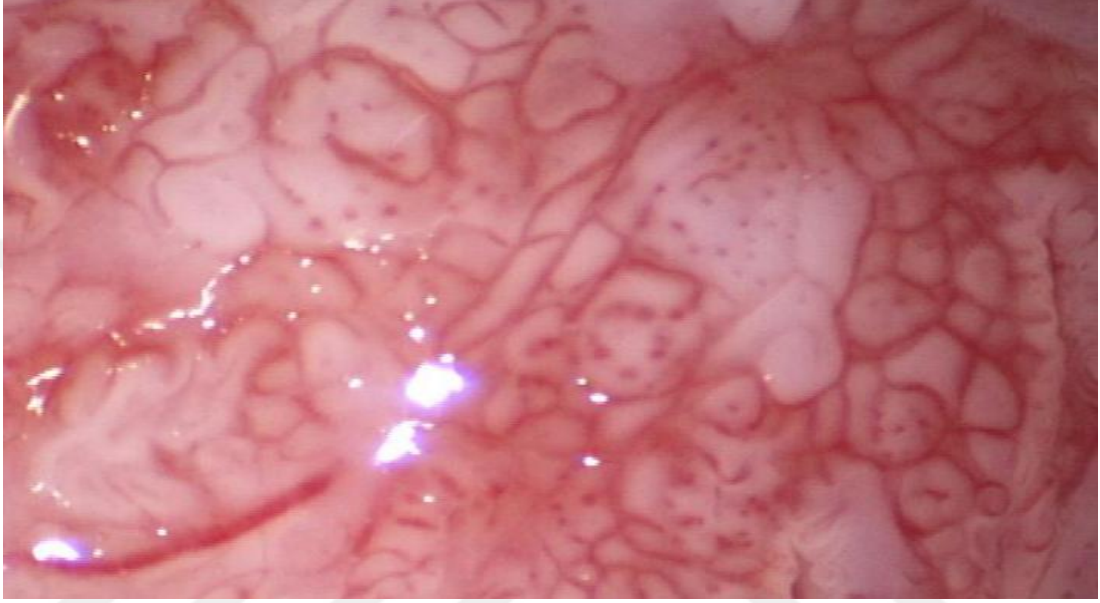
Şekil 14. Servikal lezyonlarda damar değişiklikleri



Şekil 15. A) İnce punktuasyon

B) Kaba punktuasyon

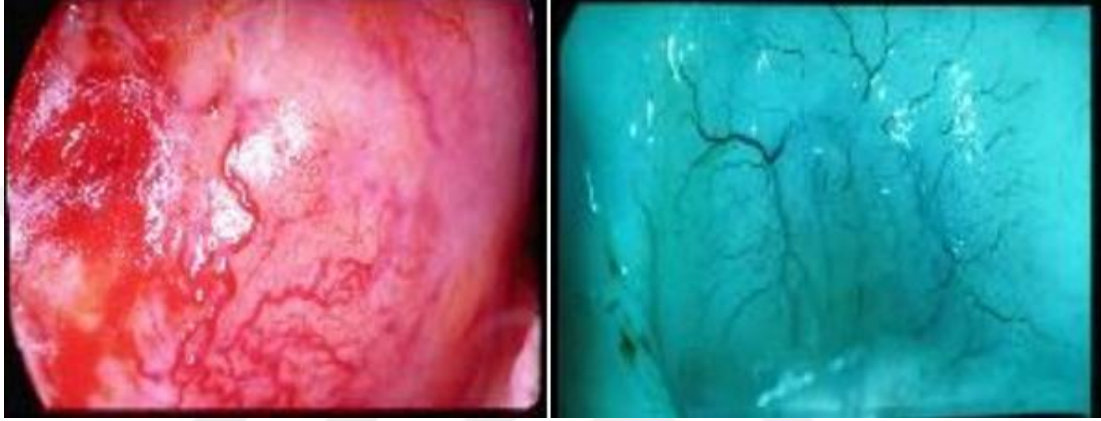
d. Mozaik patern: Bir araya gelen asetobeyaz epitel bloklarını çevreleyen terminal kapillerler mozaik benzeri bir görünüm oluşturduklarından bu ad verilmiştir. Damarlanma daha da çok arttığı için, artık kapillerler kıvrımlar yapmaktadır ve kolposkopta bu damarların çevrelediği beyazlaşmış epitelyum adacıkları karo taşları veya mozaik şeklinde görülür (**Şekil 16**) (39).



Şekil 16. Dens asetobeyaz alanda kaba punktuasyon ve kaba mozaik yapı

e. Atipik vasküler patern: Daha çok ileri evre CIN, mikroinvaziv ve invaziv servikal kanserin karakteristiğidir. Büyüyen neoplastik sürecin artmış oksijen ve besin gereksinimi vardır. Tümör ve lokalize dokunun ürünü olan büyüme faktörleri ve diğer sitokinler sayesinde anjiogenez oluşur. Normalde servikal stromadaki damarlar en iyi Nabothi kistleri üzerinde görülür ve ağaç dalı şeklindedir. Bu bölgedeki damarlar ağaç dallarına benzeyen, dallandıktan sonra gittikçe incelen damarlar şeklindedir. Halbuki tümör varlığında kanlanma ihtiyacı çok fazla arttığından anjiogenezle oluşan kan damarı yoğunluğu çok artmıştır. Bunlar da küçük alana sığamadığından kanser hücreleri tarafından yüzeye doğru itilir. Anormal şekilde kıvrımlar gösterir ve yapıları bozulur (9). Anormal kan damarları keskin açılı ve bazen künt sonlanımla uzanan ve bazen de dallandıktan sonra genişleyen yapılardır. Keskin dönüş, dilatasyon ve luminal daralma bu damarların karakteristiğidir.

Anormal damarlar firkete, toplu iğne, virgül, ‘‘J’’ şeklinde, tirbüşon gibi yapıdadır. Spiral, ağ görümlü olabilir (Şekil 17). Bütün bu görüntülerin kesin olarak prekanseröz epitelyal lezyonlara ait olmadığı özellikle belirtilmelidir. Rutin kolposkopi sırasında lökoplaki görüldüğünde alınan biyopside CIN veya mikroinvazyon çıkma olasılığı %7.4, mozaik veya punktuasyonda %16,8, lökoplaki+mozaik patern+punktuasyonda %31 olarak bulunmuştur (39, 40).



Şekil 17. Atipik vasküler patern

Kolposkopik muayenenin yetersiz olduğu durumlarda veya kolposkopik muayenede sitolojide belirtilen anormalliği açıklayacak bulgu yoksa ECC yapılmalıdır (9). ECC internal ostan eksternal oşa kadar olan bölgeden yapılmalıdır. Küretaj sırasında küreti çıkarmadan tüm kanal çevresi kürete edilmeli ve bu işlem iki kez tekrarlanmalıdır (18).

KOLPOSKOPİ	KOLPOSKOPİK TERİM	KOLPOSKOPİK GÖRÜNÜM
Normal Kolposkopi Bulguları	Orijinal çok katlı yassı epitel	Asetik asit uygulaması sonrası değişmeyen pembe yüzeyle alan
	Orijinal silindirik epitel	Asetik asit uygulaması ile üzüm benzeri görünüm
	Transformasyon zonu	Nabothi kistleri, düzenli damar yapıları
Anormal Kolposkopi Bulguları	Asetowhite alan	Opak veya beyaz görünümlü alan
	Punktüasyon	Yüzeyde dilate olarak sonlanan kapillerlerin oluşturduğu noktalı görünüm
	Mozaik Patern	
	Lökoplaki	Asetik asit uygulamadan önce beyaz alan, aynı zamanda iyot negatif
	İyot negatif (Schiller pozitif)	İyot tutmayan alanlar
	Atipik damarlanma	Spiral, tirbüşon, j şeklinde damarlar
	Tepe Bulgusu	SCB' ye çok yakın uzanan birçok dens, opak asetobeyaz tepeler, uçlar
	Paçavra Bulgusu	Epitelin bir kısmı kabuk gibi soyulur altta belirgin erozyon çıkar veya epitel bir paçavra gibi yerinden kalkar
	Manşet Bulgusu	Manşet biçimli bez ağzları
	Sınır İçinde Sınır	Aynı lezyon içinde ince ve dens asetobeyaz sahalar arasındaki keskin demarkasyon hattıdır.
Şüpheli İnvaziv Karsinom		Atipik damarlar, Düzensiz yüzey konturu, Ülserasyon, Epitelyal yükseklikler
Yetersiz Kolposkopi	Skvamokolumnar bileşkenin görülmemesi	Postmenopozal, kriyocerrahi, konizasyondan sonra skuamokolumnar bileşke görülemeyebilir
	Ağır inflamasyon veya ağır atrofi	

Tablo 2.2. Kolposkopik terimler ve bunların kolposkopideki görünümleri

C)Diğer Servikal Tarama Yöntemleri:

• Polar Probe: Servikal taramaya optik elektronik bir yaklaşımdır. 1990’larda bulunmuştur. Sistem mobil bir cihazdan oluşmaktadır. Dokulara düşük voltajlı elektrik veren prob ektoservikte gezdirilerek uygulanır. Yansıyan elektrik akımı, kaydedilen elektriksel değişikliğin, daha önce tanımlanan normal ve anormal doku değişikliklerinin saklandığı bilgi bankasıyla karşılaştırılır. Sonuçta o sırada hastanın takibi ve tedavisine de karar verilebilir. Sitolojiden sisteme geçiş ve primer tarama cihazı olarak kullanılabilirliği tartışılmaktadır (49). LSIL için %85 ve HSIL için %90, invaziv karsinom için %99 doğruluk oranları belirtilmiştir (48).

