T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

# HPV POZİTİF KADINLARDA ASC-US VE LSIL SİTOLOJİLERİNİN KLİNİK VERİ VE KOLPOSKOPİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**DR. M. İBRAHİM HALİLZADE**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**
**2018**

**T.C.**
**SAĞLIK BAKANLIĞI**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

# HPV POZİTİF KADINLARDA ASC-US VE LSIL SİTOLOJİLERİNİN KLİNİK VERİ VE KOLPOSKOPİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**DR. M. İBRAHİM HALİLZADE**

**Tez Danışmanı**
**Doç. Dr. Sevgi Koç**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**
**2018**

# TEŞEKKÜRLER

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

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

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, kendilerinden ilham aldığım değerli klinik şeflerime, hocalarıma;

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım baş asistanlarıma, uzmanlarıma;

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

Benden hiçbir zaman hiçbir desteği esirgemeyen, eğitim hayatımın her döneminde sabır ve sonsuz anlayış gösteren anneme, babama, kardeşime;

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

**Dr. M. İbrahim Halilzade**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜRLER ..... i
İÇİNDEKİLER ..... ii
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... iv
TABLO LİSTESİ ..... v
ŞEKİL LİSTESİ ..... vi
ÖZET ..... vii
ABSTRACT ..... ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2.GENEL BİLGİLER ..... 2
2.1.SERVİKAL ANATOMİ VE HİSTOLOJİ ..... 2
2.2.SERVİKAL SKUAMOZ METAPLAZİ ..... 7
2.2.1. Metaplazinin Önemi ..... 9
2.3.TERMİNOLOJİ ..... 11
2.3.1. Sitopatolojik Değerlendirmede Bethesda Sistemi (TBS-II) 2001 ..... 15
2.3.2. LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) ..... 16
2.4. SERVİKAL DİSPLAZİ ve KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ ..... 17
2.5. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS ..... 21
2.5.1. Human Papilloma Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri ..... 23
2.5.2. Klinik Başvuru ..... 24
2.6. KOLPOSKOPİ ..... 25
2.7. ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ..... 31
2.7.1. ASC-US ..... 31
2.7.2. LSIL ..... 36
2.7.3. HSIL ..... 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 39
3.1. HASTA SEÇİMİ ..... 39
3.2. SMEAR VE PATOLOJİK İNCELEME ..... 39
3.3 KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİYOPSİ ..... 40
3.4. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME ..... 41
4. BULGULAR ..... 42

5. TARTIŞMA ..... 51
6. SONUÇLAR ..... 56
7. KAYNAKLAR ..... 57

# SİMGELER VE KISALTMALAR

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**ASC** : Atypical Squamous Cells (Atipik Skuamoz Hücreler)

**ASC-US** : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Önemi Belirsiz Atipik Skuamoz Hücreler

**ASC-H** : Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyonu Dışlayamayan Atipik Skuamoz Hücreler)

**AIDS** : Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu)

**CIN** : Cervical Intraepithelial Neoplasia (Servikal Intraepitelyal Neoplazi)

**CIS** : Carsinoma In Situ (Karsinoma In Situ)

**DNA** : Deoksi-ribo-nükleik asit

**ECC** : Endocervical Curettage (Endoservikal Küretaj)

**HPV** : Human Papilloma Virüs

**HSIL** : High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)

**HIV** : Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)

**LSIL** : Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (Düşük Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)

**LEEP** : Loop Electrosurgical Excision Procedure (Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü)

**NCI** : National Cancer Institue (Ulusal Kanser Enstitüsü)

**PAP** : Papanicolaou Testi

**SIL** : Squamous Intraepithelial Lesion (Skuamoz İntraepitelyal Lezyon)

**SKB** : Skuamokolumnar Bileşke

# TABLO LİSTESİ


Şekil 1. Serviksin anatomisi. ... 3
Şekil.2. Çok katlı skuamoz epitel (x20) ... 4
Şekil 3. Kolumnar Hücreler ... 5
Şekil 4. Skuamokolumnar Bileşke ... 6
Şekil 5. Skuamoz Metaplazinin Gelişimi ... 8
Şekil 6. Transformasyon Zonu ... 10
Şekil 7. CIN'de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması ... 12
Şekil 8. Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması. ... 14
Şekil 9. Sitolojik Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırması ... 15
Şekil 10. LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) ... 16
Şekil 11. Servikal kanser gelişim teorisi ... 17
Şekil 12. Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması ... 22
Şekil 13. Human papilloma virusun hücre içine entegre olması ... 24
ŞekiL 14. HPV ve PapSmear'in, sensitivite ve spesifitesini araştıran çalışmalar. .. 26
Şekil 15. HPV'nin primer taramada kullanılması ... 28
Şekil 16. Taramada sitoloji ve HPV kombinasyonu ... 29
Şekil 17. ALTS sonuçları ... 30
Şekil 18. CIN tedavisi sonrası takipte HPV'nin yeri ... 31
Şekil 19. ASC-US 'ta yönetim. ... 35
Şekil 20. LSIL'de Yönetim ... 36
Şekil 21. ASC-US ve LSIL Gruplarının Kolposkopi Bulgularının Karşılaştırması ... 44
Şekil 22. ASC-US ve LSIL Gruplarının Asetik Asit Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırması ... 45
Şekil 23. ASC-US ve LSIL Gruplarının Diagnostik Eksizyonel Prosedürlerin Karşılaştırması ... 49

## ŞEKİL LİSTESİ


Tablo 4.1. ASC-US ve LSIL Gruplarının Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması . 42
Tablo 4.2. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Karşılaştırılması ..... 42
Tablo 4.3. ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Durumlarının Karşılaştırması ..... 43
Tablo 4.4. ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Sürelerinin Karşılaştırması ..... 43
Tablo 4.5. ASC-US ve LSIL Gruplarının Kolposkopi Bulgularının Karşılaştırması ..... 44
Tablo 4.6. ASC-US ve LSIL Gruplarının Asetik Asit Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırması ..... 45
Tablo 4.7. ASC-US ve LSIL Biyopsi Ortalamalarının Karşılaştırılması..... 46
Tablo 4.8. ASC-US ve LSIL Gruplarının ECC Durumu açısından Karşılaştırması ..... 46
Tablo 4.9. Patoloji Sonucu Highgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Durumlarının Karşılaştırması ..... 46
Tablo 4.10. Patoloji Sonucu Lowgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Durumlarının Karşılaştırması ..... 47
Tablo 4.11. Patoloji Sonucu Highgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Biyopsi Sayılarının Karşılaştırması..... 47
Tablo 4.12. Patoloji Sonucu Lowgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Biyopsi Sayılarının Karşılaştırması..... 48
Tablo 4.13. Patoloji Sonucu Highgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Sürelerinin Karşılaştırması ..... 48
Tablo 4.14. Patoloji Sonucu Lowgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Sürelerinin Karşılaştırması ..... 48
Tablo 4.15. ASC-US ve LSIL Gruplarının Diagnostik Eksizyonel Prosedürlerin Karşılaştırması..... 49

# ÖZET

**HALİLZADE M. İbrahim, "Hpv Pozitif Kadınlarda ASC-US ve LSIL Sitolojilerinin Klinik Veri ve Kolposkopi Sonuçlarının Karşılaştırılması", T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanim Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Uzmanlık Tezi, Ankara 2018**

**Amaç:** HPV pozitif kadınlarda ASC-US ve LSIL sitolojilerinin klinik veri ve kolposkopi sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

**Gereçler ve Yöntem:** Araştırmamıza 20-67 yaş arasındaki HPV pozitif kadınlarda ASC-US ve LSIL sitolojileri gösterilmiş 359 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların klinik veri ve kolposkopi sonuçları karşılaştırıldı. Katılımcıların yaşları, eğitim durumları, sigara içme durumu, kolposkopi sonuçları ve biyopsi sayıları değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 istatistik paket programında yapılmıştır. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, yüzde dağılımı) ve parametrik verilerin analizinde Student t test, non parametrik verilerin analizinde Mann Whitney U, niteliksel verilerin analizinde Pearson kikare testleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırmamızda HPV + ASC-US ve HPV + LSIL grupları arasında yaş, medeni durum, eğitim durumu, sigara kullanımı ve süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Her iki grubun kolposkopi sonuçları bening, low grade ve high grade olarak 3 gruba ayrılıp, her iki grup kolposkopi sonuçları açısından kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark olmadığı görülmüştür. Aynı şekilde her iki grubun kolposkopik asetik asit uygulamasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak bu iki grup arasında biyopsi sayıları ve ECC (Endoservikal Küretaj) durumu açısından anlamlı fark tespit edilmiş olup, HPV + LSIL hastaların biyopsi sayıları HPV + ASC-US hastalardan daha fazla bulunmuştur ve ECC yapılma durumu HPV + LSIL hastalarda HPV + ASC-US hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir. İki grup arasında ileri tedavi uygulama durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş olup, tedavi ve takip sonrası yapılan kontrol sitolojileri tüm hastaların bening olarak tanımlanan

grup içerisinde bulunduğundan ASC-US ve LSIL grupları arasında bir fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak, biz HPV varlığında ASC-US'un HPV+ LSIL kadar önem arz ettiğini ve yaklaşımın benzer olması gerektiğini ve bizim çalışmamızda tedavi ve sonrası 1 yıllık takipte yapılan kontrol sitolojileri tüm hastaların bening olarak tanımlanan grup içerisinde bulunmuş olmasına rağmen, daha uzun dönem sonuçlarının gösterilmesi açısından daha fazla araştırmaya gerek duyulduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** ASC-US, LSIL, Kolposkopi, HPV

# ABSTRACT

**HALILZADE M. Ibrahim, "Comparison of Clinical Data and Colposcopy Results of HPV-positive ASC-US and LSIL ", T.C. Ministry of Health Health Sciences University Etlik Zübeyde Hanim Health Practice and Research Center, Gynecology and Obstetrics, Specialization Thesis, Ankara 2018**

**Objective:** The aim of our study is to compare the clinical data and colposcopy results of ASC-US and LSIL cytology with HPV positive women.

**Materials and Methods:** 359 patients with HPV-positive ASC-US and LSIL cytology of 20-67 years of age were included in the study. Clinical data and colposcopy results of these patients were compared. Participants age, education, smoking status, colposcopy results, and biopsy numbers were assessed. Statistical analyzes were performed in SPSS 20.0 statistical package program. Student t test was used for the analysis of the parametric data, Mann Whitney U was used for the analysis of the nonparametric data, and Pearson chikare test was used for the analysis of qualitative data and descriptive statistics (mean, median, percent distribution) were used as statistical analysis.

**Results:** There were no statistically significant differences in age, marital status, education status, smoking status and duration of HPV + ASC-US and HPV + LSIL groups in our study. Colposcopy results of both groups were divided into 3 groups as bening, low grade and high grade. When both groups were compared in terms of colposcopy results, there was no statistically significant difference between the groups. Furthermore, no significant difference was found in the application of colposcopic acetic acid findings in both groups. However, biopsy numbers and ECC (endocervical curettage) status were significantly different between the two groups, and HPV + LSIL patients had more biopsies than HPV + ASC-US patients. ECC was found to be higher in HPV + LSIL patients than in HPV + ASC-US patients. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of advanced treatment. The control cytology performed after treatment and follow-up of all patients is within the group defined as bening, so no difference was found between ASC-US and LSIL groups.

**Conclusions:** As a result, we think that HPV + ASC-US is as important as HPV + LSIL and the approach should be similar. Although our study include control cytology for 1 year follow-up, more research is needed to demonstrate longer-term outcomes.

**Key Words:** ASC-US, LSIL, Colposcopy, HPV

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Servikal kanser dünyada kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerden sonra en yaygın üçüncü kanser durumundadır. Jinekolojik kanserlerde ise ikinci sıradadır. Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle birlikte ABD'de yıllık 55 milyon kadın servikal displazi tanısı ile takip edilmektedir.

Pap smear sonucuna göre önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler (ASC-US) tespit edilen hastalardaki takip stratejisi ikileme yol açmaktadır. Yapılan önceki çalışmalarda ASC-US tespit edilen hastalarda takip stratejisi olarak direkt kolposkopi, 6 aylık smear tekrarı, ya da yüksek onkojenik riskli HPV + tespit edilen hastalarda kolposkopik incelemedir. Yapılan çalışmalarda yüksek onkojenik riskli HPV DNA testinin sitolojiye eklenmesinin servikal intraepitelyal neoplaziyi tanımadaki sensitivitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ve gereksiz kolposkopi sıklığını azaltmıştır (1,2,3). Düşük dereceli sitolojik anomalilerin çoğunun kendiliğinden geçtiğini ve tedavi gerektirmediği bilinmektedir. Böylece bu sonuçları saptadığımız her kadını jinekolojik araştırmaya almak fazladan tedavi etmektir. Öte yandan Servikal intraepitelyal lezyon (CIN) 2/3 saptanan hastaların 1/3'ünde önceki PAP testinde ASC-US sitolojik sonucu geldiği bilinmektedir (4,5).

Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların en yaygın olanlarından birisidir. Enfeksiyon sıklıkla kendini sınırlandırmasına rağmen, HPV enfeksiyonu olan kadınların bir kısmında servikal prekanseröz veya kanseröz lezyonlar gelişmeye devam edecektir. HPV enfeksiyonunun, özellikle 30 yaşından büyük kadınlarda, servikal kanser için nedensel bir faktör olduğu açıkça belirlenmiştir. Dünya çapındaki bir çalışma servikal kanserli kadınlarda HPV yaygınlığının %99,7 olduğunu bulmuştur (6).

Biz de bu çalışmada HPV pozitif ve smear sonucunda ASC-US ve düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL) tespit edilen hastalarda yapılan kolposkopi sonuçlarını karşılaştırmak ve servikal kanser gelişme olasılığı yüksek hasta grubunu belirlemeyi amaçladık.

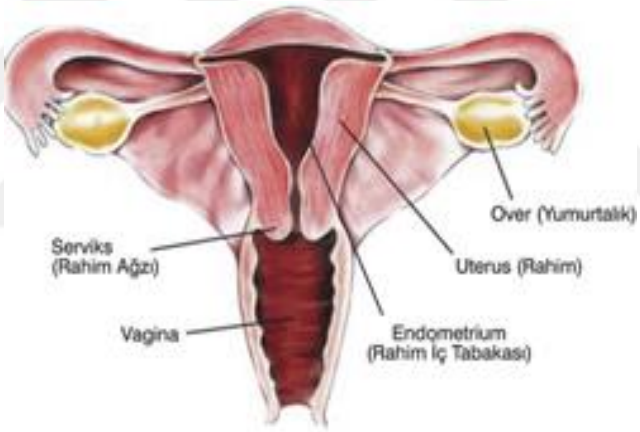
# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1.SERVİKAL ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

İntrauterin hayatın 6-7. haftalarında Müllerian kanalın birleşmesi ile alt genital kanal meydana gelir ve aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajeni oluşturan müllerian kanal kolumnar epitelle döşelidir. İntrauterin 4. ayda vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamoz metaplazi ile skuamoz epitele dönüşmeye başlar (7). Bu dönemdeki kolumnar epitel- yassı epitel sınırına, orijinal skuamokolumnar bileşke (SKB) 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 SKB denir. İşte orijinal SKB ile fizyolojik SKB arasındaki bu sürekli değişim bölgesine transformasyon zonu denir ki; serviksin prekanseröz lezyonlarının %90'ının bu bölgeden oluştuğu bilinir (8,9,10).

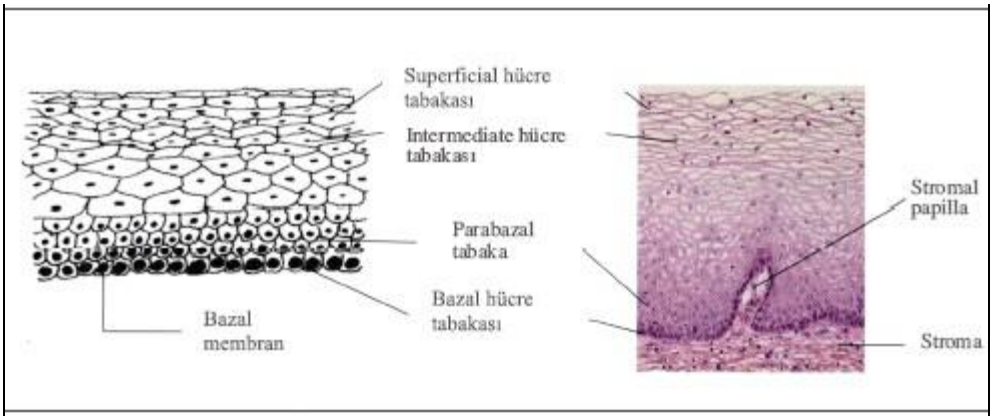
Serviks, uterusun fibromusküler olan alt bölümüdür. Silindirik veya konik şekilli olup 3-4 cm uzunluğunda, 2,5 cm çapındadır. Pelvis duvarı ve serviksin lateral ve arka bölümü arasında uzanan kardinal ve uterosakral ligamentlerle desteklenir. Alt yarısına portio vaginalis adı verilir ve ön duvarı ile üst vagen içine uzanır. Portio vajene orificium externa ile açılır. Serviksin boyutları ve şekli yaşa, pariteye ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Paröz kadınlarda hacimli görünümdedir ve eksternal os geniş, enlemesine yarık şeklindedir. Nulliparlarda eksternal os, küçük sirküler bir açıklık şeklindedir. Supravajinal kısım internal os seviyesinde uterus korpusunun muskuler kısmıyla birleşir. Serviksin eksternal osa doğru olan kısmına ektoserviks denir. Spekulum muayenesi ile görüntülenebilen kısımdır. Eksternal osun proksimalindeki kısma ise endoserviks denir ve görülebilmesi için eksternal orifisyumun dilate edilmesi gerekir. Eksternal ve internal os arasında bulunan ve uterin kavite ve vajen arasındaki bölüme endoservikal kanal denilir. Uzunluğu ve eni yaşa ve hormonal duruma göre değişir. Reprodüktif çağda en geniş halindedir ve 6-8 mm enindedir. Vajinal kavitede serviksi çevreleyen boşluğa vajinal forniks adı verilir. Serviks ile lateral vajinal duvar arasındaki kısmına lateral forniks, serviks ile ön ve arka vajinal duvarlar arasındaki kısımlarına ise anterior ve posterior vajinal forniks adı verilir (Şekil 1). Serviksin stroması, servikste uzanan ve pleksus yapıları

oluşturan vasküler, lenfatik ve sinir oluşumlarını içeren dens, fibromuskuler bir yapıdadır. Serviksin arteryel beslenmesi internal iliyak arterden köken alan uterin arterin servikal ve vajinal dallarıyla sağlanır. Uterin arterin servikal dalları serviksin lateral kenarlarından saat 3 ve 9 hizasından aşağıya doğru inerler. Venleri arterlerine paralel seyreder ve hipogastrik pleksusa drene olur. Lenfatik drenajı common, internal, eksternal iliyak nodlar, parametriyal ve obturator nodlar sağlar. İnnervasyonu hipogastrik pleksustan sağlanır. Endoserviks sinir sonlanmaları açısından oldukça zenginken, ektoservikste ise sinir sonlanma noktaları azdır. Bu nedenle biyopsi, elektrokoagülasyon, kriyoterapi gibi işlemler hastalar tarafından lokal anestezisiz iyi tolere edilebilir. Endoserviks sempatik ve parasempatik lifler açısından da daha zengindir ve bu nedenle de dilatasyon & küretaj esnasında vasovagal reaksiyon gelişebilir.




**Şekil 1.** Serviksin anatomisi.

Serviks iki tip epitel ile kaplıdır; skuamokolumnar bileşkede birleşen çok katlı yassı epitel ve kolumnar epitel. Skuamoz epitel ektoserviksin geniş bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çoklu hücre (15-20) tabakasından oluşur (Şekil 2). Gözle muayenede soluk pembe renkli görünür. Koyu boyanan, büyük çekirdekli ve küçük sitoplazmalı, yuvarlak bazal hücrelerden oluşan tek tabakalı bir bazal membran içerir.

