



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**SERVİKS KANSERİ TARAMASINDA SAPTANAN
YÜKSEK RİSKLİ HPV TİPLERİNİN HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRME SONUÇLARI İLE OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Onur Alp ACUN

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Salih TAŞKIN**

**ANKARA
2025**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SERVİKS KANSERİ TARAMASINDA SAPTANAN YÜKSEK
RİSKLİ HPV TİPLERİNİN HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRME SONUÇLARI İLE OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Onur Alp ACUN

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Salih TAŞKIN**

**ANKARA
2025**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Serviks Kanseri Taramasında Saptanan Yüksek Riskli HPV Tiplerinin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları ile Olan İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 11.12.2024 tarihinde, İ10-817-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Onur Alp ACUN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme İnanı: 17-Oca-2025 12:29 +03

NUMARA: 2565852053

Kelime Sayısı: 8683

Gönderildi: 1

TEZ ONUR ALP ACUN tarafından

Benzerlik Endeksi

%6

Kaynağa göre Benzerlik

İnternet Sources: %5

Yayımlar: %2

Öğrenci Çabaları: %2



KABUL ve ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Onur Alp ACUN	Sınav tarihi: 28 / 01 / 2025
Anabilim/Bilim Dalı: Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Salih TAŞKIN	
II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Serviks Kanseri Taramasında Saptanan Yüksek Riskli HPV Tiplerinin Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları ile Olan İlişkisi	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	
IV. AÇIKLAMALAR	

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Salih TAŞKIN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Bülent BERKER
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Y. Emre ŞÜKÜR
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitim sürecim boyunca bana her türlü desteği sağlayan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Salih Taşkın başta olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ruşen Aytaç ve bu mesleği bana sevdiren, tüm tecrübelerini benimle paylaşan, bugüne gelmemde sonsuz emekleri olan tüm hocalarıma sonsuz saygılarımı ve şükranlarımı sunmaktan onur duyuyorum.

Hayatımın her anını güzelleştiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim bir tanecik anneme ve babama, bu tezin yazılması sürecinde profesyonel desteğini de esirgemeyen canım kardeşim Sıla'ya çok teşekkür ederim.

Bu kutsal mesleği birlikte icra etme fırsatı bulduğum tüm çalışma arkadaşlarıma en içten sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyanı	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	
4.1. Serviksin Anatomisi ve Histolojisi	7
4.2. Human Papillomavirus Tanımı, Virolojisi ve Servikal Kansere İlişkisi	12
4.3. Serviks Kanseri Öncül Lezyonları ve Terminoloji	12
4.4. Serviks Kanseri Öncül Lezyonlarının Doğal Seyri	15
4.5. Serviks Kanseri Patogenezi, Histopatolojisi, Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Korunma	16
4.5.1. HPV Aşısı	17
4.5.2. Serviks Kanseri Taraması	18
4.5.2.1. Servikal Sitoloji	18
4.5.2.2. HPV Testi	19
4.6. Serviks Kanseri Taraması İçin Oluşturulmuş Stratejiler	19
4.7. Kolposkopi Tanımı ve Endikasyonları	20
4.8. 2019 ASCCP Anormal Serviks Kanseri Tarama Testleri ve Kansere Öncülleri İçin Risk Temelli Konsensus Rehberi	21
4.9. Eksizyonel Prosedürler	24
5. GEREÇ ve YÖNTEM	
5.1. Araştırma Popülasyonunun Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	25
5.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	25
5.1.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	25
5.2. Verilerin Toplanması	26
5.3. Araştırmanın Yöntemi	26
5.4. İstatistiksel Analiz	27
6. BULGULAR	28
7. TARTIŞMA	46
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
9. KAYNAKLAR	54

SİMGELER ve KISALTMALAR

ASC	Atipik skuamöz hücreler
ASCCP	Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
ASC-H	Yüksek dereceli lezyonların dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler
ASC-US	Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler
CAP	Amerikan Patoloji Derneği
CIN 3+	CIN 3 ve daha ileri lezyonlar
CIN	Servikal intraepitelyal neoplazi
HPV	Human Papillomavirus
HSIL	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
LAST	Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji
LEEP	Loop Elektrocerrahi Eksizyonel Prosedür
LSIL	Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
Rb	Retinoblastoma
SCJ	Skvamokolumnar bileşke
SIL	Skvamöz intraepitelyal lezyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1	Uterin serviks ve komşuluğundaki organların koronal düzlemdeki görünümü...8
Şekil 4.2	Uterin serviks ve komşuluğundaki organların sagittal düzlemdeki görünümü.....8
Şekil 4.3	SCJ ve transformasyon zonunun yerleşimi.....11
Şekil 4.4	Servikal intraepitelyal neoplazi terminolojisi ve histolojik görünümleri.....14
Şekil 4.5	ASCCP tarafından hazırlanan eşik değere göre uygun yönetim tablosu.....23
Şekil 6.1	Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımları.....28
Şekil 6.2	Kolposkopi sırasında HPV test pozitifliği olan hastaların dağılımları.....29
Şekil 6.3	Tekli ve çoklu HPV tip pozitifliği olan hastaların dağılımları.....29
Şekil 6.4	Güncel HPV tiplerinin dağılımları.....30
Şekil 6.5	Güncel servikal sürüntü test sonucu bilinen hastaların test sonuçlarına göre dağılımları.....31
Şekil 6.6	Kolposkopi muayenesinde biyopsi alınan hastaların sonuçlarının dağılımları.....33
Şekil 6.7	Doğrudan tedavi edilen hastaların biyopsi sonuçlarının dağılımları.....34
Şekil 6.8	Gruplandırılmış HPV tipleri ve biyopsi sonuçlarının dağılımları.....35
Şekil 6.9	HPV test sonucu negatif olup kolposkopi sırasında servikal biyopsi alınan hastaların endikasyonları.....36
Şekil 6.10	Servikal sürüntü test sonuçları ve biyopsi sonuçlarının dağılımları.....38
Şekil 6.11	İleri düzey hastalık saptanan hastaların HPV test sonuçlarının dağılımları.....39
Şekil 6.12	Biyopsi sonuçlarına göre uygulanan ileri prosedürlerin dağılımları.....40
Şekil 6.13	İleri tedavi uygulanan hastaların öncesindeki biyopsi sonuçlarının dağılımları.....40
Şekil 6.14	Takip sürecinde negatifleşen ve negatifleşmeyen hastaların dağılımları.....42
Şekil 6.15	Takip sürecinde negatifleşen ve negatifleşmeyen hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....43
Şekil 6.16	Takip sürecinde HPV tiplerine göre negatifleşme dağılımları.....44
Şekil 6.17	Takip sürecinde negatifleşme için geçen süre dağılımları.....45

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1	CIN kategorizasyonu ve genel özellikleri.....	13
Tablo 4.2	Servikal intraepitelyal neoplazilerin gerileme, persiste etme ve ilerleme ihtimalleri.....	16
Tablo 4.3	Bethesda Sistemi`ne göre anormal servikal sitoloji sonuçları.....	18
Tablo 4.4	Kolposkopi endikasyonları.....	20
Tablo 6.1	HPV ve servikal sürüntü test sonuçları bilinen hastaların dağılımları.....	32
Tablo 6.2	HPV tiplerinin biyopsi sonuçlarına göre dağılımları.....	35
Tablo 6.3	HPV durumuna göre servikal biyopsi sonuçlarının dağılımları.....	37
Tablo 6.4	Takip sürecinde negatifleşen ve negatifleşmeyen hastaların yaş ortalamaları...	42

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Serviks kanseri HPV ilişkili geliştiği bilinen ve uzun bir preinvaziv döneme sahip önlenebilir bir hastalıktır. Birçok farklı alt tipi olan bu virüsün alt tiplerinin farklı popülasyonlardaki dağılımları değişkenlik göstermektedir. Kanserin ve öncül lezyonlarının tanısı kolposkopi eşliğinde muayenede alınan servikal biyopsiler ile konulmakta fakat hangi hastaların kolposkopiye yönlendirilmesi gerektiği hala tartışılmaktadır. Bu çalışma ülkemizde kolposkopiye yönlendirilen kadınlardaki HPV alt tiplerinin dağılımlarının belirlenmesi ve ülkemiz özelinde hangi HPV alt tiplerinin kanser ile daha yakından ilişkili olabileceğini saptayabilmek adına tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2020 ve Nisan 2024 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda HPV testi sonucu bilinen veya bilinmeyen ve serviks kanseri ve onun öncül lezyonları şüphesi ile kolposkopiye yönlendirilen toplamda 735 hastanın sonuçları ve sonrasındaki takip süreçlerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmadır.

Bulgular: Kolposkopik muayene biyopsi alınan ve CIN2, CIN3 ve kanser saptanan hastaların %38,0 HPV tip 16, %36,4 HPV diğer tip, %16,3'ünde tip 16 ve diğer çoklu pozitifliği izlemiştir. Dolayısıyla kolposkopi eşliğinde muayene sırasında servikal biyopsi alınan ve ileri hastalık tanısı alan hastaların kümülatif olarak %90,7'sinde HPV tip 16 ve/veya diğer pozitifliği saptanmıştır ve bu oran oldukça yüksektir. HPV testi negatif olan hastaların %95,2'sinde CIN2 CIN3 veya kanser saptanmamıştır. Kolposkopik muayeneye yönlendirilen ve şüpheli bir görünüm olmaması üzerine biyopsi alınmayan toplamda 39 hastanın ortalama olarak $18,1 \pm 10,3$ ay takip süreçlerinde klinik olarak hastalık geliştirmedikleri görülmüştür. 9 hastada kolposkopik muayenede ileri hastalık belirtileri olması nedeniyle biyopsi alınmaksızın doğrudan eksizyonel prosedür veya histerektomi uygulanmıştır. Hastaların %55,6'sında CIN3 saptanırken, aynı oran kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılan hastalarda %9,9 olarak hesaplanmıştır. Takip verisi olan hastaların %70,8'inde en az bir negatif HPV testi izlenmiş, negatifleşme süresinin ortalaması $19,4 \pm 11,0$ ay olarak hesaplanmıştır, negatifleşme süresinin özellikle erken aylara yığılma gösterdiği izlenmiştir. HPV tipi ile negatifleşme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış fakat HPV test sonucu negatifleşen hastaların yaşları arasında karşılaştırılma yapıldığında anlamlı bir ilişki ($p=0,038$) saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmanın birincil sonucu değerlendirildiğinde çalışma popülasyonumuzda HPV tip 16 ve/veya tip diğer pozitifliğinin serviks kanseri veya onun öncül lezyonları şüphesiyle kolposkopiye yönlendirilenlerin ve ayrıca CIN2 CIN3 ve kanser gibi ileri lezyon saptananların çok büyük bir kısmını oluşturduğu görülmüştür. Güncel yaklaşımlarda başta HPV tip 16 ve 18 için oluşturulan farkındalığın ülkemiz özelinde diğer tip HPV içinde oluşturulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: HPV, serviks kanseri, CIN, kolposkopi, serviks kanseri taraması



2. ABSTRACT

Aim: Cervical cancer is a preventable disease known to be associated with HPV and characterized by a long pre-invasive period. The distribution of various subtypes of this virus varies among different populations. The diagnosis of cancer and its precursor lesions is made through cervical biopsies taken during colposcopic examinations. However, the criteria for determining which patients should undergo colposcopy remain controversial. This study was designed to identify the distribution of HPV subtypes in women referred for colposcopy in Turkey and to determine which HPV subtypes may be more closely associated with cancer in our country.

Materials and Methods: This retrospective study evaluated the results and follow-up processes of 735 patients (known or unknown HPV test results) who were referred for colposcopy due to suspected cervical cancer or its precursor lesions between January 2020 and April 2024 at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara University Faculty of Medicine.

Results: Among patients who underwent colposcopic examination and biopsy, 38.0% were positive for HPV type 16, 36.4% for HPV other types, and 16.3% for both type 16 and other types. Cumulatively, 90.7% of patients diagnosed with advanced disease during colposcopy and biopsy were positive for HPV type 16 and/or other types, which is a notably high proportion. In HPV-negative patients, 95.2% did not develop CIN2, CIN3, or cancer. Of the 39 patients referred for colposcopy but not biopsied due to the absence of suspicious findings, none developed clinically significant disease during an average follow-up period of 18.1 ± 10.3 months. Nine patients with advanced disease findings during colposcopy underwent excisional procedures or hysterectomy without biopsy. Among these, 55.6% were diagnosed with CIN3, compared to 9.9% in patients who underwent colposcopic biopsy. Follow-up data showed that at least one negative HPV test was observed in 70.8% of patients, with an average clearance time of 19.4 ± 11.0 months, predominantly occurring in the earlier months. While no significant relationship was found between HPV subtype and clearance, a significant association was observed between patient age and clearance ($p=0.038$).

Conclusion: The primary outcome of this study indicates that HPV type 16 and/or other HPV types constitute the vast majority of cases referred for colposcopy due to suspected cervical cancer or its precursor lesions, as well as those diagnosed with advanced lesions such as CIN2, CIN3, and cancer. Current approaches emphasizing awareness of HPV types 16 and 18 should also extend to other HPV types, particularly in the context of Turkey.

Key Words: HPV, cervical cancer, CIN, colposcopy, cervical cancer screening



3. GİRİŞ ve AMAÇ

2022 yılında, serviks kanseri tüm dünyada 661.021 yeni kanser vakası, 348.189 ölümden sorumlu tutulmuş ve kadınlarda en yaygın görülen dördüncü kanserdir (1). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 verilerine göre, uterus serviksi kanseri kadın kanserleri arasında onuncu sırada bulunmaktadır ve görülme sıklığı yüz binde 4,2`dir (2).

Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) uterin serviksin premalign bir kondisyonudur. Human papillomavirus (HPV) ile enfeksiyon, serviks kanseri ve onun öncül lezyonlarının birincil nedenidir (3). HPV ve servikal neoplazi arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki diğer çoğu davranışsal, seksüel ve sosyoekonomik değişkenin bağımsız birer risk faktörleri olmaktan ziyade HPV enfeksiyonuna bağımlı değişkenler oldukları bilinmektedir (4,5). Yassı hücreli servikal karsinomu olan kadınların %99`a yakınında HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir (6). Bununla birlikte HPV enfeksiyonu, öncül lezyonların veya serviks kanserinin gelişmesi için tek başına yeterli değildir. CIN ve servikal kanser gelişimi ile esasen ilişkili iki önemli faktör HPV tipi ve virüsün persiste ettiği süredir. Fakat enfeksiyonunun bazı hastalarda persisteyken bazılarında persiste olmayışının nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Persistans ile ilişkili muhtemel birkaç faktör ileri yaş, enfeksiyonun süresi ve yüksek onkojenik HPV tipleri ile enfekte olmaktır.

Günümüzde 120`den fazla saptanmış HPV tipi olmakla birlikte, bu tiplerin 30`u esas olarak erkekler ve kadınlarda alt anogenital trakta ait skuamöz epiteli enfekte eder (7,8). HPV tipleri kendi aralarında servikal kanser ve onun öncül lezyonları ile olan ilişkilerine göre düşük ve yüksek riskli tipler olmak üzere iki farklı grupta incelenebilir. HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 invaziv serviks kanseri ve onun öncül lezyonları ile kuvvetle ilişkilidir (3). Bu nedenle bu HPV tipleri yüksek riskli veya onkojenik tipler olarak bilinirler. Spesifik bazı yüksek riskli HPV tipleri, yüksek dereceli intraepitelyal lezyonların ve serviks kanserlerinin yaklaşık %90`ından sorumludur (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) (9). Tip 16 ve 18 servikal kanserlerde en yaygın olarak saptanan tiplerdir (10, 11). Bununla birlikte HPV tiplerinin farklı popülasyonlardaki dağılımı coğrafik bölgeye ve HPV aşısı durumuna göre değişiklik göstermektedir (12 – 15).

HPV'nin tespiti, yüksek dereceli CIN için 250 kat artmış bir risk ile ilişkilidir (16). En önemli etken faktör olan HPV enfeksiyonu dışında, kadının yaşı, paritesi, sigara tüketimi, uzun dönem oral kontraseptif kullanımı, bağışıklığının baskılanmış olması gibi bir takım diğer faktörlerin de serviks kanseri gelişimi sürecinde yardımcı rollere sahip olduğu düşünülmektedir.

Serviks kanseri önlenabilir bir hastalık olarak kabul edilir. Bunun nedenleri arasında en önemli neden olan HPV enfeksiyonuna karşı geliştirilmiş aşuların varlığı, uzun bir preinvaziv evrenin oluşu, tarama programlarının mevcudiyeti ve öncül lezyonların tedavisinin kanser gelişimini önlemede etkili oluşu sayılabilir. Bu bağlamda serviks kanseri için tarama araçları servikal sitoloji ve HPV onkojenik tipleri ile enfeksiyonu saptayan testleri içermektedir. Bu testlerdeki anormalliklerin ileri bir tetkik olarak kolposkop eşliğinde incelenmesi ve şüpheli alanlardan servikal doku biyopsilerinin alınması ve alınan bu spesmenlerin bir patolog tarafından değerlendirilmesi ile CIN veya servikal kanser tanısı konulabilmektedir. Bununla birlikte hangi hastaların kolposkopiye yönlendirileceği ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Serviks kanseri ve onun öncül lezyonları ile HPV arasındaki ilişki üzerine olan bilgi birikimi her geçen gün artmakta ve bu birikimden yararlanılarak ulusal ve uluslararası çeşitli çevrelerce serviks kanseri tarama algoritmaları için birtakım standardizasyonlar oluşturulmaya çalışılmaktadır.