2.7. TÜRKİYE’DE SERVİKAL KANSER TARAMASI

Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafınca ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alınarak ideal tarama yöntemi Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’nun yürüttüğü, beş yılda bir uygulanan, HPV testi veya Pap-smear testi ile tarama olarak belirlenmiştir.

a. HPV Testi: HPV DNA’nın serviks kanseri ile ilişkisi artık kanıtlanmış olup, serviks kanserli hastaların %99.9’un da HPV DNA varlığı gösterilmiştir. HPV testinin negatif olması durumunda; takip eden beş yıl içerisinde servikal kanser olma ihtimali çok düşüktür. Servikal kanser taramalarında kullanılacak HPV testlerinin; uluslararası geçerliliği olmalı ve toplum tabanlı sağlık taramalarında kullanılabilirliğini gösteren FDA onayı bulunmalıdır.

b. Pap-smear Testi: Pap-smear testi dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanan sitolojik bir tarama testidir. HPV veya Pap-smear testi her beş yılda bir tekrarlanır. Toplum tabanlı kanser taraması yapılan bireyler vatandaşlık kimlik numaraları ile kayıt edilerek mükerrer testlerden kaçınılır.

c. Hedef Popülasyon Ve Tarama Sıklığı: Ülkemiz koşulları dikkate alındığında gerçekleştirilebilir hedef, kadınlarda 30 yaşında başlayan ve 65 yaşında biten toplum tabanlı taramadır (30 ve 65 yaşlar dahil edilecektir). Taranacak popülasyon, aile hekimlerine kayıtlı bireyler esas alınarak tanımlanmalıdır. HPV veya

Pap-smear testi geliştirilecek davet yöntemleriyle her beş yılda bir tekrarlanır. Son iki HPV veya Pap-smear testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilmelidir.

d. Özel Durumlar:

Histerektomi Sonrası Tarama: Benign jinekolojik nedenlerle total histerektomi yapılmış olguların takibi (CIN II ve III varlığı, benign kabul edilmemektedir), gerekli değildir. CIN II ve III nedeniyle histerektomi yapılan olgularda; üç dökümante edilebilen (raporu olan), teknik olarak yeterli negatif sitoloji ve son 10 yılda anormal/pozitif sonuç yokluğunda tarama kesilmelidir.

e. Taramanın Yürütüldüğü Yer: Ulusal toplum tabanlı serviks kanseri taramaları Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ve Toplum Sağlığı Merkezleri (TSM) bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri [KETEM] tarafından yürütülür.

f. HPV veya Pap-smear Testinin Yapılması: ASM’nde veya TSM’nde (KETEM) görevli, bu konuda eğitim almış sağlık personeli tarafından uygulama yapılır. Uygulama öncesi Kanser Dairesi’nce hazırlanılmış bilgilendirilmiş onam formları imzalatılır. Alınan materyaller Türkiye Halk Sağlığı Kurumu veya Halk Sağlığı Müdürlüklerince belirlenen merkezlere inceleme için uygun tespit koşullarında gönderilir. Kişi bilgileri AHBS’ye ya da TSM birimlerindeki (KETEM) kişisel dosyasına işlenir. Bu işlemleri ASM’lerde ilgili Aile Hekimleri, TSM’lerde ise sorumlu hekimler takip eder.

g. Testlerin Değerlendirilmesi: Serviks kanseri tarama test sonuçları ASM’lerde AHBS’ye, TSM Birimlerinde ise haftada bir Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar, Programlar ve Kanser Birimi’nce AHBS’ye kaydedilmek üzere ASM’lere bildirir. PAP-smear yöntemiyle yapılan taramalarda Bethesda raporlama sistemi (2001) kullanılır. İncelenen negatif lamalar 5 yıl, pozitif lamalar 20 yıl olmak üzere arşivlenir. Kişiler, en geç 20 gün içinde sonuç ve bundan sonraki süreç hakkında bilgilendirilir, gerekli yönlendirmeler yapılır.

h. Anormal Sonucu Olan Hastalarda Uygulanacak Yönetim: Anormal sonuç HPV testinin pozitif olması veya Pap-smear’de anormal hücrelerin görülmesidir (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, Atipik glandüler hücreler vb). Bunun için birey ileri merkezlerdeki kadın doğum uzmanlarına yönlendirilir. Sevk edilecek ileri merkezler

ve kolposkopi merkezleri (kamu ya da özel merkezlere ait merkezler), Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı'nca belirlenir.

1. Tarama Testlerinin Kabul Edilmemesi Durumunda Yönetim: Bireylere serviks kanseri ve taraması hakkında gerekli eğitim verildikten sonra, kişi taramayı ret edebilir. Bu durumda bireyin kendi isteği ile HPV veya Pap-smear testini istemediği ASM'lerde AHBS'ye, TSM birimlerinde ise bireylerin kişiisel dosyasına işlenir ve imzalı beyanları alınır. Bir yıl sonra taramaya tekrar davet edilir (50).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma protokolünün Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu'nun 01.02.2018 tarih ve 02 nolu toplantı kararı onaylanması sonrası, 2014 Ocak-2018 Ekim tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Kolposkopi Biriminde kolposkopi yapılan, servikal sitoloji sonucu normal, HR-HPV (+) olan 741 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların klinik veri ve kolposkopi sonuçları karşılaştırıldı.

Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Yapılacak bu çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 2014 Ocak-2018 Ekim tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Kolposkopi Biriminde kolposkopi yapılan, servikal sitoloji sonucu normal, HPV (+) olan tüm hastalar.

Çalışma dışı tutma kriterleri:

- Servikal sitoloji (+), HPV (+) hastalar
- Servikal sitoloji (+), HPV (-) hastalar
- Serviksin premalign/malign hastalıkları nedeniyle takipte olan hastalar
- Kolposkopik inceleme ve izlemi hastanemizde yapılmamış hastalar

3.2. SMEAR VE PATOLOJİK İNCELEME

Smearler servibrush ile alındı ve lam üzerine yayılarak 25-30 cm uzaklıktan püskürtülen sprey ile fikse edildi ve incelenmek üzere patoloji laboratuvarına gönderildi. Smearler patoloji uzmanı tarafından Bethesda derecelendirme sistemiyle değerlendirildi. Bethesda sistemine göre ilk alınan smear ile kontrol smear örnekleri ile değerlendirildi. HPV DNA'ların çoğunluğu HPV Merkez Laboratuvarında Hybrid Capture 2 yöntemiyle çalışıldı.

3.3 KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİYOPSİ

Servikal sitolojisi normal HPV (+) olup, hastanemize refere edilen hastalara kolposkopi yapıldı. Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil filtre

bulunan binoküler Leica CLS 150 XC marka kolposkopi aleti ile yapıldı. İncelemeler bir uzman doktor ve bir asistan doktor tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu, serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3-5 asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60-120 saniye beklendi ve ardından küçük ve büyük büyültmelerde serviks yeniden tarandı. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edildi. Lugol solüsyonu ile serviks boyandıktan sonra iyot tutmayan alanlar belirlendi. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erezyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan Kevorkiyan ve Tischler servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Servikal biyopsi örnekleri LAST sınıflandırma sistemine göre LSIL/HSIL olarak bu konuda deneyimli patoloji uzmanları tarafından değerlendirildi. Hastalar biyopsi sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı. LAST sınıflandırma sistemine göre patoloji sonucu HSIL olan hastalar High grade, LSIL olan hastalar Low grade, Adenokarsinoma in situ olanlar AIS, Skuamöz hücreli karsinom olan hastalar da SCC olarak değerlendirildi. Diğer grubu da biyopsi sonucu benign olan hastalar oluşturmaktaydı.

3.4. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma 2014 Ocak-2018 Ekim tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Kolposkopi Biriminde kolposkopi yapılan, servikal sitoloji sonucu normal, yüksek onkojenik riskli HPV (+) olan 741 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 22 ile 68 arasında değişmekte olup ortalama $43,49 \pm 9,2$ yıldır.