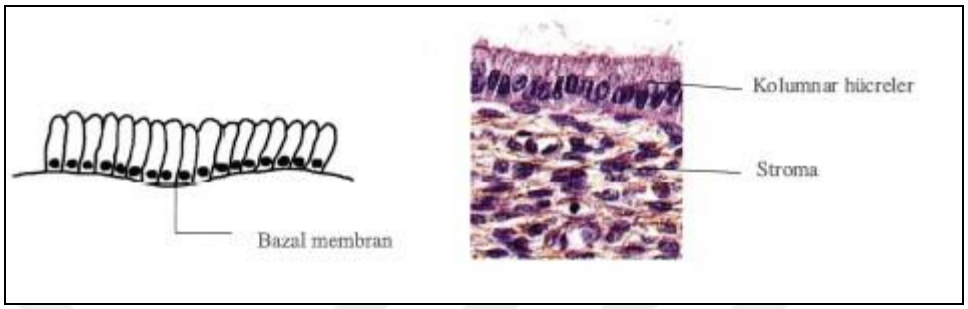



**Şekil.2.** Çok katlı skuamoz epitel (x20)

Bazal membran, epiteli altındaki stromadan ayırır. Bazal hücreler parabazal, intermediate ve süperfisial tabakaları oluşturmak için bölünür ve farklılaşırlar. Bazal tabakadan süperfisial tabakaya doğru gittikçe hücreler, sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinin büyüklüğünde küçülme, böylece de 7 protein içeriklerinde azalma gösterirler. Asetikasit, geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetikasit uygulanması, süperfisial hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimine neden olmaz. İntermediate ve süperfisial tabaka hücreleri sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır. Postmenopozal dönemde, skuamoz epitel hücreleri parabazal tabakadan sonrasına olgunlaşamazlar, böylece skuamoz epitel ince ve atrofik hale gelir.

Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir (Şekil 3). Gözle muayenede damarlı, kırmızı renkli görünür, çünkü; tek katlı hücre tabakası alttaki stromanın renginin kolayca görünmesini sağlar. Servikal stromaya, endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyonlar olur. Kolumnar hücreler serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgılarlar. Üst sınırda, corpus uterinin alt kısmının endometriyal hücreleriyle birleşirler. Alt uçta ise, skuamo-kolumnar bileşkede, skuamöz hücrelerle birleşirler. Reprodüktif duruma göre ektoserviks üzerinde uzanımları farklılık gösterir. Kolumnar epitelyum kanal içerisinde düz olarak uzanmaz ve kanal içerisine multiple longitudinal papiller projeksiyonlar yapar. Bu yapı, endoservikal kript (endoservikal gland) formasyonu ile sonuçlanan, stromada invajinasyonlar oluşturur. Kriptler

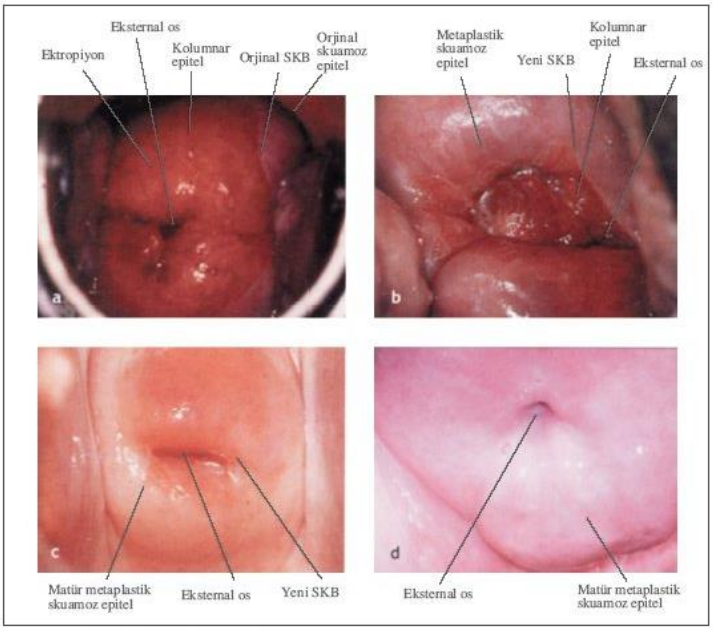
serviks yüzeyinden 5-8 mm uzaklıkta olabilir. Mukozal katlantı ve kriptlerden oluşan bu kompleks yapı, visual muayenede kolumnar epitele pürüzlü görünüm verir. Kolumnar epitelde glikojenizasyon yoktur. İntrasitoplazmik glikojen yokluğundan dolayı lugol sonrası renk değişimi olmaz veya iyodin solusyonu ile hafifçe lekelenir.




**Şekil 3.** Kolumnar Hücreler

Skuamokolumnar bileşke(SKB); çok katlı yassı epitel ile kolumnar epitelin birleştiği yerdir ve keskin bir sınır olarak görünür.

Eksternal osa göre yeri yaş, hormonal durum, gebelik gibi çeşitli fizyolojik durumlara bağlı olarak değişir (Şekil 4). Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve reprodüktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür. Böylece serviks büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoserviksteki kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna yol açar ve ektropiyon ile sonuçlanır. Bu nedenle, reprodüktif çağda ve gebelikte skuamokolumnar bileşke ektoservikste ve eksternal osa uzak yerleşmiştir.




**Şekil 4.** Skuamokolumnar Bileşke

(a) Erken reprodüktif dönemde, genç bir kadında orijinal SKB, external ostan uzakta yer almaktadır. (b) Yeni SKB, 30 yaşlarındaki kadınlarda external osa yakın yerleşmiştir. (c) Perimenopozal dönemde SKB external osta bulunmaktadır. (d) Postmenopozal kadında yeni SKB görülememekte, endoservikse çekilmiş bulunmakta. Matür metaplastik squamoz epitel ektoserviksin çoğunu kaplamaktadır.

Dışa dönen kolumnar epitel, asidik vajen ortamı ile karşılaştığında, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamoz epitel tarafından yerinin alınmasına yol açar. Bir kadın reprodüktif yaşamında perimenopozal yaş gurubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar. Perimenopozal dönemden ve menopozun başlamasından sonra, serviks, östrojen eksikliği sonucu küçülür ve bunun sonucu olarak skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa ve endoservikal kanalın içine doğru yer değiştirmesi daha da hızlanır. Postmenopozal kadında skuamokolumnar bileşke endoservikal kanal içinde yerleşmiştir ve gözle muayenede görülemez.

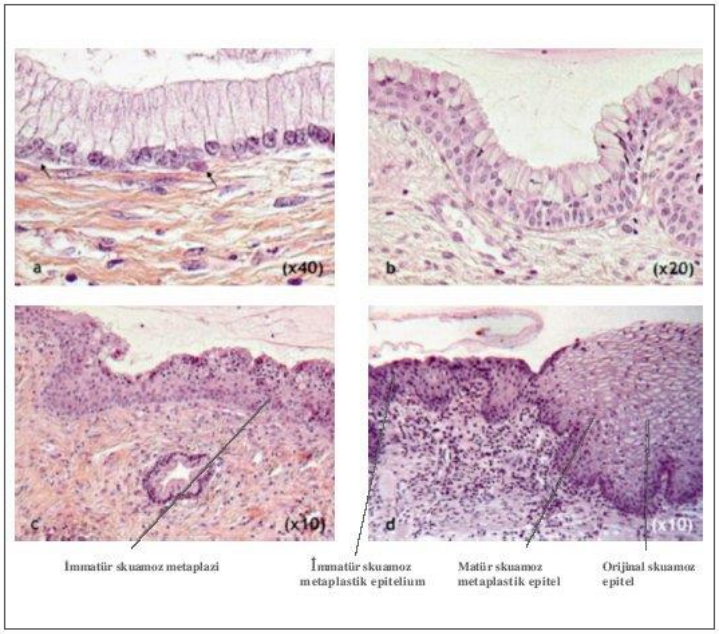
Metaplastik süreç sıklıkla orijinal skuamo-kolumnar bileşkeden başlar ve menopoza kadar reprodüktif dönem boyunca sentripedal olarak eksternal osa doğru uzanır. Böylece yeni oluşan metaplastik skuamöz epitel ile ektoserviksteki eversiyone kolumnar epitel arasında yeni skuamokolumnar bileşke oluşur. Reprodüktif çağdan perimenopozal yaşlara geçiş sırasında yeni skuamo-kolumnar bileşke ektoserviksten eksternal osa doğru yönelir. Premenopozal dönemden,

menopozun başlangıç dönemlerine geçişte, östrojen eksikliği nedeniyle serviks daralıp, kısalır. Bunun neticesinde yeni skuamo-kolumnar bileşkenin eksternal os hizasına seyri hızlanır ve endoservikal kanal içerisine girer. Postmenopozal kadınlarda yeni skuamo-kolumnar bileşke sıklıkla vısual muayenede görülemez.

Ektropiyon / Ektopi: Ektropiyon veya ektopi ektoservikste, eversiyone olmuş endoservikal kolumnar epitel olması durumudur. Ektoservikste, eksternal os çevresinde büyük kırmızımsı alan şeklindedir. Eversiyon daha çok ektoserviksin ön ve arka dudaklarında görülür. Ektropiyon kadın hayatında normal bir durumdur. Bazen kolumnar epitelyumun vajinal fornikslere uzandığı da görülebilir. Ektropiyonda kolumnar epitel kriptleri ve stromal destek dokusuyla tam olarak yerdeğiştirir.

## 2.2.SERVİKAL SKUAMOZ METAPLAZİ

Eversiyone kolumnar epitelin yerine skuamöz epitelyumun geçmesi skuamöz metaplazi olarak adlandırılır. Bu olay, fiziksel, kimyasal veya enflamatuar olayların yol açtığı bir kronik irritasyona veya hormonal fonksiyon değişmelerine bağlı olarak ortaya çıkan tamamen bening bir reaksiyondur. Vajinal ortam reprodüktif hayat boyunca ve gebeliklerde asidik bir ortamdır. Asiditenin skuamöz metaplazide rolü vardır. Asidite ile destrüksiyona uğrayan kolumnar epitelin yerine metaplastik skuamöz epitel şekillenir. Kolumnar epitelin asiditeye maruziyeti subkolumnar rezerv hücrelerini uyarır. Bu hücreler prolifere ve hiperplaziye uğrayarak metaplastik hücreleri oluştururlar. Metaplastik süreçte, kuboidal şekilli, andifferansiye subkolumnar hücrelere gerek vardır (Şekil 5). Bu hücrelerin kaynağı bilinmemekle birlikte, asiditeye maruziyet neticesinde kolumnar epitelden geliştikleri görüşü yaygındır.




**Şekil 5.** Skuamoz Metaplazinin Gelişimi

a) Ok uçları subkolumnar rezerv hücrelerini göstermektedir. b) Rezerv hücrelerinin hiperplaziye uğrayarak subkolumnar olarak 2 tabaka halinde dizilimi. c) Rezerv hücrelerinin immatür skuamoz metaplastik hücreleri ouşturmuş daha ileri proliferasyon ve differansiyasyonu. Glikojen üretimi ile ilgili belirti yok. d) Matür skuamoz metaplastik hücreler. Orijinal skuamoz epitel ile ayrıtedilemiyor.

Yine bu aşamada çok sayıda devamlılık gösteren veya lokal alanlar şeklinde metaplastik skuamoz hücreler görülebilir. Orijinal skuamoz epitelin bazal membranını yok etmeye, prolifere ve differansiye olmakta olan rezerv hücreler ile stroma arasında yeniden şekillendirmeye eğilimlidir. Metaplazi sıklıkla orijinal skuamoz epitelden başlar. Ancak bazen bu bileşkenin yakınından veya küçük adalar halinde uzağındaki kolumnar epitelden de başlayabilir. Süreç esnasında immatür epitel matür stratifiye skuamoz epitele dönüşür. Bu ikincisi, orijinal skuamoz epitele benzer. Arada rezidü kolumnar epitel alanları ve mukus vakuolleri ve glikojen içeren intermediate hücrelerden ileri aşama hücreler görülebilir. Bu nedenle lugol sonrası kahverengi veya siyah boyanma görülebilir. Matür skuamoz metaplastik epitelde nabothi kistleri denen kistler görülebilir. Bunlar birer retansiyon kistleridir ve metaplastik epitelce kript açıklıklarının örtülmesinden kaynaklanır. Gömülen bazı kolumnar hücreler mukus sekresyonlarına devam ederler ve sonunda kistler dolar ve gerilir. Biriken mukus visual muayenede kistlerin fildişi veya sarımsı renkte

görülmelerine neden olur. Kist içindeki kolumnar epitel yassılaşır ve eninde sonunda biriken mukusun etkisiyle yok olur.

Skuamoz metaplazi geri dönüşsüz bir süreçtir. Epitel bir daha kolumnar epitele dönüşemez. Serviksteki metaplazi, kolumnar epitelin direkt skuamoz epitele dönmeyip önce rezerv hücrelere yer bırakmalarından dolayı indirekt metaplazi olarak da adlandırılır. Metaplastik süreç farklı alanlarda farklı hızlarda seyreder ve bu da kolumnar epitel içerisinde metaplastik epitel alanları şeklinde görünür. Yeni skuamo-kolumnar bileşkeye bitişik immatür mataplastik hücreler görülürken, matür metaplastik hücreler orijinal skuamo-kolumnar bileşkeye yakın bulunur. İmmatür metaplastik skuamoz epitelden sonra gelişim iki aşamada olur. Büyük çoğunlukta glikojen içeren matür metaplastik hücrelere dönüşüm görülürken, az oranda da atipik, displastik dönüşüm görülebilir. Onkojenik HPV virüslerinin immatür epiteli persistan enfeksiyonu ile atipik gelişim görülür. Bu hücrelerin kontrolsüz büyüme ve proliferasyonu anormal displastik epitele neden olabilir. Bunların bir kısmı normale gerileyebilirken, bir kısmı da persiste edebilir veya invaziv kansere ilerleyebilir.

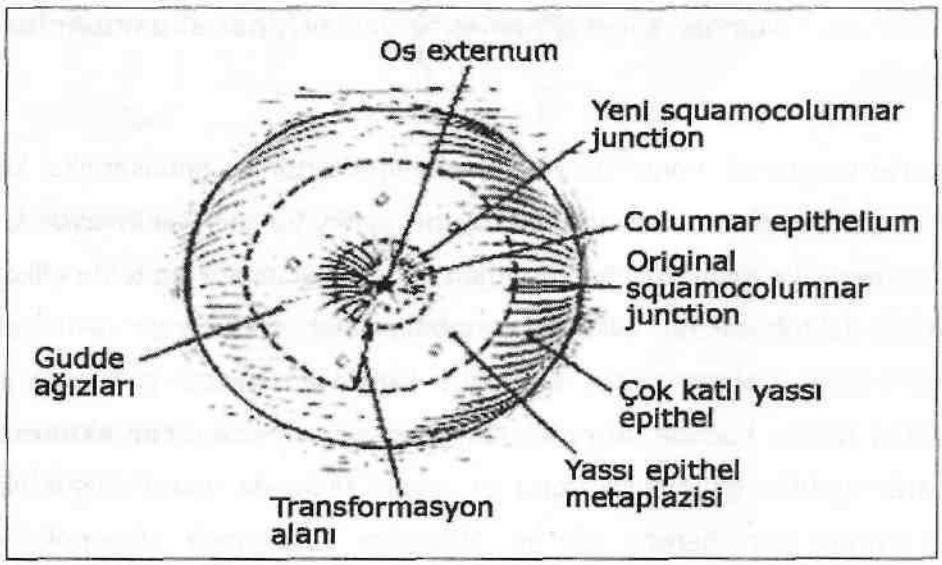
### 2.2.1. Metaplazinin Önemi

Buraya kadar anlatıldığı gibi, servikste metaplazi olayı, yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkan fizyolojik ve tamamen selim bir olaydır. Ancak bugün bilinmektedir ki, servikal neoplaziye götüren tüm değişiklikler, servikal metaplazi sonucu oluşan transformasyon zonunda gelişirler. Yassı epitel metaplazisinin daha başlangıcında, genç metaplastik hücrelerin fagositoz yeteneği vardır ve bunlar vaginada ne bulursa fagosite eder. Şu halde yassı epitel metaplazisinin erken dönemler, yani aktif silindirik hücrelerin transformasyonunun en yoğun olduğu sıralar, hücre değişimi ve servikal neoplazi gelişmesi açısından olayın kaderini belirleyecek en kritik dönemdir. Bu sırada vaginada bir mutajen (viral partiküller gibi) bulunduğu takdirde, epitelde premalign değişikliklere dönüşme olabilecektir. Bu, yeni viral DNA ile birleşmiş metaplastik olay; atipik metaplazi olarakda adlandırılmaktadır (11).

Atipik metaplastik epitel, hücrelerinin kendi aralarında çekirdek, şekil, büyüklük ve kromozom içeriği ile epitel differansiasyonu açısından farklılıklar göstermesiyle, fizyolojik olaydan (yani normal metaplaziden) ayrılır (11).

Sonuç olarak, serviksin yassı epitel metaplazisi, hemen her genç kadında rastlanan fizyolojik bir olaydır, selimdir; klinik, kolposkopik, sitolojik veya histolojik olarak saptanmış olması, bir patolojiyi göstermez; sadece uygun ve yeterli bir inceleme yapıldığını kanıtlar (11).

Transformasyon Zonu: Kolumnar epitelin yerine geçen metaplastik skuamoz epitel alanına denir. Yani distalde orijinal skuamo-kolumnar bileşke, proksimalde yeni skuamo-kolumnar bileşke arasında kalan alandır (Şekil 6). Premenopozal kadınlarda transformasyon zonunun tamamı ektoservikste yer alır. Menopozda önce bir kısmı, ilerleyen yaşla tamamı servikal kanal içerisine çekilir. Kolposkopi esnasında bu bölgenin görüntülenmesi çok önemlidir. Çünkü karsinogenezin hemen hemen tamamı bu bölgede gerçekleşir.




**Şekil 6.** Transformasyon Zonu

Konjenital Transformasyon Zonu: Erken embriyonik hayatta vajinal tüpün kuboidal epiteli, dorsal ürogenital sinüsün dorsalinden başlayan skuamöz epitelle yerdeğiştirir. Bu süreç tüm vajen ve ektoservikste doğum öncesinde tamamlanır. Bu süreç lateral vajinal duvarda daha hızlı tamamlanır. Süreç normal tamamlanırsa orijinal bileşke doğumda eksternal ostadır. Eğer oluşumda bir aksama olursa, bileşke eksternal osun distalinde, nadiren de ön veya arka fornikste olmak üzere vajinal duvar üzerinde yeralır. Buradaki kuboidal hücreler skuamöz metaplazi geçirir. Bu

ön/arka duvardaki gecikmiş değişim, aynı ektoservikste olduğu gibi, konjenital transformasyon zonu oluşumuyla sonuçlanır.

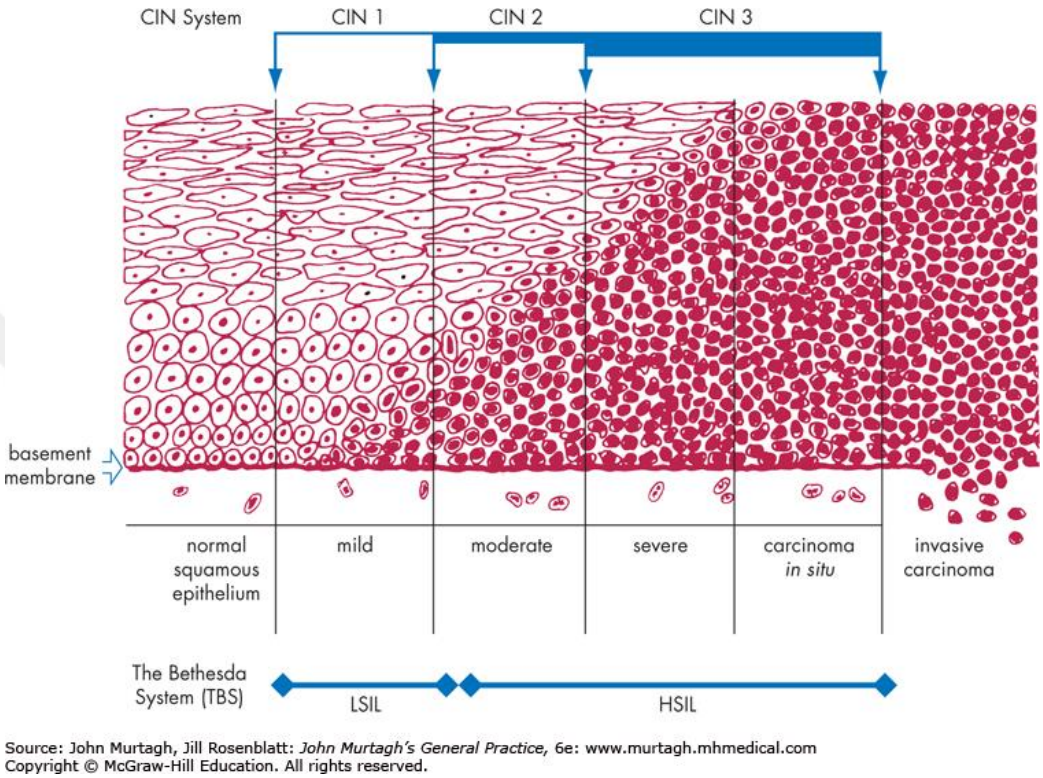
Klinik olarak bu, serviksin ön ve arka dudaklarından fornikslere uzanan beyazımsı-gri hiperkeratotik alanlar olarak görülebilir. Yavaş matürasyon birkaç yıl alabilir. Konjenital transformasyon zonu kadınların %5'inden azında görülür ve normal transformasyon zonunun bir varyantıdır.

