SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİ ÖYKÜSÜ OLMAYAN HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV) TESTİ POZİTİF HASTALARDA SERVİKAL PREİNVAZİV VE İNVAZİV LEZYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Ali Emre ATİK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİ ÖYKÜSÜ OLMAYAN HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV) TESTİ POZİTİF HASTALARDA SERVİKAL PREİNVAZİV VE İNVAZİV LEZYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Ali Emre ATİK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Veli MİHMANLI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv

KISALTMALAR vi

TABLO LİSTESİ vii

ŞEKİL LİSTESİ viii

ÖZET ix

ABSTRACT x

GİRİŞ VE AMAÇ 11

GENEL BİLGİLER 13

GEREÇ VE YÖNTEM 39

BULGULAR 42

TARTIŞMA 58

SONUÇLAR 65

KAYNAKLAR 66

EKLER 72

ÖNSÖZ

İyi bir hekim olarak yetişmemiz ve en iyi şartlarda eğitim alabilmemiz için tüm gayretini gösteren; hastanemizin cerrahi ve medikal anlamda tam donanımlı bir merkez olarak çalışmasını sağlayan başhekimiz Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRBÜZ'e;

Uzmanlık eğitim süreci boyunca bilimsel ve manevi her konuda desteğini hep hissettiğim, bilgi ve tecrübesiyle eğitimimiz için sürekli çabalayan, bizlere yol gösteren, tezimin hazırlanma aşamasında büyük özveri gösteren, çok şey borçlu olduğum, her daim örnek aldığım ve alacağım değerli tez danışman hocam ve klinik eğitim sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Veli MİHMANLI' ya;

Engin tecrübesi ile eğitimimize büyük katkıda bulunan, bizleri her zaman hoşgörüyle karşılayan, her konuda yanımızda olduğunu hissettiren, her türlü sorunumuzla ilgilenen ve beraber çalışma imkanı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim idari sorumlumuz Sayın Op. Dr. Ahmet KILIÇKAYA' ya;

Birikimlerini bizimle paylaşan, eğitimimiz için azami hassasiyet gösteren, özellikle tez çalışmam sırasında desteğini ve yol göstericiliğini esirgemeyen beraber çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim Sayın Jink. Onk. Op. Dr. Nedim TOKGÖZOĞLU' na;

Çalışkanlığı ve enerjisiyle hepimize örnek olan, deneyimlerini aktarmaktan yorulmayan beraber çalışmaktan büyük gurur duyduğum Sayın Op. Dr. Emine Paşmakoğlu' na;

Asistanlık süreci boyunca her konuda ilgi, alaka ve desteklerini hissettiğim, abilik ve ablalıklarını esirgemeyen Sayın Op. Dr. Betül Büyükkaya ALPTEKİN, Op. Dr. Elif Dilasa PALA KÖSE ve Op. Dr. Burak ARSLAN' a ve tez çalışmam sırasında da desteğini esirgemeyen Sayın Op. Dr. Erhan AKTÜRK' e;

Cerrahi alanda gelişmemiz için çabalayan, eğitimimize katkıda bulunan, üzerimde emekleri olan Başasistanlarımız Sayın Op. Dr. Nur ÇETİNKAYA, Sayın OP. Dr. Başak CINGILLIOĞLU ve Sayın Op. Dr. Orhan ŞAHİN' e;

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve eğitimime katkısı büyük olan uzmanlarımız Sayın Op. Dr. Arman YERAMYAN, Op. Dr. Turhan ÖZKAN, Op. Dr. Nazire ERASLAN USTA, Op. Dr. Simten GENÇ CAN, Op. Dr. Aydın KILINÇ' a;

