

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**SERVİKAL SÜRÜNTÜDE ‘HPV POZİTİF SİTOLOJİ
NEGATİF’ SAPTANAN HASTALARDA KOLPOSKOPİK
BAKİ VE BİYOPSİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. NESLİHAN ARSLAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. AHMET AYDIN ÖZSARAN

İzmir, 2018

ÖNSÖZ

Tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, yoğun iş temposu arasında, çok değerli vakitlerini ayırarak bana destek ve yardımlarını esirgemeyen, akademik kariyerime başladığım günden beri tecrübeleriyle bana ışık tutan, tez danışmanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. AHMET AYDIN ÖZSARAN'a teşekkür ederim.

Olumlu ve yapıcı eleştirileriyle beni yönlendiren tecrübe ve bilgi birikimleriyle her zaman kendilerinden çok şeyler öğrendiğim değerli meslektaşım Uz. Dr. NURİ YILDIRIM'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin başından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen, akademik kariyerime devam etmemde sağladıkları destekle en zor günlerimde yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Neslihan ARSLAN
İZMİR, 2018

ÖZET

Bu çalışmada, servikal smear sonuçları negatif fakat HPV tiplendirme pozitif olan ve kolposkopik bakıda lezyon izlenen veya izlenmeyen rastgele dört kadran örnekleme yapılan hastaların histolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız Temmuz-Aralık 2017 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne smear sonucu 'HPV pozitif sitolojik bakısı negatif' olarak başvuran 21-65 yaş aralığında 118 hasta üzerinde yapılmıştır. Her hastanın onamı alındıktan sonra Reid indeksi kullanılarak kolposkopik bakı yapılmıştır. Daha sonra takibinde endoservikal kanal örnekleme ve servikal biyopsi alınmıştır. Her hastaya %5 asetik asit (sirkede bulunan asit madde) ile serviks ve vajen kubbesi temizlenmiş ve lugol solusyonu denilen bir boyama maddesi sürülmüştür. Boyama sonucunda patolojik bölge varsa oradan, patolojik bölge yoksa dört kadrandan ayrı ayrı biyopsi örnekleme ve endoservikal küretaj yapılmıştır. Ayrıca farklı HPV alt tiplerinin (tip 16, 18, 31, 33, 35, vs...) anormal kolposkopik bulgu oluşturma ve histolojik anormallik durumları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 (Statistical Packages for Socia Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde α yanılma düzeyi 0.005 olarak alındı ve $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma sonucunda, Reid indeksine göre yapılan kolposkopik histoloji tahminiyle biyopsi sonuçlarının uyumlu olduğu saptanmıştır. HPV 16-18 pozitif sitoloji negatif olan olgularda CIN2+ lezyon oranı %17,78 olarak saptandı. HPV 16-18 dışı pozitif sitoloji negatif olan olgularda CIN2+ lezyon oranı %22,03 olarak saptandı. CIN 2+ lezyonların dağılımına bakıldığında kolposkopi yapılması önerilen ve yüksek riskli olarak değerlendirilen HPV 16-18 pozitif ile diğer yüksek riskli HPV pozitif alt tipleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yaptığımız çalışmayla tip ayırt etmeden tüm HPV pozitif hastalarda kolposkopi yapılmasının gerekli olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Servikal Sürüntü, HPV, Sitoloji, Kolposkopik Bakı, Biyopsi

ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the histologic results of patients who had negative cervical smear results but positive HPV typing and random quadrant sampling with or without lesion on colposcopy.

The study was carried out on 118 patients between 21 and 65 years old who referred to Ege University Obstetrics and Gynecology Clinic smear result 'negative HPV positive cytology' between July-December 2017. Colposcopic examination was performed using the Reid index after each patient's consent was obtained. Subsequently, endocervical canal sampling and cervical biopsy were performed. Each patient was cleaned with 5% acetic acid (circulating acidic substance) and the cervix and vaginal dome, and a dye called lugol solution was applied. If there is a pathological lesion as a result of the staining, there is no pathological region. If there is no pathological region, biopsy specimens and endocervical curettage are performed separately. We also evaluated the relationship between different colposcopic findings and histologic abnormalities of different HPV subtypes (types 16, 18, 31, 33, 35, etc.). Statistical packages for social sciences (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) were used for statistical analysis. In all statistical evaluations, α error level was taken as 0.005 and $p \leq 0.05$ was considered significant.

As a result of the study, it was determined that biopsy results were consistent with the prediction of colposcopic histology according to the Reid index. CIN2 + lesion rate was found to be 17.78% in HPV 16-18 positive cytology negative cases. The rate of CIN2 + lesion was 22.03% in cases with HPV 16-18 negative positive cytology negative. When we compare the distribution of CIN 2+ lesions, it is not statistically significant to compare colposcopy with other high-risk HPV positive subtypes with high risk HPV 16-18 positivity. It was determined that colposcopy was necessary for all HPV positive patients without discriminating the type with our study.

Keywords: Cervical Swab, HPV, Cytology, Colposcopic Bleeding, Biopsy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Kadın Genital Sistem Anatomisi	4
2.1.1. Kadın İç Genital Organları	4
2.1.2. Kadın Dış Genital Organları.....	7
2.2. Serviksin Anatomi ve Histolojisi	10
2.2.1. Serviks Embriyolojisi	10
2.2.2. Serviks Anatomisi ve histolojisi	11
2.2.3. Serviksin benign lezyonları	16
2.2.3.1. Serviksin inflamatuvar lezyonları.....	16
2.2.3.2. Serviksin skuamöz ve diğer metaplazileri	17
2.2.3.3. Benign skuamöz hücreli lezyonlar	18
2.2.3.4. Neoplastik olmayan glandüler lezyonlar	18
2.2.3.5. Neoplastik olmayan stromal lezyonlar	20
2.2.3.6. Serviksin Preinvazif (Kanser Öncüsü) Lezyonları	21
2.3. Human Papilloma Virus (HPV) virüsü	29
2.3.1. Tarihçesi	29
2.3.2. Sınıflandırması	30
2.3.3. Human Papilloma Virusun Yapısı ve Genel özellikleri	33
2.3.4. Human Papilloma Virusun Proteinleri	35
2.3.4.1. E1 veE2 Proteinleri	36
2.3.4.2. E6 veE7 Proteinleri	37

2.3.4.3. E4 Proteini	40
2.3.4.4. E5 Proteini	41
2.3.4.5. E8 Proteini	42
2.3.4.6. Geç Böl ge L1 ve L2 Proteinleri.....	43
2.3.5. Etiyolojisi	43
2.3.6. Epidemiyolojisi	44
2.3.7. Patogenez ve İmmunité	45
2.3.7.1. HPV ve Hastalık	46
2.3.7.2. HPV İnfeksiyonunun Doğal Seyri	47
2.3.7.3. Normal Prodüktif İnfeksiyon	47
2.3.7.4. HPV İnfeksiyonunun Oluşması	47
2.3.7.5. Hücre Proliferasyonunun Stimülasyonu	48
2.3.7.6. Genom Amplifikasyonu	49
2.3.8. Klinik	49
2.3.9. Tanı.....	51
2.3.10. HPV Aşıları	71
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	78
4. BULGULAR	81
5. TARTIŞMA	97
6. SONUÇ.....	105
7. KAYNAKLAR.....	107

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. ACS/ASCCP/ASCP Guidelines-Mart 2012

Tablo 2.2. Sitolojik klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırması

Tablo 3.1. Reid indeks skalası

Tablo 4.1. Çalışmadaki hastaların ortalama yaş, ilk evlenme yaşı, boy ve kilolarına ait verileri

Tablo 4.2. Çalışmadaki hastaların yaş ve ilk evlenme yaşına ait verileri

Tablo 4.3. Çalışmadaki hastaların demografik verileri

Tablo 4.4. Çalışmadaki hastaların Meslek Durumlarına ait veriler

Tablo 4.5. Çalışmadaki Hastaların Sigara Kullanma Durumu

Tablo 4.6. Çalışmadaki Hastaların Gebelik Sayısı ve Doğum Şekillerine Ait Verileri

Tablo 4.7. Çalışmadaki hastaların HPV Aşısı ile ilgili Verileri

Tablo 4.8. Biyopsi Sonuçları Frekans Tablosu

Tablo 4.9. Reid İndeksine Göre Biyopsi Durumuna ait veriler

Tablo 4.10. HPV Tipi – Biyopsi Sonucu Sıklık Tablosu

Tablo 4.11. HPV Tipi – Biyopsi Sonucu Sıklık İlişkisi Ki-kare Testi

Tablo 4.12. Reid İndeksi – Reid İndeksine Göre Biyopsi Sonucu Sıklık İlişkisi Ki-kare Testi

Tablo 4.13. Çalışmadaki hastaların yaşları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 4.14. Çalışmadaki hastaların ilk evlilik yaşları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 4.15. Çalışmadaki hastaların gebelik sayıları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 4.16. Çalışmadaki hastaların doğum sayıları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo. 4.17. HPV 16-18 ile sigara kullanımının karşılaştırılması

Tablo. 4.18. Korunma Yöntemleri ile HPV karşılaştırılması

Tablo. 4.19. HPV ile demografik verilerin karşılaştırılması

Tablo. 4.20. HPV ile CIN1,2,3 ve SCC değerlerinin karşılaştırılması

Tablo. 4.21. HPV ile CIN1 ve CIN2 PLUS değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İç genital organlar ve vasküler ağı

Şekil 2.2. Kadın Dış Genital Organları

Şekil 2.3. Serviks Anatomisi

Şekil 2.4. Çok Katlı Skuamoz Epitel

Şekil 2.5. Genç Bir Kadında Orijinal SCJ

Şekil 2.6. Squamo Columnar Junction

Şekil 2.7. Squamo Columnar Junction

Şekil 2.8. Transformasyon Zonu

Şekil 2.9. Normal servikal ve neoplazik epitel

Şekil 2.10. Preinvaziv servikal lezyonların regresyon,persistans ve progresyon oranları

Şekil 2.11. Human papillomavirüs

Şekil 2.12. Kutanöz tip

Şekil 2.13. Laringeal papillom

Şekil 2.14. HPV genom organizasyonu; erken ve geç fonksiyonları

Şekil 2.15. E6 ve E7 Proteinleri

Şekil 2.16. HPV'nin konak DNA'sına integrasyonu ile erken ve geç bölgelerdeki oluşan kırılmalar

Şekil 2.17. E4 Proteini

Şekil 2.18. E5 Proteini

Şekil 2.19. E8 Proteini

Şekil 2.20. Punktasyon

Şekil 2.21. Mozaik Patern

Şekil 2.22. Leep

Şekil 2.23. Sitolojik olarak değişmiş hücrelerin görünümü

Resim 2.1. Kolposkopik Muayene Tekniği

Resim 2.2. Biyopsi Forsepsi

1.GİRİŞ

Human Papilloma Virus (HPV), servikal kanserin gelişiminde en önemli etyolojik ajandır. Yapılan çalışmalarda servis kanseri (rahim ağzı kanseri) olgularının %99'unun HIV'nin bazı tiplerinden kaynaklandığı saptanmıştır. HPV enfeksiyonu cinsel yolla bulaştığından, cinsel aktif her kadın ya da erkek HPV enfeksiyonu geçirebilir. 15-49 yaş arasındaki her 4 kişiden 3'ünün hayatının herhangi bir döneminde HPV enfeksiyonu geçirdiği bildirilmiştir. HPV, cinsel yolla bulaşan virüslerin başında gelir. HPV'nin bulaşması için mutlaka tam bir cinsel ilişki olması gerekmez. Enfekte bölgelerin birbirini ile kısa süreli teması bile bulaşması için yeterlidir. Yavaş üreyen bu virüsün latent dönemi 9-12 aydır, ancak herhangi bir lezyonun görülmediği bu dönemde de hastalık cinsel yolla bulaştırılabilir. Aktif genital lezyonların bulunduğu durumlarda bulaşıcılık çok yüksektir. HPV'nin kanserle ilişkili olan onkojenik tipleri kadınlarda servikal kansere neden olabilir. HPV'nin 200'den fazla tipi tanımlanmış ve bunlardan 40 tanesinin genital kanalı enfekte ettiği bilinmektedir (Morrow, 2001). Düşük riskli gruplar daha çok siğil dediğimiz anogenital kondilomlara ve düşük grade skuamoz intraepitelyal lezyonlara (LGSIL) yol açarken, yüksek riskli gruplar anogenital kanserleri oluşturmakta ve servikal kanserlerin %99.7'sinde saptanmaktadır. Onkojenik HPV tipleri içinde 16 ve 18 servikal intraepitelyal neoplazilerin (CIN) %52'sinden ve servikal kanserlerin ise %77'sinden sorumlu iken, HPV 6 ve 11 ise anogenital kondilomların %90'ından sorumludur. İnfeksiyonun girişi genellikle sürtünmeye bağlı zedelenmiş deri aracılığı ile gerçekleşir. Prezervatif kullanımı HPV geçişi bir miktar azaltsa da tamamen koruyucu değildir. Serviks kanseri (rahim ağzı kanseri), dünyada kadın kanserleri arasında meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. En sık 35-55 yaşlarındaki kadınlarda görülmektedir. WHO verilerine göre her yıl dünyada yaklaşık 493.000 servikal kanser olgusu görülmekte ve bunların yaklaşık 270.000'i ölümle sonuçlanmaktadır. Bu ölümlerin %80'den fazlası ise yeterli tarama programının bulunmayışı nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde görülür. Ancak servikal sitoloji ve taramalara (pap smear) önem verilmesiyle bu oranlar hızla aşağı çekilmektedir.

Cinsel olarak aktif olan ya da 21 yaşındaki tüm kadınlarda bu sebeple yıllık pap smear testi ve jinekolojik muayene önerilmektedir. Pap smear iç üreme organlarından rahim ağzı ve vajen kubbesine dökülen hücrelerin bir fırça yardımı ile toplanıp bir cam

üzerine yayılması ve sitolog tarafından incelenmesi işlemidir. Pap Smear testi %20 yanlış negatif sonuç verebilir.

İdeal olan test, progresif olmayan mild neoplaziler ve onkolojik transformasyonla invaziv kanser gelişme riski yüksek olan hastaları ayırt etmeyi ve takip etmeyi sağlamalıdır.

Servikal displazisi olan hastalarda lezyonun derinliği ve genişliği ile yayılımının saptanması amacıyla "Kolposkopi" yapılmalıdır. Kolposkopi rahim ağzı ve bazı vaginal bölgelerin mikroskopla 10-40 kez büyütülerek incelenmesi işlemidir. Bunun için özel bir mikroskop kullanılır. Kolposkopi özellikle rahim ağzı (serviks) görülecek şekilde ayarlanır. Gerekirse yeniden smear alınır ve öncelikle tuzlu su çözeltisi ile serviks yıkanır. Daha sonraasetik asit (sirkede bulunan asit madde) ile serviks ve vajen kubbesi temizlenir. Bu zayıf bir asittir. Herhangi bir yanma hissi duyulmaz. Anormal dokular genellikle asit ile karşılaşınca beyaz renk alır. Bazen arkasından Lugol solusyonu denilen bir boyama maddesi kullanılır. Bu madde içinde bulunan iyot normal dokuyu boyar, ama anormal epitel dokusu farklı bir tonda boyanır veya hiç boya almaz. Böylece hekimin konsantre olacağı ve kolposkopi yardımıyla büyük büyütme ile inceleyeceği veya biyopsi alacağı alanları daha kolay bulunur.

Şimdiki bilgilerimize göre; akantoik epitel matürasyon ve differansiyasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır ve orijinal squamöz epitelin regenerasyon sınırında da gelişebilir (Dietel, 1995). Diğer olgularda ise akantoik epitel atipik epitelin davranışına benzer davranış şekli gösterebilir (*Colposcopy Cervical Pathology*).

Servikal karsinogenezisde metaplazinin rolünü Wespi ortaya koymuştur ve Wespi'nin konseptleri bugün hala geçerliliğini korumaktadır (Burghard, 1973). Sitolojinin keşfinden sonra kolposkopinin sitolojinin yerini alması umulmuştur, ancak bu olmamıştır. Wespi gibi yazarlar kolposkopinin sadece servikal karsinomun lokalizasyonunu belirlemede uygulanabileceğini savunmuşlardır (Wespi, 1949). 1954 ile 1960 yılları arasında Graz'ın çalışmaları; karsinogenezisi belirlemede en iyi sonuçların sitoloji ve kolposkopinin beraber uygulanması ile sağlanacağını göstermiştir (Navratil, 1959).

Kolposkopinin servikal kanser taramasında rutin bir metod olmadığı ve anormal smear sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. HPV'nin tespit edilmesi ileri evre CIN için 250 kat artmış risk ile birlikte (Navratil, 1959). Reid ve Scalzi histolojik tanıyı belirlemek için dört özellikten oluşan bir skorlama sistemi önerdiler. Reid indeks sistemi; lezyonun margini, rengi, damarlanmanın varlığı ile tipi ve iodin tutma derecesine göre belirlenmektedir. Ayrıca bu araştırmacılar kendi indekslerine göre yaptıkları değerlendirmede histoloji sonuçları ile yüksek derecede korelasyon olduğunu bildirdiler. Carriero ve meslektaşları da Reid ve Scalzi'nin çalışmasına benzer çalışmalarında; indeksin düşük derecede lezyonlar için zayıf ama iyi korelasyon sağladığını bildirdiler. Benzer çalışmalar da olguların % 80'inde histoloji ile korelasyon olduğundan bahsetmişlerdir.

Bu çalışmada servikal smear sonuçları negatif fakat HPV tiplendirme pozitif olan ve kolposkopik bakıda lezyon izlenen veya izlenmeyen rastgele dört kadran örnekleme yapılan hastaların histolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KADIN GENİTAL SİSTEM ANATOMİSİ

İç ve dış genital organlar olmak üzere iki kısımda incelenir. Pelvis minorde yer alan iç genital organlar şunlardır; tuba uterina, ovarium, uterus ve vajina. Arcus pubicusun anterio-inferiorunda yer alan dış genital organlar ise labium majus pudendi, mons pubis, labium minus pudendi, clitoris, vaginal vestibulum, bulbus vestibuli, glandula vestibularis minores ve glandula vestibulares majorustur (Kammerer, 2008).

2.1.1. KADIN İÇ GENİTAL ORGANLARI

İç genital organlar; vajina, uterus, tuba uterina ve overlerden oluşur. Fakat uterus ve vajina seksüel anatomi içinde incelenmektedir (Zahariou, 2008).

VAJİNA

Fibromusküler yapıda tüp şeklindeki vajina kadın koitus organıdır. Vagina, *vestibulum vagina (introitus)* denilen ve iki *labium minus* arasında bulunan açıklıktan başlayıp serviks uteriye kadar uzanır. Uzunluğu önde ortalama 7.5 cm ve arkada 9 cm dir. Vajina ön tarafta mesane ve üretra, arkada rektum ve kanalis analis ile komşudur. Yan taraflarda ise *m. levator ani* kenarlarının arasından geçer. Arkaya ve yukarıya doğru açılı eğimdedir (Sancak, 2004).

Uzun eksen *servix uteri* ile 45-90 derecelik bir açı yapar ve alt kısmı ile paraleldir. Mesane ve rektumun dolu olup olmamasına göre bu açı da değişir. Anterior ve posterior duvarları birbiriyle temas halindedir (Sancak, 2004).

Vajinanın yapısı *tunica mucosa* ve *tunica muscularis* olmak üzere iki tabakadan oluşur (Hilleges, 1995). Vajinal mukozanın yapısı hormonal siklik değişikliklere uğrayan non-keratinize çok katlı yassı hücreli epitelden oluşmaktadır. Tunika muscularis kan damarlarının yoğun şekilde infiltre ettiği ve koitus esnasında gevşemeye izin veren düz kaslardan oluşmuştur. Vajen ruga denilen çok sayıda mukozal katlantılar içerir ve bu yapılar fazlaca genişlemeye imkan sağlarken seksüel ilişki sırasında sürtünmeye bağlı uyarılmayı artırır. Vajinanın anterior duvarı

posterior duvara göre daha yoğun bir innervasyona sahip olup distal alanda, proksimale göre daha fazla sinir lifi bulunmaktadır (Hilleges, 1995).

Vaginanın beslenmesi; *a. uterina*, *a. pudenda interna* ve *a. rectalis media* kaynaklıdır. Vaginanın yan taraflarında ven pleksusları bulunur. Bu pleksuslar mesane, *tuba uterina* ve *pleksus venosus rectalis* ile bağlantı halinde olup vaginanın venlerinden gelen kanı *v. iliaca interna*'ya taşır. Vagina'nın sinirleri *plexus uterovaginalis*'ten ve *plexus pelvicus*'tan gelir. Vagina'nın alt kısmı ise n. pudendus ile inerve edilir (Sancak, 2004).

UTERUS

Uterus mesane ile rectum arasında yer alan, anatomik olarak korpus ve serviksten oluşan, kalın duvarlı ve muskuler yapıda bir organdır. Uterus yaklaşık 7.5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde (en geniş yeri) ve 2.5 cm kalınlığındadır. (Kammerer, 2009). Uterus aşağıda vagina, üst yan kısımlarda ise tuba uterina ve overler ile bağlantı halindedir.

Yetişkinlerde uterusun konumu rektum ve mesanenin durumuna göre değişir. Mesane boş iken uterus öne doğru eğilirken aynı zamanda korpus ve serviks uterusun birleşme yerinde açılanma gösterir. Uterus antevert, antefleks pozisyonundadır. Fleksiyon, uterus korpusunun uzun aksı ile serviks arasındaki açı iken; versiyon uterus ile vajen arasındaki açıdır (Zahariou, 2008).

Uterusun yapısında *tunica mucosa (endometrium)*, *tunica muscularis (miyometrium)*, *tunica serosa (perimetrium)* olmak üzere üç tabaka mevcuttur. Uterus'un perimetrium tabakasını periton oluştururken, miyometrium ise uterus duvarının büyük bir kısmını oluşturan, kas liflerinden yapılmış kalın bir tabakadan oluşmuştur. Endometrium ise embriyo'nun beslenmesini sağlayan yoğun vasküler yapılar ve bezlerin bulunduğu en içteki mukozal tabakadır.

Uterus'un kanlanması *a. iliaca interna*'nın bir dalı olan *a. uterina* tarafından sağlanmaktadır. *Uterin arter, asendan dalı ile a. ovarica* desenden dalı ile *a.vaginalis* ile anastomoz yapar. Ayrıca her iki *a. uterina* orta hat hizasında çaprazlaşan küçük

dallar ile anastomoz yapar. Uterus'un venleri ise arterler ile birlikte seyreder (Wylie, 2009).

Uterusun innervasyonu plexus uterovaginalis aracılığıyla olur. Plexus hipogastricus inferior'dan çıkan n. uterini, lig. latum uterinin tabanında bu ismi alır. Uterus'a gelen preganglionik sempatik lifler medulla spinalis'in T12-L1 segmentleri arasında iken, parasempatik lifler plexus pelvicius aracılığıyla S2-4 spinal segmentlerden gelmektedir. Parasempatik lifler uterus'un kas liflerinde inhibisyon ve vasodilatasyon yaparken sempatik lifler uterusun kas liflerinde kontraksiyon ve vasküler yapılarda vasokonstriksiyon oluşturur (Sancak, 2004).

TUBA UTERİNA

Overlerle uterus arasında 7-12cm uzunluğunda boru biçiminde organdır. Anatomik olarak dört bölüme ayrılır. Uterusdan overe sırasıyla; pars interstitialis, pars istmika, pars ampullaris, pars infundibulum.

Histolojik olarak dört bölümden oluşur. Dıştan içe; seroza, adventisya, muskularis, mukoza tabakalarından oluşur.

A. uterina ve a. ovarika'dan kanlanır. Her iki arter mezosalpinkste anastomoz yapar. Venleri ise v. uterina ve v. ovarika'ya dökülür.

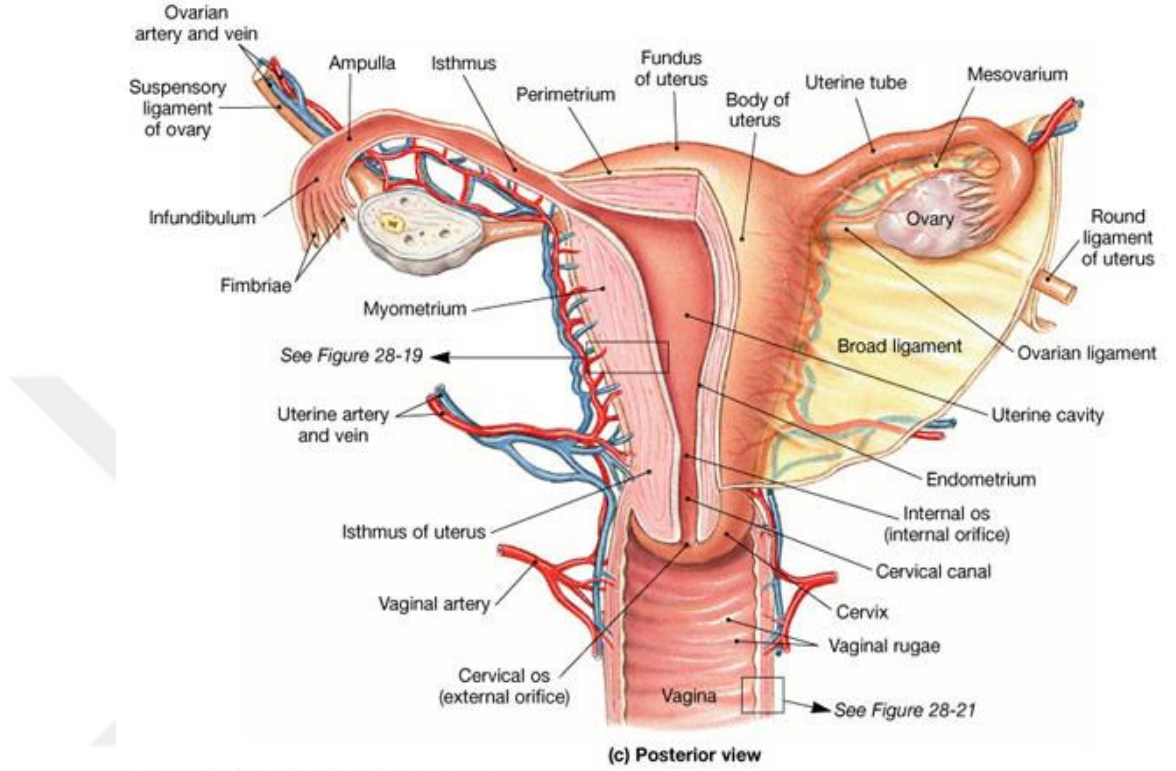
Uterovajinal ve ovaryan pleksustan (sempatik ve parasempatik) innerve edilir.

OVERLER

Overler 5x3x3 cm ebatındadır. Uterusun her iki yanında fossa ovarikaya yerleşmişlerdir. Periton tarafından örtülmezler. Overler hilus adı verilen bölgeden mezenterleri ile lig. latuma bağlıdır. Lig. ovarii proprium ile uterusu asılıdır. Gubernakulumun artığı olan bu ligamentin içinde a. uterinanın dalı olan r. ovaricus geçer.

Lig. suspensorium ovarii ise overi pelvis yan duvarına asar ve içinden a.-v. ovarica geçer. Sol ovaryan ven sıklıkla sol renal vene, sağ ovaryan ven ise vena cava inferora dökülür.

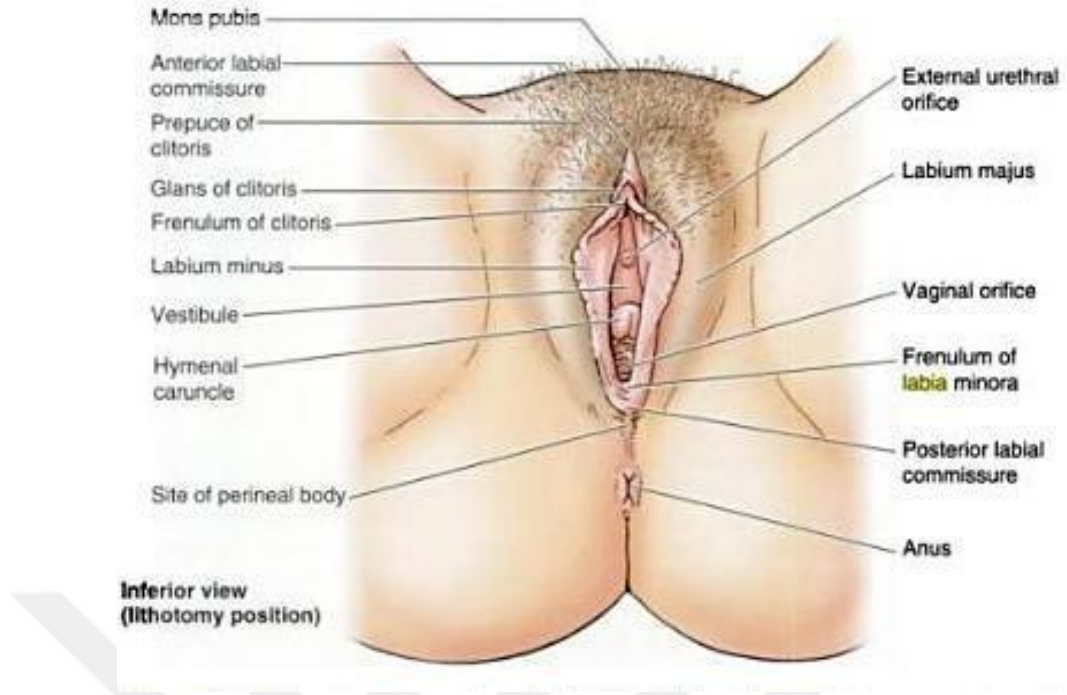
Uterovajinal ve ovaryan pleksustan inerve olur. Ağrı duyusunu ileten lifler T9-T10 segmentlerinden medulla spinalise girer.



Şekil 2. 1. İç genitel organlar ve vasküler ağı

2.1.2. KADIN DIŞ GENİTAL ORGANLARI

Kadın dış genitel organlarının hepsine birden vulva veya pudendum feminium denir. Kadın dış genitel organları mons pubis, labium majus pudenti, labium minus pudendi, clitoris, vestibulum vaginae, bulbus vestibuli, glandula vestibularis major ve glandula vestibularis minor'dür (Madill, 2006).



Şekil 2.2. Kadın Dış Genital Organları

Mons Pubis: *Symphysis pubica*'nın önünde, *commisura labiorum anterior*'un üstünde yer alan ve deri altı yağ dokusunun birikmesiyle oluşan yuvarlak kabarıklıktır (15).

Labium Majus Pudendi: *Mons pubis*'ten perineye kadar uzanan, uzunlamasına seyreden iki deri kıvrımı olup arasındaki açıklığa rima pudendi denir. Bu dudakların dış ve iç olmak üzere iki yüzü vardır. Dış yüzü pigmentli olup kıl ile örtülüdür. İç yüzü ise düzdür. Erkekteki scrotum'un kadındaki homologudur (Sancak, 2004).

Labium Minus Pudendi: Labium majuslar arasında bulunan ve yağ tabakası içermeyen iki küçük deri kıvrımıdır. Erkekteki penis derisinin karşılığıdır. Önde klitoris'ten başlayıp aşağıya, arka dışa doğru uzanır (Madill, 2006).

Klitoris: Erkekteki penis'in karşılığıdır. Bağ dokusundan yapılmış bir fascia ile örtülü erektile bir yapıdır. *Commisura labiorum anterior*'un altında ve kısmen labium minus'ların ön uçları arasındadır (Wylie, 2009).

Klitoris'in korpus, krus ve glans klitoridis olmak üzere üç kısmı vardır. Korpus klitoris, kalın bir fibröz doku ile çevrili olup korpus kavernosum klitoris dextrum ve

sinistrum'dan oluşur. Bu erektile dokular ischiopubis koluna krus klitoris ile tutunur. Serbest uç olan glans klitoridis küçük, yuvarlak bir çıkıntı oluşturup nöronal ağdan çok zengindir.

Vestibulum Vagina: Labium minus pudendiler arasında bulunan açıklıktır. Vajina, ostium urethrae externum, glandulae vestibularis minor kanalları buraya açılır (Madill, 2006).

Bulbus Vestibuli: Vajinal komşulukta bulunan erektile yapılardır. Her biri 3 cm uzunluğundaki bulbus vestibuli, önde birbirleri ile pars intermedia bulborum denilen dar bir şerit ile birleşmekte olup üstte m. bulbospongiosus ile örtülüdür. Ön uçları birbirleri ile clitoris üstünde birleşerek glans clitoridis'in yapısına karışırlar. Genişlemiş arka uçları glandulae vestibulares major ile komşudur. Derin yüzleri diaphragma urogenitale'nin fascia inferioru ile komşuluk yapar.

Glandulae Vestibulares Majores (Bartholin Bezi): Genellikle bulbus vestibulinin arkasında ve vajina'nın her iki yanında yer almakta olup, 2 cm uzunluğunda bir kanal ile sulcus nymphiolabialis'e açılır. Koitus sırasında vajinanın lubrikasyonunu sağlar (Sancak, 2004).

Glandulae Vestibulares Minores: Vestibulum vajinanın duvarında bulunur ve buraya açılır (Russell, 1994).

Eksternal genital organların arterleri a. pudenda interna ve a. pudenda externadan köken alır. A. pudenda interna'nın dalı olan rr. labiales posteriores, labium majus pudenti ve labium minus pudentiye; a. bulbi vestibuli, bulbus vestibuli ve vajinaya; a. profunda clitoris, corpus cavernosum clitorise, a. dorsalis clitoris prepişium klitorise ve glans klitorise gider. A. pudenda externanın dallarında a. pudenda interna'nın dalları ile anastomoz yaparak perine ve labiumların beslenmesine katılır. Dış genital organların venleri ise vv. labialesve v. pudenda interna'ya dökülür (Zahariou, 2008).

Dışgenital organların sinirleri n. ilioinguinalis, n. genitofemoralis'in ramus genitalis'i, n. cutaneus femoris posterior'un ramus perinealis'i n. pudendus'tan ayrılan n. dorsalis clitoridisve nn. perineales'ten gelir (Sancak, 2004).

2.2. Serviksin Anatomi ve Histolojisi

2.2.1. Serviks Embriyolojisi

Serviks, uterus korpusundan isthmus ile ayrılır. Yaklaşık 3 cm uzunluğunda ve 2.5 cm çapındadır. İntrauterin hayatın 6.-7. haftalarında müllerian kanalın birleşmesi ile alt genital kanal meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Kadının yaşına, doğum sayısına ve hormonal durumuna bağlı olarak büyüklüğü ve şekli değişir. Vajinanın içine doğru çıkıntı yapan kısmına portio vaginalis; vajinanın üstünde kalan kısmına ise portio supravaginalis denir. Endoserviksi uçtan uca geçen endoservikal kanal internal os ile uterusu, external os ile vajinaya açılır. Eksternal os doğurmamış kadınlarda küçük, yuvarlak iken, doğum yapmış kadınlarda enine bir yarık olarak görünür (Paraskevaidis, 2002).

Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitelle döşelidir. İntrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamoz metaplazi ile skuamoz epitele dönüşmeye başlar (Paraskevaidis, 2002). Bu dönemdeki kolumnar epitel-yassı epitel sınırına, orijinal skuamokolumnar junction (SCJ) denir. Doğumdan sonra (özellikle menarşdan sonra) uyarılara (travma, hormonal faktörler, PH değişiklikleri, enfeksiyonlar vs.) yanıt olarak skuamoz metaplazi oluşur. Bu yeni oluşmuş sınıra da fizyolojik SCJ denir. Orijinal SCJ ile fizyolojik SCJ arasındaki bu sürekli değişim bölgesine transformasyon zonu denir ki; serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ının bu bölgeden oluştuğu bilinir (Stilson, 1997).

Serviksin stroması, içinden damar, sinir ve lenfatiklerin geçtiği yoğun fibromusküler dokudan oluşur. Serviksin arterleri, uterin arterin servikal ve vajinal dallarından köken alır ve serviksin dış yüzünden saat 3 ve 9 pozisyonunda inerler. Venler arterlere paralel seyrederek ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar. Serviksin lenfatikleri; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olurlar. Serviksin sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır. Endoservikste yoğun duyu uçları vardır ancak ektoservikste pek bulunmaz. Sempatik ve parasempatik lifler de endoservikste çok bol bulunduğu için, endoserviksin manipülasyonu bu sinir uçlarını uyarabilir ve bazen baş dönmesi veya bayılmalara neden olabilir (Sankaranarayanan, 2005).