### 2.3.TERMİNOLOJİ

Karsinoma in situ'nun stromal invazyon olmaksızın epiteli tam tabaka kaplayan bir lezyon olarak tanınmasına rağmen, bitişik ve epiteli tam tabaka içermeyen atipinin terminolojik ve klinik önemi belirsizdir. 1956 yılında Reagan ve Hamonic sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite ve polarite kaybı ile karakterize servikal epitelyal anormalliklere displazi terimini kullanmıştır. Bu bazoid değişiklikler sadece epitelin bazal üçte bir tabakasını içeriyorsa hafif displazi olarak belirtilmiştir. Servikal epitelin 2/3'üne uzanan değişiklikler orta displazi ve epitelin üçte ikisinden fazlasını içeren lezyona ciddi displazi denilmiştir. 1961 yılında yapılan ilk uluslararası toplantı olan, Uluslararası Eksfoliatif Sitoloji Kongresi'nde: "İnvazyon yokluğunda yüzeyi döşeyen epitelde tam tabaka boyunca diferansiyasyon göstermeyen lezyonlar karsinoma in situ olarak kabul edilecektir" görüşü kabul edilmiştir. Aynı toplantıda displazi "yüzey ve bezlerde skuamoz epitelin tüm diğer diferansiasyon bozuklukları" olarak tanımlanmıştır (12).

Papanicolaou tarafından kullanılan orjinal sitolojik sınıflandırma "sınıf 1" in normal, benign olduğu ve "sınıf 5" in invaziv kanser açısından şüpheli olduğunu ifade eden dört ya da beş basamaklı "sınıf" adlandırmasını kullanmaktaydı. Bu terminoloji zamanla hafif, orta, ciddi displazi ve karsinoma in situ histolojik terimleri ile yer değiştirdi. Bu terminoloji Birleşik Devletler içinde ya da dünyanın diğer yerlerinde değişik modifikasyonlar, resmi ya da resmi olmayan şekillerde ortaya atılmış ya da kullanılmıştır. Zaman içinde histopatologların ve sitopatologların ciddi displazi ve karsinoma in situ arasında kesin ve tekrarlanabilir ayrım yapamadıkları ortaya çıkmıştır. Ayrıca, klinisyenlerin her iki lezyonda da tedavi şekilleri benzerdir. Bu yüzden 1976 yılında Richart ciddi displazi ve karsinoma in situ kategorilerini bir araya toplayan servikal intraepitelyal neoplazi (CIN3) terimini önerdi. Servikal

intraepitelyal neoplazi, derece 1 (CIN1) hafif displazi ile aynı tanımlamadır ve CIN2 orta displaziye benzerdir. Fakat, CIN3 ciddi displazi ile karsinoma in situ'yu biraraya kombine etmiştir ve böylece 4 kategori olan sınıflandırma üçe inmiştir. (Şekil 7) Bu sınıflama hem sitolojik hem de histolojik tanılar için kullanılmaktadır (12).



Source: John Murtagh, Jill Rosenblatt: *John Murtagh's General Practice*, 6e: www.murtagh.mhmedical.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

**Şekil 7.** CIN'de Kullanılan Sınıflamaların Karşılaştırılması

CIN, hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur. CIN lezyonlarında dereceleme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade'leme progresyon riski ile sıklıkla ilişkilidir (13).

CIN'i değerlendirmede önemli olan histolojik özellikler şunlardır:

**1-Diferansiasyon (Matürasyon, Strafikasyon)**

a-Varlığı veya yokluğu

b-Diferansiasyon gösteren epitelin oranı

**2-Nükleer anormallikler**

a-Nükleositoplazma oranı

b-Hiperkromazi

c-Nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis

**3-Mitotik aktivite**

a-Mitoz sayısı

b-Epiteldeki seviyesi

c-Anormal konfigürasyon

**CIN1:** Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz bulunur fakat çok sayıda değildir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir (11).

**CIN2:** Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmesine rağmen epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN I 'den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3 'de mevcuttur ve anormal formları görülebilir (11).

**CIN3:** Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitozlar sıktır (11).

Human Papilloma Virüs (HPV)'nin servikal neoplazideki rolü kanıtlandıkça ve aynı gözlemci için sitolojik tanıda değişikliklerin ortaya çıkması ve sitolojik tanıların değişikliklerinin ortaya çıkması ve sitolojik tanıların tekrarlanabilirliğinin olmaması yüzünden terminolojide yeni bir değişikliğe gidildi. Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 1991 yılında Bethesda 'da yapılan iki geniş toplantıda Bethesda Sistemi tanıtıldı ve yayınlandı.

Bu konferanslarda sitolojik tanı ile ilgili daha önce iyi tanımlanmamış ya da hiç tanımlanmamış olan kesin tanı için yeterli materyal ne olmalıdır gibi konular açıklığa kavuşturulmuştur. Artan sıklıkta kullanılmaya başlanılan ve klinik olarak karışık olan nonspesifik değişiklikleri ifade eden "atipi" terimi çıkartılmaya çalışıldı. Bethesda sistemi sıklıkla koilositoz olarak ifade edilen HPV' ye bağlı değişiklikleri ve hafif displazi ya da CIN1 olarak ifade edilen lezyonları düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL) kategorisi altında topladı. Daha ciddi lezyonlar olan orta

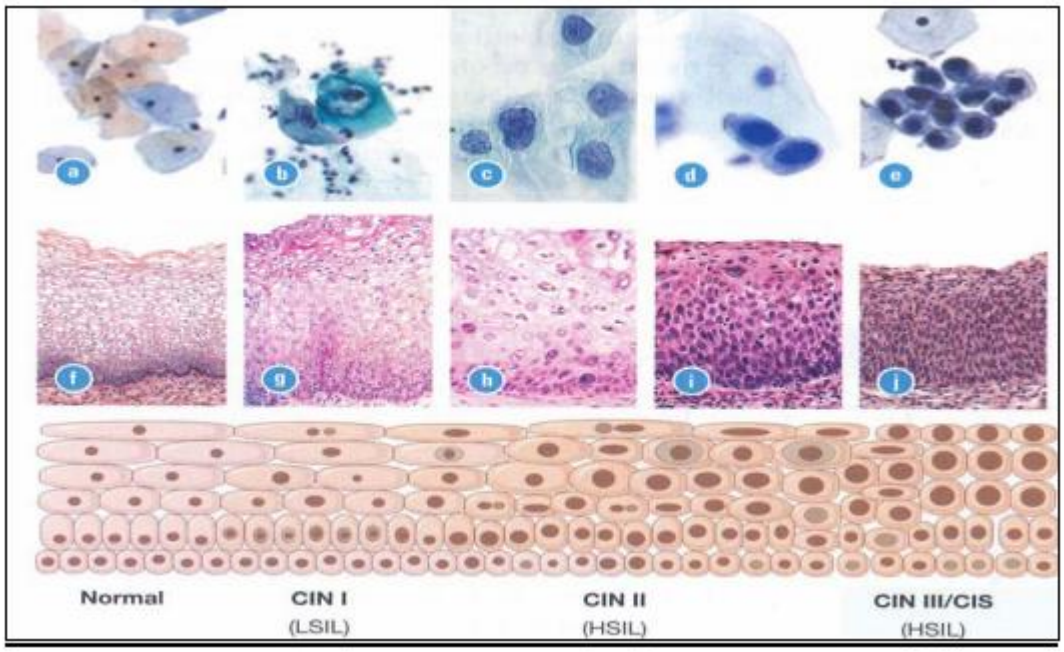
ve ciddi displazi olan CIN2 ve CIN3 yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak birleştirildi. Reaktif değişikliklere bağlanmayacak kadar belirgin olan ancak kalitatif ya da kantitatif olarak "skuamoz intraepitelyal lezyon" tanısı alamayacak kadar belirgin olmayan Pap testi sonuçları atipik skuamoz hücreler (ASC) olarak sınıflandırıldı. Bu örnekler daha ileri olarak önemi belirlenemeyen (ASC-US) ya da yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı (ASC-H) sonuçlar olarak ikiye ayrıldı.

Bethesda sistemi sitolojik tanılarda kullanılmak üzere tasarlanmış ve basılmış olmasına rağmen artan oranda histolojik ya da doku tanısında da kullanılmaktadır. Bu durum Papanicolaou testindeki tanı ile servikal biyopsi arasında uyum sağlamaktadır. Serviksin histolojik ya da sitolojik epitelyal atipi ya da neoplazileri arasında kesin bir çizgi yoktur ve Papanicolaou ya da biyopsi raporunda yazan tanı genel bir izlenimdir ve örneklenen servikal epitelyumun benign ya da malign davranışının kesin göstergesi değildir. (Şekil 8 ve 9).

**Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması**

| Bethesda Sistemi | Displazi / CIN sistemi | | Papanicolau sistemi |
|---|---|---|---|
| Normal sınırlarda | Normal | | I |
| İnfeksiyon (organizma tanımlanmalı) | *İnflamatuar atipi* (organizma) | | II |
| Reaktif ve reperatif değişiklikler | | | |
| Skuamöz hücre anormallikleri | | | |
| Önemi belirsiz atipik skuamöz epitel hücreleri (ASCUS) | Skuamöz atipi | | IIR |
| Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LGSIL) | HPV atipi | | IIR |
| | Hafif displazi | CIN 1 | III |
| Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HGSIL) | Orta derecede displazi | CIN 2 | III |
| | Şiddetli displazi | CIN 3 | III |
| | Karsinoma in situ | | IV |
| Skuamöz hücreli karsinom | Skuamöz hücreli karsinom | | V |

**Şekil 8.** Sitolojik Sınıflama Sistemlerinin Karşılaştırılması.




**Şekil 9.** Sitolojik Klasifikasyon Sistemlerinin Karşılaştırması

### 2.3.1. Sitopatolojik Değerlendirmede Bethesda Sistemi (TBS-II) 2001 (14)

BETHESTA SİSTEMİ 2001

EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİLERİ

Skuamoz Hücre

- Atipik skuamoz hücreler

  --Önemi belirsiz (ASC-US)

  --HSIL şüphesi (ASC-H)
- Düşük dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (LSIL)

  --HPV/hafif displazi /CIN1
- Yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL)

  --(Orta ve şiddetli displazi CIS/CIN 2/CIN3)
- Skuamoz hücreli karsinom

Glandüler Hücre

- Atipik

Endoservikal hücreler

Endometrial hücreler

Glandüler hücreler

- Atipik

Endoservikal hücreler, daha çok neoplazi lehine

Glandüler hücreler, daha çok neoplazi lehine

- Endoservikal insitu adenokarsinom
- Adenokarsinom

Endoservikal

Endometrial

Ekstrauterin

### 2.3.2. LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology)

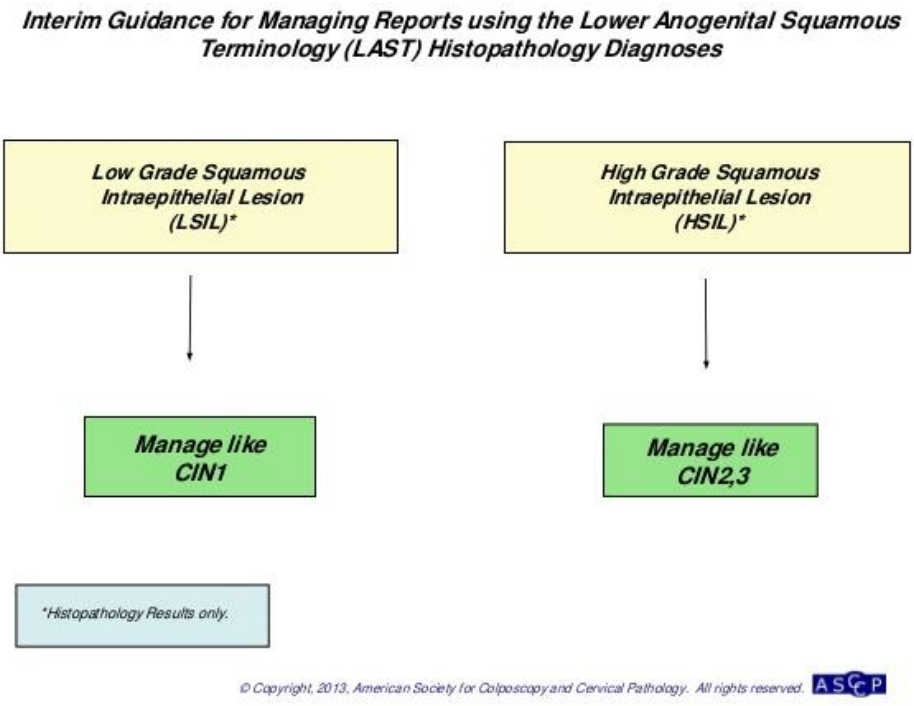
2012 yılında tanımlanan LAST (Lower Anogenital Skuamous Terminology) terminolojisine göre;

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

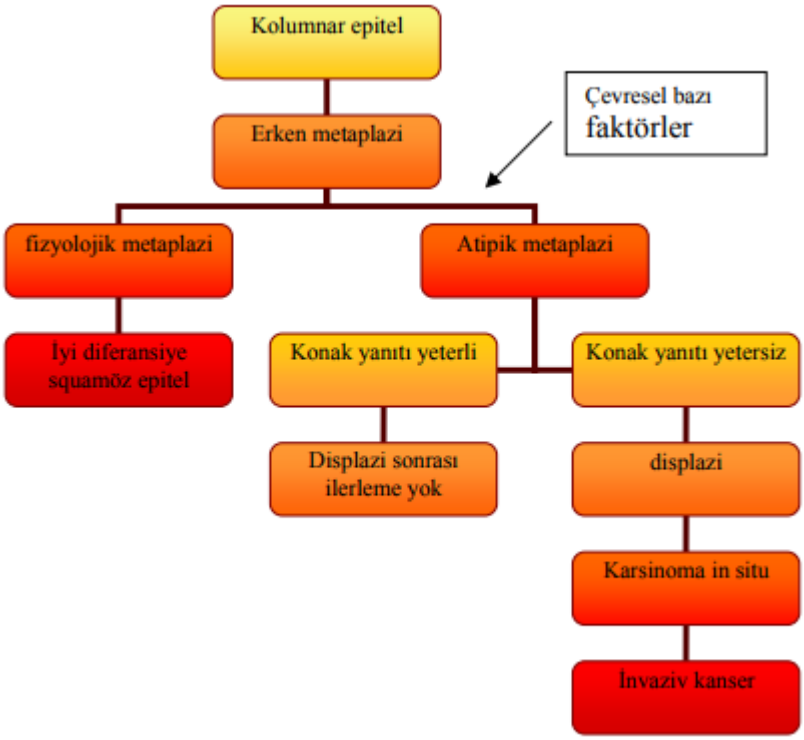
CIN 2 için, p 16 pozitifliğinde HSIL

p 16 negatifliğinde LSIL grubu içinde adlandırılmaktadır (15).

(p 16, 9. Kromozomda bulunan bir tümör süpresör gendir.)




**Şekil 10.** LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology)




**Şekil 11.** Servikal kanser gelişim teorisi

## 2.4. SERVİKAL DİSPLAZİ ve KANSERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

Literatürdeki birçok epidemiyolojik çalışmada serviks kanseri ile multiple bağımsız sosyal faktörler arasında pozitif bir birliktelik olduğu bildirilmiştir (16). Siyahlarda ve Meksika Amerikalısı olanlarda serviks kanseri insidansının daha yüksek olması şüphesiz ki sosyoekonomik statülerinin daha düşük olmasıyla ilgilidir.

Bir kadının seksüel aktivitesi onun CIN riskini etkileyebilir. Gittikçe artan veriler göstermektedir ki bir kadın erken ilişki ve multipl partner şartlarına uymasa da partneri tarafından artmış risk grubuna dahil edilebilir. Zunzunegui'nin bir çalışmasında servikal kanserli kadınlar ile seçilmiş kontroller kıyaslanmıştır. Her iki grupta İspanya'dan Kaliforniya'ya göç etmiş sosyoekonomik düzeyi düşük olan insanlardan oluşmaktadır. Hastalığın mevcut olduğu grupta ilk koitus yaşı kontrol grubundan daha küçüktür. (19.5 yıl ile 21.7 yıl) Hastalar ve kontroller kıyaslandığında yaşamları boyunca edindikleri ortalama seksüel partner sayısında bir değişiklik yoktur. İlginçtir ki, hastaların eşlerinin partner sayısı kontrollerin eşlerinin partner sayısından daha fazladır, ilk ilişkilerini daha erken yaşta yaşamışlardır ve veneral hastalıklara ait daha fazla anamnez vermişlerdir. Her iki grupta da farklı

sokak kadınlarıyla birlikte olma sayısı eşdeğerdir, fakat hastaların eşlerinden oluşan grup, kontrollerin eşlerine kıyasla sokak kadınlarıyla daha sık birlikte olmuşlardır. Eşin seksüel partner sayısı 20'den fazlaysa eşinin servikal kanser riski 5 kat artmaktadır (16).

Sigara içimi, serviks kanseri için yüksek bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve bu gözlem diğer sigarayla ilişkili kanserlerin dağılımıyla koreledir. Sigara içenlerde preinvaziv ve invaziv hastalık riski artmıştır, özellikle şu anda sigara kullanan, uzun süredir sigara kullanan, yoğun sigara içen ve filtresiz sigara içenlerde bu risk fazladır. Seksüel faktörler sabit tutulsa bile sigara içimi bağımsız bir risk faktörüdür. Bir vaka kontrol çalışmasına göre HSIL riski, sigara paketi sayısı ve içim süresi ile artmaktadır. Sigara ile olan ilişki yassı hücreli kanserler için söz konusudur, adeno kanserler için söz konusu değildir. Yapılan çalışmalarda, sigaranın servikal epitelde DNA modifikasyonu yapıp yapmadığı değerlendirilmiş ve bunun sigara içenlerde daha fazla olduğu değerlendirilmiştir. Anormal pap-smear sonucuna sahip olan hastalarda normal hastalara kıyasla DNA modifikasyon sayısının fazla olduğu bulunmuştur. Bu modifikasyonun söz konusu olduğu kadınlarda serviks kanseri riski artmıştır. Bu da sigaranın serviks kanserindeki biyokimyasal rolünü göstermektedir.

Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin daha sık görüldüğüne dair bazı çalışmalar vardır. Hormonal etkilere serviksin hassasiyetinden dolayı, oral kontraseptiflerin servikal karsinomayı arttırdığı veya indüklediği biyolojik olarak kabul edilebilir. Oral kontraseptiflerin özellikle servikal adeno kanser oluşumunda risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir (11). Gestagenden zengin olan kontraseptiflerin uzun süre kullanılması halinde servikal silindirik epitelin adenomatöz hiperplaziye uğradığı ve bu değişikliğin aynı endometrial hiperplazi kadar riskli olduğu bildirilmektedir. Ursin ve arkadaşları özellikle 12 yıldan daha fazla oral kontraseptif kullananlarda serviks adenokarsinomu riskinin 2 kat arttığını bildirmişlerdir. Buna karşılık oral kontraseptiflerin koruyucu olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır. Oral kontraseptif kullananlarda serviks kanserinin artmadığını, sadece oral kontraseptif kullanıldığı için sıkça yapılan kontroller sayesindeyakalanma oranının arttığını savunanlar da vardır (16). Epidemiyolojik ve biyokimyasal çalışmalar, oral kontraseptif gibi steroid hormonların HPV'nin etkilerini kolaylaştırdığını gösterse de yaygın oral kontraseptif kullanımına rağmen

major HPV enfeksiyonlarının spontan gerilediği görülmektedir. Oral kontraseptif kullanımında HPV enfeksiyonu prevalansı ve persistansında artış görülmemiştir. Oral kontraseptiflerin yararları, HPV'nin etkilerini kolaylaştırmasına baskın gelmektedir. Yarar-risk analizleri, anormal smear sonucu olan kadınlarda oral kontraseptif kullanımına devam edilmesini desteklemektedir. Ancak anormal sonuçlar takip edilmelidir (17).