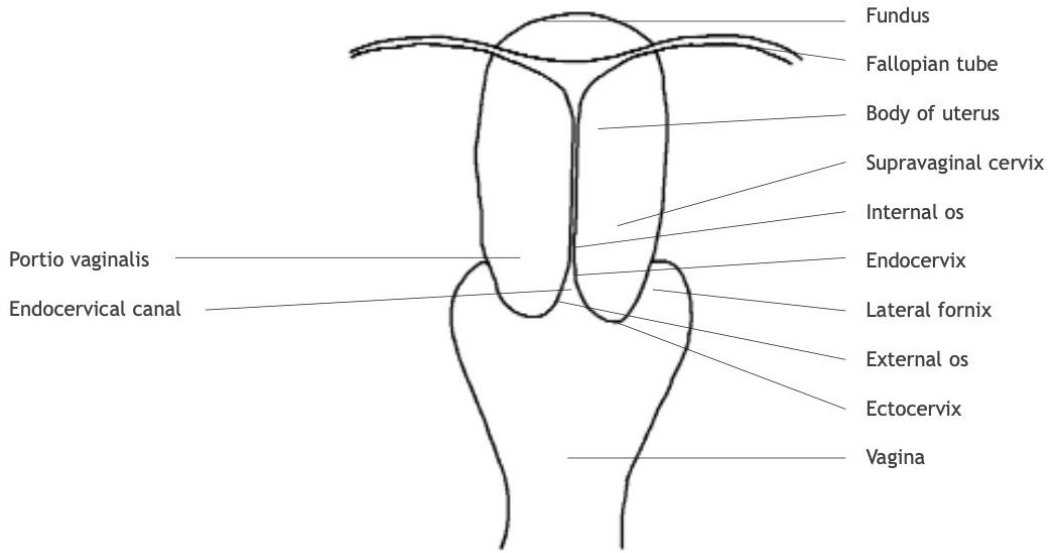
Bu çalışmanın oluşturulmasındaki amaç, yüksek riskli HPV tipleri açısından pozitif test sonucu olan kadınlarda muhtemelen serviks kanseri veya daha erken bir aşamada henüz öncül lezyonken tanısının konulmasında kolposkopinin ve taramada kullanılan HPV testinin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi, ülkemiz özelinde oluşturulabilecek yeni tarama algoritmalarına destekleyici veriler oluşturabilmek ve bunlara ek olarak hastalığın olası HPV ilişkili veya ilişkisiz diğer risk faktörlerinin belirlenmesine yardımcı olabilmektir.

4. GENEL BİLGİLER

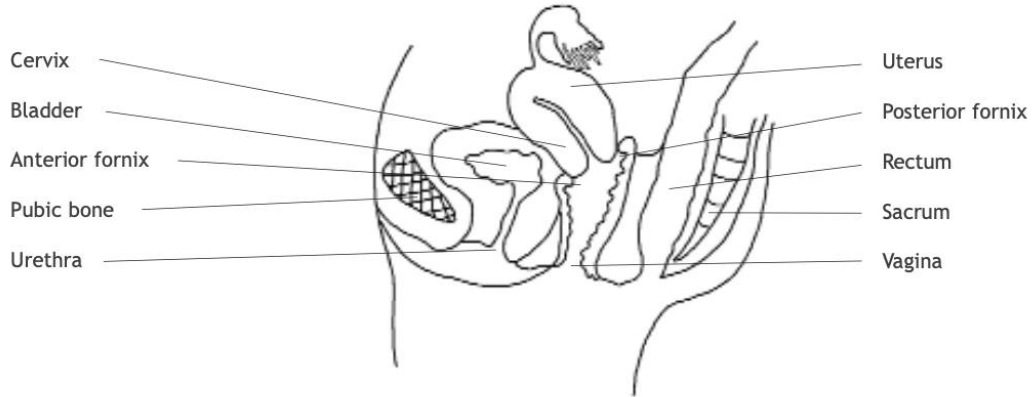
4.1. Serviksin Anatomisi ve Histolojisi

Serviks uterusun alt kısmında, silindirik veya konik biçimli, yaklaşık 3 veya 4 cm uzunluğunda ve 2,5 cm çapındaki fibromusküler bir organdır. Organın şekli ve boyutu yaş, parite, hormonal durum gibi birçok parametreye bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir ve bu değişiklikler fizyolojik varyasyonlar olarak kabul edilmektedir.

Serviks ektoserviks ve endoserviks olmak üzere iki temel bölümden oluşur. Ektoserviks serviksin vajinada yer alan dış bölümüdür ve pelvik muayene sırasında kolayca fark edilebilir. Burada yer alan eksternal servikal os aracılığı ile vajina ve endoservikal kanal etkileşimi sağlanır. Endoserviks ise serviksin daha içeride ve proksimalde yer alan, vajinayı uterusla bağlayacak olan endoservikal kanalı da oluşturan bölümdür. Endoservikal kanal eksternal servikal os ve internal servikal os arasında uzanır ve internal servikal os aracılığıyla intrauterin kaviteye açılır. Vajinanın içerisinde yer alan ve ektoserviksi çevreleyen boşluklar forniksler olarak isimlendirilir. Lateral vajinal duvarlar ile ektoserviks arasında kalan boşluklar lateral forniksleri oluştururken ön ve arka vajinal duvarlar ile ektoserviks arasında kalan boşluklar sırasıyla ön ve arka forniksi meydana getirir. Serviksin ektoserviks hariç yaklaşık olarak diğer yarısını meydana getirecek olan endoserviks arkada rektouterin poşa ait periton ile kaplı iken, ön komşuluğunda yer alan mesaneden ise aralarındaki bağ dokusu ile ayrılmaktadır. Serviks ve komşuluğunda yer alan organlar Şekil 4.1 ve Şekil 4.2`de gösterilmiştir (17).



Şekil 4.1. Uterin serviks ve komşuluğundaki organların koronal düzlemdeki görünümü.



Şekil 4.2. Uterin serviks ve komşuluğundaki organların sagittal düzlemdeki görünümü.

Serviksin arterial desteğini internal iliak arterlerden köken alan uterin arterlerin servikal ve vajinal dalları sağlar. Serviksin venleri arterlerine paralel seyrederek hipogastrik venöz pleksusa drene olur. Serviksin lenfatik drenajı kommon iliak, eksternal ve internal iliak, obturator ve parametrial lenf nodlarına olur. Serviksi innerve eden sinirler hipogastrik pleksustan köken almaktadır.

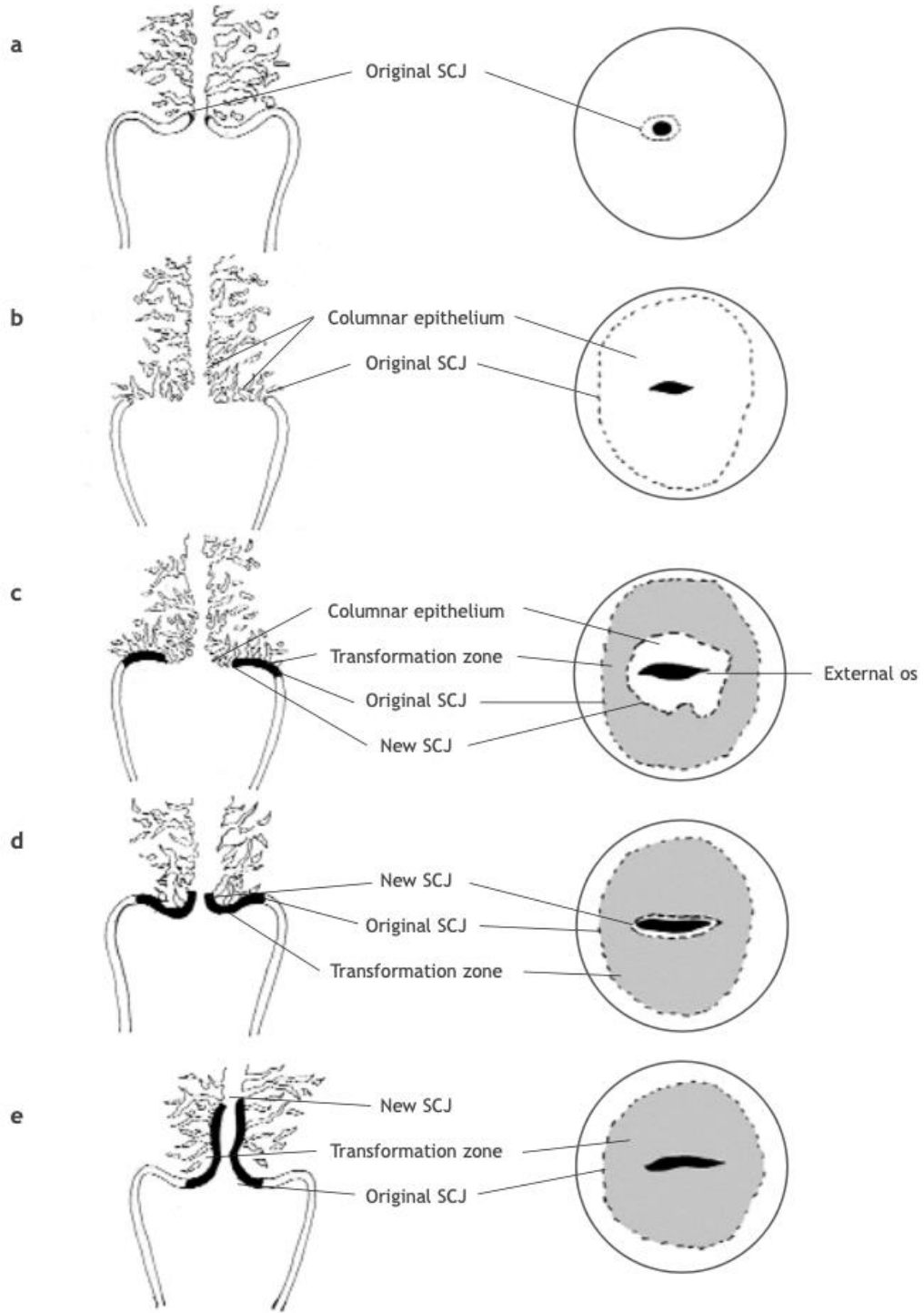
Ektoserviks ve endoserviksi birbirinden ayıran en önemli özelliklerden birisi üzerlerini örten epitel dokuların birbirinden farklı olmasıdır. Ektoserviks birden fazla hücre tabakasından meydana gelen çok katlı skuamöz epitel ile döşeliyken, endoserviks tek sıra hücre tabakasından meydana gelen kolumnar epitel ile döşelidir (18). Ektoserviksi döşeyen bu çok katlı skuamöz epitel vajinada da devamlılık göstermektedir ve dört tabakadan meydana gelir. Derinden yüzeye doğru bu tabakalar sırasıyla bazal, parabazal, ara ve yüzeyel tabakalardır. Her tabakada yer alan hücrelerin kendine ait birtakım özellikleri olmakla birlikte ara ve yüzeyel tabakada yer alan hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içermeleri önemlidir (18).

Ektoserviksi döşeyen çok katlı skuamöz epitel ve endoserviksi döşeyen tek katlı kolumnar epitelin karşılaştığı yer skuamokolumnar bileşke (SCJ) dir. Çocukluk, perimenarş, puberte sonrası ve erken reproduktif dönemde gözlenen skuamokolumnar bileşke orijinal skuamokolumnar bileşke olarak isimlendirilir. Orijinal bileşke tanımı ile embriyogenez ve intrauterin hayat boyunca oluşturulan ve dolayısıyla bir kadının halihazırda doğumdan itibaren sahip olduğu skuamöz epitel ile kolumnar epitel bileşkesine vurgu yapılmaktadır. Orijinal skuamokolumnar bileşke eksternal osta veya ona çok yakında konumlanmıştır.

Puberte sonrası ve reproduktif dönem boyunca kadın genital organları östrojen etkisi altında gelişir. Östrojenin serviks üzerine etkisi ile organ dolgunlaşır, büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu durum endoservikal kanalın distal ucunu döşeyen kolumnar epitelin ektoserviks üzerine eversiyonuna neden olur. Östrojenin bir diğer etkisi vajinal epitel hücrelerinde glikojenizasyonu tetiklemektir. Vajinanın normal florasında yer alan laktobasillerin vajinal epitelde yer alan bu glikojen depoları üzerine olan etkisi ile vajinal pH düşer. Ektoservikse evertte olan bu kolumnar epitelin vajinadaki asidik pH ortamı ile karşılaşması ile kolumnar epitel yüzeyini örten mukusun bariyer özelliği bozulur. Bu durum kolumnar epitelin süreç içerisinde yıkımına ve burada yer alan subkolumnar rezerv hücrelerin metaplastik skuamöz hücreler oluşturmasına neden olur. Metaplazi kabaca bir epitelin diğeriyle yer değiştirmesini ifade eder. Skuamokolumnar bileşkede meydana gelen bu metaplazi kolumnar epitelin çok katlı yassı epitele dönüşümüne bir örnektir. Metaplastik süreç ilerledikçe rezerv hücreleri proliferer olur ve katmanlaşma olmaksızın ince, multi hücreli, immatür skuamöz hücreleri oluşturmak üzere farklılaşırlar. Bu hücreler de zaman içerisinde matür çok katlı metaplastik epitele farklılaşacaklardır.

İmmatür skuamöz metaplazi çok sayıda, devamlılık gösteren veya ayrık alanlarda eş zamanlı olarak meydana gelebilir. Skuamöz metaplazi serviksin farklı alanlarında farklı derecelerde gerçekleşebilir. Bu nedenle çok değişken matürite oranlarına sahip metaplastik alanlar izlenebilir. Metaplastik süreç büyük oranda orijinal skuamokolumnar bileşmeden başlar ve eksternal oza doğru ilerler. Böylece yeni oluşan metaplastik skuamöz hücreler ve mevcut kolumnar epitel arasında yeni bir skuamokolumnar bileşke meydana gelir ve zaman içerisinde bu yeni bileşke ektoservikten eksternal ostiuma doğru ilerler. Yeni skuamokolumnar bileşkeye komşu metaplastik epitel büyük oranda immatür metaplastik hücrelerden oluşurken orijinal skuamokolumnar bileşkenin komşuluğundaki hücreler çoğunlukla matür metaplastik epitel hücreleridir.

Kolumnar epitelin metaplastik yassı epitel ile yer değiştirdiği veya değiştirmekte olduğu alan transformasyon zonu olarak isimlendirilir (Şekil 4.3) (17). Kabaca orijinal ve yeni skuamokolumnar bileşke arasında kalan alan olarak da ifade edilebilir. Metaplazi gibi fizyolojik bazı değişikliklerin yanı sıra displastik değişiklikler gibi servikal karsinogeze ait bulgular özellikle transformasyon zonunda meydana gelir. Bu nedenle başta transformasyon zonu olmak üzere geriye kalan tüm servikal alanlarda anatomiye, histolojiye ve fizyolojik süreçlere hâkim olmak servikal patolojileri tanımak ve tedavi edebilmek adına son derece önemlidir.



Şekil 4.3. SCJ ve transformasyon zonunun yerleşimi.

(a) menarş öncesi; (b) puberte sonrası ve erken reproduktif çağ; (c) otuzlu yaşlarındaki bir kadın; (d) perimenopozal bir kadın; (e) postmenopozal bir kadın.

4.2. Human Papillomavirus Tanımı, Virolojisi ve Servikal Kansere İlişkisi

HPV cinsel yolla bulaşıcı en yaygın ajanlardan birisidir. HPV ile enfeksiyon serviks kanseri ve onun öncül lezyonlarının birincil nedenidir (3). Bunun dışında virüsün anogenital traktın diğer organları (vajina, vulva, penis, anal), baş ve boyun kanserleri ile olan kuvvetli ilişkisi de ortaya konulmuştur.

Günümüzde 120`den fazla saptanmış HPV tipi olmakla birlikte, bu tiplerin 30`u esas olarak erkekler ve kadınlarda alt anogenital trakta ait skuamöz epiteli enfekte eder (7,8). HPV tipleri kendi aralarında servikal kanserler ve onların öncül lezyonları ile olan ilişkilerine göre düşük ve yüksek riskli tipler olmak üzere iki farklı grupta incelenebilir. HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 invaziv serviks kanseri ve onun öncül lezyonları ile kuvvetle ilişkilidir (3). Bu nedenle bu HPV tipleri yüksek riskli veya onkojenik tipler olarak bilinirler. Tip 16 ve 18 servikal kanserlerde en yaygın olarak saptanan tiplerdir (10, 11).

HPV küçük bir DNA virüsüdür. Malign hastalığın patogenezinde iki önemli HPV proteini E6 ve E7`dir. Hem E6 hem de E7 proteinleri HPV ilişkili anogenital malign tümörlerde ekspres olurlar ve malign transformasyon için gereklidir (19). E6 ve E7 proteinleri moleküler düzeydeki etkileşimlerini sırasıyla p53 ve retinoblastoma (Rb) adı verilen, hücre büyümesi ve bölünme siklusunu düzenleyen intraselüler proteinler aracılığıyla sağlarlar.

HPV enfeksiyonunun metaplastik epiteldeki bazal ve parabazal hücrelerde başladığı düşünülmekte ve her zaman kansere ilerlemediği bilinmektedir. Eğer enfeksiyon persiste ederse viral genomun konak hücre genomuna entegrasyonu gerçekleşebilir. İmmatür yassı metaplastik epitelin diferansiyasyonu ve matürasyonu, enfekte olan bu hücrelerde, E6 ve E7 onkoproteinlerinin ekspresyonu ve dolayısıyla normal hücre büyüme kontrolünün kaybı sonucunda bozulabilir. Bu da normalden farklı olarak displastik epitelin oluşmasına neden olur.

4.3. Serviks Kanseri Öncül Lezyonları ve Terminoloji

Serviks kanseri patofizyolojisi incelendiğinde sıklıkla öncül birtakım lezyonların oluşturduğu uzun bir hastalık sürecinden söz edebilmek mümkündür. Kanserin bu öncül lezyonlar zemininde geliştiği bilinmektedir.

