



T.C.

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MUĞLA YÖRESİNDEKİ KADINLARIN SERVİKOVAJİNAL YAYMA
TARAMALARINDA EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİSİ SAPTANAN
OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU VE HPV
SUBTİPLERİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal Özlem KILIÇ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Özgür İLHAN ÇELİK

MUĞLA-2024

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MUĞLA YÖRESİNDEKİ KADINLARIN SERVİKOVAJİNAL YAYMA
TARAMALARINDA EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİSİ SAPTANAN
OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU VE HPV
SUBTİPLERİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal Özlem KILIÇ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Özgür İLHAN ÇELİK

MUĞLA-2024

**TEZ KABUL VE ONAY
SAYFASI**

**MUĞLA SITKI KOÇMAN
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Hilal Özlem Kılıç'a ait “Muğla Yöresindeki Kadınların Servikovajinal Yayma Taramalarında Epitelial Hücre Anomalisi Saptanan Olguların Histopatolojik Korelasyonu ve HPV Subtipleri ile İlişkisi” adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı Serkan Yaşar ÇELİK

Üye Özgür İLHAN ÇELİK (Tez Danışmanı)

Üye Yelda DERE

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.10.2023 tarih ve 99 karar numaralı onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde bilgi ve tecrübesinden faydalanma fırsatı bulduğum, her zaman hoşgörüsünü, sabrını ve desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Özgür İLHAN ÇELİK'e,

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım başta anabilimdalı başkanımız Doç. Dr. Serkan Yaşar ÇELİK, Doç. Dr. Yelda DERE, Doç. Dr. Leyla TEKİN'e,

İhtisas sürecimde desteklerini her zaman hissettiğim, hayatımda yol gösterici rehberlik yapan, yetişmemde büyük emekleri olan Aydın Adnan Menderes Üniversite Hastanesi'ndeki saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Nil ÇULHACI, Prof. Dr. Füzün KAÇAR DÖĞER, Prof. Dr. Canten TATAROĞLU, Prof. Dr. İbrahim METEOĞLU, Doç. Dr. İbrahim Halil ERDOĞDU ve Doç. Dr. Nesibe KAHRAMAN ÇETİN'e,

Asistanlık sürecimin ilk gününden itibaren yanımda olan birlikte çalışmakla şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Sinan Can TAŞAN, Uzm. Dr. Gökçe Su CEYLAN ve Uzm. Dr. Dilara AKIN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Onur AMAÇ ve Dr. Barış BAT ve tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, her koşulda bana inanan, destekleriyle bana güç veren ilk öğretmenlerim kıymetli annem-babam İlknur-Özkan SÖĞÜTLÜ ve canım kardeşim Cemile SÖĞÜTLÜ AKDENİZ'e,

Hayatımın her anında olduğu gibi tez sürecimde de bana sonsuz inanç ve sabırla destek olan, varlığıyla hayatımı anlamlandıran, hayatı onunla paylaştığım için ne kadar şanslı olduğumu bildiğim canım eşim Dr. Aydın KILIÇ'a,

Beni kendi evlatlarından biri olarak gören eşimin sevgili ailesine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal Özlem KILIÇ

Muğla 2024

ÖZET

Hilal Özlem KILIÇ, Muğla Yöresindeki Kadınların Servikovajinal Yayma Taramalarında Epitelial Hücre Anomalisi Saptanan Olguların Histopatolojik Korelasyonu ve HPV Subtipleri ile İlişkisi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Muğla, 2024.

Serviks kanseri tüm dünyada 2. sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Kadınlarda en sık ölüme neden olan 3. kanser türüdür. Ülkemizde görülme sıklığı da oldukça yüksektir. Smear yayma ve HPV DNA testleri erken tanı ve tedavide büyük fayda sağlamaktadır. Çalışmamız Dünya çapında sıklıkla kullanılan bu tarama testinin, kesin tanı olan doku biyopsileri ile tutarlılığını test etme amacını taşımaktadır.

Uyumsuzluk oranını tespit etmek ve bu uyumsuzluğun hangi değişkenlere bağlı olarak ortaya çıktığını belirlemek üzerine, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda hem sitolojik hem de biyopsi tanısı almış 643 vaka çalışmamıza dahil edilmiştir. Vakaların tanıları, yaş grupları, HPV DNA türleri, endoservikal hücre varlığı, atrofi ve enflamasyon durumu retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Vakalarımız doku tanıları ile birlikte incelendiğinde, Skuamöz hücreli karsinom (SCC) vakalarının %96,2'sinin 30-65 yaş grubunda saptandığı gözlemlenmiştir. 65 yaş üstü grupta, diğer yaş gruplarına göre endometrioid adenokarsinom oranı daha yüksek bulunmuştur. Endoservikal hücrelerin görülme oranı yaşla birlikte azalmaktadır; 30 yaş altı, 30-65 yaş ve 65 yaş üstü gruplarında sırasıyla %87,5, %76,5 ve %51,9 olarak bulunmuştur. HPV pozitifliği, yine bu yaş gruplarına göre sırasıyla %70,2, %54,7 ve %33,3 olarak dağılım göstermektedir. HPV 16 ve HPV 18 pozitif vakalarda SCC görülme sıklığı, diğer HPV tiplerine göre 3 kat daha fazladır. Sitolojik ve biyopsi tanıları karşılaştırıldığında, SCC tanısı almış vakaların sadece %14,8'inin sitolojik tanısı tam uyumludur. Çalışmamızda grupların yaş ortalaması ile tanı uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olup yaş ortalaması arttıkça uyum düşmektedir. HPV negatifliği tanı uyumunu olumsuz etkilemektedir, HPV tipinin uyum üzerindeki etkisi ise anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, serviks malignitelerinin %78'inin HPV enfeksiyonuna bağlı olduğunu, ancak bu oranın literatürde belirtilen %90-99'luk oranla uyumsuz olduğunu gözlemledik. HPV pozitiflik oranı, 30 yaş altı grupta %70,8 ile literatürle uyumludur ve 30 yaş altı grubun tarama programlarına dahil edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. HPV pozitiflik oranı merkezimizde %55,5 olup, bu oran literatürdeki %52-77 aralığındaki oranlarla uyumludur. HPV 16 en sık görülen türdür (%24,5). HPV genotiplerinin tümü maligniteye neden olmaz; bu nedenle genotiplendirme yapılması önemlidir. Sonuçlar, HPV negatif vakalarda sitoloji-biyopsi tanı uyumunun daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum, HPV negatif hastalarda daha detaylı sitomorfolojik inceleme gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Serviks, Servikovajinal yayma, Epitelyal hücre anomalisi, HPV

ABSTRACT

Hilal Özlem KILIÇ, "Histopathological Correlation of Cases with Epithelial Cell Abnormality Detected in Cervicovaginal Smear Screenings of Women in the Muğla Region and their Relationship with HPV Subtypes", Department of Pathology, Medical Specialization Thesis, Muğla, 2024.

Cervical cancer is the 2nd most common gynecological cancer worldwide. It is the 3rd most common cancer type that causes death in women. The incidence rate is quite high. PAP smear and HPV DNA tests provide great benefits in early diagnosis and treatment. Our study will provide the purpose of testing the performance of this screening test, which is frequently used in the world, with tissue aids, which are definitive diagnoses.

643 cases with both cytology and tissue biopsy diagnosis were included in our study after determining the incompatibility disorders and determining which variables caused this incompatibility. The diagnoses of the cases, age groups, HPV DNA types, the presence of endocervical cell, atrophy and inflammation status were checked retrospectively.

In our cases with tissue diagnoses it was observed that 96.2% of Squamous cell carcinoma (SCC) cases were detected in the 30-65 age group. The endometrioid adenocarcinoma rate is higher in the over 65 age group compared to other ages. The rate of endocervical incidence decreases with age; 87.5%, 76.5% and 51.9% in the under 30, 30-65 and over 65 age groups, respectively. HPV positivity is distributed as 70.2%, 54.7% and 33.3%, respectively, according to these age groups. The rate of SCC incidence in HPV 16 and HPV 18 positive cases is 3 times more durable than other HPV types. When cytological and biopsy diagnoses were compared, only 14.8% of the cases diagnosed with SCC had full concordance with their cytological diagnoses. In our study, a statistically significant relationship was found between the mean age of the groups and diagnostic concordance, and concordance decreased as the mean age increased. HPV negativity negatively affected diagnostic concordance. The effect of HPV type on concordance was not found to be significant.

In our study, it was observed that 78% of cervical malignancies are due to

HPV infection, but this rate is incompatible with the 90-99% rates stated in the literature. The HPV positivity rate is 70.8% in the under 30 age group, which is consistent with the literature and emphasizes that the under 30 age group should be included in screening programs. The HPV positivity rate is 55.5% in our center, which is consistent with the rates between 52-77% in the literature. HPV 16 is the most common type (24.5%). Not all HPV genotypes cause malignancy; therefore, genotyping is important. The results show that cytology-biopsy diagnosis concordance is lower in HPV-negative cases. This situation requires more detailed cytomorphological examination in HPV negative patients.

Key Words: Cervix, Cervicovaginal smear, Epithelial cell abnormality, HPV

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Serviksin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.1.1. Servikte Skuamöz Metaplazi.....	4
2.2. Servikal Kanserin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	5
2.3. Serviksin Premalign Lezyonları.....	7
2.3.1. Serviksin Premalign Lezyonlarının Sınıflandırılması.....	7
2.3.2. Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar (SIL)/Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN).....	11
2.4. Serviks Kanseri.....	13
2.4.1. Klinik Seyir.....	13
2.4.2. Alt Tipleri.....	14
2.4.2.1. Skuamöz Kanserler.....	14
2.4.2.2. Adenokanserler.....	14
2.4.2.3. Diğerleri.....	15
2.4.3. Prognoz ve Evreleme.....	16
2.5. Serviks Kanseri Tanı ve Tarama.....	18
2.5.1. Sitoloji.....	18
2.5.2. HPV DNA Testi.....	19
2.6. Human Papillomavirüs Genel Özellikleri.....	20
2.6.1. Bulaş Yolları.....	21
2.6.2. İlişkili Hastalıklar.....	21
2.6.3. Sınıflandırma.....	22

2.7. HPV'nin Yaşam Döngüsü ve Karsinogenez.....	23
2.8. HPV Aşısı.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Örneklem.....	26
3.2. Sito-Histomorfolojik Değerlendirme.....	26
3.3. Moleküler Yöntem.....	27
3.4. İstatiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR.....	44
EKLER.....	53
Ek1.	53

KISALTMALAR DİZİNİ

HPV:	Human Papillomavirüs
CIN:	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
SIL:	Skumöz İntraepitelyal Lezyon
LSIL:	Düşük Dereceli Skumöz İntraepitelyal Lezyon
HSIL:	Yüksek Dereceli Skumöz İntraepitelyal Lezyon
DNA:	Deoksiribonükleik asit
PAP:	Papanicalaou
MIF:	Müllerian İnhibe Edici Madde
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
OKS:	Oral Kontraseptif
LAST:	Alt Anogenital Skumöz Terminoloji
FIGO:	Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu
CAP:	Amerikan Patoloji Derneği
ASCCP:	Amerikan Kolposkopi ve Serviks Patolojisi Derneği
ACOG:	Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
KETEM:	Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi
SCC:	Skumöz Hücreli Karsinom

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 2. 1: Serviks Anatomisi.....	4
ŞEKİL 2. 2: Skuamoz İntraepitelyal Lezyon Oluşumu.....	12



TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 2. 1: Bethesda Sistemi 2014.....	7
TABLO 2. 2: Serviksin Premalign Lezyonlarının Histolojik Sınıflaması.....	11
TABLO 2. 3: Servikal Kanserlerin FIGO 2018 Güncellemesi.....	17
TABLO 2. 4: Yüksek, Orta ve Düşük Riskli HPV Tipleri.....	23
TABLO 2.5 : HPV Genomu.....	24
TABLO 4. 1: Olguların Yaş Grubu Dağılımı.....	28
TABLO 4.2 : Olguların Sitolojik Tanılarına Göre Dağılımları.....	28
TABLO 4. 3: Olguların Doku Tanılarına Göre Dağılımları.....	29
TABLO 4. 4: Olguların Yaş Grubuna Göre Sitolojik Tanıları.....	29
TABLO 4. 5: Olguların Yaş Grubuna Göre Doku Tanıları.....	30
TABLO 4. 6: Olguların Sitoloji Materyallerindeki Nonneoplastik Parametrelerin Dağılımı.....	30
TABLO 4. 7: Olguların HPV Genotip Dağılımı.....	31
TABLO 4. 8: Olguların Yaş Grubuna Göre HPV Genotipleri.....	31
TABLO 4. 9: Olguların HPV Genotip Dağılımına Göre Sitolojik Tanıları.....	32
TABLO 4. 10: Olguların HPV Genotip Dağılımına Göre Doku Tanıları.....	32
TABLO 4. 11: Sitoloji-Doku Tanısı Karşılaştırması.....	33
TABLO 4. 12: Olguların Sitoloji ve Doku Tanıları Arasındaki Uyum.....	33
TABLO 4. 13: Sitoloji Sonuçlarına Göre Doku Tanısı Uyumu Karşılaştırması.....	34
TABLO 4. 14: Doku Biyopsi Sonuçlarına Göre Sitoloji Tanısı Uyumu Karşılaştırması.....	35
TABLO 4. 15: Nonneoplastik Parametrelerin Sitoloji-Doku Tanısı Uyumuna Etkisi.....	35
TABLO 4. 16: HPV Pozitifliği ve Tiplerinin Sitoloji-Doku Tanısı Uyumuna Etkisi.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada serviks kanseri meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra kadınlarda 4. sıklıkta görülürken ülkemizde 18. sırada yer almaktadır. Dünya genelinde her yıl 662.301 yeni vaka öngörülürken ülkemiz verilerine bakıldığında bu sayı 2.593 olarak bildirilmiştir (1,2).