Çok doğum yapan kadınlarda hipertrofiye olmuş serviksin silindirik epitelinin portioya dönmesi ve erken yassı epitel metaplazi gelişmesinin, risk artışında sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Yine bu kadınlarda serviks kanseri görülmesindeki artış muhtemelen ilk evlilikteki yaş ve ilk gebelikteki yaş gibi diğer faktörlerle de ilgilidir (16).

Vitamin eksikliğinin servikal kanseri de içine alan bazı malignitelerde rolü olduğu düşünülmektedir. Butterworth 294 displazili hasta ve 170 vakalık kontrol grubunda sitolojik ve kolposkopik değerlendirme yapmıştır. Kandaki 12 nutrisyonel faktör ve servikal neoplazinin bilinen risk faktörleri değerlendirilmiştir. Plazmadaki besin düzeyleri risklerle ilişkili değildir fakat eritrositlerdeki 660 nmol/L 'nin altındaki folat düzeyleri HPV-16 enfeksiyonu ile ilişkilidir (16). Vitamin A bazı kanserleri önleyebilir. Vitamin A deriveleri, özellikle de retinoidler in vitro ve in vivo olarak normal epitel hücrelerinin büyümesini modüle ederler, bunu yaparken de proliferasyonu önleyip hücrelerin diferansiasyon ve matürasyonunu sağlarlar. Meyskens yaptığı randomize prospektif bir çalışmada CIN 2 ve CIN 3'lü hastalara transretinoikasit ya da bir plasebo ile tedavi vermiştir. Retinoik asit verilen CIN 2'li hastaların %43'ünde komplet histolojik gerileme görülürken plasebo grubunda bu oran %27'dir. (p=0.41) CIN 3'lü hastalarda tedaviler arasında bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucu da servikal neoplazinin önlenmesinde vitamin A'nın rolünü göstermektedir.

1970'li yılların ortalarında Zur Hausen HPV'nin genital sistem neoplazilerinde rolü olduğunu ileri sürmüştür (16). HPV, sebep olduğu uzun süredir bilinen tipik karnabahar görünümlü kondilomların yanı sıra, servikal neoplazinin öncüsü olduğu düşünülen ve kolposkopide saptanabilen düz beyaz lezyonlara da sebep olur. İmmünoperoksidaz teknikleriyle HPV'nin saptanması bu gözlemi doğrulamaktadır. Ayrıca genital lezyonlarda yapılan hibridizasyon çalışmasıyla da

HPV DNA saptanmıştır. Günümüze dek 70'den fazla HPV tipi bulunmuştur. Düşük riskli tipler (6,11,42,43,44) nadiren maligniteye ilerleyen kondülom gibi benign lezyonlarla ilişkilidir. Yüksek riskli tipler ise (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58) intraepitelyal ve invaziv kanserlerde saptanmıştır. Servikal kanserlerin %85'ten fazlası yüksek riskli HPV sekanslarını içermektedir. HPV 6 ve 11 genital kondülom ve hafif CIN olgularıyla ilişkiliyken, HPV 16 ve 18 servikal kanser ve ciddi CIN olgularıyla ilişkilidir. HPV'nin malign ve bening tipleri arasındaki bu ayrım sonucunda servikal neoplazisi olmayan bir hastada malign tiplerin (özellikle 16 ve 18) saptanması hastayı yüksek risk grubuna sokar. Eğer bu tipler hafif CIN olgusunda mevcutsa bu olgunun ciddi CIN ve hatta invaziv kansere ilerleme riski artmaktadır (16).

İmmunsupresyon, servikal displazi ve kanser gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Porreco ve arkadaşları genellikle immunsupresif ilaçlar alan renal transplant hastalarında normal popülasyondaki kadınlarla karşılaştırıldığında servikal karsinoma in situ gelişimi için relatif riski 13.6 olarak bildirmişlerdir. HIV ile enfekte kadınlarda, enfekte olmayanlara göre HPV enfeksiyonu, persistan HPV ve servikal displazi açısından artmış prevalans mevcuttur. 1993'te Centers For Disease Control And Prevention, invaziv servikal kanseri AIDS ile birlikte görülebilecek hastalıklardan biri olarak tanımlamıştır (12). HIV (+) erkek ve kadınlar anogenital ve oral HPV enfeksiyonu için artmış riske sahiptirler. Ayrıca high-grade intraepitelyal lezyonlar için de risk artmıştır. HIV (-)'lerle karşılaştırıldığında high-grade lezyon insidansı artmıştır. HIV'in HPV nedenli neoplazideki direkt rolüne ait az sayıda veri vardır. HIV-HPV birlikteliğinde HIV, HPV'ye immun cevabı bozarak high-grade lezyonların persistansına neden olmakta ve HPV'nin neden olduğu kanser gelişiminde önemli olan genetik değişikliklere yeterli zamanı sağlamaktadır (18,19). Bütün bu risk faktörlerinin dışında; servikal kanser için en büyük risk hiç pap-smear yaptırmamak veya onun sık olarak kullanılmamasıdır. Dünyada servikal kanser ve ondan ölüm oranı insidanslarının azaldığı her yerde aktif bir tarama programı mevcuttur (16).

## 2.5. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

HPV dünya genelinde hem erkek hem de kadında en sık cinsel temasla bulaşan hastalıklardan biridir. ABD'de en sık viral cinsel yolla bulaşan hastalık olarak bilinmektedir. Bildirimi zorunlu olmadığı için gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Buna karşılık yıllık yeni enfeksiyon insidansı 1-5.5 milyon olarak tahmin edilmektedir. Prevalansı da 20 milyon olarak tahmin edilmektedir (20,21). Servikal kanser için HPV önemli bir etken olmaya devam etmekte ve enfeksiyon sıklığı hızla artmaya devam etmektedir. Serviks kanseri gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla en yaygın kanser olup kadın kanserlerinin %25'ni oluşturur (22). Dünya genelinde kanser ölümlerinde meme kanserinden sonra gelir (23). Serviks kanseri-HPV ilişkisi ilk olarak 1980'lerin başında alman virolojist Herold Zun Hausen tarafından belirlenmiş, zamanla daha iyi anlaşılmıştır. HPV-serviks kanseri bağlantısı akciğer kanseri-sigara bağlantısından daha fazladır. 1996'da Dünya Sağlık Örgütü HPV'nin servikal kanserdeki önemini belirtmiştir. Dünya genelinde HPV %99.7 skuamoz kanserle birlikte bulunmuştur (6).

Human Papillomavirüsler Papovaviridae olarak bilinen geniş bir ailenin üyeleridir. Bu aile diğer onkojenik DNA virüsü olan simian virüs40 (SV40) ve polyoma virüsü içerir. Bu gruptaki virüslerin hepsi DNA tümör virüsleridir. DNA baz çifti sekansları ve kapsül antijenleri benzer olmamasına rağmen benzer mekanizmalarla neoplazm oluşmasına neden olurlar.

Hayvanlarda Papillomavirüsler sadece epitelyal hücreleri ve fibroblastları enfekte edebilmelerine rağmen, insan papillomavirüsleri sadece epiteliyotropik organizmalardır ve epitelin hasarına bağlı sekonder etki olarak destek yapılarında değişiklikler oluştururlar. HPV deri ve mukoz membranları da içeren tüm epitelyal yüzeyleri enfekte eder. Enfekte epitelyum, enfekte alanda epitel proliferasyonu, değişik derecelerde epitel kalınlaşması ve papillomatöz ile karakterizedir.

Yeni ortaya çıkarılan HPV tiplerinin birçoğu kadın ve erkek anogenital bölgesinde servikal kanser ve kanser prekürsörleri ile ilişkilidir. Belirli tipler neoplastik servikal lezyonlar ile o kadar çok birlikte bulunur ki servikal neoplazi gelişimindeki rollerini anlamak için dikkat bu tipler üzerine toplanmıştır. HPV DNA aynı zamanda araştırmacılar tarafından başka nedenlerle yıllardır çalışılan doku kültürü hücre serilerinde de saptanmıştır. Bu çalışmaların genişlemesiyle ve

moleküler karmaşıklığın artmasıyla yeni tipler ortaya çıkarılmış, yeni tiplerin sekansları bulunmuş ve bu tipleri ile servikal hastalık arasındaki ilişki daha iyi anlaşılmıştır. Yaklaşık 100 HPV tipi tanımlanmıştır ve bunların 25 kadarı erkek ve kadın anogenital bölgesini enfekte etmektedir.

En sık görülen anogenital HPV'ler neoplazi oluşturma yeteneklerini tahmin edecek şekilde üç gruba ayrılabilinir. Düşük ya da hiç onkojenik riski olmayan grupta HPV tip 6,11,42,43 ve 44 yer alır. Düşük onkojenik risk olan grubun üyeleri genital siğillerde, düşük dereceli CIN lezyonlarında ve düz kondilomlarda bulunur. Çok nadiren yüksek dereceli CIN' larda bulunurlar ve serviksin adenokarsinomlarında ve invaziv skuamoz hücreli kanserlerinde hemen hemen hiç bulunmazlar. Anogenital HPV tiplerinin ikincisini orta onkojenik riskli HPV tipleri oluşturur. Bu virüsler düşük dereceli ve yüksek dereceli CIN lezyonlarında bulunabilirler ancak invaziv karsinomlarda çok sık görülmezler. Orta onkojenik riskli grup HPV tipleri 31,33,35,51 ve 52 'yi içerir. Yüksek onkojenik riskli anogenital HPV tipleri 16,18,45 ve 56'dır.Bu risk grubundaki HPV tipleri düşük dereceli lezyonlarda bulunabilir, yüksek dereceli lezyonlarda daha fazla bulunur ve invaziv kanserlerde oldukça fazla bulunmaktadır (Şekil 11).

Bu durum özellikle HPV tip 18'de belirgindir; yüksek dereceli CIN lezyonlarının %3'den azında bulunurken, invaziv skuamoz hücreli kanserlerin %15 'inde bulunur.

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

**Şekil 12.** Onkojenik Risk Potansiyeline Göre HPV Tip Sınıflaması

Önceleri HPV tipi ile düşük dereceli lezyonların histolojik paternleri arasında bağıntı olduğu düşünülüyordu. Ancak, ışık mikroskobu düzeyinde histolojik olarak

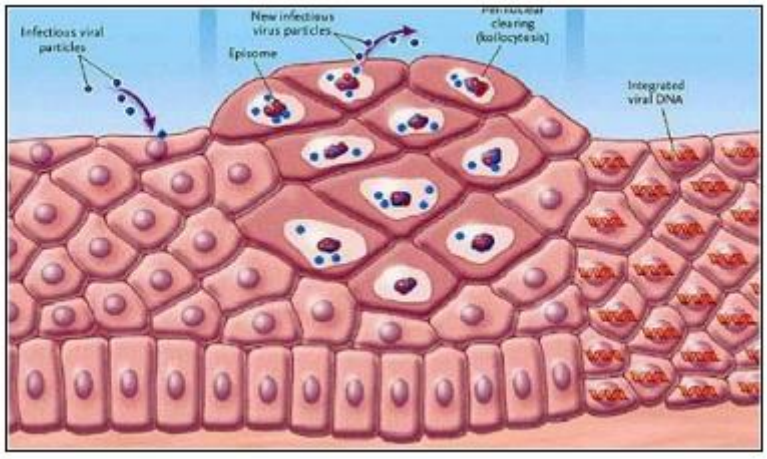
düşük onkojenik riskli virüs ile oluşturulmuş düşük dereceli lezyon ile orta ve yüksek riskli virüs ile oluşturulmuş lezyon arasında ayırım yapmak olası değildir. Her tipin histolojik paterninde değişiklik olmasına rağmen morfolojik olarak benzer görünümde lezyonlar oluştururlar. Diferansiyasyonun az olduğu yüksek dereceli CIN lezyonlarında hücre turnoverı yüksektir., mitozlar sıktır ve sitolojik atipi belirgindir; ancak değişik HPV tipleri ile enfeksiyon sık değildir ve olguların %7'sinde bulunur. Yüksek dereceli lezyonlarda virüsleri dağılımı daha sınırlıdır: Bu lezyonlar uygun şekilde tanındıklarında onkojenik riski olmayan ya da düşük olan tiple yüksek dereceli lezyonlarda hiç görülmezken, orta onkojenik riski olan gruplar yüksek riskli gruplardan daha az görülür. Yüksek dereceli lezyonların %70 'inde HPV tip 16 bulunur ve kalan %30 yüksek ya da orta onkojenik riskli grubun diğer üyeleri tarafından oluşturulur.

### 2.5.1. Human Papilloma Virüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Yakın zamanda yapılan ve oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükte HPV DNA saptama tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda, daha eski dönemde yapılan çalışmaların aksine, hemen hemen tüm CIN lezyonlarında ve invaziv kanserlerde HPV DNA bulunduğu saptanmıştır. HPV DNA sırasıyla ASC-US'ta %30,8 LSIL'de %63,2 HSIL'de %83 olarak pozitif bulunmuştur (62). Ayrıca, servikal neoplazi gelişiminden sorumlu tutulan klasik değişkenler HPV DNA varlığı ile de yakından ilişkilidir. Geniş bir grup hastada yapılan çalışmada HPV DNA pozitifliğinin artmış cinsel eş sayısı ile güçlü ilişki gösterdiği bildirilmiştir (12). Aynı çalışmada yaşamı boyunca 10 ya da daha fazla cinsel eşi olan kadınlarda HPV prevalansı %69 iken tek eşli kadınlarda bu oran %21 olarak bulunmuştur (12). Schiffman'ın çalışmalarında HPV DNA pozitif olan kadınlarda anormal Papanicolaou bulunması relatif riski 40 kat artmıştır (12). Aynı çalışmada benzer popülasyonlarda HPV'ye atfedilen risk %90'dan fazladır. Önemli oranda katkısı olan HPV enfeksiyonu dışındaki tek değişken sigara içimidir. Aynı çalışmada şu cümle mevcuttur: 'HPV ve servikal neoplazi arasındaki istatistiksel ilişki çok kesindir; bu güçte ve tutarlılıkta relatif ve atfedilen riski olan bir başka faktör çok nadiren bulunur' ve 'epidemiyolojik veriler servikal neoplazilerde genital HPV enfeksiyonunun merkezi ve nedensel rolünü desteklemektedir'. Klinik, histolojik, moleküler ve epidemiyolojik veriler HPV'nin

hepsinde olmasa bile çoğu epitelyal servikal neoplazide nedensel ajan olduğunu desteklemektedir.

Moleküler biyoloji sayesinde HPV enfeksiyonlarının doğal seyri daha iyi anlaşılabilmektedir. Papillomavirüsler epiteli enfekte edebilmek için bazal ya da parabazal hücrelere ulaşmalıdır. Servikste bu ulaşma temelde skuamokolumnar bileşkede olur. Aynı zamanda bu olay transformasyon bölgesinde metaplazik skuamoz epitelin immatür bazal ya da parabazal hücrelerden oluştuğu ince, immatür kısımlarında ortaya çıkar. Mitotik olarak aktif olan hücre enfekte olduğunda virüs hücre içinde latent formda kalır ve DNA nükleusta yer alırken replikasyon sadece normal hücre siklusu ile eşzamanlı olarak oluşur. Bu duruma latent enfeksiyon adı verilir. Latent enfekte hücreler morfolojik olarak normaldir ve tam virion üretilmediğinden latent enfeksiyonu olan hastalar enfeksiyonu başkalarına bulaştırmazlar (Şekil 12).




**Şekil 13.** Human papilloma virusun hücre içine entegre olması

### 2.5.2. Klinik Başvuru

Seksüel HPV enfeksiyonları, tipe bağlı olarak 3 olası sonuca yolaçar: ilki hem erkek hem kadında genital kondüloma aküminatadır. Sıklıkla tip 6-11 ile bağlantılıdır ve kansere yolaçmaz. Çoğunlukla asemptomatiktir. Kendiliğinden 3-4 ayda gerileyebilir veya sayı ve/veya boyutları artabilir. Tedavisi ablasyon, eksizyon, podofilin, imiquimod ile yapılabilir. Kırmızı-kahverengi olduklarında biyopsi alınmalıdır (Bowenoid papulozis olabilir. 16 veya 18'e bağlıdır, kondülomatöz

yapıdadır ve intraepitelyal neoplazi olabilir.) Bu lezyonlardan nadiren yavaş bir seyirle Cis (Carsinoma in situ) gelişebilir. İkinci durum: latent/inaktif enfeksiyondur. HPV DNA ~%10 kadında sitolojik normal servikal epitelde görülebilir. Bunlar primer olarak düşük riskli tiplerdir. Üçüncü durum: yüksek riskli HPV ler ile bağlantılı penil, üretral, mesane, vajinal, vulvar, servikal intraepitelyal neoplazi ile sonuçlanan enfeksiyondur. Yüksek riskliler yüksek gradeli lezyon ve kanser ile, orta riskliler sıklıkla SIL ile, nadiren kanser ile bağlantılıdır. Bu tür enfeksiyonlar kansere yolaçma potansiyeli olan enfeksiyonlardır. Prospektif çalışmalar HPV DNA (+) %15-28 kadında 2 yıl içinde SIL gelişimini göstermiştir. (-) olanlarda ise %1-3'tür. Özellikle tip 16 ve 18'de progresyon fazladır (%40) (20).

## 2.6. KOLPOSKOPİ

Kolposkopinin kelime anlamı vagina içine bakmaktır (colpo ve scope) (11). Sitoloji ve kolposkopi birbirine rakip değil, tam tersine birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi ise pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. Şüpheli alanlardan biyopsi yapılır. Sonuç olarak sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım yapılmış olur. Her kolposkopik incelemenin amacı en az invazif serviks kanserinin dışlanması olmalıdır. Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tesbit edilmesidir (11,16). Uzman biri tarafından yorumlandığında kolposkopinin sensitivitesi ve spesivitesi %90'lar civarındadır. Teorik olarak gelişmekte olan ülkeler için ideal bir tarama yöntemi olabileceği ifade edilmektedir. Her ne kadar kolposkopi aleti pahalı olsada kullanıma bağlı olarak daha sonraki maaliyeti düşecektir.

HPV tarama testinin Pap Smearden daha sensitiv olduğu Pap ve HPV birlikte değerlendirildiğinde %96.9 lara çıktığını görmekteyiz (Şekil 13).

| Otör | Sensitivite (%) | | Spesifite (%) | |
|---|---|---|---|---|
| | HPV | Pap | HPV | Pap |
| Cuzick J | 75 | 46 | 96 | 96 |
| Clavel C | 100 | 79 | 86 | 96 |
| Kuhn L | 88 | 78 | 82 | 97 |
| Ratnam S | 68 | 27 | 91 | 96 |
| Schiffman M | 88 | 78 | 89 | 94 |
| Wright TC Jr | 84 | 61 | 83 | 96 |
| Schneider A | 89 | 20 | 94 | 99 |
| Belinson JL | 95 | 87 | 85 | 94 |
| Blumenthal PD | 80 | 44 | 61 | 91 |

**ŞekiL 14.** HPV ve PapSmear'in, sensitivite ve spesifitesini araştıran çalışmalar (31,32,33,34,35,36,37,40).

30 yaş üzerindeki hastalarda Amerikan Kanser Derneği konvansiyonel veya likid bazlı pap ile kombine edilerek 3 yıllık aralarla tarama yapılabileceğini önermektedir. Çünkü tarama intervalleri açılarak maliyetin düşmesine de katkıda bulunabilir (38).

HPV yi taramada kullanabilir miyiz kullanamaz mıyız? Bununla ilgili çalışmalar 2001'deki çalışmalar ve Kaiser çalışmasıdır. 46.000 kadından rutin PapSmear testi ve HPV testi bakıldığında literatüre aşağı yukarı uygun ve beklentimiz %4 civarında. %3.5 luk bir ASC-US oranı olan hastalarda Paptestin sensitivitesi %75 iken HPV nin sensitivetisinin % 90 olduğunu görmekteyiz. HSIL tespitinde HPV sensitivitesi Paptest ile çalışıldığında %76.2, HPV test sensitivitesiyle %89.2, birlikte çalışıldığında HPV Test+Pap % 96.9 olduğunu görmekteyiz (59).