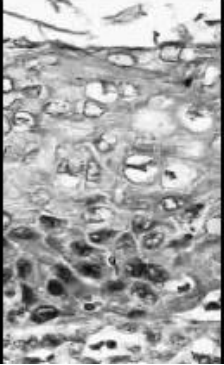
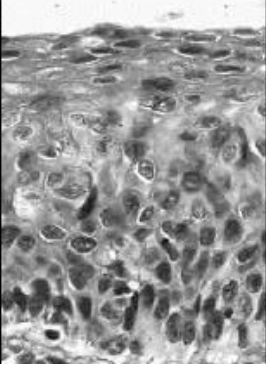
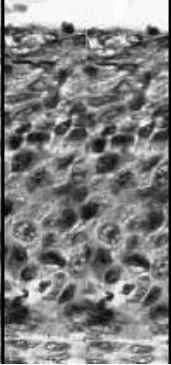

Bu öncül lezyonların saptanması günümüz şartlarında sitolojik veya histolojik bazı yöntemlerle mümkündür. Sitolojik olarak lezyona ait tek bir hücrenin değişiklikleri değerlendirilirken histolojik olarak bir doku örneği değerlendirilir. Bu nedenle histolojik değerlendirme sitolojik değerlendirmeden farklı olarak bu lezyonlara ait birtakım ek özellikler hakkında yorum yapabilme imkânı sağlar. Ayrıca yine bu lezyonların sitolojik yöntemle yalnızca nükleer ve sitoplazmik bazı değişikliklerine dayalı değerlendirilmesi ve sınıflandırılmaları kolay değildir.

Tarihsel olarak, serviksin premalign değişiklikleri hafif, orta ve şiddetli servikal displazi olarak tanımlanmıştır. 1998 yılında Bethesda sistemi adı verilen yeni bir terminoloji sistemi tanıtılmış ve 1991, 2001 ve 2015 yıllarında güncellenerek günümüzde de kullanılmaya devam edilen sistem oluşturulmuştur. Sistemde sitolojik ve histolojik bulgular için farklı terminolojiler kullanılmaktadır (20-23). Sitolojik bulgular "skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)", histolojik bulgular "servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)" terimleri ile tanımlanır. Bethesda sistemine göre CIN şiddetine göre üç farklı kategoride incelenir (Şekil 4.4) (23, 25). Lezyonların genel özellikler Tablo 4.1 ile özetlenmiştir.

Tablo 4.1. CIN kategorizasyonu ve genel özellikleri

Lezyon	Genel özelliği
CIN 1	Epitelin alt üçte birlik bölümünü içeren alandaki hafif atipik hücresel değişiklikler ile ilişkilidir. Düşük dereceli lezyonlardır.
CIN 2	Epitelin bazal üçte ikisini içeren alandaki orta şiddetli atipik hücresel değişiklikler ilişkilidir. Yüksek dereceli lezyonlardır.
CIN 3	Epitelin üçte ikisinden daha fazlasını veya tamamını içeren bir alandaki şiddetli hücresel değişiklikler ile ilişkilidir.

CIN 2 tanısının oluşturulmasındaki birtakım zorluklar nedeniyle CIN 2 ve 3 sıklıkla birlikte CIN 2,3 şeklinde sınıflandırılmaktadır. 2012`de, Amerikan Patoloji Derneği (CAP) ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) projesi olan Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) ile anogenital traktın HPV ilişkili skuamöz lezyonlarını tanımlamak adına kullanılan terminolojiye yönelik yapmış olduğu değişiklikleri duyurdu (24, 25). LAST sisteminde, histolojik servikal bulgular sitolojik bulgularda kullanılan terminoloji ile tanımlanır (Şekil 4.4) (23, 25).

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

Şekil 4.4. Servikal intraepitelyal neoplazi terminolojisi ve histolojik görünümleri.

LAST: alt anogenital skuamöz terminoloji; LSIL: düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon; HSIL: yüksek dereceli intraepitelyal lezyon; CIN: servikal intraepitelyal neoplazi.

LAST sisteminde CIN 1 düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL); CIN 2 p16 immünboyanmasına göre boyanmayanlar LSIL, boyananlar yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve CIN 3 HSIL olarak kabul edilmektedir (Şekil 4.4).

Geçmişte CIN 2 ve CIN 3`ün sıklıkla birlikte CIN 2,3 olarak sınıflandırılması ve LAST sisteminde de CIN 2 ilişkili bazı lezyonların LSIL, bazı diğer lezyonların ise HSIL olarak kategorize edilmesinin arkasında yatan gerekçe, esasen CIN 2 ve 3 ayrımının histolojik olarak tam anlamıyla çoğu zaman yapılamaması ve aynı zamanda bu iki histopatolojik tanının yönetimlerinin birbiriyle aynı olmasıdır.

4.4. Serviks Kanseri Öncül Lezyonlarının Doğal Seyri

HPV enfeksiyonu cinsel aktif bireylerde oldukça yaygındır. Cinsel aktif bireylerin en az %75-80`i 50 yaşlarına kadar HPV enfeksiyonu ile karşılaşacaklardır (26). Çoğu kadın hayatının bir döneminde HPV ile enfekte olsa da serviks kanseri gelişimi daha nadirdir. Çoğu HPV enfeksiyonu ilişkili servikal anormallik yüksek dereceli CIN veya servikal kansere ilerlemez ve hatta kendiliğinden geriler. Yüksek dereceli CIN ve serviks kanseri gelişimi ile ilişkili iki ana faktör HPV tipi ve virüsün persiste etmesidir.

HPV 16,18, 31, 33, 45, 52, 58 gibi yüksek riskli HPV tipleri yüksek dereceli lezyonlar ve kansere ilerleme ile kuvvetle ilişkilidir, buna rağmen bu yüksek riskli HPV tipleri düşük dereceli lezyonlarla da ilişkili olabilirler. HPV 16 ve 18 CIN 3+ (CIN 3 veya daha ileri lezyonlar) geliştirme ihtimali en yüksek olan tiplerdir ve düşük dereceli lezyonların %25`i, yüksek dereceli lezyonların %50-60`ı ve tüm serviks kanserlerinin %70`inden sorumludurlar (27, 28).

Onkojenik HPV tipleri ile persistan enfeksiyon yüksek dereceli servikal lezyonların (29-36) ve serviks kanserinin (34-36) gelişimi için kilit unsurken HPV enfeksiyonun klerensi CIN gerilemesinin habercisidir (37). Yeni HPV enfeksiyonlarının yarısından fazlası 6-18 ay ve %80-90`ı ise 2-5 yıl içerisinde yok olacaktır (29-31, 38-41).

1950 ve 1993 yılları arasında yayınlanmış çalışmalara ait birleştirilmiş sonuçlar Tablo 4.2`de gösterilmiştir (42). Öncül lezyonun derecesinin artmasıyla birlikte gerileme ihtimalinin azaldığını, buna karşılık persiste etme ve invaziv kansere ilerleme ihtimalinin arttığını göstermektedir.

Tablo 4.2. Servikal intraepitelyal neoplazilerin gerileme, persiste etme ve ilerleme ihtimalleri.

CIN category	Regression	Persistence	Progression to CIN 3	Progression to invasive cancer
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	1.5%
CIN 3	32%	56%	-	12%

4.5. Serviks Kanseri Patogenezi, Histopatolojisi, Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Korunma

Serviks kanseri gelişiminde dört ana basamak vardır (43). Bunlar servikal transformasyon zonundaki metaplastik epitelin onkojenik HPV tipleri ile enfeksiyonu, HPV enfeksiyonunun persiste etmesi, bir grup epitel hücrelerinin persiste enfeksiyon zemininde öncül lezyonlar oluşturması, karsinom gelişimi ve bazal membran invazyonu şeklindedir.

HPV enfeksiyonu persiste ettiğinde, enfeksiyonun başlangıcından yüksek dereceli CIN ve nihai olarak invaziv kanser gelişimi süreci ortalama 15 yıl sürmekle birlikte daha hızlı seyirler de bildirilmiştir (44).

Serviks kanserinin en yaygın histolojik tipleri yassı hücreli karsinom ve adenokarsinomdur; bu kanserler HPV ilişkili veya ilişkisiz olabilirler (45). Genel olarak vakaların %75`ini yassı hücreli karsinoma, %25`ini ise adenokarsinoma oluşturmaktadır. Bunlar dışında nöroendokrin veya küçük hücreli karsinoma, rabdomyosarkoma, primer servikal lenfoma ve sarkoma gibi histopatolojik tipler bildirilmiş fakat son derece nadirlerdir.

2022 yılında, serviks kanseri tüm dünyada 661.021 yeni kanser vakası, 348.189 ölümden sorumlu tutulmuştur ve kadınlarda en yaygın dördüncü kanserdir (1). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 verilerine göre, uterus serviksi kanseri kadın kanserlerinde onuncu sırada bulunmaktadır ve görülme sıklığı yüz binde 4,2`dir (2).

Serviks kanserinin bilinen en önemli risk faktörü HPV olmakla birlikte, HPV ilişkili veya ilişkisiz bir takım diğer risk faktörlerinden de bahsetmek mümkündür. Erken yaşta başlayan cinsel aktivite, çoklu seksüel partner, yüksek riskli seksüel partner, cinsel yolla bulaşıcı hastalık öyküsü, erken yaşta doğum yapmış olmak ve multiparite, vulvar veya vajinal öncül lezyon veya kanser öyküsü, immüsupresyon gibi faktörler HPV ilişkili risk faktörlerini meydana getirmekteyken düşük sosyoekonomik durum, oral kontraseptif kullanımı, sigara içiciliği ve genetik birtakım diğer faktörler ise HPV ilişkisiz risk faktörleri olarak bildirilmiştir.

Serviks kanserinin en önemli özelliklerinden bir diğeri önlebilir olmasıdır. Bu bağlamda kullanılacak stratejiler kanserin birincil nedeni olan HPV`ye karşı aşılama ve kanser öncülü lezyonların ve virüsün rutin aralıklarla taranması ve gerekli hallerde müdahale şeklinde özetlenebilmektedir.

4.5.1. HPV Aşısı

HPV aşıları virüs ile enfeksiyondan ve sonrasındaki süreçte HPV ilişkili hastalıkların gelişmesinden korunmak amacıyla geliştirilmiş ve ilk olarak 2006 yılında tescillenmiştir. Farklı HPV tiplerini farklı kombinasyonlarda içeren aşılar olmakla birlikte en bilinen ikisi dörtlü ve dokuzlu aşılardır. Dörtlü aşı HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerine, dokuzlu aşı ise bu tiplere ek olarak 31, 33, 45, 52, 58 tiplerine karşı koruma sağlamak amacıyla üretilmişlerdir.

Rutin aşılama 11-12 yaşlarında önerilmektedir, bununla birlikte 9 yaşından itibaren aşının kullanılması güvenli kabul edilir. 13-26 yaş aralığında olan henüz aşılanmamış veya aşı şemasını tamamlamamış olanlarda aşı yine önerilmekteyken, 27 yaş ve üzeri olanlarda rutin aşılama önerilmemekte, daha doğru olanın hasta bazlı karar verilmesi olduğu belirtilmektedir.

Aşı, serviks kanserine neden olduğu bilinen tüm HPV tiplerine karşı koruma sağlamadığından, herhangi bir bireyin HPV aşı durumu o bireye ait serviks kanseri tarama önerilerini değiştirmez.

4.5.2. Serviks Kanseri Taraması

Serviks kanseri ve onun öncül lezyonlarının taraması servikal sitoloji ve onkojenik HPV tiplerini saptayan testlerin kombinasyonlarından meydana gelmektedir. Bu testlerde anormal sonuçlara sahip veya muayenede serviks kanseri klinik şüphesi olan kadınlar uluslararası kabul görmüş bazı çevrelerce oluşturulmuş rehberler kullanılarak kanser sürecinin başladığı transformasyon zonu başta olmak üzere ektoserviks ve çevresinin bir kamera aracılığıyla büyütülerek değerlendirildiği ve olası şüpheli alanlardan doku biyopsilerinin alındığı kolposkopi ve servikal biyopsi işlemine yönlendirilirler. Kolposkopik biyopsi sonuçları ile serviks kanseri veya onun öncül lezyonlarının tanısı konulabilmektedir.

4.5.2.1. Servikal Sitoloji

Servikal sitoloji 20. yüzyılın ortalarından itibaren serviks kanseri taramasının dayanak noktası olmuştur. Temelde kanserin gelişmeye başladığı yer olarak bilinen transformasyon zonundan spekulum muayenesi sırasında elde edilen sürüntülerdeki hücrelerin bir dizi hazırlık sürecinden geçirildikten sonra mikroskop altından incelendiği bir yöntemdir.

Test sonuçları Bethesda sisteminde belirtilen kurallara uyularak raporlanmalıdır. Sisteme göre yassı hücrelere ait anormallikler temel olarak dört kategoride ele alınabilmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bethesda Sistemi'ne göre anormal servikal sitoloji sonuçları.

Atipik yassı hücreler (ASC) Önemi belirlenemeyen (ASC-US) Yüksek dereceli bir lezyonun dışlanamadığı (ASC-H)
LSIL
HSIL
Yassı hücreli karsinom

Testin kullanıma sokulmasıyla birlikte serviks kanseri insidansı kayda değer olarak azalmıştır. Testin doğruluğunu değerlendiren çalışmalar, servikal sitolojinin CIN 2 veya 3`ün saptanmasında duyarlılığının %47-62, özgüllüğünün %60-95 olduğunu göstermiştir (46-48).

4.5.2.2. HPV Testi

Yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının servikal kanser gelişimindeki kritik rolünün daha iyi anlaşılmasıyla birlikte HPV testi son yıllarda taramada yaygın olarak kullanılmaktadır. Testin çalışacağı numune servikal sitolojiye benzer şekilde spekulum muayenesi sırasında elde edilir.

Test çoğu zaman HPV genotiplendirmesini de mümkün kılmaktadır. Buna göre HPV testi, temelde HPV tip 16, HPV tip 18, ve HPV diğer tip pozitiflikleri şeklinde raporlanabilmektedir.

Tek başına HPV testi, tek bir servikal sitoloji testinden yaklaşık iki kat (>%90) daha duyarlıdır ve yüksek dereceli hastalığın daha erken saptanmasını sağlar. HPV testinin sitoloji olmaksızın tek başına birincil tarama yöntemi olarak kullanılabilirliği yeterli kanıtlarla desteklenmektedir (49-52). Taramada HPV testi başlarda özellikle servikal sitoloji ile birlikte (kotest) kullanılmaktayken yakın zamanda test tek başına birincil tarama yöntemi olarak da çeşitli çevrelerce kabul görmüş ve rehberlere girmiştir.

4.6. Serviks Kanseri Taraması İçin Oluşturulmuş Stratejiler

Servikal sitoloji, HPV testi veya bunları birlikte kullanarak oluşturulmuş tüm serviks kanseri tarama stratejileri bir kadının serviks kanserine yakalanma ihtimalini son derece azaltmaktadır. Çeşitli çevrelerce oluşturulmuş rehberlerde tarama için benzer öneriler olmakla birlikte bazı belirgin farklılıklar da söz konusudur. Bu nedenle her bir stratejinin yararları, zararları ve maliyet etkinliği dikkatlice değerlendirilmeli ve taranan toplum temelli uygun bir tarama stratejisi oluşturulmalıdır.

Kanıt dayalı rehberler serviks kanseri taramasına, cinsel öykü ne olursa olsun, 21 yaşından önce başlanmamasını, 21-29 yaş aralığındaki kadınlar için, her 3 yılda bir sitoloji ile taramayı, 30-65 yaş aralığında 5 yılda bir kotest veya 3 yılda bir sitoloji ile taramayı ve 65

yaşından sonra, son 10 yıl içerisinde 3 negatif sitoloji veya 2 negatif kotest sonucu olan kadınlar için taramanın durdurulmasını önermektedir (53,54).

Ülkemiz koşulları dikkate alındığında gerçekleştirilebilir hedef, kadınlarda 30 yaşında başlayan ve 65 yaşında biten toplum tabanlı taramadır (30 ve 65 yaşlar dahil edilecektir). 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 (55).

Taramada anormal test sonuçları olan veya muyenede serviks kanseriveya onun öncül lezyonları için klinik şüpheye sahip olan hastalar ileri bir tetkik olarak kolposkopi eşliğinde muayene edileceklerdir.

4.7. Kolposkopi Tanımı ve Endikasyonları

Kolposkopi birincil olarak serviks olmak üzere anogenital traktı değerlendiren bir yöntemdir. Kolposkop adı verilen parlak bir ışık kaynağı ve değişken oranlarda büyütme sağlayan optik lens sisteminden meydana gelen bir alet kullanılarak uygulanan bir işlemdir. Kolposkopi işleminde temel hedef serviks kanseri ve onun öncül lezyonlarını saptamaktır. Bu lezyonların tanınmasındaki duyarlılığı %50-80 aralığındadır (57,58).

Kolposkopi endikasyonları Tablo 4.4`tekilerden biri olabilir (17).

Tablo 4.4. Kolposkopi endikasyonları

Şüpheli görünümlü serviks
İnvaziv karsinoma sitolojisi
CIN 2 veya CIN 3 sitolojisi
Persiste (12-18 aydan daha uzun süre) düşük dereceli anormal sitoloji
CIN 1 sitolojisi
Persiste yetersiz sitoloji
Onkojenik HPV tipleri ile enfeksiyon

Sitoloji sonucu CIN 2 ve CIN 3 gibi yüksek dereceli anormallikler şeklinde raporlanan hastalarda altta yatan bir invaziv yassı hücreli kanser söz konusu olabilir. Bu nedenle özellikle yüksek dereceli anormal sitoloji sonucu olan kadınların direkt kolposkopiye yönlendirilmesi son derece önemlidir. Bununla birlikte, CIN 1 gibi düşük dereceli anormal sitoloji sonucu olan hastaların kolposkopiye yönlendirilip yönlendirilmemesi veya hangi HPV onkojenik tipleri için pozitif test sonucu olan hastaların kolposkopiye yönlendirilmesi gerektiğine ilişkin farklı görüşler vardır.