Kısa bir dönem beraber çalışma fırsatı bulmuş olmama rağmen cerrahi alanda gelişmemiz için çabalayan, eğitimime katkısı olan, deneyimlerini bizlere paylaşan Sayın Doç. Dr. Tolga TAŞÇI, Op. Dr. Yelda ZİNDAR, Op. Dr. Neslihan BADEMLER, Jink. Onk. Op. Dr. Tansel ÇAKIR, Op. Dr. Hicran ACAR ŞİRİNOĞLU, Op. Dr. Berk BULUT, Op. Dr. Erdoğan Genç, Op. Dr. Nazlı TOPFEDAİSİ, Op. Dr. Bora TAŞPINAR' a

Asistanlığa beraber başladığım, uzmanlığa beraber adım attığım, her engeli birlikte aştığım, tüm uzmanlık eğitim süreci boyunca başlarken ve bitirirken her zaman her konuda yanımda olan, desteğini esirgemeyen, tanımaktan ve beraber çalışmaktan gurur duyduğum eş kıdemim, kıymetli dostum Sayın Ömer ULUGERGERLİ' ye;

Bu zorlu eğitim boyunca iyisiyle kötüsüyle birçok anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve özlemle hatırlayacağım sevgili Mustafa YILDIZ, Murat İbrahim TOPLU, Buse KURTDERELİ, Esra Nur ÇİÇEK, Ferhat Yasin ÖZKAYA, Yeşim AKGÜN, Beste TURHAN, Aybekcan BATMAN, Yağmur ÖLMEZ, Neçirvan Çağdaş ÇALTEK, Hale ÖZER, Mehmet Ali ÇİFTÇİ, Melike EREN, Enes SARAÇ ve Burak Deniz AYDOĞDU'ya;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve sevgiyle hatırlayacağım sevgili Aras, Tuğba, Nazlı, Aytaj, Orkan, Hamit, Elif, Yücel, Damla, Ayça, Burcu, Çağdaş, Emine, Sibel ve bütün asistan arkadaşlarıma;

Birlikte keyifle çalıştığımız bütün ebe, hemşire ve yardımcı sağlık personellerimize;

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşim Safa' ya;

Her zaman, her konuda sevgisini, desteğini ve ilgisini hissettiğim, bir ömür desteğine ihtiyaç duyduğum sevgili eşim Burcu' ya;

Sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Emre ATİK

İSTANBUL 2020

KISALTMALAR

AGC	Atypical Glanduler Cells
AGUS	Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance
AIS	Adenokarsinoma In-Situ
ASC	Atypical Squamous Cells
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL
ASCUS	Atypical Squamous Cellsof Undetermined Significance
ASM	Aile Sağlık Merkezi
CIN	Cervical Intraepithelian Neoplasia
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ECC	Endo Cervical Curettage
FDA	Food and Drug Administration
HPV	Human Papilloma Virus
HSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
KETEM	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri
LEEP	Loop Elektrocerrahi Eksizyon Prosedürü
LLETZ	Large loop excision of the transformation zone
LSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
PAP	Papanicolaou
SBÜ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SC	Squamo Columnar
SIL	Squamous Intraepithelial Lesion
TSM	Toplum Sağlığı Merkezi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırılması

Tablo 2. HPV aşı etkinliği ve pozoloji

Tablo 3. Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) sınıflandırması

Tablo 4: Reid Kolposkopik İndeksi 1984

Tablo 5: ASCCP, ACS, ASCP, ACOG Ortak Tarama Klavuzu

Tablo 6. Hastaların yaş ve demografik özelliklerinin dağılımı

Tablo 7. Hastaların HPV DNA test sonuçları alt gruplar ile

Tablo 8. Kolposkopik Punch biyopsi sonuçları

Tablo 9. ECC patoloji sonuçları

Tablo 10. LEEP konizasyon yapılan hastaların patoloji sonuçları

Tablo 11. HPV gruplarının yaş ortalamaları ve karşılaştırılması

Tablo 12. Kolposkopik muayene ve punch biyopsi sonuçlarına göre yaş ortalamaları ve karşılaştırılması

Tablo 13. Kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile parite arasındaki ilişki

Tablo 14. Kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile sigara alışkanlığı arasındaki ilişki

Tablo 15. Kolposkopik muayene ve punch biyopsi sonuçları ile HPV tipleri arasındaki ilişki