Serviks kanseri kaynaklı ölümlerin büyük bölümü düşük-orta gelirli ve az gelişmiş ülkelerde meydana gelmektedir. HPV aşısı ve tarama yöntemleri ile günümüzde erken tanı ve tedavi mümkündür (3).

Serviks kanseri aniden değil çok aşamalı bir karsinogenez ile oluşmaktadır ve genellikle yıllar sürer. Kanser öncülü lezyonlar servikal intraepitelyal neoplazi (Cervikal Intraepithelial Neoplasia / CIN) veya skuamöz intraepitelyal lezyon (Squamous Intraepithelial Lesion / SIL) olarak adlandırılır (4). Günümüzde önlenabilir kanserlerden olan serviks kanserinde ana risk faktörü Human Papillomavirüs (HPV) olup vakaların yaklaşık %95'inde HPV DNA saptanmıştır (5).

Persistent HPV enfeksiyonu; yani servikse yerleşmiş uzun süreli HPV varlığı servikal kanser gelişimiyle ilişkilidir. Ayrıca HPV ile birlikte prekanseröz lezyon gelişiminde diğer risk faktörlerinin bulunması önemlidir. Cinsel aktivitenin erken başlaması, birden fazla cinsel partner varlığı, kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, immünsupresyon servikal kanserin olası risk faktörleridir (6).

Serviks kanserinin önlenbilmesi ve erken tedavisi için PAP (Papanicolaou) yayma testi ve HPV DNA genotiplendirmesi günümüzde büyük fayda sağlamaktadır (7). Serviks kanseri bakımından risk faktörü taşıyan kişilerin saptanması ve onlara uygun jinekolojik takibin düzenlenmesi amacıyla günümüzde rutin tarama programları tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık kullanılan PAP yayma testi ile preinvaziv ve invaziv serviks lezyonlarının erken dönemde tespit edilmesi ve tedaviye erken başlanması, serviks neoplazilerine bağlı morbidite ve mortalite oranlarında anlamlı düşüşler sağlamıştır (7,8).

Bu sebeplerle bu çalışmada Muğla ve çevresinde servikal neoplazi görülme sıklığını tespit etmek ve PAP yaymaları ile biyopsi/eksizyon sonuçlarının tutarlılığını araştırmak amaçlanmıştır. Bunun yanında uyumsuzluğa sebep olan faktörler

irdelenmiştir. Hastanemizde 2015-2023 yılları arası değerlendirilmiş ve epitelyal hücre anomalisi saptanan hastalarda serviks biyopsi veya eksizyon materyallerinin tanılarının ve hastalarda mevcut HPV pozitifliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serviksin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

İntrauterin hayatın 7. haftasına kadar erkek veya dişi yapısal özellikler ayrılamaz (9). Genital sistem embriyolojik olarak mezoderm tabakasından oluşmaktadır. Mezonefrik (Wolfian) ve paramezonefrik (Müllerian) kanallar ambiseksüel gelişim döneminde tüm embriyolarda ortak bulunurlar.

Paramezonefrik kanallar dişi genital sisteminin gelişmesinde rol alırken, mezonefrik kanallar erkek genital sisteminin oluşmasında görevlidir. Dişi embriyolarında testesteron yokluğunda mezonefrik kanallar geriler, testislerden salgılanan Müllerian İnhibe Edici Madde (Mullerian Inhibiting Factor / MIF) olmadığından paramezonefrik ya da diğer adıyla müller kanalı gelişir (10).

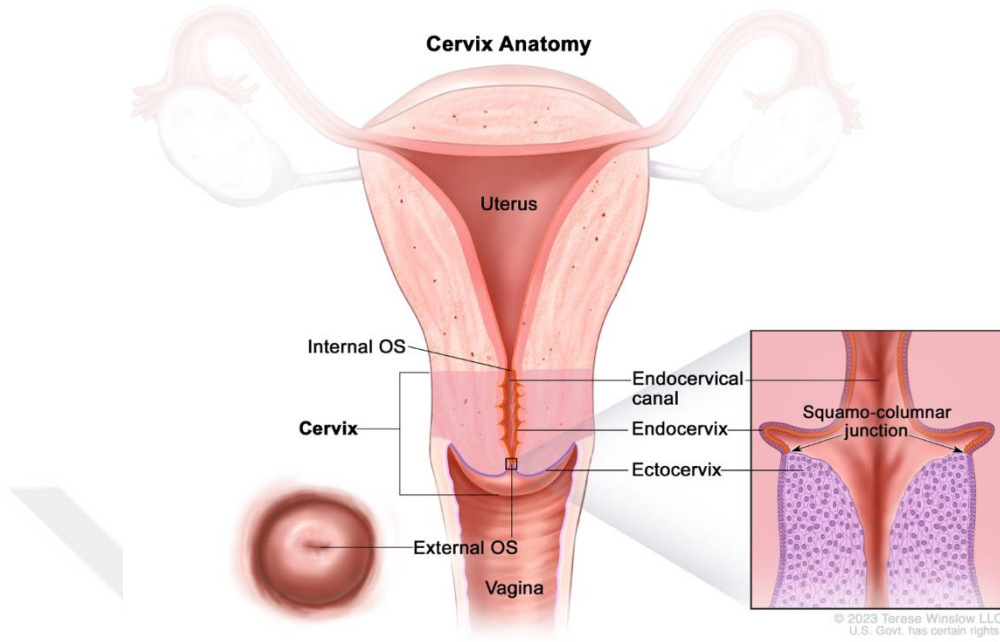
Serviks, uterusun vajen ile endoservikal kanal aracılığı ile birleşmesini sağlayan uterusun en alt bölümüdür (11). Ortalama 2-3 cm uzunlukta, 2,5-3 cm çapında olup kabaca silindirik bir dişi genital organıdır (12). Serviks boyutları kadın yaşı, parite ve hormonal duruma göre değişebilmektedir. Vajinanın içine doğru uzanan çıkıntı porsiyö vajinalis, vajinanın üstte kalan diğer bölümü de porsiyö supravajinalis olarak adlandırılır. Eksternal os aracılığı ile serviksin porsiyö vajinalis bölümü ve vajen arasında bağlantı oluşur (11).

Servikal mukoza hem çok katlı skuamöz epitel (ekzoserviks) hem de mukus salgılayan kolumnar epitel (endoserviks) içerir. Bu iki epitelin kesiştiği bölgeye skuamokolumnar bileşke olarak adlandırılır. Bu bileşkenin yeri yaşam boyunca her zaman aynı yerde değildir (12).

Erken çocukluk döneminde, gebelikte, oral kontraseptif kullanımında, kolumnar epitel endoserviksten ekzoservikse dışa doğru ilerler ve 'Eversiyon ya da 'Ektropion' olarak adlandırılır. Transformasyon zonu menapozdan sonra endoservikal kanala geri döner (12).

Kanser için önemli olan bu anatomik bölgeye transformasyon zonu denmektedir. Onkojenik tip HPV entegrasyonuna en hassas olan bu bölge olup prekanseröz lezyonların çoğu bu noktadan gelişmektedir (13,14). Serviks anatomisi Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Şekil 2.1: Serviks Anatomisi – Nalbantoğlu ve Arslan’dan (6)



Servikal stroma dens fibromusküler yapıda olup serviksin damar, sinir ve lenfatiklerini içerir. Uterin arterin servikal ve vajinal dalları ile beslenirken venler de arterlere paraleldir ve sonrasında hipogastrik venöz dolaşıma katılır. Sinirleri hipogastrik pleksustan köken alırken lenfatikleri internal, eksternal, common iliak, obturator ve parametrial lenf bezlerine drenaj olur (15).

2.1.1. Servikste Skuamöz Metaplazi

Metaplazi, matür bir dokunun başka bir matür dokuya dönüşmesi olarak tanımlanırken vücutta birçok organda gelişebilmektedir. Serviks uteride metaplazi, fokal veya yaygın olarak silindirik müsinöz epitelin skuamöz epitel ile yer değiştirmesi şeklindedir. Bu değişiklikler fiziksel, kimyasal, enfeksiyöz ve hormonal fonksiyon değişimlerine bağlı benign bir hadisedir (11).

Östrojen artışı ile skuamöz epitelde proliferasyon, vajinal epitelde glikojen depolanması görülür. Flora elemanları bu glikojeni kullanarak asit oluşturur ve vajen pH değişimi meydana gelir. Floradaki asiditenin metaplazi oluşumunda önemli olduğu bilinmektedir (16).

Metaplastik odak kolposkopik muayenede yüzeyel damarlarda dallanmalar,

pembe-beyaz alanlar şeklinde izlenebilir. Bu alanlar asetik asit ile temasta soluk camsı bir görünüme dönüşür. Lügol iyodin ile kahverengi-siyah alanlar dikkati çeker (17).

Skumöz metaplaziyi endoservikal glandüler epitelin yüzeyini örten skumöz epitelin varlığı ile tanımlayabiliriz. Ancak bazen glandüler epitel tamamen kaybolur ve immatür skumöz metaplazi gelişir. İmmatür skumöz metaplazide çekirdek/sitoplazma oranı artışı, hiperkromazi, matürasyon kaybı ve çekirdeklerin ovalleşmesi gibi durumlar servikal displazilerle karışabilir (12,18).

Servikal neoplaziye sebep olan tüm farklılaşmalar transformasyon zonundan kaynaklanır. Metaplazinin ilk dönemleri premalign değişikliklere en açık olduğu dönemdir ve yeni oluşan viral DNA ile birlikte atipik metaplazi gelişebilir.

Atipik metaplazi nükleer özellikler bakımından fizyolojik metaplaziden oldukça farklı olup displazi ve kanser oluşumu için yaklaşık 10 yıllık bir süreç gerektirir (15).

2.2.Servikal Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Serviks kanseri jinekolojik kanserler içinde tarama programına sahip olma ayrıcalığı olan ve böylelikle önlenabilir bir kanser olmasına rağmen özellikle düşük ve orta gelirli ülkeler için mortalite oranı oldukça yüksektir. İnsidansın ve mortalitenin en yüksek olduğu ülkeler başta Sahra Altı Amerika, Orta Amerika ve Güneydoğu Asya'dadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya çapında başta genç kızların aşılmasını yaygınlaştırmayı, prekürsör lezyonların önlenmesini ve invaziv lezyonların tarama ile tanı ve tedavisini hedeflemektedir (19).

Diğer kanserlere oranla servikal kanserde etiyoloji daha belirgindir (20). 2018 yılında HPV'nin neden olduğu 690.000 kanser vakasının yaklaşık %85'ini serviks, diğerlerini ise vulva, anal bölge, vajina, penil, orofaringeal ve oral kanserler oluşturur (21). Serviks kanserinin %99'undan fazlası yüksek riskli HPV ile ilişkili bulunurken serviks kanseri için başlıca sorumlunun HPV enfeksiyonu olduğu bilinmektedir (22). Serviks kanseri için HPV'nin varlığı mutlaka gereklidir fakat yeterli değildir. Diğer risk faktörlerinin virüsle karşılaşma olasılığını arttırması ya da immün sisteme karşı viral direnci ve beraberinde kanser oluşma periyodunu hızlandırdığından dolayı üstünde durulması önemlidir (23).

Anogenital lezyonlara yol açan HPV tipleri karsinojenik potansiyellerine göre yüksek riskli tip (Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59), olası yüksek riskli tip (Tip 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 ve 82) ve düşük riskli tip (Tip 6 ve 11) olarak 3 gruba ayrılmaktadırlar. Tüm dünyada en çok görülen tip HPV Tip 16 ve 18'dir (24). HPV enfeksiyonuna kadınların büyük çoğunluğunun hayatlarında en az bir kez maruz kalacağı bilinirken bu hastaların çoğu 15 -25 yaş arasındadır (25).

HPV bulaşı için cinsel eş sayısının başlıca risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir ve cinsel eş sayısının 2 olduğu durumda risk 2 kat fazlayken, 6 ya da daha fazla sayıda olması halinde risk 3 kat daha fazladır (26). Cinsel ilişki, HPV bulaşının primer yolu olsa da yapılan çalışmalarda horizontal olarak enfekte eller, banyo ve havlu ile de olabileceğini göstermiştir (27).

Oral kontraseptiflerin (OKS) uzun süreli kullanımı servikal kanser riskini arttırmaktadır (28,29). Oral kontraseptifler, serviks uterusunun epitelinde birçok değişikliğe neden olabilmektedir. Servikal kolumnar epitelde hiperplaziye neden olduğu ile bu etkisinin endometrial hiperplazi gibi preneoplastik olabileceği bilinmektedir. 5 yıldan fazla süreli OKS kullanımında servikal karsinoma in situ gelişimi riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. Kullanımı bıraktıktan sonra bu riskin en az 10 yıl sürdüğü öngörülmektedir (30).

Servikal kanser ve reproduktif etkenlerle ilgili olarak gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda cinsel aktiviteye başlama yaşının erken olması, ilk term gebeliğin küçük yaşta (<17) olması ve çok sayıda doğum yapmış olmak ile kanser oluşma riskinin arttığı bulunmuştur (31). Gebelik sırasında yüksek östrojen ve progesteron gibi hormonal durumların HPV'ye karşı hassasiyet oluşturmaları sebebiyle multiparitenin bu durumun altında yatan neden olduğu düşünülmektedir (28).

Sigara tüketimi serviks kanseri için yüksek risk faktörüdür (29,32). Kanserojen etkisinde en önemlisi P53 gen inhibisyonu yaparak epitel proliferasyonu ve neoanjiogenezisi arttırmasıdır. Ayrıca HPV virüsüne karşı immün yanıtı bozarak ve HPV enfeksiyonunun persistansını uzatarak kansere sebep olmaktadır (33).

Erkek partnerin sünnetli olması ve düzenli kondom kullanılması da HPV enfeksiyon riskinin, böylelikle preinvaziv lezyon oluşumunun önüne geçmede önemlidir (29,32).

Ayrıca ailede servikal kanser öyküsü, hijyen koşullarının kötü olması, sebze-meyveden fakir beslenme, düşük sosyokültürel ve ekonomik düzey, immünsupresyon, rutin bir şekilde PAP testi alınmaması servikal kanserin predispozan sebepleri arasındadır (34–36).