Bu doğrultuda 2019 yılında, Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) servikal displazilerin değerlendirilmesi ve yönetimi ile ilgili olarak üzerinde geniş çevrelerin fikir birliği oluşturduğu kapsamlı bir rehber yayınlamıştır.

4.8 2019 ASCCP Anormal Serviks Kanseri Tarama Testleri ve Kanser Öncülleri İçin Risk Temelli Konsensus Rehberi

2001 yılında toplanan ilk konferans ve 2006 ve 2012'deki güncellemelerden sonra, serviks kanseri taramasındaki anormalliklerinin yönetimi için ASCCP tarafından oluşturulmuş dördüncü rehberdir. Konsensusun önerileri şu ilkelere dayandırılmaktadır (59):

- Serviksin kanser öncesi lezyonlarını öngörmeye HPV testi daha duyarlı bir test olduğundan, serviks kanseri taraması birincil olarak servikal sitoloji testinden HPV testine kaymıştır.
- Sitoloji genel olarak güncel CIN riski için bir belirteç iken, onkojenik HPV tipleri güncel ve gelecekteki CIN riski varlığını tahmin etmede üstün bir belirteçtir.
- Anormal tarama sonuçları olan hastaların yönetim kararları hastaların CIN 3+ geliştirme risklerine göre şekillendirilir. Bu eşik, kanseri önleme ile aşırıya kaçan tarama ve tedavi nedeniyle olası zararlar arasındaki makul dengeyi sağlar. Bazı çalışmalarda daha nadir olarak daha düşük eşikler (CIN 3+ yerine CIN 2 ve daha ileri lezyonlar gibi) bildirilmiştir fakat bu eşikler klinik olarak eşdeğerdir.
- Bir hastanın CIN 3+ gelişme ihtimali güncel HPV ve sitoloji sonuçları ve bununla birlikte eğer biliniyorsa tarama geçmişi ve klinik öyküsü ile belirlenir (60) ve bu hastanın "risk tahmini" olarak bilinir. ASCCP tarafından sağlanmış internet ortamındaki risk tahmini tabloları, internet ve akıllı telefonlardaki yönetim rehber uygulamaları kullanılarak bir hastanın o anki ve 5 yıllık CIN 3+ geliştirme risk tahmini hesaplanabilir.

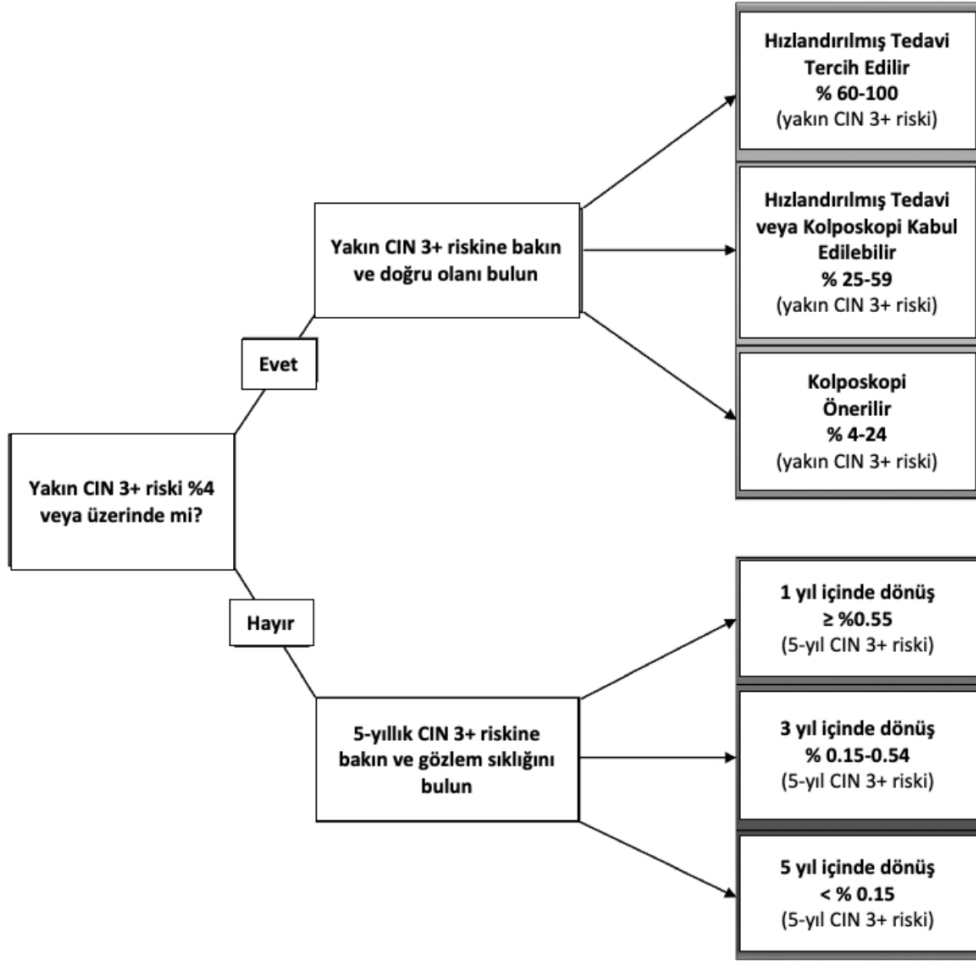
Risk tahmini formülleri Birleşik Devletler'deki önemli bir sağlık hizmet uygulaması olan Kaiser Kalıcı Tıbbi Program'daki HPV ve servikal sitoloji ile taranan ve on yıldan daha uzun süre takip edilen yaklaşık 1,5 milyon hastanın dahil edildiği bir çalışmanın sonuçlarından elde edilmiştir (60) ve bu tarama popülasyonun büyüklüğü kesin risk hesaplamalarına imkân verir. Ayrıca elde edilen bu risk hesaplamaları serviks sitolojisi ve HPV testi ile düzenli test yaptıran hastalardan oluşan Birleşik Devletler'deki diğer büyük kohort çalışmaları ile benzer sonuçlar elde etmiştir (61,62).

- Geçmişteki test sonuçlarına bağlı olarak, mevcut durumda aynı olan tarama sonuçları bir hastadan diğerine farklı yönetim önerileri ile sonuçlanabilir. Bu bağlamda 2012 yılında yayınlanan önceki konsensus rehberindeki bu fikir daha da öteye taşınmış ve "eşit risk için eşit yönetim." olarak tanımlanmıştır.

Önceki HPV öyküsü CIN 3+ gelişme riskini değiştirir. Örneğin, neredeyse bir milyon hastanın dahil edildiği bir gözlemsel çalışmada, son 5 yıl içindeki bir negatif HPV sonucu, önceden test sonucu olmamasıyla karşılaştırıldığında hem üç hem de beş yıllık CIN 3+ geliştirme riskini yaklaşık %50 azaltmıştır (sırasıyla %0,04'e karşılık %0,085 ve %0,06'ya karşılık %0,11) (63). Benzer şekilde, özellikle tekrarlayan veya persiste eden (en az 12 ay ara ile tekrar eden pozitif HPV test sonucu olarak tanımlanmıştır) bir pozitif HPV test sonucu, hastalık riskini çok büyük oranda arttırabilir.

Diğer taraftan, tek başına önceki sitoloji sonuçları, CIN 3+ gelişiminde HPV kadar prediktif değildir ve yönetim önerilerinin yeniden şekillendirilmesinde kullanılmazlar (64).

- Bir hastanın o anki ve 5 yıllık risk tahmini hesaplandıktan sonra, hasta altı farklı klinik senaryoya (Şekil 4.5) dahil edilebilir. O anki CIN 3+ riski $\geq 4\%$ olanlar için müdahale (tedavi veya kolposkopi) önerilirken riski $< 4\%$ olanlar için takip önerilir; takibin sıklığı hastanın CIN 3+ 5 yıllık riskine bağlıdır.



Şekil 4.5: ASCCP tarafından hazırlanan eşik değere göre uygun yönetim tablosu.

- Bu rehber Birleşik Devletler ve benzer şekilde kaynaklara ulaşımın kolay olduğu yer ve zamanlara uygun olarak tasarlanmıştır. Kolposkopiye, kapsamlı bir patolojik değerlendirmeye ulaşımın daha kısıtlı olduğu ve takip kabiliyetinin sınırlı olduğu düşük kaynak şartlarında yönetim değişebilir.

4.9. Eksizyonel Prosedürler

Kolposkopi eşliğinde muayene ile servikal biyopsi alınan ve alınan biyopsiler ile CIN2, CIN3 ve kanser ile uyumlu bulguları olduğu doğrulananlar başta olmak üzere, servikal kanseri ve onun öncül lezyonlarına sahip olan hastaların büyük bir kısmına ileri bir tanı ve/veya tedavi aracı olarak eksizyonel bir prosedür uygulanmaktadır. Bu eksizyonel prosedürler arasında güncel olarak en yaygın kullanılanı Loop Elektrocerrahi Eksizyonel Prosedür (LEEP) olarak kabul edilir. LEEP, loop şeklinde çok ince bir tel ve bu telden geçen akımın doğru ve seçici bir şekilde harmanlanmasına izin veren modern elektrocerrahi jeneratörleri kullanan ileri düzey bir alet ile gerçekleştirilen cerrahi bir prosedürdür. Prosedürün uygulanmasındaki temel amaç HPV ilişkili olarak meydana gelen serviks kanseri öncül lezyonlarının köken aldıkları yer olan transformasyon zonunun bir bütün halinde çıkarılmasını sağlamak ve böylece kanser gelişimini önleyebilmektir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Ocak 2020 ve Nisan 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda kolposkopi eşliğinde muayenesi yapılan ve bu muayene esnasında gerek duyulan hallerde servikal doku biyopsisi, endoservikal veya endometrial küretaj yapılan hastalar arasında yapılmıştır.

5.1. Araştırma Popülasyonunun Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

5.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Taramada yüksek risk HPV tip test pozitifliği veya servikal sürüntüde anormal sitolojik bulguları olan hastalar ile tarama testlerinde herhangi bir anormallik saptanmayıp serviks kanseri ve onun öncül lezyonları için klinik olarak şüphe duyulan ≥ 21 yaş olan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir.

5.1.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

İlk başvuru anında veya takip sürecinde yapılan kolposkopi eşliğinde muayene sırasında veya öncesinde gebe olduğu fark edilen, daha önce herhangi bir nedenle histerektomi yapılan ve serviksi olmayan, kolposkopi eşliğinde muayenesi sırasında veya öncesinde HPV ilişkili veya ilişkisiz herhangi bir vulvar veya vajinal malignite saptanan, yapılan herhangi bir kolposkopik muayeneden bir sene öncesine kadar olan süre içerisinde herhangi bir malignite tanısı alan veya var olan malignite tanıları nedeniyle tedavi alan, bilinen kronik immüsupresif bir hastalığı olan veya takip sürecine herhangi bir nedenle uzun süre immüsupresif tedavi başlanan hastalar çalışmadan dışlanmışlardır.

5.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait bilgiler retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta arşiv dosyaları taranarak elde edilmiştir.

5.3. Araştırmanın Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen 735 hasta arasında ulaşılabilenlerde yaş, menopozal durum, gravida ve parite sayısı, bilinen hastalık ve düzenli kullandığı ilaçları, kullandıkları kontraseptif yöntem, sigara kullanıp kullanmadıkları gibi özelliklerine ve ayrıca tamamında kolposkopiye yönlendirilme endikasyonlarına, o anki HPV ve varsa servikal sürüntü testi, kolposkopi sırasında alındıysa servikal biyopsi patoloji ile gerekli hastalarda daha ileri tetkik olarak uygulanan LEEP ve/veya histerektomi±pelvik sentinel lenf nodu spesmenlerine ait patoloji ve bunun dışında takip sürecinde elde edilmişse HPV ve/veya smear testi sonuçlarına retrospektif tarama yapılarak erişilmiş ve bu veriler ile betimleyici ve karşılaştırmalı analizler yapılmıştır.

735 hasta kolposkopi eşliğinde muayene edilmiş ve şüpheli görünüm olan hastalarda servikal biyopsi alınmış ve sonrasında patoloji sonuçlarına göre bu hastalardan bazılarında veya biyopsi alınmayan seçilmiş bazı hastalarda ise doğrudan LEEP ve/veya histerektomi±pelvik sentinel lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Kolposkopiye referans edilen bu 735 hastanın HPV testi sonuçları, varsa servikal sitoloji sonuçları ve yine varsa kolposkopi eşliğinde alınan biyopsi ve/veya LEEP, histerektomi±pelvik sentinel lenf nodu spesmenlerine ait patoloji sonuçları farklı alt hasta grupları da oluşturularak değerlendirilmiştir.

Kolposkopi eşliğinde muayenelerin tamamı alanında en az uzman olan ve jinekolojik onkoloji üzerine eğitim almış veya almakta olan bir hekim tarafından yapılmıştır. Muayenelere önce çıplak gözle inspeksiyon ile başlanmış, ardından doğrudan ve %5 asetik asit uygulamasını takiben kolposkop eşliğinde inspeksiyon yapılmış ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmıştır. Muayeneler veya cerrahi işlemler sırasında elde edilen spesmenlere ait patoloji ve sitoloji sonuçları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda görevli ilgili bir hekim tarafından yorumlanmıştır.

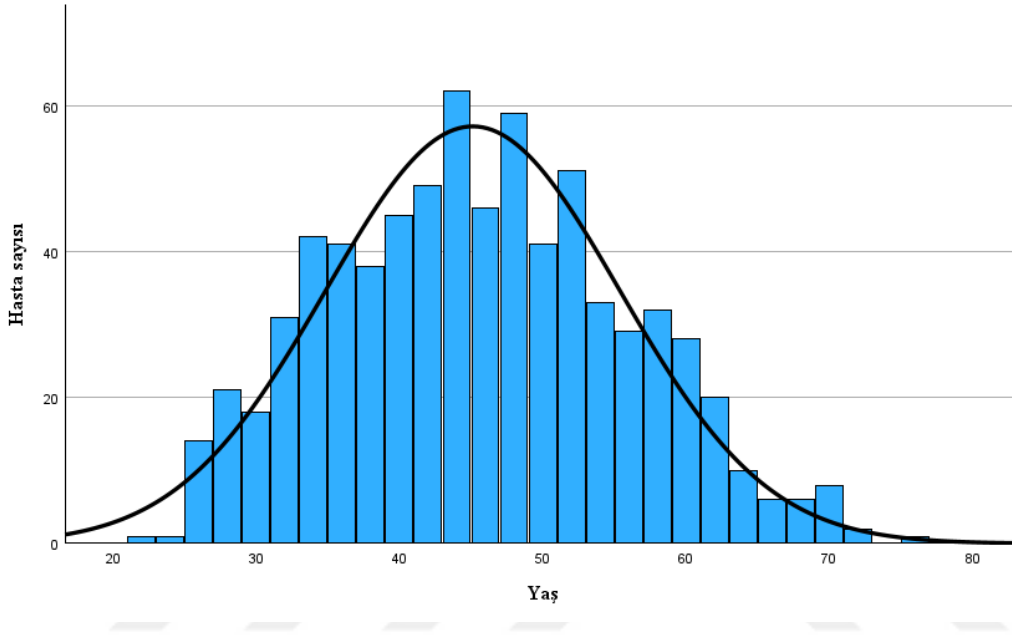
5.4. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM® SPSS versiyon 30.0.0.0 (172) kullanılarak yapıldı. Betimsel analizler için kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde değerleri hesaplanırken, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma, minimum, maksimum değer, medyan (ortanca) değerleri hesaplanmıştır. Bağımsız örneklem t-testi analizi için sürekli değişkenin normal dağılıma uygunluğu histogram grafiği ile basıklık-çarpıklık katsayıları ve mod, medyan, ortalama değerleri incelenerek verilmiştir. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları Pearson χ^2 veya Fisher χ^2 testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkende iki bağımsız grup karşılaştırmasında ise bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak hipotezlerin kabulünde ise anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir.



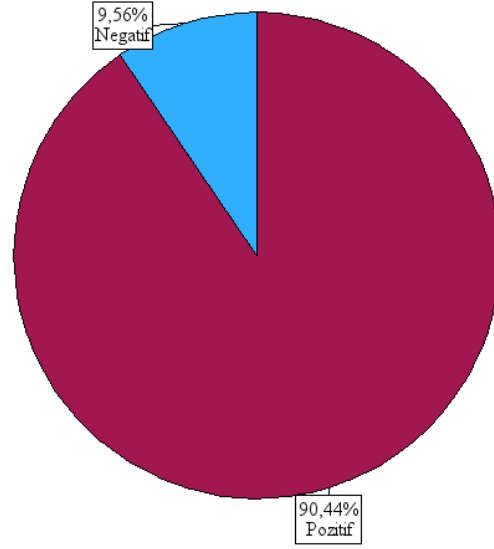
6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 735 hastanın en genci 22, en yaşlısı 76 yaşındayken bu hastaların yaş ortalaması $45,1 \pm 10,2$ yıl şeklindeydi (Şekil 6.1).