Tablo 4.1'de araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Hastaların %85.4'ü evli, %14.6'sı bekar, %70.3'ü premenopozal dönemdeydi ve %5.5'inde postkoital kanama mevcuttu. Hastaların parite ortalaması $2,3 \pm 1,2$ (min: 0-maks: 9) ve çoğunluğu ilkokul mezunu idi (%36,8).

Tablo 4.1: Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

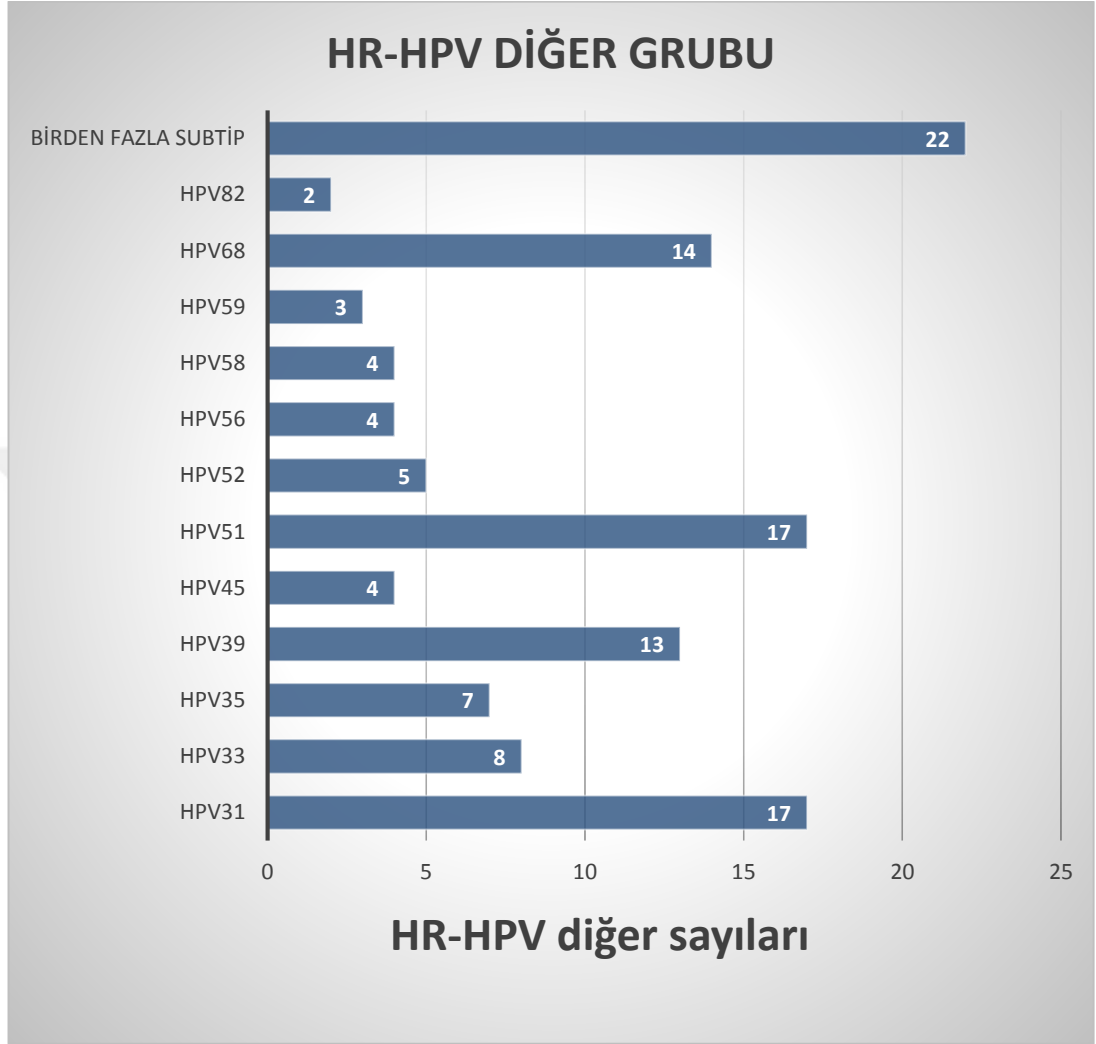
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan) Ort±SD	22-68 43,5±9,2
Parite	Min-Mak (Medyan) Ort±SD	0-9 2,3±1,2
Sigara Kullanımı, n (%)		
Kullanıyor		327(44,1)
Kullanmıyor		414 (55,9)
Menopoz Durumu, n (%)		
Premenopoz		521(70,3)
Postmenopoz		220 (29,7)
Öğrenim Durumu, n(%)		
En fazla okuryazar		28 (3,8)
İlkokul		273 (36,8)
Ortaokul		102 (13,8)
Lise		214 (28,9)
Üniversite		124 (16,7)
Medeni Durumu, n (%)		
Evli		633 (85,4)
Bekar		108 (14,6)
Postkoital Kanama, n (%)		41 (5,5)

Tablo 4.2: Human Papilloma Virüs (HPV) Dağılımları

Human Papilloma Virüs;	n (%)
HPV 16	248 (%33,5)
HPV 16 + YR Diğer	120 (%16,2)
HPV 18	39 (%5,3)
HPV 18 + YR Diğer	21 (%2,8)
HPV 16 + 18	20 (%2,7)
HR-HPV Diğer	293 (%39,5)

Yüksek onkojenik riskli HPV alt tipleri incelendiğinde; olguların %33,5'inde (n=248) HPV 16 pozitif, %16,2 (n=120) HPV 16+HR-HPV diğer pozitif, %5,3 (n=39) HPV 18 pozitif, %2,8 (n=21) HPV 18+HR-HPV diğer pozitif, %2,7 (n=20) HPV 16+18 pozitif, %39,5 (n=293) HR-HPV Diğer pozitif bulunmuştur (**Tablo 4.2**). HPV16+18 dışı diğer HR-HPV dağılımları **Şekil 18'** de sunulmuştur.

Şekil 18: Human Papilloma Virüs dağılımları



Araştırma kapsamında incelenen hastaların %47,1'i normal kolposkopik bulgulara sahipti, bu yüzden biyopsi alınmadı. Ardından bu hastalar ASCCP kılavuzuna göre yönetildi. Biyopsi alınan 392 hastanın 239 (%61)'unun sonucu benign iken, 78 (%19.9)'ünün LSIL, 74 (%18.9)'ünün HSIL, 1 (%0.2) hastanın sonucu ise SCC idi. Biyopsi alınan hastalar içinde HPV tipi 16 olanların yüzdesi biyopsi alınmayanlardan anlamlı olarak yüksek iken, HPV tipi "HR-HPV Diğer" olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p=0.001$; $p<0.001$) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3: Biyopsi alınma durumuna göre HPV tiplerinin dağılımı

HPV Tipleri	Toplam (n=741)	Biyopsi Alınma Durumu		p
	n (%)	Alınmamış (n=349)	Alınmış (n=392)	
16	248 (33.5)	95 (27.2)	153 (39.0)	0.001
16+diğer	120 (16.2)	50 (14.3)	70 (17.9)	0.193
18	39 (5.3)	16 (4.6)	23 (5.9)	0.435
Birden fazla subtip	37 (5.0)	15 (4.3)	22 (5.6)	0.412
18+diğer	21 (2.8)	8 (2.3)	13 (3.3)	0.402
16+18	20 (2.7)	7 (2.0)	13 (3.3)	0.272
Diğer	256 (34.5)	158 (45.3)	98 (25.0)	<0.001

Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonuçları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.034$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın biyopsi sonucu benign olanlarla LSIL olanlar arasında olduğu görüldü. Biyopsi sonucu LSIL olanların yaşı benign olanlardan anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.4.**).

Tablo 4.4. Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonucuna göre yaşlarının dağılımı

Biyopsi Sonucu	n	Yaş (yıl)	p
		ort±SD (min-maks)	
Benign	239	42.4±8.8 (25-65) ^b	0.027*
LSIL	78	39.8±7.9 (23-64)	
HSIL	74	39.8±6.7 (30-61)	
SCC*	1	59	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; bPost-hoc ikili karşılaştırmada "LSIL" ile anlamlı fark saptandı; İstatistiksel karşılaştırmaya "SCC" olan hasta dahil edilmemiştir

Hastaların menopoz durumları arasında biyopsi sonucu benign ve LSIL olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.005$;

p=0.023). Postmenopoz döneminde olan hastalar içinde biyopsi sonucu benign olanların yüzdesi premenopoz döneminde olanlardan anlamlı olarak yüksek iken LSIL olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.5.1.**).