2.3. Serviksin Premalign Lezyonları

2.3.1. Serviksin Premalign Lezyonlarının Sınıflandırılması

Serviksin preneoplastik lezyonlarını sınıflamak için geçmişte pek çok sınıflama kullanılmış olup yıllar içinde sınıflama daha anlaşılır fakat klinik olarak daha anlamlı alt tiplere dönüşmüştür (37).

1988 yılında Amerikan Kanser Enstitüsü tarafından Maryland eyaletine bağlı Bethesda’da, Bethesda sistemi geliştirilmiştir.1991, 2001 ve en son 2014’te revize edilen sistem ile Pap-smear raporlanmasında standardizasyon hedeflenmiştir (38).

Tablo 2.1: Bethesda Sistemi 2014 (39).

Örnek/ Spesmenin Tipi:
Konvansiyonel yayma (PAP Smear) veya sıvı bazlı preparat (Pap test)
Örnek/ Spesmenin Yeterliliği:
Değerlendirme için yeterli (endoservikal/transformasyon zonun ve diğer kalite göstergelerinin varlığını veya yokluğunu tarif ve diğer kalite göstergeleri, örneğin, kısmen engelleyici materyalle kaplı olması, kan, inflamasyon vs.)
Değerlendirme için yetersiz
Örnek/numune reddedildi / işlenmedi
Numune işlenmiş ve incelenmiş ancak epitelyal anormalliğin değerlendirilmesi için yetersiz
Genel Sınıflandırma:

Intraepitelyal Lezyon veya Malignite için Negatif Diğer: Yorumu/Sonuca bakınız (örneğin 45 yaşındaki bir kadında endometriyal hücreler) Epitel hücre anormalliği: Yorumu/Sonuca bakınız (uygun şekilde ‘skuamöz’ veya ‘glandüler’ belirtilir)
Yorum/ Sonuç:
<i>İNTRAEPİTELYAL LEZYON VEYA MALİGNİTE İÇİN NEGATİF</i> (Neoplazinin hücresel kanıtı olmadığı zaman, bunu yukarıdaki Genel Sınıflandırma ve/veya raporun Yorum/Sonuç bölümünde organizmalar veya diğer non-neoplastik bulgular olup olmadığına bakmaksızın belirtilir)
-Non-Neoplastik Bulgular
-Non-neoplastik hücresel değişiklikler Skuaamöz metaplazi Keratotik değişiklikler Tubal metaplazi Atrofi Gebeliğe bağılı değişiklikler
-Reaktif hücresel değişiklikler İnflamasyon Lenfositik (foliküler) servisit Radyasyon Rahim içi kontraseptif araç (RİA)
-Glandüler hücreler (histerektomi sonrası)

Organizmalar -Trikomonas vaginalis -Morfolojik olarak Candida albicans ile uyumlu fungal organizma -Bakteriyel vajinozisi düşündüren flora değişikliği -Morfolojik olarak Actinomyces ile uyumlu bakteri -Herpes simpleks virüsü ile uyumlu hücresel değişiklikler Citomegalovirüs (Cytomegalovirus ile uyumlu hücresel değişiklikler
Diğer Endometriyal hücreler (>45 yaşında bir kadında) (“Skumöz intraepitelyal lezyon için negatif” olup olmadığı belirtilir)
<i>EPİTELYAL HÜCRE ANORMALLİKLERİ</i>
SKUAMÖZ HÜCRE
-Atipik skuamöz hücreler - Önemi belirlenemeyen (ASC-US) - HSIL dışlanamaz (ASC-H) -Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) (HPV’yi kapsayan / hafif displazi / CIN 1) -Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) (Orta ve şiddetli displaziyi kapsayan, CIS, CIN-2 ve CIN-3) - İnvazyon için şüpheli özellikleri ile (invazyon şüphesi varsa)

-Skumöz hücreli karsinom
<i>GLANDÜLER HÜCRE</i>
-Atipik
Endoservikal hücreler
Endometriyal hücreler
Glandüler hücreler
-Atipik
Endoservikal hücreler, neoplazi lehine
Glandüler hücreler, neoplazi lehine
-Endoservikal adenokarsinoma in situ
-Adenokarsinoma
Endoservikal
Endometrial
Ekstrauterin
Spesifiye edilemeyen
- <i>DİĞER MALİGN TÜMÖRLER: (belirtilir)</i>

Mart 2012’de Amerikan Patoloji Derneği (CAP) ve Amerikan Kolposkopi ve Serviks Patolojisi Derneği (ASCCP), LAST (Alt Anogenital Skumöz Terminoloji) projesi kapsamında HPV ile skumöz intraepitelyal lezyonlar ve erken invaziv kanserlerde kullanılan terminolojiyi tüm alt anogenital bölgelerde uyumlu hale getirmek için kapsamlı bir yeniden değerlendirme yayınladı (37,40).

LAST projesine göre yüksek ve düşük dereceli olarak iki basamaklı bir sınıflama önerilmektedir ve ardından “SIL (Skumöz İntraepitelyal Lezyon)” ifadesi gelmektedir. SIL terminolojisi tanıda uniform bir terminoloji kullanmak amacıyla geliştirilmiştir ve 1988’den beri kullanılan Bethesda sistemine paraleldir (37). SIL ifadesi geniş çapta kabul görmüş olsa da “Servikal İntraepitelyal Neoplazi” (CIN) ifadesi de kullanılabilmektedir. ”Düşük Dereceli Skumöz İntraepitelyal Lezyon” (LSIL) grubu CIN1 lezyonları, “Yüksek Dereceli Skumöz İntraepitelyal Lezyon” (HSIL) kategorisi de CIN 2-3 lezyonları içermektedir (17,19).

Tablo 2.2: Serviksin premalign lezyonlarının histolojik sınıflaması (19)

Displazi derecesi	Servikal intraepitelyal neoplazi	Skvamöz İntraepitelyal lezyonlar (WHO-2014)
Hafif displazi	CIN 1	L-SIL
Orta derece displazi	CIN 2	H-SIL
Şiddetli displazi/karsinoma in situ (CIS)	CIN 3	H-SIL

2.3.2. Skvamöz İntraepitelyal Lezyonlar (SIL) / Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN)

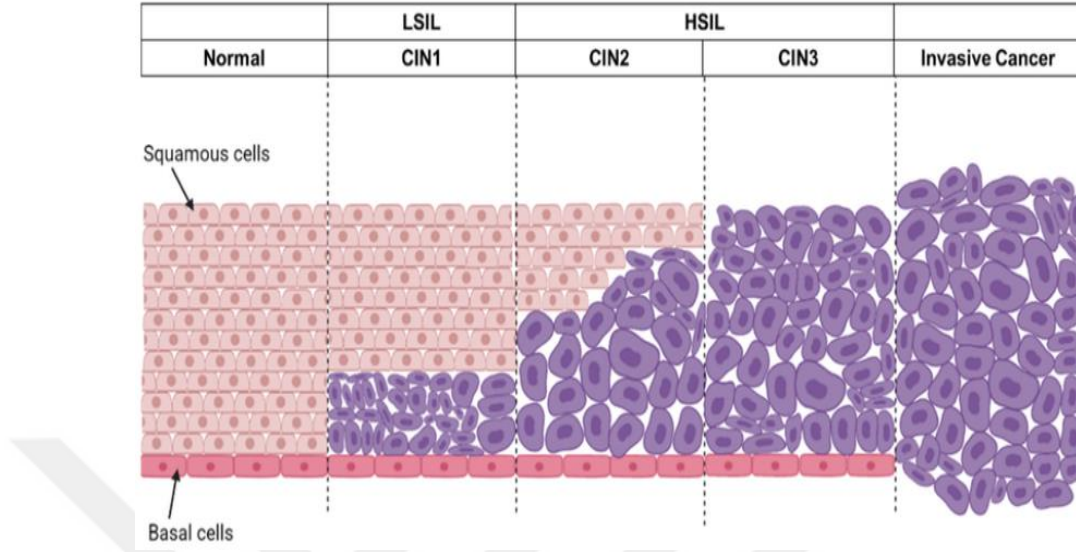
CIN 1 hafif displaziyi, CIN 2 Orta derece displaziyi tanımlarken; CIN 3 şiddetli displazi ile karsinoma in situyu tanımlamaktadır. CIN tanısında dikkate alınan histolojik özellikler arasında nükleer anöplöidi, anormal mitotik değişimler ve epitelde maturasyon gibi kriterlere bakılır.

CIN 1 (LSIL): Hafif nükleer atipi mevcuttur. Bazaloid morfoloji ve anormal mitotik aktivite epitelin alt 1/3'ü içeren kısmı ile sınırlıdır.

CIN 2 (HSIL): Bazaloid hücreler ve atipi epitelin üst 1/3'lük kısmı hariç, bazalden itibaren mevcuttur. Ancak yüzeyde koilositik değişimler görülebilir.

CIN 3 (HSIL): Epitelde maturasyon yoktur. Tam kat atipi, mitotik aktivite epitel boyunca tanımlanabilir (15,19).

Şekil 2.2: Skuamoz İntraepitelyal Lezyon Oluşumu – Boon ve ark'larından(41)



SIL'ler serviksin saat 12 hizasına karşın saat 6 hizası yani arka kısmında daha sık görülürken saat 3 ve 9 hizasında nadiren saptanır. Sitolojik olarak yüksek nükleus/ sitoplazma oranı, pleomorfizm, kaba ve veziküler kromatin, nükleer kontürlerde bozulma görülebilir. Bu değişiklikler normal diferansiasyonun progresif kaybı ile birlikte görülmektedir (42). LSIL, HSIL'e göre daha sık görülür. Çoğu vakada spontan regrese olurken nadiren HSIL'e progrese olur. HSIL'de ise lezyon progresyon gösteriyorsa ve diğer risk faktörlerinin de varlığı ile direk invaziv karsinoma ilerleyebilir (43).

LSIL yüzeyinde sıklıkla parakeratoz, hiperkeratoz nadiren de diskeratoz bulundurabilir. Ayrıca endoservikal gland tutulumu da yapabilir (44). LSIL'de HPV ile indüklenen epitel hiperplazisi sıklıkla papillomatozis veya akantozis ile karakterizedir. HSIL'in büyük çoğunluğunda LSIL'de izlenen koilositoz epitelin üst katmanlarında görülür. Ancak bu değişiklikler LSIL'e göre daha şiddetli pleomorfik nükleer özellikler ve anormal keratinizasyon ile dikkati çekmektedir (43). HSIL sıklıkla bez tutulumu yapmaktadır. HSIL'de bez tutulumu ve pozitif cerrahi kenar varlığı rekürrens veya rezidüel lezyonların varlığı için bağımsız prediktörlerdir.

2.4.Serviks Kanseri

Serviks tümörlerinin çoğu epitelyal kökenli olup çoğundan HPV enfeksiyonu sorumludur(42). HPV enfeksiyonunun invaziv karsinoma ilerleme süreci 10-20 yılı bulabilmektedir. Pre-invaziv dönemde hastalığın tanı alması tedaviyi oldukça kolaylaştırmaktadır (45). Serviks kolay muayane edilebilen ve biyopsi alınabilen internal bir organ olmasıyla tarama programlarına oldukça uygundur (46).

2.4.1.Klinik Seyir

HPV enfeksiyonunun yaklaşık %90'ı vücudun immün yanıtı ile yok edilir. Ancak HPV'ye karşı bağışıklık kazanılmaz ve tekrardan konakçı enfekte olabilir (19). HPV enfeksiyonunun latent, subklinik ve klinik dönem olmak üzere başlıca 3 aşaması vardır. Latent periyotta spesifik belirti hiç olmamakla birlikte ilerleyen dönemlerde siğil veya servikal kansere bağlı kitle oluşumunu görebiliriz (23).

Erken dönem serviks kanserinde genellikle hiçbir belirti yoktur ve tarama yöntemleri ile tanı konularak tedavi edilebilir. İleri dönem servikal kanser vakaları genellikle hiç PAP smear testi yaptırmayan veya uzun bir dönem taramaya katılmayan kadınlarda saptanmaktadır(42). Prognoz erken dönemde daha iyi seyrederken, komşu organ yayılımı gibi ileri dönemde daha ölümcül olabilmektedir.

Erken evre bulguları:

- Beklenmeyen vajinal kanama
- Adet kanamalarının normalden uzun olması
- Et suyu renginde, normale göre artmış vajinal akıntı
- Ağrılı cinsel ilişki
- Pelvik muayene sonrası kanama

İleri evre bulguları:

- Kötü kokulu, pürülan vajinal akıntı
- Alt ekstremitelerde yayılan pelvik ağrı ve bel ağrısı
- İdrar yaparken ağrı
- Hematüri, hematokezya
- Yorgunluk, kilo kaybı, ödem (19,42,47,48).

Bu belirtiler kanser haricinde de oluşabilse de göz ardı edilmesi, kanser olması durumunda hastalığın ilerlemesi ve tedavisinin zorlaşmasına neden olabileceğinden mutlaka hekime danışılması gerekmektedir (4).

Servikal lezyonlarda histolojik tip, invazyon derecesi, hastanın yaşı, gebelik durumu ve çocuk isteminin olması da dikkate alınarak tedavi planı yapılmalıdır. Preinvaziv lezyonlarda ve erken evre tanılarda öncelikle lokal eksizyon, ablatif tedaviler uygulanırken ileri dönem vakalarda histerektomi ve lenf nodu diseksiyonunu kapsayan cerrahi uygulanır. Bazı durumlarda da kemoterapi ve radyoterapi de verilebilmektedir. Hastaya bir veya daha fazla tedavi aynı anda uygulanabilir (37,48).

2.4.2. Alt Tipleri

Bazal membran bütünlüğünün sağlanmaması ve tümöral odakların bazal membranı aşması malignitenin ilk göstergesidir. Tümör komşuluk yoluyla yakın organlara, lenfovasküler invazyon yoluyla ise uzak organlara yayılır(49). Servikal karsinom histolojik alt tiplerinin arasında en sık skuamöz hücreli karsinom (%80) görülürken sonrasında adenokarsinom ve mikst adenoskuamöz karsinom (%20) ve küçük hücreli nöroendokrin karsinom (<%5) yer almaktadır. Karsinomların tümünde yüksek riskli HPV sebep olabilmektedir(42).