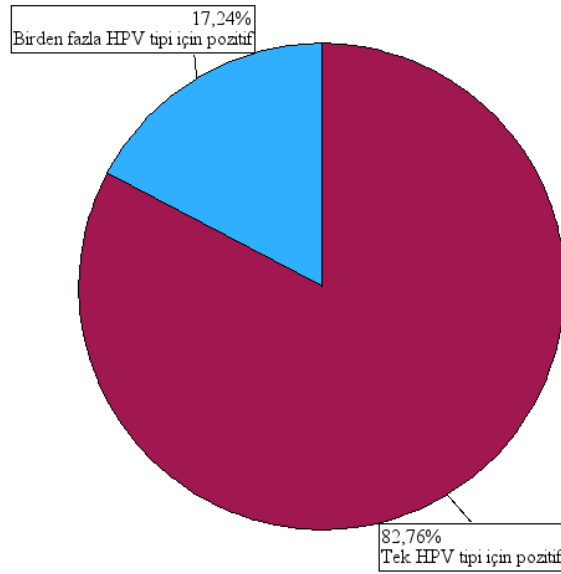


Şekil 6.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımları.

Kolposkopi eşliğinde muayene edilen 735 hastanın 701'nin güncel HPV test sonucunun negatif veya pozitif olduğu bilinmekteydi. Bu hastaların içerisinde HPV testi pozitif olan 634 (%90,4), negatif olan 67 (%9,6) hasta vardı (Şekil 6.2). HPV test sonucu pozitif olan 634 hastadan 609'unun hangi tip HPV pozitif olduğu bilinmekteydi. Bu hastalar incelendiğinde 504 (%82,8) hasta tek bir HPV tipi için pozitiflik gösterirken 105 (%17,2) hasta birden fazla HPV tipi için pozitiflik göstermekteydi (Şekil 6.3).

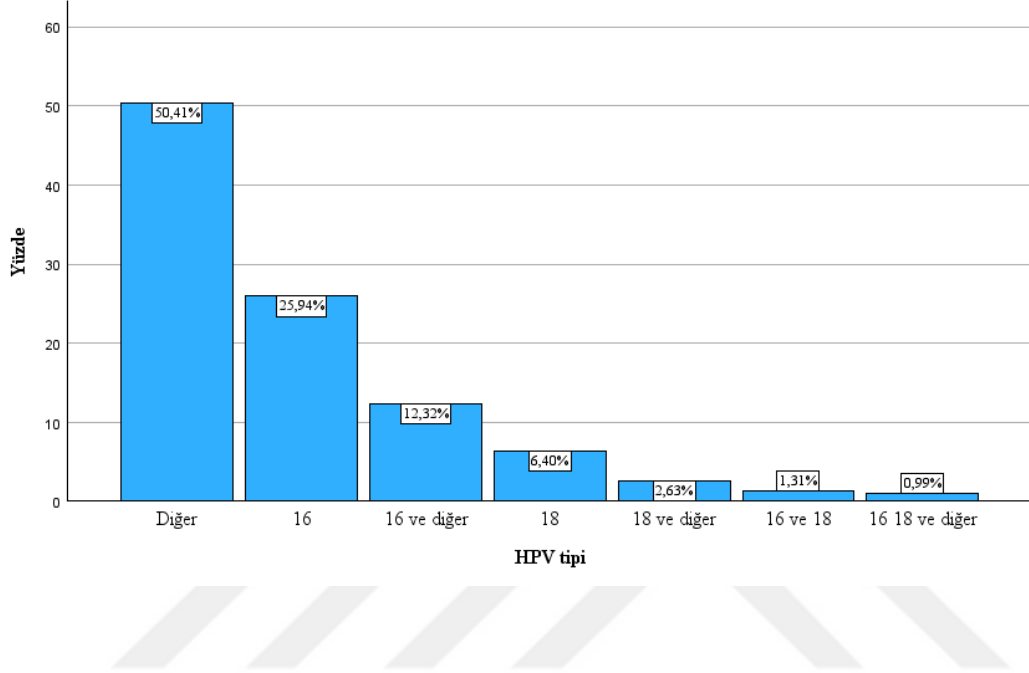


Şekil 6.2. Kolposkopi sırasında HPV test pozitifliği olan hastaların dağılımları.



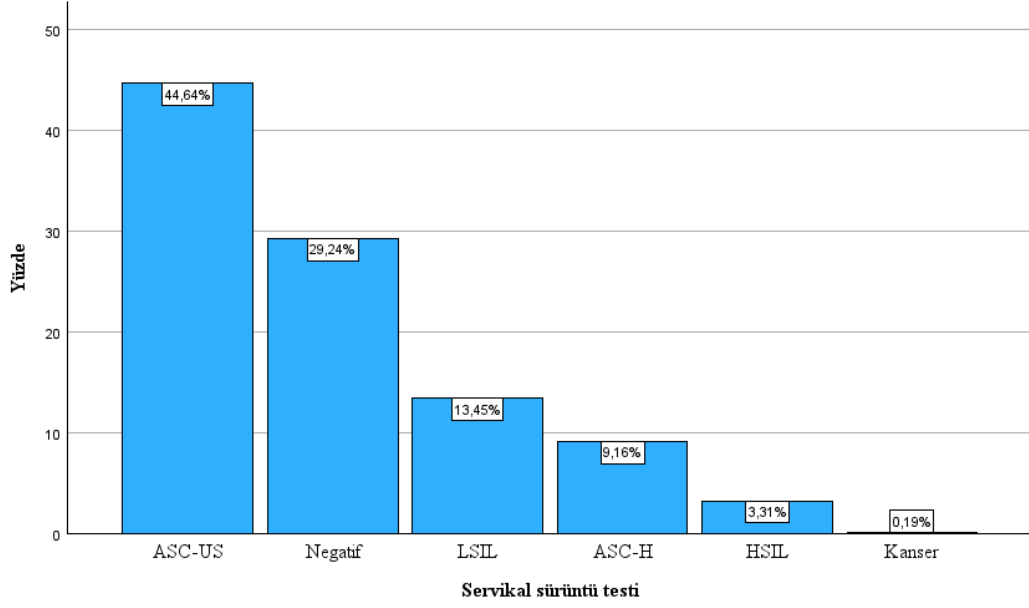
Şekil 6.3. Tekli ve çoklu HPV tip pozitifliği olan hastaların dağılımları.

Kolposkopi yapılan hastalarda en yaygın HPV tip pozitifliğinin tek başına diğer tip HPV pozitifliği ve en yaygın ikinci ve üçüncü nedenlerin sırasıyla tek başına tip 16 ve tip 16 ve diğer pozitifliği olduğu görülmüştür (Şekil 6.4). HPV tip 16 için pozitif test sonucu olan hastaların kümülatif oranı %40,5 olarak saptanmıştır.



Şekil 6.4. Güncel HPV tiplerinin dağılımları.

Kolposkopi eşliğinde muayene edilen 735 hastanın 513`ünün güncel servikal sürüntü test sonucu bilinmekteydi. En yaygın görülen test sonucu 229 (%44,6) hasta ile ASC-US şeklindeydi. Normal sitolojiye sahip hastalar en yaygın ikinci servikal sürüntü test sonucunu oluşturmaktaydı (Şekil 6.5).



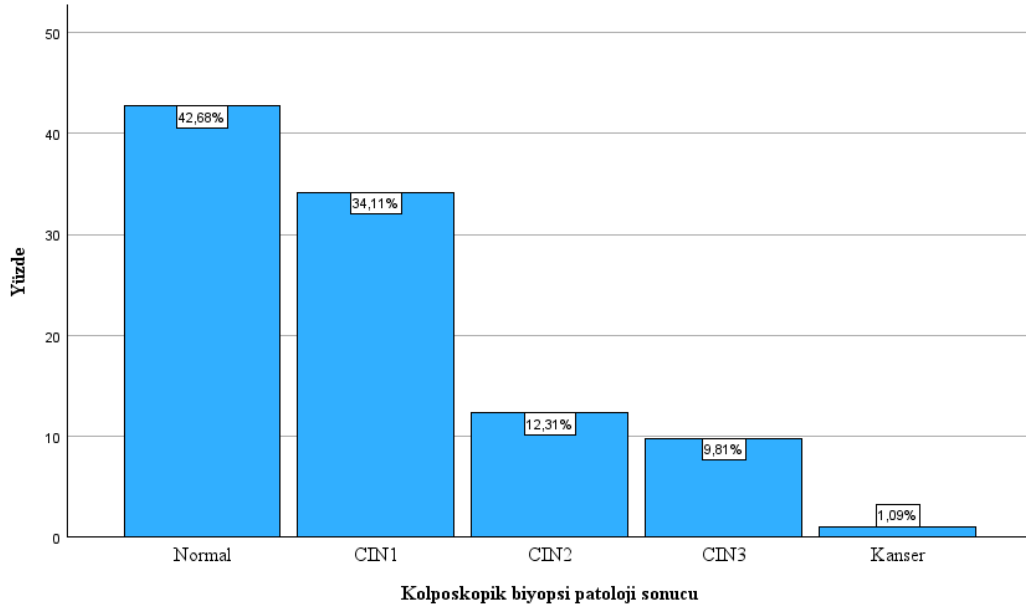
Şekil 6.5. Güncel servikal sürüntü test sonucu bilinen hastaların test sonuçlarına göre dağılımları.

Kolposkopi eşliğinde muayene edilen 735 hastanın 471'inin güncel olarak hem HPV hem de servikal sürüntü testi sonucu bilinmekteydi. Bu 471 hastadan 14'ünün (%2,9) hem HPV hem de servikal sürüntü sonuçları negatif, 30'unun (%6,3) HPV testi negatif ve servikal sürüntü testi ASC-US şeklindeydi (Tablo 6.1). Bu hastalar ile birlikte HPV ve servikal test sonuçları bilinmeyen 5 ve HPV test sonucu bilinmeyip servikal sürüntü sonucu normal olan 1 hastaya kolposkopik muayene yapıldı ve endikasyonları postkoital kanama, inspeksiyon veya ultrasonda şüpheli servikal kitle görünümü, servikovajinal akıntı gibi klinik nedenlerdi.

Tablo 6.1. HPV ve servikal sürüntü test sonuçları bilinen hastaların dağılımları.

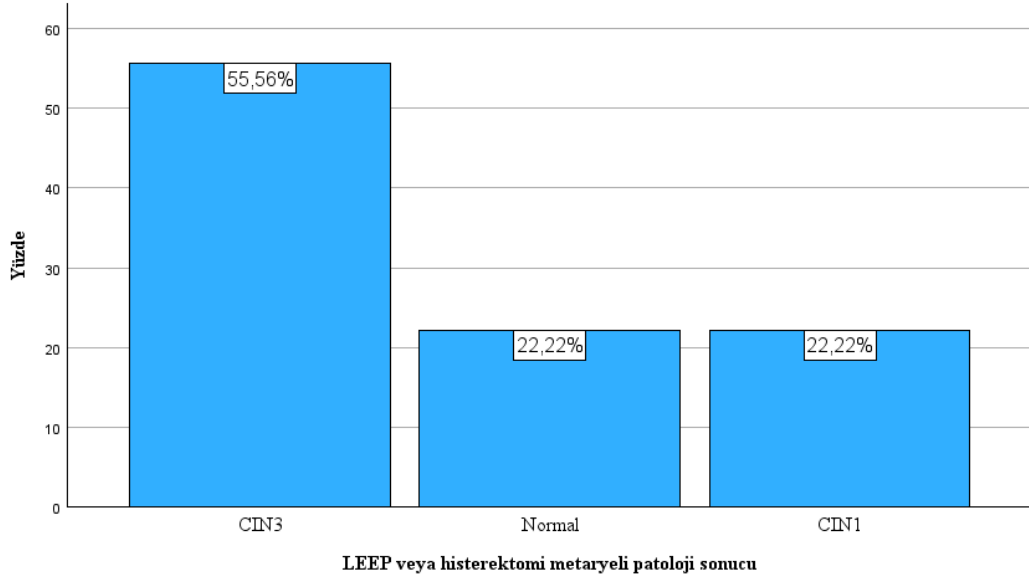
		Negatif	Güncel smear test sonucu				Toplam	
			ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL		
Güncel HPV test sonucu	Diğer	Sayı	57	116	38	19	6	236
		HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	24,2%	49,2%	16,1%	8,1%	2,5%	100,0%
		Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	40,1%	54,2%	62,3%	48,7%	40,0%	50,1%
	16	Sayı	30	32	9	12	6	89
		HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	33,7%	36,0%	10,1%	13,5%	6,7%	100,0%
		Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	21,1%	15,0%	14,8%	30,8%	40,0%	18,9%
	16 ve diğer	Sayı	21	23	4	2	1	51
		HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	41,2%	45,1%	7,8%	3,9%	2,0%	100,0%
		Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	14,8%	10,7%	6,6%	5,1%	6,7%	10,8%
	18	Sayı	15	8	2	2	0	27
		HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	55,6%	29,6%	7,4%	7,4%	0,0%	100,0%
		Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	10,6%	3,7%	3,3%	5,1%	0,0%	5,7%
	18 ve diğer	Sayı	2	2	1	1	0	6
		HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%	0,0%	100,0%
		Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	1,4%	0,9%	1,6%	2,6%	0,0%	1,3%
	16 ve 18	Sayı	2	0	2	0	0	4
		HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	1,4%	0,0%	3,3%	0,0%	0,0%	0,8%
	16 18 ve diğer	Sayı	1	3	0	0	0	4
		HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	25,0%	75,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	0,7%	1,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%
Negatif	Sayı	14	30	5	3	2	54	
	HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	25,9%	55,6%	9,3%	5,6%	3,7%	100,0%	
	Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	9,9%	14,0%	8,2%	7,7%	13,3%	11,5%	
Toplam	Sayı	142	214	61	39	15	471	
	HPV test sonucu içerisindeki yüzdesi	30,1%	45,4%	13,0%	8,3%	3,2%	100,0%	
	Smear test sonucu içerisindeki yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Kolposkopi eşliğinde muayene edilen 735 hastanın 642'sinden (%87,3) eş zamanlı olarak biyopsi alınırken 93'ünden (%12,6) biyopsi alınmadı. Kolposkopi biyopsi sonuçları bilinen 642 hastadan 274'ünde (%42,7) herhangi bir patolojik durum izlenmezken 368'inde (%57,3) servikal intraepitelyal neoplazilerden biri veya kanser izlendi (Şekil 6.6). Biyopsi sonuçları bilinen bu hastalardan 219'unda (34,1) CIN1, 142'sinde (%22,1) CIN2 ve CIN3, 7'sinde (%1,1) kanser ile uyumlu bulgular izlendi.



Şekil 6.6. Kolposkopi muayenesinde biyopsi alınan hastaların sonuçlarının dağılımları.

Kolposkopi eşliğinde muayene edilen ve biyopsi alınmayan 93 hastanın 9`unda doğrudan tedavi basamağına geçiş yapıldı. Doğrudan tedavi basamağına geçilmesine neden olan temel faktörler kolposkopik muayenede aşıkâr hastalık görüntüsünün olması, hastaların olası takip sürecine uyum gösteremeyeceklerinin düşünülmesi veya eşlik eden benign histerektomi endikasyonlarının varlığıydı. Bu koşullar altında hastaların kendi tercihleri de gözetilerek 7`sine LEEP ve 2`sine ise histerektomi yapılmıştır. Bu LEEP ya da histerektomi materyallerinin patoloji sonuçları ve yüzdeleri Şekil 6.7`de gösterilmiştir. LEEP veya histerektomi yapılan bu 9 hastanın tamamında cerrahi sınırların mikroskopik olarak tutulum göstermediğı saptanmıştır.



Şekil 6.7. Doğrudan tedavi edilen hastaların biyopsi sonuçlarının dağılımları.

Kolposkopi eşliğinde muayene edilen ve biyopsi alınmayan 93 hastanın 84'üne herhangi bir işlem yapılmaksızın takip kararı verilmişti. Takip kararı verilen bu hastaların 39'u kendileri için oluşturulan takip çizelgesine uyum göstermiş ve $18,1 \pm 10,3$ ay takip sürecinde klinik olarak hastalık geliştirmedikleri görülmüştür. Geriye kalan 44 hasta ise takibe uyum göstermemiş ve bu nedenle haklarında herhangi bir bilgi elde edilememiştir.

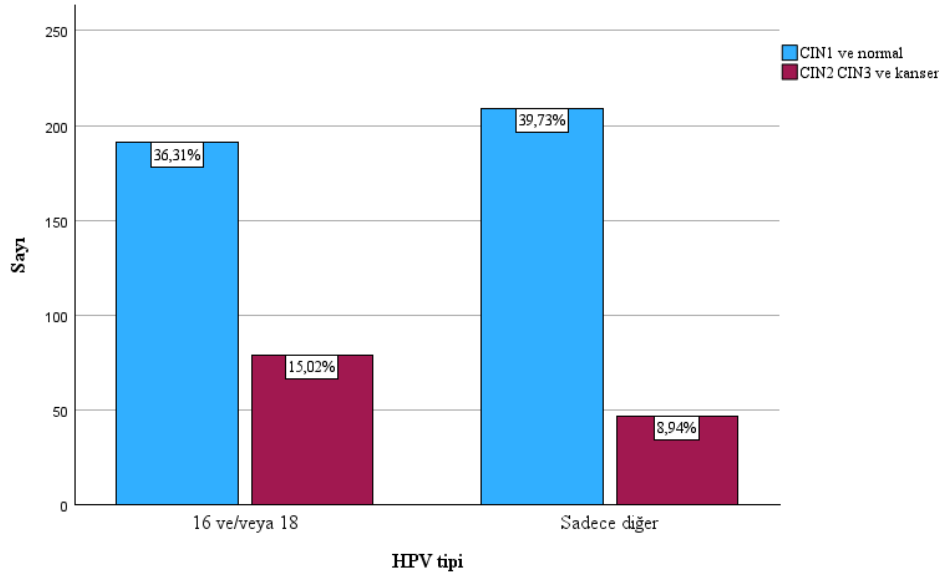
HPV testi sonucu tipiyle birlikte bilinen 676 hastanın 589'unda kolposkopi ile muayenede şüpheli alanlardan biyopsi alınmıştır. Alınan biyopsi patoloji sonuçları ile HPV tipleri arasındaki ilişki Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

Hastalar ayrıca biyopsi patoloji sonuçları normal ve CIN1 olanlar ile CIN2, CIN3 ve kanser olanlar şeklinde ve sonra sadece diğer tip HPV pozitifliği ve tip 16 ve 18'den en az biri için pozitifliği olanlar şeklinde kendi aralarında gruplanmış ve biyopsi sonuçları ile HPV tipi arasında ilişki değerlendirilmiştir (Şekil 6.8). Buna göre HPV tipi ile biyopsi patoloji sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p=0.002$).