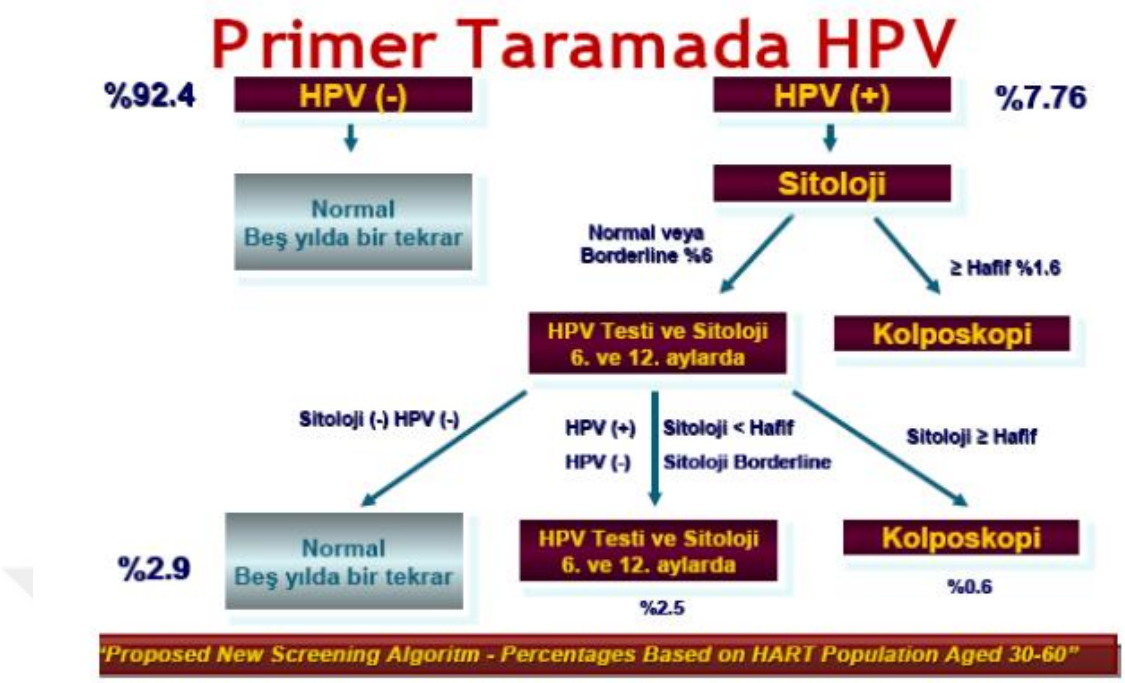
Bir başka çalışmada 8554 kadında yapılan çalışmada Pap Test ve high grade lezyonlarının sensivitesi %77.7 ve HPV ile sensitivitesi %88.4 ile yüksek rakamlara ulaşmış görünmektedir (39).

1999'da yayınlanan Hammersmith Çalışması'nda 3000 kadın taranmış (med.yaş:46), CIN2/3 için PAP sensivitesi %76, herhangi bir high-grade lezyon için HPV sensivitesi %89, CIN3 veya kanser için HPV sensivitesi %100 bulunmuştur(31). 2002'de HPV (+) Papsmear negatif (-) bulunan, 2020 hastalık bir

grupta yapılan çalışmada, hastalara 57 ay boyunca Papsmear takibi yapılmış. ASC %16,8, LSIL %6,4 ve HSIL %2,2 olarak tespit edilmiştir. Yıllık Pap testleri (-), HPV (+) olguların %15 i ki bu azımsanamayacak bir rakam, 5 yıl içerisinde anormal Pap testi geliştirecetir. Ve bunlar takip edilmediğinde kansere dönüşebilecek demektir (40).

Son yılların en önemli çalışmalarından biri İngilizlerin yaptığı Hart çalışmasıdır. (HPV Addition to Routine Testing). Hart, rutin testlere HPV eklensin mi eklenmesin mi? Eklenecekse tek başına mı eklensin kombinasyon mu yapılsın şeklinde yapılan bir çalışmadır. Borderline sitolojiye sahip grupta da sitoloji (-) HPV (-) hale gelirse kolkoskopide high-grade lezyon görmediğimizi ortaya koyan bir çalışmadır. Çalışmada 30-60 yaş arasında minimal anormal bulguları olan (borderline sitolojisi olan (ASC, LSIL) veya HPV (+) ve sitolojisi negatif olan) 11085 kadın incelenmiştir. Hart çalışmasına göre, taramaya HPV eklenmesi HSIL tespitinde, daha sensitive bir test ve kolkoskopiye refere edilmeyi kesinlikle azaltıyor. Ortalama %50 azalttığı görülmektedir. HPV nin sitolojiye eklenmesi tek başına taramada kullanılmasından daha cost-effective. Tek başına HPV ile yola düşülürse hastalara gereksiz bir sürü tetkik yapılacağı için daha pahalıya mal edileceğini göstermişler (45).

Hart çalışmasında 30-60 yaş grubunda yapılan çalışmada çok vurucu bir yere gelinmiş. Tek başına HPV bakılsın bunların sonucunda (-) çıkarsa 5 yılda bir tekrara gidilsin, ya da %8 lik bir grup buna sitoloji yapılsın, bu bizi ilgilendiren grup bunun sonuçlarına göre takip algoritması oluşturalım yoluna gidilmiş. Ancak bu takip algoritmasının oluşması sonucunda maliyet açısından her ikisinin birlikte bakılmasıyla karşılaştığında daha pahalı bir yere gelinmiş (Şekil 14).




**Şekil 15.** HPV'nin primer taramada kullanılması (45).

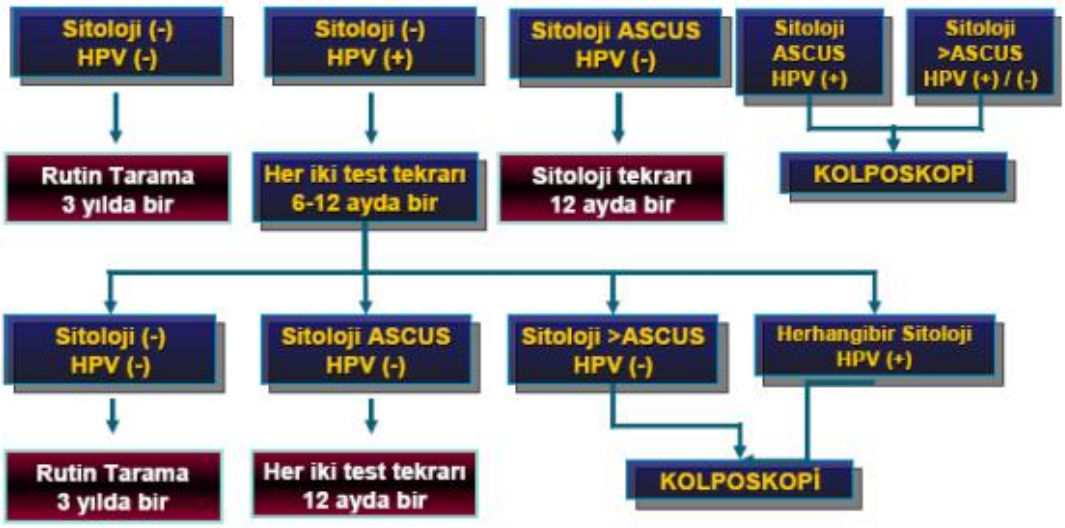
Wright TC Jr'ın bir çalışmasında HPV testin tek başına uygulanmasının takipte daha maliyetli olduğu sonucuna varılmıştır (42).

Yine Wright'ın yaptığı bir başka çalışmada, sitolojiyle birlikte HPV testinin 30 yaş ve üstü kadınlarda tarama aralıklarını 1 yıldan 3 yıla veya daha uzun aralıklara çıkarabileceği için kullanılabilir olarak göstermiş ancak HPV nin etkisiyle kanser gelişim basamaklarını da hatırlatırsak Amerikan Kanser Derneğinin de bu nedenle tarama programlarını değiştirdiklerini hatırlarsak, 20 yaş altında latent HPV enfeksiyonu regrese olabileceği için burada lüzumsuz kullanım söz konusu olabilir ve regresyona uğrayacak yüksek riskli tabir ettiğimiz hastalarda fazladan girişim gibi önemli bir sorun karşımıza çıkabilir(43).

Pap/HPV kombinasyonu ile ilgili önemli bir çalışmada 23.702 hasta çalışılmış negatif Pap ve HPV olan hastalarda 45 ayda CIN III ve serviks kanseri gelişmeyeceği net olarak gösterilmiş. Demek ki bu hastaları kombinasyonla takip edebiliriz sonucuna varılmış. Yüksek riskli bulduğumuz grupta daha sık izlememiz gerektiği ortaya konmuş (44).

Sitoloji ve HPV testi kombinasyonu tarama rehberi olarak Amerikan Kanser Derneği tarafından ortaya konmadan önce 2003 yılında bir algoritma geliştirmişler

ancak sadece ASC-US olursa ne olur olgusu için 2004'te bu tablo geliştirilmiştir. Önemli olan kısmı sitoloji (-) HPV (-) grup, bu gruplar 3 yılda bir rutin taramaya alınabilir. Sitoloji (-) HPV (+) iken ilerleyen takiplerimiz sırasında 6 ila 12 ayda bir tekrarlarımızda yine her ikisinde negatife erişirse bu grubu da düşük riskli gruba alıp rutin taramaya alabiliriz (Şekil 15).




**Şekil 16.** Taramada sitoloji ve HPV kombinasyonu (44).

HPV nin tanıda yeri varmı? Düşük grade'li servikal preinvaziv lezyonların tanısında kullanılabilir ancak yüksek grade servikal preinvaziv lezyonlar ve kanserde zaten bizim bildiğimiz net olan bir şey kolposkopi şart ve bunlarda da HPV (+) kesin o zaman tanıda yeri yok diyoruz.

ASC-US ve LSIL Lezyonlarının Triage ında olduğu için ALTS çalışması bu çalışmalar içerisinde en çok refere edilen çalışmadır. 5 yıllık bir süreyi kapsıyor.1996-2001 yılları arasında 3488 ASC-US,1572 LSIL incelemeye alınmıştır. NCI (National Cancer Institue) tarafından yürütülen direkt kolposkopi, Pap Test tekrarı ve HPV testini içeren, iki yıl boyunca 6 ayda bir kontrol edilerek randomize edilmiş bir çalışmadır. Kolposkopinin sensivitesi %100 ise HPV nin sensivitesi buna kesinlikle yakın (%99) civarında bulunmuştur. Sitoloji ise daha düşük değerleri ortaya koymaktadır (Şekil 16).

| | Sensitivite % | Referral % | PPV % | NPV % |
|---|---|---|---|---|
| Kolposkopi | 100 | - | 11 | 100 |
| HPV | 96 | 56 | 20 | 99 |
| ASCUS Sitoloji | 85 | 59 | 17 | 96 |
| LGSIL Sitoloji | 59 | 26 | 26 | 94 |
| HGSIL Sitoloji | 35 | 7 | 58 | 92 |

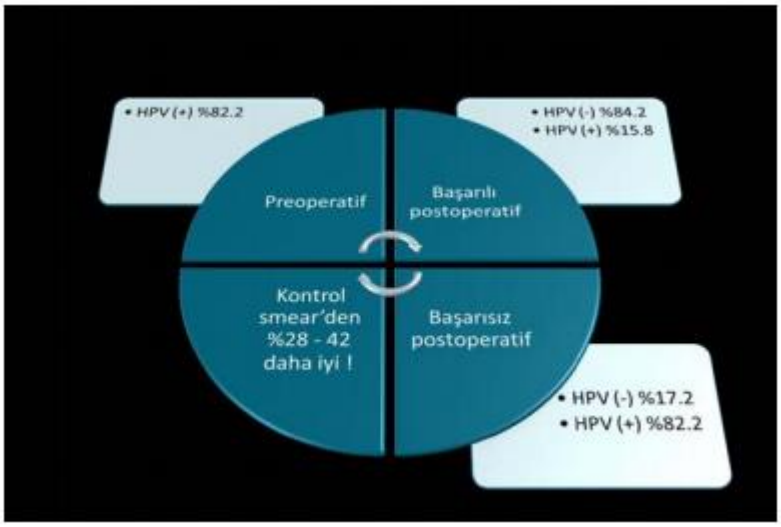
**Şekil 17.** ALTS sonuçları

HPV'nin;

Sitolojiye avantajları: Objektif test sonuçları. (Çok düşük inter, intra-observer farklılığı), Prosesin tamamen otomatize olması, kalite standardı, 30 yaş üzerinde HSIL tanısında yükseksensitivite. Taramalar arası intervalin uzaması ve yaşam boyu toplam tarama sayısının azalmasıdır (59).

Sitolojiye dezavantajları: Maliyet yüksekliği, Reagent'lerin tüm dünyada ticari olarak tek bir imalatçı tarafından üretilmesi, Moleküler tanı laboratuarına gereksinim, Genç kadınlarda ve yüksek HIV seropozitivitesi olan popülasyonda düşük spesifite, İlk vizitte hemen sonuç vermediği için sitolojik taramanın içerdiği klasik olumsuzlukları içermesidir (59).

2004'te yayınlanan ve CIN tedavisi sonrası HPV test ile PAP testi karşılaştıran bir çalışmada pre-operatif HPV (+)'liği %82.2 bulunmuştur. Post-operatif dönemde tedavi başarılı olarak uygulanan olgularda HPV %84.2 (-), %15.8 (+) bulunmuş. Tersine başarısız tedavi uygulananlarda HPV %17.2 (-) bulunurken, HPV (+)'liği %82.2 olarak tamamen tedavi öncesi oranla aynı bulunmuştur. Kontrol smear ile karşılaştırıldığında takipte HPV'nin %28-42 daha iyi belirleyici olduğu belirtilmiştir (46) (Şekil 17).




**Şekil 18.** CIN tedavisi sonrası takipte HPV'nin yeri (46).

## 2.7. ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Servikal sitolojik sonuçların rapor edilmesi konusunda 2001 Bethesda Sistemi terminolojisinin bildirilmesinden sonra "Amerikan Kolposkopi ve Servikal Sitoloji Derneği" yönetim basamaklarının planlanması için 3 günlük konsensus toplantısı düzenlemiştir. Butoplantıda tüm klinik durumlar tartışılmış ve Wright ve arkadaşları tarafından 2002'de kılavuz bilgiler yayınlanmıştır. Klinisyen için sitolojik ya da Pap smear anormallikleri ile biopsi ya da histolojik anormallikler arasındaki farkın ayırt edilmesi önemlidir. Tedavi nadiren sadece servikal sitolojik bulgulara göre başlatılır. Papanicolaou smear sonucu, kolposkopik izlenim ve biyopsi tanısı hep birlikte uyumlu olmalıdır; ancak, genelde anormalliğin derecesi konusunda tam bir uyum içinde olmazlar (12).

### 2.7.1. ASC-US

Düşük veya yüksek grade skuamoz intraepitelyal lezyon kriterlerine yanıt vermeyen anormal hücrelere "ASC-US" denir. Daha önceleri "atipik" olarak adlandırılan küçük anormalitelerin çoğu bu kategoride yer almaktadır. Belirlenmemiş özellik sadece bu hücrelerin aynı nitelikteki tanısal kriterlerinin yokluğunu değil, bu hücrelerin servikal kanser, HPV enfeksiyonu veya diğer koşullarla olan belirsiz ilişkisini de yansıtır. Sonuç olarak genellikle sitoloji raporlarında kullanılan bu teşhis, tedavi ve izleme konularında birtakım karışıklıklar yaratmıştır. Daha önce

Papanicolaou sınıflandırmasının II. Kısmında yer alan şimdi LSIL olarak sınıflandırılan kondilomatöz veya koilositik atipi, ASC-US kategorisinde yer almaz.

2001 Bethesda toplantısında ASC-US terimi yerine ASC getirildi. Vakalar 2 gruba ayrıldı: ASC-US ve ASC-H olarak gruplandırıldı. ASC-US terimi, reaktif olduğu düşünülmeyen, skuamöz intraepitelyal lezyon düşündüren, ancak LSIL tanı kriterlerini de tam taşımayan lezyonlar için kullanılmaya başlandı. Önceki ASC-US vakalarının büyük bir çoğunluğu bu gruba girmektedir. ASC-H ise, high-grade intraepitelyal lezyon düşündüren, ancak HSIL kriterlerini tam taşımayan lezyonlar için kullanılmaktadır (47).

ASC-US kategorisi, belirsiz özelliğe sahip olan anormal hücreleri gösteren test sonuçlarıyla sınırlıdır. Bethesda Sisteminde normal olarak kodlanması gereken benign, reaktif veye düzeltici değişiklikler ASC-US kategorisine dahil değildir. Tanısal kriterlerin eksikliği ve medikolegal hareket korkusu nedeniyle, tanı oldukça yaygın olup bazı merkezlerde %3-25 arasındadır. Standart tanısal kriterler kullanıldığında, ASC-US sonuçlarının oranının %3-5 olması beklenmektedir (30).

Mevcut ASC-US tedavisi tartışma götürür bir durumdur. Sitolojik değerlendirme mükemmel bir tarama aracı olmasına rağmen, kolposkopik olarak CIN lezyonu tespit edilen hastaların yaklaşık %40'ında sonuçlar negatif olacağından etkili bir triyaj prosedürü değildir. Kolposkopi vakit alan ve pahalı bir triyaj şekli olup, hastanın aşırı tedavisiyle sonuçlanabilir. Ancak ASC-US Pap testi olan birçok hastaya kolposkopik biyopsi yapılmaktadır.

ASC'de CIN2/3 oranı 'Jama' verilerine göre %5-17, 'ACOG' verilerine göre %6.4-11.9 olarak belirtilmiştir. Bunların da önemli bir bölümü (%24-94'ü) ASC-H alt grubuna aittir. İnvaziv kanser oranı ise %0.1-0.2'dir. İmmunsüpresiflerde CIN2/3 oranı ve yüksek riskli HPV (+)'liği fazladır. Postmenopozal ASC'de premenopozallere göre CIN2/3 riski daha düşüktür. 1992 Bethesda Workshop'ta ASC-US oranı %5 olarak belirtilmiştir. Daha yüksek rakamlar tanının olması gerekenden fazla kullanıldığını gösterir.

2000'de yayınlanan bir çalışmada ASC-US'ların %75'de kolposkopi (-) bulunmuş ve histoloji bakılmamış, %10.4'de kolposkopi (+) iken histoloji (-) olarak bulunmuş, %19.1'de ise kolposkopi ve histoloji (+) bulunmuştur (48).

Dvorak'ın 1999'da yayınladığı çalışmasında ise ASC-US'ların %54'de CIN1, %18 CIN2/3 oranı verilmiştir. Tüm ASC-US'ların %59'da nükleer atipi ile birlikte koilositoz görülmüştür (49).

ASC-US en sık görülen ve yönetimi üzerinde en çok fikir ayrılığı oluşan (LSIL ile birlikte) anormal smear sonucudur. Bu nedenle de ASC-US ve LSIL hastalarını kapsayan çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlar içerisinde en önemlisi ve kapsamlı olanı randomizasyon özelliği de bulunan ALTS çalışmasıdır. Bu çalışmada amaç ASC-US ve LSIL sonuçlarında en doğru yönetim ve takip şeklini ortaya koymaktır (50). Çalışmaya katılan ASC-US ve LSIL olguları randomize olarak sitolojik takip, hemen kolposkopi ve HPV kollarına ayrılmış ve takip edilmişlerdir.

Çalışmanın sonuçlarına göre ASC-US olguları için vakaların her 3 metot için de değerlendirilmesi gerektiği, eğer sıvı bazlı sitoloji kullanılıyorsa HPV testinin tercih edilmesi gerektiği önerilmiştir. LSIL olgularında ise yüksek HPV (+)'liği nedeniyle kolposkopi yapılması önerilmiştir (50).