Dünya Sağlık Örgütüne göre 2020 yılında serviks uteri kanserlerinin sınıflandırması:

2.4.2.1. Skuamöz Kanserler

1. Skuamöz hücreli karsinom, HPV ilişkili
2. Skuamöz hücreli karsinom, HPV ilişkisiz
3. Skuamöz hücreli karsinom NOS

2.4.2.2. Adenokanserler

1. Adenokarsinom, HPV ilişkili
2. Adenokarsinom, HPV ilişkisiz, gastrik tip
3. Adenokarsinom, HPV ilişkisiz, berrak hücreli tip
4. Adenokarsinom, HPV ilişkisiz, mezonefrik tip

5. Adenokarsinom, HPV ilişkisiz, NOS,
6. Endometrioid Adenokarsinom
7. Karsinosarkom
8. Adenoskuamöz karsinom
9. Mukoepidermoid karsinom
10. Adenoid bazal karsinom
11. Andiferansiye karsinom

2.4.2.3.Diğerleri

1. Adenosarkom
2. Germ hücreli tümörler

Skumöz hücreli karsinomun görülme yaşı, prekürsör lezyonun saptanmasından 10-15 yıl sonra 35-39 yaşlarda ve 60-64 yaşlarda iki kere pik yapar (12,42). Skumöz hücreli karsinomun görülme sıklığı tarama programları ile %90'lardan %70'lere düşmüştür (50). İnvaziv skumöz karsinomun görülme sıklığının azalması ve PAP smear'de glandüler preneoplastik lezyonların tanı konulması kısıtlı olması nedeniyle adenokarsinom görülme oranı ileri yaşlarda göreceli olarak yüksektir (42).

Dünya sağlık örgütüne göre skumöz hücreli karsinomun bir çok histolojik varyantı bulunmaktadır. Bunlar keratinize, nonkeratinize, bazaloid, kondilomatöz, verrüköz, papiller, lenfoepitelyoma benzeri, skuamotransizyonel form olarak adlandırılır (19,50).

Servikal adenokarsinomlar ikinci sıklıktadır ve prognozu skumöz hücreli karsinoma göre daha kötüdür. En sık görülen mikroskopik paterni stromaya sızan müsin içeren glandüler paternidir.

Ayrıca servikte metastatik karsinomlar, malign melanom, nöroendokrin karsinom ve lenfoma görmek de mümkündür(11).

2.4.3.Prognoz ve Evreleme

Servikal kanserin prognozunu etkileyen faktörler arasında primer tümörün boyutu ve invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, parametrial yayılım varlığı, histolojik tip ve kanserin evresi yer alır.

Histolojik Subtip

Skuamöz hücreli karsinomda diferansiasyon derecesi de (iyi, orta veya kötü diferansiye olması) prognozda önemlidir(49). HPV ile ilişkili kanserlerin prognozunun daha iyi olduğu bilinirken adenokarsinomlarda görülen uzak metastaz varlığının skuamöz hücreli karsinoma göre daha sık görüldüğü saptanmıştır(19,51). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada ise skuamöz hücreli karsinomda karsinom dışı histolojik alt tip tanısının bağımsız kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur(52).

Tümör Boyutu ve İnvazyon Derinliği

Tümörün invazyon derinliğinin ölçülmesinde bazal tabakadan itibaren stromaya yayılan tümörün en derin olduğu mesafe hesaplanır. İnvazyon derinliğinin artması ile lenf nodu metastaz riski ve nüks artmaktadır (49,50).

Sağ kalım ve nüks açısından tümörün büyüklüğünün prognozu bağımsız olarak olumsuz etkilediği bulunmuştur. 4 cm'den büyük olan tümörlerde lenf nodu tutulumunda artış ve 5 yıllık sağ kalımda azalma saptanmıştır (53,54).

Yapılan çalışmalarda tümör volümünün tümör boyutundan prognoz açısından daha anlamlı olduğu bulunmuştur (55).

Parametrial Yayılım

Parametrial invazyon serviks kanserinde diğer bir prognostik faktör olup komşuluk yoluyla veya lenfatikler ile yayılır (56). Erken evre hastalarda tahmini %6-31 oranında parametrial invazyon mevcuttur. Tümör boyutunun artması parametrial invazyon açısından risk oluştururken parametrial invazyon da metastatik lenf nodu görülme oranını yükseltir (57,58).

Lenfatik Yayılım

Lenfatik yayılım serviks kanserinde aşama aşama olur ve en başta en yakın sonrasında bir üst grup lenf nodlarına metastaz olur. Hastanın evresini değiştirmeden prognozu ve cerrahi sonrası tedaviyi belirlemede çok önemlidir. Bilateral lenf nodu tutulumu hayatta kalım süresini önemli ölçüde olumsuz etkiler. Paraaortik lenf nodu tutulumu söz konusu olduğunda sonuçlar daha da kötü olabilmektedir (59).

Evre

Serviks kanseri için en sık kullanılan evreleme sistemi Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO) tarafından düzenlenmiştir (60). 2018’de FIGO, serviks kanserinin evrelemesini klinik, patolojik ve radyolojik sonuçlar yer alacak şekilde yeniden düzenlenmiş olup Tablo 2.3’te gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Servikal kanserlerin FIGO 2018 güncellemesi (WHO 5.Edisyon)

Evre	
I	Karsinom servikse sınırlıdır (uterin korpusta yayılım göz ardı edilmelidir)
IA	İnvazyon derinliği ≤ 5 mm, sadece mikroskop ile teşhis edilen invaziv karsinom ve horizontal yayılım ≤ 7 mm
IA1	Stromal invazyon derinliği ≤ 3 mm ve horizontal yayılım ≤ 7 mm
IA2	Stromal invazyon derinliği > 3 mm ve ≤ 5 mm
IB	Serviks uteri ile sınırlı lezyon veya Evre T1A1/IA2’den büyük mikroskopik lezyon
IB1	Lezyon boyutu ≤ 4 cm
IB2	Lezyon boyutu > 4 cm
II	Tümör uterus dışına yayılmış, ancak vajinanın alt 1/3 veya pelvik duvara uzanmamış
IIA	Parametrial tutulum mevcut değil
IIA1	Lezyon boyutu ≤ 4 cm
IIA2	Lezyon boyutu > 4 cm

IIB	Parametrial tutulum mevcut
III	Tümör vajinanın alt 1/3 bölümüne yayılmış ve/veya pelvik duvarı tutmuş ve/veya hidronefroz veya non-fonksiyone böbreğe neden olmuş
IIIA	Tümör vajinanın alt 1/3'ünü tutmuş
IIIB	Pelvik duvar tutulmuş ve/veya hidronefroz veya non-fonksiyone böbreğe neden olmuş
IVA	Tümör, gerçek pelvisin dışına uzanmış veya mesanenin veya rektumun mukozası tutulmuş

2.5.Serviks Kanserinde Tanı ve Tarama

Serviks kanserinin kontrolünde primer korunma yani hastalığın önlenmesi günümüzde HPV enfeksiyonuna karşı aşı ile mümkündür. Sekonder korunma; tarama yöntemleri ile prekanseröz lezyonların tespiti olup tersiyer korunma ise hastalığın tedavisidir (6).

Servikal lezyonlarının tanı ve taramasında kullanılan başlıca yöntemler:

- Jinekolojik muayene
- Servikal sitoloji (PAP-smear)
- HPV DNA testi
- Servikal sitoloji ve HPV DNA eş zamanlı (Co-test)
- Kolposkopik muayene (Asetik asit veya lügol iyodin ile değerlendirme)
- Kolposkopi altında servikal biyopsi
- Endoservikal küretaj (ECC)

2.5.1.Sitoloji

Pap smear testi serviksin premalign lezyonlarının tanısında kolay uygulanır, noninvaziv ve ekonomik bir yöntemdir. Patoloji laboratuvarlarına gönderilen smear örneklerinin çoğu asemptomatik kişilerdendir. Tarama programlarının düzenli olarak uygulandığı ülkelerde mortalite ve invaziv kanser insidansı aşikar azalmıştır (49).

Ancak doğru tanı teşhisinde pap smear testinin sınırlı duyarlılığı mevcuttur. Doğru tanı teşhisinde yalancı negatifliğe sebep olan etkenler ise numune toplanmasında aksaklıklar, laboratuvar hataları ve laboratuvar kalitesini güvenceye

almada eksiklikler olarak sayılabilir (37).

Yeterli smear için kriterler:

- Smear, son adet tarihinden itibaren 10-20 günleri arasında örneklenmeli
- Muayeneden önce örnek alınmalı
- Muayeneden en az 48 saat önce intravajinal ilaç tedavisi yapılmamalı, tampon kullanılmamalı, vajinal duş uygulanmamalı ve cinsel ilişkide bulunulmamalıdır.
- Vajina içinde lubrikan madde uygulanmadan spekulum kullanılmalıdır.
- Transformasyon zonu hedef alınarak smear alınmalıdır
- Örneğin spatula üstünde kalmaması için tahta veya plastik spatula tercih edilmelidir (15,49,61).

Tarama önerileri 21-30 yaş arasındaki sağlıklı kadınların 3 yılda bir, daha sonrasında HPV DNA ile birlikte bakılırsa 5 yılda bir smear ile taranmalıdır. 65 yaş üzerindeki kadınlar 10 yıl içinde en sonuncusu son 5 yıl içinde olma koşuluyla ardışık 3 negatif sitolojik test veya ardışık 2 negatif co-test elde edilmesi durumunda taramadan çıkarılır (37).

Servikal malignite öyküsü olmadan histerektomize kadınlarda da tarama durdurulur. Klinik özgeçmişinde preinvaziv lezyon olması dahilinde 65 yaşını geçse dahi tarama 20 yıl sürmelidir (62).

Pap smear testi için konvansiyonel ve sıvı bazlı olmak üzere iki farklı yayma yöntemi kullanılır. Konvansiyonel pap smear yönteminde, fırça ile serviksten kazınarak toplanan örnek lam üzerine yayılır. Sıvı bazlı sitolojide ise servikal örneği muhafaza etmek için solüsyon içeren plastik şişe kullanılır. Bu yöntemle değerlendirmeyi zorlaştıran etkenler uzaklaştırılır ve hücreler bir lam üzerinde toplu, ince bir tabaka şeklinde incelenir. Yöntem ne olursa olsun raporlamada Bethesda 2014 temel alınır (15,39).

2.5.2.HPV DNA Testi

Serviks kanserinde taramada kullanılan diğer bir yöntem ise HPV DNA bakılmasıdır. Tekrarlanabilmesi ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle taramanın güvenilirliğini güçlendirmektedir. Birçok ülkede artık sitolojiye ek olarak HPV DNA da çalışılmaktadır. Böylece tek başına sitoloji ile her üç yılda bir olan tarama sıklığı,

beş yılda bire uzamıştır (63,64).

Yıllar içinde HPV DNA taranmasında çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemler ise primer HPV taranması, CIN'in tedavi sonrası takibinde HPV bakılması, ASCUS ve/veya LSIL sitoloji tanısı ile HPV testi ile triaj şeklinde olabilmektedir (37).

HPV tanısında en sık kullanılan moleküler yöntem nükleik asit amplifikasyon testi (PCR) olmak üzere direk hibridizasyon ve sinyal amplifikasyon testi de yer almaktadır. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile viral genotiplendirme yapmak mümkündür.

Ayrıca P16 ve Ki-67 immunhistokimyasal belirteçleri ile HPV maruziyetini saptamak mümkündür (65).

2.6.Human Papillomavirüs Genel Özellikleri

Papilloma virüslerinin 300 milyon yılı aşan bir tarihi olduğu bilinmektedir. Çoğu virüsten ayıran özelliği viremiye sebep olmaması, antijenik olarak sınıflandırılmaması ve laboratuvar koşullarında üretilmemesidir.

Papilloma virüsler türe göre özgüllüğe sahiptir ve enfekte ettiği omurgalılara göre adlandırılmaktadır. Human Papillomavirüsü, Papillomaviridae ailesinin alfa alt grubunda yer almaktadır. Filogenetik sınıflandırması genomik sekans analizine göre yapılır (66).

Tüm dünyada viral enfeksiyonların sebep olduğu kanserler %15-20 oranında olup HPV bunların büyük bir kısmından sorumlu olduğu bilinmektedir. Servikal kanserlerin yaklaşık %90'ında HR-HPV tipi saptanmaktadır.

Papilloma virüsler skuamöz ve mukozal epiteli enfekte eder ve genellikle lokalize asemptomatik enfeksiyonlara sebep olurlar. Enfeksiyonların büyük bir kısmı immün yanıt aracılığı ile 12 ayda ortadan kalkar. Ancak %10 oranında HR-HPV tipi ile persistan enfeksiyona dolayısıyla preinvaziv ve invaziv lezyonlar görülmesine sebep olmaktadır (67).

Papilomavirüslerin genel özellikleri;

- 55 nm boyutunda,
- Zarfsız,
- Epiteliotropik,

- 72 kapsomer içeren ikozohedral viral kapsidli,
- 8 bin baz çifti içeren çift sarmallı DNA virüsleridir(68,69).

Cinsel aktif bireylerin tüm hayatı boyunca HPV ile enfekte olma ihtimali %80'dir(70) . Enfeksiyon riski özellikle cinsel yaşamın başlangıcından sonraki 10 yıl, (genellikle yirmili yaşlar) bulaşın en yüksek olduğu dönemdir. İnvaziv kanser ise prekanseröz lezyonu takiben 35-55 yaşlarında görülür (71).

2.6.1.Bulaş Yolları

HPV'nin bulaş yolu oldukça çeşitlilik göstermektedir. Yakın zamana kadar HR-HPV bulaşı için cinsel penetrasyonun gerekli olduğu düşünülürken son çalışmalarda cinsel aktif olmayan bireylerde ve yeni doğanlarda virüsün saptanması üzerine cinsel ilişki dışında da bulaşın olabileceğini göstermiştir (72).