Tablo 6.2. HPV tiplerinin biyopsi sonuçlarına göre dağılımları.

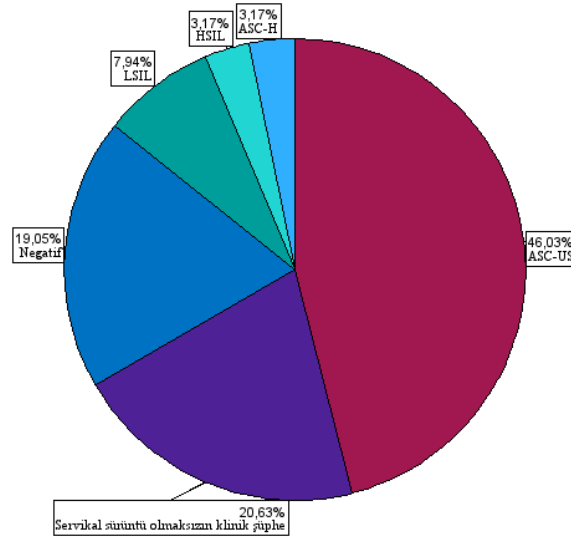
		Diğer	Güncel HPV test sonucu						Negatif	Toplam	
			16	16 ve diğer	16 18 ve diğer	16 ve 18	18	18 ve diğer			
Güncel biyopsi patoloji sonucu	Normal	Sayı	108	55	23	0	1	21	4	49	261
		Toplamdaki yüzdesi	18,3%	9,3%	3,9%	0,0%	0,2%	3,6%	0,7%	8,3%	44,3%
	CIN1	Sayı	101	42	22	3	4	8	8	11	199
		Toplamdaki yüzdesi	17,1%	7,1%	3,7%	0,5%	0,7%	1,4%	1,4%	1,9%	33,8%
	CIN2	Sayı	28	22	12	1	2	2	0	1	68
		Toplamdaki yüzdesi	4,8%	3,7%	2,0%	0,2%	0,3%	0,3%	0,0%	0,2%	11,5%
	CIN3	Sayı	15	25	8	1	1	1	1	2	54
		Toplamdaki yüzdesi	2,5%	4,2%	1,4%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,3%	9,2%
	Kanser	Sayı	4	2	1	0	0	0	0	0	7
		Toplamdaki yüzdesi	0,7%	0,3%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,2%
Toplam	Sayı	256	146	66	5	8	32	13	63	589	
	Toplamdaki yüzdesi	43,5%	24,8%	11,2%	0,8%	1,4%	5,4%	2,2%	10,7%	100,0%	

HPV tip 16 veya 18`den en az birisi için pozitif olan hastaların 79`unda (%29,3) ve sadece diğer tip için pozitif olan hastaların 47`sinde (%18,4) biyopsi patoloji sonuçları CIN2, CIN3 ve kanser şeklindeydi, aradaki bu fark anlamlı olmakla birlikte sadece diğer tip için pozitif HPV test sonucu olan hastalarda görülen CIN2, CIN3 ve kanser biyopsi patoloji sonuçları oranı dikkat çekicidir.



Şekil 6.8. Gruplandırılmış HPV tipleri ve biyopsi sonuçlarının dağılımları.

HPV testi sonucu negatif olup servikal sürüntüsünde anormallik saptanan ya da postkoital kanama, inspeksiyon veya ultrasonda şüpheli servikal kitle görünümü, servikovajinal akıntı gibi klinik belirti ve bulguları olan 63 hastadan kolposkopi eşliğinde muayene sırasında servikal biyopsi alındı. Bu hasta grubu içerisinde en yaygın görülen üç kolposkopi endikasyonu sırasıyla ASC-US servikal sürüntü testi sonucu ile birlikte klinik şüphe varlığı (%46,0), servikal sürüntü olmaksızın (%20,6) ve negatif servikal sürüntü sonucuna rağmen klinik şüphe (%19,0) şeklindeydi (Şekil 6.9).



Şekil 6.9. HPV test sonucu negatif olup kolposkopi sırasında servikal biyopsi alınan hastaların endikasyonları.

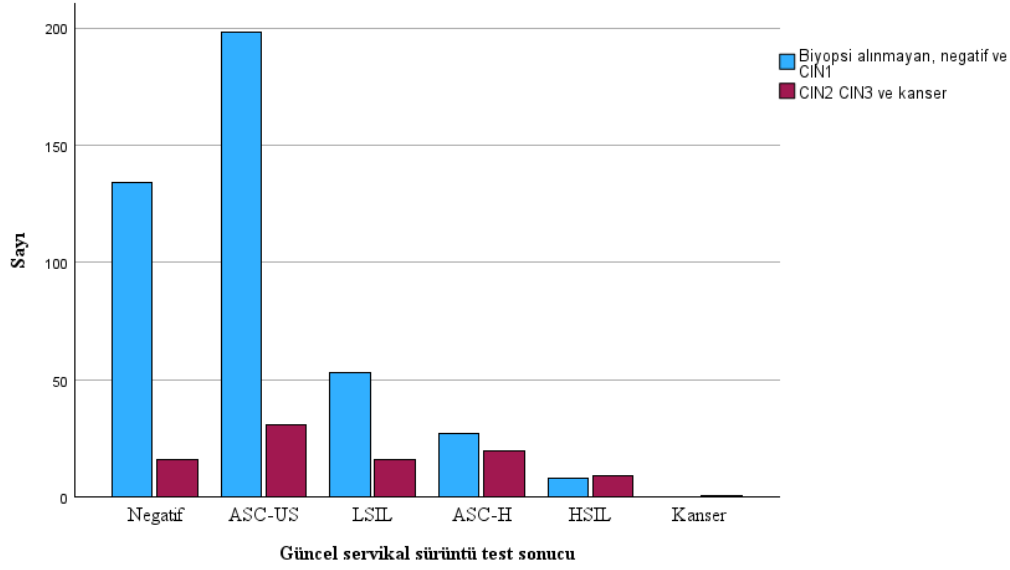
HPV test sonucu pozitif olan hastalarla karşılaştırıldığında HPV test sonucu negatif hastaların biyopsi sonuçlarının anlamlı olarak daha fazla normal ve CIN1 grubunda olduğu görülmüştür ($p < 0,001$) (Tablo 6.3). Negatif HPV test sonucuna rağmen kolposkopi eşliğinde muayene edilen ve servikal biyopsi alınan hastaların servikal biyopsi sonuçları incelendiğinde bir hastada CIN2 ve iki hastada CIN3 izlenmiştir. Bu hastalara tedavi olarak LEEP uygulanmış ve LEEP materyallerinin patoloji sonuçları cerrahi sınırların mikroskopik olarak tutulum göstermediği CIN1 şeklinde izlenmiştir.

Tablo 6.3. HPV durumuna göre servikal biyopsi sonuçlarının dağılımları.

		Biyopsi sonucu		Toplam	
		CIN1 ve normal	CIN2 CIN3 ve kanser		
HPV	Negatif	Sayı	60	3	63
		HPV içindeki yüzdesi	95,2%	4,8%	100,0%
	Pozitif	Sayı	413	133	546
		HPV içindeki yüzdesi	75,6%	24,4%	100,0%
Toplam	Sayı	473	136	609	
	HPV içindeki yüzdesi	77,7%	22,3%	100,0%	

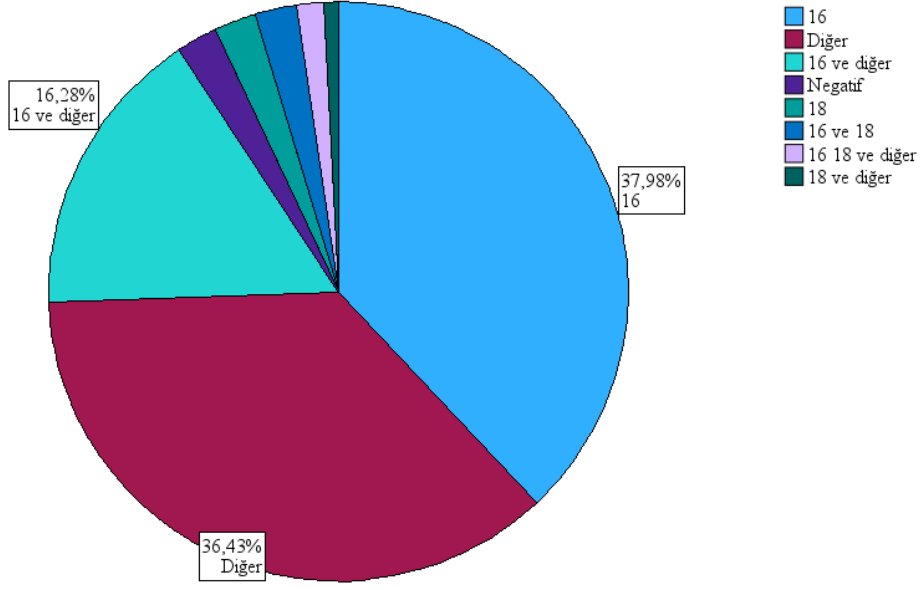
Kolposkopi eşliğinde muayene edilen ve alınan servikal biyopsi sonuçları CIN1, CIN2, CIN3 ve kanser ile uyumlu gelen 328 hastadan HPV testi sonucu pozitif olanların sayısı 314 %95,7 olarak hesaplanmıştır.

Kolposkopi eşliğinde muayene ve bu sırada şüpheli alanlardan servikal biyopsi alınan toplamda 513 hastanın güncel servikal sitoloji test sonuçları bilinmekteydi. Bu hastalarda servikal sitoloji test sonuçları ve servikal biyopsi patoloji sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 6.10).



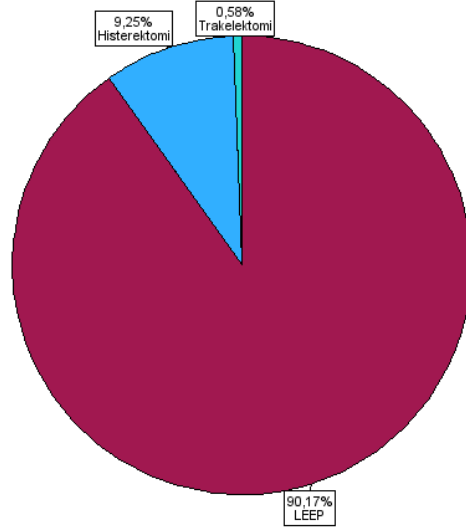
Şekil 6.10. Servikal sürüntü test sonuçları ve biyopsi sonuçlarının dağılımları.

Kolposkopi muayenesi eşliğinde biyopsi alınan ve patoloji sonucu CIN2, CIN3 ve kanser ile uyumlu saptanan 129 hastanın güncel HPV testi sonuçları biliniyordu. Bu hastaların yaş ortalamaları $42,8 \pm 8,8$ yıl olarak saptanmış ve HPV test sonuçlarının dağılımları Şekil 6.11`de gösterilmiştir. İleri düzey hastalık saptanan bu hastalar arasında en sık görülen üç HPV testi sonucu sırasıyla tip 16 (%38,0), diğer (%36,4) ve tip 16 ve diğer (%16,3) şeklindeydi ve bu üç grup ileri düzey hastalık saptanan hastaların kümülatif olarak %90,7`sini oluşturmaktaydı.



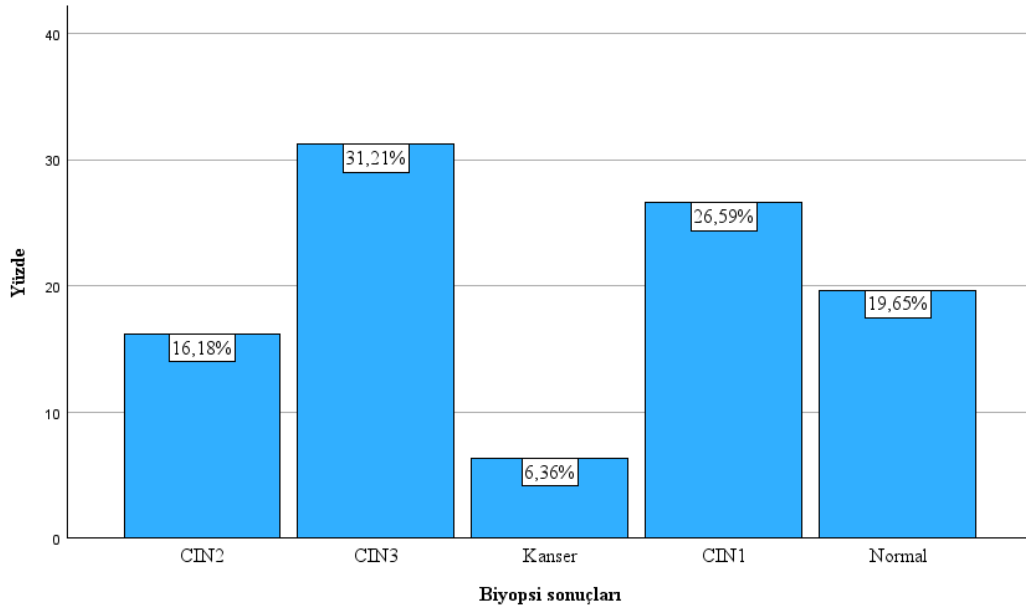
Şekil 6.11. İleri düzey hastalık saptanan hastaların HPV test sonuçlarının dağılımları.

Kolposkopi eşliğinde muayene sırasında şüpheli lezyonlardan biyopsi alınan ve biyopsi patoloji sonuçlarına göre 1 yıl içerisinde ileri tedavi prosedürleri uygulanan toplam 173 hastanın yaş ortalamaları $44,9 \pm 9,0$ yıl olarak saptanmıştı. Bu hastalara yapılan ileri tedavi prosedürleri LEEP, histerektomi ve trakelektomi olarak belirlenmiş ve prosedürlerin dağılımları Şekil 6.12`te gösterilmiştir. En fazla uygulanan prosedür 156 (%90,2) hastada uygulanan LEEP olmuştur.



Şekil 6.12. Biyopsi sonuçlarına göre uygulanan ileri prosedürlerin dağılımları.

İleri tedavi prosedürleri uygulanan bu 173 hastanın kolposkopi eşliğinde muayene sırasında alınan biyopsi patoloji sonuçlarının dağılımları Şekil 6.13`te gösterilmiştir.

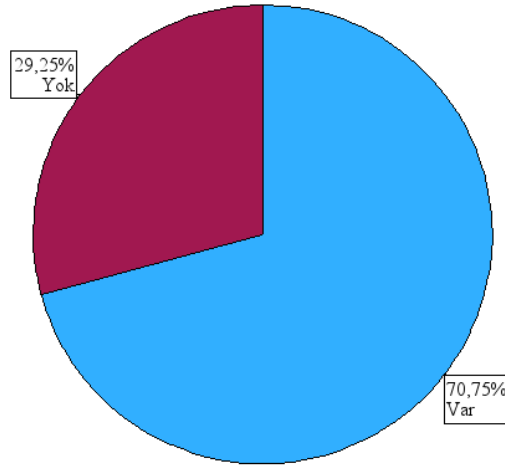


Şekil 6.13. İleri tedavi uygulanan hastaların öncesindeki biyopsi sonuçlarının dağılımları.

Herhangi bir eksizyonel prosedür uygulanmaksızın histerektomi yapılan 16 hastada servikse ait dokular tamamen örneklenmiş ve en yüksek dereceli lezyon olarak CIN3 saptanmıştır. Bu hastaların tamamında cerrahi sınırların mikroskopik olarak tutulum göstermediği saptanmıştır. 16 (%9,2) hastaya histerektomi ve yalnızca 1 hastaya trakelektomi yapılmıştır. Bu 16 hastada eksizyonel bir prosedür uygulanmaksızın histerektomi yapılmasının nedenleri 11 hastada eşlik eden benign histerektomi endikasyonunu varlığı, 5 hastada takip sürecine uyum gösteremeyeceklerinin düşünülmesi şeklindeydi.

Diğer taraftan LEEP sonrasında patoloji sonuçları değerlendirilen hastalardan 22'sine histerektomi yapılmıştır. Histerektomi endikasyonu bu 22 hastadan 10 (%45,4) tanesinde LEEP sonrasında incelenen spesimende invaziv hastalık bulgularının oluşuydu. 10 hastanın tamamına histerektomi ve bilateral pelvik sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup 1 (%10,0) hastada metastatik lenf nodları saptanmış, diğer 9 hastanın lenf nodlarında metastaz uyumlu herhangi bir bulgu izlenmemiştir. LEEP sonrası histerektomi yapılan bu 22 hastadan geriye kalan 12'sinin 11'inde (%50) endikasyon cerrahi sınırların mikroskopik olarak tutulum göstermesiydi. Bu hastaların histerektomi spesmenleri incelendiğinde tamamında cerrahi sınırlar mikroskopi olarak temizlenmiştir. LEEP sonrası histerektomi yapılan 1 (%4,6) hastada ise endikasyon spesimende adenokarsinoma in-situ (AIS) ile uyumlu bulguların oluşuydu. Bu hastanın histerektomi spesmeni incelendiğinde multifokal yüzeysel invaziv yassı hücreli karsinoma ve yaygın AIS bulgularının olduğu görülmüştür.