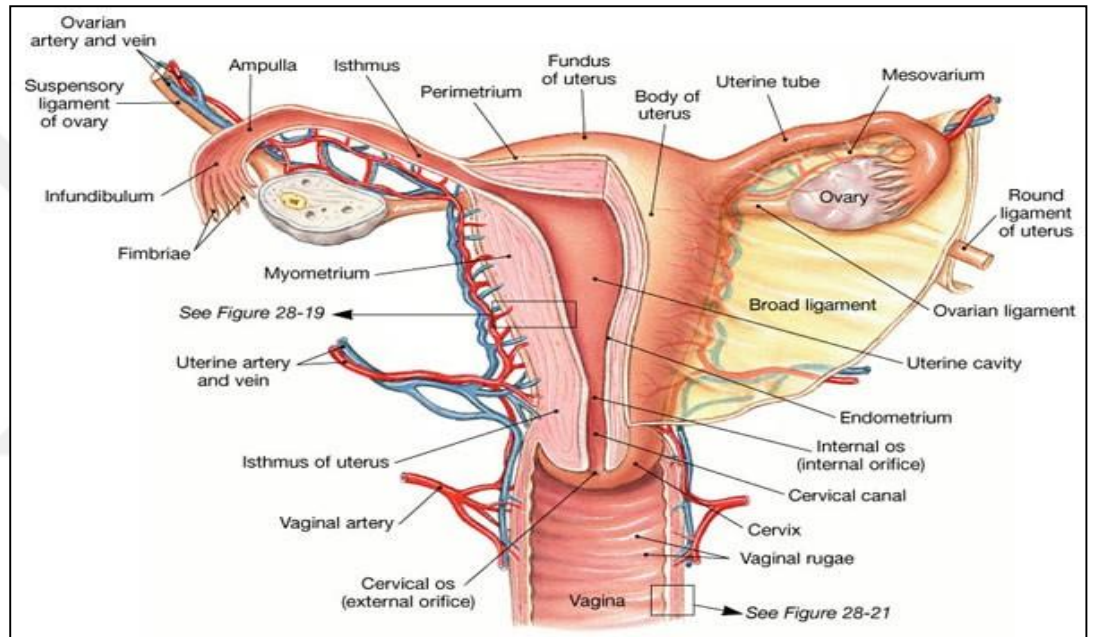
2.2.2. Serviks Anatomisi ve histolojisi

Serviks, uterusun son kısmını oluşturur. Uzunluğu 3.5 cm olan silindirik şekilli yapıdır. Serviks önde mesane, arkada rektum ile yakın komşuluktadır. Endoservikal kanal yoluyla süperiorda uterin kavite (internal orifis yoluyla) ve inferiorda vajen (eksternal orifis yoluyla) ile bağlantılıdır. Serviksin vajinal bölümü ekzoserviks olarak isimlendirilir ve vagenin skuamöz epiteli ile döşelidir. Eksternal orifis önündeki ekzoserviks bölümü anterior dudak, arkadaki ise posterior dudak olarak isimlendirilir (Wachter-Gerstner, 2003, Toita, 2010).

Serviks çevresinde dört forniks bulunur: iki lateral, anterior ve posterior. Serviksin üst üçte ikisi olan endoserviks ise endometriyumun kolumnar glandüler epiteli ile döşelidir. Adenokarsinom bu alandan kaynaklanır. Ekzoserviks ve endoserviks bileşkesi (=skuamokolumnar bileşke) serviks kanserinin en sık geliştiği alandır. Supravaginal bölüm önde mesaneden parametrium ile ayrılır. Posteriora supravaginal bölüm periton ile sarılıdır. Periton posterior vaginal duvar boyunca aşağıya uzanır ve rektum üzerinde dönüş yaparak Douglas (rektouterin) poşunu oluşturur. Douglas (cul-de-sac) rektum ve uterus arasındaki boşluktur (Wachter-Gerstner, 2003, Benedetti-Panici 1996).

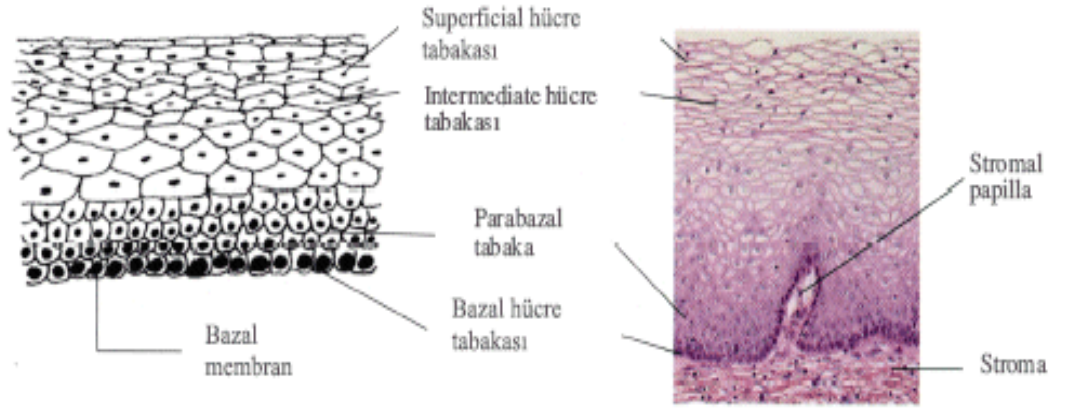
Parametrium uterusu çevreleyen konnektif dokudur. Uterin ve vaginal arter ve venler, üreterler bulunur. Mesane doluluğu ile anterior sınır değişebilir. Bu nedenle anterior sınır eksternal iliak venin posterior sınırı olarak alınmalıdır. Lateral sınır pelvik yan duvarında obturator internus kası medial sınırı iskion ramusudur. Posterior sınırı ligaman ve mezorektal fasya oluşturur. Süperior sınır fallop tüpleri veya broad ligaman ile oluşur. Parametriumun alt sınırı ürogenital diyaframdır (levator ani). Serviks bağlar ile desteklenir (lateralde kardinal ligaman ve posterolateralde uterosakral ligamanlar). Kardinal ligaman (= Mackenrodt'un transvers servikal ligamanı) serviksin ve üst vaginanın lateralinden lateral pelvik duvarlara uzanır. Uterosakral ligaman, serviks ve üst vaginal fornikslerin posterolateralinden posteriora doğru uzanır. Sakroiliak eklemlerin önündeki presakral fasyaya yapışır. Kardinal ve uterosakral ligamanlar uterus ve üst vaginayı levator plat'in üstünde tutar (Sakuragi, 1999).

Serviks aortadan çıkan ovarian ve internal iliak arterlerden çıkan uterin arterler ile beslenir. Lenfatik drenajı eksternal ve internal iliak lenf nodları ile birlikte obturator ve presakral nodlara olur. Serviks kanserinde lenfatik yayılım önce kardinal ve sakrouterin ligamanlar ile parametrijal/paraservikal alana, oradan obturator internus ve internal iliak lenf nodlarına, daha sonra eksternal ve common iliak ve presakral lenf nodlarına olur. Uzak metastaz en sık aortik ve mediastinal lenf nodları, karaciğer, akciğer ve kemiğe olur. Paraaortik ve ingüinal lenf nodu tutulumu uzak metastaz olarak kabul edilir. Serviks kanserleri için tipik CTV common, eksternal, internal iliak, obturator ve presakral lenf nodlarını kapsar (Lim, 2011).



Şekil 2.3. Serviks Anatomisi

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır; skuamokolumnar bileşkede birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epitel.



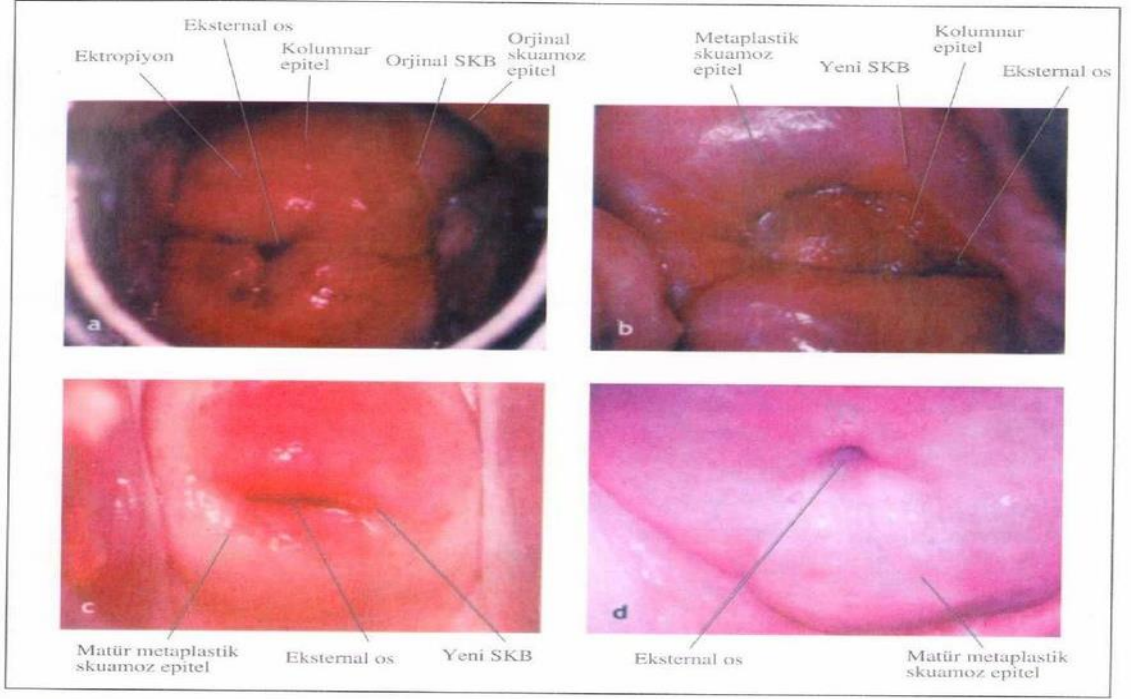
Şekil 2.4. Çok Katlı Skuamoz Epitel

Çok katlı yassı epitel; nonkeratiniz çok katlı yassı epiteldir. Bez içermez. Superfisial, intermediate, parabazal ve bazal tabakalardan oluşmaktadır. Bazal tabaka epitel rejenerasyonunu sağlar ve tek kat küçük silindirik hücrelerden oluşur. Parabazal tabaka büyük polihedral görünümlü düzensiz dağılımlı hücrelerden oluşmaktadır. İntermediate tabaka büyük oval hücrelerden oluşmaktadır. Superfisial tabakada yassı uzun hücreler bulunmaktadır. Superfisial ve intermediate takaka hücreleri glukojenden zengindir.

Squamöz epitel hormonal uyarıya yanıt verir. Gelişimi östrojene bağımlıdır. Superfisial tabakada östrojenik etki ile kornifikasyon oluşmaktadır. Menopozdan sonra squamöz gelişim parabazal tabakaya kadar olur. Bu durum gebeliğin son dönemleri, erken postpartum dönem, GnRH analogları kullananlarda da görülebilmektedir. Menstürasyonu takiben siklus ortasına doğru superfisial hücrelerin intermediate hücrelere oranı artar. Bu dönemde alınan smearde çoğunlukla superfisial hücrelere rastlanır. Ovulasyondan sonra progesteron etkisiyle intermediate hücre sayısı artar. Bu dönemdeki hücreler büyük kümeler oluşturur. Hücre sınırları net izlenmez. Polimorf nüveli lökosit oranı fazladır. Bu durum sitolojik incelemeyi zorlaştırır. Mens döneminde ise bol eritrosit ve endometrial hücreler görülür. Tüm bu açıklamalardan sonra sitolojik örnekleme için en uygun dönem siklus ortasıdır denebilir.

Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir. Gözle muayenede damarlı, kırmızı renkli görünür. Bunun nedeni

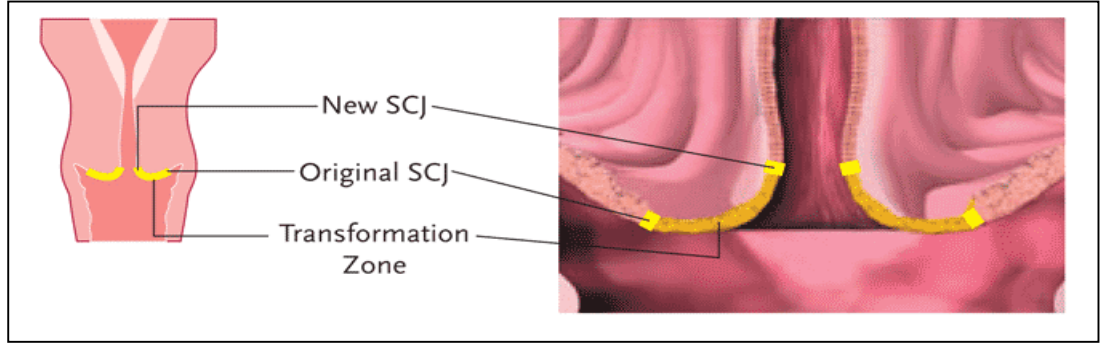
tek katlı hücre tabakası alttaki stromanın renginin kolayca görünmesini sağlamasıdır. Servikal stromaya, endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyonlar olur. Kolumnar hücreler serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgırlar. Üst sınırında, endometrial epitel ile alt sınırında ise skuamokolumnar bileşkede skuamoz epitel ile karşılaşır.



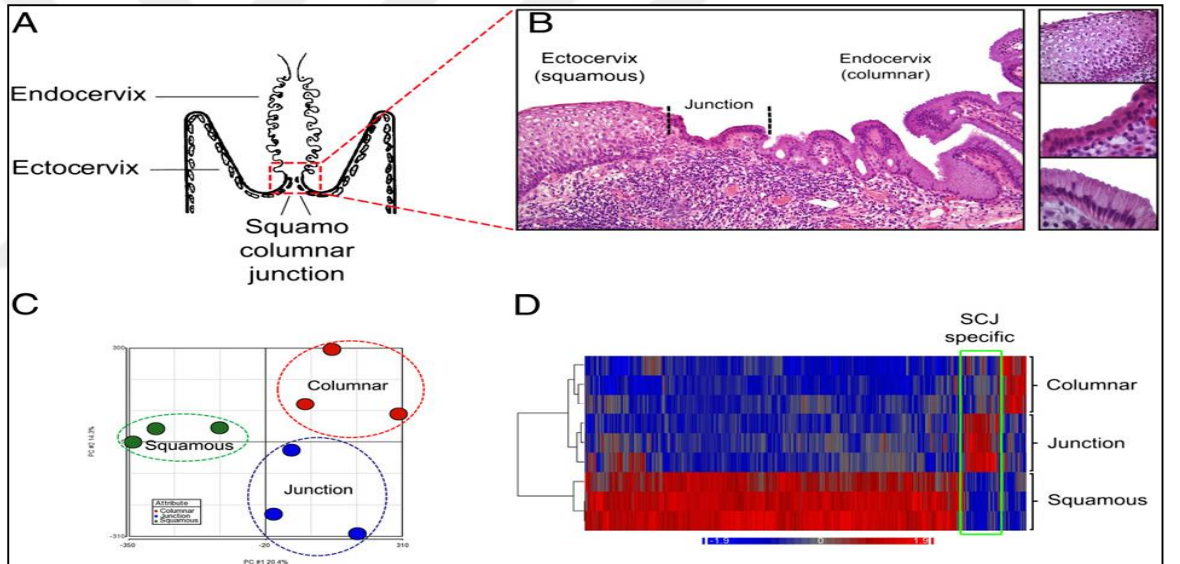
Şekil 2.5. (a) Erken reproduktif dönemde, genç bir kadında orijinal SCJ, eksternal ostan uzakta yer almaktadır. (b) Yeni SCJ, 30 yaşlarındaki kadınlarda eksternal osa yakın yerleşmiştir. (c) Perimenopozal dönemde SCJ eksternal osta bulunmaktadır. (d) Postmenopozal kadında yeni SCJ görülememekte, endoservikse çekilmiş bulunmaktadır. Matür metaplastik skuamoz epitel ektoserviksin çoğunu kaplamaktadır

Squamo Columnar Junction (SCJ): Endoservikse ait silindirik epitelin bitip, ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir. Puberte, hamilelik, menopoz ve hormonal uyarılma olaylarına yanıt veren dinamik bir noktadır. Yeni doğanlarda SCJ ektoservikse yerleşmiştir. Reprodüktif dönemde ise, östrojen üretimi vajinal epitelin glikojenle dolmasını sağlar. Laktobasiller pH'ı değiştirmek suretiyle, skuamokolumnar rezerv hücrelerinin metaplaziye geçmesini uyarır. Metaplazi, orjinal SCJ'nın iç kısmından eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerleyerek transformasyon sınırının oluşmasına neden olur. Metaplazinin en aktif

olduğu dönemde (reproduktif dönem, gebelik sonrası) onkojenlerle karşılaşma (özellikle HPV) CIN gelişmesinde önemlidir (Cronje, 2004).

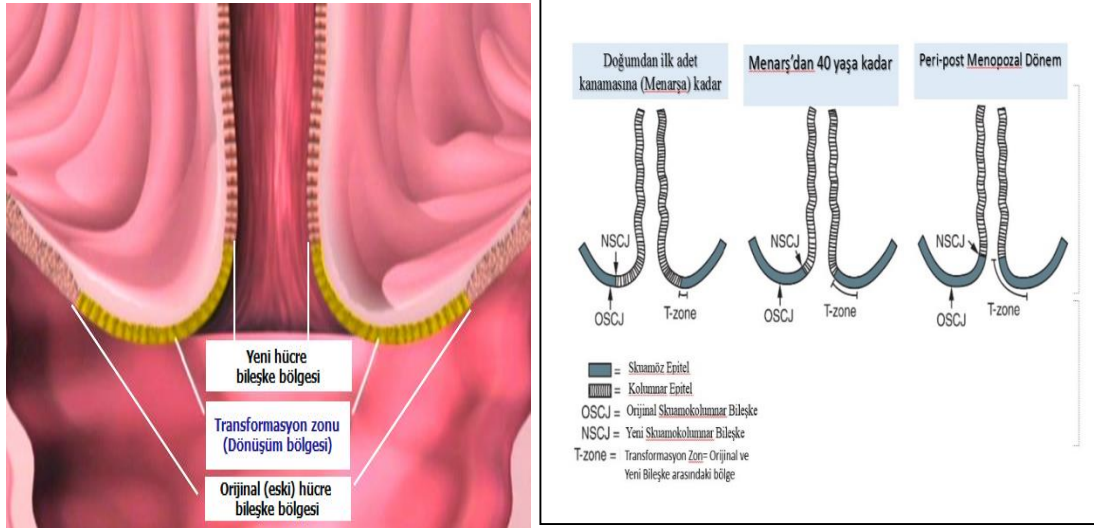


Şekil 2.6. Squamo Columnar Junction



Şekil 2.7. Squamo Columnar Junction

Transformasyon Zonu: Transformasyon zonu kolumnar epitelin metaplastik skuamoz epitel tarafından değiştirildiği ya da değiştirileceği serviks alanıdır. Premenopozal kadınlarda, transformasyon zonu ektoservikte yer alır. Menopozdan sonra, ileri yaşlara doğru östrojenlerin azalan seviyeleri ile serviks küçülür ve transformasyon zonu endoservikal kanalın içine doğru çekilir. Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, skuamokolumnar bileşke yakınında gelişir (Sankaranarayanan, 2005).



Şekil 2.8. Transformasyon Zonu

2.2.3. Serviksin benign lezyonları

2.2.3.1. Serviksin inflamatuvar lezyonları

Serviks lezyonlarının çoğu nispeten sıradan inflamasyonlar (servisit) şeklindedir (Kumar, 2013). Servisitler etyolojilerine göre infeksiyöz kaynaklı ve infeksiyöz kaynaklı olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Bu iki durumda da hastalık kendini inflamasyon ve onarım ile sınırlar. Onarım sırasında gelişen atipi histolojik ve sitolojik olarak intrepitelyal neoplazi ile karışabilir. Bu nedenle reaktif atipi ile neoplastik atipi birbirinden ayırt edilmelidir (Mills, 2004). Reaktif atipide nükleer membran sınırları düzenli olan kromatin kümelenmelerinin izlendiği nükleuslara sahip uniform hücreler izlenir. Fakat bu hücrelerin nükleuslarında hiperkromazi izlenmez. Epitel inflamatuvar hücrelerle infiltredir, mitoz bazal ve parabazal hücrelerde sınırlıdır ve skuamöz epitelde maturasyon düzenlidir (Kumar, 2013).

İnfeksiyöz servisitlerde etken genellikle endojen kaynaklıdır ve çoğunluğu vajinal aerob ve anaeroblar, streptokoklar, stafilokoklar, enterokoklar ve E.coli gibi mikroorganizmalardır. Yine cinsel yolla bulaşan Chlamidya Trachomatis ve Neisseria Gonorrhoeae gibi etkenlerde klinikte sık görülen servikal enfeksiyon nedenleridir. Bunların dışında Herpes simpleks virüs (HSV), Human papillomavirüs (HPV), Adenovirüs, Kandida, Aspergillus, Mycobakterium hominis, Mycobakterium tuberculosis, Grup B streptokoklar, Üroplazma ürolitikum, Gardenalle vajinalis,

aktinomiçes isreali, Treponoma pallidum, Schistosoma, Trichomonas vaginalis gibi mikroorganizmalarda servikal infeksiyonlar da rol oynar (Johnson, 1995).

2.2.3.2. Serviksin skuamöz ve diğer metaplazileri

Servikal epitelde çok çeşitli tiplerde metaplastik değişiklikler oluşabilir. Çoğunlukla transformasyon zonunda meydana gelen skuamöz metaplazi en sık görülenidir. Bunun dışında ektoserviksin skuamöz epitelinde transisyonel metaplazi ve endoserviksin glanduler epitelinde tubal, endometrial ve intestinal metaplazi izlenebilir (Rosa, 2011).

Skuamöz metaplazi terimi fokal veya geniş alanlarda mukus sekrete eden glanduler epitelin yerini ilerleyen evrelerinde normal ektoservikal epitelden ayırt edilemeyen çok katlı yassı epitelin almasını tanımlamak için kullanılır. Şu anda genel olarak bunların burada bulunan yedek hücrelerin proliferasyonu ve metaplazisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Rosa, 2011). Skuamöz metaplazi gelişiminin başka bir nedeninin de gerçek servikal erozyonların iyileşme mekanizmasında olduğu gibi matur doğal skuamöz epitelin ekzoserviksdeki endoservikal mukoza içine direkt olarak büyümesi sonucu da gelişebileceği bildirilmiştir. Doğurganlık çağı boyunca değişik derecelerde skuamöz metaplazi görülebilir. Genellikle bu süreç sadece yüzey epitelini etkiler. Fakat zaman zaman glandüler komponentler de etkilenir. Oluşan bu kompleks histolojik tablo deneyimsiz patologlar tarafından karsinomlarla karıştırılabilir (Rosa, 2011).

Transisyonel metaplazi atrofi ile ilişkili olarak yaşlı kadınların ekzoserviksinde görülür. Bunlar morfolojik olarak transisyonel epitele benzer ve mukozayı tam kat tutar. Nükleusları ovaldır ve atipik görünümde değildir. İmmunhistokimyasal olarak CK13, CK17 ve CK18 normal ürotelyal epitelde olduğu gibi pozitifdir fakat CK20 ile boyanma izlenmez (Rosa, 2011). Tubal metaplazi ise genellikle üst kısma yerleşmiş endoserviksde normal fallop tüplerinde bulunan 3 tip hücrenin (silyalı, sekretuar ve araformlar) birlikte bulunması ile tanınır (Jonasson, 1992). Birçok vakada metaplastik epitelin görünümü tubal ve endometrial mukoza özelliklerindedir. Bu vakalar için tubaendometrioid metaplazi terimi kullanılır (al-Nafussi, 1993). İntestinal metaplazi ise musinin stroma içine ekstreaze olabileceği daha nadir görülen bir durumdur (Young, 1991). Atipik oksifilik (eozinofilik) metaplazi ise endoservikal glandlarda

yoğun eozinofilik, yer yer vakuollü sitoplazmaları ve değişik derecede atipik nükleusları olan büyük küboidal veya poligonal hücrelerle karakterizedir (Jones, 1997).

2.2.3.3. Benign skuamöz hücreli lezyonlar

1. Kondiloma akuminatum: Etyolojisinde HPV tip 6 ve 11'in rol aldığı kondiloma akuminatumlar benign ekzofitik lezyonlardır. Bu lezyonlarda çok katlı yassı epitelde akantoz, papillamatoz nükleer büyüme, binükleasyon, nükleer membran düzensizlikleri ve hiperkromazinin izlendiği koilositik değişiklikler izlenir (Tavassoli, 2003).

2. Skuamöz papillom: Skumöz papillomlar ise tip 6 ve 11 gibi düşük riskli HPV tipleri ile ilişkili olup genellikle genç ve orta yaşlı kadınlarda görülür (34). Bu lezyonlar genellikle soliter olmasına rağmen gebelik döneminde görüldüğünde multipl olabilir (Hellweg, 2006). Bunlar histolojik olarak lamina propriaya doğru uzanan proliferen çok katlı yassı epitel tabakası ile çevrili papillomatöz lezyonlardır. Bu lezyonlar bazen inverted tipde de olabilir. Bazı lezyonlarda koilositik değişiklikler de görülebilir (Hellweg, 2006).

3. İnverted transisyonel hücreli papillom: İnverted transisyonel hücreli (Ürotelyal) papillomların serviksde tanımlananlarıdır.

2.2.3.4. Neoplastik olmayan glandüler lezyonlar: Mesanedekilere benzerdir ve bunların HPV ile ilişkisi yoktur (Albores-Saavedra, 1995).

1. Endoservikal polipler: Endoservikal polipler gerçek neoplazmlar değildir. Özellikle kronik inflamatuvar değişikliklerin sonucunda oluşur. Bunlar genellikle küçüktür fakat bazen birkaç santimetre çapında olabilirler. Mikroskopik olarak ödemli, inflame ve fibrotik stroma içerisinde dilate endoservikal glandlar izlenir. Yüzey epitelinde genellikle skuamöz metaplazi izlenir. Bu skuamöz metaplazi alanlarında p16 immunreaktivitesi olabilir (Rosa, 2011). Bu poliplerde servikal intraepitelyal neoplazi gelişebilir. Bu polipler de dallanan papiller yapılar izlenirse papiller endoservitis terimi kullanılır (Young, 1991).

2. Naboth kistleri: Naboth kistleri endoservikal glandların inflamasyon ve bunlarla ilişkili değişiklikler sonucu tıkanması ile oluşur. Bunlar mukoid materyalle dolu kistik alanlar olarak görülür ve bu kistik dilate glandlar mikroskopik olarak bazı fokal alanlarda izlenmeyen yassılaştırmış epitelle döşelidir. Bazen servikal duvara doğru derin uzanımları görülebilir, bu durumun malignite ile karıştırılmaması gerekir (Clement, 1989).

3. Tunnel klusterlar: Tunnel klusterlar endoservikal glandların lokalize proliferasyonu sonucu oluşur ve ilk olarak Fluhmann tarafından tanımlanmıştır. Bunlara koyu eozinofilik sekresyonun lümende birikmesi sonucu dilatasyon gelişmesi de eşlik eder. Bazen florid glanduler proliferasyon ve belirgin derecede atipi de izlenir. Ancak bunlar genellikle lobüler yapıdadır ve mitotik aktivite izlenmez. Tunnel klusterlar tip A (kistik olmayan) ve tip B (kistik olanlar) olarak iki alt gruba ayrılır. Tip A grubu tunnel klusterlerde gastrik tip müköz sekresyonu izlenir (Rosa, 2011).

4. Mikroglânduler hiperplazi: Endoservikal epitelde görülen mikroglândüler hiperplazi ilk olarak oral kontraseptif (OKS) kullanan bayanlarda ve daha nadir olarak da gebelik sırasında tanımlanmıştır (Nucci, 2004). Ancak bu durumların yokluğunda ve postmenopozal bayanlarda da saptanmıştır. Mikroglândüler hiperplazi ile OKS kullanımı veya diğer hormonal bozukluklar arasındaki ilişki net olarak saptanamamıştır. Karakteristik olarak tipik vakalarda mikroskopide az veya hiç atipi izlenmeyen yassı epitel hücreleri ile döşeli küçük gland yapılarının kompleks proliferasyonu izlenir. Solid proliferasyon alanlarının varlığı, psödoinfiltratif patern varlığı, taşlı yüzük hücreleri, fokal atipi ve nadir mitoz görülmesi hatalı tanı konulmasına neden olabilir. Bunlarda genellikle karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immunohistokimyasal reaksiyon olmaması endoservikal adenokarsinomdan ayırt edilmelerinde önemlidir (Rosa, 2011).

5. Arias stella reaksiyonu: Hamilelik sırasında görülen Arias Stella reaksiyonu endoservikal glandlarda da izlenebilir. Endoservikal glandlarda görülen nükleer değişiklikler endometrial mukozada görülenlere benzerdir (Cove, 1979). Mikroskopik olarak vakuollü berrak sitoplazma, intraglandüler kümeler, hobnail hücreler, oksifilik sitoplazma, filiform papilla, nükleer psödoinklüzyonlar ve kribriform intraglandüler büyüme paterni gibi oldukça değişken özelliklerde olabilirler. Berrak hücreli

karsinomlardan farklı olarak bunlarda kitlesel lezyon, desmoplastik stroma ve infiltratif büyüme paterni izlenmez (Nucci, 2004).

6. Endoservikal mukozal yüzeylerin atipik reaktif proliferasyonu: Histolojik olarak nükleer kabalaşma, kısa mikropapiller çıkıntılar, skuamöz metaplazi, hobnail hücreler ve hafif sitolojik atipi gibi mikroglandüler hiperplazi ile ilişkili birçok özellik izlenebilir. Atipik reaktif proliferasyon endometrial karsinomların endoservikal yayılımı olarak yorumlanmamalıdır (Scott, 2006).

7. Diffüz laminar endoservikal glandüler hiperplazi: Diffüz laminar endoservikal glandüler hiperplazi servikal duvarın iç kısmına yerleşmiş orta boyutlu, eşit aralıklı, altındaki stromadan ayrılmış iyi differansiye glandlarda proliferasyonla karakterize ve genellikle buna kronik inflamasyonun da eşlik ettiği neoplazik olmayan bir lezyondur (Scott, 2006). Bu lezyon stromal infiltrasyon, desmoplastik stromal reaksiyon ve sitolojik atipinin olduğu adenoma malignum ile karıştırılmamalıdır (Jones, 1991).

8. Lobuler endoservikal glandüler hiperplazi: Lobuler endoservikal glandüler hiperplazi genellikle büyük merkezi glandların çevresine yerleşmiş küçük-orta boyulu glandlardaki belirgin lobuler proliferasyon ile karakterizedir. Bu lezyonların bazıları gastrik tipte müsin sekrete eder. Bu lezyonlarda adenoma malignumda bulunan düzensiz stromal infiltrasyon, desmoplastik stromal cevap ve belirgin sitolojik atipi yoktur (Rosa, 2011).

9. Mezonefrik kanal artıkları: Mezonefrik kanal artıklarında kistik değişiklikler veya florid ve hatta atipik hiperplazik değişiklikler izlenebilir. Bu hiperplazi lobuler, diffüz veya duktal paternde olabilir (Seidman, 1995). Nadir olarak bu yapılardan malign tümörler de gelişebilir (Rosa, 2011). Yine servikte ve küçük çocukların vajinasında nadir olarak bulunan mezonefrik papillom olarak tanımlanan benign polipoid lezyonların da bunlarla ilişkili olduğu düşünülür (Seidman, 1995).

2.2.3.5. Neoplazik olmayan stromal lezyonlar

1. Multinükleer stromal dev hücreler: Multinükleer dev hücreler servikal epitel altında görülebilir ve maligniteler ile karışabilir. Genellikle ödem ile birlikte

olmaları sonucu sınırları belirsiz polipoid lezyon görünümüne neden olabilirler. Bu hücreler reaktif fibroblastik veya miyofibroblastik yapıdadır ve vulva, vajina, anüs, oral kavite ve nazal kavite gibi mukozal membranlarla kaplı diğer alanlarda görülen hücreler ile benzer yapıdadır (Hariri, 1993).

2. Desidual reaksiyon: Serviksdeki desidual reaksiyonda genellikle servikal mukozada gebelik boyunca çok sayıda küçük sarımsı-kırmızı renk değişiklikleri görülür. Bu alanlar yumuşaktır, kolay dağılabilir ve travma ile kolaylıkla kanayabilir. Nadir olarak karsinomlardan makroskobik ayrımı çok güç olan kitle yapısında olabilirler. Desidual hücreler belirgin soluk sitoplazma ve düzenli görünümde nükleus ile karakterizedir. İmmunohistokimyasal olarak keratin ile boyanma izlenmez (Mills, 2006).

3. Plasental site nodüller: Plasental site nodüller servikal mukozanın hemen altına yerleşmiş iyi tanımlanmış hyalinize lezyonlardır. Bunlar sitoplazmalarında vakuolizasyon izlenen intermediate dönem trofoblastlardan oluşur (Van dorpe, 1997). Hafif nükleer atipide izlenebilen bu lezyonların immunohistokimyasal olarak keratin ile pozitif boyanması karsinomlar ve neoplastik kıkırdak ile karışmalarına neden olabilir, ancak human plasental laktojen (HPL) ile pozitif boyanmaları ile ayırıcı tanı yapılabilir (Rosa, 2011, Gilks 1989).

4. Endometriozis: Endometriozis mavi veya kırmızı nodül olarak görülür ve anormal uterin kanamaya neden olabilir. Tanı konulabilmesi için hem endometrial glandların hem de endometrial stromanın görülmesi gerekir. Ancak bu iki komponentin bulunma oranı vakadan vakaya değişir (Rosa, 2011).

5. Nekrobiotik granülomlar: Tüberküloz veya romatoid nodüllerdekine benzer nekrobiotik granülomlar servikal cerrahi girişimler sonrası görülebilir (Rosa, 2011).

6. Florid mezenkimal reaksiyon: Florid mezenkimal reaksiyonlar çeşitli cerrahi girişimler sonucu servikal stromada gelişebilir ve sarkomlardan ayırt edilmeleri gerekir. Bu lezyonların bazıları nodüler fasiit benzeri görünüme sahiptir (Rosa, 2011).

7. Miksoid değişiklikler: Başka patolojiler eşlik etmeksizin bazen servikal stromada dejeneratif yapıda miksoid değişiklikler izlenebilir (Rosa, 2011).

2.2.3.6. Serviksin Preinvazif (Kanser Öncüsü) Lezyonları

İnvazif serviks kanseri preinvazif kanser öncüsü lezyonların ilerlemesi sonucunda ortaya çıkar. Preinvazif lezyonlar histolojik (biyopsi/doku örneği) değerlendirme sonucunda tanı konan lezyonlardır. Serviks epitelini (derisini) ne oranda kapladığına göre sınıflandırılır. CIN 1 (servikal intraepitelyal neoplazi) lezyonlar serviks epitelinin 1/3'ünü kaplarken, CIN2 ve CIN3 lezyonlar sırasıyla epitelin 2/3 ve 3/3'ünü kaplarlar. Karsinoma in situ tanısı da yine epitelin tamamının anormal hücrelerle doldurulduğu durumda konur. CIN 1 lezyonların çoğu (%70) kendiliğinden gerilerken, %5'i CIN2 veya CIN3'e ilerlerken %1'i kansere dönüşebilir. CIN 2 lezyonlar ise %20 oranında CIN3'e ilerlerken, %5 oranında ise kansere ilerleyebilir. CIN3 lezyonlar çok daha ciddidir ve tedavi edilmediği takdirde %12-50 oranında yıllar içerisinde kansere ilerleyebilir. Bu verilerden yola çıkarak CIN2 ve 3 lezyonların mutlaka tedavi edilmeleri gerekir (Helmerhorst, 2002).

-CIN I Hafif displazi

-CIN II Orta displazi

-CIN III Ağır displazi ve karsinoma insitu'ya eşdeğer kabul edilmektedir.

CIN'i değerlendirmede önemli olan histolojik özellikler şunlardır:

1-Diferansiyasyon (matürasyon, stratifikasyon)

- a- Varlığı veya yokluğu
- b- Diferansiyasyon gösteren epitelin oranı

2-Nükleer anormallikler

- a- Nükleo-sitoplazma oranı
- b- Hiperkromazi
- c- Nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis

3-Mitotik aktivite

- a- Mitoz sayısı
- b- Epiteldeki seviyesi
- c- Anormal konfigürasyon

CIN I: Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz bulunur fakat çok sayıda değildir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir (Atasü, 1999).

CIN II: Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmesine rağmen epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN I' den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3' de mevcuttur ve anormal formları görülebilir (Atasü, 1999).

CIN III: Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelyumun tüm tabakalarında mitozlar sıktır (Atasü, 1999).

Tarihçeye bakacak olursak preinvaziv lezyonlar ilk kez 1900 yılında Cullen tarafından uterusda invaziv olmayan lezyonlara ithafen kullanılmıştır. Ardından Schaueristein (1908), Pronai (1909), ve Rubin (1910) süperfisial metaplastik epitelin yassı hücreli karsinomun erken evresi olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1927 yılında Schiller preinvaziv neoplazi kavramını destekleyen bulgular sunmuş ve Broders 1932 yılında ilk kez karsinoma insitu (CIS) terimini kullanmıştır. 1940'larda ise Papanicolau eksfoliatif sitolojiyi gündeme getirmiş ve uterin ve servikal kanserlerin taramasında kullanılmasını önermiştir. 1950'lerde de Amerikan kanser derneği servikal sitolojinin tarama amaçlı kullanılmasını desteklemiştir (Uyanıkoğlu, .van Oortmarssen 1991).

Preinvaziv servikal hastalık kavramı ise 1947 yılında invaziv kanser görünümüne sahip ancak epitele sınırlı değişiklikleri tanımlamak için kullanılmıştır. Reagan ve arkadaşları 1956'da CIS ile normal epitel arasındaki histolojik ve sitolojik farklılıkları gösteren anormallikleri displazi olarak adlandırmış; hafif, orta ve şiddetli

olmak üzere 3 gruba ayırmıştır. 1961 yılında 1. Uluslararası Eksfoliatif Sitoloji Kongresi'nde CIS teriminin epitelin tüm kalınlığının farklılaşmamış neoplastik hücreler tarafından oluşturulan lezyonlar için kullanılmasına karar verilmiştir. Displazi ve CIS'in sürekli bir olayın farklı basamaklarını teşkil ettiğini düşünen Richart, 1967 yılında servikal intraepitelial neoplazi (CIN I, II, III) terimini tanımlamıştır. Sonraki çalışmalar bu lezyonların tedavi edilmemeleri halinde servikal kansere yol açabileceğini gösterdi (Uyanıkoğlu).