HPV bulaşında cinsel ilişki dışında kontamine el ve havlu, ortak banyo taburesi ve klozet kullanımı, tükürük, havuz ve tıbbi aletler sebep olabilir. Dış yüzünde lipid zarflarının olmaması hücre dışı ortama karşı direnç oluşturur. Virüsün hücre dışında uzun süre canlı kalması kontaminasyonun devam etmesine neden olur (73).

HPV bulaşı için:

- Cinsel aktif yaşam,
- Erken yaşta cinsel aktiflik,
- Çok sayıda cinsel partner,
- Sigara kullanımı,
- Oral kontraseptifler,
- Kondom kullanmamak,
- Sünnetsiz olmak,
- Bağışıklık sisteminin zayıf olması,
- Cinsel yolla bulaşıcı hastalık öyküsü başlıca risk faktörleridir (70).

2.6.2.İlişkili Hastalıklar

HPV, kutanöz ve mukozal dokuların bazal membran hücrelerinden başlayarak enfeksiyonu başlatır. Bu bölgelerde genellikle en sık papül veya plak tarzında kondiloma aküminata (siğil) gibi lokal lezyonlara ve çeşitli kanserlere sebep olur. HPV tip 6 ve 11 anogenital siğillerin %90'ından sorumludur(74).

HPV enfeksiyonuna karşı serviks ve anal bölge oldukça duyarlılık göstermektedir. Anal kanserlerin % 75'in de HPV saptanmış olup en sık görülen tip 16'dır. 18-24 yaş aralığında anal HPV prevalansı en yüksek seviyede iken oran orta yaşa kadar azalır ve sonrasında sabit devam eder (75).

Penil kanserlerin sıklığı yaş ve ülkeye göre değişmektedir. %49'unda HPV saptanmış olup preinvaziv neoplazilerde bu oran %80'dir.

Vajinal ve vulvar kanserler nadir görülen jinekolojik kanserlerdir. Vulvar kanserlerin %40'ında HPV DNA saptanmıştır. Vulvar skuamöz hücreli karsinomlar HPV ilişkisine bağlı iki farklı kategoriye ayrılır. HPV ile ilişkili olan vakalar genç yaşta görülürken çoğunda yüksek dereceli displaziyi takiben ortaya çıkar(76). HPV ilişkili olmayanları ise daha ileri yaş kadınlarda saptanır ve premalign lezyona dönebilen liken skleroz gibi kronik inflamatuvar süreçler sonrası gelişmektedir (77). Vajinal kanserlerin ise yaklaşık %70'inde etken olduğu bilinmektedir.

Baş-boyun kanserleri, oral kavite ve nazofarenkste oluşan lezyonları kapsar. Bu bölgelerde gelişen kanserlerdeki HPV'nin rolü son yirmi yılda aydınlatılmıştır. Yapılan çalışmalarda tütün kullanımına bağlı kanserlerin sıklığı azalsa da yüksek gelirli ülkelerde orofaringeal kanserlerin oranında artışın HPV DNA ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür (75).

2.6.3.Sınıflandırma

Genom sekans analizine göre HPV'de 5 farklı tür mevcuttur; alfa, beta, gamma, mu, nu. En büyük tür olmasının yanı sıra klinik açıdan önemli, onkojenik potansiyeli yüksek HPV tipleri en sık alfa türüne aittir (66).

Farklı bir tip olarak adlandırmak için L1 major kapsid proteininin kodladığı gende %10'dan fazla farklı gen dizilimi beklenir. Numaralandırma ise bulunma sırasına göre yapılmaktadır. Günümüzde 200'ü aşkın HPV tipi bulunmuştur. Anogenital bölge enfeksiyonuna neden olacak 40 civarında HPV tipi mevcuttur (78).

HPV'ler farklı şekillerde gruplandırılmaktadırlar. Enfeksiyon oluşturdıkları doku tropizmine, oluşturdıkları lezyona ve onkojenitelerine göre sınıflandırılabilir.

Onkojenik potansiyellerine göre yüksek, orta ve düşük riskli olarak üçe ayrılır (Tablo 2.4). E6 ve E7 proteini virüsün kanser oluşumunda önemli rol oynar. Dünya genelinde servikal lezyonların yarısından fazlasında en sık tip 16 görülürken, 2. sıklıkta görülen tip 18 saptanma oranı %15-20'dir (66,78).

Tablo 2.4 : Yüksek, orta ve düşük riskli HPV tipleri (WHO 5.Edisyon)

Risk derecesi	HPV Tipleri
Yüksek riskli	16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Orta riskli	26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82
Düşük riskli	6, 11

2.7.HPV'nin Yaşam Döngüsü ve Karsinogenez

HPV genomu fonksiyonel olarak erken bölge (E), geç bölge (L) ve uzun kontrol bölgesi (LCR) şeklinde 3 farklı bölgesi mevcuttur. Erken bölge HPV DNA bakımı, transformasyon ve replikasyonun düzenlenmesinden sorumlu 8 adet gen (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8) üretilmesinden sorumludur. Geç bölge ise L1 major, L2 minör kapsid proteinlerini üretir. LCR ise protein kodlamayan viral replikasyonun kontrolünden sorumlu bölgedir (79).

Epitelotropik bir virüs olan HPV'nin replikasyon süreci keratinositlerin diferansiasyon süreci ile yakından ilişkilidir. HPV epitelin mikroaşınmaya uğramış kısımlarından prolifer olmak için bazal tabakaya ulaşır. HPV L1 kapsid proteini ile konağın bazal tabakasında bulunan heparan sülfat etkileşimi ile virüs endositoz yoluyla hücre içine girer.

Düşük riskli HPV tiplerinde viral genom ekstrakromozomal olarak epizomal formda kalırken yüksek riskli HPV'lerde epizomal genom nükleusa entegre olur(78,80). Bunun için E1 ve E2 gen proteinlerine ihtiyaç duyulur.

E1, replikasyon öncesinde replikasyon çatalını açarak viral genom replikasyonunu destekleyen, DNA helikaz ve ATPaz aktivasyonunu gerçekleştirmeyi sağlayan enzimatik aktiviteye sahip tek onkoproteindir.

E2, E6 ve E7 gen proteinleri, transkripsiyonunun kontrolünde görev almakla kanser gelişiminde son derece kritik öneme sahiptirler.

Retinoblastom proteini, tümör baskılayıcı genlerden biridir ve hücre bölünmesinin önemli parçalarındandır. G1 kontrol noktasında bulunur ve gereksiz S fazı tekrarının önüne geçerek hücre bölünmesini organize eder.

P53; hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Birçok organizmada kanserin oluşumunu engelleyen çok önemli bir proteindir. P53, genomda mutasyonu önleyerek genom stabilitesini sağlar (42).

E6 ve E7 sırasıyla Retinoblastom ve P53 tümör baskılayıcı genlere bağlanır. Hücre döngüsünü bozarak hücrenin malign dönüşümüne neden olurlar.

Enfekte bazal hücrelerin bölünmesiyle virüs epitelin yüzeyine doğru göç eder ve burada L1 ve L2 kapsid proteinleri eksprese olur. Bu proteinler ile viryonların birleşmesi ile bulaşıcı formda viral partiküllerin çevre hücreleri enfekte etmesine yol açar (78). Tablo 2.5'te HPV genomu gösterilmiştir.

Tablo 2.5: HPV Genomu

Gen	Fonksiyon
E1	Replikasyon
E2	Replikasyon ve transkripsiyonun regülasyonu
E3	Görevi tam aydınlatılamamıştır
E4	Viryonların salınımı
E5	Transformasyon, EGF salınımı
E6	P53'e bağlanarak, onkojenik transformasyon
E7	Rb'a bağlanarak, onkojenik transformasyon
E8	E2 ile viral replikasyon ve transkripsiyon
L1	Major kapsid proteini
L2	Minör kapsid proteini

2.8.HPV Aşısı

Servikal kanser oluşumunda HPV'nin rolü göz önüne alındığında profilaktik aşılama kanserden korunmada en önemli adımlardan biridir. Rekombinant teknoloji ile geliştirilmiş virüsün en dıştaki L1 viral kapsid proteinlerinden hazırlanan 3 tip HPV aşısı mevcuttur.

Bivalent HPV aşısı (Cervarix) tip 16 ve 18'e,

Quadrivalent HPV aşısı (Gardasil) tip 6, 11, 16 ve 18'e,

Nona-valent HPV aşısı (Gardasil 9) tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruma sağlayan aşılardır (81).

HPV aşısında viral DNA bulunmaz, dolayısıyla konakçıda enfeksiyona ya da onkojeniteye sebep olmaz. Humoral bağışıklığı uyatarak güçlü immün cevaba neden olur. Aşıdan sonra antikor yanıtının özellikle 15 yaş altında daha fazla olduğu

görülmüş olup aşı için önerilen yaş 9-12 yaş aralığıdır. Günümüzde aşılarıdaki genişletilmiş suşlarla birlikte 9 ila 45 yaş arası kadın ve erkeklere aşılama yapılabilir(82).

Mevcut aşılar aktif HPV enfeksiyonunu yok edemez ancak yeni ve persistan enfeksiyona engel olabilir. HPV 'ye bağlı oluşan lezyonların gerilemesinde rol alan aşılar için çalışmalar devam etmektedir. HPV'ye bağlı anogenital kanserlerden korunmak için aşılamının önemi toplum sağlığında önemli yer tutmaktadır(83).



3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Örneklem

Bu çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.10.2023 tarihinde 99 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlanmıştır. Araştırma için Ocak 2015 - Aralık 2023 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiş ve epitelial hücre anomalisi saptanan hastalar belirlenmiştir. Bu hastalar içinde biyopsi veya eksizyon materyallerinin tanıları, HPV testleri ve sitoloji materyalleri merkezimizde bulunan 643 vaka çalışmaya dahil edilmiş olup patoloji sonuçları retrospektif olarak taranmıştır.

3.2. Sito-Histomorfolojik Değerlendirme

643 olguya ait Papanicolaou (PAP) boyalı sıvı bazlı sitolojik yöntem (Sure-path) ile çalışılmış olup olguların tümü yeterlilik, epitel hücre anomalisi, mikroorganizma varlığı, inflamasyon, reaktif selüler değişiklikler, atrofi ve transformasyon zonu/endoservikal hücre varlığı açısından 2014 Bethesda sistemine göre değerlendirildi. Yeterlilik kriteri açısından en az 5000 skuamoz hücre aranmış olup transformasyon zonu varlığı açısından ise 10 adet endoservikal veya skuamoz metaplastik hücre arandı. Bu olguların kolposkopik biyopsisi ve/veya rezeksiyon materyallerine Hematoksilen&Eozin (H&E) kesitleri değerlendirilerek tanı konuldu. Verilerin tümü hastane yazılımından retrospektif tarama yöntemiyle elde edildi.

3.3. Moleküler Yöntem

Hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji anabilim dalı ve Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezinde (KETEM) HPV DNA genotiplendirme PCR testi ile elde edilen sonuçlar çalışma için kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 26.0 yazılımı (SPSS, Chicago, IL,USA) ile yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testiyle, kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı incelendi. Değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde, kesikli sayısal değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde ifade edildi. Ölçüm verileri üzerinde normal dağılım gösteren ikili gruplarda Student T testi, üç kategorili gruplarda One Way Anova Varyans Analizi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen ikili gruplarda Mann Whitney U, üç kategorili gruplarda ise Kruskal Wallis Analizi yapıldı. Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanıldı. Buna karşın 2x2'lik çapraz tablolarda, beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik düzeltmeli χ^2 testiyle inceleme yapılırken, en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirme yapıldı. İstatistiksel analiz sonucunda $p < 0.05$ sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuza dahil ettiğimiz HPV DNA genotiplendirmesi yapılan, sitoloji ve doku tanısı bulunan 643 olgunun yaşları 19 ile 73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $46,6 \pm 10,7$ yıldır. Olgular içinde bulundukları yaş gruplarına göre 30 altı, 30-65 yaş ve 65 yaş üstü olarak üçe ayrılmış olup dağılımları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Olguların Yaş Grubu Dağılımı

Yaş Grubu	Sayı	%
30 Yaş altı	24	3,7
30-65 Yaş	592	92,1
65 Yaş Üstü	27	4,2
Toplam	643	100

Çalışma grubumuza dahil ettiğimiz vakaların sitolojik ve doku tanılarına göre dağılımları Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Olguların Sitolojik Tanılarına Göre Dağılımları

Tanı	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
AGC	31	% 4,8
ASC-H	56	% 8,7
ASCUS	332	% 51,6
HSIL	60	% 9,3
LSIL	160	% 24,9
SCC	4	% 0,6

Tablo 4.3: Olguların Doku Tanılarına Göre Dağılımları

Tanı	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
Endometrioid Adenokarsinom	19	% 3
SCC	27	% 4,2
HSIL	131	% 20,4
LSIL	251	% 39
Servisit	215	% 33,4
Toplam	643	% 100

Yaş gruplarına göre incelendiğinde sitoloji materyallerindeki ASC-H oranı 30-65 yaş grubunda diğer gruplara göre oransal olarak daha nadirdir. Bunun aksine LSIL oranı ise yine bu yaş grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sıktır ($p=0,008$). Sitolojik olarak SCC tanısı alan 4 vakanın tümü yine 30-65 yaş grubundadır. Çalışma grubumuza dahil ettiğimiz vakaların yaş gruplarına göre sitolojik Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Olguların Yaş Grubuna Göre Sitolojik Tanıları

Yaş Grubu	AGC	ASC-H	ASCUS	HSIL	LSIL	SCC	p
30 Yaş altı	1 (%4,2)	5 (%20,8)	11 (%45,8)	3 (%12,5)	4 (%16,7)	0 (%)	0,008
30-65 Yaş	25 (%4,2)	46 (%7,8)	308 (%50,2)	57 (%5,6)	152 (%25,7)	4 (%0,7)	
65 Yaş Üstü	5 (%18,5)	5 (%18,5)	13 (%48,1)	0 (%)	4 (%14,8)	0 (%)	
Toplam	31 (%4,8)	56 (%8,7)	332 (%51,6)	60 (%9,3)	160 (%24,9)	4 (%0,6)	

Olgularımızın doku tanılarına baktığımızda SCC vakalarının hemen hemen tamamı (%96,2) 30-65 yaş grubunda saptanmıştır. 65 yaş üstü grupta ise diğer gruplara göre yüzdesel olarak daha yüksek oranda Endometrioid Adenokarsinom vakası görülmüştür ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,023). Yaş grubu-doku tanısı karşılaştırılması Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Olguların Yaş Grubuna Göre Doku Tanıları

Yaş Grubu	Endometrioid Adenokarsinom	HSIL	LSIL	SCC	Servisit	p
30 Yaş altı	0 (%0)	7 (%29,2)	8 (%33,3)	0 (%0)	9 (%37,5)	0,023
30-65 Yaş	15 (%2,5)	121 (%20,4)	234 (%39,5)	26 (%4,4)	196 (%33,1)	
65 Yaş Üstü	4 (%14,8)	3 (%11,1)	9 (%33,3)	1 (%3,7)	10 (%37)	
Toplam	19 (%3)	131 (%20,4)	251 (%39)	27 (%4,2)	215 (%33,4)	

Olgularımızın sitoloji materyallerindeki non-neoplastik parametreleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Olguların Sitoloji Materyallerindeki Nonneoplastik Parametrelerin Dağılımı

Parametre	Var	Yok
Endoservikal Hücre	488 (%75,9)	155 (%24,1)
Enflamasyon	297 (%46,2)	346 (%53,8)
HPV	350 (%54,4)	293 (%45,6)
Atrofi	95 (%14,8)	548 (%85,2)

Bu parametreler içinde endoservikal hücre görülme oranları yaş gruplarına göre kıyaslandığında; yaş arttıkça endoservikal hücre varlığı durumu azalmaktadır.