HPV pozitifliği ve/veya eşlik eden klinik bazı endikasyonlar nedeniyle kolposkopi eşliğinde muayene edilen ve sonraki süreçte takip verilerine ulaşılan 212 hasta vardı. Bu 212 hastada ortalama takip süresi $20,2 \pm 11,9$ ay olarak hesaplandı. Takip süreci boyunca HPV test sonucu pozitiften negatife değişen hasta sayısı 150 (%70,8) olarak tespit edilmiştir (Şekil 6.14). Bu hastalarda HPV negatifleşmesine etki eden faktörleri belirleyebilmek adına hastalar kolposkopi esnasındaki pozitif test sonucuna sahip oldukları HPV tipine ve yaşlarına göre karşılaştırılmışlardır.

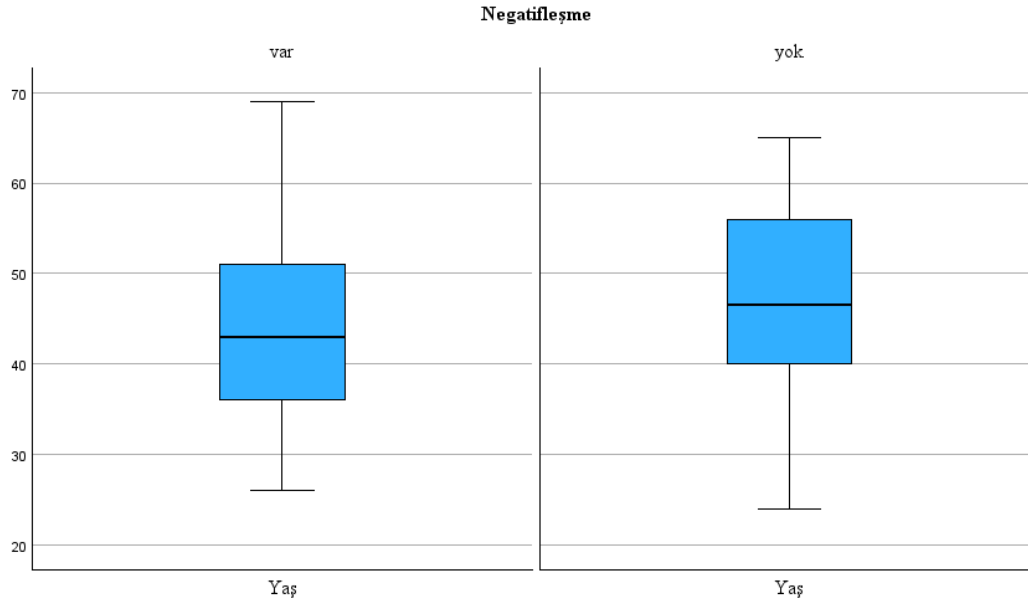


Şekil 6.14. Takip sürecinde negatifleşen ve negatifleşmeyen hastaların dağılımları.

HPV testi için negatifleşme ile yaş arasında anlamlı bir ilişki ($p=0,038$) saptanmıştır (Tablo 6.4). HPV testi pozitifken takip süreci boyunca negatifleşen hastaların yaş ortalaması $43,9\pm 9,9$ yıl, negatifleşmeyen hastaların yaş ortalaması $46,6\pm 10,4$ yıl olarak hesaplanmış ve aradaki bu 2,7 yıl istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre HPV test sonucu takip sürecinde negatifleşen hastaların daha genç popülasyonda yer aldığı sonucuna ulaşılmıştır (Şekil 6.15).

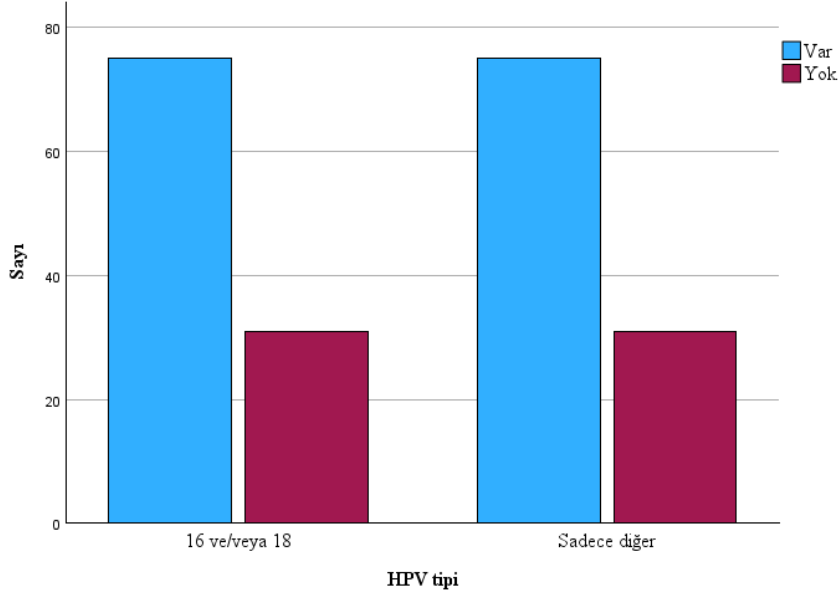
Tablo 6.4. Takip sürecinde negatifleşen ve negatifleşmeyen hastaların yaş ortalamaları

	Negatifleşme	N	Ortalama	Standart Sapma	Ortalamanın Standart Hatası
Yaş	Var	150	43,92	9,945	,812
	Yok	62	46,65	10,482	1,331



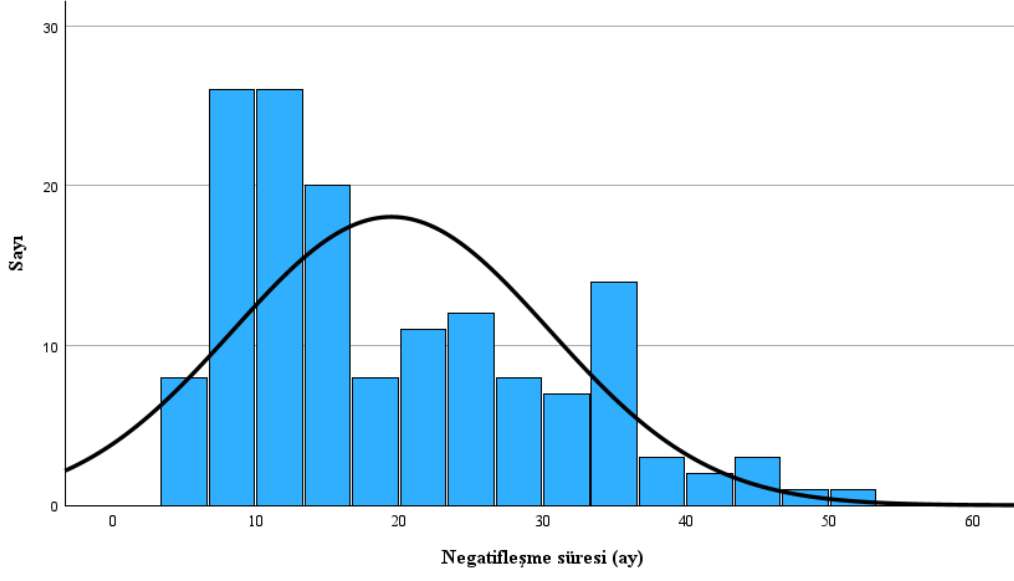
Şekil 6.15. Takip sürecinde negatifleşen ve negatifleşmeyen hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

HPV testi için negatifleşme ile pozitif test sonucuna sahip olunan HPV tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HPV testi için sadece diğer tip pozitif olan ve tip 16 ve/veya 18 pozitif olan eşit sayıda hasta karşılaştırıldığında her iki grupta da eşit sayıda hastanın negatifleştiği saptanmıştır (Şekil 6.16).



Şekil 6.16. Takip sürecinde HPV tiplerine göre negatifleşme dağılımları.

Takip sürecinde HPV testi negatifleşen 150 hastanın ortalama negatifleşme süreleri $19,4 \pm 11,0$ ay olarak hesaplanmıştır. HPV testi negatifleşme süre dağılımları incelendiğinde dağılımın aylara göre normal olmadığı ve negatifleşen hastaların daha çok erken aylara yığılma gösterdiği izlenmiştir. İlerleyen aylarda negatifleşen hasta sayısının azalması dikkat çekicidir (Şekil 6.17).



Şekil 6.17. Takip sürecinde negatifleşme için geçen süre dağılımları.

7. TARTIŞMA

Serviks kanseri önlebilir bir hastalık olarak kabul edilir. Bunun nedenleri arasında en önemli etken olan HPV`ye karşı geliştirilmiş aşuların varlığı, hastalığın uzun bir preinvaziv evresinin oluşu, tarama programlarının mevcudiyeti ve öncül lezyonların tedavisinin hastalığın gelişimini engellemede etkili oluşu sayılabilir. Serviks kanseri için tarama, servikal sitoloji ve HPV onkojenik tipleri için testleri içermektedir. Bu testlerde anormal sonuçlara sahip olan hastaların ileri bir tetkik olarak kolposkopik olarak incelenmesi ve şüpheli olduğu düşünülen alanlardan servikal doku biyopsilerinin alınması veya seçilmiş bazı hasta gruplarında LEEP, histerektomi gibi birtakım tedavi prosedürlerinin doğrudan uygulanması ve sonuç olarak elde edilen bu spesmenlerin bir patolog tarafından değerlendirilmesi ile CIN veya serviks kanseri tanısı konulabilmekte dolayısıyla bazen de aynı seansta tedavi sağlanabilmektedir. Bununla birlikte hangi hastaların kolposkopiye yönlendirileceği veya hangi hastaların doğrudan tedavi edilebileceği ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Serviks kanseri, onun öncül lezyonları ve HPV ilişkisi üzerine olan bilgi birikimi her geçen gün artmakta ve bu birikimden yararlanılarak ulusal ve uluslararası çeşitli çevrelerce serviks kanseri tarama algoritmaları için birtakım standardizasyonlar oluşturulmaya çalışılmaktadır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı`nda tek merkezli olarak yürütülen bu çalışma serviks kanseri taramasında kullanılan iki temel testten biri olan HPV testi pozitif olup kolposkopi eşliğinde muayene edilen ve gerekli durumlarda biyopsi alınarak tanı konulmaya çalışılan hastalar başta olmak üzere serviks kanseri ve onun öncül lezyonları için risk altında olan toplamda 735 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün yakın zamanda yayınlamış olduğu serviks kanserinin önlenmesi için kanser öncesi servikal lezyonların taraması ve tedavisi rehberinde DNA bazlı HPV testleri taramada birinci seçenek olarak önerilmektedir (65). Yine 2019 yılında ASCCP tarafından yayınlanan Anormal Serviks Kanseri Tarama Testleri ve Kanser Öncülleri İçin Risk Temelli Konsensus Rehberi'nde de belirtildiği üzere serviksin kanser öncesi lezyonlarını öngörmede HPV testi daha duyarlı bir test olduğundan, serviks kanseri taraması birincil olarak servikal sitoloji testinden HPV testine kaymıştır (59). Kolposkopiye yönlendirilen hastalarda HPV pozitiflik oranı genellikle yapılan çalışmalara ve hastaların özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte bu hasta grubunda oran oldukça yüksektir, çünkü HPV ile enfeksiyon serviks kanseri ve onun öncül lezyonlarının birincil nedenidir (3). Bizim çalışmamızda kolposkopiye yönlendirilen hastalardaki HPV testi pozitifliği oranı %90,4, olarak saptanmıştır. Bu yüksek oran kliniğimizde uluslararası önerilere uygun olarak serviks kanseri taramasında HPV DNA bazlı testlerin kullanımının yaygınlaştığının önemli bir göstergesidir.

Ramírez ve arkadaşlarının CIN 3 ve kanser biyopsi sonuçlarına sahip hastalarda sitoloji ve HPV testinin duyarlılığını değerlendirdiği çalışmalarında duyarlılık, servikal sitoloji testi için 48,5% HPV testi için %98,1 olarak saptanmış (66). Bizim çalışmamızda HPV testi sonucu negatif olan fakat servikal sürüntüdeki anormallik veya klinik şüphe nedeniyle kolposkopiye yönlendirilen hastalarda biyopsi sonuçlarına göre CIN 2, CIN 3 ve kanser %4,8 hastada saptanmıştır (Tablo 6.3). Diğer bir ifade ile HPV testi negatif olan fakat yine de serviks kanseri ve öncül lezyonlarından şüphelenilen hastaların %95,2'sinde CIN 2 CIN 3 veya kanser saptanmamıştır. HPV testi sonucu negatif olup kolposkopi eşliğinde muayene edilen ve servikal sitoloji sonucu bilinen hastalarda en sık görülen anormal servikal sitoloji sonucu %46,0 ile ASC-US olmuştur (Şekil 6.9). Çalışmamızda HPV test durumuna bakılmaksızın kolposkopik muayene yapılan hastalar incelendiğinde, bu hasta grubunda yalnızca HSIL servikal sitolojisine sahip olanların anlamlı olarak CIN2, CIN3 ve kanser grubunda, ASC-US, ve hatta LSIL ve ASC-H sitoloji sonuçlarının dahi anlamlı olarak CIN1 veya kolposkopi eşliğinde biyopsi alınmasına gerek duyulmayan grupta olduğunu göstermiştir (Şekil 6.10). Bu verilerle HPV testi negatif olan hastalarda, serviks kanseri veya öncül lezyonları için çok kuvvetli bir klinik şüphe yoksa ya da özellikle ASC-US ve LSIL başta olmak üzere anormal servikal sitoloji sonucu varsa kolposkopi eşliğinde muayene edilme veya en azından biyopsi alınması gereklilikleri tekrar düşünülmelidir.

Servikal sitolojinin yorumlanmasının zor olması ve tekrarlanabilirliğinin düşük olması gibi faktörler de göz önüne alındığında DSÖ ve ASCPP gibi çevrelerce sunulan birincil olarak HPV testi bazlı tarama önerileri son derece akılcı görünmektedir. Ayrıca ülkemiz şartlarında yapılan tarama programında da servikal sürüntü sonuçları yerine belki de tek başına HPV testinin kullanılabilirliği ileri çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

Kolposkopi eşliğinde muayene sırasında servikal biyopsi alınan ve patoloji sonuçları CIN1, CIN2, CIN3 veya kanser ile uyumlu gelen hastalar arasında HPV testi pozitiflik oranı daha da yüksek ve %95,7 olarak saptanmıştır. Zhang ve arkadaşlarının 2020 yılında Çin merkezli yapmış oldukları 8343 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde aynı oran %84,3 olarak saptanmıştır (67). Yine benzer şekilde Anderson ve arkadaşlarının 2016 yılında İrlanda merkezli yapmış oldukları 1827 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada aynı oran %68,0 olarak saptanmıştır (68).

Literatür incelendiğinde genel popülasyondaki HPV test pozitiflik oranları ve tiplerindeki bilinen bir takım coğrafi farklılıklar bu iki çalışma ve bizim çalışmamız arasında bu farklılığı açıklayabilir. Ayrıca bizim çalışmamızın sürdürüldüğü merkezin ileri basamak bir sağlık kuruluşu ve görece bir referans merkezi oluşu da bu farklılık ile ilişkili olabilir.

Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları aynı çalışmada kolposkopik muayenede elde edilen ve servikal biyopsi patoloji sonuçları CIN2, CIN3 ve kanser olan hasta popülasyonundaki HPV tiplerinin dağılımları incelendiğinde birinci sırada %45,7 ile tip 16 izlenirken bunu sırasıyla tip 58 (%15,0), tip 52 (%11,7), tip 33 (%9,3) ve tip 31 (%4,3) takip etmekteydi (67). Tip 16'dan sonra en sık görülen bu dört diğer tipin kümülatif olarak toplam görülme oranının %40,3 olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da aynı hasta popülasyonunda birinci sırada %38,0 ile HPV tip 16 izlenirken bunu %36,4 ile HPV diğer tip izlemiştir (Şekil 6.11). Fakat bizim çalışmamızda diğer tip pozitifliği saptanan hastalarda HPV alt grup analizi verileri elde edilememiş, bu nedenle daha ileri karşılaştırmalar yapılamamıştır. Fakat ilk iki sırayı paylaşan bu iki HPV tipi oranlarının birbirlerine bu kadar yakın oluşu (%40,3 ve %38,0) dikkat çekicidir.

Çalışmamızda ileri düzey hastalık saptanan bu popülasyonda en sık görülen üçüncü HPV test pozitifliği tip 16 ve diğer çoklu pozitifliği (%16,3) şeklindeydi. Dolayısıyla kolposkopi eşliğinde muayene sırasında servikal biyopsi alınan ve ileri hastalık tanısı alan hastaların kümülatif olarak %90,7'sinde HPV tip 16 ve/veya diğer pozitifliği saptanmıştır ve bu oran oldukça yüksektir. HPV tip 16 ve diğerin ülkemiz şartlarında serviks kanseri ile olan ilişkisi tahmin edilenden daha güçlü olabilir. İlerleyen dönemlerde HPV diğer tip test pozitifliği olan hastalarda alt grup analizleri yapılarak tasarlanacak yeni çalışmaların spesifik olarak hangi HPV diğer tipinin tip 16 ile birlikte ülkemiz şartlarında serviks kanseri ve onun öncül lezyonları ile daha fazla ilişkili olduğunu ortaya koyma konusunda faydalı olacağı düşünülmektedir.