Tablo 4.5.1. Biyopsi alınan hastaların menopoz durumuna göre biyopsi sonucunun dağılımı

	Toplam (n=392)	Menopoz Durumu		p ^a
		Postmenopoz (n=239)	Premenopoz (n=153)	
		n (%)	n (%)	
Biyopsi Sonucu				
Benign	239 (61.0)	58 (76.3)	181 (57.3)	0.002
≥ LSIL	153 (39.0)	18 (23.7)	135 (42.7)	

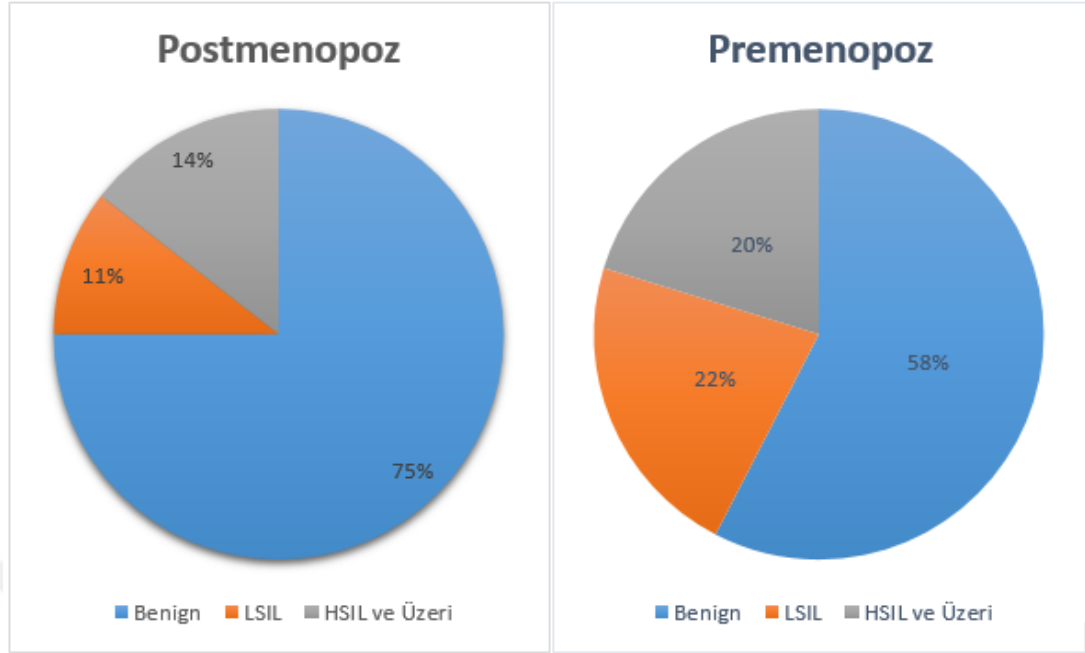
n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi

Diğer taraftan hastaların menopoz durumları arasında biyopsi sonucu HSIL ve üzeri olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4.5.2.**).

Tablo 4.5.2. Biyopsi alınan hastaların menopoz durumuna göre biyopsi sonucunun dağılımı

	Toplam (n=392)	Menopoz Durumu		p ^a
		Postmenopoz (n=239)	Premenopoz (n=153)	
		n (%)	n (%)	
Biyopsi Sonucu				
Benign	239 (61.0)	57 (75.0)	182 (57.6)	0.005
LSIL	78 (19.9)	8 (10.5)	70 (22.2)	0.023
≥ HSIL	75 (19.1)	11 (14.5)	64 (20.2)	0.250

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson



Şekil 19: Biyopsi alınan hastaların menopoz durumuna göre biyopsi sonucunun dağılımı

Ayrıca hastaların menopozal durumuna göre HPV tiplerinin dağılımı karşılaştırıldığında premenopozal hastalarda HPV 16 pozitifliği anlamlı olarak yüksek ($p=0,048$), postmenopozal hastalarda da HR-HPV Diğer anlamlı yüksek bulundu ($p=0,007$) (**Tablo 4.6.**).

Tablo 4.6. Menopoz durumuna göre HPV tiplerinin dağılımı

	Toplam (n=741) n (%)	Menopoz Durumu		p
		Postmenopoz (n=239) n (%)	Premenopoz (n=153) n (%)	
HPV Tipleri				
16	248 (33.5)	62 (28.2)	186 (35.7)	0.048
16-18	20 (2.7)	6 (2.7)	14 (2.7)	0.975
16-diğer	120 (16.2)	30 (13.6)	90 (17.3)	0.219
18	39 (5.3)	11 (5.0)	28 (5.4)	0.835
18-diğer	21 (2.8)	6 (2.7)	15 (2.9)	0.909
HR-HPVDÇP*	37 (5.0)	13 (5.9)	24 (4.6)	0.457
Diğer	256 (34.5)	92 (41.8)	164 (31.5)	0.007

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

*HR-HPV Diğer çoklu pozitif

Hastaların HPV tiplerine göre biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında HPV tipi 16, 18 ve diğer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.024$; $p=0.010$). Biyopsi sonucu HSIL ve üzeri olan hastalar içinde HPV tipi 16 olanların yüzdesi diğer HPV tiplerinden anlamlı olarak yüksek iken HPV tipi 18 ve diğer olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonuçları arasında HPV16+18, 16-diğer, 18-diğer ve birden fazla subtip açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.7.**).

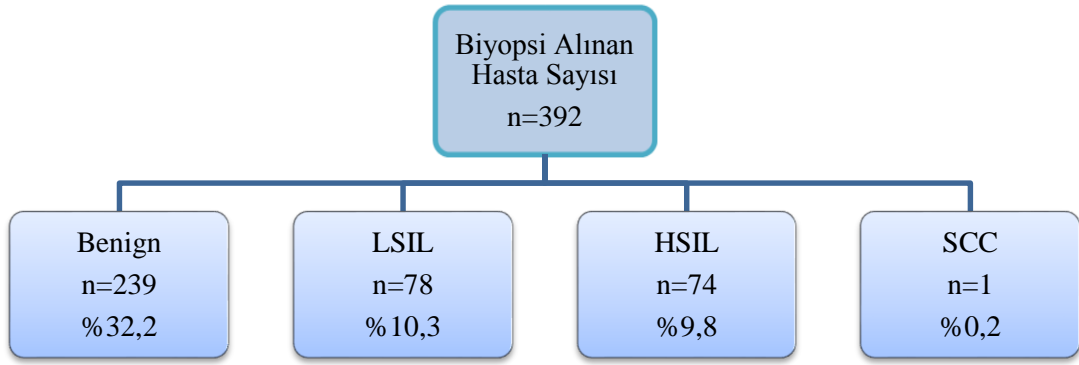
Tablo 4.7. Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonucuna göre HPV tiplerinin dağılımı

HPV Tipleri	Toplam (n=392) n (%)	Biyopsi Sonucu			p
		Benign (n=239) n (%)	LSIL (n=78) n (%)	≥ HSIL (n=75) n (%)	
16	153 (39.9)	90(37.7)	19 (24.4)	44 (58.7)	<0.001
16+18	13 (3.3)	5 (2.1)	4 (5.1)	4 (5.3)	0.238
16+diğer	70 (17.9)	41(17.2)	14 (17.9)	15 (20.0)	0.854
18	23 (5.9)	15 (6.3)	8 (10.3)	0	0.024
18+diğer	13 (3.3)	9 (3.8)	3 (3.8)	1 (1.3)	0.566
HR-HPVDÇP*	22 (5.6)	15 (6.3)	5 (6.4)	2 (2.7)	0.467
Diğer	98 (25.0)	64 (26.8)	25 (32.1)	9 (12.0)	0.010

*HR-HPV Diğer çoklu pozitif

Diğer taraftan hastaların biyopsi sonuçları arasında HPV tipi 16 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.003$). Biyopsi sonucu LSIL olan hastalar içinde HPV tipi 16 olanların yüzdesi diğer biyopsi sonuçlarından anlamlı olarak düşüktü.

Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonuçları arasında HPV 16-18, 16-diğer, 18, 18-diğer, HR-HPV Diğer çoklu pozitif ve HR-HPV Diğer tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 20: Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonuçlarının şematik gösterimi

Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonucunun LSIL+HSIL ve üzeri olma durumuna göre HPV16, HPV16+18, HPV16+diğer, HPV18, HPV18+diğer, Birden fazla subtip ve diğer tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.8.**).