ALTS çalışmasında sitolojik takip kolu için; en çok kullanılan yöntem olduğu, CIN1 için %20-50 yanlış (-)'lik oranı olduğu, tek bir sitoloji tekrarı ile CIN2/3 saptama oranının %67-85 olduğu belirtilmiştir. Takiplerde kolposkopi referasyonu için de cut-off olarak ASC kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Cut-off olarak LSIL/HSIL alındığında birçok CIN2/3 vakasının atlanabileceği belirtilmiştir. Çalışmalarda hasta uyumsuzluğu %15-25 olarak belirtilmiş olmasına karşın bunun klinik uygulamada %54-81 olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle de değerini yitiren bir yöntem olarak gösterilmiştir. Hastaların %50-65'ine takip eden anormallik nedeniyle kolposkopi uygulanmak zorunda kalındığı ve bunun da ilk test sonrası yapılacak kolposkopiyle benzermaliyete sahip olduğu vurgulanmıştır. Sitolojik takipte major dezavantajlar olarak CIN2/3, kanser tanısında olası gecikme, birçok tekrarın gerekebilmesi, hasta uyumsuzluğu ve hastada anksiyeteye yol açabilmesi olarak gösterilmiştir. Hemen kolposkopi hızlı tanı imkanı vermesi ve olası kayıpları önleyebilmesi açısından avantajlıdır, ancak konforsuzluğu, gereksiz anksiyeteye yol açması, maliyeti, aşırı tanı ve tedaviye yol açabilmesi açısından ise dezavantajlı görülmektedir. ALTS çalışmasında hemen kolposkopi yapılan grupta CIN3 lezyonuna %100 tanı konmasına rağmen, Amerika'da kolposkopi maliyetinin HPV

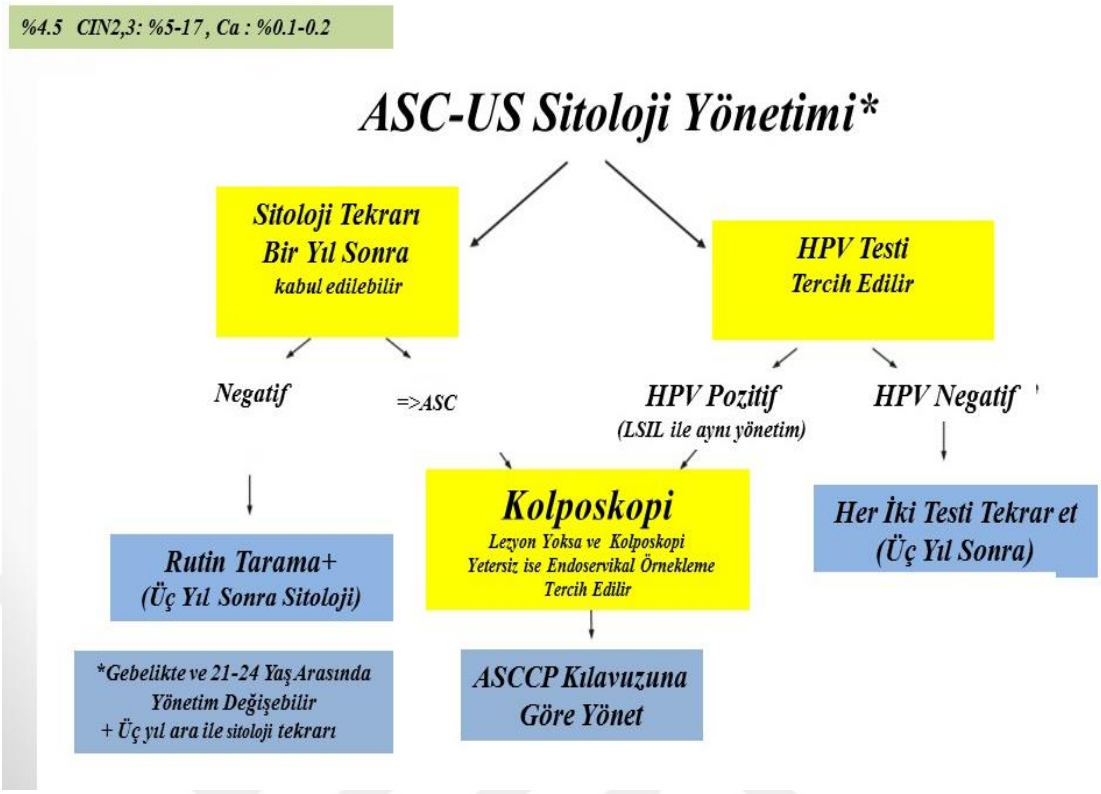
testine göre 3-4 kat daha fazla olması nedeniyle çok pahalı bir tetkik olarak değerlendirilmektedir (12) (Şekil 18).

ASC-US Pap testi sonuçları bulunan kadınlardan alınan HPV bilgisi LSIL ‘inkiyle hemen hemen aynı olup ASC-US’un erken bir HPV enfeksiyonu kanıtı olduğuna işaret etmektedir (30).

HPV test; hızlı tanı imkanı verir, hastaların önemli bir kısmına kolposkopi yapılmadan endişeleri giderilmiş olur. Ancak özellikle ülkemizdeki maliyeti ve yaygın olmaması kullanımını kısıtlamaktadır. ALTS çalışmasında ASC-US’ların %56.1’de HPV (+) bulunmuş ve kolposkopi yapılmıştır. CIN2/3 sensivitesi %95-96 olarak gösterilmiştir. Bu oran tek sitolojik takip ile elde edilenden daha yüksektir. ASC’lerin %31-60 da yüksek riskli HPV tespit edilmiştir.

2002’de yayınlanan bir çalışmada HPV (+) ASC-US’ların %16’sında high-grade lezyonlar, %38’de low-grade lezyonlar, %2’sinde karsinom saptanmıştır (51). Bir başka çalışmada HPV (+) ’lerde CIN2/3 oranı %15-27, HPV (-)’lerde ise aynı oran %2’den az olarak gösterilmiştir. ASC-H grubu ASC’lerin %5-10’unu oluşturur. CIN2/3 oranı %24-94 gibi geniş bir aralıkta yer alır. Çalışmalarda ASC-H alt grubunun CIN2 ve üzeri lezyonlar için ASC-US VE HSIL arasında bir pozitif öngörücü değere sahip olduğu gösterilmiştir (51,52,53,54).

Monsonego’nun çalışmasına göre; HSIL’in ana kaynaklarından biri ASC-US’tur. Pap smear ile 6 ayda bir izlem yapıldığında, birlikte bulunan HSIL’in %25-40’ı tanı alamamaktadır. HPV testinin %100’e yaklaşan negatif prediktif değeri, ASC-US bulunan ve sürekli smear kontrolü, kolposkopi ve biopsi yaptıran hastaların bu durumdan güvenle kurtulmalarını sağlar (55).




2013, ASCCP Consensus Guidelines

**Şekil 19.** ASC-US 'ta yönetim.

**ASCUS'la Birlikte Olan Özel Durumlar:**

**Gebelik;** Gebe kadınlar gebe olmayan kadınlar gibi değerlendirilir. Yalnızca ECC önerilmez.

**Enfeksiyon ya da reaktif Değişiklikler;** Tedavi edilmelidir. Özellikle trichomonas enfeksiyonu tanısında likid bazlı sitoloji Pap smeare üstündür (27).

**Atrofik epitel;** Smear sonucu ASC-US olan postmenopozal hormon replasman tedavisi almayan hastaya daha farklı yaklaşmak gerekir. Postmenopozal kadında, nukleus stoplazma oranı artmış olan atrofik hücreler parabazal hücreler gibi görülür ve neoplastik bir olayı düşündürebilirler. Genellikle topikal östrojen tedavisi ayırıcı tanı için yardımcı olur. Eğer östrojen tedavisi verildikten sonra da Pap smearde bir değişiklik olmuyorsa kolposkopi yapılmalıdır (24).

**İmmümsupresyon;** HIV enfeksiyonu; artmış HPV enfeksiyon insidansı, CIN ve servikal kanser ile ilişkilidir (24,25,28,29). CIN'in tedavi edildikten sonra rekürrens oranı, immünsupresyonun derecesine göre %20-60 arasında değişir (24,25). Dolayısı ile HIV enfekte kadınlarda, servikal neoplazi açısından taramanın

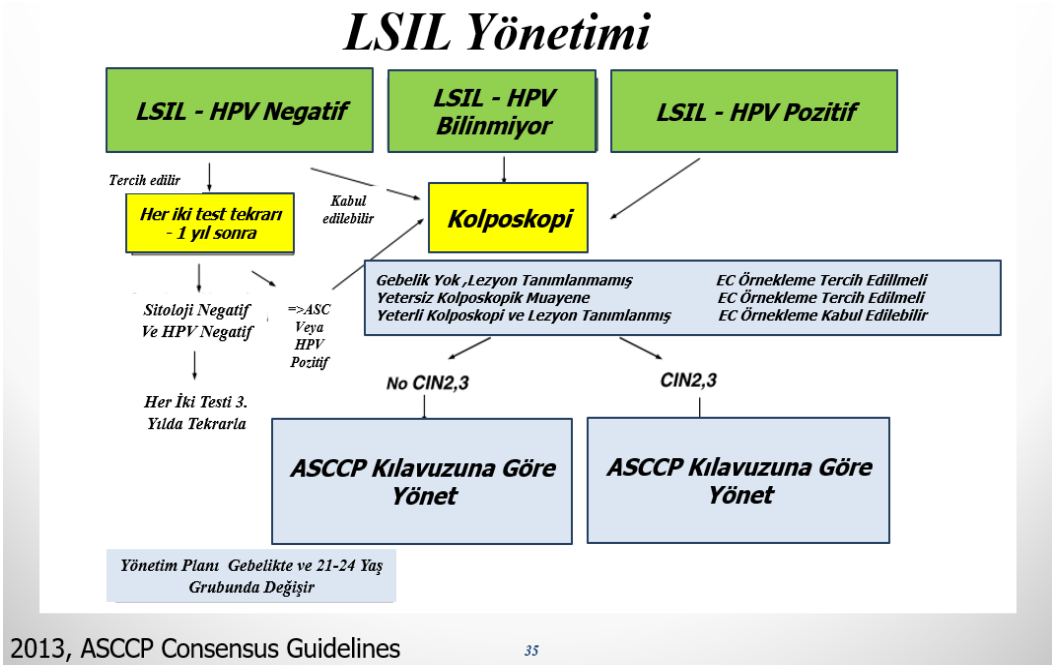
maliyet etkinliği tartışmalıdır (25,26). İmmünsupresse tüm kadınlar hemen kolposkopiye refere edilmelidir.

**Adolesanlar;** İnvaziv olması nedeniyle kolposkopi, HPV enfeksiyonu prevalansının geri dönüşümlü olması nedeniyle de HPV testi önerilmez (56).

### 2.7.2. LSIL

CIN I (hafif displazi) ve koilositik atipi olarak adlandırılan HPV değişiklikleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlara dahildir. HPV ile ilgili hücre değişiklikleri (ör: koilositozis ve CIN), LSIL kategorisi altında birleşmektedir; çünkü her iki lezyonun da doğal yapıları çeşitli HPV tiplerinin dağılımı ve sitolojik özellikleri aynıdır. Uzun vadeli izleme çalışmaları göstermiştir ki;''koilositosis'' olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %14 'ünde yüksek grade intraepitelyal neoplaziye dönüşürken, hafif displazi olarak sınıflandırılan lezyonlar vakaların %16'sında ağır displazi / CIS'e dönüşmektedir (30).

ALTS çalışmasının önemli bir sonucu da LSIL kategorisi ile alakalıdır. Çalışmadaki 642 LSIL hastasının %82.9'da HPV (+) olarak bulunmuştur. Bu yüksek orandan dolayı, LSIL yönetiminde HPV testinin kullanışsız olduğu sonucuna varılmıştır (49) (Şekil 19).




**Şekil 20.** LSIL'de Yönetim

Gebeliğe bağlı değişiklikler olacağından kolposkopi dikkatli değerlendirilmelidir. Lezyon varsa biyopsi alınmalı, ancak ECC yapılmamalıdır. Yetersiz kolposkopi durumunda gebeliğin seyri ile bu durum değişebileceğinden 6-12 hafta içinde tekrarlanmalıdır. Diagnostik eksizyon sadece invazyon şüphesinde yapılmalıdır. Doğum sonrası 6 hafta içinde sitoloji + kolposkopi tekrarı yapılmalıdır. Biyopsi gebelerde minör kanamalarda artış ile birliktedir. Geniş çalışmalarda majör kanama veya gebelik kaybı ile bağlantısı bulunmamıştır. Yapılmaması olası kanserin atlanmasına yolaçabilir.

### 2.7.3. HSIL

PapSmear'ların yaklaşık %0,5'i HSIL olarak tanı alır. Bu hastalar değerlendirildiklerinde, %70'inden fazlasında biyopsi ile ispatlanmış CIN 2/3 ve %1-2'sinde invaziv kanser bulunur. Yüksek dereceli lezyonlar invaziv kansere ilerleyebileceği için ve invaziv kanserle birlikte bulunabileceği için HSIL tanısı alan hastalar kolposkopik değerlendirmeye yönlendirilmelidirler. Seri sitoloji tekrarı ve/veya HPV DNA testinin HSIL yönetiminde yeri yoktur (57).

Birçok olguda lezyonun tanısı 'loop electrode excision procedur' (LEEP) ile tüm transformasyon bölgesinin hem tanısal hem de tedavi amaçlı çıkarılması ile yapılır.

Bu özellikle büyük, yüksek dereceli lezyonlarda önemlidir çünkü mikroinvaziv kanserin kolposkopik tanısı güçtür. Transformasyon zonunun eksizyonu veya histolojik çalışması yapılmadıkça mikroinvaziv kanser atlanabilir.

PapSmear'de HSIL saptanan kadınlarda eğer kolposkopide yüksek dereceli lezyon belirlenemiyorsa, endoservikal küretaj yapılmalıdır. Eğer HSIL bulgularının orijini belirlenemiyorsa, klinisyen sitolojinin, endoservikal küretajın ve servikal biyopsilerin tekrar değerlendirilmesini istemelidir. Sitopatolog hala yüksek dereceli lezyonların mevcut olduğuna inanıyor ve biyopsi ile belirlenemiyorsa, serviks ve vajina tekrar değerlendirilmeli ve özellikle skuamokolumnar bileşke gözlenemiyorsa LEEP ya da koni biyopsi yapılmalıdır. Biopsi sonucu CIN 1 için tercih tedavisiz izlemdir, ancak tedavi de kabul edilebilir bir tercihtir. Tedavisiz izlemde sitoloji ve HPV DNA testi veya sitoloji ve kolposkopi seçeneklerinden biri kullanılabilir.

2003’te yapılan bir çalışmada 104 HSIL olgusunda LEEP yapılmış. %26 olguda patoloji saptanmamış, %10 olguda CIN 1, %61 olguda CIN 2-3 saptanmış. Aynı çalışmada kolposkopi sonuçları LEEP sonuçları ile karşılaştırılmış. Kolposkopide yüksek grade’li lezyon düşünülen hastaların %71’ inde CIN 2-3, kolposkopide düşük grade’li lezyon düşünülen hastaların %59 hastada CIN 2-3 çıkmıştır (58).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. HASTA SEÇİMİ

Ocak 2014 ve Ağustos 2017 tarihleri arasında T.C.S.B. Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kolposkopi polikliniğine başvuran 20-67 yaş arasındaki yüksek riskli HPV pozitif (HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) kadınlarda ASC-US ve LSIL servikal smear sitolojileri olan 359 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların klinik veri ve kolposkopi sonuçları karşılaştırıldı.

**Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:**

Yapılacak bu çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Hastanın kayıt altına alınmış yüksek riskli HPV pozitifliği olan LSIL ve ASC-US servikal sitolojisi olması
- Yüksek riskli HPV pozitif LSIL ve ASC-US olan kadınlara hastanemizde kolposkopi yapılmış olması
- Yaş aralığının 20-67 olması

Çalışma dışı tutma kriterleri:

- Gebeler ve adolesanlar
- 67 yaş üstü kadınlar
- Displazi tedavisi almış olan takipteki hastalar
- ASC-US ve LSIL dışında servikal sitoloji sonucu olanlar
- Takipsiz hastalar

## 3.2. SMEAR VE PATOLOJİK İNCELEME

Smearler servibrush ile alındı ve lam üzerine yayılarak 25-30 cm uzaklıktan püskürtülen sprey ile fikse edildi ve incelenmek üzere patoloji laboratuarına gönderildi. Smearler patoloji uzmanı tarafından Bethesda derecelendirme sistemiyle değerlendirildi. Bethesda sistemine göre ilk alınan smear ile kontrol smear örnekleri ilerleme açısından değerlendirildi. HPV DNA'lar dış merkezde Hybrid Capture 2 yöntemiyle çalışıldı.

### 3.3 KOLPOSKOPİ VE SERVİKAL BİYOPSİ

ASC-US ve LSIL servikal sitolojik sonuçlarından, HPV DNA enfeksiyonu saptanan tüm hastalara kolposkopi yapıldı. Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Leica CLS 150 XC marka kolposkopi aleti ile yapıldı. İncelemeler bir uzman doktor ve bir asistan doktor tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu, serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3-5 asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60-120 saniye beklendi ve ardından küçük ve büyük büyültmelerde serviks yeniden tarandı. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edildi. Lugol solüsyonu ile serviks boyandıktan sonra iyot tutmayan alanlar belirlendi. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erezyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan Kevorkiyan ve Tischler servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuarına gönderildi. Servikal biyopsi örnekleri LAST sınıflandırma sistemine göre LSIL/HSIL olarak patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastalar biyopsi sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı. LAST sınıflandırma sistemine göre patoloji sonucu HSIL olan hastalar High grade, LSIL olan hastalar Low grade olarak değerlendirildi. Diğer grubu da biyopsi sonucu benign olan hastalar oluşturmaktaydı.

### 3.4. İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

İstatistik programı olarak "SPSS for windows, version 20.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA" kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik niceliksel verilerin gösteriminde ortalama, standart sapma (SS); nonparametrik verilerin gösteriminde ortanca ve interquantile range (IQR); niteliksel veriler gösteriminde ise olgu sayısı (n) ve yüzdelik dilim (%) kullanıldı. Parametrik verilerin analizinde Student t test, non parametrik verilerin analizinde Mann Whitney U, niteliksel verilerin analizinde Pearson kikare testleri kullanıldı. $P<0,05$ anlamlı kabul edildi.

# 4. BULGULAR

Araştırmaya HPV + ASC-US ve HPV + LSIL sitolojisonucu olan 359 hasta katılmıştır. Araştırmaya katılan hastaların 189'u HPV+ ASC-US, 170'i HPV+ LSIL sitoloji sonucu olan hastalardı.

**Tablo 4.1.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

| | ASC-US (n:189) Ortalama±SS | LSIL (n:170) Ortalama±SS | p değeri |
|---|---|---|---|
| Yaş | 44,06(±10,13) | 42,20(±8,10) | 0,06 |

Bağımsız örneklem t testi

Tablo 4.1'de araştırmaya katılanların yaş dağılımı sunulmuştur. Çalışmaya alınan HPV+ ASC-US hastaların median yaşı 44 (20-67), HPV+ LSIL hastaların ise 41 (21-66) idi. İki grup arasında yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.06).

**Tablo 4.2.** Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Karşılaştırılması

| | ASC-US (N:189) | LSIL (N:170) | *p* |
|---|---|---|---|
| Medeni Durum─Sayı (%) | | | *0,43* |
| Evli | 143(75,7) | 134 (78,8) | |
| Bekar | 18 (9,5) | 10 (5,9) | |
| Dul | 28 (14,8) | 26 (15,3) | |
| Eğitim Durumu─Sayı (%) | | | *0,96* |
| Okuryazar Olmayan | 5 (2,7) | 3 (1,8) | |
| İlkokul | 86 (45,5) | 81 (47,6) | |
| Ortaokul | 21 (11,1) | 21 (12,4) | |
| Lise | 41 (21,7) | 32 (18,8) | |
| Lisans | 25 (13,2) | 24 (14,1) | |
| Yüksek lisans | 11 (5,8) | 9 (5,3) | |

Tablo 4.2'de araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri karşılaştırılmıştır. HPV+ ASC-US hastaların 143'ü (%75,7) evli, 18'i (%9,5) bekar, 28'i (%14,8) dul; HPV+ LSIL hastaların 134'ü (%78,8) evli, 10'u (%5,9) bekar, 26'sı (%15,3) dul idi. HPV+ ASC-US hastaların 86'sı (%45,5) ilkokul, 21'i (%11,1)

ortaokul, 41'i (%21,7) lise, 25'i (%13,2) lisans, 11'i (%5,8) yüksek lisans mezunu, 5'i (%2,7) ise okuryazar değildi. HPV+ LSIL hastaların 81'i (%47,6) ilkokul, 21'i (%12,4) ortaokul, 32'si (%18,8) lise, 24'ü (%14,1) lisans, 9'u (%5,3) yüksek lisans mezunu, 3'ü (%1,8) ise okuryazar değildi. Bu iki grup arasında yaş, medeni durum, eğitim durumu ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

**Tablo 4.3.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Durumlarının Karşılaştırması

| | ASC-US (n:189) Yüzde (%) | LSIL (n:170) Yüzde (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Kullanan | 73(38,6) | 77(45,3) | |
| Kullanmayan | 96 (50,8) | 79 (46,5) | 0,40 |
| Eski Kullanıcı | 20 (10,6) | 14 (8,2) | |

Pearson Ki-kare testi

Tablo 4.3'de araştırmaya katılanların sigara kullanım durumları değerlendirilmiştir. HPV+ ASC-US hastaların 73'ü (%38,6) aktif sigara içenlerden, 96'sı (%50,8) hiç kullanmayan, 20'si (%10,6) eski kullanıcılardan oluşmaktaydı. HPV+ LSIL hastaların 77'si (%45,3) aktif sigara içenlerden, 79'u (%46,5) hiç kullanmayan, 14'ü (%8,2) eski kullanıcılardan oluşmaktaydı. İki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu (p=0.40).