Oranlar 30 yaş altı, 30-65 yaş ve 65 yaş üstü gruplar için sırasıyla %87,5 , %76,5 ve %51,9 olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$)

Yaş gruplarına göre atrofi durumuna bakıldığında, beklenildiği üzere yaş arttıkça atrofi görülme sıklığı artmaktadır. Bu üç yaş grubu için yüzdeler sırasıyla %0, %13,7 ve %51,9 olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

HPV pozitifliği ile yaş grupları arasındaki ilişkiye bakıldığında 30 yaş altı grupta HPV pozitifliği görülme sıklığı %70,2; 30-65 yaş arasında %54,7 ve 65 yaş üstü grupta bu oran %33,3'tür. Bu sonuçlara göre olgu grubumuzda yaş küçüldükçe HPV pozitifliği görülme sıklığı artmaktadır ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,023$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Olgularımızdaki HPV Genotip Dağılımı

HPV Genotipi	Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
HPV 16	158	% 24,6
HPV 18	39	% 6,1
HPV Diğer	153	% 23,8
HPV Negatif	293	% 45,6

HPV genotiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.8'de HPV genotip dağılımında yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,26$).

Tablo 4.8: Olguların Yaş Grubuna Göre HPV Genotipleri

Yaş Grubu	HPV 16 +	HPV 18 +	HPV Diğer +	p
30 Yaş altı	12 (%70,5)	1 (%5)	4 (%23,5)	0,26
30-65 Yaş	141 (%43,5)	37 (%11,4)	146 (%45)	
65 Yaş Üstü	5 (%55,5)	1 (%11,1)	3 (%33,3)	
Toplam	158 (%45,1)	39 (%11,1)	153 (%43,7)	

Sitoloji materyallerine bakıldığında HPV 16 pozitifliği olan vakalarda HSIL tanısı daha sık görülmüş olup ASCUS oranı ise diğer gruplara göre daha düşüktür (Tablo 4.9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$).

Tablo 4.9: Olguların HPV Genotip Dağılımına Göre Sitolojik Tanıları

HPV Grubu	AGC	ASC-H	ASCUS	HSIL	LSIL	SCC	p
HPV 16	3 (%1,9)	26 (%16,5)	52 (%32,9)	29 (%18,4)	45 (%28,5)	3 (%1,9)	0,002
HPV 18	2 (%5,1)	5 (%12,8)	17 (%43,6)	4 (%10,3)	11 (%28,2)	0 (%0)	
HPV Diğer	0 (%0)	8 (%5,2)	80 (%52,3)	15 (%9,8)	49 (%32)	1 (%0,7)	
Toplam	5 (%1,4)	39 (%11,1)	149 (%42,6)	48 (%13,7)	105 (%30)	4 (%1,1)	

Doku tanıları HPV genotipleriyle kıyaslandığında HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği olan vakalarda SCC görülme sıklığının HPV diğer tip pozitif vakalara göre 3 kat daha fazla olduğu bulunmuş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,023$). HPV genotiplerine göre doku tanıları Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Olguların HPV Genotip Dağılımına Göre Doku Tanıları

HPV Grubu	HSIL	LSIL	SCC	Servisit	p
HPV 16	58 (%36,7)	66 (%41,8)	14 (%8,9)	20 (%12,7)	0,023
HPV 18	10 (%25,6)	20 (%51,3)	3 (%7,7)	6 (%15,4)	
HPV Diğer	36 (%23,5)	85 (%55,6)	4 (%2,6)	28 (%18,3)	
Toplam	104 (%29,7)	171 (%48,9)	21 (%6)	54 (%15,4)	

Olgularımızın sitolojik tanıları ile biyopsi tanıları karşılaştırılmış olup Tablo 4.11’de gösterilmiştir. SCC doku tanısı almış 27 vakanın yalnızca 4’ü öncesinde sitolojik olarak SCC tanısı almıştır ve bu tanıları grup olarak uyumsuz tanıların başında gelmektedir.

Tablo 4.11: Sitoloji-Doku Tanısı Karşılaştırması

Sitolojik Tanı	Endometrioid Adenokarsinom	HSIL	LSIL	SCC	Servisit
AGC	19 (%61,3)	1 (%3,2)	2 (%6,5)	0 (%0)	9 (%29)
ASC-H	0 (%0)	22 (%39,3)	14 (%25)	8 (%14,3)	12 (%21,4)
ASCUS	0 (%0)	42 (%12,7)	108 (%32,5)	7 (%2,1)	175 (%52,7)
HSIL	0 (%0)	53 (%88,3)	0 (%0)	7 (%11)	0 (%0)
LSIL	0 (%0)	13 (%8,1)	127 (%79,4)	1 (%0,6)	19 (%11,9)
SCC	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	0 (%0)

Olgularımızın sitolojik tanıları ile doku tanıları arasındaki uyum oranı Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Tanı uyumuna göre yaş ortalamalarına bakıldığında uyum olmayan hastaların yaş ortalaması $50 \pm 11,8$; kısmi uyum olan hastalarda yaş ortalaması $47,7 \pm 10,3$; uyum olan hastaların yaş ortalaması $45,2 \pm 10,7$ ’dir. Yaş ortalaması düştükçe sitoloji-doku tanısı uyum oranı artmakta olup bu ilişki Student T testine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak koreledir.

Tablo 4.12: Olguların Sitoloji ve Doku Tanıları Arasındaki Uyum

Uyum Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam Uyum Var	332	% 51,6
Kısmi Uyum Var	271	% 42,1
Uyum Yok	40	% 6,2

Olgularımızın ayrı ayrı sitoloji tanılarına göre doku tanılarıyla uyum oranları tablo 4.13'te gösterilmiştir. En düşük uyum oranı sitolojik olarak ASC-H ve AGC tanısı almış hastalarda olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 4.13: Sitoloji Sonuçlarına Göre Doku Tanısı Uyumu Karşılaştırması

Sitolojik Tanı	Kısmi Uyum	Tam Uyum	Uyum Yok	p
AGC	3 (%9,7)	19 (%61,3)	9 (%29)	p < 0,001
ASC-H	22 (%39,3)	22 (%39,3)	12 (%21,4)	
ASCUS	224 (%67,5)	108 (%32,5)	0 (%0)	
HSIL	8 (%13,3)	52 (%86,7)	0 (%0)	
LSIL	14 (%8,8)	127 (%79,4)	19 (%11,9)	
SCC	0 (%0)	4 (%100)	0 (%0)	

Olgularımızın doku tanılarına göre sitolojik tanılarıyla uyum oranları tablo 4.14'te gösterilmiştir. En yüksek uyumsuzluk oranı servisit tanısı alan vakalarda olmakla birlikte, çalışmamıza yalnızca sitoloji sonucu anormal olan hastalar dahil edildiğinden; doku tanısı kronik servisit olan vakalar ASCUS sitolojik tanısı haricinde uyumsuz tanı olarak belirlenmektedir. Bunun yanında SCC (%14,8) ve HSIL (%56,5) tanısı alan vakaların da rölatif olarak tam uyum oranı düşük olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Tablo 4.14: Doku Biyopsi Sonuçlarına Göre Sitoloji Tanısı Uyumu Karşılaştırması

Sitolojik Tanı	Kısmi Uyum	Tam Uyum	Uyum Yok	p
Endometrioid Adenokarsinom	0 (%0)	19 (%100)	0 (%0)	p<0,001
HSIL	57 (%43,5)	74 (%56,5)	0 (%0)	
LSIL	16 (%6,4)	235 (%93,6)	0 (%0)	
SCC	23 (%85,2)	4 (%14,8)	0 (%0)	
Servisit	175 (%81,4)	0 (%0)	40 (%18,6)	

Nonneoplastik parametrelerin sitoloji-doku tanısı uyumuna olan etkilerine bakıldığında endoservikal hücre yokluğu, atrofi ve enflamasyon parametrelerinin tümünün tanı uyumuna negatif etkiye bulunduğu gösterilmiştir. Tanı uyumu ve non-neoplastik parametreler ilişkisi Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15: Nonneoplastik Parametrelerin Sitoloji-Doku Tanısı Uyumuna Etkisi

Parametre	Tam Uyum Yüzdesi	p
Endoservikal Hücre Yokluğu	% 34,2	p<0,001
Atrofi	% 35,8	
Enflamasyon	% 43,1	
Genel Popülasyon	% 51,6	

HPV pozitifliği olan türlerin ve HPV negatifliğinin sitoloji-doku tanısı uyumuna olan etkilerine bakıldığında HPV negatifliğinin tanı uyumuna negatif etkiye bulunduğu gösterilmiştir. HPV pozitifliği olan vakalarda HPV tipinin tanı uyumunda anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Tanı uyumu ve HPV ilişkisi Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16: HPV Pozitifliği ve Tiplerinin Sitoloji-Doku Tanısı Uyumuna Etkisi

Parametre	Tam Uyum Yüzdesi	p
HPV 16 +	% 63,9	p < 0,001
HPV 18 +	% 56,4	
HPV Diğer +	% 64,7	
HPV Negatif	% 37,5	
Genel Popülasyon	% 51,6	

5.TARTIŞMA

Serviks kanseri etkin tarama programlarıyla beraber azalsa da mortaliteye sık sebep olan maligniteler arasındadır. Her yıl yaklaşık 600.000 yeni vaka bildirilmektedir (1). Potansiyel olarak önlenabilir bir kanser olması, birçok ülkede rutin olarak uygulanmakta olan tarama programları ve aşı uygulamalarını önemli kılmaktadır. Smear testi bu uygulamalar içinde en eski ve uygulanabilir olanıdır.

Her 5 serviks malignitesinin 4'ünü SCC oluşturur. Literatüre göre serviks yerleşimli SCC'lerin %90 ile %99'undan HPV enfeksiyonu sorumludur (84). Çalışmamızda bu oran %78 olup bu durum vaka grubumuz içinde az sayıda SCC olması (27 vaka) ile açıklanabilir.

Tarama programları henüz semptom oluşturmeyen pre-malign lezyonları saptamada kritik önem taşır. Birçok ülkede tarama programına 30-65 yaş grubu dahil edilmekte olup bu durum maddi ve bilimsel gerekçelere dayandırılmaktadır.

Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'ne (ACOG) göre 30 yaş altında HPV enfeksiyonları sık görülmekle birlikte bu enfeksiyonlar yüksek oranda geçici olduğundan HPV DNA testi önerilmemektedir (85). Literatürdeki çalışmalar da bu yöndedir (86). Çalışmamızda HPV pozitifliği en sık 30 yaş altı grupta görülmekte olup (%70,8) bu sonuç literatür ile uyumludur.

ACOG önerilerine göre 30 yaş altı grupta HPV enfeksiyonlarının premalign bir lezyon oluşturma ihtimali diğer yaş gruplarına göre düşüktür. Bizim vaka grubumuzda da sitoloji sonuçlarına göre biyopsi alınan vakaların hiçbirisi SCC ile sonuçlandırılmamıştır. Ancak vakalarımızın %33,3'üne LSIL, %29,2'si ise HSIL tanısı almıştır. Bu sonuçlara göre de ilk cinsel birliktelik yaş ortalaması düşmekte olan toplumumuzda, 30 yaş altı grubun da rutin taramaya dahil edilmesi bize göre bir gerekliliktir. Bu yaş grubunda tespit edilecek premalign lezyonların erken tedavisi, hem ortalama sağkalımı arttırmaya hem de hastaların doğurganlığını korumaya katkıda bulunabilecektir.

Literatürde HPV pozitifliği toplumlara göre %3-%45 gibi çok büyük oranda değişiklik gösteren oranlarda raporlanmıştır (86,87). Bu oran Avrupa'nın doğusunda %20'nin üzerindeyken Afrika'nın kuzeyindeki ülkelerde ise %10'un altındadır. Beyazıt ve ark'larının çalışmasında ülkemizdeki HPV DNA pozitiflik oranı %45,2'dir (88).

Bizim çalışmamızda HPV pozitiflik oranı %55,5 olmakla birlikte, çalışmamıza dahil ettiğimiz vakalarının tümünün sitolojik atipi içermesi sebebiyle bu oran normal kabul edilebilir. Nitekim literatürdeki sitolojik atipi içeren vakalarda bu oran %52 ile %77 arasında değişmektedir. Yüce ve ark'larının çalışmasında bu oran %54,4 olup bu oran çalışmamızdaki orana çok yakındır (89).