Tablo 4.8. Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonucunun LSIL+HSIL ve Üzeri olma durumuna göre HPV tiplerinin dağılımı

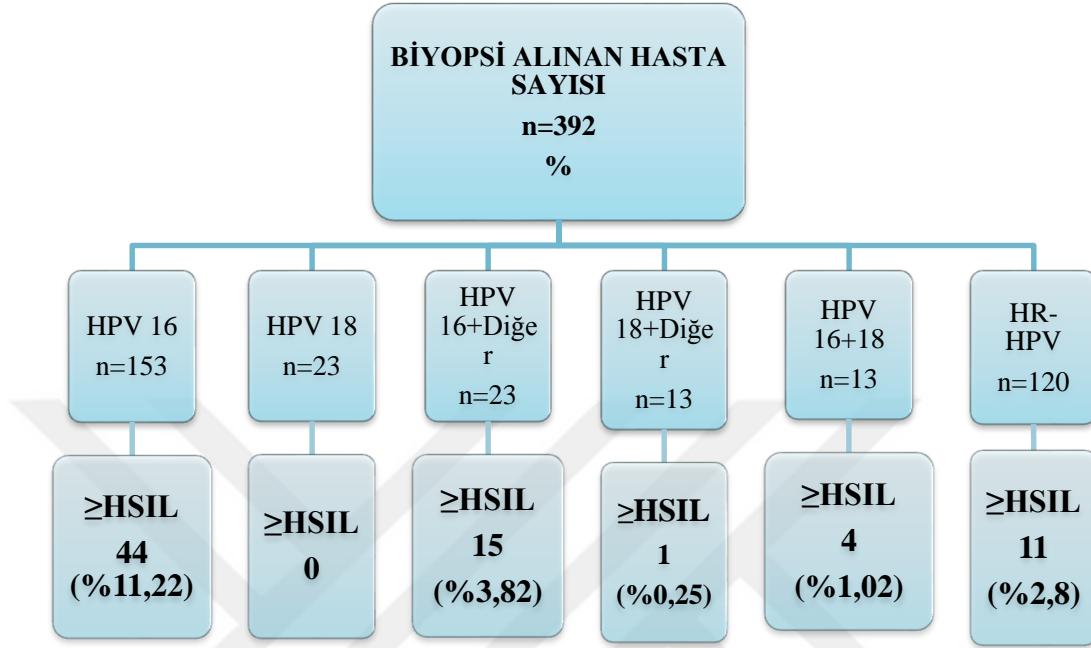
Toplam (n=392)	Biyopsi Sonucu		p ^a
	Benign (n=239)	LSIL+≥HSIL (n=153)	
n (%)	n (%)	n (%)	

HPV Tipleri-2				
16	153 (39,9)	90 (37.7)	63 (41.2)	0.486
16+18	13 (3.3)	5 (2.1)	8 (5.2)	0.091
16+diğer	70 (17.9)	41 (17.2)	29 (19.0)	0.650
18	23 (5.9)	15 (6.3)	8 (5.2)	0.667
18+diğer	13 (3.3)	9 (3.8)	4 (2.6)	0.535
HR-HPVDÇP*	2 (5.6)	15 (6.3)	7 (4.6)	0.475
Diğer	98 (25.0)	64 (26.8)	34 (22.2)	0.310

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi

*HR-HPV Diğer çoklu pozitif

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan biyopsi alınanların biyopsi sonuçları benign olanlar arasında HPV tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.674)



Şekil 21: ≥HSIL patolojiye sahip hastaların HPV dağılımları

İncelenen hastalardan biyopsi alınanların biyopsi sonuçları arasında Grup 1 (HPV16, HPV18, HPV16+18), Grup 2 (HPV16-HR-HPV Diğer, HPV18-HR-HPV Diğer), Grup 3 (HR-HPV Diğer) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.316; p=0.684; p=0.147) (Tablo 4.9.).

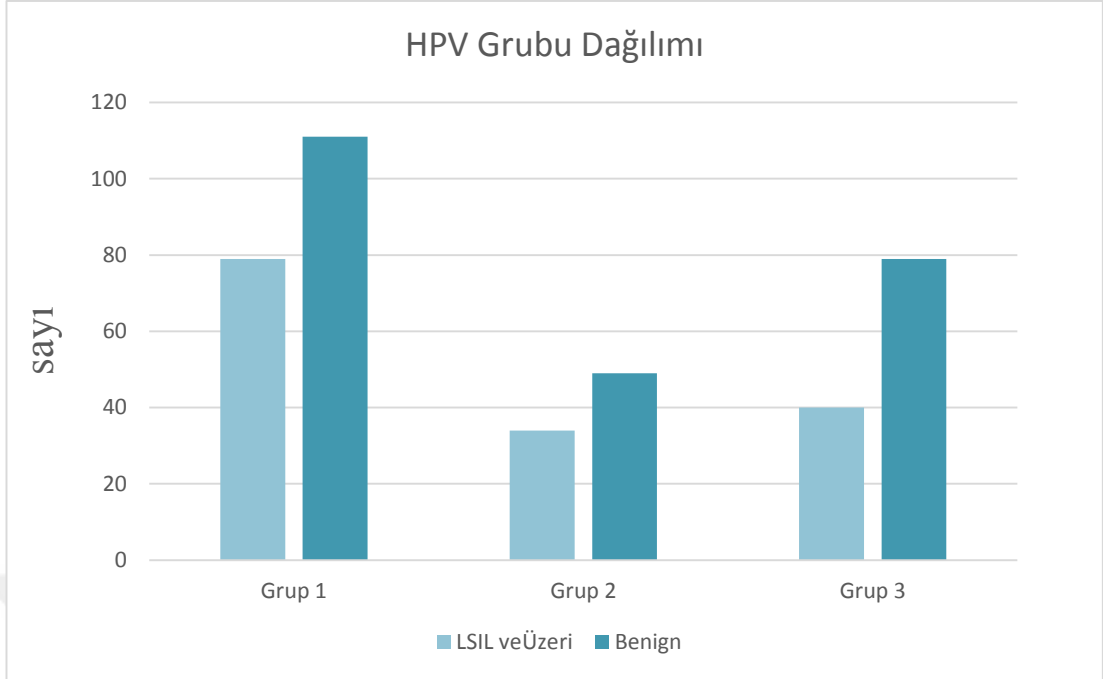
Tablo 4.9. Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonucuna göre HPV grubunun dağılımı

Toplam (n=392)	Biyopsi Sonucu		p ^a	
	≥LSIL (n=153)	Benign (n=239)		
n (%)	n (%)	n (%)		
HPV Grubu				
Grup 1	190 (48.4)	79 (51.7)	111 (46.4)	0.316
Grup 2	83 (21.2)	34 (22.2)	49 (20.5)	0.684
Grup 3	120 (30.4)	40 (26.1)	79 (33.1)	0.147

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi

*Grup 1 HPV 16, HPV 18, HPV 16+18
Diğer

*Grup 2 HPV 16-HR-HPV Diğer ve HPV 18-HR-HPV
Diğer
*Grup 3 HR-HPV



Grup 1: HPV16, HPV18, HPV16+18 Grup 2: HPV 16+HR-HPV Diğer, HPV18+HR-HPV Diğer Grup 3: HR-HPV Diğer

Şekil 22: Biyopsi alınan hastaların biyopsi sonucuna göre HPV grubunun dağılımı

Hastaların %54,0'ına ECC yapıldı. ECC yapılan 388 hastanın %97,0'sinin sonucu benign, %1,5'inin LSIL ve yine %1,5'inin HSİL idi (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. ECC yapılma durumu ve ECC sonucu

ECC Durumu	400 (54,0)
ECC Sonucu	
Benign	388 (97,0)
LSIL	6 (1,5)
HSİL	6 (1,5)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde

ECC yapılanların ECC sonucuna göre HPV tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1.000$) (**Tablo 4.11**)

Tablo 4.11. ECC sonucuna göre HPV tiplerinin dağılımı

	Toplam (n=741)	ECC Sonucu			p
		Benign (n=388)	LSIL (n=6)	HSIL (n=6)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
HPV Tipleri					
16	138 (34,5)	131 (33,8)	4 (66,7)	3 (50,0)	0.176
16+18	16 (4,0)	15 (3,9)	0	1 (16,7)	0.250
16+diğer	73 (18,3)	71 (18,3)	0	2 (33,3)	0.324
18	23 (5,8)	23 (5,9)	0	0	0.686
18+diğer	16 (4,0)	16 (4,1)	0	0	0.773
HR-HPVDÇP*	20 (5,0)	20 (5,2)	0	0	0.722
Diğer	114 (28,5)	112 (28,9)	2 (33,3)	0	0.289

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

*HR-HPV Diğer çoklu pozitif

Hastaların sigara kullanma durumları arasında HPV16, HPV16+18, HPV16+diğer, HPV18, HPV18+diğer, Birden fazla subtip ve diğer tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.12**).