**Tablo 4.4.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Sürelerinin Karşılaştırması

| | ASC-US (n:189) Median (IQR) | LSIL (n:170) Median (IQR) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Paket/yıl | 15 (10) | 15 (10) | 0,66 |

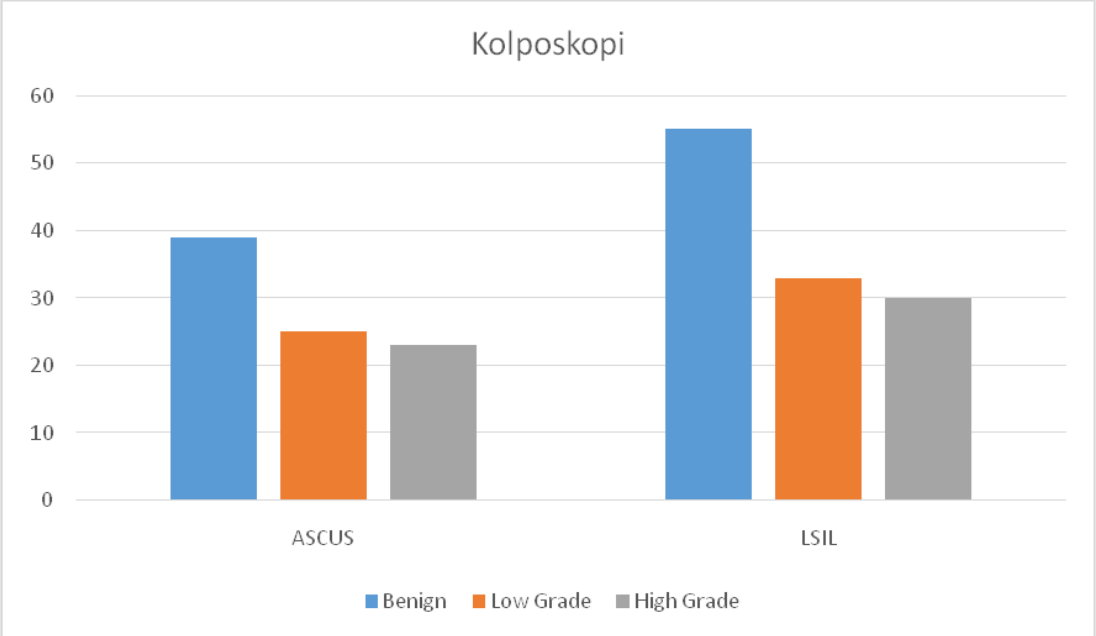
Mann Whitney U testi

Tablo 4.4'de HPV + ASC-US ve HPV + LSIL gruplarının sigara kullanım süreleri karşılaştırılmıştır. HPV+ ASC-US ve HPV + LSIL hastalar sigara kullanım süresi açısından karşılaştırıldığında, her iki grubun da median sigara kullanımı 15 paket/yıl olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,66).

**Tablo 4.5.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Kolposkopi Bulgularının Karşılaştırması

| | ASC-US (n:87) Yüzde (%) | LSIL (n:118) Yüzde (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Benign | 39 (44,8) | 55 (46,6) | |
| Low Grade | 25 (28,7) | 33 (28,0) | 0,97 |
| High Grade | 23 (26,5) | 30 (25,4) | |

Pearson Ki-kare testi



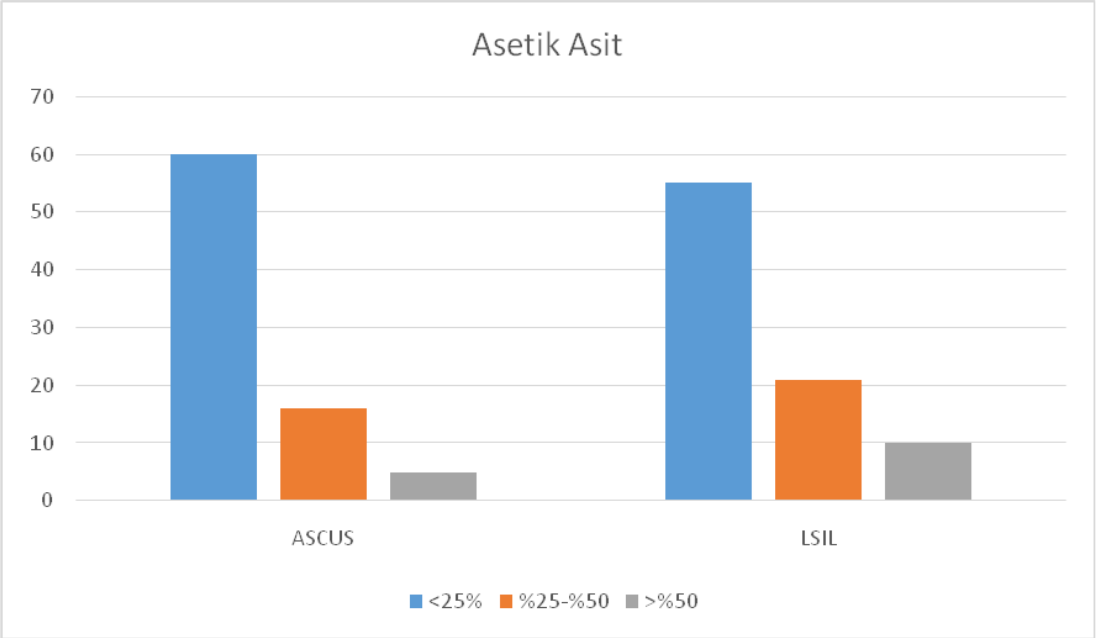

**Şekil 21.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Kolposkopi Bulgularının Karşılaştırması

Tablo 4.5' da HPV+ ASC-US ve HPV+ LSIL gruplarının kolposkopi bulguları karşılaştırılmıştır. Bening olarak tanımlanan grup; kronik servisit, endoservikal epitel, ektoservikal epitel, squamöz metaplazi ve servikal polip sonuçlarını içermektedir. HPV + ASC-US hastaların kolposkopi sonuçları incelendiğinde benign bulgu izlenen hasta sayısı 39 (%44,8) Low grade lezyonlu hasta sayısı 25 (%28,7), high grade lezyonlu hasta sayısı ise 23 (%26,5) idi. HPV+ LSIL hastaların kolposkopi sonuçları incelendiğinde benign bulgu izlenen hasta sayısı 55 (%46,6), Low grade lezyonlu hasta sayısı 33 (%28), high grade lezyonlu hasta sayısı ise 30 (%25,4) idi. Her iki grup kolposkopi sonuçları açısından kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlendi (p=0,97).

**Tablo 4.6.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Asetik Asit Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırması

| | ASC-US (n:81) Yüzde (%) | LSIL (n:86) Yüzde (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| < %25 | 60 (74,0) | 55 (64,0) | |
| %25-%50 | 16 (19,8) | 21 (24,4) | 0,29 |
| > %50 | 5 (6,2) | 10 (11,6) | |

Pearson Ki-kare testi




**Şekil 22.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Asetik Asit Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırması

Tablo 4.6'de HPV pozitif olan ASC-US ve LSIL gruplarının asetik asit uygulama sonuçları karşılaştırılmıştır. ASC-US ve LSIL gruplarının asetik asit uygulama sonuçları incelendiğinde asetik asit uygulama sonrası asetobeyaz değişiklikler oranı %25'in altında olan hastaların sayısı ASC-US grubunda 60 (%74,0), LSIL grubunda 55 (%64,0); boyanma oranı %25-%50 olan hastaların sayısı ASC-US grubunda 16 (%19,8), LSIL grubunda21 (%24,4); boyanma oranı %50'nin üstünde olan hastaların sayısı ASC-US grubunda 5 (%6,2), LSIL grubunda 10 (%11,6) idi. İki grup arasında asetik asit uygulama sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,29).

**Tablo 4.7. ASC-US ve LSIL Biyopsi Ortalamalarının Karşılaştırılması**

| | ASC-US Ortalama±SS | LSIL Ortalama±SS | p değeri |
|---|---|---|---|
| Biyopsi yeri/sayısı | 0,84 (±1,02) | 1,2 (±1,14) | <0,001 |

Bağımsız örneklem t testi

Tablo 4.7'de ASC-US ve LSIL biyopsi ortalamaları karşılaştırılmıştır. Biyopsi sayısı açısından yapılan analizde, ASC-US grubunun ortalama biyopsi sayısı 0,84 (±1,02), LSIL grubunun ise 1,2 (±1,14) idi. İki grup arasındaki ortalama biyopsi sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı idi (p <0,001).

**Tablo 4.8.** ASC-US ve LSIL Gruplarının ECC Durumu açısından Karşılaştırması

| | ASC-US (n:189) Yüzde (%) | LSIL (n:170) Yüzde (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Var | 89 (47,1) | 122 (71,8) | <0,001 |
| Yok | 100 (52,9) | 48 (28,2) | |

Pearson Ki-kare testi

Tablo 4.8'da ASC-US ve LSIL grupları ECC durumu açısından karşılaştırılmıştır. Endoservikal küretaj (ECC) açısından yapılan analizde ASC-US grubundan toplam 89 (%47,1), LSIL grubundan ise 122 (%71,8) hastaya ECC yapıldığı saptandı. İki grup arasında ECC uygulanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p <0,001). Yapılan ECC sonuçlarında hiçbir hastada malignite izlenmedi.

**Tablo 4.9.** Patoloji Sonucu Highgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Durumlarının Karşılaştırması

| | ASC-US (n:23) Yüzde (%) | LSIL (n:30) Yüzde (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Kullanan | 10(43,5) | 20(66,7) | |
| Kullanmayan | 10 (43,5) | 7 (23,3) | 0,22 |
| Eski Kullanıcı | 3 (13) | 3 (10) | |

Pearson Ki-kare testi

Tablo 4.9'da, patoloji sonucu high grade olarak raporlanan ASC-US lu toplam 23 hastanın 10'u aktif sigara, 3'ü ise eski sigara kullanıcısı iken 10 hasta ise

sigara içmiyordu. Patoloji sonucu high grade olarak raporlanan LSIL li toplam 30 hastanın 20'si aktif sigara kullanıcısı, 3'ü eski sigara kullanıcısı iken 7 hasta sigara kullanmıyordu. İki grup sigara kullanımı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,22).

**Tablo 4.10.** Patoloji Sonucu Lowgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Durumlarının Karşılaştırması

| | ASC-US (n:23) Yüzde (%) | LSIL (n:30) Yüzde (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Kullanan | 12(48) | 14(42,4) | |
| Kullanmayan | 11 (44) | 16 (48,5) | 0,91 |
| Eski Kullanıcı | 2 (8) | 3 (9,1) | |

Pearson Ki-kare testi

Tablo 4.10'da, patoloji sonucu low grade olarak raporlanan ASC-US lu toplam 23 hastanın 12'si aktif sigara, 2'si ise eski sigara kullanıcısı iken 11 hasta ise sigara içmiyordu. Patoloji sonucu low grade olarak raporlanan LSIL li toplam 30 hastanın 14'ü aktif sigara kullanıcısı, 3'ü eski sigara kullanıcısı iken 16 hasta sigara kullanmıyordu. İki grup sigara kullanımı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,91).

**Tablo 4.11.** Patoloji Sonucu Highgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Biyopsi Sayılarının Karşılaştırması

| | ASC-US (n:23) Median (IQR) | LSIL (n:30) Median (IQR) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Biyopsi sayısı | 1 (1) | 2 (2) | 0,80 |

Mann Whitney U testi

Tablo 4.11'de, patoloji sonucu high grade olarak raporlanan ASC-US lu hastaların median biyopsi sayısı 1 iken LSIL li hastaların median biyopsi sayısı 2 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,80).

**Tablo 4.12.** Patoloji Sonucu Lowgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Biyopsi Sayılarının Karşılaştırması

| | ASC-US (n:25) Median (IQR) | LSIL (n:33) Median (IQR) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Biyopsi sayısı | 2 (1) | 2 (2) | 0,58 |

Mann Whitney U testi

Tablo 4.12'de, patoloji sonucu low grade olarak raporlanan ASC-US ve LSIL hastalarının median biyopsi sayıları 2 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,58).

**Tablo 4.13.** Patoloji Sonucu Highgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Sürelerinin Karşılaştırması

| | ASC-US (n:23) Median (IQR) | LSIL (n:30) Median (IQR) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Paket/yıl | 12,5 (10) | 15 (10) | 0,39 |

Mann Whitney U testi

Tablo 4.13'de, patoloji sonucu high grade olarak raporlanan ASC-US lu hastaların median sigara kullanım süresi 12,5 paket/yıl iken LSIL li hastaların 15 paket/yıl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,39).

**Tablo 4.14.** Patoloji Sonucu Lowgrade Çıkan HPV + ASC-US ve LSIL Gruplarının Sigara Kullanım Sürelerinin Karşılaştırması

| | ASC-US (n:25) Median (IQR) | LSIL (n:33) Median (IQR) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Paket/yıl | 15 (7) | 10 (11) | 0,10 |

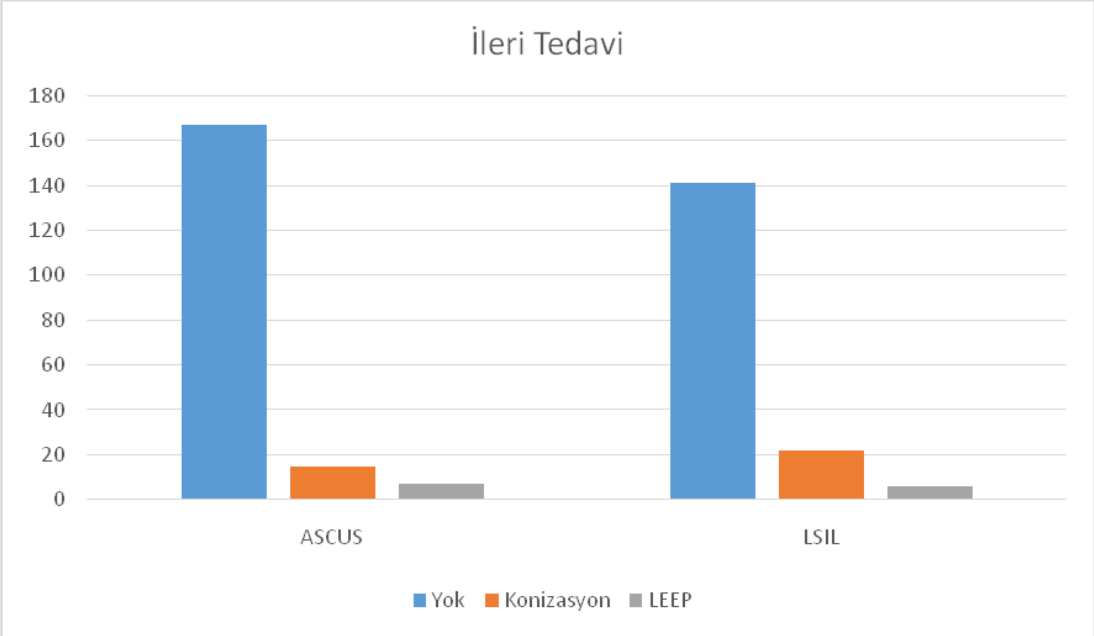
Mann Whitney U testi

Tablo 4.14'de, patoloji sonucu low grade olarak raporlanan ASC-US lu hastaların median sigara kullanım süresi 15 paket/yıl iken LSIL li hastaların 10 paket/yıl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,10).

**Tablo 4.15.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Diagnostik Eksizyonel Prosedürlerin Karşılaştırması

| | ASC-US (n:189) Yüzde (%) | LSIL (n:170) Yüzde (%) | p değeri |
|---|---|---|---|
| Yok | 167 (88,4) | 141 (83,4) | 0,28 |
| Konizasyon | 15 (7,9) | 22 (13,0) | |
| LEEP | 7 (3,7) | 6 (3,6) | |

Pearson Ki-kare testi




**Şekil 23.** ASC-US ve LSIL Gruplarının Diagnostik Eksizyonel Prosedürlerin Karşılaştırması

Tablo 4.15'de ASC-US ve LSIL gruplarının ileri tedavi durumları karşılaştırıldı. Hastaların ileri tedavi durumları incelendiğinde, ASC-US grubundan 15 (%7,9) hastaya konizasyon, 7 (%3,7) hastaya LEEP, LSIL grubundan 22 (%13,0) hastaya konizasyon, 6 (%3,6) hastaya ise LEEP uygulandığı görüldü. İki grup arasında ileri tedavi uygulanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,28).

Biyopsi sonuçları high grade çıkan hasta grubunda yapılan diagnostik eksizyonel işlemler sonucunda takipte hiçbir hastada rekürrens izlenmemiştir. HPV + ASC-US grubunda HSIL çıkan 23 hastanın dördünde cerrahi sınır pozitif çıkmıştır. Bu hastaların üçüne konizasyon, birine LEEP yapılmıştır. Konizasyon yapılan

hastaların ikisine total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, diğerine rekonizasyon operasyonu yapılmıştır. LEEP yapılan hastaya ise konizasyon işlemi uygulanmıştır. HPV + LSIL grubunda HSIL çıkan 30 hastanın üçünde cerrahi sınır pozitif bulunmuştur. Bu hastaların ikisine konizasyon, birine LEEP işlemi yapılmıştır. Konizasyon yapılan hastaların birine total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, diğerine rekonizasyon uygulanmıştır. LEEP yapılan hastaya ise konizasyon yapılmıştır.

Ayrıca bir yıllık ileri takip ve tedavi sonrası yapılan kontrol sitolojileri tüm hastaların bening olarak tanımlanan grup içerisinde bulunduğundan ASC-US ve LSIL grupları arasında bir fark saptanmamıştır.

# 5. TARTIŞMA

Serviksin preinvaziv lezyonları asemptomatik olmasına rağmen, spesifik tanı yöntemleri ile saptanabilmektedir. Uygun bir tedavi ve takip programı ile serviks kanserine bağlı ölümlerin büyük kısmını önlemek mümkün olmaktadır. Servikal kanser tüm dünyada önemli sağlık sorunu olduğundan hastalığın erken tanısı ve taraması önemli hale gelmiştir. PAP Smear testi ve Bethesda sisteminin dünyada yaygın kullanımı servikal kanserin mortalitesini anlamlı olarak azaltmıştır. Food and Drug Administration (FDA), HPV DNA testini 31.03.2003 tarihinde serviks kanseri taraması için onaylamıştır. Otuz yaşından büyük kadınlarda konvansiyonel veya Likid Bazlı Pap smear (LBP) ile kombine edilerek 3 yıllık aralarla tarama yapılabilir. Çünkü; tarama intervallerinin açılmasına, maliyetin düşmesine katkıda bulunabilir (59). Böylelikle HPV testleri de yeni tarama teknikleri arasına girmiş durumdadır. Ülkemizde 2014 yılından beri HPV tabanlı tarama programı uygulanmaktadır. Hedef olarak 30-65 yaş grubu belirlenmiştir. Yüksek riskli HPV ve smear eşzamanlı olarak alınmaktadır. HPV negatif olan hasta grubu 5 yıllık rutin taramaya alınmakta ve HPV pozitif hasta grubundan alınan servikal sitoloji değerlendirilmektedir. Serviks patolojilerinden kanser ve prekanseröz lezyonlarının gelişiminde HPV'nin önemli rolü vardır. Bu temel gerçeklere klinik uygulamalarla birlikte baktığımızda gerçekten HPV DNA tarama testinin yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve üstü lezyonları yakalamada PAP Smearden daha sensitiv olduğu, PAP Smear test ve HPV DNA birlikte değerlendirildiğinde başarı oranlarının daha da arttığı görülmektedir (60,61,62).