2001 Bethesda sisteminin sitolojik anormallikler için kullanılmaya başlaması ile birlikte klinik terminolojimize serviks kanserine dönüşme potansiyeli olan lezyonları tanımlamak için, LSIL (Low (Düşük) dereceli skuamoz intraepitelial lezyon) ve HSIL (Yüksek dereceli skuamoz intraepitelial lezyon) terimleri girmiştir. Histolojik sınıflamada CIN1, düşük dereceli lezyonları CIN2, CIN3 ise yüksek dereceli lezyonları içermektedir. Sitolojik LSIL'in histolojik CIN1'e ve sitolojik HSIL'in histolojik CIN 2, 3'e eşit olmadığı da daima akılda tutulmalıdır (Uyanıkoğlu).

10-15 yıllık uzun bir preinvazif döneme sahip olması, sitolojik tarama yöntemlerinin mevcudiyeti ve preinvazif lezyonların etkin şekilde tedavi edilebilmesi nedeniyle invazif serviks kanserinin önlenabilir bir kanser olduğu düşünülür. Nitekim serviks kanseri tüm kanserler arasında koruyucu yaklaşımlarda en fazla başarı elde edilendir. Buna rağmen ABD'de 2003 yılında 12.200 yeni invazif serviks kanseri vakası ve buna bağlı 4100 ölüm olduğu saptanmıştır. Serviks kanseri endometrium ve over kanseri sonrası 3. en sık jinekolojik kanserdir ve over ve endometrium kanserinden sonra 3. en sık jinekolojik kansere bağlı ölüm nedenidir (Jemal, 2003). Gelişmekte olan ülkelerde ise halen en sık jinekolojik kanser serviks kanseridir ve bu ülkelerde tanı anında hastaların büyük kısmında hastalık ileri evrededir, bu ise hastalığın mortal seyretmesine neden olmaktadır (Cronje, 2004).

Serviks kanserinin ortalama görülme yaşı yaklaşık 53'tür (Novak's gynecology, 2002). Hastalık bimodal bir yaş dağılımı gösterir, 35-39 ve 60-64 yaşlarında en yüksek insidanslara rastlanır (Jemal, 2003).

Serviks kanseri gelişimi için çeşitli risk faktörleri vardır, bunlar (Novak's gynecology, 2002):

- Erken yaşta (16 yaştan önce) ilk koitus

- Multipl cinsel partner
- Başta Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonu olmak üzere cinsel yolla bulaşan hastalıklar

- Sigara içimi (aktif veya pasif)
- Irk
- Yüksek parite
- Düşük sosyoekonomik düzey

Servikal kanserin gelişimi uzun sürede olur, adolesan çağda lezyonlar genellikle düşük gradelidir ve bu lezyonların çoğu spontan olarak regrese olur, az bir kısmı ise servikal intraepitelyal neoplazilere (CIN'lere) dönüşür. CIN 1,2 ve 3'ün median görülme yaşları sırasıyla 25,29 ve 34'tür. CIN 1'in en az 2/3'ü, CIN 2'nin yarısı ve CIN 3'ün 1/3'ü regrese olur, en sonunda lezyonların küçük bir oranı invazif kanserler (Cronje, 2004).

Smear anormalliklerinin kanser öncüsü lezyon (CIN2-3) veya kanser barındırma oranları:

- ASC-US: %12 (%5-17) CIN2-3, %0.1-0.2 kanser
- ASC-H: %41 (%24-94) CIN2-3, %0.1-0.2 kanser
- LGSIL: %15-30, CIN2-3
- HSIL: %70-90 CIN2-3, %2 kanser
- AGC-NOS: %9-41 CIN2-3, %2 adenokarsinoma in situ (AIS), %1 kanser
- AGC-favor neoplazi: %27-96 CIN2-3 veya kanser
- AIS: %50 CIN2-3, %48-70 AIS, %40 kanser

Serviks kanseri öncü lezyonlarının insidansı: “Amerikan Patoloji Derneği” verilerine bakıldığında 1990'lı yılların sonlarında her yıl yaklaşık 1 milyon kadının “CIN 1” şeklinde ifade edilen düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar geliştirdiğini; 500,000 kadının ise “CIN 2 ve 3” şeklinde ifade edilen yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar geliştirdiği görölmektedir (Steller, 2002). Daha yakın

zamanlı Kaiser Permenante verilerine bakıldığında ise CIN 1 insidansının yılda 1000’de 1-2, CIN 2,3 insidansının ise yılda 1000’de 1.5 olduğu görülmektedir (American Cancer Society, 2001). Servikal adenokarsinomanın öncü lezyonu olduğu bilinen servikal adenokarsinoma in situ (AIS) lezyonlara CIN 2,3 lezyonlardan çok daha nadiren rastlanmaktadır. 1991-1995 yılları arasındaki Amerika verilerine bakıldığında skuamöz karsinoma in situ (CIS) insidansı 100,000’de 41,4 iken AIS insidansı yalnızca 100,000’de 1,25 oranında idi (Quinn, 1999). AIS insidansı hala nispeten düşük olmakla beraber 1970’li yıllardan 1990’lı yıllara gelindiğinde yaklaşık 6 katlık bir artışın olduğu aşikârdır (Quinn, 1999).

CIN 1, daha çok “human papilloma virüs” (HPV)’ye bağlı hücresel değişiklikleri yansıtan düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyon olarak düşünülmekteyken; CIN 2, 3 invazif serviks kanserinin gerçek prekürsör (öncü) lezyonları olarak kabul edilmektedir. Yüksek dereceli displazinin invazif karsinoma ilerleme süresi genellikle 10 hatta 20 yıl olarak kabul edilmektedir (American Cancer Society, 2001), ancak bazı hastalarda bu ilerleme daha kısa sürelerde olabilir. Dolayısıyla, karsinoma in situ (CIS)’nin ortalama görülme yaşı, invazif serviks kanserinden yaklaşık 10-15 yıl kadar öncedir. Düşük dereceli displazi ve genital siğillerin insidansı 20’li yaşlarda; yüksek-dereceli displazi 30’lu yaşların ortasında tepe noktaya ulaşır ve invazif serviks karsinomu daha çok 40’lı yaşlardan sonra görülür (Spitzer, 2002).

Son yıllarda karsinoma in situ ve invazif karsinomun 18’li 20’li yaşlarda görülme sıklığı artmaktadır. Karsinoma in situ olgularının medyan yaşının zaman içerisinde 40’tan 28 yaşa indiğini bildiren seriler mevcuttur. Duke Üniversitesi Tıp Merkezinden bildirilen bir analiz sonucunda 800 CIN hastasının %30’unun 20 yaş ve altında tanı aldığı tespit edilmiştir. Bu hastaların çoğunun üç veya daha fazla cinsel eşi olduğu, çoğunun 20 yaş altında ilk cinsel deneyimlerini yaşadığı, çoğunda CIN tanısının cinsel ilişkiyi takip eden 5 yıl içerisinde konulduğu ve çoğunun bir çocuğu olduğu veya hiç çocuğu olmadığı da bildirilen diğer verilerdendir. Hastalığın son yıllarda daha erken yaşlarda tanı alıyor olması pap smear taramasının daha genç yaşlarda yapılıyor olmasına bağlanabilir (Hutchinson, 2000).

Kanser öncüsü lezyonların serviks kanserine ilerleme oranları: Tüm serviks kanserlerinin in situ lezyonlar olarak mı başladıkları tam olarak bilinmemekle beraber

karsinoma in situ lezyonların tedavi edilmediklerinde en az %12-50 oranında invazif kansere dönüştükleri gösterilmiştir (American Cancer Society, 2001). Ancak bilinen bir başka gerçek de karsinoma in situ lezyonu gelişen hastalarda lezyon gerileyebildiği gibi yıllarca sabit de kalabilir. Günümüzde henüz, hangi hastanın CIN kategorisinde kalacağı, hangisinin daha yüksek dereceli bir CIN veya invazif kanser aşamasına geleceği ve bu geçişin hangi sürede gerçekleşeceğini öngören bir yöntem mevcut değildir.

Yaşa yönelik veriler önemli olmakla birlikte, servikal preinvazif (kansere öncüsü) hastalık nedeniyle tedavi görmüş hastaların CIN 2-3 persistans (hastalığın devam etmesi) veya rekürens (hastalığın geçtikten sonra tekrar etmesi) oranlarının artmasının yanı sıra invazif serviks kanseri geliştirme riskleri de normal topluma göre yaklaşık 7-10 katlık bir artış göstermektedir. Bir çalışmada bu hastalardaki invazif serviks kanseri insidansı 100,000’de 56 olarak saptanmıştır ve bu artmış risk en az 20 yıl kadar devam etmektedir; normal toplumda ise insidans 100,000’de 8’dir (American Cancer Society, 2001).

Serviks kanseri öncü lezyonlarının tedavisi: CIN 1 lezyonların çoğu, özellikle genç hastalarda gerileyeceğinden tedavi şart olmasa da yakın takip gereklidir. CIN 2 ve CIN 3 lezyonlarda ise serviks kanseri olasılığı ekarte edildikten sonra çeşitli tedavi yöntemleri vardır:

•Ablatif yöntemler: Hastalıklı doku ortadan kaldırılır, bu işlem sonunda patolojik inceleme için doku kalmayacağından işlem öncesinde invazif kanser olmadığı mutlaka gösterilmelidir.

◦Koterizasyon (özel bir yöntemle elektrik enerjisi kullanılarak yakılır),

◦Kryoterapi (dondurma işlemi),

◦Lazer vaporizasyon

•Eksizyonel Yöntemler: Bu yöntemlerde hastalıklı doku serviksin bir kısmı ile beraber çıkartılır ve bu doku patolojik incelemeye tabii tutulur.

◦LEEP (elektrikli tel ile eksizyon)

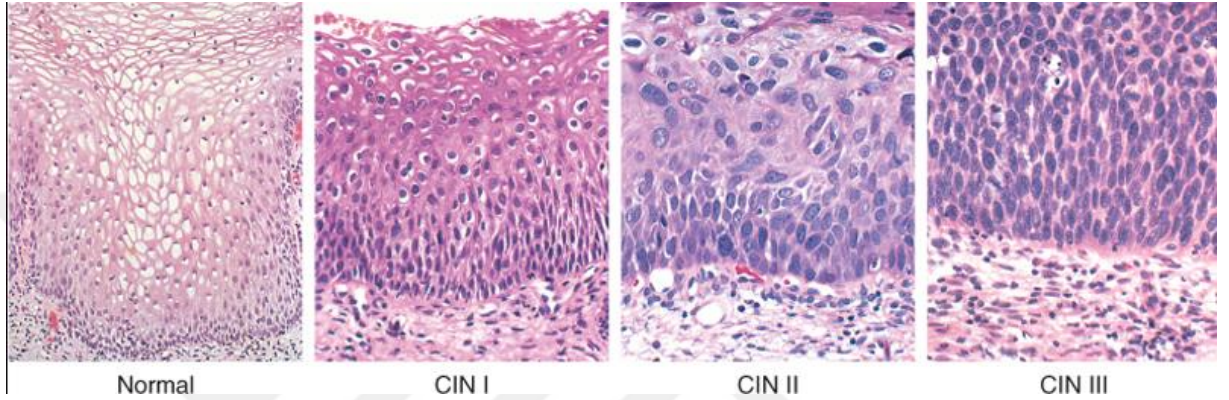
•Konizasyon (rahim ağzının belli bir bölgesinin koni şeklinde çıkartılması)

▪ Soğuk konizasyon: bistüri ile

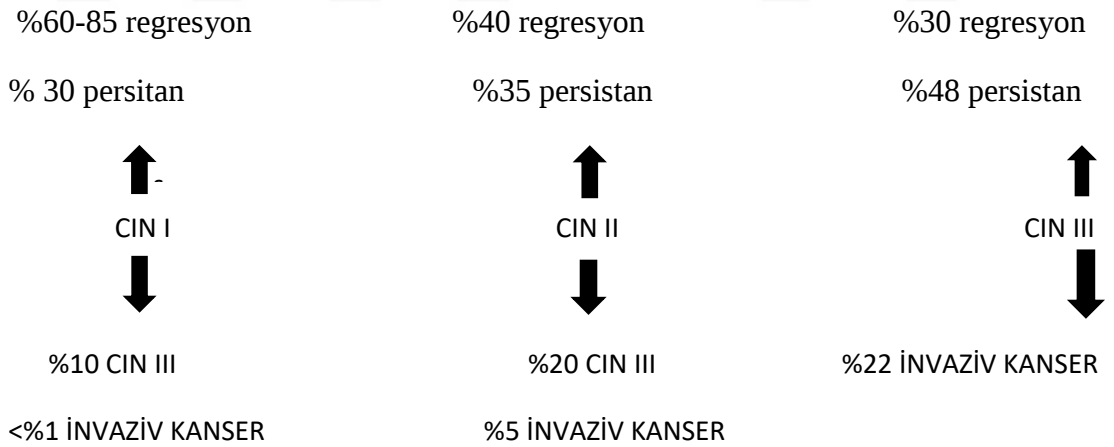
▪ Sıcak konizasyon: LEEP veya lazer ile

•Histerektomi (üremesini tamamlamış seçilmiş hastalar)

Tüm bu yöntemlerin başarı şansı benzerdir ve %90-95'in üzerindedir.



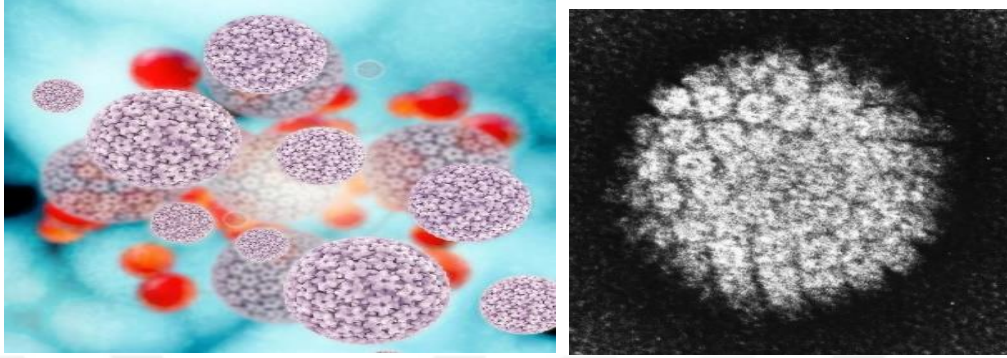
Şekil 2.9.Normal servikal ve neoplazik epitel



Şekil 2.10. Preinvaziv servikal lezyonların regresyon, persistans ve progresyon oranları

2.3. Human Papilloma Virus (HPV) virüsü

Human papilloma virus (HPV) servikal kanserin major etyolojik ajanıdır. HPV servikal kanser dışında diğer anogenital kanserler; vulvar, vaginal, anal ve penil kanser ve ayrıca genital siğiller ve respiratuvar papillomatosis lezyonları ile de ilişkilidir.



Şekil 2.11. Human papilloma virüs

2.3.1. Tarihçesi

HPV enfeksiyonunun sebep olduğu siğillerin varlığı Antik Yunan ve Roma'dan bu yana bilinmektedir. İtalyan fizikçi Domenico Ri goni-Stern 1760-1839 tarihleri arasında Verona'da uterus kanserinden ölenleri incelemiştir. Bekârlar ve rahibelerde evli ve dul kadınlara oranla uterus kanserinin çok nadir bulunduğunu gözlemiş ve bunun HPV'ye bağlı olduğunu 1842 yılında kanıtlamıştır. Genetik siğillerin enfeksiyöz özelliği 20. yüzyılın başlarına kadar fark edilmemiştir. Papillomavirus araştırmaları birkaç aşamada ilerlemiştir. İnsan ve hayvan siğillerinin deneysel olarak bulaşmasının gösterilmesi ile ilgili çalışmalar 1930'dan önce başlamıştır. İnsanlardaki siğillerin viral etyolojisi ilk kez Ciuffo tarafından ileri sürülmüştür. Ciuffo hücresiz siğil ekstraktlarını kendi eline intradermal olarak inokule etmiş ve yeniden siğil oluşumu ile siğillerin bulaşıcılığını 1907'de açıklamıştır. Papillamatöz lezyon ve kanser arasındaki ilk bağlantının kalıtsal bir hastalık olarak düşünülen epidermodysplasia verruciformis'in olduğu ilk kez 1922'de rapor edilmiştir, oysaki bu lezyonlara papilloma virusun sebep olduğunun kanıtlanması bundan yıllar sonra 1976 yılında gerçekleşmiştir.

2.3.2. Sınıflandırması

İnsan papilloma virüsü, DNA tümör virüsleri olarak isimlendirilen papomaviridae ailesine aittir. Bu aile, genom kompleksliği ve gen ekspresyonunun farklı düzenlenmesinden dolayı polyomavirinae, papillomavirinae olarak iki alt aileye ayrılır. Virus genusunda bulunur (Burd, 2003, Strauss 2002, Vinokurova, 2005).

Papillomavirinae (Papovaviridae) alt ailesi papillomavirus, polyomavirus ve vakuol oluşturan ajan olarak adlandırılan simian virus olmak üzere üç genus içermektedir ve papovaviridae alt ailesi, ismini bu genusların ilk iki harfinin toplamından almıştır. Papovaviruslar; zarfsız, tam sarmallı, ikozahedral nükleokapsitli, çift iplikli, çembersel DNA viruslarıdır. İnsan papillomavirusları, insanlar da dahil olmak üzere bir çok canlıyı enfekte etmekle birlikte, cinse spesifik olup, türler arasında geçiş henüz bilinmemektedir. Konakta hiperplastik epitelyal lezyonlar oluşturarak, benign veya malign tümörlere neden olurlar. Human papillomavirusların tiplendirilmesinde serotip değil, genotip göz önüne alınır. Keşfedilme sıraları numaralandırılma esasını oluşturur.

Yeni bir virusun isimlendirilmesinde yine genotipik benzerlik araştırılır. Yeni bir HPV tipi belirlenirken E6, E7 ve L1 genlerinin nükleotid dizilimi belirlenerek bilinen HPV tiplerindeki bu genlere ait dizilimlerle karşılaştırılır. Karşılaştırıldığı HPV tipleri ile nükleotid dizilim benzerliği %90'ın üzerinde ise benzediği HPV tipinin ismini alırken, bu oran %90'dan az ise yeni bir HPV tipi olarak tanımlanır. Human papilloma viruslar sadece deri ve müköz mebranların epitel yüzeylerini enfekte ettikleri için epitelyotrofik olup, doku ve hücre spesifikliği gösterirler. Oluşan lezyonlar HPV tipleri için spesifik olup, HPV tipleri informal olarak iki gruba ayrılır; keratinize olan doku epitelini enfekte edenler “keratinize tip (kutanöz)” olarak adlandırılırken, keratinize olmayan mukoza epitelini enfekte edenler ise “mukozal tip” şeklinde isimlendirilir. Kutanöz tip (flat siğiller, plantar siğiller, yaygın siğiller) el ve ayaklarda sık lezyon oluştururken, mukozal tip ise ağız, soluk borusu veya anogenital epitelyumda enfeksiyon oluşturmaktadır (Maria, 2006, Erdem, 2005).



Şekil 2.12. Kutanöz tip

Araştırmacılar 230 kadar farklı HPV tipinin var olabileceğini söylemelerine karşın sadece 100'den fazla HPV tipinin DNA dizilimleri tam olarak gösterilebilmiştir. Bilinen tiplerin yaklaşık %30-40'ı genital sistemi enfekte etmekte olup, %20'den fazlası servikal kansere eşlik etmektedir. Ayrıca yeni genotip olma potansiyeline sahip 120 izolat bulunmaktadır. Filogenetik çalışanlar, HPV tiplerini ayırt etmek için evrimsel bağları temel alan ve nükleotid dizilim benzerliklerini göz önünde bulunduran bir sistematik araç kullanmaktadır. Papillomaviridae, evrim çalışmaları için iyi bir kaynak oluşturan DNA virus familyalarındandır. İnsan papillomavirus'ları servikal displazi, servikal karsinom respiratör papillomatis, deri ve genital siğiller gibi geniş bir enfeksiyon spektrumunu sergiler. İnsan papilloma virus türlerinin neden oldukları enfeksiyonları taşıdıkları riskler açısından değerlendirdiğimizde üç basamaklı bir tablo kaşımıza çıkar (Milde-Langosch, 2000).

I) 15 HPV tiplerinden oluşan yüksek riskli grup. Risk açısından aynı olsa da oluşturdukları enfeksiyon çeşidi açısından iki alt gruba ayrılırlar.

a) HPV 16, servikal intra epitelyal lezyon (SIL), CIN II, CIN III ve karsinomların en sık etkenidir.

b) HPV 18, 45, 56 tipleri yüksek riskli enfeksiyonlara sebep olur. Bunların çoğunluğunu invaziv ve adenokarsinomlar, aynı zamanda CIN II, CIN III ve servikal intraepitel lezyonlar (SIL) oluşturur.

II) Tip 31, 33, 35, 51, 52, 58 ise orta dereceli riskli HPV grubudur. Bu tipler intra epitelyal lezyonların çoğundan, daha az oranda ise kanserlerden sorumludur.

III) On iki HPV tipi düşük riskli gruba girmektedir. HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ve CP6108 benign genital lezyonların %20'sinden sorumlu olup, SIL'de gözlemlendikleri gibi non-onkojeniktirler. Flat kondilom, ekzofitik kondilomanın, zayıf displazinin en sık rastlanan etkenleridir. Verruca karsinomu gibi invaziv karsinomun etkeni olan HPV 6 ve HPV 11 dışındaki diğer tiplerin hiçbiri invaziv karsinom etkeni değildir. Larengeal papilloma, ekzofitik kondiloma ve giant kondilomalardan düşük riskli HPV grubunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tüm enfeksiyonlar içerisinde HPV 6 ve HPV 11 tiplerinin birlikte görülme sıklığı %5 iken, sadece HPV 6'nın görülme sıklığı HPV 11'in üç katıdır (Ruffin, 2006).

HPV'nin oluşturduğu enfeksiyonlar genel olarak, anogenital, oral, baş-boyun ve deri olmak üzere geniş bir yayılım gösterir (Stoler, 2000).



Şekil 2.13. Laringeal papillom

Hedef hücreler yassı epiteller olup, keratin tabakasının kalınlaşması hiperkeratoza yol açar. Deride verruka, papillom ve skuamöz hücreli kanser meydana getirirler. Birçok yeni HPV genomları, “epidermo dysplasia verruciformis (EV)” ile ilişkilidir. Evli hastaların çoğunda HPV 5 ve HPV 8 izole edilmektedir. Bebeklik ve çocukluk döneminden başlayıp ömür boyu süren bir hastalıktır. Tüm vücutta yaygın polimorfik lezyonlar oluşturur. Lezyonların birleşme eğilimi olup, güneş ışığında bu lezyonlardan malign tranformasyon odakları gelişir ve yavaş büyüyen, metastaz

yapmayan, skuamöz karsinomlara dönüşür. Siğil, papillom, skuamöz kanser ve karsinom gözlenmektedir. En sık rastlanan etkenler ise HPV 11, 6, 32, 7'dir. Anogenital bölgede ise siğil ve kanser görülmektedir. Kondiloma accuminatumda HPV 6/11 en sık etken olarak karşımıza çıkar. Serviks, vagina, vulva ve penisteki karsinomların en sık nedeni HPV 16 ve HPV 18'dir (Vinokurova, 2005).

2.3.3. Human Papilloma Virusun Yapısı ve Genel özellikleri

Human papilloma viruslar (HPV) papilloma viridae ailesine ait, küçük, zarfsız, 55-60 nm'lik ikozahedral kapsidi olan yaklaşık 7900 bp uzunluğunda sirküler çift sarmallı DNA virusleridir. Kapsid protein yapıda olup yapısı elektron mikroskopik olarak 12 penton ve 60 hekzon olmak üzere toplam 72 adet kapsomerden oluşmuştur. Papilloma virusların onkojenik potansiyeli ile ilgili uzun yıllar süren araştırma ve tartışmaların sonunda, insan papilloma virusları ile servikal kanser arasındaki ilişkinin 1976 yılında Harald zur Hausen tarafından gösterilmesi, bu virusların virolojik ve klinik önemini daha da artırmıştır. Bugün için insan papilloma viruslarının yüksek riskli tipleri, tüm dünyada serviks kanserinin primer etiyolojik ajanı olarak kabul edilmektedir.

İnsan papilloma virus (HPV) enfeksiyonları, dünyada cinsel yolla bulaşan hastalıkların en önemlilerinden biridir. Bugün için, DNA dizisi kullanılarak tanımlanan 200'den fazla HPV tipi bulunmaktadır. HPV tipleri onkojenik potansiyellerine göre; yüksek riskli (tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 vb.), olası yüksek riskli (tip 26, 53, 66) ve düşük riskli (tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54 vb.) tipler olarak gruplandırılmaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri, günümüzde servikal intraepitelyal neoplazi ve serviks kanserinin temel etiyolojik faktörü olarak kabul edilmektedir. Papilloma viridae ailesinde yer alan HPV tipleri, çıplak, ikozahedral simetricali, yaklaşık 55 nm çapında viruslardır. Çift iplikli çembersel DNA'dan oluşan 8 kb büyüklüğündeki genom; virusun replikasyonunda ve hücre transformasyonunda rol oynayan erken proteinler (E1, E2, E4, E5, E6, E7) ile kapsid yapısını oluşturan geç proteinleri (L1, L2) kodlar. HPV DNA'sının konak hücre kromozomuna integrasyonu, virusun kalıcılığı ve karsinojenik etkileri için önem taşımaktadır. İntegrasyon genom boyunca rastgele meydana gelebilir ve bu durum virusun onkoproteinleri olan E6/E7 gen ürünlerinin ekspresyonunda artışa, dolayısıyla da onkogeneze yol açabilir. Ancak

integrasyon olmadan da E6/E7 ekspresyon artışı gerçekleşebilmektedir. Servikal kanser hücrelerinin çoğunda HPV integrasyonu genellikle E2 gen bölgesinde kırılmaya neden olmakta ve bu durum E6 ve E7 onkogenlerinin ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. Özellikle HPV-16 ve HPV-18 gibi yüksek riskli tiplerin E6 ve E7 proteinleri, sırasıyla p53 ve retinoblastoma proteini (pRb) gibi tümör baskılayıcı proteinler ile etkileşip onların fonksiyonlarını inhibe etmekte; böylece hücre çoğalmasının kontrolünü bozmakta ve hücrelerin ölümsüzleşmesine neden olmaktadır. E6 proteininin p53'e bağlanması hücrenin G1 fazında tutulmasına, apoptozun ve DNA tamirinin durdurulmasına yol açar. E7 proteini ise, pRb ve siklin-E gibi mitotik interaktif hücre proteinleri ile ilişkiye girerek, hücre DNA sentezi ve hücre çoğalmasının uyarılmasında rol oynar. Son yıllarda tanımlanan ve sadece bazı papilloma virus tiplerinde (HPV 1, 11, 16, 31, 33) bulunan E3 ve E8 genleri de erken gen bölgesinde yer almaktadır. Bir füzyon proteini olan E8^{E2C}'nin, HPV DNA replikasyonunun negatif bir regülatörü olduğu ve viral kopya sayısını kontrol ederek HPV epizomlarının stabilitesini sağladığı düşünülmektedir (Ghaffari, 2006).

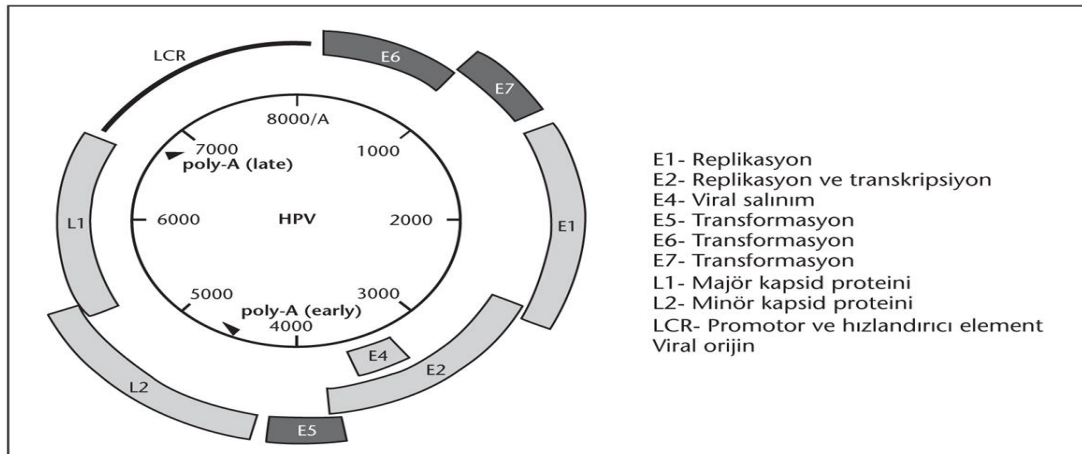
HPV'nin 118 farklı tipi olmasına rağmen servikal kanserlerde en çok izole edilen tipler HPV 16 ve 18'dir. HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82 yüksek riskli; tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 ve 81 ise düşük riskli olarak tanımlanmaktadır (Touzé 2001, Muñoz 2003, Ghaffari 2006).

İnsan papilloma virusları dünyada yaygın olarak bulunmakta ve bulaşma direkt temas ya da cinsel yolla olmaktadır. Virus insanda primer olarak skuamöz epitel hücreleri ve mukozayı enfekte etmekte; deri ve mukozalarda bazal tabakalardan başlayarak çeşitli lezyonlar oluşturmaktadır. Düşük riskli HPV tipleri (özellikle HPV-6 ve HPV-11) genital siğiller ve rekürren larengeal papillomatoz gibi benign lezyonlara neden olurken, yüksek riskli HPV tipleri servikal, vajinal, vulvar, anal, penil ve orofarengeal karsinomayı da içine alan çeşitli kanserlerin gelişiminde doğrudan ya da dolaylı olarak rol oynayabilmektedir (Münger, 2004). HPV enfeksiyonlarının sonucu, konak faktörlerine bağlı olduğu gibi virusun tipine ve enfekte olan bölgeye de bağlıdır. HPV kültürü yapılamadığından ve serolojik analizler de kullanışlı olmadığından, HPV enfeksiyonlarının tanısı moleküler yöntemlerle, HPV-DNA'nın saptanması ile olmaktadır (Yetimalar, 2009). Serviks kanseri büyük ölçüde önlenabilir bir hastalıktır. Özellikle tarama programları ile sıklıkla

asemptomatik olan prekürsör lezyonlar tanınabilir ve bunlar etkili bir şekilde tedavi edilebilir (Lowy, 2012).

2.3.4. Human Papilloma Virusun Proteinleri

Papilloma virüsler küçük boyutlarına rağmen, moleküler yapıları oldukça karmaşık olan virüslerdir (De villiers, 2004). Bu yapı, fonksiyonel olarak erken bölge (early: E), geç bölge (late: L) ve uzun kontrol bölgesi (long control region: LCR) olmak üzere üç bölgeye bölünür. Tüm papilloma virüslerde bu üç bölge iki poliadenilasyon (pA) bölgesi tarafından ayrılmaktadır: Erken pA ve geç pA. Erken bölgede altı ORF (Open reading frame-açık okuma bölgesi) ve geç bölgede iki ORF bulunur. Bütün HPV ORF'leri virüsün sadece bir sarmalı üzerinde yer almaktadır ve sekiz ORF viral hayat siklusundaki gen ekspresyon sırasına göre erken ve geç olarak isimlendirilir. Erken proteinler E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 viral replikasyon ve hücre transformasyonunda rol alır. Son yıllarda keşfedilen E3 ve E8 de aynı bölgede oluşmakta olup, E2 bölgesinin delesyonu sırasında ortaya çıktığı düşünülmektedir (Münger, 2004). Geç gen bölgesinde ise L1 ve L2 kodlanmaktadır. L1 geni major kapsid proteinini, L2 geni minör kapsid proteinini kodlar. Tüm bu proteinler transmembranın uyarılması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve transformasyon aktivitesinin denetlenmesi gibi pleotropik fonksiyonlara sahiptir (Ramael, 2004)



Şekil 2.14. HPV genom organizasyonu; erken ve geç fonksiyonları

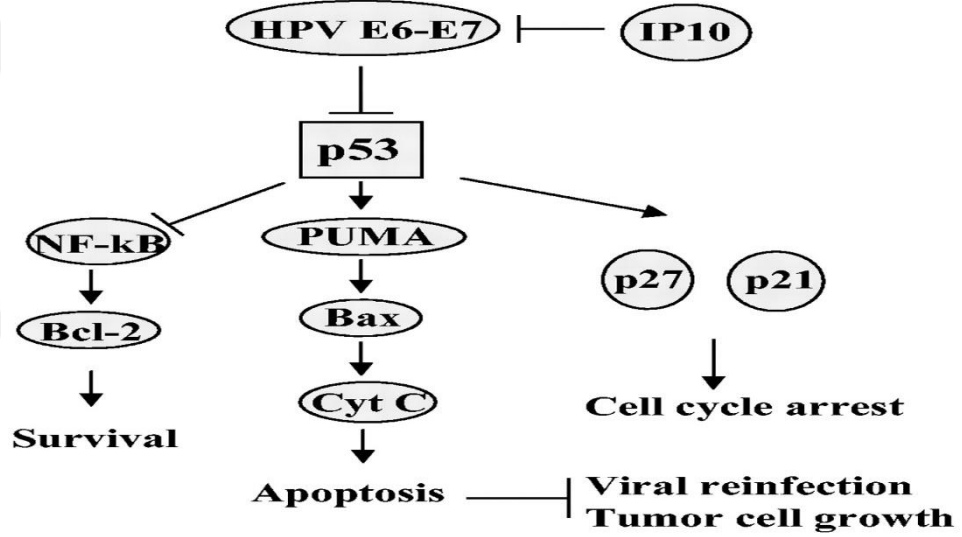
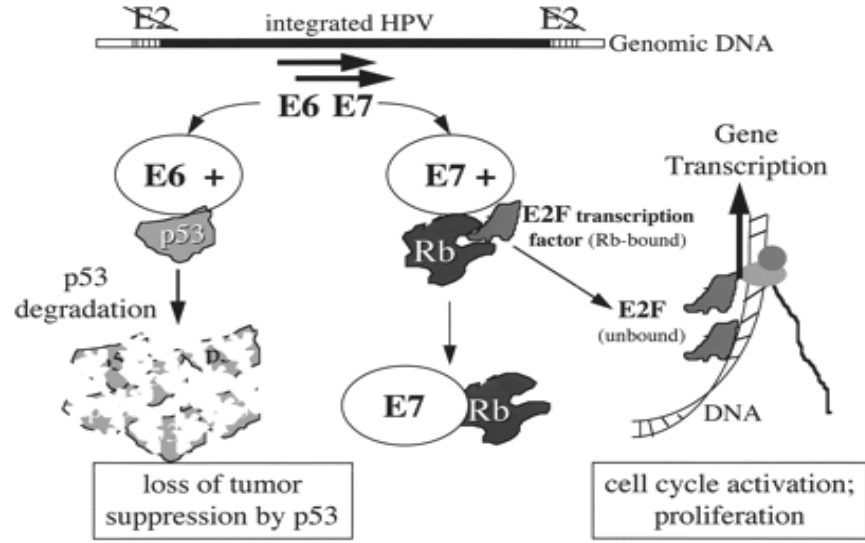
2.3.4.1.E1 veE2 Proteinleri

E1 ve E2 genleri HPV'un önemli regülatör proteinlerini kodlar, parabazal keratinositlerde bulunur; viral epizomun stabilize edilmesi, viral replikasyonun başlatılması ve replikasyonda rol oynarlar. E2 tarafından kodlanan protein URR (URR; Upstream regulatory region-üst regulatuar alan)'deki E2 bağlanma yerine bağlanarak transkripsiyonu baskılar. E1 tarafından kodlanan protein promoter bölgesine E2'nin bağlanmasını kolaylaştırır. E2 gen ürünü olan E2 proteini yaklaşık 50 kda'luk bir nükleer proteindir. LCR (Long Control Region-uzun kontrol bölgesi) bölgesindeki E2 bağlanma bölgelerine (E2BS) bağlanarak viral replikasyon ve transkripsiyonunun regülasyonunda önemli bir rol oynar. E2 proteini prodüktif infeksiyon sırasında çeşitli roller oynar ve bazal hücrelerde viral DNA replikasyonunun başlaması ve genomun açılması (segregasyon) için gereklidir. E2, viral genomun noncoding bölgesinde palindromik motif [AACCg(N4)cGGTT] kodlayan DNA bağlayan bir proteindir. Transkripsiyonda hem pozitif hem negatif etkileri vardır. Differensiye olmamış hücrelerde E2 proteini düşük dozlarda transkripsiyonu arttırmak için bir viral transkripsiyonel transaktivatör gibi davranır. Oysa yüksek konsantrasyonlarda Sp1 ve TFIID gibi transkripsiyonel faktörlerin, onları tanıyan dizilere bağlanmasını engelleyerek baskılayıcı hale gelebilir. Differensiye hücrelerde E2, geç promoter bölgedeki değişimden dolayı transkripsiyonda baskılayıcı fonksiyonunu kaybeder. Bu durum, E1 ve E2 protein seviyelerinin ve bu sebeple viral DNA amplifikasyonunun hızla artışı ile sonuçlanır. İnsan servikal kanser hücrelerinin çoğunda, viral genomun integrasyonuna bağlı olarak E2 ekspresyon kaybının HPV'un indüklediği karsinomanın gelişimine katkıda bulunduğu kabul edilmiştir. E2 aynı zamanda viral genom replikasyonu için de gereklidir. E2 spesifik olarak E1'i tanır ve viral replikasyon orjinine (Ori) E1'i toplar, burada E1-E2 kompleksi oluşur. E1'in toplanmasına ilaveten E2 aynı zamanda bütün pre-initiation kompleksinin yapımı ve konak hücresel DNA replikasyon mekanizmasının Ori'ye toplanması için gereklidir. E1 proteini 68 kDa'lık ATPase, DNA helikaz ve DNA sarmalının açılması için aktivitesi olan nükleer bir proteindir. Düşük dizi spesifitesi ve düşük affinite ile viral Ori 'ye bağlanır. Bağlanma affinitesi E2 proteini ile artırılabilir. Yeni oluşan E1-E2 heksamer kompleksi DNA'ya yüksek affinite ile bağlanır ve şaperon proteinlerin yardımı ile DNA'yı etkili bir şekilde açar. E1 DNA replikasyonunu aktive etmek için

DNA polimeraz- α 'nın sub nitleri ile etkileşir. E1 hem viral DNA replikasyonunun ba lamasında hem de replikasyon  atalında helikaz aktivitesine bağlı olarak elongasyonda bir rolü vardır.