Tablo 4.12: Sigara kullanma durumuna göre HPV tiplerinin dağılımı

	Toplam (n=741)	Sigara Kullanma Durumu		p
		Kullanıyor (n=311)	Kullanmıyor (n=430)	
		n (%)	n (%)	
HPV Tipleri				
16	248 (33,5)	107 (34,4)	141 (32,8)	0.646
16+18	20 (2,7)	9 (2,9)	11 (2,6)	0.781
16+diğer	120 (16,2)	42 (13,5)	78 (18,1)	0.091
18	39 (5,3)	21 (6,8)	18 (4,2)	0.123
18+diğer	21 (2,8)	5 (1,6)	16 (3,7)	0.087
HR-HPVDÇP*	37 (5,0)	18 (5,8)	19 (4,4)	0.398
Diğer	256 (34,5)	109 (35,0)	147 (34,2)	0.808

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

*HR-HPV Diğer çoklu pozitif

Biyopsi alınan hastaların sigara kullanma durumları arasında biyopsi sonucunun benign ve HSIL ve üzeri olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0.011; p=0.005). Sigara kullanan hastalar içinde biyopsi sonucu benign olanların yüzdesi sigara kullanmayan hastalardan anlamlı olarak düşük iken HSIL ve üzeri olanların yüzdesi anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. Sigara kullanma durumuna biyopsi sonucunun dağılımı

	Toplam (n=392) n (%)	Sigara Kullanma Durumu		p
		Kullanıyor (n=182) n (%)	Kullanmıyor (n=210) n (%)	
Biyopsi Sonucu				
Benign	239 (61,0)	100 (54,9)	139 (66,2)	0.023
LSIL ve Üzeri	153 (39,0)	82 (45,1)	71 (33,8)	
Biyopsi Sonucu		(n=184)	(n=208)	
Bengin	248 (33,5)	100 (54,3)	139 (66,8)	0.011
LSIL	20 (2,7)	38 (20,7)	40 (19,2)	0.725
≥HSIL	120 (16,2)	46 (25,0)	29 (13,9)	0.005

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Biyopsi sonucu HSIL gelen 74 hastanın 59'una konizasyon, 14'üne LEEP (loop electrosurgical excision procedure) yapıldı.

Konizasyon yapılan 59 hastanın 48'inde cerrahi sınır negatif izlendi. Cerrahi sınır pozitif izlenen 9 hastanın 2 tanesine rekonizasyon, 7 tanesine histerektomi yapıldı. Konizasyon sonucu skuamöz hücreli karsinom çıkan 1 hastaya Tip 3 histerektomi bilateral salpingooferektomi, adenokarsinoma in situ çıkan hastaya ise total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapıldı. Bu 2 hastada tespit edilen HPV tipi HPV 16 idi.

LEEP yapılan 14 hastanın 10'unda cerrahi sınır negatifti. Cerrahi sınır pozitif olan 2 hastaya kendi isteğiyle histerektomi LEEP sonrası patoloji sonucu skuamöz hücreli karsinom çıkan 1 hastaya Tip 3 histerektomi bilateral salpingooferektomi yapıldı.

5.TARTIŞMA

Serviksin preinvaziv lezyonları asemptomatik olmasına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmektedir. Uygun bir tedavi ve takip programı ile serviks kanserine bağlı ölümlerin büyük kısmını önlemek mümkündür. Serviks kanserinin genellikle yavaş olan doğal seyri, displastik lezyonların erken tanınması ve invaziv kansere progresyonunun önlenmesinde tarama programlarının önemini artırmaktadır. Servikal preinvaziv lezyonların doğru takip ve tedavileriyle invaziv kanseri günümüzde olduğundan çok daha az oranlara düşürmek mümkündür. Konvansiyonel Pap testi 1941 yılında kullanıma girmiş ve 1960'lı yıllarda kolposkopi etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemleri etkin şekilde kullanan ülkelerde serviks kanseri insidansında ve mortalitesinde önemli bir düşüş izlenmiştir. Sıvı bazlı sitolojilerin kullanıma girmesi ile beraber bu testlerin doğruluk oranı artmış ve daha çok hastaya tedavi imkânı sağlanmıştır. Ülkemizde 2014 yılından beri HPV tabanlı tarama programı uygulanmaktadır. Hedef olarak 30-65 yaş grubu belirlenmiştir. Yüksek riskli HPV ve smear eşzamanlı olarak alınmaktadır. HPV negatif olan hasta grubu 5 yıllık rutin taramaya alınmakta ve HPV pozitif hasta grubundan alınan servikal sitoloji değerlendirilmektedir. Servikal kanser ve serviksin prekanseröz lezyonlarının gelişiminde HPV'nin önemli rolü vardır. Bu temel gerçeğe klinik uygulamalarla birlikte baktığımızda gerçekten HPV DNA tarama testinin yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve üstü lezyonları yakalamada PAP smeardan daha sensitiv olduğu, PAP smear test ve HPV DNA birlikte değerlendirildiğinde başarı oranlarının daha da arttığı görülmektedir (51-53).

Wright ve arkadaşları tarafından 25 yaş üzerindeki 42.209 katılımcı ile gerçekleştirilen ve 3 yıl süren ATHENA çalışmasında Amerika Birleşik Devletlerinde HPV testi ile yapılan primer taramayı değerlendirmek ve HPV pozitif kadınlarda farklı yönetim şekillerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. HPV testinin üç uygulama şekli değerlendirilmiştir. Sitolojisi ASC-US olan hastalara triaj amacı ile yapılan HPV testi, sitoloji ile birlikte uygulanan HPV testi (ko-test) ve birincil olarak uygulanan HPV testi ve bunların sonucunda yapılan kolposkopik biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadaki 3 yıllık takip aşamasında da iki şey amaçlanmıştır. İlki farklı bazal HPV sonuçlarına sahip kadınlarda 3 yıllık CIN II ve üzeri lezyonların

kümülatif riskini karşılaştırmak (HPV negatif, HPV16 ve/veya HPV 18 pozitif, HR-HPV Diğer pozitif, HPV Diğer pozitif hastalar), ikincisi CIN II ve üzeri lezyonların 3 yıllık insidans oranlarına ulaşmaktır (HPV negatif, smear normal hastalar). Çalışmanın sonucunda CIN III için 3 yıllık kümülatif risk HPV negatif kadınlarda, servikal sitolojisi normal olan kadınlara göre daha düşük tespit edilmiştir.

Ayrıca birincil HPV taramasının sitolojiye kıyasla CIN III pozitifliği için 25 yaşın üzerindeki kadınlarda (% 28,3), 30 yaş üstü kadınlara (% 24,3) göre duyarlılıkta artış sağladığı gösterilmiştir. Özetle çıkan sonuçlar HPV 16/18 için genotipleme ve 25 yaşında başlayan refleks sitoloji kombinasyonu ile primer HPV taramasını desteklemektedir. Yirmi beş yaş üstü kadınlarda primer HPV taraması, CIN III ve üzeri lezyonlar için servikal sitoloji ve kotestten daha sensitif bulunmuştur. Bu duruma diğer yöntemlere oranla artan kolposkopi sayısının sebep olduğu düşünülmektedir fakat bir CIN III ve üzeri lezyonu tespit etmek için gerekli kolposkopilerin sayısı, sitoloji ile birlikte uygulanan HPV testi stratejisi ile aynı bulunmuştur. ATHENA çalışmasında CIN III tespit edilen 347 hastanın 164'ü (%47,3) sitoloji negatif hastalardan oluşmaktaydı. Aynı grup içerisinde HPV DNA negatif hasta sayısı ise 34'tür (%9,8) (54).

Rijkaart ve arkadaşlarının Ocak 1999 ve Eylül 2002 tarihleri arasında Hollanda'da gerçekleştirdikleri POBASCAM çalışmasında 22420 kadına servikal kanser taraması uygulanmış, çalışma grubu içerisinde tarama uygulanan 19999 kadının 724'ü sitoloji negatif, HPV DNA pozitif olarak sınıflandırılmıştır. Bu kadınların 31'i (%4.28) CIN II, 29'u (%4,0) CIN III bulunmuştur (55). Bizim çalışmamızda sitolojisi negatif olan 741 hastanın kolposkopik değerlendirme sonucunda 392'sinden (% 52,9) biyopsi (punch biyopsi ve/veya ECC) alınmasına gerek görüldü. Alınan bu biyopsilerin 1'i (% 0,2) skuamöz hücreli kanser, 239'u (%32.2) benign, 78'i (%10.3) LSIL ve 74'i (%9.8) HSIL olarak neticelendirildi. POBASCAM çalışmasına oranla bizim çalışmamızda sitoloji (-), HR-HPV (+) olan olgularda LSIL ve HSIL oranları daha yüksek saptandı.

ATHENA çalışmasında invaziv servikal kanser saptanan 8 olgunun 8'i de HPV DNA pozitif ancak 7'si (%87,5) sitolojik olarak anormal bulunmuştur. Yirmi in-situ adenokarsinom olgusunun ise 17'si (%85,0) HPV DNA pozitif, 13'ü (%65,0) sitolojik açıdan anormaldir (54). Bizim çalışmamızda tespit edilen skuamöz hücreli

kanser olgusu da tarama programı çerçevesinde HPV 16 pozitif, sitoloji normal olarak değerlendirilmiştir.