Araştırmaya 20-67 yaş arasındaki HPV (+) ASC-US/ LSIL kadınlar alınmış olup, HPV+ ASC-US hastalar için median yaşı 44 (20-67), HPV+ LSIL hastalar için ise 41 (21-66) olarak saptanmıştır. Araştırmaya katılan hastaların 189'u HPV pozitif ASC-US, 170'i HPV pozitif LSIL sitoloji sonucu olan hastalardı. Bu sonuçlarla HPV + ASC-US hastalar ile HPV + LSIL hastaların yaş ortalaması benzerdir ve aralarında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Servikal intraepitelyal neoplazilerin en sık görüldüğü dönem 20'li yaşların sonlarıdır. Karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında, invazif kanser ise 55-60 yaşlarında görülür (63). Bu yüzden, invaziv kanser aşamasına gelmeden önce lezyonları yakalamak için taramaya erken yaşlarda

başlanılmalıdır. Bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapmasından dolayı tarama yaşının 18'e çekilmesini önermektedirler (63). Bizim çalışmamızda, 20-67 gibi geniş bir yaş aralığı alınmasına rağmen, patolojik pap smear sonucu ile başvuran hastaların yaş ortalaması HPV+ ASC-US hastalar için median yaşı 44 (20-67), HPV+ LSIL hastalar için ise 41 (21-66) olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, hastaların smear taramasının bilincinde olmaması ve daha çok menopoz kontrolleri sırasında smear alınması olabilir.

Sigara kullanımı serviks uterinin premalign ve malign lezyonları için önemli bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir (64). Bizim çalışmamızda, HPV+ ASC-US hastaların 73'ü (%38,6) aktif sigara içenlerden, 96'sı (%50,8) hiç kullanmayan, 20'si (%10,6) eski kullanıcılardan oluşmaktaydı. HPV+ LSIL hastaların 77'si (%45,3) aktif sigara içenlerden, 79'u (%46,5) hiç kullanmayan, 14'ü (%8,2) eski kullanıcılardan oluşmaktaydı. HPV+ ASC-US ve HPV + LSIL hastalar sigara kullanım süresi açısından karşılaştırıldığında, her iki grubun da median sigara kullanımı 15 paket/yıl olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P=0,66).

Allan Br. ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı çalışmada 1491 kadına PAP Smear yapılmıştır. Bu kadınlardan normal servikal sitolojiye sahip 1219 hastanın %10.9'da HPV DNA pozitif tespit edilmiştir. 117 ASC-US hastasının %30.8'inde, 17 LSIL hastasının %63.2'sinde HPV DNA pozitif bulunmuştur (65). 2005 yılında Michael Stany ve arkadaşlarının 40870 ASC-US'lu hastada yaptığı prevalans çalışmasında yüksek onkojenik riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %40.8 olarak bulunmuştur (66). Schiffman ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada toplam 3488 ASC-US hastasında yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %50.6, 2005 yılında Kendall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 7334 ASC-US hastasında yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %34.1 olarak gösterilmiştir (4, 39).

HPV DNA ile ilgili günümüzde birçok çalışma mevcuttur. 2003 yılında yayınlanan Cuzick J. ve arkadaşlarının yaptığı HART (HPV Addition to Routine Testing) çalışmasında, yaşları 30 ile 60 arasında değişen servikal sitoloji sonucu ASC-US/LSIL olan veya HPV DNA'sı pozitif, sitolojisi negatif olan 11085 kadın taranmıştır. Hemen kolposkopi veya 12 ay boyunca HPV DNA, sitoloji, kolposkopi ile hastalar takip edilmiş. Çalışmanın sonucunda taramaya HPV DNA eklenmesinin

HSIL tespitinde daha sensitif olduğu, kolposkopiye referasyon oranlarını azalttığı, takip uyumunun kolposkopi ile aynı olduğu (tek HPV DNA bakılmasında %72, tek kolposkopi yapılmasında %73) HPV DNA'ya sitoloji eklenmesinin, tek başına HPV DNA bakılmasından daha düşük maliyetli olduğu, tek başına HPV DNA 'nın aşırı tedaviye yolaçabileceği ve maliyeti arttıracağı belirtilmiştir (45). Ülkemizde, Gültekin M. ve arkadaşlarının bir milyon kadın üzerinde yapıtığı çalışmada, HPV testi ve sitoloji kullanılarak servikal kanser taraması yapılmış ve HPV pozitifliği bulunan 37.515 hastanın %19,1'inde sitolojik anormallik tespit edilmiştir. Kolposkopiye yönlendirilen 3499 hastada, 1.985 hasta normal, 708 CIN1, 285 CIN2, 436 CIN3 ve 85 hastada kanser bulunmuştur. Sadece pap-smear programının CIN3 ve kanser vakalarının % 45.9'unu kaçırabildiğini ve Co-test'in konvansiyonel pap-smear kullanımına kıyasla çok daha etkili olduğunu göstermişlerdir (67).

Yine 2003 yılında Cox JT. ve arkadaşlarının yaptığı ALTS grup çalışmasında 897 LSIL ve 1193 yüksek onkojenik HPV enfeksiyonuna sahip ASC-US hastaları iki yıl boyunca direkt kolposkopi ve biyopsi yapılarak prospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların iki yıllık takibinde CIN2 ya da 3 %10 oranında, CIN1 %12.5, normal kolposkopi %12.8, negatif biyopsi %10.6 olarak bulunmuş ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (68).

HPV DNA pozitifliğinin kolposkopi sonuçlarına ve takibine etkisi gösterilmiş olduğundan dolayı biz çalışmamızda ASC-US ve LSIL grubunun her ikisinde de HPV pozitifliği mevcut hastaları araştırdık. HPV + ASC-US ve HPV + LSIL hastaların kolposkopi sonuçlarına bakıldığında, sonuçlar Bening, Low Grade ve High Grade olarak 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. HPV+ ASC-US hastaların kolposkopi sonuçları incelendiğinde benign bulgu izlenen hasta sayısı 39 (%44,8) Low grade lezyonlu hasta sayısı 25 (%28,7), high grade lezyonlu hasta sayısı ise 23 (%26,5) idi. HPV+ LSIL hastaların kolposkopi sonuçları incelendiğinde benign bulgu izlenen hasta sayısı 55 (%46,6), Low grade lezyonlu hasta sayısı 33 (%28), high grade lezyonlu hasta sayısı ise 30 (%25,4) idi. Her iki grup kolposkopi sonuçları açısından kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark olmadığı gözlendi (p=0,97). Bu sonuçlar, HPV + ASC-US hastaların kolposkopi sonuçlarıyla HPV + LSIL hastaların kolposkopi sonuçları arasında belirgin bir fark olmaması,

HPV + liğinde ASC-US'un da en az LSIL kadar önem arz ettiği ve yaklaşımının da benzer olması gerektiğini düşündürdü.

Aynı şekilde bizim çalışmamızda, ASC-US ve LSIL gruplarının asetik asit uygulama sonuçları incelendiğinde asetik asit uygulama sonrası asetobeyaz değişiklikler oranı %25'in altında olan hastaların sayısı ASC-US grubunda 60 (%74,0), LSIL grubunda 55 (%64,0); boyanma oranı %25-%50 olan hastaların sayısı ASC-US grubunda 16 (%19,8), LSIL grubunda21 (%24,4); boyanma oranı %50'nin üstünde olan hastaların sayısı ASC-US grubunda 5 (%6,2), LSIL grubunda 10 (%11,6) idi. İki grup arasında asetik asit uygulama sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,29).

Hastalara uygulanan diagnostik eksizyonel prosedürler incelendiğinde, ASC-US grubundan 15 (%7,9) hastaya konizasyon, 7 (%3,7) hastaya LEEP, LSIL grubundan 22 (%13,0) hastaya konizasyon, 6 (%3,6) hastaya ise LEEP uygulandığı görüldü. İki grup arasında ileri tedavi uygulanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,28). Buna rağmen, biyopsi sayısı açısından yapılan analizde, ASC-US grubunun ortalama biyopsi sayısı 0,84 (±1,02), LSIL grubunun ise 1,2 (±1,14) idi. İki grup arasındaki ortalama biyopsi sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı idi (p: <0,001). Aynı şekilde, endoservikal küretaj (ECC) açısından yapılan analizde ASC-US grubundan toplam 89 (%47,1), LSIL grubundan ise 122 (%71,8) hastaya ECC yapıldığı saptandı. İki grup arasında ECC uygulanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p: <0,001). Ayrıca, HPV pozitif olan ve sitoloji sonucu ASC-US çıkan 91 (%48,1) ve LSIL çıkan 46 (%27,1) hastaya kolposkopi bulgularının tamamen normal olmasından biyopsi ve benzeri ek müdahale yapılmamıştır.

Bu sonuçlara göre çalışmamız, HPV + ASC-US hastaların HPV + LSIL hastalara benzer kolposkopi sonuçları olduğundan aynı önemi taşıması gerektiği halde, sonuçta tedavi durumları incelendiğinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen, ASC-US hastasına yaklaşımda biyopsi, ECC ve kolposkopi sayısı LSIL hastasına göre anlamlı ölçüde daha az olduğu için yaklaşımda ASC-US'un daha az önemsendiğini göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda HPV + ASC-US grubunda HPV + LSIL grubuna göre ECC sayısı daha az bulunmuş olmasına rağmen, tüm

ECC sonuçlarının bening olarak bulunması, "ECC yapılmalı mı?" sorusunu akla getirmektedir.

Yayınlanan bir çalışmada (2001) HPV (+) ASCUS'ların %16'sında high-grade lezyonlar, % 38'de low-grade lezyonlar, %2'sinde karsinom saptanmıştır (52). Buna karşılık 2014'te yayınlanan bir çalışmada Hormuzd ve arkadaşları ASC-US HPV negatif ve smear normal olan kadınların 5 yıllık CIN3 riskini benzer olarak düşük bulmuştur (69). Bu çalışmalar, HPV (+) olduğu durumlarda, kolposkopi sonuçları ve ileri dönem servikal intraepitelyal neoplazi ve kanser gelişimi açısından önemli olduğunu göstermektedir ve ASC-US'un öneminin HPV varlığında daha da arttığını ortaya koymaktadır.

Fallani ve arkadaşları ASC-US ve SIL sitolojik tanılı olguların kolposkopi altında yapılan biyopsi histolojilerini karşılaştırmışlardır. 584 kadının 358'i ASC-US, 226'sı LSIL tanısı almıştır. ASC-US'lu olguların biyopsisinde %36.3 CIN1, %15.7 CIN2-3 ve İnsitu Ca, 1 olguda İnvaziv Ca tespit etmişlerdir. LSIL'li olguların %67.7'si CIN1, %20.8 CIN2-3 ve İnsitu Ca, 2 olguda da İnvaziv Ca tespit etmişlerdir. Çıkan sonuçlara göre ASC-US ve LSIL sitolojik tanılı hastaların tümüne kolposkopik inceleme tavsiye etmişlerdir (70). Ayrıca, Journal of Lower Genital Tract Disease 'de 1998'de yayımlanan bir makaleye göre servikal atipik skuamöz hücre anomalisi ABD'deki en yaygın servikal sitoloji anomalisi olarak tespit edilmiştir. ASC-US tanımlanmış sitolojiler tekrar değerlendirildiğinde ancak %55'i gerçekten ASC-US olarak bulunmuştur. HPV'den bağımsız ASC-US tanılı bir kadında biyopsiyle onaylanmış CIN2-3 bulunma riski %5-17, invaziv kanser bulunma riski %0.1-0.2 olarak gösterilmiştir (71).

# 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda HPV + ASC-US ve HPV + LSIL grupları karşılaştırılmış olup, HPV + ASC-US hastasına yaklaşımın, HPV + LSIL hastasına yaklaşım ile aynı olmadığı görülmüştür. Buna rağmen patoloji sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmaması nedeniyle, biz HPV varlığında ASC-US'un HPV+ LSIL kadar önem arz ettiğini ve yaklaşımın benzer olması gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda tedavi ve sonrası 1 yıllık takipte yapılan kontrol sitolojileri tüm hastaların bening olarak tanımlanan grup içerisinde bulunmuş olmasına rağmen, daha uzun dönem sonuçlarının gösterilmesi açısından uzun takip süreli araştırmalara gerek duyulduğunu düşünmekteyiz.

# 7. KAYNAKLAR


1. Schiffman M, Adrianza ME. ASCUS-LSIL triage study, design, methods and characteristics of trial participants. Acta Cytol 2000;44:726-42.

2. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:293-9.

3. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). Arch Pathol Lab Med 2003;127:946-9.

4. Kendall BS, Bush AC, Olsen CH et al. Reflex high-risk human papillomavirus testing for women with atypical squamous cells of undetermined significance in cytologic smears. Am J Clin Pathol 2005; 123:524-8.

5. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 2002;287:2382-9.

6. Walboomers JM,Jacobs MV, Manos MM et al.:Human Papillomavirüs is a necessary cause of invazive cervical cancer worldwide.J.pathol.(1999) 189:12-19

7. Patnick J. Cervical cancer control in Europe. CME Journal of Gynecologic Oncology 2000;5:8-12.

8. Patnick J. Cervical screening programme. J Med Screen 1999;6:57.

9. 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.

10. Foltz AM, Kelsey SL. Annual Pap test: dubies policy success Mulbank Mem Find&Health Soc 1978;54:426-62.

11. Atasü T., Aydınlı K.. Jinekolojik Onkoloji; 1999; ikinci baskı p:178-259.

12. Jhon A.Rock, Howard W. Jones. Te Linde's Operative Gynecology. Dokuzuncu Basım (Türkçe Basım) Bölüm 45-46 p: 1231-34, 1252-1254.

13. Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol. 1982;35(1):1-13. Review.

14. Diane Solomon, Diane Davey, Robert Kurman et al. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. JAMA. 2002;287:2114-19.

15. Darragh TM[1], Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD; The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.Members of LAST Project Work Groups. Arch Pathol Lab Med. 2012 Oct;136(10):1266-97

16. Dısaıa J.Phılıp, Creasman T. Wıllıam. Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; altıncı baskı p: 3-61, 633.

17. Bertram CC. Evidence for practice: oral contraception and risk of cervical cancer. J Am Acad Nurse Pract. 2004;16:455-61.

18. Palefsky J. Biology of HPV in HIV infection. Adv Dent Res. 2006;19:99-105.

19. Spinillo A, Zara F, Gardella B et al. Cervical intraepithelial neoplasia and cervicovaginal shedding of human immunodeficiency virus. Obstet Gynecol. 2006;107:314-20.

20. Eileen M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clinical Microbiology Reviews. 2003;16:1- 17

21. Cates, W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. Sex. Transm. Dis. 1999;26:2-7.

22. Harro, C. D., Y.-Y. S. Pang, R. B. S. Roden et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. J. Natl. Cancer Inst.2001; 93:284-92.

23. Jin, X. W., J. Cash, A. W. Kennedy. Human papillomavirus typing and the reduction of cervical cancer risk. Cleveland Clin. J. Med. 1999; 66:533-39.

24. Hummel, M., J. B. Hudson, and L. A. Laimins. Differentiationinduced and constitutive transcription of human papillomavirus type 31b in cell lines containing viral episomes. J. Virol.1992; 66:6070-80.

25. Jeon, S., B. L. Allen-Hoffman, P. F. Lambert. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. J. Virol.1995; 69:2989-97.

26. Meyers, C., M. G. Frattini, J. B. Hudson et al. Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. Science 1992; 257:971-73.

27. Thomas, M., D. Pim, L. Banks. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. Oncogene 1999;18:7690–7700.

28. Yoshinouchi, M., A. Hongo, K. Nakamura et al. Analysis by multiplex PCR of the physical status of human papillomavirus type 16 DNA in cervical cancers. J. Clin. Microbiol.1999;37:3514-17.

29. Halbert, C.L., G.W.Demers, D. A. Galloway. The E7 gene of human papillomavirus type16 is sufficient for immortalization of human epithelial cells. J. Virol. 1991;65:473-8.

30. Berek S.J.,Adashi E.Y.,Hillard A.P.;Novak Jinekoloji;1998;birinci baskı. p : 435, 458-1111.

31. Cuzick J, Beverley E, Ho L et al. HPV testing in primary screening of older women. Br J Cancer. 1999;81:554-8.

32. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 ;9:945-51.

33. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med. 2003 ;127:930-4.

34. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol. 2004;103:304-9.

35. Schneider A, Hoyer H, Lotz B et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer. 2000;89:529-34.

36. Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG et al. Shanxi Province cervical cancer screening study II: selfsampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology. Int J Gynecol Cancer. 2003 ;13:819-26.

37. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM et al. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. Int J Gynaecol Obstet. 2001;72:47-53.

38. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC et al. American Cancer Society.American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52:8-22.

39. Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R et al. Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. JAMA 2000;283:2525-6.

40. Clavel C, Masure M, Bory JP et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer. 2001;84:1616-23.

41. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME et al.Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive,cytologically negative women. Cancer.2002;95:2145- 51.

42. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA. 2002 ;287:2120-9.

43. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. N Engl J Med. 2003;348:489-90.

44. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. J Natl Cancer Inst. 2003;95:46-52.

45. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 2003;362:1871-6.

46. Monsonego J. Colposcopy: the value of HPV testing in clinical practice. Gynecol Obstet Fertil. 2004;32:62-74.

47. Klint Kjeldahl, Stefan Pambuccian. Highlights of the Bethesda 2001 System for Pap Test Terminology. Surgical Pathology S:152-160.

48. Rossetti D, Gerli S, Saab JC et al. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and histology. J Med Liban. 2000;48:127-30.

49. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells ofundetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology diagnoses: An argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. Diagn Cytopathol. 1999;21:292-5.

50. Stoler, M.H., Schiffman, M., Interobserver Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Interpretations: Realistic Estimates From the ASCUS-LSIL Triage Study, Journal of the American Medical Association 2001; 285:1500-5

51. Renshaw AA, Genest DR, Cibas ES. Should atypical squamous cells of undetermined signifigance (ASCUS) be subcategorized? Am J Clin Pathol 2001; 116: 692-5.

52. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. Qualification of ASCUS: A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL triage study. Am J Clin Pathol 2001; 116: 386-94.

53. Raab SS. Subcategorization of Papanicolaou tests diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Clin Pathol 2001; 116: 631-4.

54. Sherman ME, Tabbara SO, Scott DR, et al. "ASCUS, rule out HSIL": cytologic features, histologic correlates, and human papilloma virus detection. Mod Pathol 1999; 12: 335-42.

55. Syrjanen SM, Syrjanen KJ . New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. Ann. Med. 1999 Jun;31(3):175–87.

56. Quint, W. G. V., G. Scholte, L. J. Van Doorn et al. Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF10 PCR and HPV genotyping. J. Pathol. 2001; 194:51-8.

57. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. Obstet Gynecol 2005; 105:905.

58. Szurkus DC, Harrison TA. Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: correlation with colposcopic and histologic findings. Am J Obstet Gynecol. 2003 ;188:1180-2.

59. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D et al. American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52:342-62.

60. Cuzick J, Beverley E, Ho L et al. HPV testing in primary screening of older women. Br J Cancer. 1999;81:554-8.

61. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM et al. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. Int J Gynaecol Obstet. 2001;72:47-53.

62. Clavel C, Masure M, Bory JP et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer. 2001;84:1616-23.

63. McMeekin DS, McGonigle KF, Vasilev SA. Cervical cancer prevention: Toward cost-effective screening. Medscape General Medicine (serial online) 1997 Feb; 1 (2) : (13 screens). Available from: URL: http://www. Medscape. Com/viewarticle/408875

64. Fang J.;Serviks Kanserleri,Pelvis Maligniteleri.National Medical Series For Ýndependent Study (NMS),Kadýn Doðum Hastalýklarý,Çeviri Editörü: Prof. Dr. Uçar Asena.4.nd.Ed. 1998: (36);409-413

65. Allan BR, Marais DJ, Denny L. Et al. The agreement between cervical abnormalities identified by cytology and detection of high-risk types of human papillomavirus. S Afr Med J. 2006 ;96:1186-90

66. Michael P. Stany, Michael A. Bidus , Elizabeth J. Reed , et al. The prevalence of HR-HPV DNA in ASCUS Pap smears: A military population study Gynecologic Oncology 2006;101:82-5.

67. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women, Int J Cancer. 2017 Dec 13.

68. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy.; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:1406-12.

69. Hormuzd A. Katki, Mark Schiffman, Philip E. Castle, Barbara Fetterman, Nancy E. Poitras, Thomas Lorey. Five-year risk of CIN3+ and cervical cancer for women with HPV testing of ASC-US Pap results, J Low Genit Tract Dis . Author manuscript; available in PMC 2014 April 01

70. Fallani MG, Pena C, Fambrini M, Marchionni M. (Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management) Minerva Ginecol. 2002 Jun; 54(3) : 263-9.İtalian

71. Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. J Natl Cancer Inst Monogr. 1998;(23):43-9. Review.