2.3.4.2. E6 ve E7 Proteinleri

HPV'lerin onkojenik fonksiyonları, özellikle E6 ve E7 proteinlerinin üretimine bağlıdır; zira E6 ve E7, HPV'nin iki temel onkoproteinidir. Çeşitli  alı malarda, HPV E6 ve E7 genlerinin tümör süpresör genlerinin fonksiyonlarını baskılamadaki kritik rolü vurgulanmaktadır (Leto, 2011). E6 onkoproteini, yaklaşık 17 kDa b y kl  nde olup, yüksek riskli HPV'lerde konak hücrenin hem nükleus hem de sitoplazmasında bulunur. E6 proteini, p53 ve hücresel ubik tinasyon enzim E6-AP'yi (protein yıkımında kullanılan bir enzim) kapsayan    l  bir kompleksin oluşumuyla, tümör baskılayıcı p53 proteininin parçalanmasını uyararak hücre proliferasyonunu teşvik eder. E6 ile aktive edilen parçalanma sonucunda, hücre döngüsünün ilerlemesi bozularak tümör hücre gelişiminde artma gerçekleşir (20). Bir tümör baskılayıcı protein olan p53' n, hücre bölünmesi üzerinde negatif regülatör etkisi vardır. Bu etkiyi, hücre döngüsünün G0 ve G2 fazından S fazına geçişini kontrol ederek gerçekleştirmektedir (Onan, 2005). Ayrıca p53, hücre döngüsünün durduran veya apoptozu uyaran bir tümör baskılayıcısıdır. Tüm bu fonksiyonlarıyla p53 hücrede meydana gelen DNA hasarlarını gidermek üzere hücre döngüsünün durdurarak, DNA tamiri için gerekli olan onarımın yapılmasını sa lar veya ciddi kromozomal defektleri olan hücrelerde apoptozu indükler. E6, p53 üzerindeki etkisiyle kromozomal onarım yapılmadan hücrelerin bölünmesine, kromozomal defekli hücrelerin birikmesine ve apoptotik etkinin ortadan kalkmasına katkı sağlamaktadır (Yim, 2005).



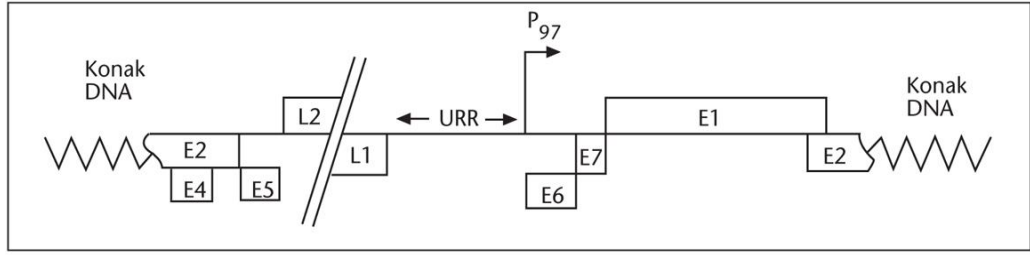
Şekil 2.15. E6 ve E7 Proteinleri

E6'nın apoptotik etkiyi ortadan kaldırması, telomeraz enzimini indükleyerek de gerçekleşmektedir. Telomeraz, kromozomların telomer ucuna hekzanükleotid tekrarları ekleyen bir enzimdir. Telomeraz aktivitesi genellikle embriyonik hücrelerle sınırlıdır ve normal somatik hücrelerde yoktur. Telomeraz olmadığı zaman hücrelerin defalarca bölünmesi, yaşlanması ve fonksiyonlarını kaybetmesi söz konusudur. Bu enzim, erozyona uğrayan ve kısalan telomerleri tamir ederek otoregülasyonu inhibe eder. Böylece hücrenin yaşamını uzatır ve bu durum apoptozun ortadan kaldırılmasını sağlar. Ancak HPV E6 proteinini, telomeraz ekspresyonunu indüklemektedir (Zur Hausen, 2002).

E7 onkoproteini ise, yaklaşık 12 kDa moleköl ağırlığındadır ve öncelikle nükleusta bulunur. Yüksek riskli HPV E7 proteinlerinin temel aktivitesi, retinoblastom (Rb) ailesi üyeleriyle ilişkisi sebebiyle hücrelerin farklılaşmasında rol oynamasıdır. Düşük riskli HPV'nin E7 proteinlerinin aynı zamanda Rb'ye düşük kuvvetle bağlandığı da gösterilmiştir 19. Rb proteini DNA hasarına bağlı olarak hücre döngüsünü durdurur veya apoptozu indükler (24). E7 proteini Rb'ye cep kangalı (domain) adı verilen bir bölgeden bağlanır. Rb'nin cep kangalı dizisi, tümör baskılayıcı fonksiyonu için önemlidir. Rb proteini, hücre döngüsünün G1 fazından S fazına geçişini inhibe eder ve aktivitesi fosforilasyonla düzenlenir. HPV ile enfekte hücrelerde, E7 proteinlerinin hipofosforile Rb proteinlere bağlanması, Rb proteininin inaktivasyonu ile sonuçlanır ve hücre döngüsünün S fazına ilerlemesine izin verir (Fehman, 2003). Rb'nin önemli biyokimyasal fonksiyonlarından biri de, E2F transkripsiyon faktörlerine bağlanmak ve replikasyonda görevli olan enzim genlerinin aktivasyonunu baskılamaktır. Replikasyonda görevli enzim genlerinin baskılanma yeteneği, Rb'nin tümör baskılayıcı fonksiyonuyla ilişkilidir (Ganguly, 2009). E7'nin Rb proteini (pRb) ve cep protein ailesinin diğer üyeleriyle etkileşimi, büyüme faktörlerinin varlığından bağımsız olarak, pRb ve transkripsiyon faktörlerinin E2F ailesi arasındaki ilişkiyi bozmaktadır. E7 aynı zamanda histon deasetilazları, AP1 transkripsiyon kompleksini ve siklin-bağımlı kinaz (SBK) inhibitörleri p21 ve p27 bileşenlerini içeren hücre proliferasyonu ile ilgili diğer proteinlerle de etkileşmektedir (25). Doğal enfeksiyon sırasında ise, p21 ve p27 SBK inhibitörlerinin düzeylerine bağlı olarak bazı hücreler inhibe olur; buna karşın E7 hücre çoğalmasının sürekliliğini sağlar (Doobar, 2006).

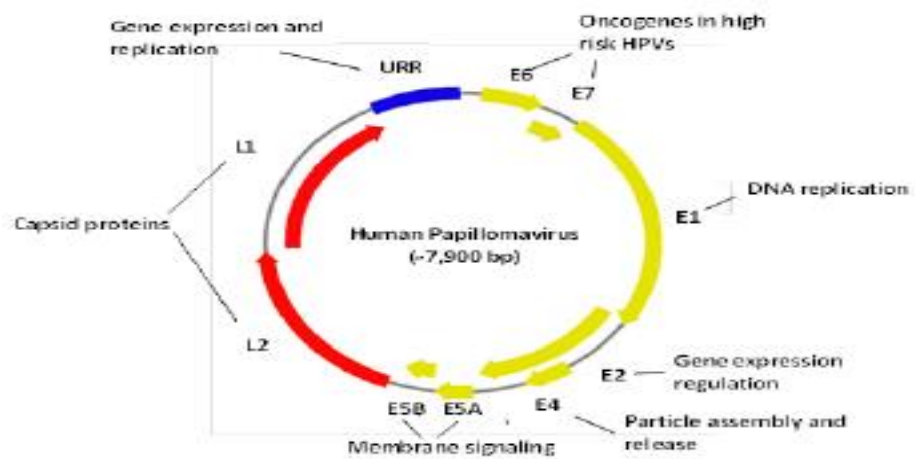
Kanserin gelişiminde E2 bölgesinde sıklıkla kırılma meydana geldiğinden HPV DNA integrasyonu önemlidir (Fehrmann, 2003). İntegrasyon esnasında E2'de meydana gelen kırılma, E2'nin E6 ve E7 üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve E8 bölgesinin oluşumuna yol açar. Sonuçta, E6 ve E7 viral proteinlerinin kontrolsüz olarak eksprese edildiği görülür (Kadaja, 2009). Bu nedenle, E6 ve E7 onkoproteinleri kanser gelişimi için önemlidir (Longworrd, 2004)

Şekil 2.16. HPV'nin konak DNA'sına integrasyonu ile erken ve geç bölgelerdeki oluşan kırılmalar



2.3.4.3.E4 Proteinini

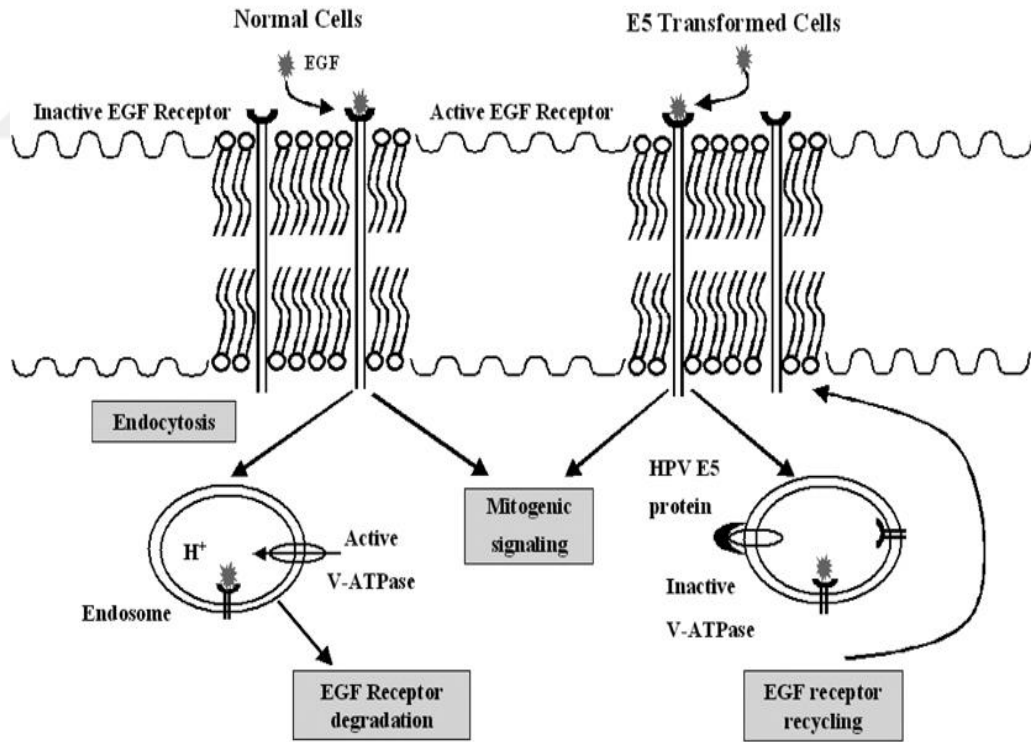
E4 proteinini enfeksiyonun geç döneminde bol miktarda üretilir. Tam uzunlukta bir E4 proteinini, uç uca eklenmiş E1-E4 transkriptlerinden oluşur. E4 ORF ile E1'in ilk beş aminoasidi 17 kDa'luk E1-E4 füzyon proteinini oluşturur. E1-E4 transkriptleri HPV'nin replikasyon döngüsü süresince salınmaktadır. Tam uzunluktaki E1-E4 proteinini, üst farklılaşmış hücre tabakalarında proteolitik olarak parçalanmış polipeptid ürünlerine bağlıdır ve en yüksek düzeyde salınım, farklılaşmış suprabazal tabakada meydana gelir (Tsakogiannis, 2012). Virusun hayat döngüsünde E1-E4'ün fonksiyonu hala tam olarak açık değildir. E1-E4 proteinini özellikle sitoplazmada yer almaktadır. Yüksek riskli HPV tiplerinin E4 proteinini, enfekte hücrelerin sitoplazmasında yaygın olarak dağılır ve keratin aracı (intermediate) filamentleri (IF) ile organize filamentöz bir ağ formu oluşturur. Ayrıca in vitro deneyler, bu proteinin hücrenin iskelet yapısında bozulmalara (sitoskeletal kollaps) yol açarak virusun salınımını kolaylaştırdığını düşündürmektedir (Tsakogiannis, 2012).



Şekil 2.17. E4 Proteinini

2.3.4.4.E5 Proteinini

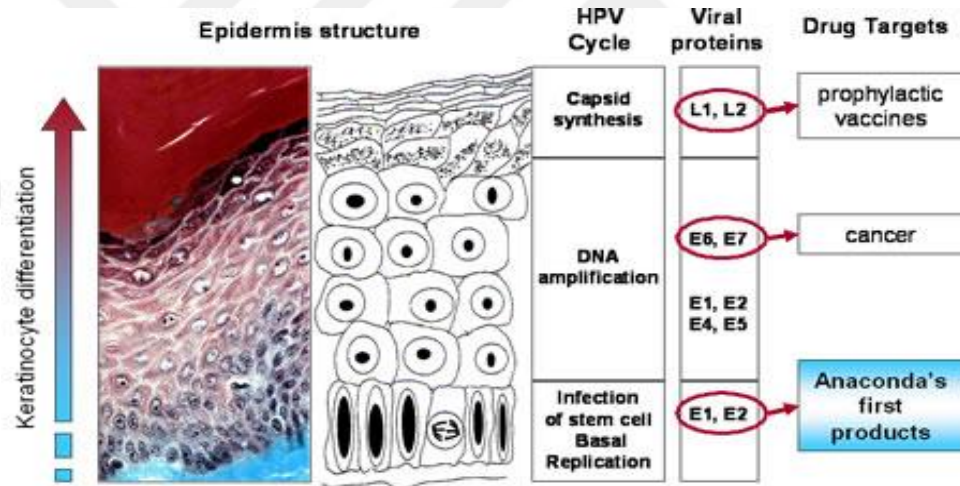
E5 proteinini yaklaşık 5 kDa büyüklüğünde, 83 aminoasitlik küçük bir hidrofobik membran proteinidir. Başlıca endoplazmik retikulumda, Golgi cisimciğinde ve plazma membranlarında bulunmaktadır. E5 proteinini, enfeksiyonun başlangıcında oldukça önemlidir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), trombosit aktive edici faktör reseptörü (PAFR) ve koloni uyarıcı faktör (CSF)-1 reseptörü ile bir kompleks oluşturarak hücre çoğalmasını uyarır (Yim, 2005). Ayrıca E5 proteinini, apoptozu izleyen DNA hasarında da rol oynamaktadır. HPV enfeksiyonu ile gelişen servikal kanser lezyonlarında, epizomal viral DNA sıklıkla konak DNA'sına entegre olmakta ve E5 proteinini kodlayan diziyi de içeren genomun azımsanmayacak bir parçası delesyona uğramaktadır. Bu nedenle, HPV ile ilişkili karsinogenezin geç dönemlerinde E5 zorunlu değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, E5 proteininin, virusun çoğalması ve farklılaşmış hücrelerde viral gen ekspresyonunun modülasyonunda E7 ile ortak bir rol oynadığını göstermiştir (Longworth, 2004).



Şekil 2.18. E5 Proteinini

2.3.4.5. E8 Proteinini

E8 proteininin açık okuma bölgesi, sığır papilloma virus tip 1 (BPV-1) ve HPV tip 31 (HPV-31) dışında, birçok tavşan papilloma viruslarında bir onkogen olarak tespit edilmiştir. Ayrıca E8^{E2} füzyon proteini, BPV-1 ve HPV-31'de viral transkripsiyon ve replikasyonun negatif bir düzenleyicisi olarak belirlenmiştir (Fertey, 2010). E8 geninin bir parçası olan E8^{E2} füzyon proteini, E2 geninin C terminaline bağlanmış olup, viral transkripsiyonun alternatif bir yolunu oluşturmaktadır. E8^{E2C}'nin, viral yaşam döngüsünün erken evresi boyunca HPV DNA replikasyonunu sınırlandırdığı ve viral kopya sayısını kontrol ederek HPV epizomlarının stabilitesini sağladığı düşünülmektedir (Finnen, 2003). Yapılan bir çalışmada, E8^{E2C} eksprese edemeyen HPV-31 mutantlarının, yüksek düzey DNA replikasyonuna rağmen insan keratinositlerinde ekstrakromozomal olarak kalamadığı gösterilmiştir (Stubenrauch, 2000).



Şekil 2.19. E8 Proteinini

2.3.4.6. Geç Bölge L1 ve L2 Proteinleri

Viral DNA'nın geç bölgesi yaklaşık 3 kb uzunluğunda olup, sırasıyla majör ve minör proteinleri kodlayan L1 ve L2 genlerini içermektedir. L1 proteini yaklaşık 55 kDa, L2 proteini ise yaklaşık 74 kDa büyüklüğünde olan kapsid proteinleridir. L1 proteini, hücreye giriş için α6β4 integrin, heparan sülfat ve glikozaminoglikan dahil üç farklı yüzey reseptörüne bağlanır. L2'nin hücresel yüzey proteinine bağlanması da, HPV enfeksiyonu için gereklidir (Burd, 2003). Enfekte hücrenin sitoplazmasında L2

proteini sitoplazmadan nükleusa virusun etkili transportu için beta-aktin ile etkileşir. L1 ve L2 proteinlerinin reseptör aracılı bir yolla nükleus içine taşınması önemlidir. L2 proteininin DNA'ya bağlanmasından ve enkapsidasyon olaylarından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (Finnen, 2003). Son zamanlarda HPV-16 L2 proteini varlığının, E2'nin transkripsiyonel transaktivasyonunu inhibe ettiği, ancak DNA replikasyonunu etkilemediği bildirilmiştir 30. Viral hayat döngüsünün düzenlenmesinde L2-E2 birleşmesinin etkisi hala araştırılmaktadır (Hebner, 2006, Doorbar, 2006).

2.3.5.Etiyolojisi

Papilloma viruslar, mukoz mebran ve derinin, skuamöz epitel hücrelerine tropizm gösterirler. Bazal keratinositleri hedef alan virus, replikasyon zincirinde, skuamöz epitelin stratum granulozumun ve stratum spinozum tabakasında farklılaşan keratinositlerde ortaya çıkar. Papilloma viruslar, epitel hücrelerinin farklılaşmasını kullanarak bazal tabakadaki kök hücrelerinde virus DNA'sını replike eder. Bazal tabaka dışındaki bütün epidermal tabaka aşırı proliferasyona uğrar. Bütünlüğü bozulmuş bu sınırlı dokuda meydana gelen hiperplazi “verruka ve papillom” olarak adlandırılır. Virusların, hafif doku travmaları sonrası vücuda girdikleri düşünülüyor. Etkenin vücuda girmesinden enfeksiyonun oluşmasına kadar geçen süre 3 haftadan 2 yıla kadar değişebilir. Klinik olarak HPV enfeksiyonları; latent, subklinik ve klinik enfeksiyon şeklinde üç tipe ayrılır:

a) Latent enfeksiyonda, klinik olarak hiçbir bulgu yokken, etken DNA'sı dokularda biyolojik olarak tespit edilebilir ve hücrelerde farklılaşmaya neden olabilir.

b) Subklinik enfeksiyonda, belirgin bir semptom olmamasına karşın, kolposkobik muayene gibi küçük büyütme oranlarıyla dahi hücre düzensizliği görülebilir. CIN'in tiplerine bu dönemde rastlanır.

c) Klinik enfeksiyon, lezyonlar gözle görülebildiği gibi semptomlarda belirgindir. Kondilomlar ve invazif kanserler, klinik enfeksiyonlardır.

Enfeksiyonların çoğu semptomatiktir. Latent dönem çok uzun sürebilir ve bu süre; sigara kullanımı, beslenme, immun sistemi, genetik faktörler gibi çeşitli etkenlere bağlıdır. Genellikle enfeksiyon 2 haftadan 8 aya kadar latent olarak kalabilir. Bazen

üç klinik form aynı anda görülebilir. Dokunun bir kısmında enfeksiyon semptom verirken, diğer kısmında ise HPV enfeksiyonu latent olarak kalabilir. Latent enfeksiyonlu dokuda, virus aktif hale geçebilir ve bu nedenle tedavi sonrasında da nüksler gerçekleşebilir (Koebner Fenomeni).

Epidermis ve dermisi tutan lezyonlar sık görülür; verruca vulgaris (HPV 2 ve HPV 4), veruca plantaris (HPV 1) ve condyloma decuminatum (HPV 6) bunlara örnek teşkil eder. Yüzeyel tabakalarda, virus morfolojik hücre değişikliğine neden olur. Bu sitopatik etki sonucu, sitoplazmada vakuolizasyon ve nükleer düzensizlik, irregüler kromatin kümeleri ve hiperkromazi ile kendini gösteren “koilositoz” HPV enfeksiyonları için tanımlanan bir mikroskopik görünümdür. Koilositler, düşük riskli HPV grupları tarafından oluşturulup, malign dönüşümü göstermeyen, ölü stratum granülozum hücreleridir. Koilositoz dışında akantozis, hiperkeratoz da oluşabilir.

İmmun sistem defekti HPV enfeksiyonunun reaktif olmasına neden olur. İmmun sistemin, HPV’ler üzerinde nasıl bir etki oluşturduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Erken proteinler, geç proteinler ve konakçı organizmadaki tümör süpressör genler, patogeneze sorumlu en önemli faktörlerdir. Yüksek riskli HPV grupları, replikant varyantlardır. Virus, DNA’sını konakçı hücrenin DNA’sına entegre eder. Entegrasyon E1, E2 ve E7 ORFs’nin üzerindeki baskıyı kaldırır. Erken protein olan E6 proteini p53 ile birleşerek parçalanmasına sebep olurken E7’de R6’yı bağlayarak, tümör baskılayıcı genlerin kodladığı bu proteinlerin işlev yapamaz hale gelmesini sağlar. Böylece hücre apoptozu inaktif olarak, hücre proliferasyon fazına geçer. Bu bölgede E6 ve E7 transformasyonu hızlandırdıklarından dolayı onkojenik etkin proteinler olarak adlandırılır. Düşük riskli HPV grupları, epizomal replikasyon yapamayan viruslardan oluşur. Virus konakçı hücreye girdiğinde DNA’sı, epizomal olarak yeni ekstra kromozomal plazmid şeklinde kalıp, entegre olmadıklarından replikasyon gerçekleşmez.

2.3.6. Epidemiyolojisi

Servikal kanser dünya üzerinde, her iki dakikada bir kadının ölümüne neden olan ve değişik ülkelerde yapılan çalışmalara göre kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir (WHO 2006). Dünyada yıllık ortalama 83.100’ü gelişmiş ülkeler, 409.900’ü gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 493 bin kadının

servikal kansere yakalandığı ve 273.505 kadının bu hastalıktan öldüğü bildirilmektedir (WHO 2006). Yıllık olgu sayıları Avrupada 59.929, A.B.D’de 14.670, Güney Asya’da ise 157.759 olarak tahmin edilmektedir (ACS, 2005). Ölüm sayılarının olgu sayılarının yaklaşık yarısına eşit olduğu kabul edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde HPV’na sekonder kanserler kadınlardaki kanserlerin % 15’ini oluşturmakta, 65 yaşın altında bu virusa bağlı kansere yakalanma riski % 15 olarak hesaplanmakta ve yaşam şansının ise % 50’nin altında olduğu bildirilmektedir. HPV virusu bütün dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Sosyo-kültürel ve ekonomik düzeyden bağımsız olarak kadınların % 70-80’i yaşamları boyunca en az bir kez HPV ile enfekte olur (Ceyhan). Korunmasız cinsel ilişki ile 2/3 gibi yüksek oranda bulaşma özelliği gösteren HPV tüm dünyada cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar arasında ilk sıraya yerleşmekte ve her yıl en az 5,5 milyon kişinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Köksal, 2005). Çeşitli toplumlarda HPV prevelansında farklılıklar vardır. Genelde HPV prevelansı 30 yaş üstündeki kadınlara göre genç kadınlarda (18-25 yaş) daha yüksektir ve yaşın artması ile birlikte prevelans düşer. Bütün dünyada kadınlarda HPV infeksiyonu prevelansı % 2-44 arasında değişir. Ortalama onkojenik HPV prevelansı ise % 15.1 olmasına karşılık 30 yaş ve üstü kadınlarda ortalama onkojenik HPV prevelansı % 9.2’dir. HPV 16, hem sitolojik olarak normal kadınlarda, hem de servikal kanser vakaları arasında en yaygın görülen tiptir (Yarkın). HPV ile enfekte olguların % 25’inde infeksiyon tanınamamakta, olguların % 60’ında seropozitivite, % 10’unda DNA pozitifliği, % 4 ‘ünde anormal sitoloji , % 1’inde klinik olarak aşık kondilomalar oluşmaktadır (Vardar, 2005). Genç kadınlardaki HPV infeksiyonlarının çoğu (% 80’den fazlası geçicidir) genellikle klinik belirti görülmeden 6-12 ay içerisinde immün sistem tarafından kendiliğinden temizlenir. Onkojenik HPV tiplerinin neden olduğu infeksiyon kronikleşirse servikal kanser gelişir (Akhan, 2007).

2.3.7. Patogenez ve İmmunité

Papilloma viruslar deri ve müköz membranların skuamöz epitel hücrelerini enfekte ederek burada çoğalırlar ve epitelyal proliferasyona yol açarlar. HPV son derece spesifik bir türdür. Türler arasında HPV bulaşması bildirilmemiştir. HPV’nin bilinen tek konağı insandır (Zur Hausen, 2002). Servikal mukozayı 40’tan fazla HPV tipi enfekte eder ve bunların onkojenik tipleri tanımlanmıştır. HPV genotipleri

prekanseröz lezyon ve servikal kanserle ilişkilerine göre yüksek risk (HR HPV tipleri) ve düşük risk (LR HPV tipleri) HPV tipleri olarak sınıflandırılır.

HR HPV tipleri: 16-18-31-33-35-39-45-52-56-58-59-67-68 ve 70'tir.

LR HPV tipleri: 6-11-40-42-43-44-54-61-70-72-74-81-83 ve 84'tür.

Muhtemel yüksek riskli tipler olarak gruplandırılan HPV 26-51-53-56-66-69 ve 82 hem malign hem de bening lezyonlarda bulunur. Düşük riskli tipleri HPV 6 veya 11 başlıca iyi huylu genital siğillere (condyloma accuminata) sebep olur ve anogenital siğillerin % 90'ında bulunur. Düşük risk HPV 6 ve 11 tipleri düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlarda % 25 oranında, yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve invaziv skuamöz karsinomada ise çok nadir bulunur (Ramael, 2004).

2.3.7.1. HPV ve Hastalık

HPV'lar çeşitli epitelyal lezyonlara sebep olur. HPV'un dizi analizine göre 100'den fazla HPV tipi identifiye edilmiştir. Her biri spesifik epitellerde infeksiyon ile ilişkidir. Evrimsel süreçte HPV'lar farklı grup veya genusta numaralandırılmış ve farklı karakterde infeksiyonlara sebep olmuşlardır. Alfa ve beta papilloma viruslar olmak üzere iki ana HPV genusu vardır ve yaklaşık HPV tiplerinin %90'ı halen bu genusların birinde bulunmaktadır. Beta papilloma virusler tipik olarak insanlarda görülmeyen kutanöz infeksiyonlarla ilişkilidir, fakat immunsuprese ve epidermodysplasia verruciformis (EV) hastalarında bu viruslar non-melanoma deri kanserlerinin gelişmesine sebep olurlar.

HPV çoğunlukla cinsel ilişki sırasında geçmektedir. Genital siğilleri içeren genital HPV infeksiyonu, bakireler, çocuklar ve yeni doğanlar gibi cinsel deneyimi olmayan bireylerde de oluşabilir. LR HPV'ların genital olmayan geçişlerine ilişkin bazı kanıtlar vardır. Çocuğa vertikal veya perinatal geçiş çok düşük ihtimal de olsa olabilir. HPV infeksiyonunda epidemiyolojik risk faktörleri için çalışmalar, hem erkek hem de kadınlar arasında cinsel davranış ilişkilerinin ana gösterge olduğunu açık bir şekilde göstermiştir. En önemli risk faktörleri cinsel eşlerin sayısı, cinselliğe başlama yaşı ve cinsel eşlerinin en az birinde HPV taşıyıcılığı bulunmasıdır.

2.3.7.2. HPV İnfeksiyonunun Doğal Seyri

HPV infeksiyonlarının çoğu geçici ve asemptomatiktir ve klinik belirtilere sebep olmaz. Yeni HPV infeksiyonlarının %70'i 1 yıl içinde ve % 90'ı 2 yıl içinde temizlenir. Yeni infeksiyonların ortalama süresi 12 aydır. HR HPV tipleriyle persistan infeksiyon servikal kanser öncü lezyonları ve invaziv servikal kanser için en önemli risk faktörüdür. HPV tiplerinin prekanseröz lezyonlara progresyonu ve persistanlık için risk diğer HR HPV tiplerine göre HPV 16 ile daha fazladır. İlk HPV infeksiyonu ve servikal kanser gelişimi arasındaki süre genellikle 10-15 yıldır. HPV infeksiyonundan sonra doğal bağışıklığın süresi ve rolünü içeren HPV'nin doğal hikâyesinin birçok yönü tam anlaşılmamıştır.

2.3.7.3. Normal Prodüktif İnfeksiyon

Prodüktif infeksiyonda, virion üretimi sadece supra bazal bölgedeki differansiye hücrelerde yapılır. E1-E2-E4-E5 proteinlerinin çok yüksek düzeyde sentez edilmesi ile viral genom sayısında artış (>1000 viral genom/hücre) olur. Daha sonra epitelyumun üst katlarındaki hücrelerde geç viral proteinler olan L1 ve L2 kapsid proteinleri sentezlenerek, nükleusda virus partiküllerinin montajı yapılır. Sonunda epidermisin yüzeyinden çok sayıda virus ile yüklü keratinositlerin çevreye dökülmesi ile viruslar salınır. HPV'un prodüktif infeksiyonu yüzeyel tabakalarda sitoplazmik vakuolizasyon, perinükleer hale ve genellikle büyük, hiperkromatik nükleus ile karakterize “koilostoz ” denilen sitopatik etki oluşturur. Koilostoz, boşluk anlamına gelen koilos kelimesinden gelir. HPV replikasyonu bazal tabaka hariç epidermisin diğer tabakalarında aşırı proliferasyona yol açar ve hücrelerde hiperplazi (akantoz) ve hiperkeratoz oluşturur.

2.3.7.4. HPV İnfeksiyonunun Oluşması

Tüm papilloma viruslar birçok özelliği paylaşır ve ikozahedral kapsidi içinde çift sarmallı sirküler DNA içerirler. Farklı HPV tipleri arasında viral genomun büyüklükleri hafifçe değişmesine rağmen tipik olarak yaklaşık 8000 bp (HPV 16 için 7904 bp) içerir ve 8 veya 9 ORF (open reading frame) kodlar. Virus kapsidi iki proteinden oluşur. İnfeksiyöz virusların L1 proteini primer yapısal proteindir ve 360 protein kopyası 72 kapsomer içinde organize olur. L2 minör virion proteindir ve tek

L2 molekülünün virionun köşelerinde pentavalan kapsomerlerin merkezinde olduğu düşünülür. Her iki protein virus infektivitesinde önemli rol oynar.

Papilloma viruslar tarafından infeksiyon oluşması, virus partiküllerinin epitel bazal tabakaya bağlanmasını ve bölünen bazal hücrelere girişini gerektirir. Virusun hücreye girişinde rol oynayan reseptörlerle ilgili çelişki vardır, fakat heparan sülfat proteoglikanlarının, ilk bağlanmada ve/veya virus alımında rol oynadığı düşünülmektedir. Diğer viruslarda olduğu gibi HPV'un etkili infeksiyon oluşturmaları için sekonder reseptörlerin varlığının gerektiği görülür ve bu rolün $\alpha 6$ integrin tarafından oynandığı ileri sürülür. Papilloma virus partikülleri bağlanmadan sonra hücreye oldukça yavaş alınırlar ve HPV 16 için bu "clathrincoated" endositoz ile gerçekleşir. Bu giriş modu tüm HPV tiplerinde korunmayabilir, bununla birlikte HPV 31'in "caveolae" yolu ile giriş yaptığı ileri sürülmektedir. Papilloma virus partikülleri geç endozomlarda ve/veya lizozomlarda ayrışır ve viral DNA'nın nukleusa transferini minör kapsid proteini L2 kolaylaştırır. Deneysel sistemlerde, birkaç günden sonra mRNA seviyelerinin artması ile viral transkriptler infeksiyondan sonra 12 saat gibi erken sürede tespit edilebilir.

2.3.7.5. Hücre Proliferasyonunun Stimülasyonu

Birkaç model sistem in vivo infeksiyon sırasında papilloma virus prodüktif döngüsünü incelemek için kullanılmıştır. ROPV (rabbit oral papillomavirus) veya COPV (canineoral papillomavirus) deneysel olarak mukozal epitelyal dokuya inokulasyonunu takiben bazal ve suprabazal hücre proliferasyonundaki artış kolayca gösterilmiştir ve infeksiyondan 4 hafta sonra olgun siğiller görülür hale gelmiştir. İlk infeksiyon ile prodüktif papillomaların ortaya çıkışı arasındaki süre infekte eden virusun titresi ve muhtemelen papillomavirus tipinin yapısına göre değişir. İnoküle edilen titreleri düşük olduğunda papillom oluşumunda gecikme olduğu ileri sürülmüştür. HPV tarafından oluşan servikal lezyonlarda suprabazal epitel hücrelerinin artan proliferasyonu E6 ve E7'nin ekspresyonuna bağlanmıştır (Doorbar, 2006). Doğal infeksiyon sırasında bu genlerin aktivitesi az sayıda infekte hücrenin çoğalmasını sağlar ve bu çoğalan hücreler sonradan infeksiyöz virionları üretirler. Bazal tabakaların üstünde viral epizomların replikasyonu için E1 ve E2 ile birlikte E6 ve E7 proteinleri hücreleri S fazı içine çekmek için gereklidir. Suprabazal hücreler

çoğunlukla hücre siklusundan çıkar ve deri tarafından sağlanan koruyucu bariyeri oluşturma için terminal differensiasyon süreci başlar. Buna karşılık HPV ile infekte keratinositlerde hücre siklusunun durdurulması gerçekleşmez ve normal terminal differensiasyon meydana gelmez (John, 2008).

2.3.7.6. Genom Amplifikasyonu

Hücre proliferasyonu, lezyon formasyonu ve viral epizomun devamı için gerekli olmasına rağmen, tüm papilloma viruslar sonuçta amplifiye edilir ve genomlarını paketleyerek infeksiyöz virionlar oluşturur. Geç olayların başlamasını neyin sağladığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır, fakat infekte hücre epitelyal yüzeye doğru hareket ettikçe kısmen hücresel çevredeki değişikliklere bağlı olduğu görülmektedir. Bunun için differensiasyona bağımlı olan promoterin aktive olması kritik bir öneme sahiptir ki bu promoter birçok papilloma virus tiplerinde E7 ORF (P670 HPV16'da, p742 HPV31'de) içinde bulunur (Bodily, 2005). Differensiasyona bağımlı promoterin aktivasyonu, genom amplifikasyonundan daha ziyade hücresel sinyallerdeki değişikliklere bağlıdır ve replikasyon için gerekli viral proteinlerin (E1, E2, E4 ve E5) artışına sebep olur. Prodüktif infeksiyonu destekleyen hücreler E4'e karşı oluşan antikolar kullanılarak gözlenebilir, hâlbuki genom amplifikasyonunu destekleyenler aynı zamanda E7 de içerir. Viral genom amplifikasyonunda E1 ve E2'nin rolü iyi kurulmuştur. E1, papilloma viruslar arasında son derece iyi korunmuş ve viral orijinde 6 kez tekrarlanan ortak motif (AACNAT) için zayıf affiniteye sahiptir (Middleton, 2003).

2.3.8. Klinik

İnsan papilloma virüsü sadece serviks kanserlerinde değil aynı zamanda deri ve faringeal kanserler gibi diğer malignensilerle ilişkili olan vulvar, vajinal, penil ve anal kanserlerden de sorumludur. Yaklaşık 40 HPV tipinin genital mukoza enfeksiyonuna sebep olduğu bilinmektedir ve kanserojen potansiyeline göre sınıflandırılmaktadır. Düşük riskli tipler genital siğiller ve düşük dereceli genital anormallikleri içeren benign lezyonlara sebep olur. Ancak genital kanserlerde bulunmazlar. Bu nedenle “düşük riskli” olarak adlandırılırlar. Yüksek riskli tipler hem düşük hem de yüksek dereceli prekanseröz lezyonlara sebep olurlar. Bununla beraber,

invaziv kanserlerde görülen tipler için “yüksek riskli” tanımlaması yapılmaktadır (Ramael, 2004).