HART çalışmasına 10.358 kadın dahil edilmiştir. HR-HPV (+), servikal sitoloji sonucu normal 602 kadına kolposkopi yapılmış, 3 (%0,4) tanesinde CIN II, 12 tanesinde CIN III (%1,99) tespit edilmiştir. Çalışmamızda LSIL ve HSIL oranları yine bu çalışmadan yüksek bulunmuş olup sadece HR-HPV Diğer pozitifliğinde bile 30 LSIL (%4) ve 11 HSIL (%1,48) tespit edilmiştir (56). Aynı yazarlar 2010 yılında bu çalışmayı güncelleyen bir çalışma daha yayınlamışlar ve bu sefer çalışmada HR-HPV taşıyıcılarında 6 yıl içinde artan servikal lezyon oranları ve ortaya yüksek negatif prediktif değerlerin daha uzun tarama aralıklarına güvenle izin verebileceğini öne sürmüşlerdir. HPV DNA taramasının daha maliyet etkin olacağını savunmuşlardır (57).

Kyung-Ju Lee ve arkadaşları tarafından 673 kadının dahil edildiği çalışmada HPV DNA testinin duyarlılığı %92,4 negatif prediktif değeri %93,2, sitolojide bu değerler sırasıyla %76,3 ve %84,7 bulunmuştur. HPV DNA testi pozitifliği, serviksin yüksek dereceli lezyonlarından şüphelenmek için gerekli ve CIN II veya daha yüksek teşhislerde tek başına sitolojiden daha doğru sonuçlar vermiştir. HPV DNA testi servikal kanser saptamasında özellikle yüksek dereceli servikal lezyonların saptanmasında sitolojiye göre daha duyarlı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada sitoloji ile birlikte HPV DNA testinin kullanımı ile tek bir invaziv servikal kanser vakası atlanmamıştır denilmektedir (58).

Bizim 741 hastayla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda biyopside HSIL ve üzeri patoloji saptanan olgular HPV 16'da 44 (%5,93), HPV16+HR-HPV Diğer pozitifte 15 (%2,02), HPV18+HR-HPV Diğer pozitifte 1 (%0,13), HPV 16+18'de 4 (%0,5), HR-HPV Diğer pozitifte 11 (%1,48) adetti. Tüm bu hastalar servikal sitoloji ile negatif olarak değerlendirilmişlerdi. HPV18 pozitifliğinde HSIL ve üzeri lezyon tanımlanmadı.

Kaiser Permanente'de kayıtlı kadınların uzun vadeli izlem araştırmalarında da benzer sonuçlara varılmıştır (58). Beş yıllık takipten sonra CIN III pozitifliğinin kümülatif olasılığı HPV negatif kadınlarda % 0.17 (% 95 CI;% 0.11-0.28) ve hem sitoloji hem HPV için negatif sonuç elde edilen kadınlarda % 0.16 (% 95 CI;% 0.06-0.39) bulundu. Bu çalışmalara ve maliyet etkinliği modelleme analizlerine

dayanarak, Avustralya ve Hollanda, ulusal serviks kanseri önleme programları için HPV testini birincil tarama yöntemi olarak kabul etmeye karar vermişlerdir (62,63).

İngiltere’de yapılan, 24.510 kadını kapsayan ARTISTIC isimli prospektif randomize kontrollü çalışmada servikal taramada HPV testinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sıvı bazlı sitoloji ve sıvı bazlı sitolojiyle beraber HPV test etkinliği, 3yıl arayla 2 tarama turu şeklinde karşılaştırılmıştır. Sitoloji normal, HPV DNA pozitif kadınların %3’ünün CIN II ve üzeri histolojik sonuca sahip olduğunu yayınlamışlardır. Çalışma sonucunda HPV DNA pozitif hastalara servikal smear ile triaj önerilmiştir (59). Fakat bu çalışmada kontrol grubuna HPV DNA negatif servikal sitoloji normal hastalar eklenmemiş ve servikal sitoloji sonuçları HPV DNA test sonucu bilinmeden yorumlanmıştır. Mevcut veriler sitologların HPV durumunun farkında olduğu durumlarda High grade CIN tanısının daha erken konulduğunu ve erken tedaviye başlandığını göstermiştir (60). Bu çalışmanın sonuçları daha çok maliyet etkinliği üzerine kurulmuştur. HPV (+) hastaların takip sürecinde lezyon sıklığının artmış olduğunu göstermişler ama bu hastaların kolposkopiyle değerlendirilmesinin maliyeti çok artıracığı için kotest ile takibini önermişlerdir. Fakat geç tespit edilen invaziv bir lezyonun hem hastanın yaşam kalitesindeki ve süresindeki düşüş, hem de daha sonraki tedavi süreci göz önünde bulundurulduğunda hangisinin daha maliyet etkin olacağı konusunda uzun dönem sürecek ve bu maliyetleri karşılayacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmalar HPV persistansı ve viral yük arttıkça CIN II ve üzeri lezyon görülme olasılığının arttığını göstermiştir (61). HPV E6 / E7 mRNA, p16 veya diğer biyobelirteçleri kullanan testler, geçici durumun kalıcı HPV enfeksiyonlarından ayırt edilmesine yardımcı olabilir, ancak bunlar yine de klinik doğrulama gerektirir. Hali hazırda ideal HPV persistansını ve viral yükünü gösterecek maliyet etkin bir test bulunmadığından, HPV persistansı 6-12 ay arayla tekrarlanan testlerle belirlenebilir. Ülkemizde 2014 yılında başlayan tarama Avrupa ülkelerine oranla geç başlamıştır. Şu an HPV DNA pozitif olan hastaların çoğunluğunun HPV persistansının ne kadar zamandır sürdüğü ve viral yükü bilinmemektedir.

HR-HPV (+) olan tüm hastalara kolposkopi yapılması yeterli sayıda deneyimli kolposkopist, patolog, sağlık personeli bulunmaması nedeniyle oldukça zordur. Fakat servikal lezyon atlama olasılığını azaltmak için de HPV persistans

testleri idealize edilmelidir. Ayrıca hastaların tanı ve tedaviye uyumu artırılmalıdır. Bizim çalışmamızda HSIL ve üzeri lezyona sahip kadınlarda en sık izole edilen HR-HPV Diğer tipleri HPV 31, HPV 33, HPV 51 idi. Bu tipler aynı zamanda ülkemizde izole edilen en sık HR-HPV tiplerindedir. İdeal HPV persistansını ve viral yükünü gösteren testler kullanıma girene kadar en azından premenopozal HR-HPV Diğer (+) türleri arasından ülkemizde sık görülen HPV 31, HPV 33, HPV 51 pozitif olan hastaların kolposkopiye referans edilmesi servikal lezyon sıklığını önemli ölçüde azaltacaktır.

2014 Ocak-2018 Ekim tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Kolposkopi Biriminde yaptığımız bu çalışma sonuçlarıyla HR-HPV Diğer (+) bazı hastaların kolposkopiyle değerlendirilmesinin invaziv servikal lezyon sıklığını önemli ölçüde düşüreceğini düşünmekteyiz

6. SONUÇLAR

Servikal kanser taraması tüm dünya tarafından sürecin yönetimi açısından önemi yeterince anlaşılmış bir tarama programıdır. Ülkemizde de Ulusal Kanser Tarama Programı içerisinde önemli bir yere sahiptir. Yöntem olarak HPV DNA testi 2014'ten itibaren tarama programına refleks Pap-smear ile kombine bir şekilde eklenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler HPV DNA testinin bu tarama programındaki önemine bir kez daha vurgu yapmaktadır. İdeal tarama testi için dünya genelinde çalışmalar devam etmekle birlikte mevcut veriler HPV DNA testinin kombine tarama yöntemleri içerisinde önemine vurgu yapmakta ve hatta Pap-smear testine üstünlük sağladığını göstermektedir. HPV DNA testinin tek başına değerlendirilmesi kolposkopi oranlarını artırmakla birlikte daha yüksek oranda preinvaziv lezyon tespitini de sağlamakta hatta Pap-smear testi ile öngörülemeyen invaziv lezyonları da işaret edebilmektedir.

Çalışmamızda HR-HPV pozitif servikal sitoloji sonucu normal hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. HPV 16 pozitif olan hastaların biyopsi sonuçları HSIL ve üzeri lezyon açısından diğer HR-HPV pozitif hastalardan istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat diğer HR-HPV tipleri içerisinde HPV 31, 33 ve 51'in biyopsi sonuçları da azımsanmayacak kadar yüksek pozitiflikte tespit edilmiştir. Çalışmamızda servikal sitoloji sonucu normal HPV 16 ve/veya 18 dışı diğer HR-HPV pozitif bazı hastaların kolposkopik biyopsi sonuçlarında HSIL tespit edilmiştir. Bu hastaların çoğunluğunu premenopozal genç yaşta hastalar oluşturmuştur. Bu sebeple premenopozal HR-HPV Diğer pozitif servikal sitoloji sonucu normal hastaların kolposkopiye refere edilmesi gerekebileceğine vurgu yapmak isteriz.