HPV türlerinin tümü maligniteye veya premalign lezyonlara sebep olmaz. Uzunca yıllardır bilindiği üzere yüksek riskli grupların başında HPV 16 ve HPV 18 gelmektedir. HPV genotiplendirmesinde literatüre bakıldığında en sık görülen grup HPV 16'dır (86). Çalışmamızda görülen en sık HPV türü HPV 16 olup tüm vakalarımız içinde görülme sıklığı %24,5'tur. Oransal olarak fazla olmakla birlikte görülme sıklığı açısından bu bulgu literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda HPV 16 ve HPV 18 dışındaki tipler spesifik olarak sınıflandırılmamıştır. Bu grup tüm HPV pozitifliği olan vakalar içinde %43,7'lik bir oranı temsil etmektedir. Spesifik tiplendirme yapılamaması sebebiyle en yüksek riske sahip olan HPV 16 ve HPV 18 dışındaki grupları temsil eden bu büyük gruba dair; bu grubun düşük riskli HPV'lerden oluştuğuna dair kısmen yanlış bir algı mevcuttur.

Çalışmamız göstermektedir ki, HPV Diğer pozitifliği olan grubumuzun doku tanılarındaki HSIL oranı %23,5; SCC oranı %2,6'dır. Yüksek dereceli premalign veya malign lezyonları atlamamak adına, merkezlerde tam genotiplendirme yapılması bir gerekliliktir. Eğer bu mümkün değilse, HPV Diğer pozitifliği adı altındaki geniş grupta da, yüksek riskli HPV genotiplerinin olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz vakaların tümü sitolojik olarak atipi içeren vakalardır. Literatürde epitelyal hücre anomalisi tanımlanan sitoloji materyalleri içinde en sık görülen ASCUS, ikinci sıklıkta görülen ise LSIL'dır.

Yüce ve ark'larının çalışmasında ASCUS oranı %47, LSIL oranı ise %37'dir (89). Hasçiček ve ark'larının çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla %46 ve %26'dır. Bu oranları %9 ile HSIL, %8 ile ASC-H ve %1'in altında SCC izlemektedir (90). Çalışmamızdaki sitoloji sonuçları Türk literatürü ile uyumludur. Bu durum çalışmamızdaki vaka dağılımının Türk popülasyonu için homojen olduğuna dair fikir vermektedir.

Serviks kanseri taramasında smear testi, bilindiği üzere uygulama kolaylığı ve non-invaziv bir işlem olması sebebiyle çok yaygın olarak kullanılan bir tarama

testidir. Ancak bu testten elde edilen sitoloji sonucu her zaman biyopsi materyalleri ile birebir eşleşmeyebilir.

Anshau ve ark'larının yaptığı çalışmada histopatolojik uyum %90,8 olarak saptanmıştır (57). Çalışmamızda tam uyum ve kısmi uyum adı altında iki kategori oluşturulmuştur. Bu iki parametre, hastaya genel yaklaşım algoritmasında belirgin farklılık oluşturmayacak tanıları kapsar. Belirgin tanı uyumsuzluğu olmayan vaka yüzdesi %93,8 olup literatür ile uyumludur.

Demir ve ark'larının çalışmasında sitolojik olarak patoloji saptanan hastalarda dokuda patolojik lezyon saptanma oranı %45,5'tur. Tekin ve ark'larının çalışmasında bu oran %41,2'dir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %66,6 olup Türk literatürüne göre bu oran anlamlı ölçüde yüksektir. Bunu sağlayan faktörler arasında HPV DNA ile ko-testin yaygınlaşması yer alabilir. Güncel oranın Türk popülasyonu için hesaplanabilmesi açısından daha çok güncel çalışmaya ihtiyaç vardır (92,93).

Literatürdeki birçok yayında sitoloji-biyopsi tanı uyumu farklı açılardan ele alınmıştır. Genel yaklaşım sitoloji üzerinden patolojik tanı verilen vakaların biyopsi sonucunda intraepitelyal bir lezyon yakalama yüzdesidir. Bu nedenle genel olarak HSIL gibi daha belirgin atipi oluşturan sitolojik tanımlar daha başarılı, ASCUS gibi iki ihtimalli tanımlar ise daha başarısız bulunmuştur (92,93).

Bizler çalışmamızda, sitoloji-biyopsi tanı uyumunu ele alırken intraepitelyal lezyon yakalama oranını değil o tanının biyopsi tanısıyla birebir uyumluluğunu baz aldık. Bu nedenle sunduğumuz bazı veriler Türkçe literatür için yeni olacaktır.

Nedenden sonuca gidecek olursak, sitolojik olarak aldığı tanımlar doku biyopsileri ile uyuşmayan en büyük iki tanı grubu AGC (%29) ve ASC-H (%21,4)'tır. ASCUS tanısı alan vakalarda ise intraepitelyal lezyon yakalama oranımız %32,5'tur. Hasçiček ve ark'ları için aynı oran %43'tür. Bu oranlar Türkçe literatüre göre %10-20 arası daha düşük değerlerde olup merkezimizde ASCUS tanısı başına lezyon yakalama oranı daha düşüktür (90).

Sonuca göre ele alacak olursak, tanı uyumsuzluğu oranı en fazla olan grup doku tanısında SCC tanısı alan gruptur. Biyopsi sonucu SCC olan vakaların yalnızca %14,8'i öncesinde sitolojik olarak SCC tanısı almıştır. Bu noktadaki uyumsuzluk yaklaşım önceliği, klinik ve tedavi yaklaşımı açısından oldukça yüksek bir önem değerine sahiptir. Çünkü SCC'ye yaklaşım diğer intraepitelyal lezyonlara yaklaşıma

göre oldukça büyük farklılıklar içermektedir. Bu uyumsuzluğun giderilmesi için klinikten yeterli bilgi alınması, patoloğun smear vakalarında invaziv bir tanı koyabileceğini göz önüne alarak özenli bir çalışma planı belirlemesi ve eğer varsa raporlarında invazyon şüphesinden bahsetmesi bulunabilir.

Smear testinin HPV DNA ile bakılması durumunda sensitivitesi çok yüksek oranlara çıkmaktadır. Bununla birlikte, tanı uyumsuzluğuna sebep olan vakaların büyük bir bölümünü HPV negatif grup oluşturmaktadır. Genel popülasyonda sitoloji-doku tanısı uyum oranı %51,6 iken, HPV negatif grupta bu oran %37,5'e düşmektedir. Bu durum ko-testte HPV'si negatif hastalar için de, daha detaylı sitomorfolojik incelemenin önemini vurgulamaktadır.

Bahsettiğimiz diğer parametrelerin yanında, uyum oranını değiştiren bazı non-neoplastik parametreler vardır. Bu parametreler endoservikal hücre yokluğu, atrofi varlığı ve kronik enflamasyon varlığıdır. Tanı uyum oranları bu gruplarda sırasıyla %34,2, %35,8 ve %43,1 olup tümü ortalama uyum oranı olan %51,6'nın istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde altındadır. Bu nedenlerle, değerlendirmeyi suboptimal kılacak bu parametrelerin varlığında daha dikkatli inceleme ve gerek bulunduğu durumda smear kontrolü istemek doğru tanılar vermek için kritik bir önem taşımaktadır.

Serviks kanseri ve premalign lezyonları çalışmaların yapıldıkları bölgelere, toplumların alışkanlıklarına ve popülasyonların büyüklüklerine göre farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamız tek merkezli, belirli bir toplumu ve hastaneye farklı şikayetlerle başvuranların verilerini yansıtmakta olup popülasyonunu 643 vaka oluşturmaktadır. Çalışmamızın verileri literatürdeki bu çok farklı oranlarla uyum göstermekte olup sitolojinin ve HPV DNA'nın servikal lezyonların erken evrede tanınmasındaki rolü gösterilmiştir. Ayrıca HPV incelenen HPV tiplerinin genotipleri ayrı ayrı irdelenip elimizdeki diğer parametrelerle karşılaştırılmıştır.

Erken evrede tanı almak ve tedavi etmek karsinom oluşmasının engellenmesi ve ilerleyen zamanlarda mortaliteye varabilen sonuçların doğmasını önlenmesi açısından çok önemlidir. Bu nedenle sitoloji-doku tanısı uyumu kritik bir önem taşımaktadır. Çalışmamızda temel olarak bu uyumu bozan parametrelerden bahsedilmiştir. Bahsedilen değişkenler içinde klinisyene, patoloğa ve teknik yönetime ait kısıtlayıcı basamaklar bulunabilmektedir. Bu parametreler ile ilgili yapılacak olan

prospektif çalışmalar ile daha fazla bilgi edinileceği ve toplumlarda SCC görülme oranlarının daha da düşürüleceği düşünülmektedir.



6.SONUÇLAR

- Serviks SCC vakalarının %96,2'si 30-65 yaş grubunda bulunmuştur.
- 65 yaş üstü grupta endometrioid adenokarsinom vakaları diğer yaş gruplarına göre daha yüksek orandadır.
- Endoservikal hücre varlığı, yaşla birlikte azalmaktadır. Yüzdelere göre 30 yaş altı %87,5, 30-65 yaş %76,5 ve 65 yaş üstü %51,9'dur.
- HPV pozitiflik oranı, 30 yaş altında %70,2, 30-65 yaş arasında %54,7 ve 65 yaş üstü grupta %33,3'tür. Yaş küçüldükçe HPV pozitifliği artmaktadır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır.
- Yaş grupları arasında HPV genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- HPV 16 veya HPV 18 pozitifliği olan vakalarda SCC görülme sıklığı, diğer HPV türlerine göre 3 kat daha fazladır.
- SCC doku tanısı almış 27 vakanın sadece 4'ü öncesinde sitolojik olarak SCC tanısı almıştır.
- Sitoloji-doku uyum oranları yaşla birlikte azalmaktadır. Uyumsuz hastaların yaş ortalaması $50 \pm 11,8$, kısmi uyum olanların $47,7 \pm 10,3$ ve uyum olanların $45,2 \pm 10,7$ 'dir.
- SCC ve HSIL doku tanısı alan vakaların sitolojik tam uyum oranı düşüktür.
- HPV negatifliği, tanı uyumunu olumsuz etkilemektedir.
- Serviks SCC'lerinin %78'inin HPV enfeksiyonuna bağlı olduğu bulunmuştur, bu oran literatürde belirtilenden düşüktür.
- HPV pozitiflik oranı, 30 yaş altı grupta %70,8 olup, bu yaş grubunun tarama programlarına dahil edilmesi gerektiği belirtilmiştir.
- HPV pozitiflik oranı çalışmamızda %55,5 olup, bu oran literatürdeki %52-77 aralığıyla uyumludur.
- HPV 16 en sık görülen türdür (%24,5) ve genotiplendirme yüksek riskli türlerin tanınmasında önemlidir.
- HPV 16 ve HPV 18 dışındaki türler, düşük riskli olarak yanlış algılanabilir; bu yüzden genotiplendirme gereklidir.
- HPV diğer pozitifliği olan vakalarda HSIL oranı %23,5 ve SCC oranı %2,6'dır.
- HPV negatif hastalar için daha detaylı sitomorfolojik inceleme gerekmektedir.

- Endoservikal hücre yokluğu, atrofi ve kronik enflamasyon gibi non-neoplastik parametreler tanı uyumunu olumsuz etkilemektedir.
- Çalışma sonuçları Türk literatürü ile uyumludur ve sitoloji ile HPV DNA testlerinin erken evrede tanıdaki rolünü vurgulamaktadır.
- Prospektif çalışmalar, tanı uyumunu artırabilir ve serviks kanseri oranlarını azaltabilir.



KAYNAKLAR

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [İnternet]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [İnternet]. [a.yer 17 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/792-turkiye-fact-sheet.pdf>
3. Cervical cancer [İnternet]. [a.yer 17 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
4. Patoloji Dernekleri Federasyonu [İnternet]. [a.yer 17 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://www.turkpath.org.tr/content.php?id=38#k1>
5. Small Jr W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, vd. Cervical cancer: A global health crisis. Cancer. 2017;123(13):2404-12.
6. Nalbantoğlu HG, Arslan P. Servikal kanser: Genel bakış. CKUJSF. 30 Haziran 2023;2(1):43-50.
7. Öztürk Y. Kadınların Pap Smear Tarama Testini Yaptırmalarının Önündeki Engeller. STED / Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 19 Kasım 2019;54-6.
8. Koşar Can Ö. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastaların servikal smear sonuçlarının değerlendirilmesi. Pamukkale Medical Journal [İnternet]. 04 Kasım 2021 [a.yer 02 Şubat 2024]; Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.31362/patd.1004496>
9. Moore KM, Persaud TVN. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. 1. bs. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2002. 323-29 s.
10. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 9. bs. Ankara: Palme Yayıncılık; 1996. 338 s.
11. Gilks B. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Uterus: Cervix. 11. bs. Goldblum JR, editör. Elsevier; 2018. 1260-1284 s.
12. Malpica A, Deavers M.T., Euscher E. Uterus Serviks ve Korpus

Biyopsilerinin Yorumu. Nobel Tıp Kitapevleri; 2016. 1-87 s.

13. P. Benson & Pernoll's handbook of obstetrics & gynecology. 10. bs. 2001. 21-53 s.

14. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 4. bs. 2005. 545-561 s.

15. ZERGEROĞLU S. Servikal Kanser Tarama Testi Pap Smear Nedir? Ne değildir? Ankara: Modern Tıp Kitapevi; 2015.

16. Beksaç MS, Ayhan A ve ark. Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. İçinde: Intraepitelyal serviks, vajen ve vulva hastalıkları. Ankara: Medical Network; 2006. s. 1326-59.

17. Harrison B. Gynecologic Pathology: A Volume in Foundations in Diagnostic Pathology Series. İçinde: Nucci MR, editör. Nonneoplastic Lesions of the Cervix. 2. bs Elsevier; 2021. s. 185-225.