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik olmakla birlikte değişik klinik tablolar ortaya çıkabilir. Değişken klinik tablo, virüsün tipine (HPV 16 ve HPV 18 invaziv karsinom ile ilişkilidir), lezyonun lokalizasyonuna (respiratuvar papillomatozis gibi), bireyin immünolojik durumuna (gebeler ve immun yetmezliği olanlarda daha ağır tablo) ve epitelin doğasına (serviksin transformasyon bölgesindeki metaplazik skuamöz epitel, HPV veya diğer kofaktörlerin onkojenik etkilerine daha yatkındır) bağlıdır. Genital siğiller birkaç ayda gözlenirken, servikal kanser gelişimi yıllar alabilmektedir. Bununla birlikte, çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatiktir ve sadece HPV DNA testi uygulandığında tespit edilmektedir. Sağlıklı bireylerde, enfeksiyonun %75’inden fazlası otuzuncu ayda belli olur. Bu durum özellikle düşük riskli tiplerde doğrulanmıştır. Genital HPV enfeksiyonunun başlıca klinik aşamaları; 1. latent, 2. subklinik ve 3. klinik dönemlerdir. Virüs ilk olarak bazal laminaya yakın stratum germinativumdaki hücreleri enfekte eder, bu da en çok cinsel ilişkiye bağlı mikrotravmaların olduğu bölgede oluşur. Latent dönemde hastalığın sitolojik ya da morfolojik hiçbir bulgusu yoktur, sadece ultra sensitif PCR teknikleri ile HPV DNA’sı gösterilebilir. Subklinik dönemde HPV’ye bağlı sitolojik ve mikroskopik değişiklikler veya kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonlar söz konusudur. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve intraepiteliyal neoplaziler genelde bu döneme oluşur. Genital kondilom ya da invaziv kanser gibi gözle görülebilen lezyonların ve belirtilerin bulunduğu dönem ise klinik dönemdir. İmmünolojik kontrolün kaybıyla virüs genomu replike olur ve buna bağlı olarak da ortaya çıkan büyüme faktörlerinin etkisiyle epitel proliferasyonu, intermediyer hücre hiperplazisi ve hiperkromazi oluşmaktadır. Normalde CIN, subklinik bir enfeksiyon olup, kapiller ve stromal proliferasyon gözle görülebilecek bir kondilom yapacak düzeyde değildir. Ancak olguların %30’unda bu proliferasyon aşırı olup, servikte gözle görülebilir ekzofitik kondilom gelişebilir. Epitel tabakası üst sıralarında HPV karakteristik bulgusu olan “koilositoz” ortaya çıkmaktadır. Koilositler malign dönüşüm gösteremeyen, ölü ya da ölmekte olan stratum granulosum hücreleridir. Koilosit nükleusu düzensiz ve virüs partikülleri ile dolu olduğu için hiperkromatiktir. Sitoplazmada çekirdeğin hemen üzerinde vakuol bulundurmaktadır. Bu koilositler

aslında daha çok düşük risk grubundaki HPV enfeksiyonlarının belirtici olarak görülmektedir.

2.3.9. Tanı Yöntemleri

Serviks kanseri ‘önlenebilir’ nitelikte olan çok az kanser türünden birisidir. Serviks kanserinin önlenmesine yönelik stratejiler günümüzde benign ve prekanseröz lezyonların erken tanısı ve tedavisine dayanmaktadır. Servikal smearde rastlanılan morfolojik bozukluklarda daha ayrıntılı inceleme için kolposkopi uygulanmakta ve prekanseröz lezyonların erken dönemde tedavisi yapılmaktadır. Serviks kanserinde erken tanı ile etkin koruma sağlanabileceği için bu amaca yönelik birçok tanı yöntemleri geliştirilmiştir.

Cinse özgül antiserum kullanılarak doku veya yayma örneklerinde HPV ile olan produktif viral enfeksiyon, immunolojik bir test ile saptanabilir. EM (elektron mikroskobu) yöntemi ile virusun veya infekte dokuda in situ hibridizasyon (ISH) yöntemiyle viral DNA’nın gösterilmesiyle tanı gerçekleştirilebilir. Ancak özgül bir HPV tipinin laboratuvar tanısı, nükleik asit çalışmalarının yapılmasını gerektirir.

1. Fizik muayene

Spesivitesi ve sensivitesi az olmasına rağmen iyi bir ışıklandırma ile tecrübeli klinisyen tarafından teşhis koydurucu en basit tanı yöntemlerinden biridir. Hastaya uygun ve rahat bir pozisyon verildikten sonra, perianal ve anal bölge, labialar, vajen ve özellikle serviks muayene edilir.

2. Kolposkopi: Kolposkopinin kelime anlamı vagina içine bakmaktır (colpo ve scope). Kolposkop, Hans Hinselman ve ark.’ları tarafından ilk kez 1925 yılında icat edilmiştir. Coppelsan, Kolstad, Stahl, Townsed ve Burghardt gibi araştırmacılar 1960’ların sonu ve 1970’lerin başlarında kolposkopi ile ilgili terminolojiyi genişleterek değiştirmişlerdir. Bu gelişimi takiben servikal lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi, giderek daha sık kullanılır olmuştur. Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal PAP smear testi sonucunda biyopsi yapılacak alanların tesbit edilmesidir.

Transformasyon zonu, skuamöz hücreli kanserlerin bu noktada gelişmeye başlamasından dolayı incelenmesi önemlidir. Kolposkop, parlak ışıktaki serviksini 6–40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan bir mikroskoptur.

2.1 KOLPOSKOPİK MORFOLOJİ:

Kolposkopik bulguların yorumlanmasının en yararlı yolu kolpofotograflardır. Bazen aynı görüntü farklı histolojilerde görülebilir, bu paradoksta ancak histolojinin bilinmesi sorunu çözer.

2.1.1. Squamöz epitel:

Squamöz epitel yüzeyi düzgün olup gland açıklıkları ile kesintiye uğramaz (23). Reprodüktif dönemde genelde mat kırmızı renktedir. Bu soluk kırmızıdan pembeye kadar değişebilir. (23). Squamöz epitelde asetik asit uygulamasından sonra renk değişimi gözlenmezken içerdiği yüksek glikojenden dolayı Schiller testinde kuvvetli iyot tutar.

2.1.2 Atrofik squamöz epitel:

Menopozdan sonra östojen replasmanı yapılmadığı durumlarda epitel incelir, glikojen içeriği azalır ve stromal kan akımı azalır. Bu değişiklikler epitelin soluk görünmesine ve kapiller damar ağında incelmeye yol açar. Bu değişimler yaygın olabilir ya da adacıklar şeklinde olabilir ve bu durum iodinün düzensiz alınımından dolayı alacalı görünüme yol açar. Yaşlılarda epitel glikojenin tamamen kaybına bağlı olarak açık kahverengi ya da sarı görünüm kazanır. Epitelin incelmesi terminal damarları minör travmalara karşı daha hassas hale getirir ve bu durum subepitelyal hemoraji ve erozyonlara yol açar.

2.1.3 Kolumnar epitel: Normal kolumnar epitel villöz görünümündedir. Tek katlı olduğundan dolayı altındaki vasküler yapılar daha belirgindir bu da epitelin renginin daha kırmızı görünmesine neden olur. Asetik asit uygulamasından sonra villöz yapı belirgin beyaz görünür.

2.1.4 Transformasyon zonu: Nonspesifik kırmızı bir alan olarak görünür. Asetik asit uygulaması ile grimsi beyazımsı bir renk şeklinde görünür. Zon içinde

gland ağızları ve küçük adacıklar şeklinde kolumnar epitel bulunur. Orijinal squamöz epitelden sınırları net olarak ayırt edilemez. Transformasyon zonundaki bez açıklıklarının olması, retansiyon kistlerinin olması ve kapiller ağların daha belirgin olması, kolumnar epiteli orijinal squamöz epitelden ayırt edebilir. İmmatür ya da aktif metaplazi sürecindeki epitelin asetowhite olduğu ve anormal epitle karışması kolay olduğu için tanımak zordur.

Coppleason ve Reid metaplazinin kolposkopik olarak tanınabilecek üç aşamadan geçtiğini tanımlamıştır.

Stage 1: Kolumnar epitel villuslarının ışık geçirgenliği azalmıştır ve villuslar buzlu cam gibi görünürler.

Stage 2: Üzüm benzeri konfigürasyon kaybolmuş, komşu villuslar birleşmiş ve aralarındaki boşluk dolmuştur.

Stage 3: Villöz yapı tamamen kaybolmuş, ışık geçirgenliği giderek azalan yeni bir yüzey teşekkül etmiştir. Villusların birleşimi sonucu artık normal yassı hücreli bir epitel görünümü oluşmuştur.

2.1.5 Vasküler yapılar: Squamöz epitelde ilk kez Koller ve Kolstad tarafınan tanımlanan 4 kapiller tipi ayırt edilebilir.

Saç tokası şeklinde kapillerler: Bu tipteki terminal vasküler yapılar, bir halka oluşturan, çekince kalibrasyondaki bir inen bir de çıkan daldan oluşurlar. Eğer yüzey epiteli çok ince ise kolposkopide tüm bir halkayı izlemek olasıdır. Ancak genellikle halkanın uç kısımları izlenir. Böylece kolposkopide yoğun ve düzenli olarak dizilmiş küçük noktacıklar olarak görülürler.

Ağ kapillerleri: Bazen yassı hücreli epitelin terminal kapilleri birbirleri ile ağ şeklinde bağlantı yapan çok ince, oldukça düzensiz bir yapı oluşturabilirler.

Çift kapillerler: Saç tokası tipindeki terminal kapillerlerin, halkalarının ucunda iki ya da daha fazla çıkıntı olduğu zaman bu terim kullanılır. Şekilleri, çatal, geyik boynuzu ya da yonca yaprağına benzeyebilir. Bu tip görünüm çoğunlukla trichomonas vaginalis enfeksiyonlarında görülmektedir.

Dallanma gösteren damarlar: Daha büyük yapıdaki terminal damarlar irregüler bir dallanma paterni gösterirler. Ancak düzenli şekilde dal verdikçe daha ince bir kalibrasyona ulaşır, ince bir ağ yapısı ile sonlanırlar. Sadece transformasyon zonunda izlenirler. Özellikle retansiyon duvarlarında ya da gland ve yarıkların ağızlarında izlenirler. Orijinal yassı hücreli epitel; tipik olarak düzgün pembe görünümü ile karakterizedir. Şayet yüzeyi temizleyip SF ile ıslatılırsa tipik saç tokası şeklindeki kapillerler kolaylıkla izlenebilir.

2.2 ANORMAL KOLPOSKOPİK MORFOLOJİ:

2.2.1 Lökoplaki: Lökoplaki genellikle çıplak gözle görülebilir. Bazen kolposkopi gerekebilir. Histolojik olarak lökoplaki parakeratoz ve gerçek keratinizasyona karşılıktır, ama bu kolposkopik olarak saptanamaz. Kolposkopik olarak yama tarzı beyaz düzenli görünüm parakeratoza karşılık gelirken, hiperkeratoz kalın düzensiz yüzeyli plaklar şeklinde izlenir. Eğer keratin tabakası tamamen ortadan kaldırılırsa alttaki epitelin sıklıkla punktuasyon gösterdiği görülür. Hinsellman bunu zemin lökoplakisi olarak tanımamıştır (15-38). Lökoplaki transformasyon zonu içinde ya da dışında olabilir. Dışında olduğunda; orijinal squamöz epitelden köken almaktadır. Lökoplaki ile ilgili önemli bir husus; alttaki epitelin kolposkopik olarak tahmin edilememesidir. Topografik çalışmalar göstermiştir ki; tedavi gerektiren lökoplakiler transformasyon zonu dışındakilerdir ve bunların % 38 i CIN, % 62 si bening akantotik epiteldir.

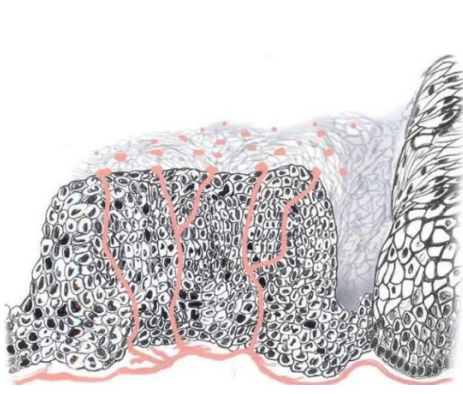
2.2.2. Anormal vasküler görünüm: Garip dağılımlı kaba dallanmalar yaparlar. Gelişimlerinden tümör anjiogenezis faktör sorumludur. Neoplastik dokuyu hızlı beslemek için hızlı prolifere olurlar. Sistemik olmayıp düzensiz dallanmalar gösterirler. Kolposkopide değişik çaplarda asimetrik görünürler. Epiteli kaplayan birkaç hücre tabakası ile yüzeyel olarak doğarlar. Genellikle horizontal olarak seyrederler. Sıklıkla kısa dallanmalar yaparlar. İmmatür metaplazi ve karsinom bulgusu olabilirler. Görüldüğünde biyopsi yapılması zorunludur. İnterkapiller mesafe ortalama 50 ile 200 mikrometre arasındadır. Displazi ağırlaştıkça mesafe artar. CIN I de ortalama 200 mikrometre iken, CIN II de 450-500 mikrometreye varabilir.

Puntuasyon: Puntuasyon, lökoplakinin keratin tabakası altında oluşabilir. Genellikle punktuasyon bez açıklıkları, nabotian folikülleri ya da transformasyon

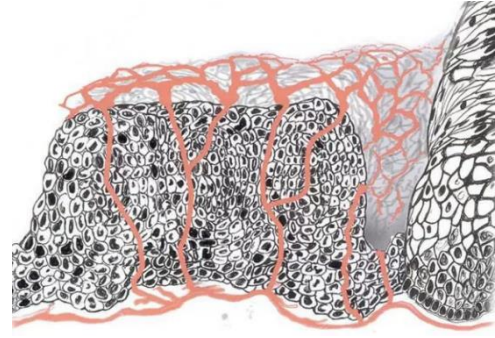
zonunun diğer bulgularının olmadığı yüzeylerde görülür. Puntuasyon derecesi alttaki epitelin anormalliğinin derecesi ile paralel olarak değişir. Puntuasyonun tipi kolposkopik değerlendirmede karar verdirici değere sahiptir. Pratikte tanısal değeri olan 2 tip puntuasyon vardır. İnce ve kaba puntuasyon. Her zaman mümkün olmasa da 2 tip arasında ayırım yapmayı sağlayan iyi tanısal kriterler vardır. Bu bulgular her zaman şüphe ile karşılanmalı ve biyopsi alınmalıdır. Genellikle ince puntuasyon eşit derecede ince mozaizm ile beraberdir. İnce fokal puntuasyonlar enflamasyon nedeni ile olabilir, fakat iodin testinden sonra bu alanlar iodin tutarak sınırları kaybolur. Kaba puntuasyonda peteşiler daha belirgindir ve aynı zamanda geniş şekilde yayılmıştır. Asetik asit uygulamasından sonra kaba puntuasyonlar onu çevreleyen yüzey epitelinden belirgin şekilde farklı görülür.

Mozaizm: İnce ve kaba olmak üzere ikiye ayrılır. İnce mozaizm keskin sınırlardan oluşmaktadır. Asetik asit uygulamadan önce görünüm nonspesifik olabilir ama bez açıklıkları ve retansiyon kistleri yoktur. Asetik asit uygulamasından sonra gri beyaz renk değişikliği belirgin görülür ve sınırlar netleşerek kan damarları daha az şüpheli olur. Mozaizm soluk kırmızı çizgilerden oluşan bir ağ tarafından belirlenir. Genellikle mozaizmin ince ya da kaba olduğunu sınıflamak zor olup bu lezyonlar genellikle LGSIL tarafından oluşur.

Kaba mozaizm mozaik paternin oldukça belirgin şekilde irregüler formu ile karakterizedir ve fissürler oldukça belirgindir. Transformasyon zonu dışında orijinal squamöz epitelde bulunabilir. İzole bölgelerde de görülüp diğer lezyonlarla beraberlik gösterebilirler. Diğer lezyonlarla beraber olduğunda daha periferde yerleşik olan lezyonlar genelde LGSIL ya da sadece akantotik epitelidir. Topografik çalışmalarda mozaizm ya da puntuasyon % 84 oranında transformasyon zonu dışında görülmüştür. Transformasyon zonu dışındakilerde % 70 benign akantotik epitele % 30 CIN a karşılık gelirken transformasyon zonu içinde ise %80 CIN e karşılık gelir.



Şekil 2.20. Punktasyon



Şekil 2.21. Mozaik Patern

2.2.3. Atipik Transformasyon zonu: Atipik transformasyon zonu terimini; lökoplaki, punktuasyon ve mozaizm gibi tüm anormal kolposkopik bulguları pratik olarak gösteren kapsayıcı bir terim olarak kullanmak yanlıştır. Çünkü bu lezyonlar transformasyon zonu dışında da yer alırlar. Transformasyon konseptini tüm kolposkopik lezyonlar için genişletmek mümkündür, çünkü tüm atipik epiteller kolumnar ya da orijinal squamöz epitel olsun transformasyon nedeniyle oluşur. Transformasyon zonu terimini kolumnar epitelin squamöz epitele dönüştüğü alanlar olarak anlamak gerekir. Bu alan ektopinin varlığı ile karakterizedir. Aksine squamöz epitel içinde gerçekleşen potansiyel değişimler tahmin edilemez. Bu nedenle servikal kanserin bir atipik transformasyon zonundan kaynaklandığı terimi yanlıştır. Herhangi bir yanlış anlamadan kaçınmak için “beyaz epitelle” eş anlamlı “atipik transformasyon zonu” terimi kullanılmaya devam edilmektedir.

Beyaz epitel, mozaizm, punktuasyon ya da lökoplaki göstermez ve genellikle bez ağzları hatta retansiyon kistleri içerir. Beyaz epitel genellikle normal transformasyon zonu gibi olmasına rağmen bir çok önemli farklılıklar gösterir. Bu nedenle transformasyonun belirteçleri (örneğin bez ağzları, retansiyon kistleri, rezidüel kolumnar epitel adaları) açısından squamokolumnar bileşke ile benzerdir fakat aşağıdaki özelliklerden bir ya da daha fazlası ile normalden ayrılır.

-Asetik asit uygulaması öncesinde sarı-kırmızı donuklaşan renk değişimi vardır. Asetik asit uygulaması ile kırmızıdan beyaza olan renk değişimi daha belirgindir.

-Bez açıklıklarının daralması

-Ara sıra zengin vaskülerite ile birlikte nadiren atipik damarların görülmesi

-İyodin uygulamasından sonra çevresinin sınırlarını belirginleştirecek kadar hafif sarı renkte boyanması

Bu kriterler daima atipik epitel gelişimini göstermez. Transformasyon sadece hafif keratinizasyon ve uzamış stromal papilla olmadan akantotik epitele dönüşebilir ve bu nedenle kolposkopik olarak keratoz, mozaizm ya da punktuasyon gözlenmeyebilir. Normal ile karşılaştırıldığında akantotik epitel daha belirgin renk değişikliği gösterir ve orijinal squamöz epitel ile olan sınırı daha belirgindir. Bu farklılıklara rağmen her zaman kolposkopik olarak akantotik epitel ve CIN ayırımını yapmak mümkün değildir.

2.2.4. Göze çarpmayan İodin sarı bölgeler: Kolposkopik muayenede iodin test kullanılırsa ve eklenirse iyi sınırlanmış iyot sarı alanlar görülecektir. Bu iodin sarı alanlar diğer lezyonlarla beraber olabilir. Kolposkopik olarak göze çarpmayan iyoın sarı alanlar genellikle benign akantotik epitelden oluşmaktadır. Bu alanlarda neoplazi riski düşüktür.

2.2.5 Erken invazif karsinom bulguları: Stroma içine yalnızca milimetrik boyutta ulaşmış karsinom kolposkop ile görünmeyebilir. Bu alanlar daha çok CIN içerirler. Erken invazif karsinomun kolposkopik bulguları indirektir. Erken invazif karsinom ihtimali lezyonun genişliği ile paralel olarak artar. Bununla beraber değişik tipte lezyonlar bir arada olduğu zaman erken invazif karsinom riski de artmaktadır. Atipik vasküler yapılar olduğunda invazyon şüphesi vardır. Tamamı küçük olup kötü vaskülerite gösteren lezyonlar invazif olabilir. Şaşırtıcı olarak; kolposkopik bulguların çok az olduğu erken invazif karsinom vakaları da vardır. Mikroinvazif karsinomanın belirlenmesi lezyonun genişliği ve lokalizasyonuna bağlıdır. Erken mikroinvazif karsinom tamamen endoservikal kanal içinde ise herhangi bir bulguya rastlanmayabilir.

Atipik damarların fokal toplanmasıyla karakterize ektoservikal lezyonlar yüksek derecede mikroinvazif karsinom riski taşırlar. Atipik damarlar daima irregüler özelliktedirler ve kanamaya yatkındırlar. Bir miktar geniş vasküler yapılar lezyon dışında önemsiz çaprazlanmalar yapabilir ya da polipoid yapılar oluşturabilir. Eğer

lezyon endoservikal kanala doğru gelişim gösteriyorsa kolposkopik olarak tanısı güçtür ama imkânsız değildir. İnvazyonu tahmin edebilme ancak olgulardan alınan konizasyon spesmenlerindeki histolojik ile kolposkopik bulguların dikkatli retrospektif analizi ile mümkündür.

2.2.6 İnvazif karsinoma: Ektoserviksteki invazif karsinoma çıplak gözle görülebilir. Tümör tamamen endoservikal kanal içinde olsa dahi kolposkopa görülebilir. Büyük tümörlere bağlı olarak ektoserviks görünümü bozulur. Ekzofitik lezyonlar geniş mantarsı tümörler gibi vaginaya sarkabilirler. Tersine endofitik lezyonlar sadece kırmızı ya da beyaz aşınmış alanlar olarak görülebilirler. Bunlar yüzeysel papiller yapıları ve atipik damarları sayesinde tanınabilirler. Yüzeysel ülser ve düz endofitik karsinomanın çıplak göz ya da kolposkopa tanısı güç olabilir. Bu tip olgularda palpasyon ve Chrobak's saund'un kullanılması ayırmada değerli bilgiler verir. İnvazif karsinoma kısmen endofitik kısmen ekzofitik görülür. Çoğu eksternal olsa yakın yerleşme eğilimlidirler. Yüzeysel invazif karsinomlar sıklıkla karnıbahar gibi düzensiz yarıkların olduğu yüzeysel görünüme sahiptirler. Eğer papilla bir derceye kadar düzenli görünüme sahip ise ektopi ile karıştırılabilir. Ülserasyon ve doku harabiyetinin derecesi çoğu büyümüş tümörlerde daha belirgindir. Bazen tümör sapsız ya da düz papilla şeklinde görülebilir.

Chrobak's saund'un kullanılması ve vasküler yapısı sayesinde benign papilladan ayırt edilebilir. Bir keratotik yüzey ile endofitik tümör daha ileri bir tanısal problem gösterebilir. Keratotik lezyonlardan biyopsi alınması ile hatalardan kaçınılabilir. Keratotik lezyonun histolojik doğasının kolposkop ile tahmini daha zordur, çünkü epitel keratin tarafından maskelenmiştir.

İnvazif karsinom olguları atipik vasküler yapıların tanınması için iyi bir fırsattır. Bu asetik asit uygulamadan önce kuru bir gaz ile serviksin dikkatli bir şekilde temizlenmesiyle olur. İnvazif lezyonlar asetik asit uygulaması ile daha belirgin olurlar.

2.2.7. Adenokarsinoma insitu ve mikroinvazif adenokarsinoma:

Adenokarsinoma in situ ya da mikroinvazif adenokarsinom düşündürecek kolposkopik bulgu yoktur. Çünkü bu lezyonlar genellikle CIN la beraber görülür ve CIN ın içerdiği kolposkopik değişimler izlenir. Ayrıca atipik glandüler epitel genellikle

glandın kriptalarına lokalizedir. Yüzeyel olduğunda sıklıkla frajildir. Bir dereceye kadar geniş olan mikroinvazif adenokarsinoma nadiren kolposkop ile görülebilir fakat bu durumda squamöz hücreli karsinomdan ayırt edilmesi güç olabilir.

2.2.8. Kondilomatöz lezyonlar:

Serviksteki düz kondilomatöz lezyonların tanımı kolposkopi için kritikti. Kolposkopik kolpitin anlatımı kolposkopik tanıya yeni bir boyut kattı. Kondiloma accuminata genellikle kolposkopik olarak kolayca tanınır. Eksternal ostan izoledir ve ekzofitik karsinomla karışabilir. Yüzeyel kondilomatöz lezyon klasik olarak papiller yapıdadır. Yapısal detayları keratin tarafından maskelenebilir. Kondilomların renkleri keratinizasyonun derecesine göre değişir ve açık kırmızıdan beyaza kadar değişen renklerde görülebilir. Kondilomlar sıklıkla multipl olup değişik boyutlardadır. Daha yüksek büyütmelelerde kondilom içindeki damarlar virgül, tirbüşon ya da boynuzsu şekilde görülebilir ve bunlar göreceli olarak geniş çaplarından dolayı malignite şüphesi uyandırabilir. Düz ve pürüzsüz olanlar hiperkeratozisin bir sonucu olarak tipik inci gibi görünme eğilimindedirler. Tipik ve atipik kondilomlar arasında şüpheli kriterler ortaya konmamıştır. Kaba mozaizm ve punktuasyon hem CIN hem de akantoik epitelde görülebilir. Schiller testinde; kondilomatöz lezyonlar ve aynı lezyonun yüzeyi farklı iyot tutma eğilimindedirler. Bu durum fokal keratin üretiminden kaynaklanabilir. Bu nedenle iyot tutulumu noktasaldır. Benzer görünümlü kondilomatöz ve nonkondilomatöz lezyonları anlayabilmek için Reid ve arkadaşları subklinik HPV enfeksiyonunu destekleyen bir sınıflama önerdiler. Kondilomatöz lezyonda depo edilen glikojenin derecesine göre iyodin pozitif mozaizm ya da punktuasyon tanımlandı. Bu tablonun daima kondilomatöz lezyonlardan dolayı olup olmadığı ve tipik olup olmadığı açık değildir. Uzun stromal papilla ile ilişkili glikojen içeren epitel tarafından oluşturulan mozaik gibi lezyonlardır. Bunlar düz kondilomların karakterlerini gösterirler. İyodin pozitif lezyonlar; iyot uygulamasından önce inci benzeri yüzeylerinden başka nonspesifik bir şekilde de görülebilirler.

3-KARIŞIK KOLPOSKOPİK BULGULAR:

3.1. İnflamatuvar değişiklikler: Vaginanın diffüz inflamasyonu nonspesifik kolposkopik görünüme sahiptir. Kapiller dilatasyonun eşlik ettiği stromanın yamalı infiltratif inflamasyonundan dolayı bazı fokal lezyonların görünümü önem kazanır.

Tanısal güçlükler focusla daha büyük olduklarında ortaya çıkarlar ve kolayca ayırt edilebilirler. Trikomonal enfeksiyon görüntüsü tipik köpük şeklinde görülür. Sekresyonlar uzaklaştırıldığında çok sayıda kırmızı nokta görülebilir. İnflamatuar fokuslar serviks yüzeyinde dağılmışlardır. Asetik asit uygulamasından sonra bu kırmızı noktalar beyazımsı renk alırlar. Squamöz epitel inflamasyondan dolayı daima gevşektir. Epitelin hasarlanması glikojenin kaybına neden olabilir ve bu durumda iyodin testi negatif olabilir. İnflamatuar değişikliklerde iyodin test sonucu tipik olarak leopar derisi şeklinde kendini gösterir. Çilek servisit uniform 5 mm genişliğinde kırmızı noktasal görüntüyle karakterizedir. Bu değişiklik de genellikle trichomonas vaginalis enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. İnflame alan daima iodin negatiftir ve marjini belirsizdir. Çoğu olguda vagina da tutulmuştur.

3.2. Polip: Polipler endoservikal kanal içinde, daha uzak yerleşimli olsalar dahi kolposkop ile rahatlıkla görülebilirler. Kolpokopide hedef polipleri belirlemek ve onların yüzey değişimlerini genel kolposkopik kriterlere göre değerlendirmektir. Polip squamöz epitelden gelişebilir, bu durumda tipik üzüm benzeri görüntüsü ile tanınacaktır. Çok sıklıkla polip düzgün yüzeyli squamöz epitel ile örtülür. Poliplerin sınırları belirgindir. Nadiren epitel atipik olabilir ve kolposkopik değişiklikleri serviksin diğer bölgelerindeki atipik değişimlerine uyar. Polip tek ya da çok sayıda olabilir. Ektopi, transformasyon zonundan ya da serviksin diğer herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilir. Ara sıra kanayan polipoid yapılar görülebilir ve bunlar endometrial kanserin ya da vagene sarkan myomların habercisi olabilirler.

3.3. Konizasyon sonrası değişimler: Konizasyon sonrası serviks squamöz epitel ile kaplanır ve düzgün görünüme sahiptir. Squamokolumnar bileşke eksternal osda tekrar belirir. Bazen konizasyon sonrasında gelişen skar dokusu açık bir şekilde ektopiye benzer bir çıkıntı yapabilir ve bu durum diğer anomalilerle karıştırılabilir. Fakat bu durumda alanın Schiller testi ile kahverengi benzeri lekелendiği görülür. Epitel altındaki skar dokusundan dolayı lekelenme ince bir şekilde görülür. Bu durum stromanın kolposkopik görünüme nasıl etki edebileceğinin iyi bir örneğidir. Konizasyondan altı hafta sonra skar yayılabilir.

LEEP konizasyondan sonraki değişiklikler de soğuk konizasyon değişikliklerine benzerdir. Takip eden kolposkopilerde doğru teknik ile squamokolumnar bileşke görülebilir.

Laser vaporizasyon teknikleri ile mükemmel kozmetik sonuçlar elde edilir. Eksik konizasyondan kaynaklanan rezidüel lezyonlar yeni oluşmuş eksternal os bölgesinde takip eden kolposkopik muayenede saptanabilir. Sturmdorf sütünü kısmen kötü kozmetik sonuca yol açtığı için konizasyon sonrası uygulanması terkedilmiştir.

4-KOLPOSKOPİK MUAYENE TEKNİĞİ:

4.1. Pozisyon: Hasta litotomi pozisyonunda yatırılır. Spekulumlarla serviks ve forniksler açığa çıkarılır.

Smear alınması: Smear muayeneye başlarken ve asetik asit uygulamadan alınmalıdır. Yaklaşık 5 günlük vaginal duş yapılmamış olması ve lokal tedavi uygulanmamış olması tercih edilir. Smear kolposkopi rehberliğinde asetik asit uygulamadan kolposkopide görülebilir bir anormal lezyon ya da transformasyon zonundan alınabilir. Fakat tüm serviksin örneklenmesi tercih edilmektedir.



Resim 2.1. Kolposkopik Muayene Tekniği

4.2. Direkt bakış: Serum fizyolojik ile ıslatılmış bir gaz ile serviks nazıkçe mukustan temizlenir. Önce çıplak gözle sonra kolposkop ile serviks vizüalize edilir.

Multipar serviksin dudakları ters çevrilmeli bu sayede endoservikal kanalın aşağı kısmı görülmelidir. Direk bakışta renk değişiklikleri, normal doku ile lezyonlar arasındaki yüzeyel kontur ya da marjinler dikkatlice kaydedilmelidir.

4.3. Asetik asit testi: Hinselmann servikal mukustan kurtulmak için % 3 lük asetik asit kullanmıştır. Asetik asit mukus aglütinasyonuna neden olarak ortamdan uzaklaştırır. Serviksin temizliği kolposkopik muayenenin kalitesini artırdığı söylenmiştir. Asetik asit kolumnar epitelin şişmesine neden olarak beyaz üzüm benzeri şekle dönüşmesine yol açar. Ayrıca anormal transfomasyon zonu lezyonlarının da tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. Asetik asitin etkisi hücrenin içerdiği nükleer protein miktarına bağlı olduğundan ve anormal beyaz epitelde daha yüksek oranda protein olduğundan bu epitelde maksimum oranda astik asit tutulumu olacaktır. Böylece ışığın geçişi engellenmiş olacaktır. Asetik asitin patolojik epiteldeki etkisi kolumnar epitelde olduğu kadar hızlı değildir. Asetik asit uygulaması sonrası görülen beyaz epitel lökoplaki ile karıştırılmamalıdır. Asetik asit olmadan kolposkopik muayene tamamlanamaz.

4.4. Schiller testi: İyodin testi ilk kez 1929 'da Schiller tarafından tanımlanmış ve kullanılmıştır. O zamandan beri hala kullanılmaktadır. Testin önemi hala tartışmalı olup bazı tecrübeli kolposkopistler tarafından kullanılmamaktadır. Glukojeni yoğun miktarda içeren normal squamöz epitel tarafından tutulur, fakat kolumnar epitel ile anormal epitel tarafından tutulmamaktadır

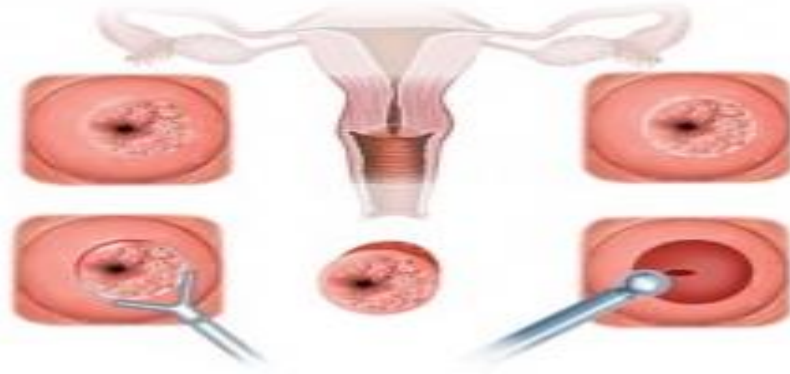
4.5. Biyopsi: Yalnızca kolposkopik muayene sonrasında biyopsi alınmalıdır. Bu lezyonun genişliğine göre punch biyopsi, LEEP ya da endoservikal küretaj şeklinde olabilir.

Punch biyopsi: Kolposkopik kontrol altında biyopsi yapılacak alana doğru biyopsi forsepsi yönlendirilir. Kolposkopik muayenenin hedefi biyopsi alınacak hedefi belirlemedir.



Resim 2.2. Biyopsi Forsepsi

Loop diathermy excision: Bu teknik sayesinde tanımlanan lezyonun tam eksizyonu ile tedavisi mümkün olabilmektedir. Hekime tek seferde gör ve tedavi et şansı tanımaktadır. Kesme ve koagülasyon aynı anda sağlanmaktadır. İşlem genel ya da lokal anestezi gerektirir. İşlem sonrası hemostaz top başlı elektrod ile sağlanır.



Şekil2.22.Leep

Endoservikal küretaj: Daha çok squamokolumnar bileşkenin yukarısındaki şüphe edilen anormallikleri yakalamak için uygulanmaktadır. İşlem ağrılıdır, hasta bu konuda uyarılmalıdır.

KOLPOSKOPİ ENDİKASYONLARI:

1. Anormal smear sonucu olan olgular
2. HPV pozitif kadınlar
3. Vulvar, vaginal ya da servikal kondilomu olan kadınlar
4. Serviksin muayenesinde klinik şüphe varlığı olan kadınlar

5. Postkoital kanaması olan kadınlar

3. PAP Smear Testi

Dökülen normal hücreler ve hastalık nedeniyle sitolojik olarak değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Gecikmiş maturasyon, nükleer atipi, parakeratozis ve hiperkeratozisin yanısıra yüksek dereceli sitolojik değişiklikleri yansıtması açısından invaziv serviks kanserlerinde tanı koydurucudur. Bu sitopatik etki sonucu, sitoplazmada vakuolizasyon ve nükleer düzensizlik, irregüler kromatin kümeleri ve hiperkromazi ile kendini gösteren “koilositoz” HPV enfeksiyonları için tanımlanan bir mikroskobik görünümüdür.

Serviks uterusunun diagnostik sitolojisi bugün en iyi bilinen sitolojik yöntem olarak, tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İlk defa 1942 yılında Papanicolaou vaginal smearden servikal kanseri teşhis etmede yararlanılabileceğini göstermiştir. Papanicolaou testi 1950’den beri servikal kanser insidansını %79, mortaliteyi %70 oranında azaltmıştır. Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği alabilme açısından elverişlidir. Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer tekniklerle birlikte (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir tanı yöntemidir. Buna göre konvansiyonel sitoloji tekniklerinin servikal kanser prekürsör lezyonları saptamadaki sensitivitesi %11-61.3’dir. PAP smear testindeki yanlış negatiflik oranı %20 olarak oldukça yüksektir. Bu nedenle negatif sonuçlar en az 2 yıl süreyle yıllık olarak tekrarlanmalıdır. Yanlış negatif sonuçlar örnekleme, preparat hazırlama ve yorumlama aşamasında olur. Son zamanlarda American College of Obstetricians and Gynecologists tarafından yayınlanan bültende, 30 yaş ve üstü olan kadınlarda HPV DNA testi ve servikal sitolojik muayanesi negatif olan kadınların servikal malignansinin değerlendirilmesi için üç yıllık bir aralığın yeterli olduğunu, üç yıldan daha kısa bir aralığa gerek olmadığını bildirmişlerdir. Ancak yaklaşık olarak yıllık tarama programlarından geçmiş HPV DNA testi pozitif ancak servikal sitolojik muayanesi negatif olan kadınların %15’i beş yıl içinde anormal PAP smear testi ile karşımıza gelmektedir.

Seksüel aktif 30 yaş altı kadınlar 30 yaş ve üstü kadınlara göre daha sık geçici enfeksiyonla karşılaştıkları için servikal kanser ve öncül lezyonların tespiti açısından 30 yaş ve üstü kadınların taranması daha anlamlıdır.