Hastalar ayrıca biyopsi patoloji sonuçları normal ve CIN1 olanlar ile CIN2, CIN3 ve kanser olanlar şeklinde ve sonra sadece diğer tip HPV pozitifliği ve tip 16 ve 18'den en az biri için pozitifliği olanlar şeklinde kendi aralarında gruplanmış ve biyopsi sonuçları ile HPV tipi arasında ilişki değerlendirilmiştir (Şekil 6.8). Buna göre HPV tipi ile biyopsi patoloji sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (p=0.002). HPV tip 16 veya 18'den en az birisi için pozitif olan hastaların 79'unda (%29,3) ve sadece diğer tip için pozitif olan hastaların 47'sinde (%18,4) biyopsi patoloji sonuçları CIN2, CIN3 ve kanser şeklindeydi. Yani HPV tip 16 veya 18'den en az birisi için pozitif test sonucuna sahip bir hastanın sadece diğer tip için pozitif test sonucu olan bir hasta ile karşılaştırıldığında ileri hastalık tanısı alma olasılığı anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuç HPV tip 16 ve 18'in serviks kanseri ile olan ilişkisinin bu tiplerin karakteristik yüksek onkojenik özellikleri gereği diğer tiplerden daha kuvvetli olduğunu destekler. Fakat sadece diğer tip için pozitif HPV test sonucu olan hastalarda görülen yüksek CIN2, CIN3 ve kanser oranı yine de dikkat çekicidir. Bununla birlikte çalışmamızda ileri hastalık tanısı alan hastaların %36,4'ünde sadece HPV diğer tipin var oluşu, yine serviks kanseri ve onun öncül lezyonlarının varlığı şüphesi ile kolposkopiye yönlendirilen hastaların %50,4'ünde (Şekil 6.4) sadece diğer tip pozitifliğinin var oluşu, ülkemiz şartlarında HPV diğer tip pozitif test sonucunun da tıpkı tip 16 ve 18 pozitifliğinde olduğu gibi doğrudan kolposkopi eşliğinde muayeneye yönlendirilmesi gerekliliğini ortaya koyuyor olabilir. Hatta farklı HPV tiplerinin farklı coğrafyalarda farklı oranlarda görülüyor gerçeği de göz önüne alındığında tip 18'den ziyade diğer tiplerin ülkemiz şartlarında serviks kanseri ile yaygınlığı nedeniyle daha kuvvetli ilişkilendirilebileceği sonucu çıkarılabilir ve daha kapsamlı olarak incelenmelidir. Bu dağılımlar ülkemiz özelinde oluşturulacak özelleştirilmiş tarama algoritmalarında ve olası aşılama programlarında hedeflenecek HPV tiplerinin belirlenmesine yardımcı olabilecek destekleyici veriler sağlayabilir.

Çalışmamızda kolposkopi eşliğinde muayene sırasında HPV pozitifliği olan hastaların takip sürecinde test sonuçlarının negatifleşme oranları hesaplanmıştır. Hangi tip HPV için pozitif test sonucuna veya yapılan kolposkopi eşliğinde muayene sonrasında eksizyonel bir prosedür uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın hastaların %70,8'inde takip süreçlerinde en az bir kez negatif HPV test sonucu görülmüştür. Bu da literatürde HPV ile enfeksiyonun doğal seyrini konu eden çalışmalarda belirtildiği üzere %80-90 HPV enfeksiyonunun geçici olduğu ve ilk saptanmalarının ardından geçen 24 aylık süre içerisinde kendiliğinden gerileyeceği bilgisi ile tutarlıdır (69, 70). Bizim çalışmamızda oranın literatürde belirtilenden daha az gözlenmesinin nedeni, çalışmamızın hasta popülasyonunun yalnızca HPV ile enfekte olmanın ötesinde CIN2 CIN3 gibi kanser öncül lezyonlara sahip hastaları içeriyor oluşundan kaynaklanabilir. Bu veriler ile çoğu HPV enfeksiyonunun ötesinde, kanser öncülü lezyon gelişen hastalarda dahi HPV testi negatifleşmesinin mümkün olduğu ve son derece yüksek olduğu yorumu yapılabilir. Yine kendiliğinden literatürdeki negatifleşme ifadesine aykırı şekilde bu hasta popülasyonunda bazı hastalarda eksizyonel prosedür (LEEP) uygulandıktan sonra negatifleşme görüldüğü de unutulmamalıdır.

HPV testi negatifleşen hastalarda negatifleşme süresinin ortalaması hesaplanmış ve yine literatüre benzer biçimde $19,4 \pm 11,0$ ay olduğu saptanmıştır. Bunun da ötesinde negatifleşmenin görüldüğü hastalarda negatifleşme süresinin özellikle erken aylara yığılma gösterdiği izlenmiştir. (Şekil 6.17) Bu da yine literatürde de belirtildiği üzere persistan HPV enfeksiyonunun kanser gelişimi ile olan ilişkisini destekliyor olabilir. Negatifleşme oranların 16 ve/veya 18 pozitifliği olan hastalar ile diğer tip pozitifliği olan hastalar arasında karşılaştırılmış ve HPV tipi ile negatifleşme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. HPV test sonucu negatifleşen hastaların yaşları arasında karşılaştırılma yapıldığında ise anlamlı bir ilişki ($p=0,038$) saptanmıştır (Tablo 6.4). HPV testi pozitifken takip süreci boyunca negatifleşen hastaların yaş ortalaması $43,9 \pm 9,9$ yıl, negatifleşmeyen hastaların yaş ortalaması $46,6 \pm 10,4$ yıl olarak hesaplanmış ve aradaki bu 2,7 yıl istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bağlamda özellikle HPV test sonucu 24 ay içerisinde negatifleşmeyen görece ileri yaş hastalarda taramanın yoğunlaştırılması ve HPV testinin erken dönemde negatifleştiği bilinen daha genç hastalarda ise özellikle invaziv birtakım prosedürler uygulanmadan önce tekrar düşünülmesinde fayda olacaktır.

Çalışmamızda hastaların tamamına ait vücut kitle indeksi, gravida ve parite öyküsü, sigara içicilik durumu, kullanılan kontraseptif yöntem gibi bir takım önemli sayılabilecek bilgilere ulaşılamamış bu nedenle negatifleşme sürecinde etkili olabilecek bu değişkenler değerlendirilememiştir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda bu gibi özelliklerin de dikkate alınması HPV testinin negatifleşme sürecine etki eden değişkenler ve hastalığın doğal seyri hakkında daha detaylı sonuçları gösterebilecektir.

Çalışmamızda test sonuçlarındaki anormallikler veya klinik olarak serviks kanseri şüphesi nedeniyle kolposkopi eşliğinde muayeneye yönlendirilen ve şüpheli bir görünüm olmaması üzerine biyopsi alınmayan toplamda 39 hasta ortalama olarak $18,1 \pm 10,3$ ay takip edildiler. Bu süreçte hastaların hiçbirinde klinik olarak hastalık gelişmediği görülmüştür. Wentzensen ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları bir çalışmada kolposkopi eşliğinde muayeneye yönlendirilen bazı hastalardan kolposkopik olarak normal görünümün olduğu alanlardan da biyopsiler alınmış ve bu biyopsilerin sadece %2'sinde CIN 2 ve CIN 3 varlığı saptanmıştır (71). Bu da deneyimli bir hekim tarafından yapılan kolposkopik muayene sırasında eğer şüpheli görülen bir alan yok ise biyopsi alınmasına gerek olmayacağı ve rutin biyopsilerden kaçınılması gerektiğini gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda kolposkopide biyopsi alınmadan takip edilen bu 39 hasta dışında 9 hastada ise kolposkopi eşliğinde muayenede ileri hastalık belirtileri olması nedeniyle biyopsi alınmaksızın doğrudan eksizyonel prosedür veya histerektomi uygulanmıştır. Bu hastalardan elde edilen spesmenler incelendiğinde hastaların %55,6'sında CIN3 saptanırken (Şekil 6.7), aynı oran kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılan hastalarda %9,9 olarak hesaplanmıştır (Şekil 6.6). Ayrıca doğrudan tedavi uygulanan 9 hastanın tamamında elde edilen spesmenlerde cerrahi sınırların mikroskopik olarak tutulum göstermediği görülmüş ve bu sayede ek bir cerrahi işleme gerek kalmamıştır. Bu veriler kolposkopi eşliğinde muayenede ileri hastalık şüphesi olan hastalarda biyopsi alınıp sonucuna göre hareket etmek yerine direkt tedavi basamağına geçiş yapılabileceğini düşündürmektedir. Böylece hem süre hem de kaynak tasarrufu sağlanabilecek ayrıca hastaların olası yaşayabileceği ek psikososyal yıkımın önüne geçilebilecektir. Yine de çalışmamızda doğrudan tedavi edilen hasta sayısındaki azlık nedeniyle bu yorumları yapabilmek adına daha fazla hastayı içeren benzer çalışmaların tasarlanması faydalı olacaktır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Serviks kanseri patofizyolojisinde bir virüsün yer aldığı ve daha da önemlisi önlenebilir bir hastalıktır. Hastalığın uzun bir preinvaziv döneme sahip oluşu ve bu dönemde tespit edilen lezyonların etkili tedavisi bu aşamada son derece önemlidir. Bu lezyonların tespitinde kolposkopi eşliğinde muayene ve eş zamanlı alınan servikal biyopsilerden faydalanılmaktadır. Fakat günümüz şartlarında kolposkop ile muayene rutin kadın hastalıkları ve doğum muayenesinin bir parçası olmadığından hangi hastaların kolposkopi ile değerlendirilmesi gerektiği halen tartışılmaktadır. Bu soruyu yanıtlamak adına çeşitli uluslararası çevrelerce oluşturulmuş rehberler mevcut olmakla birlikte virüsün farklı alt tiplerinin var oluşu ve bu alt tiplerin farklı popülasyonlarda farklı oranlarda görülüyor oluşu düşünüldüğünde oluşturulmuş rehberlerin, taramanın gerçekleştiği popülasyonun ihtiyaçlarına göre özelleştirilmesinde büyük fayda olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda ilgili çalışma tasarlanarak bizim çalışma popülasyonumuzda hangi HPV alt tiplerinin serviks kanseri ile daha yakından ilişkilendirilebileceği incelenmiştir. Buna ek olarak kolposkopi eşliğinde muayene sonrasında çeşitli cerrahi müdahalelerin gerçekleştiği hastalar ve bu hastaların takip süreçleri hakkında çeşitli veriler toplanarak hastalığın doğal seyri ve risk altındaki hasta popülasyonunda takip sürecine yönelik literatürü destekleyici bilgiler oluşturulmaya çalışılmıştır.

Çalışmanın birincil sonucu değerlendirildiğinde çalışma popülasyonumuzda HPV tip 16 ve/veya tip diğer pozitifliğinin serviks kanseri veya onun öncül lezyonları şüphesiyle kolposkopi eşliğinde muayeneye yönlendirilen ve ayrıca biyopsi sonuçları CIN2, CIN3 ve kanser olan hastaların çok büyük bir kısmını oluşturduğu görülmüştür. Güncel yaklaşımlarda başta HPV tip 16 ve 18 için oluşturulan farkındalığın ülkemiz özelinde diğer tip HPV için de oluşturulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bağlamda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile bu sonuçların daha net bir şekilde ortaya konulacağı düşünülmekte ve diğer tipler alt grubu içerisinde yer alan bu tiplerden bazıları daha spesifik olarak belirlenebilecektir. Bu sayede ülkemiz popülasyonu için bazı HPV diğer tiplerine taramada olduğu kadar aşılama da yoğunlaşılabilir ve ilerleyen dönemlerde ülkemiz için oluşturulabilecek özel aşı kombinasyonlarının içeriğinde olması gereken tipler daha spesifik olarak belirlenebilecektir.

Çalışmanın ikincil sonuçları değerlendirildiğinde özellikle HPV test pozitifliği olmayan hastalarda serviks kanseri ve onun öncül lezyonları ön tanısı oluşturulurken daha dikkatli olunması gerektiği, HPV testi negatif olan hastalarda hastalığın neredeyse hiç gözlenmediği ve bu nedenle bu hastalarda kolposkopi eşliğinde muayenenin faydasının tekrar düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. HPV testi pozitif olan hastalarda ise muayenede kolposkopik görünüm normal ise gereksiz biyopsi almaktan kaçınılması öte yandan ileri düzey hastalık için çok kuvvetli bir şüphe varsa servikal biyopsi almak yerine bu basamak atlanarak doğrudan tedavi uygulamalarına geçilebileceği sonucuna varılmıştır. Yine de bu sonuçları desteklemek adına oluşturulacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serviks kanseri ve onun öncül lezyonları için yüksek risk altındaki popülasyon içerisinde özellikle daha yaşlı ve uzun süre HPV testi negatifleşmeyen hastalarda takibin sıklaştırılmasında ve hatta ülkemiz şartlarında bu hasta popülasyonunun takiplere uyumunun da az olması dikkate alındığında daha agresif tedavi araçlarının daha erken dönemlerde uygulanmasında fayda olabileceği sonucuna varılmıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I ve ark. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2018, Ankara 2022 Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV ve ark. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
4. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB ve ark. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958.
5. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* 2005;104:61.
6. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE ve ark. Etiologic heterogeneity for cervical carcinoma by histopathologic type, using comparative age-period-cohort models. *Cancer Epi-demiol Biomarkers Prev* 2009;18:792–800.
7. Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:959–968.
8. Association of Reproductive Health Professionals. Managing HPV a new era in patient care. Available from: <https://www.arhp.org/managing-hpv-a-new-era-in-patient-care-hpv-and-external-genital-warts/>
9. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79:328–337.
10. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B ve ark. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048.

11. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet* 2024;404:435.
12. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E ve ark. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995.
13. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PFJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128:927.
14. Hu SY, Kreimer AR, Porras C, Guillén D, Alfaro M, Darragh TM ve ark. Performance of Cervical Screening a Decade Following HPV Vaccination: The Costa Rica Vaccine Trial. *J Natl Cancer Inst* 2022;114:1253.
15. Shing JZ, Hu S, Herrero R, Hildesheim A, Porras C, Sampson JN ve ark. Precancerous cervical lesions caused by non-vaccine-preventable HPV types after vaccination with the bivalent AS04-adjuvanted HPV vaccine: an analysis of the long-term follow-up study from the randomised Costa Rica HPV Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2022;23:940.
16. Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M ve ark. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:954–960.
17. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2003.
18. Hatch KD. Handbook of Colposcopy: Diagnosis and Treatment of Lower Genital Tract Neoplasia and HPV Infections. Boston, MA: Little Brown; 1989.
19. Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol* 1989;63:4417–442.
20. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M ve ark. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114.
21. Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda workshop. *Am J Clin Pathol* 1992;98:152.
22. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989;262:931.

23. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:175.
24. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki A. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012;120:1465.
25. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD ve ark. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:76.
26. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I ve ark. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70:1.
27. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE ve ark. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:144.
28. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol* 2006;103:21.
29. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL ve ark. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325:572.
30. Wright TC, Cox JT. Human papillomaviruses — natural history of infections. In: *Clinical uses of human papillomavirus (HPV) DNA testing*, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 2004.
31. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE ve ark. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:513.
32. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA ve ark. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106.
33. Moberg M, Gustavsson I, Gyllensten U. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer* 2004;112:854.

34. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G ve ark. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633.
35. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P ve ark. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002;102:519.
36. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS ve ark. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:123.
37. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Bezemer PD, Verheijen RH ve ark. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358:1782.
38. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1066.
39. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Sholom W, Sherman M, Scoot DR ve ark. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072.
40. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423.
41. Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, Tan J, Quinn MA, Stevens MP ve ark. Clearance of human papillomavirus in women treated for cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 2011;117:101.
42. Ostör, A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol. Pathol.* 1993;12:186-192.
43. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890.
44. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS ve ark; Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel Writing group. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2006;102:552.

45. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://publications.iarc.fr/592>
46. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680–689.
47. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626–631.
48. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD ve ark. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810–819.
49. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880,
50. Cuzick J, Oavd C, Petty KU, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S ve ark. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095.
51. Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:11
52. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M ve ark. Efficacy of HPV-based Screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524.
53. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J ve ark. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147–172.
54. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA ve ark. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. (Evidence Syntheses, No. 86.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099>

55. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları –, Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Genel Nitelikli Yazı ve Gorusler/Serviks Kanseri_Tarama_Programi_Ulusal_Standartlari.pdf

56. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal cervical cancer screening results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;122(6):1338-67.

57. Ferris DG, Litaker M. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Genit Tract Dis* 2005;9(1):29-35.

58. Jeronimo J, Massad LS, Castle PE, Wacholder S, Schiffman M; ASCCP Research Group. Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):833-40.

59. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F ve ark. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:102.

60. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W ve ark. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:132.

61. Joste NE, Ronnett BM, Hunt WC, Pearse A, Langsfeld E, Leete T ve ark. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:230.

62. Stoler MH, Wright TC Jr, Parvu V, Vaughan L, Yanson K, Eckert K ve ark. The Onclarity Human Papillomavirus Trial: Design, methods, and baseline results. *Gynecol Oncol* 2018;149:498.

63. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Zhao F ve ark. Effect of Several Negative Rounds of Human Papillomavirus and Cytology Co-testing on Safety Against Cervical Cancer: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018;168:20.

64. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE ve ark. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:501.

65. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342365/9789240030824-eng.pdf?sequence=166>.

66. Ramírez AT, Valls J, Baena A, Rojas FD, Ramírez K, Álvarez R ve ark. ESTAMPA Study Group. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study. *Lancet Reg Health Am.* 2023;20;26:100593.

67. Zhang, J., Cheng, K. & Wang, Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302, 1329-1337 .

68. Anderson LA, O'Rourke MA, Wilson R, Jamison J, Gavin AT. Northern Ireland HPV Working Group. HPV prevalence and type-distribution in cervical cancer and premalignant lesions of the cervix: A population-based study from Northern Ireland. *J Med Virol.* 2016 Jul;88(7):1262-70.

69. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2011; 121(12): 4593–4599.

70. Shanmugasundaram S, You J. Targeting persistent human papillomavirus infection. *Viruses* 2017; 9: 229.

71. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C ve ark. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):83-9.