18. Mittal K. Utility of proliferation-associated marker MIB-1 in evaluating lesions of the uterine cervix. 6. bs. Adv Anat Pathol; 1999. 177-83 s.

19. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Tumours of Uterine Cervix, Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours. 5. bs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 335-391 s. (Volume 4).

20. Harris TG. Cigarette Smoking, Oncogenic Human Papillomavirus, Ki-67 Antigen, and Cervical Intraepithelial Neoplasia. American Journal of Epidemiology. 01 Mayıs 2004;159(9):834-42.

21. Muñoz-Bello JO, Carrillo-García A, Lizano M. Epidemiology and Molecular Biology of HPV Variants in Cervical Cancer: The State of the Art in Mexico. Int J Mol Sci; 2022.

22. Yuan Y, Cai X, Shen F, Ma F. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. İçinde Cancer Lett; 2021. s. 243-54.

23. Mavi Aydoğdu SG, Özsoy Ü. Serviks kanseri ve HPV. Androl Bul [İnternet]. 2018 [a.yer 02 Şubat 2024]; Erişim adresi: https://www.journalagent.com/androloji/pdfs/AND_20_1_25_29.pdf

24. YerliKaya H, Orak F, Aral M, Yalçinkaya KT, Koçarslan S, GüziN K, vd. Servikal Örneklerde Human Papillomavirüs Genotiplendirme ve Sitopatoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 12 Haziran 2023;50(2):235-44.

25. Sonay Kurt A, Canbulat N, Savaşer S. Adolesan dönem cinselliğiyle öne çıkan serviks kanseri ve risk faktörleri. Bakirkoy. 15 Haziran 2013;59-63.
26. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature. J INFECT DIS. 15 Ekim 2006;194(8):1044-57.
27. E. J. Mayeaux Jr, J.Thomas Cox. Modern Kolposkopi Konu El Kitabı. Güneş Tıp; 2014.
28. Chelimo C, Woulde TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. Journal of Infection. Mart 2013;66(3):207-17.
29. Hebnes JB, Munk C, Frederiksen K, Joergensen HO, Iftner T, Kjaer SK. The role of circumcision, tobacco, and alcohol use in genital human papillomavirus infection among men from Denmark. Int J STD AIDS. Ekim 2021;32(11):1028-35.
30. Tao L, Han L, Li X, Gao Q, Pan L, Wu L, vd. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. BMC Public Health. Aralık 2014;14(1):1185.
31. Cancer IC of ES of C. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. International Journal of Cancer. 2006;119(5):1108-24.
32. Pourmohsen M, Simbar M, Nahidi F, Fakor F, Majd HA. HPV Risk Factors and Prevention Behaviours: A Review. JCDR [Internet]. 2018 [a.yer 25 Şubat 2024]; Erişim adresi: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2018&volume=12&issue=12&page=LE01&issn=0973-709x&id=12398
33. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies - - 2006 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 25 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.21493>
34. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. International Journal of Cancer. 2005;117(4):629-37.

35. WHO. National Cancer Control Programmes Policies and Managerial Guidelines. 2. bs. Geneva; 2002. 7-15 s.
36. Tuncer S, Salman MÇ. Servikal intraepitelyal neoplazi. İçinde: Günalp S, editör. Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi. Ankara; 2004. s. 653-68.
37. Berek J.S., Hacker N.F. Berek & Hacker Jinekolojik Onkoloji. 6. bs. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2017. 123-276 s.
38. Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. Cytojournal. 30 Nisan 2022;19:28.
39. Nayar R., Wilbur D.C., editör. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 3. bs. Springer; 2015.
40. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, vd. 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. International Journal of Gynecological Pathology. Ocak 2013;32(1):76-115.
41. ResearchGate [Internet]. [a.yer 07 Nisan 2024]. An overview of the progression of cervical cancer. Squamous cells are... Erişim adresi: https://www.researchgate.net/figure/An-overview-of-the-progression-of-cervical-cancer-Squamous-cells-are-found-in-the-outer_fig2_361289330
42. Kumar V., Abbas A.K. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 11. bs. Elsevier; 2023. 605-609 s.
43. Ferenczy TCW. BMR. A. Benign Diseases of the Cervix, Precancerous Lesions of the Cervix Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6. bs. Kurman RJ, editör. Springer; 2011. 155-240 s.
44. C. Simon Herrington, Jan P.A. Baak GLM. Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. İçinde: Mutter GL, editör. Pathology of the Female Reproductive Tract. 3. bs Elsevier; 2014.
45. Uğur Kiliç AN, Yılmaz F, Geyik M, Yıldırım Öztürk EN, Ünlü Y. Servikal premalign lezyonlarda tarama testleri ve biyopsi sonuçları arasındaki uyum: Üçüncü basamak tek merkez deneyimi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 01 Temmuz 2021;18(2):776-9.

46. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;143(S2):22-36.
47. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(1):7-33.
48. 1-31 Ocak Serviks Kanseri Farkındalık Ayı [İnternet]. [a.yer 27 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/haberler-kanser/1-31-ocak-serviks-kanseri-farkindalik-ayi.html>
49. Cross S.S., editör. Kadın Genital Sistem. İçinde: Underwood Patoloji Klinik Yaklaşım. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2023. s. 438-64.
50. Koyuncuoğlu M, editör. Servikal Neoplaziler. İçinde: Jinekolojik Tümörlerin Patolojisi. İzmir: O'tıp Kitapevi; 2018. s. 141-264.
51. Lee YY, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, Lee JH, vd. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB–IIA. *Gynecologic Oncology*. Mart 2011;120(3):439-43.
52. Kodama J, Seki N, Ojima Y, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Prognostic factors in node-positive patients with stage IB-IIb cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Mayıs 2006;93(2):130-5.
53. Horn L, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. Kasım 2007;107(2):310-5.
54. Chou J, Strzyzewski L, Timmers C, Hoekstra A. Cervical cancer recurrence presenting as abdominal wall mass and accompanying cellulitis. *Gynecol Oncol Rep*. 03 Ağustos 2020;33:100619.
55. Narayan K, Fisher R, Bernshaw D. Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. Mart 2006;16(2):623-30.
56. Xie XZ, Song K, Cui B, Jiang J, Zhang YZ, Wang B, vd. Clinical and Pathological Factors Related to the Prognosis of Chinese Patients with Stage I b To II b Cervical Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 30 Kasım 2012;13(11):5505-10.
57. Suprasert P, Srisomboon J, Kasamatsu T. Radical hysterectomy for stage IIB

cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. Kasım 2005;15(6):995-1001.

58. Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: Is it significant? *Gynecologic Oncology*. Ekim 2006;103(1):53-7.

59. Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, Penalver MA, Sevin B, Estape R, vd. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer*. 15 Şubat 1993;71(S4):1422-36.

60. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Intl J Gynecology & Obste*. Mayıs 2009;105(2):107-8.

61. Gökaslan H, Uyar EE. PAP Smear ile Servikal Kansere Taraması.

62. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, vd. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA A Cancer J Clinicians*. Eylül 2020;70(5):321-46.

63. Atakul T. Evaluation of Pap-Smear Colposcopy and Leep Results of Hpv Infected Patients. *Kocaeli Med J*. 2020;9(2):147-54.

64. Karaçor T, Sak S, Barut MU, Peker N, Sak ME. Yüksek Riskli HPV Pozitif Sitolojik Sonuçların, Kolposkopik Biyopsi Sonuçları İle Karşılaştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 25 Aralık 2019;16(3):540-4.

65. Kaliterna V. Genital human papillomavirus infections. *Front Biosci*. 2018;23(9):1587-611.

66. Hwang LY, Moscicki AB. Human Papillomaviruses. İçinde: Long SS, editör. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5. bs 2018. s. 1101-5.

67. Gupta S, Kumar P, Das BC. HPV: Molecular pathways and targets. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(2):161-74.

68. Cubie HA, Cuschieri KS, Tong CYW. Papillomaviruses and polyomaviruses: Warts: Warts and cancers; polyomavirus associated nephropathy; progressive multifocal leucoencephalopathy. İçinde: *Medical Microbiology*. 18. bs 2012. s. 452-63.

69. Bonnez W. Papillomaviruses. İçinde: Bennett JE, editör. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9. bs Elsevier; 2020. s. 1916-30.

70. Hutter JN, Decker CF. Human papillomavirus infection. *Disease-a-Month*. 01 Ağustos 2016;62(8):294-300.
71. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 08 Eylül 2007;370(9590):890-907.
72. Ardekani A, Taherifard E, Mollalo A, Hemadi E, Roshanshad A, Fereidooni R, vd. Human Papillomavirus Infection during Pregnancy and Childhood: A Comprehensive Review. *Microorganisms*. 28 Eylül 2022;10(10):1932.
73. Casalegno J sebastien, Le Bail Carval K, Eibach D, Valdeyron ML, Lamblin G, Jacquemoud H, vd. High Risk HPV Contamination of Endocavity Vaginal Ultrasound Probes: An Underestimated Route of Nosocomial Infection? *PLoS One*. 24 Ekim 2012;7(10):e48137.
74. Ebu NI, Abotsi-Foli GE, Gakpo DF. Nurses' and midwives' knowledge, attitudes, and acceptance regarding human papillomavirus vaccination in Ghana: a cross-sectional study. *BMC Nurs*. 06 Ocak 2021;20:11.
75. Wang C ching J, Palefsky JM. Human Papillomavirus (HPV) Infections and the Importance of HPV Vaccination. *Curr Epidemiol Rep*. Haziran 2015;2(2):101-9.
76. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, vd. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis*. Ocak 2016;20(1):11-4.
77. Preti M, Rotondo JC, Holzinger D, Micheletti L, Gallio N, McKay-Chopin S, vd. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect Agent Cancer*. 01 Nisan 2020;15:20.
78. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science*. 10 Ağustos 2017;131(17):2201-21.
79. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. 15 Kasım 2020;17(4):864-78.
80. B S. The Role of Human Papillomavirus in Cervical Cancer. [a.yer 02 Şubat 2024]; Erişim adresi: <https://clinmedjournals.org/articles/ijccr/international-journal-of-cancer-and-clinical-research-ijccr-6-125.php?jid=ijccr>
81. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, vd.

Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 21 Kasım 2015;386(10008):2078-88.

82. Cutts F, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, vd. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ*. Eylül 2007;85(9):719-26.

83. Zhang Z, Zhang J, Xia N, Zhao Q. Expanded strain coverage for a highly successful public health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 12 Temmuz 2017;13(10):2280-91.

84. Wójcik L, Samulak D, Makowska M, Romanowicz H, Kojs Z, Stolars B. et al. The Role of Human Papillomavirus in CervicalCancer. *Int J CancerClinRes*. 2019;6:125.

85. Aydoğdu, S. G. M., Özsoy, Ü. Serviks kanseri ve HPV. *Androl Bul*, 2018: 20, 25-29.

86. Forman, D., de Martel, C., Lacey, C. J., Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L. et al. (2012). Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 30, F12-F23

87. Li, W., Liu, L. L., Luo, Z. Z., Han, C. Y., Wu, Q. H., Zhang, L. et al. Associations of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis with abnormal cervical cytology: A cross-sectional survey with 9090 community women in China. *PloSone*, 202015(3), e0230712

88. Beyazit, F., Sılan, F., Gencer, M., Aydin, B., Paksoy, B., Unsal, M. A. et al. "The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology." *Ginekologia polska* 89.2 2018: 62-67.

89. Yuce K, Pinar A, Salman MC, Alp A, Sayal B, Dogan S, et al. Detection and genotyping of cervical HPV with simultaneous cervical cytology in Turkish women: a hospital-based study. *ArchGynecolObstet*. 2012 Jul;286(1):203-8. doi: 10.1007/s00404-012-2280-z. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22395863.

90. Hasçıçek, S. Ö., Oğuzsoy, T., Eken¹, K. G., & Kabukçuoğlu, F. Comparison

of liquid-based cytology cervical smears with histopathological findings. Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2018; 9(5), 359-362.

91. Anschau F, Guimarães Gonçalves MA. Discordance between cytology and biopsy histology of the cervix: what to consider and what to do. Acta Cytol 2011; 55: 158-62

92. Demir, F., Erten, R., Aras, İ., Bayram, İ. "Correlation of Cervical Smear Cytology and Histopathology Findings From Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center İn Turkey." Eastern Journal of Medicine 2020;25(2): 305-311.

93. Atılgan R, Artaş G, Kaplan S, Özkan ZS, Kavak SB, Can B et al. Comparison of histopathological results of thinprep and conventional cervicovaginal smears. Fırat Med J 2015;20(1):19-24

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU - 1 (TIP) KARARI

Protokol No : 230094

Karar No : 99

Araştırma Yürütücüsü	Araştırma Görevlisi HİLAL ÖZLEM KILIÇ
Kurumu / Birimi	MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ / TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİMDALI
Araştırmanın Başlığı	Muğla Yöresindeki kadınların servikovajinal yayma taramalarında epitelyal hücre anomalisi saptanan olguların histopatolojik korelasyonu ve HPV subtipleri ile ilişkisi
Başvuru Formunun Etik Kurula Geldiği Tarih	28.08.2023
Başvuru Formunun Etik Kurulda İncelendiği Tarih	İlk İnceleme Tarihi : 31.08.2023 1. Düzeltme Tarihi : 28.09.2023
Karar Tarihi	10.10.2023

KARAR : UYGUNDUR

AÇIKLAMA :Beyan edilen veri formlarının dışına çıkılmaması şartıyla araştırmanın uygulanabilirliği konusunda bilimsel araştırmalar etiği açısından bir sakınca yoktur.

Prof.Dr. Haşim OLGUN
Başkan

Prof. Dr. Cem ŞAHİN
Üye

Prof. Dr. Müesser ÖZCAN
Üye

Doç.Dr. Suzan DEMİR PEKTAŞ
Üye

Doç.Dr. Emine Tuğba ALATAŞ
Üye

Doç.Dr. Ozan GÖKDOĞAN
Üye

Prof. Dr. Hasan DELİKTAŞ
Üye