Yapılan araştırmalara göre, HPV enfeksiyonları genellikle kendiliginden gerilemektedir. Yinede PAP smear testinde atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS) tespit edilen ve yüksek riskli HPV DNA testi pozitif olan bütün kadınlar biran önce kolposkopi yapılmalıdır çünkü bu grubun %10-15'inde HSIL gelişmiştir. Bu görüşe rağmen diğer araştırmacılara göre ise HPV DNA testi servikal tarama programlarının hassasiyetini artırmakta olup, anormal PAP smear testi sonucu tespit edilen kadına HPV DNA testi yapılmalıdır. ASCUS tespit edilen bir kadında yüksek riskli HPV tipleri için HPV DNA testi yapılarak kolposkopinin gerekli olup olmadığına karar verilir eğer HPV DNA testi negatif ise kolposkopi takip için yılda bir kez yapılır.

Human papilloma virus enfeksiyonların bir kısmı sadece moleküler yöntemlerle teşhis edilmesine rağmen LSIL, koiklositik atipi içeren lezyonlar ve flat kondilom gibi HPV enfeksiyonları sitopatolojik muayane ile tespit edilebilir. Genellikle HPV etkeninin neden olduğu kutanöz siğillerdeki gibi moleküler ve patolojik değişiklikler zamanla geriler.

Tüm hastalarda rutin tarama yapılması uygun değildir. Servikal veya vulva neoplazisi olan kadınların hekime her muayeneye gittiklerinde PAP smear testi yapılması rutin takibin önemli bir parçasıdır. Bu artmış kanser riski hastaların ömürleri boyunca mevcuttur. ABD'de standart uygulamada 3-5 yılda bir yapılan PAP smear testi esasına dayanan tarama programları mevcuttur.

Sıvı bazlı sitoloji kullanıldığında, HPV DNA tespiti için test yapılması tercih edilen yöntemdir. Pozitif olan kadınlarda kolposkopi uygulanmalı ve negatif olanlar yıllık olarak sitolojiye devam etmelidir.

Cuzick ve ark. 1995'te yaptığı derlemede HPV serotipleri 16, 18, 31 ve 33 tespiti için PCR ve PAP smear testi ile 2009 kadını değerlendirmişler. Yüksek riskli HPV DNA tespitinin PCR yöntemiyle (%75) PAP smear testine (%40) göre daha sensitif olduğunu belirtmişlerdir. Her iki yöntem kombine edildiğinde ise duyarlılığın

%96'ya çıktığını ve bu nedenle iki testin birlikte kullanımının servikal tarama programının esasını teşkil etmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Human papilloma virus DNA testi öncelikle yapılması takiben kolposkopi ve sitolojiyi içeren yeni bir yaklaşım geliştirmiştir.

Servikal sitolojik değerlendirmede ikinci bir yeni teknoloji olan AutoPap Tarama Sistemi (1995), FDA (Gıda ve ilaç Yönetimi) tarafından primer tarama olarak kabul edilmiş ve daha önce normal olarak değerlendirilmiş örneklerin yeniden taranması için onaylanmıştır. Bu teknikte, özel bir dijital kameraya bağlı otomatik bir mikroskop kullanılır. Sistem, lamaları tarar ve lamdaki her görüntü alanını analiz etmek için kompüterize görüntüleme tekniği kullanır. Bilgisayar algoritmaları daha sonra her lamı bir anomali içerme olasılığına göre değerlendirmek üzere kullanır. Seçilen lamalar daha sonra bir sitoteknolog veya sitopatolog tarafından kontrol edilir. Henüz yaygın kullanıma girmemiştir.

Papanikolau testinin servikal sitolojideki anormallikleri tanımlamasından bu yana klasifikasyon sisteminde pek çok değişiklikler yapılmıştır. Klinisyen ile sitoloğun anlaşmasında ve histolojik terminoloji ile uyum sağlamada Papanicolaou ve CIN sınıflamasının yetersiz kalmaya başladığı farkedildikten sonra geliştirilen bir diğer sistemde Bethesda Sistemidir. 12-13 Aralık 1988'de ABD'de Bethesda'da National Cancer Institute'nün önderliği altında bir komite toplanarak yeni ve deskriptif bir rapor sistemi hazırlanmıştır. 1991 yılında Bethesda II sistemi olarak yeniden düzenlenmiştir.

ASCCP 2013 KRİTERLERİ:

ASCCP, 14 ve 15 Eylül 2012 tarihlerinde, 2006 tarihli anormal tarama testleri ve CIN / AIS yönetmelikleri revizyonunun revize edilmesi üzerine 23 ulusal kurumla çalışmıştır. 2012 ACS/ASCCP ve 2013 ACOG servikal tarama rehberlerine göre pap+HPV testi (co-testing) önerilen strateji HPV+/Cyto- vakaların HPV16/18 tiplemesi ya da 12 ayda bir izlemidir. Yalnız sitoloji ile taranır ise 3 yılda bir kabul edilebilir.

Servikal Tarama Sıklığı: Yıllık yapılacak herhangi bir tarama önerilmiyor. Kanseri insidansını azaltmamaktadır. Geçici HPV enfeksiyonlarının prevalansı yüksek

olduğunu saptamışlardır. Gereksiz girişim ve tedavi sayısı arttığını savunmaktadırlar. Bunların maliyeti artırdığını düşünmekteler.

21-29 yaş aralığında: 3 yıl arayla yalnızca smear ile tarama HPV testinin tek başına veya sitoloji ile beraber kullanılması önerilmiyor. Çünkü Tarama olmazsa hayat boyu kanser riski 1000 kadında 31-33'ken bu tarama ile 5-8/1000'e düşüyor. Kolposkopi sayısı 1000 kadında yıllık, 2 yılda bir ve 3 yılda bir smear taramalarla 2000/1080/760 olarak hesaplanıyor. Ayrıca

- Kanser insidansı azalmıyor
- Kolposkopi sayısı artıyor
- 30 yaş altı kadınlarda HPV prevalansı yüksek (1 yıl içinde %70, 2 yıl içinde %90 spontan regresyon)

30-65 yaş aralığında: 3 yıl arayla yalnızca smear ile tarama yapılmalıdır. 3 yıldan sık tarama yapılırsa invazif kanser insidansı çok az değişirken kolposkopi sayısı çok artmaktadır. Tarama aralığı 3 yılı geçince ise kanser riski artıyor ya da 5 yılda bir smear ve HPV birlikte (co-testing) yapılmalıdır.

65 yaş ve üstü: Önceki 20 yıl içinde CIN2+ olmayan kadınlarda herhangi bir taramaya gerek yoktur. HPV enfeksiyonunun doğal seyri bu yaş kadınlarda da aynıdır (yaşın bir etkisi yok). Çoğu kadında kendiliğinden geçer. Transformasyon zonu daha küçük olmaktadır. Yeterli negatif tarama yapılmalıdır. Son 10 yıl içinde arka arkaya 3 negatif sitoloji veya arka arkaya 2 negatif co-test ve son yapılan test son 5 yıl içinde yapılmış olmalıdır.

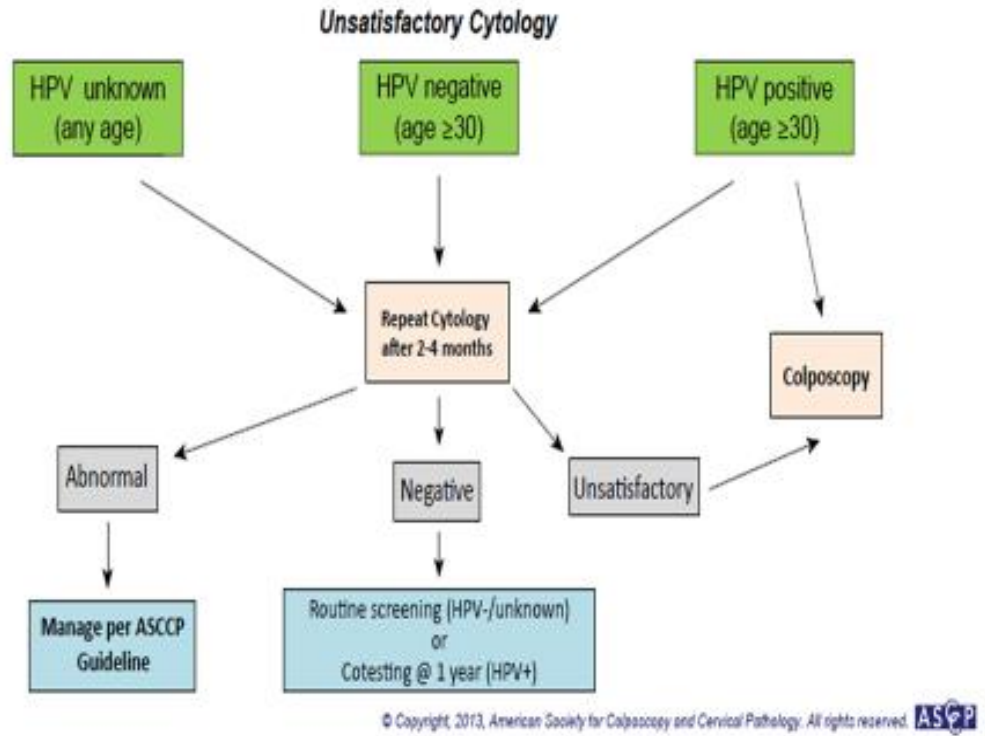
Tablo 2.1. ACS/ASCCP/ASCP Guidelines-Mart 2012

Populasyon	Tarama Yöntemi
<21 yaş	Tarama Yok
21 - 29 yaş	3 yılda bir Pap Test ile Tarama
30-65 yaş	Her 5 yılda bir HPV ve Sitoloji "co-testing" (tercih edilir)*
>65 yaş	Eğer daha önceki tarama sonuçları normal ise tarama kesilir

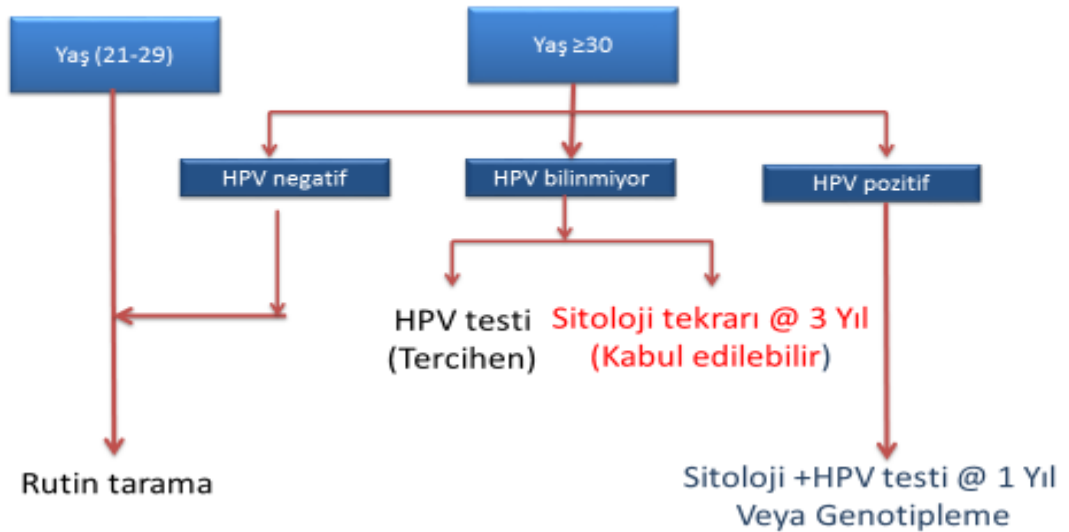
Yeni Kılavuzdaki Değişiklikler

- Yetersiz sitoloji HPV testi (-) olsa bile, tekrar gerektirir
- Sitoloji negatif endoservikal hücre yok erken smear tekrarına gerek yok

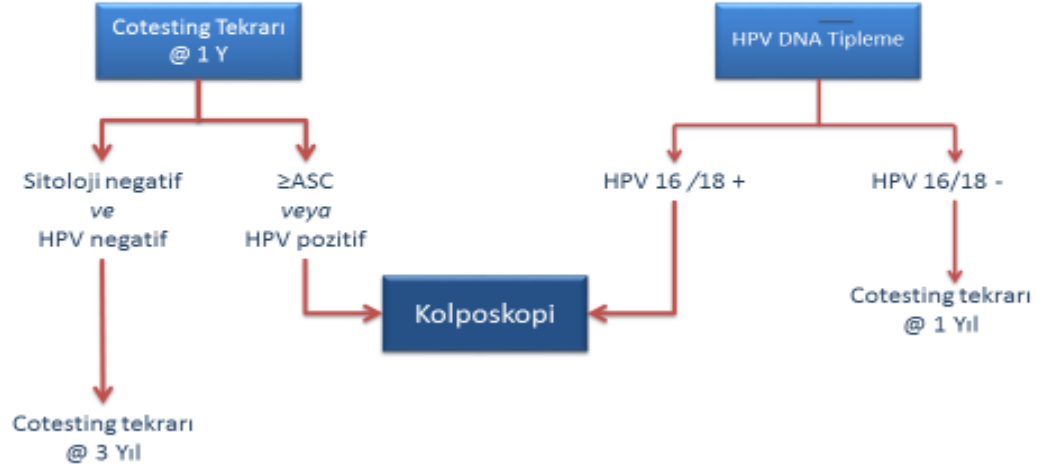
- ECC'de CIN 1, CIN 1 olarak yönetilmelidir, (+) ECC olarak değil
- ASC-US'ta direk kolposkopi artık bir seçenek değildir
- ASC-US'ta smear sadece 12. ayda tekrarlanır, 6 ayda değil
- HPV testi(+) sitoloji (-) HPV tip 16/18 (+) kolposkopi
- HPV testi(+) Sitoloji $\geq$ ASCUS genotip yapmadan kolposkopi



Sitoloji Negatif Ancak EC/TZ Yok veya Yetersiz Olgularda Yönetim



Sitoloji Negatif HPV Pozitif ≥30 Yaş Kadınlarda Yönetim



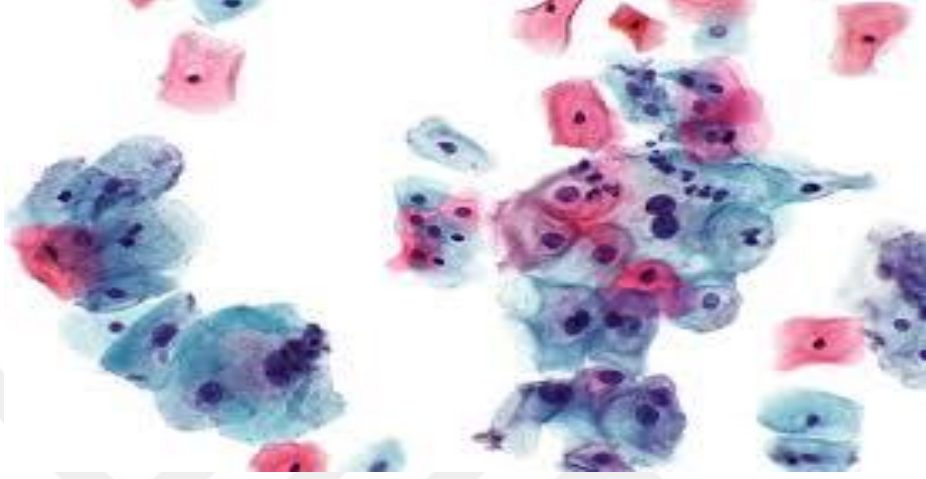
Tablo 2.2. Sitolojik klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırması

Bethesda Sistem	Dispazi / CIN Sistemi	Papanikolau
Normal limitler içerisinde	Normal	Class I
Enfeksiyon (organizma tespit edilmeli)	İnflamatuar atipi	Class II
Reaktif ve reparatif değişiklikler Skuamöz hücre anormallikleri Atipik skuamöz hücreler 1) önemi belirsiz (ASC-US) 2) yüksek dereceli lezyonların ekarte edilmesi gereken grup (ASC-H)	Skuamöz atipi	Class II
Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)	HPV atipisi Hafif displazi (CIN I)	Class III
Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)	Orta derecede dispazi (CIN II)	Class IV
Skuamöz hücreli karsinom	Skuamöz hücre’li karsinom	Class IV

4. Histolojik Tanı

Kesin tanı için gerekli olan, tarama ve muayene sonucu şüpheli bölgeden konizasyon, LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), endoservikal küretaj, LETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone), punc biyopsi yöntemleriyle alınan doku örneğinin patolojik olarak incelenmesi esasına dayanan bir

yöntemdir. Histolojik bulgular klinik tipi ile yakından ilişkili olup, HPV tipi hakkında kesin bir bilgi vermez. Koilositoz HPV infeksiyonlarının tipik histopatolojik bulgusudur. Ayrıca lezyonun yerleşimi ve klinik tipe bağlı olarak histopatolojide çeşitli derecelerde papillomatoz, akantoz, hiperkeratoz, parakeratoz, bazal hücre hiperplazisi ve nükleer atipi de görülebilir.



Şekil 2.23. Sitolojik olarak değişmiş hücrelerin görünümü

5. Sitolojik test

Servikal sitoloji testi kanser taramasında çok etkilidir, fakat klinik olarak önemi olan lezyonlarda sensitivitesi sınırlıdır ve yüksek yanlış negatif sonuç verebilir. Kolposkopik biyopsi önceleri altın standart olmasına rağmen son çalışmalarda servikal biyopsinin tanı veya örnekleme hatalarından dolayı yüksek dereceli lezyonların %33-50'sinin gözden kaçırılabilceği belirtilmiştir. Bundan dolayı yanlış pozitif servikal sitoloji sonuçlarına karşı, yanlış negatif biyopsi sonuçları arasında ayırım yapmak zor olabilir. Sitolojik olarak ASCUS tanısı konmuş hastaların servikal biyopsilerinde %5-17 CIN2-3 bulunmaktadır. Sitolojik olarak ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepitheliallesion) tanısı konmuş olanların biyopsilerinde %24-94 CIN 2-3 lezyon bulunur. Sitolojik olarak LSIL tanısı konmuş olanların kolposkopik muayenesinde %25'inde CIN 2-3, %45'inde CIN 1 bulunmuştur, fakat %25'in üstünde vakada displazi tespit edilmemiştir (Van Hamont, 2008). Benzer olarak AGC (atypic glandular cells) tanısı almış hastalarda CIN 2-3 veya adenokarsinoma insitu bulunma olasılığı %9-41'dir. Servikal sitolojide yanlış negatif sonuçların oranı %1.6'dan %28'e kadar değişebilmektedir. Ayrıca invaziv

servikal karsinomalı hastalar servikal yaymalarındaki az sayıda anormal hücrenin nekrotik debritle, inflamasyon veya kanama ile gizlenmesinden dolayı sitolojik olarak yanlış negatif tanı açısından yüksek bir riske sahiptirler. Benzer şekilde AIS (adenocarcinoma insitu) için servikal sitoloji, invaziv endoservikal adenokarsinoma için %50'nin üzerinde yanlış negatif sonuç verebilir. Bu sebeple yüksek dereceli lezyonlar ve karsinomanın tespit edilmesi için servikal sitolojinin sensitivitesini arttıran ve yanlış negatif sonuçları azaltan moleküler tanı yöntemlerinde uygulanmasına ihtiyaç vardır (Thomas, 2006).

6. HPV Enfeksiyonun Tanısında Kullanılan Moleküler Tanı Testleri

Hibridizasyon Testleri

- In situ hybridization (ISH) : Hücre içi HPV DNA ile hibridizasyonu yapar.
- Southern blot hybridization (SBH) : Spesifitesi ve sensitivitesi daha düşüktür.
- Dot blot hybridization (DBH) :Yapılması yorucu ve zaman alıcıdır.
- Filter situ hybridization (FISH) : Rutin olarak kullanılamaz.

Non-radyoaktif Sinyal Amplifikasyon Testleri

- Hybrid Capture Tube (HCT) : Kolay uygulanır, güvenli ve hızlı sonuç verir.
- Hybrid Capture II (HCII) : Birçok HPV tipi bir arada çalışılabilir.

Hedef Amplifikasyon Testi: Polymerase Chain Reaction (PCR): Laboratuvarlar arasında standardizasyonu yoktur. Testin spesifitesi ve sensitivitesi; PCR ürünleri uzunluğu, reaksiyonda kullanılan DNA polimeraz performansı, kullanılan primer seti ve reaksiyon şartları gibi faktörlere göre değişiklikler gösterir.

2.3.10. HPV Aşıları

Servikal kanser ve HPV arasındaki bu denli güçlü bağlar, çalışmaları servikal kanseri önleyecek etkin bir aşının bulunması üzerine yoğunlaştırmıştır. HPV aşıları

profilaktik ve terapotik aşılar olarak iki gruba ayrılabilir. Çoğu virus aşısında canlı atenüe ya da inaktif virionlar kullanılırken, HPV'nin çoğaltılmasındaki güçlükler ve daha da önemlisi virusun onkoprotein içermesi nedeni ile bu yöntemler kullanılamamıştır. HPV aşıları subunitler kullanılarak hazırlanmıştır (Stanley 2006, Salman 2007).

Profilaktik aşıda hedef HPV infeksiyonunun olduğu bölgede etkin bir immun cevap oluşturarak, oluşabilecek infeksiyonu ve reinfeksiyonu önlemektir. Böyle bir aşı özellikle HPV infeksiyonu riski taşıyan kişilerde oldukça faydalı olacaktır. Terapotik aşı ise daha önceden meydana gelmiş bir infeksiyonun ortadan kaldırılması ve malign hastalığın gelişmesi yönünden koruyucu etki yaratmaktadır. Bu yüzden profilaktik aşıda HPV L1/L2, terapotik aşıda ise E6/E7 gen ürünlerinin kullanması, kendilerinden beklenen görevleri yerine getirme bakımından oldukça doğrudur. Profilaktik aşıda kullanılan antijenler ana kapsid antijeni olarak sentezlenen, DNA içermeyen virusa benzer partiküller (VLP) olup, yüksek titrede nötralizan antikor oluşturarak humoral yanıtı neden olmaktadır. VLP'ler elektron mikroskopunda gerçek viruslardan ayırt edilemezler. Enzim immun assayler (EIA) için uygun antijenler olduklarından HPV'na karşı oluşan humoral yanıtı ölçmede kullanılırlar (Ustaçelebi).

VLP'ler çeşitli ekspresyon sistemlerinde (E.coli, baculovirus, sinek hücreleri ve maya hücreleri gibi...) L1 proteinlerinin üretimi ile gerçekleştirilmiştir. VLP'lerin en büyük avantajı onkogen yeteneğinde viral DNA içermemeleridir. Sığır papilloma viruslarıyla yapılan çalışmalarda L1/L2 VLP'leri intramüsküler verilmiş ve mukozal infeksiyondan koruduğu saptanmıştır. Oral ya da intranazal uygulamalar denenmektedir ancak henüz yeterli antikor cevabı alınamamıştır. İmmüsuprese hastalarda kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (Özarmağan, 2006).

Faz 2 çalışmaları göstermektedir ki aşılama sonrası antikor seviyeleri, pik seviyelerden oldukça yavaş düşmektedir ve aşılamadan 48 hafta sonrasına kadar ölçülebilir seviyelerde seyretmektedir. Hayvan modellerinde dolaşan antikor seviyelerinin düşük olmasına rağmen uzun süreli koruma görülmektedir (Christensen, 1996). Nötralizan antikorların oluşmasının yanısıra VLP'ler aynı zamanda hücrel immun cevabı da aktive etmektedirler. Yapılan bir çalışmada HPV 16-L1 ile immunize edilmiş farelerde proliferatif Th1 cevabı da gelişmiştir (Dupuy, 1997). Servikal

kanserlerin etyolojisinde tüm dünyada en önemli etken olarak HPV 16 bulunduğundan (olguların % 50-60'ı) ilk HPV aşıları HPV 16 VLP ile yapılmıştır. Bu aşılar tüm aşılanmış kadınlarda doğal infeksiyondan 40 katı kadar fazla antikor oluşumuna yol açmakta; HPV infeksiyonundan, persistan HPV infeksiyonundan ve HPV ile ilişkili CIN'den korumaktadır. HPV aşıları tipe spesifik olduğundan, diğer tiplere karşı koruyucu değildir. Sadece HPV 16 ile HPV 31, HPV 33, HPV 58, HPV 18 ile HPV 45 arasında nötralizan epitopların ortak kullanımı sonucu çapraz koruma olmaktadır (Koutsky, 2002).

Terapotik aşılamada amaç hücrel immunitenin uyarılmasıdır. Aşı ile CD4 ve CD8 hücrelerinin uyarılması sonucu sitotoksikite ve sitokinler aracılığıyla, viral DNA'yı integre etmiş E6 ve E7 proteinlerini aşırı üreten infekte hücreler yıkılır. Terapotik aşı, etkenle temas sonrasında, düşük dereceli hastalıkta ve yüksek dereceli intraepitelyal kanserde etkili olmalıdır. Aşılarla yenilmesi güç olan problemler; CIN 2/3 ve invaziv kanserlerde neoplastik fenotiple ilişkilidir. Buna dayanarak terapotik aşılamada cevapsızlık ile tam ve tama yakın iyileşmeye kadar çeşitli sonuçlar elde edilebilir. İnsan hücrel proteinleri ile benzerlik göstermedikleri için kuramsal olarak otoimmün yanıtı tetikleme riskleri yoktur (Stanley, 2006).

Çeşitli tipe terapotik aşılar mevcuttur. Viral vektör (Adenovirus, adenoasociated virus ve alfa virus) aşıları, bakteriyel vektör (Listeria, Salmonella ve BCG) aşıları, peptid-protein aşılar, Nükleik asit (DNA, RNA) aşıları ve hücrel aşılar (dendritik hücre ve tümör hücre kaynaklı) tanımlanmıştır (Stanley, 2006). Yapılan aşı çalışmalarında dikkate değer bir yan etki saptanmadığından ve yeterli koruma sağladıklarından, I. jenerasyon profilaktik aşılar geliştirilmeye başlanmış durumdadır. Glaxo Smith Kline'in bucalovirus rekombinant teknolojisi kullanarak geliştirdiği aşı (Cervarix) , HPV 16 ve 18 L1 VLP tiplerini içermekte olup 09.06.2006'da FDA tarafından onaylanmış ve 55 ülkede uygulanmaktadır.

Faz 3 çalışmalarında Kuzey Amerika, Latin Amerika, Asya ve Avrupa'da 18.000'in üstünde kadın aşılanmıştır ve 27 aylık takip süresi içinde yeni infeksiyona karşı % 92, persistan infeksiyona karşı % 100 koruma sağlamıştır (Harper 2004, Koutsky 2006).

Merck&Co. Inc.'ın rekombinant maya teknolojisi esaslı Gardasil adlı HPV 6, 11, 16, 18 tiplerini içeren L1 VLP aşısı ise kuadrivalan bir aşı olup faz 3 çalışmaları tamamlanmıştır. Bu aşı ile 33 ülkede 25.000 kadın aşılanmış ve aşının persistan enfeksiyonu önlemede % 100 etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Villa ve arkadaşları çalışmalarında 15-26 yaş arasındaki 12.000 kadını aşılamış ve HPV 16/18'e karşı CIN I /CIN II gelişimini de % 100 önlediğini göstermiştir. Gardasil 15.01.2007 ruhsat alıp ülkemizde satışa sunulmuştur (Stanley 2006, Ceyhan 2007).

CDC'nin İmmunizasyon Komitesi'nin önerilerine göre HPV aşısı 3 doz olarak ve ikinci ile üçüncü dozları ilk dozdan 2 ve 6 ay sonra yapılmalıdır. Virus her kadında enfeksiyona ve buna bağlı olarak kansere neden olabildiğinden HPV aşısı için bir risk grubu söz konusu değildir. Hedef 9-26 yaş grubundaki her kadının mümkünse ilk cinsel ilişkiden önce, değilse mümkün olan en kısa zamanda aşılanmasıdır (Ceyhan, 2007). Aşı tüm HR HPV tiplerini içermediğinden aşılanan kadınların da rutin smear takiplerini yaptırmaları gerekmektedir. Aşının erkeklerde HPV'na bağlı penil ve anal kanserlerde etkili olabileceği düşünülse de henüz bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır, aşının gebelikte kullanılmaması önerilmektedir (<http://www.asicalismagrubu.org/d21.asp>).

NANOVALAN GARDASİL 9: Gardasil 9 yeni bir HPV aşısı olup FDA aralık 2014 te kullanımına onay verdi. Şu anda kullanımda olan Gardasil aşısına ek olarak 5 tane daha virüs tipine karşı koruma sağlamaktadır.

Gardasil 9 aşısı yeni kapsamın altına aldığı HPV tipleri ile serviks kanseri (rahim ağzı kanseri), vulva kanseri, anüs makat kanseri, boğaz kanseri, vajina kanseri ve penis kanserine karşı %90 koruma sağlayacağı iddia edilmektedir.

Gardasil 9 aşısı hem erkek hem de kadınlara yapılabilecek bir aşı olup henüz Türkiye de satışı yok ve ve Aralık 2014 itibari ile Amerika da onay almış bir HPV aşısıdır.

Şu anda ülkemizde Gardasil® (kuadrivalan aşı, dörtlü aşı) ve Cervarix® (bivalan aşı, ikili aşı) isminde iki HPV aşısı vardır. Gardasil® HPV tip 6, 11, 16, 18'e

karşı bağışıklık sağlar. Cervarix® HPV tip 16 ve 18'e karşı bağışıklık sağlar. Bu iki aşı da HPV enfeksiyonuna karşı yaklaşık yüzde 70 oranında koruma sağlar. Yüzde 100 koruma sağlamaz çünkü onlarca HPV tipinin hepsine karşı değil sadece en yaygın bulunan tiplere karşı bağışıklık sağlarlar.

2016 yılı sonunda yeni bir aşının daha (9'lu aşı, nanovalan aşı, Gardasil 9®) ülkemize gelmesi beklenmektedir. Bu aşı öncekilerden daha fazla sayıda, 9 adet HPV tipine karşı bağışıklık sağlamaktadır. Bu tipler: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58'dir. 6 ve 11'e karşı bağışıklık genital siğillere karşı koruma sağlarken sonraki 7 tipe karşı oluşturulan bağışıklık rahim ağzı, vajen, vulva ve anal kanserlere karşı koruma sağlar. Dokuzlu aşı HPV enfeksiyonlarına karşı yaklaşık yüzde 90 koruma sağlar çünkü diğer aşılarla göre daha fazla tipe karşı bağışıklık kazandırır. Gardasil 9®, 2014 yılında FDA tarafından, 2015 yılında ACIP tarafından onaylanmıştır. Dokuzlu (nanovalan) aşının yaygın uygulandığı ülkelerde genital siğillerden yüzde 90, serviks squamöz hücreli invaziv kanserden yüzde 90, CIN2 ve CIN3'ten yüzde 80-90 oranında koruyacağı beklenmektedir.

Dünyada bu 3 aşı dışında başka aşı bulunmamaktadır, dünyadaki bütün aşılar aynı şekilde ülkemizde uygulanmaya başlamaktadır.

Bu aşıların hiçbirisi uygulandığı anda kadında var olan hastalığı tedavi edici etki göstermez, ileride yeni bir HPV enfeksiyonu gelişmesini önler ve buna bağlı kanser, siğil benzeri hastalıkların oluşmasını önler. Serviks, vulva, vajen ve anüse ait prekanseröz lezyonların oluşma riskini azaltır (CIN, VIN, VaIN, AIN).

HPV tip 16 ve 18 serviks kanserlerinin %70'i ile ilişkilidir. HPV tip 6 ve 11 ise genital siğillerin (kondilom) %90'ı ile ilişkilidir. Dörtlü aşı rahim ağzı kanserinin yanı sıra siğillere karşı da koruma sağlar, ikili aşı sadece rahim ağzı kanserine karşı koruma sağlar. HPV virüsü ayrıca vulva, vajen, anüs kanserleriyle de ilgili olduğu için aşılanmak bunlara karşı da koruma sağlayacaktır. Ancak bu kanserler rahim ağzı kanserine göre çok daha nadir görülür, bu yüzden aşı özellikle rahim ağzı (serviks) kanseri için adlandırılır.

ACIP tarafından kız çocuklarına ve kadınlara ikili, dörtlü ve dokuzlu aşı 11 - 26 yaşı arasında önerilmektedir (ACIP, Amerika Aşı Uygulama Komitesi). Daha önce cinsel hayatı başlayan ya da başlamayan, evli veya bekar farketmeksizin herkese bu yaşı aralığında önerilmektedir fakat yaşı ilerledikçe ve cinsel partner sayısı arttıkça aşıнын etkinliği azalacaktır. Ne kadar erken yaşıa yapılırsa o kadar faydalı olacaktır. Kız çocuklarında 9 yaşıa kadar erken yapılabilir, daha önce uygulanmaz.

Erkeklere ise 11 yaşıından başlayarak dörtlü (quadrivalan) veya dokuzlu (nonovalan) aşı uygulanması önerilmektedir.

Daha önce anormal smear sonuçları, siğil (kondilom), HPV enfeksiyonu geçiren hastalar da aşılanabilir. Aşı o anki hastalığın iyileşmesi konusunda fayda sağlamaz, tedavi edici özelliği yoktur. Ancak bu kişilerin ileriki yaşamalarında aşıdan fayda sağlanması beklenir, karşılaşacakları yeni HPV virüslerine karşı aşı koruyucu olacaktır.

Gardasil® 0-2-6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz 6 ay içinde uygulanır. İlk dozdan 2 ay sonra ikinci doz yapılır. İkinci dozdan 4 ay sonra üçüncü doz yapılır.

Gardasil 9® 0-2-6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz 6 ay içinde uygulanır. İlk dozdan 2 ay sonra ikinci doz yapılır. İkinci dozdan 4 ay sonra üçüncü doz yapılır.

Cervarix® 0-1-6. aylarda uygulanır. İlk dozdan 1 ay sonra ikinci doz yapılır. İkinci dozdan 5 ay sonra üçüncü doz yapılır.

Aşılar koldan veya kalçadan IM (intramuskuler, kas içine) uygulanır. Aşılama sonrasında 15 dakika istirahat gereklidir.

Aşılama ncesinde Smear testi yapılması, HPV DNA testi yapılması gerekmez. Daha önce yapılmış smear testlerinin normal olması gerekli değildir.

şu ana kadar yapılan çalışmalar 5 yıllık koruyuculuğun olduğunu göstermektedir. Etkinin 5 yıldan uzun sürüp sürmediği ve 5 yıl sonunda ek doza gerek olup olmadığı yapılacak yeni çalışmalarla belirlenecektir. şu an için bir kez (3 doz) aşılanan kadının tekrar aşılanması şeklinde öneri yoktur. HPV aşısı oldukça güvenilir bir aşıdır. Aşı uygulanan kolda nadiren ağrı, şişlik, kızarıklık görülebilir. Bazı

hastalarda nadiren baş dönmesi, göz kararması, bayılma, halsizlik, yorgunluk, ateş, bulantıya yol açabilmektedir.

Gebelikte HPV aşıları: HPV aşısının gebelere uygulanması önerilmemektedir. Gebelerde ve intrauterin fetüsler üzerinde, aşının yan etkileri üzerine yeterli kanıt ve araştırmalar yoktur. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, gebelerde ve yeni doğan üzerinde istenmeyen etkilerini göstermemiş olmasına rağmen, mevcut çalışmalar kesin kanıt açısından yetersiz kalmaktadır. Güncel uygulamaya göre, gebeliğin sona ermesinden sonra aşılarda başlaması veya eksik rapellerin tamamlanması önerilmektedir. Aşının ilk dozu yapıldıktan sonra gebeliğini fark eden gebelerin, diğer aşılarını gebeliğin sonlanmasından sonra yaptırmaları önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Temmuz-Aralık 2017 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne smear sonucu 'HPV pozitif sitolojik bakısı negatif' olarak başvuran 21-65 yaş aralığında 118 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara smear sonucuna göre mevcut seçenekler, konulan histolojik tanı, tedavisi ile takibi ve bu araştırma konusunda gerekli bilgiler verilerek bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra Reid indeksi kullanılarak kliniğimizde rutin uygulamada olan HPV pozitif sitolojik bakısı negatif hastalara yapıldığı gibi kolposkopik bakı yapılmıştır. Daha sonra takibinde endoservikal kanal örnekleme ve servikal biyopsi alınmıştır. Kolposkopik bakı, litotomi pozisyonunda, spekulum tatbik edildikten sonra yapılmıştır. Daha sonra %5 asetik asit (sirkede bulunan asit madde) ile serviks ve vajen kubbesi temizlenmiştir. Ardından lugol solusyonu denilen bir boyama maddesi sürülmüştür. Bu madde içinde bulunan iyot normal dokuyu boyarken, anormal epitel dokusu olan yerleri farklı bir tonda boyadığı veya hiç boyamadığı gözlemlendi. Böylelikle hekimin kolposkopi ile inceleyeceği veya biyopsi alacağı alanlar daha kolay bulunmuş oldu.

Eğer boyama sonucunda patolojik bölge varsa oradan, patolojik bölge yoksa dört kadrandan ayrı ayrı biyopsi örnekleme ve endoservikal küretaj yapılmıştır. Örnekler Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Biyopsi örnekleri jinekoloji alanında uzmanlaşmış patolog tarafından değerlendirilip veriler kaydedilmiştir.