T.C.S.B. Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kolposkopi Birimi ülkemizin en önemli ve hasta sayısı oldukça fazla merkezlerinden biridir. Bu durum tarafımıza refere edilen hasta sayısını artırmış ve daha geniş kitlelere ulaşabilmemizi sağlamıştır. Fakat yine de ülkemizdeki tüm kolposkopi merkezlerinin verileriyle daha büyük çalışmaların yapılması bu sonuçları idealize edecek ve belki de kolposkopiye yönlendirme kriterlerinin değişmesine ön ayak olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü web sitesi (Internet). 2018. (Erişim tarihi 10. 09. 2018) Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf.
2. Usubutun A, Alemany L, Kucukali T, Ayhan A, Yuce K, Sanjose S, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer specimens from Turkey. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(6);541-8.
3. Baggish M. S., Baggish M. Colposcopy of the cervix,vagina and vulva comprehensive textbook. Mosby, Inc; 2003; 1st edition; pg:1-121.
4. Bozkurt S, Atasu T, Aydınli K. Jinekolojik Onkoloji; 1999; ikinci baskı ,sf: 177-189, 239-260.
5. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. *CME Journal of Gynecologic Oncology* 2000; 5;8- 12.
6. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi 2004;Bölüm 98;sf: 1145-1163.
7. Dısaia P, Creasman W. Klinik Jinekolojik Onkoloji; Güneş kitabevi 2003; Bölüm 1; pg:1-35.
8. Lock JA, Jones H.W. Te Linde's Operative Gynecology Dokuzuncu Basım (Türkçe basım), Güneş Kitabevi 2005; Bölüm 45-46, sf:1231-54.
9. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB ve ark Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara. Medical Network İntraepitelyal serviks,vajen ve vulva hastalıkları 2006; pg:1326-1359.
10. Berek. J. S. Berek&Novak' s Gynecology. 2008, 17th edition; pg:561-588.
11. Central Pennsylvania Alliance Laboratory Technical Bulletin No:35;March 1;2003.
12. Sankaranarayan R. Basu P. IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in INDÍA and Africa. *Int J Cancer*. 2004 Jul 20;110(6); 907-13.
13. Berek. J. S. Novak Jinekoloji. Onüçüncü Baskı , (Türkçe Basım),Nobel Kitabevi 2004 bölüm 16, sf:471-505.
14. CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol*. 1982;35(1);1-13.
15. Atasü T, Aydınli K. Jinekolojik Onkoloji, Logos Kitabevi, 2. baskı,1999 sf:178-259.
16. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA*. 2002;28;2114-19.
17. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus infected women. *J Natl Cancer inst* 2002;94: 1406-14.

18. Rubin IC, The pathologic diagnosis of incipient carcinoma of the uterus Am J Obstet NY Schottlandr J, Kermauner F: Zur enntnis des Uterus Karzinoms. 1912, Berlin, Karger. 1910;62;668.10
19. Haug CJJ. The risks and benefits of HPV vaccination. 2009;302(7):795-6.
20. Hatch KD. Handbook of colposcopy. Diagnosis and treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. Boston: Litle, Brown and Co 1989;7-19.
21. Doorbar JJs. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. 2006;110(5); 525-41.
22. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S,et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl Med 2003;348(6); 518- 527.
23. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philedalphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2000;723:35.
24. Riemer AB, Keskin DB, Zhang G, Handley M, Anderson KS, Brusica V, et al. A conserved E7-derived CTL epitope expressed on human papillomavirus-16 transformed HLA-A2+ human epithelial cancers. 2010:jbc. M110. 126722.
25. Sherman ME,Schifman M,Herrero R. Performance of a semiautomated Pap smear screening system: results of a population based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. Cancer Cytopatology 1998; 84 (5): 273-80.
26. Gay J.D, Donaldson LD; Goellner JR. False negative results in cervical cytologic studies. Acta Cytol 1985;29;1043-6.
27. Koutsky LA, Holmes KK, Critclow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to HPV infection. N. Engl J Med 1992;327:1272.
28. Munoz N,Bosch FX,de Sanjose S,Herrero R,Castellsague X,Shah KV,Snijders PJ,Meijer CJ.International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study GroupI. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518–27.
29. Calore, E. E. , Pereira S. M. M. and Cavaliere M. J. 2001. Progression of cervical lesions in HIVseropositive women: a cytological study. Diagn. Cytopathol. 24:117–119.
30. Cubie, H. A. , Seagar A. L. Beattie G. J., Monaghan S., and A. R. W. Williams. 2000. A longitudinal study if HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. Sex. Transm. Infect. 76:257–261.
31. Eileen M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clinical Microbiology Reviews. 2003;16:1- 17.
32. Ferreccio, C. , A comparison of single and combined visual, cytologic, and virologic tests as screening strategies in a region at high risk of cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. 12(9): p. 815-23.
33. Kjaer, S. , The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. Cancer Res, 2006. 66(21): p. 10630-6.

34. Bulkman N, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade F, Boeke A, Bulk S. et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370: 1764–72.
35. Sankaranarayanan R. . HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*, 2009. 360(14): p. 1385-94.
36. 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: 205–11.
37. Porras, C. Switch from cytology-based to HPV-based cervical screening: Implications for colposcopy. *Int J Cancer*.
38. Rodriguez, A. C. , Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 102(5): p. 315-24.
39. Burghardt E. Assesment of colposcopic findings. *Colposcopy cervical pathology textbook*. Second edition. Newyork1991; 14:218.
40. Tuncer S. Jinekolojik açıdan human papillomavirüs enfeksiyonu; *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38-8-14.
41. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front Biosci* (7) 2002;7: 641-649.
42. Disala P, Hammond C, J Spellacy. *Danforth Obstetric and Gynecology*, Scott W. 2008. Bölüm 59, sf:989-1001.
43. *American Journal of Obstetric & Gynecologic* March 2003. Meta-analysis of Pap smear sensitivity and Spesifity.
44. W. T. *Ann NY Acad Science Cancer and Pregnancy*; 2001 Sep ;943:281-6.
45. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG* 2005; 112:1204.
46. Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, Bam RH, Middlecote BD, Dival PD. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72:151-7.
47. Nazeer S, Shafi MI. Intraepithelial neoplasia, wart virus and colposcopy. *Current Obstetric and Gynecology* 2001; 2:164-171.
48. Demirkıran F. Servikal Taramada Yeni Teknikler Sunumu, 2003 kongre
49. Coppleson M, Canfell K, Shladne V. The polar probe an instantoneus optoelectronic approach to servical screening. *CME J Gynecol Oncol* 2000;5: 31-8.
50. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı (Erişim Tarihi:12. 12. 2018) <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-taramalari/886-serviks-kanseri-tarama-programi.html>
51. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, P, Kulasingam S, Sasieni P. Et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095–101.

52. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM et al. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72:47-53.
53. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004;90:1803-1808
54. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015;136:189-97.
55. Rijkaart D.C. Berkhof J., Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial *Lancet Oncol* 2012; 13: 78–88.
56. Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Cubbie H, Kitchener H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *The Lancet* 2003;362: 1871-1876
57. Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Cubbie H, Kitchener H, et al. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *British Journal of Cancer* 2010;102:1405–1410
58. Lee K. , Lee K.J. , Saw H.S. , PhDCan Human Papillomavirus DNA Testing Substitute for Cytology in the Detection of High-Grade Cervical Lesions? *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128:298–302.
59. Sargent, A, A. Bailey, M. Almonte, A. Turner, C. Thomson, J. Peto, M. Desai, J. Mather, S. Moss, C. Roberts, and H. C. Kitchener on behalf of the ARTISTIC Trial Steering Group. 2008. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Lancet Oncology.*2009;10:643-644
60. Bergeron C, Rossi P.G, Cas F, Schiboni B. L, Ghiringhello B. Informed Cytology for Triaging HPV-Positive Women: Substudy Nested in the NTCC Randomized Controlled Trial. 2015:107
61. Zappa M, Ciatto S. Cervix cancer: case-control studies on screening. In: Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM, eds. Evaluation and monitoring of screening programmes. Brussels: Europe Against Cancer Programme, 2000: 99–118.
62. National Cervical Screening Program, Avusturalya; available from: <http://www.cancerscreening.gov.au/> (Accessed October 1, 2018, 2018) and Hollanda; available from <https://www.rivm.nl/en/cervical-cancer-screening-programme> (Accessed October 1, 2018, 2018).
63. Cervical cancer screening in the Netherlands;2014(Accessed October 14, 2014, 2014).

8.ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı :	Ayşegül Türkmen Köse
Doğum yeri ve tarihi:	Konya/1989
Uyruğu:	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu:	Evli
İletişim adresi:	aturkmen89@icloud. com
Telefonu:	05057983218
Yabancı dili:	İngilizce

Eğitimi

- 1995 – 2003 İhsan Özkaşıkçı İlköğretim Okulu
- 2003 – 2007 Özel Diltaş Koleji
- 2007 – 2013 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 2014 – 2019 Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H

Mesleki Deneyimi

Konya Cihanbeyli İlçe Devlet Hastanesi Pratisyen Hekimlik (Eylül 2013-Aralık 2013)