Çalışmamızda spesifik bulgularla artmış Reid indeks derecesi ve şiddetli displazi ya da invazif kanser arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

Özellik	0 puan	1 puan	2 puan
Asetowhite alanın rengi	Düşük boyanma Transparan görünüm	Parlak yüzeyli Gri –beyaz	Donuk İnci beyazı
Lezyon marjini ve yüzey konfigürasyonu	Çentikli, pürüzlü, annuler lezyonlar Belirsiz sınırları olan flat lezyonlar lezyon	Konturları düzgün olan lezyonlar demarkasyon hattı olan	Yuvarlak, internal
Damarlar	Uniform düzgün damarlar Kötü şekillenmiş ince mozaizm ya da punktuasyon ya da mikropailler ve mikrokondilom	Damar görülmemesi Kaba mozaik ya da punktuasyon	İyi tanımlanan
İodin ile boyanma	Pozitif iodin alınımlı	Kısmi iodin alınımlı	Negatif

Tablo 3. 1:Reid indeks skalası

Bu çalışmayla servikal smear sonuçları negatif fakat HPV tiplendirme pozitif olan ve kolposkopik bakıda Reid indeksi kullanılarak lezyon izlenen veya izlenmeyen servikal rastgele dört kadran örnekleme yapılan hastaların histolojik sonuçları değerlendirilmiştir. Ayrıca farklı HPV alt tiplerinin (tip 16, 18, 31, 33, 35, vs...) anormal kolposkopik bulgu oluşturma ve histolojik anormallik durumları ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmadaki amaç HPV pozitif sitoloji sonucu negatif hastalarda Reid İndeksine göre belirlenmiş kolposkopik lezyon tahmini ile kesin histolojik tanı arasındaki uyumu görmek ve smear negatif olsa da histolojik anormalliği yakalamaktır.

Smear sonuçları ile başvuran hastalara, başvuru esnasında kolposkopik biyopsi için hem hasta hem de araştırmacıya uygun bir gün belirlenmiştir. Hastanın ikinci başvurusunda hem kolposkopik bakısı hem de örnekleme yapılmıştır. Hastanın tekrar hastaneye başvurması gerekmemiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1-Gebe olmamak

2-21-65 yaş arası virgo olmamak

3-Smear sonucu sitoloji negatif HPV pozitif olmak

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1-Smear sonucu sitoloji pozitif hastalar

2-Daha önce servikse yönelik kriyoterapi/LEEP işlemleri geçirmiş olmak

Tüm hastaların bilgileri tek tek hazırlanmış olgu rapor formlarına kaydedilerek dosyalanmıştır. Çalışmada toplanan tüm veriler gizlilik içinde tutulmuştur. Tüm çalışma tamamlandıktan sonra değerlendirme verileriyle birleştirilerek istatistiki incelemeye tabii tutulmuştur.

İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanılmıştır. Değerlendirmede sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (medyan), dağılım aralığı (en küçük-en büyük), kategorik veriler ise yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde α yanılma düzeyi 0.005 olarak alındı ve $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak- Mart 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne smear sonucu 'HPV pozitif sitolojik bakısı negatif' olarak başvuran 21-65 yaş aralığında 118 hasta üzerinde yapılmıştır.

Çalışmada yer alan hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması $43,29 \pm 8,67$ yıl olurken, minimum yaşı 21 ve maksimum yaşı 65 olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada yer alan hastaların ilk evlilik yaşı ortalaması $21,35 \pm 3,05$ yıl olurken, minimum evlenme yaşının 15 ve maksimum evlenme yaşının 32 olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların boy ortalaması $162,53 \pm 5,39$ cm olurken, bu hastaların kilo ortalaması $64,49 \pm 9,85$ kg olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların haneye giren aylık gelir durumları ortalaması 3305,93 TL olarak bulunmuştur. En düşük gelir 1000TL, en yüksek gelir 10000TL dir.

Tablo 4.1. Çalışmadaki hastaların ortalama yaş, ilk evlenme yaşı, boy ve kilolarına ait verileri

	N	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	STD
Yaş	118	21	65	43,29	8,67
İlk evlilik yaşı	118	15	32	21,35	3,05
Boy	118	150	173	162,53	5,39
Kilo	118	45	94	65,49	9,85
Aylık Gelir	118	1000	10.000	3305,93	1872,89

Tablo 4.2'de çalışmadaki hastaların yaş ve ilk evlenme yaşının grupları gösterilmektedir. Hastaların en çok %38,14'ü 41-50 yaş ve % 35,59'unun 31-40 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların %51,69'unun 21-30 yaş aralığında ilk kez evlendikleri saptanmıştır.

Tablo 4.2. Çalışmadaki hastaların yaş ve ilk evlenme yaşına ait verileri

	N	n	%
Yaş	20-30	5	4,24
	31-40	42	35,59
	41-50	45	38,14
	51-60	23	19,49
	61-70	3	2,54
İlk evlilik yaşı	15-20	56	47,46
	21-30	61	51,69
	31-40	1	0,85
Toplam		118	100

Çalışmada yer alan hastaların %97,46'sı Türkiye, %0,85'i Bulgaristan, %0,85'i Almanya ve %0,85'i Makedonya vatandaşıdır. Bunun yanı sıra çalışmadaki hastaların %52,54'ü şehirde, %43,22'si ilçede ve %4,22'si köyde yaşamaktadır.

Çalışmadaki hastaların %78,81'i evli, %21,19'u bekâr olduğu saptanmıştır.

Çalışmadaki yer alan hastaların %6,78'i birden fazla evlilik yapmış, %93,22'si ise birden fazla evlilik yapmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmadaki hastaların %7,63'ü hiç evlenmemiş, %85,59'unun ilk evliliği, %6,78'inin ise 2. Evliliği olduğu görülmüştür.

Çalışmadaki hastaların %98,31'inin okuma yazma biliyor iken, bu hastaların %34,75'i ilkokul mezunu, %35,59'u lise mezunu, %27,97'si üniversite mezunudur. %1,69'u ise okuryazar değildir.

Tablo 4.3. Çalışmadaki hastaların demografik verileri

		N (118)	%
Ülke	Türkiye	115	97,46
	Bulgaristan	1	0,85
	Almanya	1	0,85
	Makedonya	1	0,85
Doğum Yeri	Şehir	62	52,54
	İlçe	51	43,22
	Köy	5	4,22
Medeni Durum	Evli	93	78,81
	Bekar	25	21,19
Birden Fazla Evlilik	Evet	8	6,78
	Hayır	110	93,22
Kaçınıcı Evlilik	0	9	7,63
	1	101	85,59
	2	8	6,78
Okuma ve yazma Durumu	Evet	116	98,31
	Hayır	2	1,69
Eğitim durumu	Okuryazar değil	2	1,69
	ilkokul	41	34,75
	lise	42	35,59
	üniversite	33	27,97

Tablo 4.4’de çalışmadaki hastaların yaptıkları meslek durumları gösterilmektedir. Buna göre hastaların %55,93’ünün ev hanımı, %5,93’ünün işçi ve %5,93’ünün öğretmen olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışmadaki hastaların Meslek Durumlarına ait veriler

Meslek		N	%
	Araştırma Görevlisi	1	0,85
	Aşçı	1	0,85
	Avukat	1	0,85
	Bakıcı	1	0,85
	Diş Hekimi	1	0,85
	Doktor	2	1,69
	Ebe	1	0,85
	Estetiysen	1	0,85
	Evhamımı	66	55,93
	Halkla İlişkiler	1	0,85
	Hemşire	4	3,39
	İşçi	7	5,93
	Mağaza Müdürü	1	0,85
	Memur	1	0,85
	Muhasebeci	2	1,69
	Mühendis	1	0,85
	Öğrenci	3	2,54
	Öğretmen	7	5,93
	Özel Güvenlik	1	0,85
	Ressam	1	0,85
	Sağlık Çalışanı	1	0,85
	Satış Danışmanı	2	1,69
	Sekreter	2	1,69
	Sosyolog	1	0,85
	Tekstilci	5	4,24
	Temizlik Personeli	1	0,85
	Turizmci	2	1,69
	Toplam	118	100,0

Çalışmadaki hastaların %38,14'ü sigara kullanırken, %66,10'unun sigara kullanmadıkları saptanmıştır. Bu hastaların %88,14'ünün 0-10 adet arasında sigara tükettikleri tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışmadaki Hastaların Sigara Kullanma Durumu

		N (118)	%
Sigara Kullanımı	Evet	45	38,14
	Hayır	78	66,10
Günlük tüketilen sigara sayısı	0-10	104	88,14
	11-20	12	10,17
	21 ve yukarı	2	1,69

Çalışmadaki hastaların gebelik sayıları ve doğum şekline ait verileri tablo 4.6'da görülmektedir. %32,20'sinin 2 gebeliği, %17,80'inin 1 gebeliği, %16,210'unun ise 3 gebeliği olmuştur. %11,02'sinin ise hiç gebeliği olmamıştır.

Çalışmadaki hastaların %45,76'sının 2 doğumu, %26,27'sinin 1 doğumu olmuştur. %13,56'sının ise hiç doğumu olmamıştır. Bunun yanı sıra hastaların %46,61'inin doğumu NSPD şeklinde, %27,97'sinin S/C şeklinde, %11,86'sının S/C+1 şeklinde olmuştur. %13,56'sının ise hiç doğumu olmamıştır.

Hataların %43,22'si herhangi bir korunma yöntemi kullanmamakta, %27,12'si geri çekme yöntemini kullanmakta, %13,56'si RİA yöntemini kullanmakta, %8,47'si BTL yöntemini kullanmakta %7,63'ü ise kondom yöntemini kullanmaktadır. Hastaların Katılımcıların %67,80'i daha önce smear aldırılmış iken, %32,20'si ise daha önce smear aldirmamıştır.

Çalışmadaki hastaların %38,14'ü her yıl smear aldırırken, %34,75'i ilk kez, %18,64'ü 2.kez, %5,08'i düzensiz şekilde smear aldirmakta ve %2,54'ü 2 yılda bir smear aldirmaktadır. Hastaların tamamı Smear sonuçlarını bildikleri gözlemlenmiştir.

Tablo 4.6 Çalışmadaki Hastaların Gebelik Sayısı ve Doğum Şekillerine Ait Verileri

		N (118)	%
Gebelik Sayısı	0	13	11,02
	1	21	17,80
	2	38	32,20
	3	19	16,10
	4	15	12,71
	5	5	4,24
	6	4	3,39
	7	2	1,69
	9	1	0,85
Doğum Sayısı	Doğum Yok	16	13,56
	1	31	26,27
	2	54	45,76
	3	13	11,02
	4	1	0,85
	5	2	1,69
	7	1	0,85
Doğum Şekli	Doğum Yok	16	13,56
	NSPD	55	46,61
	S/C	33	27,97
	S/C+1	14	11,86
Korunma Yöntemi	Geri Çekme	32	27,12
	BTL	10	8,47
	RIA	16	13,56
	Yok	44	37,28
	Kok	7	5,94
	Kondom	9	7,63
Daha Önce Smear Aldırma Durumu	Evet	80	67,80
	Hayır	38	32,20
Smear Aldırma Sıklığı	2 Yılda Bir	3	2,54
	2.Kez	22	18,64
	6 Ay	1	0,85
	Düzensiz	6	5,08
	İlk	41	34,75
	Yıllık	45	38,14
Smear Sonuçlarını Biliyor Mu?	Evet	118	100,00

Çalışmada yer alan hastaların %34,75'i HPV aşısını bilmekte iken, bu hastaların sadece %7,63'ü HPV aşısını daha önceden yaptırdıkları görülmüştür (Tablo 4.7).

Çalışmada yer alan hastaların HPV Tipleri tablo 4.7'de görülmektedir. Buna göre en fazla %22,88 ile HPV 16 tipi görülmüştür. Bunu %11.86 ile diğer grubu izlemektedir.

Tablo 4.7. Çalışmadaki hastaların HPV Aşısı ile ilgili Verileri

		N (118)	%
HPV Aşısını Biliyor Mu?	Evet	41	34,75
	Hayır	77	65,25
HPV aşısı yaptırmış mı?	Evet	9	7,63
	Hayır	109	92,37
HPV tipi	11,52	1	0,85
	14,16	1	0,85
	15	1	0,85
	16	27	22,88
	16,18	5	4,24
	16,31,39,59,56	1	0,85
	16,31,53	1	0,85
	16,39	1	0,85
	16,51	1	0,85
	16,52	1	0,85
	16,54	3	2,54
	16,58	2	1,69
	16,58,51	1	0,85
	16,58,68	1	0,85
	18	4	3,39
	18,31	1	0,85
	18,33	1	0,85
	18,53	1	0,85
	31	4	3,39
	31,63	1	0,85
	33	1	0,85
	35,18	1	0,85
	35,56	1	0,85
	39	4	3,39
	39,42	1	0,85
	39,66,81	1	0,85
	42,52,53,58	1	0,85
	51	5	4,24
	51,56	1	0,85
	51,59,83	1	0,85
	51,72	1	0,85
	52	6	5,08
	52,56,68	1	0,85
	53	3	2,54
	56	2	1,69
	57	1	0,85
	58	1	0,85
	6,16,52,84	1	0,85
	6,31	1	0,85
	61,66,35	1	0,85
	66	4	3,39
	66,68	1	0,85
	68	1	0,85
	68,52	1	0,85
	82	3	2,54
	Diğer	14	11,86

Çalışmada yer alan hastaların biyopsi sonuçları ve Reid İndeksi sonuçları tablo 4.8’de görülmektedir. Buna göre, %46,61’inin biyopsi sonucunda cın1, %11,02’sinde cın2, %11,86’sında cın3 görülmüştür. %13,56’sında herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Hastaların %0,85’inde SCC tespit edilmiştir.

Hastaların, %37,29’unun reid indeksi 0, %22,88’inin reid indeksi 1, %11,86’sının reid indeksi 4 ve %11,02’sinin reid indeksi 2 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.8. Biyopsi Sonuçları Frekans Tablosu

		N (118)	%
Biyopsi Sonuçları	cın 1-2	13	11,02
	cın1	55	46,61
	cın2-3	6	5,08
	cın2	13	11,02
	cın3	14	11,86
	Scc	1	0,85
	Yok	16	13,56
Reid İndeksi	0	44	37,29
	1	27	22,88
	2	13	11,02
	3	9	7,63
	4	14	11,86
	5	9	7,63
	6	2	1,69

Tablo 4.9’da çalışmada yer alan hastaların biyopsi sonuçlarının reid indeksi ile karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 4.9. Reid İndeksine Göre Biyopsi Durumuna ait veriler

Biyopsi Sonuçları								
		Cın 1	Cın 2	Cın 3	Cın 1-2	Cın 2-3	scc	yok
Reid İndeksi	0	19 (%16,10)	2 (%1,69)	2(%1,69)	7 (%5,93)	2(%1,69)	1(%0,85)	11 (%9,32)
	1	18 (%15,25)	1 (%0,85)	-	2(%1,69)	1(%0,85)	-	5(%4,24)
	2	8 (%6,78)	1(%0,85)	1(%0,85)	3 (%2,54)	-	-	-
	3	5(%4,24)	3 (%2,54)	-	-	1(%0,85)	-	-
	4	5(%4,24)	3 (%2,54)	5(%4,24)	1(%0,85)	-	-	-
	5	-	3 (%2,54)	5(%4,24)	-	1(%0,85)	-	-
	6	-	1(%0,85)	-	-	1(%0,85)	-	-

HPV Tipi ile biyopsi sonucu arasındaki sıklık ilişkisi incelenmiştir. İlgili sıklık

sonuçları tablo 4.10’da görülmektedir. Buna göre; en fazla sıklık 21 adet ile HPV 16 tipinde cın1 biyopsi sonucu olarak bulunmuştur. Onu 10 adet ile yine HPV 16 tipinde cın3 biyopsi sonucu izlemektedir.

Tablo 4.10. HPV Tipi – Biyopsi Sonucu Sıklık Tablosu

	Biyopsi	cın 1-2	cın1	cın1-2	cın 2	cın2 -3	cın3	yok	scc	Topla m
HPV tipi	11	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	14	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	15	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	16	0	21	2	3	3	10	4	1	43
	18	0	8	2	0	2	0	1	0	13
	31	1	3	1	0	0	1	3	0	9
	33	0	1	0	0	0	0	1	0	2
	35	0	0	1	0	0	1	1	0	3
	39	1	2	0	2	0	0	3	0	8
	42	1	0	0	0	0	0	1	0	2
	51	0	6	2	0	0	1	1	0	10
	52	0	6	1	3	0	1	1	0	12
	53	0	3	0	0	0	0	3	0	6
	54	0	3	0	0	0	0	0	0	3
	56	0	4	0	0	0	1	1	0	6
	57	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	58	0	3	1	0	0	1	1	0	6
	59	0	1	0	0	0	0	1	0	2
	6	0	2	0	0	0	0	0	0	2
	61	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	63	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	66	0	4	0	0	0	0	3	0	7
	68	0	3	0	1	0	1	0	0	5
	72	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	81	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	82	0	1	1	1	0	0	0	0	3
	83	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	84	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	diğer	2	5	0	4	2	0	1	0	14
Toplam		6	81	11	15	7	17	28	1	167
P değeri		0,013	0,001	0,044	0,053	0,022	0,124	0,327	0,589	

HPV Tipi – Biyopsi Sonucu Sıklık ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı ki-kare testi ile incelenmiştir. Buna göre HPV Tipi ile Biyopsi Sonucu arasındaki sıklık ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. HPV Tipi – Biyopsi Sonucu Sıklık İlişkisi Ki-kare Testi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson değeri	203,526(a)	196	,268

Tablo 4.12’de Reid İndeksi – Reis İndeksine Göre Biyopsi Sonucu Sıklık İlişkisi ki kare testi ile incelenmiştir. Buna göre Reid İndeksi – Reis İndeksine Göre Biyopsi Sonucu arasındaki sıklık ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$) 0,1 ve 2 numaralı reid indekslerinde, biyopsi sonucu sıklığı diğerlerine göre anlamlı derecede fazladır. Aynı şekilde cın1 biyopsi sonucu 0,1 ve 2 numaralı reid indeklerinde diğer biyopsi sonuç tiplerine göre anlamlı derecede fazladır.

Tablo 4.12. Reid İndeksi – Reis İndeksine Göre Biyopsi Sonucu Sıklık İlişkisi Ki-kare Testi

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	265,117(a)	18	,000

Tablo 4.13’de çalışmadaki hastaların yaşları ile Reid İndeksi ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması incelenmiştir. CIN 1’de hastaların yaş ortalaması $42,18 \pm 8,14$ yıl olurken, CIN 2’de $43,46 \pm 6,97$ yıl ve CIN 3’de $39,21 \pm 7,38$ yıl olarak tespit edilmiştir. Buna göre; yaş ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel yönden kuvvetli ve anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Çalışmadaki hastaların yaşları ile Reid indeksi sonuçları arasında yapılan karşılaştırmada Reid indeksi arttıkça hastaların yaş ortalamalarında azalmalar tespit edilmiştir. Buna göre her iki parametre arasında istatistiksel yönden kuvvetli ve anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.13. Çalışmadaki hastaların yaşları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

		Yaş	
		Ort±std	p
Biyopsi Sonuçları	cın 1	42,18 ±8,14	0,001
	cın1-2	42,07±8,85	
	cın2	43,46 ±6,97	
	cın2-3	45,01 ±8,80	
	cın3	39,21 ±7,38	
	Scç	40	
	Yok	50,14 ±10,30	
Reid İndeksi	0	44,36±9,15	0,015
	1	44,77±10,38	
	2	43,12±9,21	
	3	46,33±4,03	
	4	39,85±5,37	
	5	37,55±3,84	
	6	38,01±1,23	

Tablo 4.14’de çalışmadaki hastaların ilk evlilik yaşları ile Reid İndeksi ve biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması incelenmiştir. CIN 1’de hastaların ilk evlilik yaş ortalaması 21,21 ±2,85 yıl olurken, CIN 2’de 22,30 ±2,09 yıl ve CIN 3’de 22,01 ±4,81 yıl olarak tespit edilmiştir. Buna göre; ilk evlilik yaş ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmadaki hastaların ilk evlilik yaşları ile Reid indeksi sonuçları arasında yapılan karşılaştırmada Reid inderksi arttıkça hastaların ilk evlilik yaş ortalamalarında değişim gözlenmemiştir. Buna göre her iki parametre arasında istatistiksel yönden kuvvetli ve anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Çalışmadaki hastaların ilk evlilik yaşları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

		İlk İlişki Yaşı	
		Ort±std	p
Biyopsi Sonuçları	cın 1	21,21 ±2,85	0,185
	cın1-2	20,23±2,04	
	cın2	22,30 ±2,09	
	cın2-3	21,51 ±2,66	
	cın3	22,01 ±4,81	
	scc	23,00	
	yok	21,35 ±2,97	
Reid İndeksi	0	21,40±2,83	0,278
	1	21,11±2,41	
	2	22,07±4,03	
	3	21,88±1,96	
	4	21,33±4,33	
	5	21,22±1,84	
	6	21,01±1,23	

Tablo 4.15’de çalışmadaki hastaların gebelik sayıları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması incelenmiştir. Yapılan analiz sonucuna göre, gebelik sayısı ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmadaki hastaların gebelik sayıları ile Reid indeksi sonuçları arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Çalışmadaki hastaların gebelik sayıları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Biyopsi Sonuçları									P
		Cın 1	Cın 2	Cın 3	Cın 1-2	Cın 2-3	scc	yok	
Gebelik sayısı	0	8	-	-	2	-	-	3	0,592
	1	12	2	5	-	-	-	3	
	2	12	8	7	5	1	-	4	
	3	8	1	3	2	3	-	2	
	4	8	1	-	2	2	1	1	
	5	3	1	-	1	-	-	-	
	6	2	-	-	-	-	-	2	
	7	1	-	-	1	-	--	-	
	8	-	-	-	-	-	-	-	
	9	-	-	-	-	-	-	1	
Reid İndeksi									P
		0	1	2	3	4	5	6	
Gebelik sayısı	0	5	5	3	-	-	0	-	0,412
	1	7	5	1	2	4	2	-	
	2	12	7	5	4	6	3	1	
	3	8	3	1	3	1	3	-	
	4	6	2	3	-	3	-	1	
	5	1	3	-	-	-	1	-	
	6	2	2	-	-	-	-	-	
	7	2	-	-	-	-	-	-	
	8	-	-	-	-	-	-	-	
	9	1	-	-	-	-	-	-	

Tablo 4.16’da çalışmadaki hastaların doğum sayıları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması incelenmiştir. Yapılan analiz sonucuna göre, doğum sayısı ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Çalışmadaki hastaların doğum sayıları ile Reid indeksi sonuçları arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.16. Çalışmadaki hastaların doğum sayıları ile Reid İndeksi ve Biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Biyopsi Sonuçları									P
		Cın 1	Cın 2	Cın 3	Cın 1-2	Cın 2-3	scc	yok	
Doğum sayısı	0	10	0	1	2	-	-	3	0,003
	1	13	3	7	3	1	-	4	
	2	26	10	5	5	3	-	6	
	3	5	-	1	2	2	1	2	
	4	1	-	-	-	-	-	-	
	5	-	1	-	1	-	-	-	
	6	-	-	-	-	-	-	-	
	7	-	-	-	-	-	--	1	
Reid İndeksi									
		0	1	2	3	4	5	6	P
Doğum sayısı	0	7	5	3	-	-	1	-	0,014
	1	9	6	4	3	6	3	-	
	2	19	12	6	6	8	3	1	
	3	7	4	-	-	-	-	1	
	4	-	-	-	-	1	-	-	
	5	1	-	-	-	-	1	-	
	6	-	-	-	-	-	-	-	
	7	1	-	-	-	-	-	-	

Tablo 17’de çalışmada yeralan hastaların HPV 16, HPV 18 ve HPV 16-18 yeralan bütün sonuçların sigara kullanımı ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre sigara kullanımı ile HPV 16 ve HPV 18 grupları arasında kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.17. HPV 16-18 ile sigara kullanımının karşılaştırılması

				Sigara Kullanımı		P değeri
		N (118)	%	Evet	Hayır	
	16	27	22,88	9	18	0,001
	18	4	3,39	2	2	0,001
	16,18 (Toplam)	51	43,24	22	29	0,001
	Diğer	67	56,76	23	49	0,011

Tablo 18’de çalışmada yeralan hastaların HPV 16, HPV 18 ve HPV 16-18 yeralan bütün sonuçların korunma yöntemleri ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre korunma yöntemlerinde geri çekme, kondom kullanımı ile HPV 16 ve HPV 18 grupları arasında kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diğer BTL, KOK, RIA ve korunma kullanmayan hastalar ile HPV 16 ve HPV 18 grupları arasında kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

4.18. Korunma Yöntemleri ile HPV karşılaştırılması

		Korunma Yöntemleri						P değeri
		Geri Çekme	BTL	RIA	KONDOM	KOK	YOK	
	16	7	2	4	2	2	12	0,001
	18	-	2	1	1	0	-	0,001
	16,18(Toplam)	14	4	9	5	2	20	0,001
	Diğer	18	6	7	4	5	24	0,031
P DEĞERİ		0,001	0,258	0,326	0,012	0,758	0,503	

4.19’da HPV16, HPV 18, HPV16,18 ve diğer HPV sonuçları ile demografik verilerin karşılaştırılması yapılmıştır. Analiz sonucuna göre; HPV16 ile yaş, sigara kullanımı ve korunma yöntemlerinden RIA ve kondom arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($P<0,05$).

HPV18 ile yalnızca sigara kullanımı arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($P<0,05$).

Bütün HPV 16 ve HPV 18 kapsayan grup ile yaş, sigara kullanımı ve her iki korunma yöntemi arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($P<0,05$).

Diğer HPV grupları ile yaş, sigara kullanımı ve her iki korunma yöntemi arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir ($P<0,05$).

4.19. HPV ile demografik verilerin karşılaştırılması

		HPV 16	P	HPV 18	P	HPV 16,18	P	Diğer	P
Yaş		41,58 ±6,76	0,025	44,33 ±7,14	0,087	43,85 ±5,98	0,018	43,18 ±6,79	0,004
İlk evlilik yaşı		21,78±3,47	0,362	22,36 ±2,03	0,163	21,74±3,01	0,289	21,63±2,89	0,174
Gebelik sayısı		2,25±0,86	0,348	2,04±1,01	0,528	2,36±1,29	0,654	2,85±1,86	0,285
Doğum sayısı	Evet	24	0,680	3	0,521	42	0,336	76	0,477
	Hayır	3		1		7		2	
Sigara kullanımı	Evet	9	0,001	2	0,001	23	0,001	22	0,001
	Hayır	18		2		28		50	
Korunma Yöntemi	RIA	4	0,023	1	0,129	9	0,014	7	0,043
	Kondom	2	0,003	1	0,233	4	0,012	4	0,022

Tablo 4.20’de HPV ile CIN1,2,3 ve SCC değerlerinin karşılaştırılması incelenmiştir. Bu sonuca göre HPV16, HPV 18, HPV16,18 ve diğer HPV sonuçları ile CIN 1 ve CIN 2 arasında kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmistir. HPV16, HPV16,18 ve diğer HPV sonuçları ile CIN3 arasında anlamlı ilişki tespit edilirken, HPV 18 arasında

anlamli iliŖki g r lmemiŖtir. Ayrıca bütün HPV grupları ile SCC arasında anlamli iliŖki tespit edilmemiŖtir ($p>0,05$).

Tablo. 4.20. HPV ile CIN1,2,3 ve SCC değerlerinin karŖılaŖtırılması

		CIN							
		CIN 1	P	CIN 2	P	CIN 3	P	SCC	P
	16	10	0,002	4	0,008	10	0,036	1	0,254
	18	3	0,013	1	0,014	1	0,154	-	-
	16,18(Topl�m)	28	0,003	6	0,006	14	0,025	1	0,254
	Diğer	30	0,004	23	0,022	16	0,056	-	-

Tablo 4.21’de HPV16, HPV 18, HPV16,18 ve diğer HPV sonuçları ile CIN 1 ve CIN2 PLUS değerleri arasındaki iliŖki incelenmiŖtir. Bu analiz sonucuna göre HPV16, HPV 18, HPV16,18 ve diğer HPV sonuçları ile CIN 1 ve CIN 2 PLUS grupları arasında kuvvetli ve anlamli iliŖkiler tespit edilmiŖtir ($p<0,05$).

Tablo. 4.21. HPV ile CIN1 ve CIN2 PLUS değerlerinin karŖılaŖtırılması

		CIN 1	P	CIN 2 PLUS	P
	16	10	0,002	15	0,003
	18	3	0,013	2	0,041
	16,18(Topl�m)	28	0,003	21	0,002
	Diğer	30	0,004	39	0,011

TARTIŞMA

Human Papilloma Virus (HPV), servikal kanserin gelişiminde en önemli etyolojik ajandır. HPV enfeksiyonu, dünyadaki seksüel geçişli en sık rastalanan hastalık olup, CIN ve servikal kanserin ana sebebini oluşturmaktadır (American College of Obstetricians and Gynecologist). HPV, zararsız lezyonlardan kansere kadar çeşitli klinik durumlarla ilişkilidir. Çoğu HPV enfeksiyonu iyi huyludur ancak yüksek riskli HPV tipleri servikal kanser nedeni ajan olarak saptanmıştır. Ancak çoğu enfeksiyon geçici olduğu için ve servikal kanser gelişen hastaların sadece küçük bir kısmında onkojenik HPV tipleri saptandığı için HPV saptanmasının değeri az olmaktadır. Günümüzde sitoloji ile HPV testinin birlikte kullanıldığı çeşitli tarama yöntemleri düzenlenmiştir. HPV testinin sensitiviteyi artırdığı gösterilmiştir ancak primer tarama yöntemi olarak kullanıldığında spesifitesi henüz bilinmemektedir. İdeal olan test, progresif olmayan mild neoplaziler ve onkolojik transformasyonla invaziv kanser gelişme riski yüksek olan hastaları ayırt etmeyi ve takip etmeyi sağlamalıdır (Jordan, 2008).

Serviks kanseri dünya genelinde; kadınlarda görülme sıklığı açısından ikinci, kanserin neden olduğu ölümlerde ise üçüncü sırayı almaktadır (Waxman, 2005). Pap smear ve sıvı bazlı sitoloji gibi yeni sitoloji bazlı teknolojiler, servikal kanserden ikincil korunmayı sağlamaktadır. Başarı ile uygulandığında sitolojik taramanın servikal kanser hızını azalttığına etkisini gösteren karşı konulamaz ve ikna edici epidemiyolojik datalara rağmen bazı ötürler, randomize kontrollü çalışmalardan kaynaklı kanıtlara dayanarak, servikal kanserde sitolojik taramanın etkisini gösteren direkt bir veri olmadığını tartışmaktadır (Parkin, 1991).

Çalışmamızda kadınlar için bu kadar önemi bulunan bu hastalıkta, servikal smear sonuçları negatif fakat HPV tiplendirme pozitif olan ve kolposkopik bakıda lezyon izlenen veya izlenmeyen rastgele dört kadran örnekleme yapılan hastaların histolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Servikal kanserli olgularda yüksek oranlarda HPV pozitifliği mevcuttur. Dünyada özellikle HPV 16 ve 18 pozitifliği %70'in üzerinde olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur (Walbomers, 1999, Munoz 2003). Kadınların %50-

80'i yaşamları boyunca en az bir kez HPV enfeksiyonuna yakalanmakta ve bunların %50'si onkojenik HPV tipine sahip olmaktadır. HPV enfeksiyonlarının birçoğu immün sistem tarafından 1 yılda %70, 2 yılda %90 oranında ortadan kaldırılır. Özellikle yüksek riskli HPV tiplerinin (tip 16 ve 18) neden olduğu enfeksiyon geçmezse servikal kanser gelişmesi 15-20 yıllık süreci kapsamaktadır (Thomison, 2008). Çalışmamızda yer alan hastaların en fazla %22,88 ile 16 numaralı HPV tipine sahip oldukları görülmüştür.

Serviks kanserinin önlenmesi için, HPV aşılmasının 20 yaşından önce uygulanması gerekmektedir. Virüse maruz kalmış olan erişkinlerin aşılmasının yararlı olup olamayacağı belirsizdir. İlk cinsel birliktelik yaşı, özellikle gelişmiş ülkelerde giderek daha genç yaşlara inmektedir. Avrupa'da 17 yaş civarında olduğu hesaplanmaktadır (Sanders 2003; Harper 2006; Bozon 2001). Aşılama için optimal yaş grupları cinsel ilişkiye başlama yaşı, viral epidemiyoloji, aşılama politikaları gibi parametreler göz önünde bulundurulursa ülkeden ülkeye göre değişmektedir. İmmünolojik çalışmalar, aşılarla 9–15 yaş grubu arasında daha yaşlılara göre daha iyi serolojik cevap alındığını göstermiştir (Harper, 2006). Bazı çalışmalarda aşılarda 15–26 yaş arasında etkili olduğu gösterilmiş olsa da, etki sadece HPV-DNA negatif ve serolojik olarak negatif olanlarda gösterilmiştir. Buna dayanarak ABD'de FDA quadrivalan aşığı 9–26 yaş arası kullanım için onaylamıştır (FUTURE, 2007). Çalışmamızda yer alan hastaların %34,75'i HPV aşısını bilmekte iken, bu hastaların sadece %7,63'ü HPV aşısını daha önceden yaptırdıkları görülmüştür. Bu hastaların ilk ilişki yaş ortalaması $21,35 \pm 3,05$ yıl olurken, minimum evlenme yaşının 15 ve maksimum 32 olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların en çok %22,88'inde HPV 16 tespit edilirken, %3,39'unda HPV 18 tespit edilmiştir. Rogin ve ark. Tobago'daki Afro-Caribbean kadınlarında HPV prevalansını araştırdıkları çalışmalarında HPV 45'i HPV 16 ve 18'den daha sık bulduklarını ve bunun İngiltere ve Kuzey Amerika'daki popülasyondan farklılık arzettiğini bunun da aşı çalışmalarında önemli olabileceğini bildirmişlerdir (Ragin, 2007). Rota ve ark. çalışmalarında kontrol grubunda %1 HPV DNA pozitifliği tespit ettiklerini ve onun da sadece HPV 16 olduğunu bulmuşlardır (Rota, 2004). Sigurdsson ve ark. HSIL ve servikal kanserlerde en sık rastlanan HPV tipini araştırdıkları çalışmalarında, HSIL grubunda en sık rastladıklarının HPV 16 ve

sonra sırasıyla HPV 33, 31, 52, 35, 18, 58, 56, 39, 45, 59, servikal kanserlerde ise bu sırayı HPV 16, 18, 33, 45, 31, 39, 52, 35 ve 51 olarak belirtmişlerdir (Sigurdsson, 2007). Bell ve ark. yüksek ve düşük riskli HPV tiplerini araştırdıkları, Hint kökenli Amerikan kadınlarında yaptıkları bir çalışmada, normal servikal sitolojiye sahip kadınlarda en sık rastlanılan HPV tipinin sırasıyla HPV 16, 73, 72, 59, 58, 11 olduğunu, ASCUS'lu kadınlarda ise HPV 16, 45, 18 ve 59 olduğunu, LSIL grubunda HPV 59, 18, 39, 11 olduğunu, HSIL grubunda ise HPV 16, 39, 56 ve eşit oranda HPV 18, 31, 68, 82, 35, 6, 11 olduğunu bildirmiştir (Bell, 2007).

Çalışmamızda HPV 16 ve HPV 18 kapsayan grup ile yaş arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Bizim çalışma sonuçlarımızla uyumlu çalışmalar bulunmaktadır. HPV pozitifliğinin yaşla ters orantılı olduğu, genel HPV prevalansının 30 yaş üstündeki kadınlara göre genç kadınlarda (18-25 yaş) daha fazla olup yaşla birlikte düştüğü bildirilmektedir (Yarkin). Polat ve ark. yapmış oldukları çalışmada HPV için risk faktörlerinden olan yaş ile HPV arasındaki pozitif ilişkiyi saptadıklarını bildirmişlerdir (Polat, 1996). Bilir 2007 yılında yayınlanan bir makalesinde HPV enfeksiyonunun en fazla 16-20 yaş arasında görüldüğünü bildirmektedir (Bilir, 2007). Yapılan diğer araştırmalarda HPV DNA pozitiflik oranının 25 yaş altı olgularda % 32-64 olmasına karşın, 45 yaş ve üzerinde bu değerlerin % 2.8-4 olduğu gösterilmiştir (Güner, 2007). Koyuncu'nun yapmış olduğu çalışmada 17-30 yaş arasında HPV DNA pozitifliği % 38 olarak bulunurken, bu oran >55 yaş grubunda % 5.1 olarak görülmüştür (Koyuncu, 2006). ABD'de yapılan HPV prevalansının yaşlara göre değerlendirildiği bir çalışmada HPV prevalansı 14-19 yaşları arasında % 24.5, 20-24 yaş arasında % 44.8, 25-29 yaş arası % 27.4, 30-39 yaş arası % 27.5, 40-49 yaş arası % 25.2 ve 50-59 yaş arasında % 19.6 olarak bulunmuştur (Dunne, 2007). Buna göre HPV prevalansının 20-24 yaş arasında en yüksek olduğu görülmektedir. Bu da cinsel aktivitenin en yoğun olduğu dönemle uyumlu olup 40 yaştan sonra belirgin bir şekilde azalmaktadır.

Çalışmamızda ilk ilişki yaş ortalaması $21,35 \pm 3,05$ yıl olurken, minimum evlenme yaşının 15 ve maksimum 32 olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra çalışmamızda ilk evlenme yaşı ile HPV arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. İlk koit yaşı ile HPV pozitifliği üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, erken koit yaşının HPV enfeksiyonu için risk faktörü olup olmadığı konusunda farklı sonuçlar

bulunmuştur. Bauer ve ark. (Bauer, 1993) çalışmalarında erken koit yaşının HPV saptama oranını arttıran faktörlerden biri olduğunu bildirmiştir. O’Keefe ve ark. (Okeefe, 2006) ise 16-19 yaşları arasında seksüel aktif kadınları dahil ettikleri çalışmalarında ilk koit yaşı ile HPV DNA arasında anlamlı bir ilişkiye ulaşmadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gebelik sayısı ile HPV 16 ve HPV 18 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Koyuncu’nun 2006 yılında yaptığı tez çalışmasında da HPV pozitifliği ile parite sayısı arasında anlamlı bir ilişki bildirmemiştir (Koruyucu, 2006). Tuncer ve ark. çalışmalarında HPV DNA pozitifliği ile parite sayısı arasında bir korelasyon tespit edemediklerini bildirmişlerdir (Tuncer 2006). Midilli ve ark. sağlıklı Türk kadınlarında HPV ve HHV 8 viruslarını araştırdıkları ve 144 kadını dahil ettikleri çalışmalarında parite sayısı ile HPV pozitifliği arasında negatif bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir (Midilli, 2003). Buna rağmen Brezilya’da 201 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada üç ya da daha fazla parite sayısının genç kadınlarda HPV enfeksiyonu gelişmesi açısından doğru orantılı bir etkiye sahip olduğuna işaret etmişlerdir (Pereira, 2008). Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan araştırmalarda multiparite ve diğer risk faktörlerinin HPV enfeksiyonunun persiste etmesinden sorumlu olabileceği bildirilmiş ise de; HPV ile multiparitenin direkt ilişkisi gösterilememiş ve multiparitenin, serviks kanserini artırıcı etkisinin HPV üzerinden değil, doğum esnasındaki servikal travma ve gebelik esnasındaki hormonal durum veya beslenme alışkanlıkları ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Şentürk, 2005).

Çalışmamızda sigara kullanımı ile HPV 16 ve HPV 18 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Eren’nin 2007 yılındaki tez çalışmasında sigara kullanım süreleri ile HPV DNA pozitifliği arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, sigara kullanan olguların HPV DNA pozitifliği, sigara kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çeşitli kaynaklarda sigara içmek ve pasif olarak içilen sigara dumanı HPV bağlantılı tümör oluşumunda yan faktör olarak değerlendirilmektedir ve sigara içen kadınlarda rahim boğazı mukozasında sigara dumanının kanseri körükleyen maddelerine rastlanmaktadır. Böyle kadınlarda rahim boğazı karsinomu oluşması ihtimali, sigara içmeyen kadınlardakine kıyasla % 60 oranında artmaktadır. Kadınlar ne kadar erken sigaraya başlarsa ve günde ne kadar çok adet sigara içerse, kansere yakalanma ihtimali o kadar artmaktadır (Dunne, 2007). Rotell-Martins ve ark.

Brezilya’da yaptıkları bir araştırmada HR HPV tiplerinin prevalansının sigara kullananlarda kullanmayanlara göre belirgin dercede yüksek olduğunu bulmuşlardır (Rotell-Martins, 1998). Nyari ve ark. 728 Macar kadınında HPV prevalansını araştırdıkları çalışmalarında sigara kullanmayı HPV için bir risk faktörü olarak nitelendirmişlerdir (Nyari). Sigara içimi ve HPV infeksiyonu birlikteliğinin CIN II, CIN III gelişiminde birbirlerinin etkilerini arttırdığı düşünülmektedir (Koyuncu, 2006). Ayrıca sigarada bulunan nikotin servikal hücrelere yaptığı kimyasal etki, servikal displasiye yol açabilen bir başka nedendir. Sigara içen erkeklerin de genital sekresyonlarında nikotinin biriktiği gösterilmiştir. Cinsel ilişki esnasında bu kimyasal maddeler kadının serviksine ulaşarak displasiye neden olabilir. Bu nedenle HPV’una bağlı olsun ya da olmasın, servikal displasi olan kadınların kendilerinin sigara içmesi yanısıra sigara içen partnerle beraber olmaları bile kanser riskini artırır. Buna karşılık taze sebze ve meyveden zengin beslenme sonucu vücut direncinin artması, anti oksidanlar ve vitaminler bu riski azaltmaktadır (Tuncer, 2006). Sigara içenlerde içmeyenlere göre yüksek saptanan onkojenik HPV oranının enfekte kadınlarda servikal kanser ve servikal intra epitelyal neoplazi grade 3 (CIN III) prekürsör lezyon riskini artırdığı bildirilmektedir (Xİ 2009, Nyari 2001, 18)

Çalışmamızda HPV 16 ve HPV 18 kapsayan grup ile korunma yöntemi arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Eren 2007 yılında yaptığı tez çalışmasında oral kontraseptif (OK) kullanan ve kullanmayan olguların HPV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Duman yapmış olduğu tez çalışmasında OK kullanan kadınların servikal biyopsilerindeki HPV pozitifliğini % 12.84 olarak bulurken, RİA kullananlarda % 9.15, kondom kullananlarda % 11.8 olarak bulmuştur. Tüm HPV (+) olguların içinde RİA kullananların oranı % 22.48 iken hormonal yöntem kullananların oranı % 11.62, kondom kullananların oranı % 13.95, diğer % 17.82 ve hiçbir doğum kontrol yöntemi kullanmayanların oranını ise % 33.1 olarak bulmuştur (Duman, 2004). Koyuncu çalışmasında HPV DNA pozitifliğini OK ve RİA kullanım öyküsüne göre anlamlı bulmamıştır (Koyuncu, 2006). Polat ve ark. çalışmalarında oral kontraseptif ile HPV varlığı arasında bir korelasyon bulmamıştır (Polat, 1996). Kanada’da yapılan bir çalışmada OK kullanımının HPV için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (John, 2000). İtalya’da 503 asemptomatik kadının katıldığı bir çalışmada ise, sigara ve OK kullanımı ile HPV infeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Maria, 2005). Diane ve ark. yaptıkları çalışmada HPV ile OK kullanımı

arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (Diane, 2003). OK kullanımının servikal kanser oluşturmada kolaylaştırıcı faktör olabileceği (OK kullananların kullanmayanlara göre daha erken cinsel ilişkiye başladıkları, daha fazla cinsel partnere sahip olabilecekleri....) çeşitli çevrelerce ileri sürülmektedir (Koyuncu, 2006; Duman, 2004).

Kolposkopi bir mikroskop ve ışık yardımıyla serviksin görüntülediği bir işlemdir. Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir (İyibozkurt, 2009). Benign metaplastik veya malign epitelyum gibi daha fazla nükleer yoğunluğu olan bölgeler, ısıyı alttaki stromaya geçirmek yerine daha fazla yansıtarak, pembe veya kırmızı yerine beyaz (asetobeyaz) olarak görünür. Nükleer dansitenin arttığı, yüksek dereceli CIN lezyonlarında epitel, diğer lezyonlarda görüldüğünden daha opak olarak gözlenir (Scott, 2001). Çalışmamızda bütün hastalara kolposkopik bakı uygulanmıştır. Özellikle servikal smear sonuçları negatif fakat HPV tiplendirme pozitif olan ve kolposkopik bakıda Reid indeksi kullanılarak lezyon izlenen veya izlenmeyen servikal rastgele dört kadran örnekleme yapılan hastaların histolojik sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %46,61'inin biyopsi sonucunda cın1, %11,02'sinde cın2, %11,86'sında cın3 görülmüştür. %13,56'sında herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Hastaların %0,85'inde SCC tespit edilmiştir. Hastaların, %37,29'unun reid indeksi 0, %22,88'inin reid indeksi 1, %11,86'sının reid indeksi 4 ve %11,02'sinin reid indeksi 2 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda HPV16, HPV 18, HPV16,18 ve diğer HPV sonuçları ile CIN 1 ve CIN2 arasında kuvvetli ve anlamlı ilişkiler tespit edilmistir. HPV16, HPV16,18 ve diğer HPV sonuçları ile CIN3 arasında anlamlı ilişki tespit edilirken, HPV 18 arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Ayrıca bütün HPV grupları ile SCC arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

İran'da yapılan geniş bir çalışmada 344 hasta Reid indeksine göre, 353 hasta ise genel kolposkopik görüntüye dayandırılarak değerlendirildi. Anormal sitoloji, anormal görünen servikal lezyonlar, persistan vaginal akıntı, postkoital kanama, anormal uterin kanaması olan olgular kolposkopik olarak değerlendirildi. Lezyon görüldüğü zaman

biyopsi yapıldı, lezyon görünmediği zaman ise dört kadrandan rastgele biyopsi yapıldı. Genel kolposkopik bulgulara göre değerlendirilen grupta sensitivite % 63.8, spesifite % 88.8 idi. Reid indeksine göre yapılan değerlendirmede ise sensitivite % 74, spesifite % 90.7, pozitif prediktif değer % 92, negatif prediktif değer %70.5 idi. İran’da yapılan bu prospektif değerlendirmede bu çalışmadan farklı olarak kolposkopi endikasyonları arasında anormal smear sonuçlarına ek olarak yukarıda belirtilmiş olan endikasyonlar da katılmıştı. Ayrıca genel kolposkopik değerlendirme kolunda kolposkopide hangi kriterlerin kullanıldığından bahsedilmemişti. Bununla beraber sadece Reid indeksi ile yapılan kolposkopik muayene sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; bu çalışmanın sonuçlarını destekler tarzda Reid indeks değerlendirmeleri ile histoloji arasında iyi bir korelasyon olduğunu gösterdi (Azam, 2007).

Talebian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1580 hasta değerlendirildi. Bu hastaların özelliklerine bakıldığında; 186 hasta gebe olup anormal smear sonuçlarına sahipti. 150 hasta in utero dönemde diyetstilbesterole maruz kalmışlardı, kalan 1244 hastanın anormal smear sonucu ya da lezyon şüphesi vardı. 1184 hastada kolposkopik muayene yeterli idi. Bu hastalarda direkt biyopsi yapıldı. 10 olguda invazif servikal kanser, 9 olguda mikroinvazif karsinom, 118 olguda karsinoma insitu, 110 hastada ciddi displazi ve 424 hastada ise hafif ya da orta derecede displazi görüldü, son histolojik değerlendirme kolposkopi ile yüksek derecede uyum gösterdi. Talebian ve arkadaşlarının çalışması da yeterli kolposkopik değerlendirmenin rehberliğinde alınan biyopsilerin anormal smear sonucu olan olgularda yüksek derecede doğruluk oranına sahip bir metod olduğunu göstermiştir (Talebian, 1997).

Creatsas ve arkadaşlarının çalışmasında anormal ya da şüpheli sitolojisi olan 81 olgu değerlendirildi. Beyaz epitel ve punktuasyon, yalnız punktuasyon beyaz gland açıklıkları, mozaizm, beyaz epitel ve mozaizm, yalnız beyaz epitel ve atipik damarlar CIN ile uyumlu en yaygın bulgular olarak tespit etmiştir (Creatsas, 1981).

Ağır lezyoların üzerindeki bazı spesifik kolposkopik bulguların ileri derecedeki displazi ile ilişkisini araştıran bir çalışma Almanya’dan Schungraber ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Çalışmada lezyon üzerindeki internal demerkasyon hattının orta ya da ağır displaziye belirlemedeki sensitivite ve spesifitesi araştırıldı. 695 olgu incelendi ve bunların tamamında kolposkopik muayenede transformasyon zonu izlendi. Olguların % 7.6 (53/695) sında lezyon üzerinde internal

demarkasyon hattı izlendi. Bu 53 olgunun histolojik bulguları incelendiğinde 6 olguda metaplazik değişiklikler ya da inflamasyon, 10 olguda CIN 1, 37 olguda CIN 2 ya da 3 izlendi. CIN 2 ya da 3'ü belirlemede internal demarkasyon hattının sensitivitesi % 20, spesivitesi % 97 olarak bulundu. Bu nedenle Schungraber ve arkadaşları; yine bir kolposkopik bulgu olan internal demarkasyonun nadir ama CIN için oldukça spesifik ve değerli bir işaret olduğunu vurgulamışlardır (Cornelia Scheungraber, 2009). Benzer bir çalışma yine Almanya'da Friedrich Schiller universitesinden yayınlandı. Çalışmada 3 ayrı jinekolog tarafından yapılmış 592 olgunun kolpofotografaları retrospektif olarak incelendi. Kolposkopik bulgular benign, CIN 1,2,3 ve kanser şeklinde sınıflandırılmıştı. Araştırmada özellikle lezyon üzerindeki çıkıntıların servikal preinvaiv lezyonları saptamadaki duyarlılığı araştırıldı. En uzman kolposkopistin bulgularında; sadece yükselti bulgusuna bakarak CIN 2 saptamadaki duyarlılık % 33.1, spesifite % 92.5 idi. (Scheungraber, 2009). Çalışma sonunda araştırmacılar lezyondaki yükselti bulgusunun lezyonun histolojik tanımlamasını hızlı ve doğru yapabileceğine ve en anormal alandan biyopsi yapmaya yardımcı olabileceğine inandıklarını belirtmişlerdir (Scheungraber, 2009).

SONUÇ

Serviks kanseri, kadınlarda tüm yaşlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen bir kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümler içinde ikinci sırada yer almaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar serviks kanseri için majör risk faktörünün HPV olduğunu göstermiştir. Serviks kanserlerinde invaziv kanser gelişene kadar iyi tanımlanmış bir preinvaziv sürecin varlığı ve bu organın kolayca gözlenebilir olması bu organ kanserlerini önlenabilir kılmıştır.

Kolposkopi günümüzde anormal smear sonucuyla başvuran kadınlarda servikal preinvazif ve invazif hastalığın tanımlanmasında sekonder bir tanı aracı olarak yaygın kullanılmaktadır, fakat primer bir tarama aracı değildir. Kolposkopi histolojik kanıt sağlamak için servikste en şüpheli alanı tahmin etmeye yarayan bir role sahiptir. Fakat asla histolojik değerlendirmenin yerini alacak tanısal değere sahip değildir.

Çalışmada servikal smear sonuçları negatif fakat HPV tiplendirme pozitif olan ve kolposkopik bakıda lezyon izlenen veya izlenmeyen rastgele dört kadran örnekleme yapılan hastaların histolojik sonuçlarının değerlendirilmiştir. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Reid indeksine göre yapılan kolposkopik histoloji tahminiyle biyopsi sonuçlarının uyumlu olduğu saptanmıştır.
2. HPV 16-18 pozitif sitoloji negatif olan olgularda CIN2+ lezyon oranı %17,78 olarak saptandı.
3. HPV 16-18 dışı pozitif sitoloji negatif olan olgularda CIN2+ lezyon oranı %22,03 olarak saptandı.
4. CIN 2+ lezyonların dağılımına bakıldığında kolposkopi yapılması önerilen ve yüksek riskli olarak değerlendirilen HPV 16-18 pozitif ile diğer yüksek riskli HPV pozitif alt tipleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
5. Yaptığımız çalışmayla tip ayırt etmeden tüm HPV pozitif hastalarda kolposkopi yapılmasının gerekli olduğu saptanmıştır.

6. Bu çalışmada sitoloji negatif ancak HPV 16-18 dışı yüksek riskli HPV pozitifliklerinde de; yaklaşımın sitoloji negatif HPV 16-18 pozitif olgulardaki gibi doğrudan kolposkopik değerlendirme yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.



KAYNAKLAR

1. Kammerer-Doak D. (2009). Assessment of Sexual Function in Women with Pelvic Floor Dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*;20(1):45-50.
2. Zahariou AG, Karamouti MV, Papaioannou PD. (2008). 18. Pelvic Floor Muscle Training Improves Sexual Function of Women with Stress Urinary Incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*;19(3):401-6.
3. Sancak B, Cumhuri M (Editörler). (2004). Fonksiyonel Anatomi, Baş-Boyun ve İç Organlar. Metu Press, Ankara.
4. Hilleges M, Falconer C, Ekman-Ordaberg G, Johanson O. (1995). Innervation of the Human Vaginal Mucosa as Revealed by PGP 9,5 Immunohistochemistry. *Acta Anatomica*;152:119-26.
5. Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. *Int J Gynecol and Obstet* 2004;84:101-8.
6. Goldish GD, Quast JE, Blow JJ et al. (1994). Postural Effects on Intraabdominal Pressure During Valsalva Maneuver. *Arch Phys Med Rehab*;75:324-7.
7. Sapsford RR, Hodges PW. (1999). Contruction of the Pelvic Floor Muscles During Abdominal Maneuvers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*;180:299-305
8. Madill SJ, McLean L. (2006). Relationship Between Abdominal and Pelvic Floor Muscle Activation and Intravaginal Pressure During Pelvic Floor Muscle Contractions in Healthy Continent Women. *Neurourology and Urodynamics*;25(7):722-30.
9. Wylie K, Mimoun S. (2009). Sexual Response Models in Women. *Maturitas*;63(2):112-5.
10. Touzé A, de Sanjosé S, Coursaget P, Almirall MR, Palacio V, Meijer CJ, et al. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the general population and in prostitutes. *J Clin Microbiol* 2001; 39(12):4344-4348.
11. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6):518-527.

12. Yetimalar H, Köksal A, İnceoğlu M, Kasap B. Premalign ve malign servikal lezyonlu hastalarda HPV enfeksiyonu. TJOD Derg 2009; 6(4):273-278.
13. Ghaffari SR, Sabokhar T, Mollahajian H, Dastan J, Ramezanzadeh F, Ensani F, et al. Prevalence of human papillomaviruse genotypes in womwn with normal and abnormal cervical cytology in İran. Asian Pac J Cancer Prev 2006; 7(4):529-532.
14. Russell P., Bigwas K. (1994) Normal Eylem ve Doğumun Seyri, In: Martin L.(ed), çeviri Edit. Saraçoğlu F.,*Çağdas Obstetrik Jinekolojik Teshiş & Tedavi*, Barış Kitabevi, İstanbul, cilt 1, 236-26
15. Paraskevaidis E, Bilirakis E. Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol 2002;102:88-91.
16. Stilson T, Knight AL, Elsvick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic technigues during pregnancy. Journal of Family Practice 1997;45:159-63.
17. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı. 1. baskı. Ankara 2005.
18. Kirisits C, Pötter R, Lang S, et al. Dose and volume parameters for MRI based treatment planning in intracavitary brachytherapy of cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62: 901-11.
19. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, et al. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: Comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. Radiother Oncol 2003;68: 269-76.
20. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, et al. The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: Results of a prospective comparative trial. Radiother Oncol 2003;68:51-9.
21. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. Gynecol Oncol 1996;62:19-24.

22. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547-54.
23. Lim K, Small W Jr, Portelance L, et al. Gyn IMRT Consortium. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:348-55.
24. Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y, et al. A Consensus-based guideline defining the clinical target volume for pelvic lymph nodes in external beam radiotherapy for uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:456-63.
25. Kumar V, Abbas A, Aster J, Robbins basic pathology Ninth ed. Philadelphia: Elsevier 2013; 685-8.
26. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler H, M. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2377-434.
27. Jonasson JG, Wang HH, Antonioli DA, Ducatman BS: Tubal metaplasia of the uterine cervix. A prevalence study in patients with gynecologic pathologic findings. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 89-95.
28. al-Nafussi A, Rahilly M: The prevalence of tubo-endometrial metaplasia and adenomatoid proliferation. *Histopathology* 1993; 22: 177-9.
29. Young RH, Clement PB: Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 234-49.
30. Jones MA, Young RH: Atypical oxyphilic metaplasia of the endocervical epithelium: a report of six cases. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 99-102.
31. Tavassoli AF, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC, 2003: 259-90.
32. Hellweg GD, Doeberitz K, TrunkMJ, Color Atlas of Histopathology of the Cervix Uteri. Second ed. Berlin Heidelberg; Springer, 2006; 7(56): 82-168.
33. Albores-Saavedra J, Young RH: Transitional cell neoplasms (carcinomas and inverted papillomas) of the uterine cervix. A report of four cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1138-45.

34. Clement PB, Young RH: Deep nabothian cysts of the uterine cervix. A possible source of confusion with minimal-deviation adenocarcinoma (adenoma malignum). *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 340-8.
35. Kyriakos M, Kempson RL, Konikov NF: A clinical and pathologic study of endocervical lesions associated with oral contraceptives. *Cancer* 1968; 22: 99-110.
36. Cove H: The Arias-Stella reaction occurring in the endocervix in pregnancy. Recognition and comparison with an adenocarcinoma of the cervix. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 567-8.
37. Nucci MR, Young RH: Arias-Stella reaction of the endocervix: a report of 18 cases with emphasis on its varied histology and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 608-12.
38. Scott M, Lyness RW, McCluggage WG: Atypical reactive proliferation of endocervix: a common lesion associated with endometrial carcinoma and likely related to prior endometrial sampling. *Mod Pathol* 2006; 19: 470-4.
39. Jones MA, Young RH, Scully RE: Diffuse laminar endocervical glandular hyperplasia. A benign lesion often confused with adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma). *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1123-9.
40. Seidman JD, Tavassoli FA: Mesonephric hyperplasia of the uterine cervix. A clinicopathologic study of 51 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 293-9.
41. Janovski NA, Kasdon EJ: Benign mesonephric papillary and polypoid tumors of the cervix in childhood. *J Pediatr* 1963; 63: 211-6.
42. Hariri J, Ingemanssen JL: Multinucleated stromal giant cells of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 228-34.
43. Van Dorpe J, Moerman P: Placental site nodule of the uterine cervix. *Histopathology* 1997; 29: 379-82.
44. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology, tenth edition, New York: Mosby, 2011; 1436-61
45. Gilks CB, Reid PE, Clement PB, Owen DA. Histochemical changes in cervical mucussecreting epithelium during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1989; 5: 286-91
46. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 1011-27.

47. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol* 2006; 16(2): 83-97.
48. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78(21): 11451-60.
49. Lowy DR, Schiller JT. Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5(1): 18-23.
50. Onan MA, Taskiran C, Bozdayi G, et al. Assessment of human papilloma viral load of archival cervical intraepithelial neoplasia by real-time polymerase chain reaction in a Turkish population. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26(6): 632-5.
51. Leto MG, Santos Júnior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol* 2011; 86(2): 306-17.
52. Ganguly N, Parihar SP. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis. *J Biosci* 2009; 34(1): 113-23
53. Fehrman F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22(33): 5201-7.
54. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(5): 525-41.
55. Fertey J, Ammermann I, Winkler M, Stöger R, Iftner T, Stubenrauch F. Interaction of the papillomavirus E8--E2C protein with the cellular CHD6 protein contributes to transcriptional repression. *J Virol* 2010; 84(18): 9505-15
56. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68(2): 362-72
57. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 1-17.
58. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68(2): 362-72.
59. Stubenrauch F, Hummel M, Iftner T, Laimins LA. The E8E2C protein, a negative regulator of viral transcription and replication, is required for extrachromosomal maintenance of human papillomavirus type 31 in keratinocytes. *J Virol* 2000; 74(3): 1178-86.

60. Finnen RL, Erickson KD, Chen XS, Garcea RL. Interactions between papillomavirus L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 2003; 77(8): 4818-26.
61. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005; 37(6): 319-24.
62. Tsakogiannis D, Ruether IG, Kyriakopoulou Z, et al. Sequence variation analysis of the E2 gene of human papilloma virus type 16 in cervical lesions from women in Greece. *Arch Virol* 2012; DOI 10.1007/s00705-012-1236-8.
63. Thomison J 3rd, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2008; 39(2): 154-66. [Özet]
64. Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, Ustav E, Ustav M. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5(4): e1000397
65. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *CMR* 2003; 16:1-34.
66. Strauss JH, Strauss EG. DNA-containing viruses. In: Strauss JH, Strauss EG, editors. *Viruses and human disease*. 6 nd ed. California: Academic Pres; 2002.p.265-269.
67. Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, Klaes R, Ziegert C, Melsheimer P, Sartor H, Horn LC, Höckel M., Von Doeberitz M.K, et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 1816-1821.
68. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervicalneoplasia: a model for carcinogenesis. *International Journal of Gynecological Pathology* 2000; 19:16-28.
69. Ruffin MT, Bailey JM, Roulston D, Lee DR, Tucker RA, Swan DC, Unger ER, et al. Human papillomavirus in amniotic fluid. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006; 6: 1-3
70. Milde-Langosch K, Riethdorf S, Löning T, et al. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Arch* 2000;437: 227-233.
71. Maria TS, Paola L,Elvira B, Patrizia DO, Laura Z, Francesca MC, Patrick M, Rita P, Michela S, et al. Comparison of the digene hc2 assay and the

roche amplicor Human papillomavirus (HPV) test for detection of high-risk hpv genotypes in cervical samples. Journal of Clinical Microbiology 2006; 44: 2141–2146.

72. Erdem K. Servikovaginal smear sonuçları premalign tanısı alan olgularda kolposkopik tanı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
73. Ramael M, Gudleviciene Z, Didziapetriene J. Natural history and biological behaviour of human papillomavirus: implications for cervical cancer screening. ACTA Med Lituanica 2004; 11: 1-7.
74. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17-27.
75. Münger K, Baldwin A, Edwards KM et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol 2004; 78: 11451-60
76. Bodily JM, Meyers C. Genetic analysis of the human papillomavirus type 31 differentiationdependent late promoter. J. Virology, 2005; 79:3309-3321.
77. Middleton K, Peh W, Southern SA et al. Organisation of the human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for the selection of diagnostic markers. J. Virology, 2003; 77:10186-10201.
78. Stanley M. HPV Vaccine 2006; 24 (Suppl 1):s16-22
79. <http://www.asicalismagrubu.org/d21.asp>
80. Stanley MA. HPV vaccines Best practice and research, Clin Obstet
81. Gynaecol 2006;20(2):1-15
82. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 viruslike particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial, Lancet 2004;364(9447):1757-65
83. Koutsky LA, Harper DM: Current Findings from prophylactic HPV vaccine trials, Vaccine 2006;24(Suppl 3):S114-2154)
84. <http://www.gardasil.com.tr/secure/resources/circular/images/GARDASIL2.pdf>

85. Ceyhan M. İnsan Papilloma Virusu (HPV) Aşısı Uygulamasında Ülkemizde Mevcut Problemler. Aknem Dergisi 2007;21(Ek 2):102-104
86. Salman N. İnsan Papillomavirus Aşısı. Aknem Der 2007;2 (1) ek 2: 99-101
87. Stanley M. HPV Vaccine 2006; 24 (Suppl 1):s16-22
88. Ustaçelebi Ş. İnsan Papillomavirus Aşısı XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı S: 237-42
89. Özarmağan G, Topkarcı Z. Human Papillomavirus Aşılı. Ankem Dergisi 2006;20 (Ek 2):56-61
90. Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Han R, Kreider JW. Immunization with virus-like particles induced long term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. J Virol 1996 ;70(2):960-5
91. Dupuy C, D.Buzoni Gatel, A.Touze, P.LeCann, D.Bout and P. Coursaget. Cell mediated immunity induced in mice by HPV 16 L1 virus-like particles . 1997. 22,219-25
92. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine, N England J Med 2002;347(21):1645-51
93. Thomas CJ. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal papanicolaou management. Obstetrical and Gynecological Survey, 2006; 61:15-25.
94. Van Hamont D, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG. Detection, management, and follow-up of pre-malignant cervical lesions and the role for human papillomavirus. Rev. Med. Virology, 2008; 18:117-132.
95. Ceyhan M. İnsan Papillomavirus Aşısının Uygulanmasında Ülkemizde Mevcut Problemler. 22 Ankem Kongresi Ankem Dergisi S:201-204
96. World Health Organization: Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice, WHO; Geneve (2006)
97. American Cancer Society: Detailed guide: Cervical cancer, American Cancer Soc. , October (2005)
98. Köksal F. HPV Enfeksiyonları. II. Ulusal Viroloji Kongresi 13-17 Eylül 2005 Antalya Kongre Kitabı:19
99. Yarkın F. Human Papillomavirus: Patogenez ve İmmünite. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Kongre kitabı) S:234-236

- 103.Vardar MA. Humanpapillomavirus infeksiyonlarında klinik tedavi ve korunma. II. Ulusal Viroloji Kongresi 13-17 Eylül 2005 Antalya kongre kitabı:32
- 104.Akhan E S. Ülkemizde servikal kanserepidemiyolojisi ve HPV serotipleri Ankem Dergisi 2007. Cilt 21, Ek 2, S: 96-98
- 105.John T, Laurie K, Thomas BS, Kenneth R. Shroyer MD. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. Human Pathology, 2008; 39:154–166.
- 106.Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond), 2006; 110(5):525-41.
- 107.Hacer Uyanıkoğlu Uzmanlık Tezi. Servikal Kanser Taramasında Asetikasit Sonrası İnspeksiyonla (Vİa), Servikal Smear'in Karşılaştırılması.
- 108.Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:5-26.
- 109.Cronje HS. Screening for cervical cancer in developing countries. Int J Gynecol Obstet 2004;84:101-8.
- 110.Novak's gynecology, 13th edition: By Jonathan S. Berek. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2002.
- 111.Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. Int J Gynecol Cancer 2002;12:235-6
- 112.Steller MA. Cervical cancer vaccines: progress and prospects. J Soc Gynecol Investig 2002;9:254-64.
- 113.Spitzer M. In vitro conventional cytology historical strengths and current limitations. Obstet Gynecol Clin North Am 2002;29:673-83.
- 114.American Cancer Society. Cancer facts and figures for Hispanics 2000-2001. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2001.
- 115..Hutchinson ML, Berger BM, Farber FL.Clinical and cost implications of new technologies for cervical cancer screening: the impact of test sensitivity. Am J Manag Care 2000;6:766-80

- 116.Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. BMJ 1999;318:904-8.
- 117.Atasü T, Aydın K; Jinekolojik Onkoloji; 1999; 2.baskı:178-259.
- 118.Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. Hum Pathol 2008; 39: 154-66
- 119.Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Eng J Med 2003; 348: 518-527.
- 120.Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-19
- 121.Waxman AG. Guidelines for cervical cancer screening, history and scientific rationale. Clin Obstet Gynecol 2005; 48: 77-97.
- 122.Parkin DM, Sanghvi LD. Cancer registration in developing countries. IARC Sci Publ. 1991(95):185-98.
- 123.Koyuncu E. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Haşvuran Hastaların Servikal Sitolojilerin Servikal Kanseri Risk Faktörlerine Göre analizi –Normal ve Anormal Sitolojik Sonuçlarda Yüksek Onkogenik HPV PrevalansıUzmanlık Tezi. İstanbul 2006
- 124.Tuncer ZS, Başaran M, Ustaçelebi Ş, Mocan G.High-risk Human Papilloma Virus (HPV) İnfection determined by Hybrid Capture II assay in Turkish university hospital outpatient clinic. Gynecol Obstet. Reprod Med 2006;12:129-134
- 125.Pereira CR, Rosa ML, Vasconcelos GA, Faria PC, Cavalcanti SM, Oliveira LH. Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical cancer among high-risk women from Rio DE Janeiro, Brazil. Int J Gynecol Cancer, 2008
- 126.Şentürk M. Uzun süre RİA kullanan olgularda servikal sitolojik ve kolposkopik değişiklikler Uzmanlık tezi (Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi) İstanbul 2005
- 127.Midilli K, Benian a, Ergin S, Kuşkucu MA, Özergil E, Özdamar M, Atlas K. I.Ulusal Viroloji Kongresi 21-25 Eylül 2003 Kongre KitabıPoster S:338

- 128.Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 37–48.
- 129.Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247–55.
- 130.Bozon M. Sexuality, gender, and the couple: a sociohistorical perspective. *Annu Rev Sex Res* 2001; 12: 1–32.
131. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–65.
- 132.FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.
- 133.Rotell-Martins CM, Panetta K, Alves VA, Siqueira SA, Syjanen KJ, Derchain SF. Cigarette smoking and high risk HPV DNA as predisposing factors for highgrade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998Jul;77(6):678-82
- 134.Nyári T, Cseh I, Woodward M, Szöllösi J, Bak M, Deák J. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Hum Reprod* 2001; 16(10):2235-2237
- 135.Tuncer ZS, Başaran M, Ustaçelebi Ş, Mocan G.High-risk Human Papilloma Virus (HPV) İnfection deterrmined by Hybrid Capture II assay in Turkish university hospital outpatient clinic. *Gynecol Obstet. Reprod Med* 2006;12:129-134
- 136.Dunne EF, Unger ER, Stenberg M, McQuillan G et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*.2007Feb 28;297(8):813-9
- 137.Scott M, Nakagawa M, Moscicki B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:209–20.
- 138.İyibozkurt AC, Berkman S. HPV testleri ve HPV tespitiinde yeni yöntemler. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik dergisi* 2009; 2: 38-41

- 139.Eren H. Serviksin Prekanseröz Lezyonlarındaki Human Papilloma Virus Prevalansı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık tezi, 2007
- 140.Koyuncu E. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Haşvuran Hastaların Servikal Sitolojilerin Servikal Kanser Risk Faktörlerine Göre analizi –Normal ve Anormal Sitolojik Sonuçlarda Yüksek Onkojenik HPV Prevalansı Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006
- 141.Rota S, Biri A, BozdayıG, Dinç B, Güner H. Farklı hasta gruplarında servikal biyopsi ve sürüntü örneklerinde PCR ile genital Human Papilloma Virus araştırılması ve tip tayini. Türk Mikrobiyolog ve Cem Derg (2004) 34:185-89
- 142.Ragin CC, Wheeler VW, Wilson JB, Bunker CH, Gollin SM, Patrick AL, Taioli E Distinct distribution of HPV types among cancer-free Afro-Caribbean women from Tobago Biomarkers. 2007 Sep-Oct;12(5):510-22.
- 143.Sigurdsson K, Taddeo FJ, Benediktsdottir KR, Olafsdottir K, Sigvaldason H, Oddsson K, Rafnar T.HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer: A population-based study. Int J Cancer. 2007 Aug 27
- 144.Bell MC, Schmidt-Grimminger D, Patrick S, Ryschon T, Linz L, Chauhan SC There is a high prevalence of human papillomavirus infection in American Indian women of the Northern Plains. Gynecol Oncol. 2007 Jul 27
- 145.Duman O.Süleymaniye Doğumevi Kolposkopi ünitesine 1994-2000 yılları arasında başvuran hastaların demografik analizi. Uzmanlık Tezi (Süleymaniye Doğum ve Kadın HastalıklarıEğitim ve Araştırma Hastanesi) İstanbul 2004
- 146.John W. Sellors, James B. Mahony, Janusz Kaczorowski, Alice Lytwyn, Helen Bangura, Sylvia Chong, Attila Lorincz, Dawn M. Dalby, Vladan Janjusevic, Jana L Keller, and The Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada CMAJ. 2000 September 5; 163(5): 503–508.
- 147.78) Maria G Centurioni, Andrea Puppo, Domenico F Merlo, Gennaro Pasciucco, Enzo R Cusimano, Rodolfo Siritto, and Claudio A Gustavino Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population BMC Infect Dis. 2005; 5: 77. Published online 2005 September 27. doi: 10.1186/1471-2334-5-77.

- 148.Diane M. Harper, Meghan R. Longacre, Walter W. Noll, Dorothy R. Belloni, and Bernard F. Cole, Factors Affecting the Detection Rate of Human Papillomavirus Ann Fam Med. 2003 November; 1(4): 221–227.
- 149.Polat H, Yarkin F, Vardar MA, Serin MS, Köksal F.Servikal kanserli kadınlarda Human Papillomavirusu İnfeksiyonlarıve Diğer risk Faktörlerinin Saptanması İnfeksiyon Dergisi 1996;10(1):13-19
- 150.Bilir N.Serviks kanseri kontrolü çalışmalarıve HPV aşısı.Halk Sağlığı UzmanlarıDerneği Teknik RaporlarıNo:03/2007
- 151.Güner H,Taşkıran Ç. Serviks kanseri Epidemiyolojisi ve HPV. Ankem Dergisi 2007; cilt 4 sayı1 S:11-19
- 152.Dunne EF, Unger ER, Stenberg M, McQuillan G et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA.2007Feb 28;297(8):813-9
- 153.Bauer HM, Hildesheim A,Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in lowrisk women in Portland, Oregon. Sex Transm Dis 1993; 20(5):274-278.
- 154.O'Keefe EJ, Gardner A, Currie MJ, Garland S, Tabrizi S, Bowden FJ. Prevalence of genital human papillomavirus DNA in a sample of senior school-aged women in the Australian Capital Territory. Sex Health 2006; 3(2):91-94.
- 155.Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, Edelstein ZR, Meyers C, Ho J, et al. Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(12):3490-3496.
- 156.Cornelia Scheungraber, MD, Katja Glutig, MD, Beatrix Fechtel, MD, Rosemarie Kuehne-Heid, MD, Matthias Duerst, PhD and Achim Schneider, MD, MPH. Inner Border – A spesific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervicalintraepithelial neoplasia 2 or 3). Journal of Lower Genital Tract Disease Volume 13, Nimber 1, 2009,1-4
- 157.Scheungraber, Cornelia MD, Koenig, Urte MD, Fechtel, Beatrix MD, Kuehne-Heid, Rosemarie MD, Duerst, Matthias PhD, Schneider, Achim MD, MPH. İnterobserver and intraobserver correlation between the colposcopic phenomen ridge sign and its association with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3, with a spesific human papillomavirus type and with the age of the patient. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology 2009;13(1):13-16

158. Creatsas G, Caglar H, Hreshchyshyn M, Galleo M. Cytologic, colposcopic and histologic correlation in young females. *Adolesc Health Care* 1981;2(1):35-40
159. Azam Sadat Mousavi, MD, Fereshteh Fakour, MD, Mitra Modares Gilani, MD, Nadereh Behtash, MD, Fatemeh Ghaemmaghami, MD, and Mojgan Karimi Zarchi, MD. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *Journal of Lower Genital Tract Disease* Volume 1, Number 3, 2007;147-150
160. Talebian F, Syahan A, Krumholz BA, Palladino VS, Mann LI. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1997;49(6):670-4