Tablo 16. ECC sonuçlarına göre yaş ortalamaları ve karşılaştırılması

Tablo 17. ECC sonuçları ile parite arasındaki ilişki

Tablo 18. ECC sonuçları ile sigara alışkanlığı arasındaki ilişki

Tablo 19. ECC sonuçları ile HPV tipleri arasındaki ilişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ektoserviks, endoservikal kanal ve açıklıkları

Şekil 2. Hipogastrik arter ve dalları; uterin arter, vajinal arter

Şekil 3. Ektoserviks ve Eksternal os

Şekil 4. ara (intermediate) mezenkim (mezoderm), 2: paraksiyel mezoderm, 3: nöral oluk, 4: embriyonik ektoderm, 5: amniyon, 6: çölomik boşluk, 7: notokoard, 8: lateral mezoderm

Şekil 5. Skuamokolumnar bileşke **(**SCJ)

Şekil 6. SJC ve kolumnar epitel

Şekil 7. SCJ yaş ve hormon durumuna göre değişimi

Şekil 8. Skuamöz epitel tabakaları, H&E, 40x

Şekil 9. Transformasyon zonu, SCJ ve Nabothi kistleri

Şekil 10. Premalign Lezyonların Progresyonu

Şekil 11. HPV DNA tiplerinin dağılımları

Şekil 12. HPV DNA genel dağılım

Şekil 13. Punch biyopsi alınan hastaların sonuçlarının yüzdelik dağılımı

Şekil 14. ECC örnekleme alınan hastaların sonuçlarının yüzdelik dağılımı

Şekil 15. LEEP Konizasyon sonuçlarının dağılımı

Şekil 16. Kolposkopik muayene ve punch biyopsi sonuçlarında HPV tiplerinin sayısal dağılımı

Şekil 17. HPV tiplerinin Displazi olmayan grupta dağılımı

Şekil 18. HPV tiplerinin CIN I grubunda dağılımı

Şekil 19. HPV tiplerinin CIN II+ grubunda dağılımı

Şekil 20. ECC örnekleme sonucu Displazi yok grubundaki hastalarda HPV tiplerinin dağılımı

Şekil 21. ECC örnekleme sonucu CIN I olan hastalarda HPV tiplerinin dağılımı

Şekil 22. ECC örnekleme sonucu CIN II+ olan hastalarda HPV tiplerinin dağılımı

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, normal Pap smear sonuçları olan ve pozitif Human Papilloma Virüs (HPV) DNA' ya sahip hastalarda pre-invaziv ve invaziv hastalık oranlarını belirlemek, rahim ağzı kanseri tarama yöntemi olarak kullanılan Pap smear ve HPV testlerinin etkinliğini değerlendirmek, HPV tabanlı taramanın önemini vurgulamaktır.

Materyal-Metot: Nisan 2017 – Şubat 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 9732 hastanın kayıtları retrospektif olarak tarandı. Smear sonuçları negatif, HPV sonuçları pozitif ve çalışma kriterlerini karşılayan 2170 hasta dosyası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, parite, sigara alışkanlığı gibi demografik özellikleri ve güncel kolposkopik değerlendirme sonuçları kaydedildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Punch biyopsi alınan hastaların %17.5'inde patoloji sonucu servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) II+, endoservikal küretaj (ECC) örnekleme yapılan hastaların ise %8.6'sında patoloji sonucu CIN II+ olarak sonuçlanmıştır. Hastaların %52.3 'ünde HPV 16, %36.6'sında ise izole HPV 16 pozitif bulunmuştur. Servikal kanser tanısı alan 10 hastanın tamamında HPV 16 pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalardan 7'sinin patolojik tanısı adenokarsinom, diğer 3 hastanın patolojik tanısı ise skuamoz hücreli karsinom şeklinde sonuçlanmıştır. CIN II+ grubu hastalar, hem CIN I hem de displazi olmayan gruptaki hastalara göre daha ileri yaş ortalamasına sahip ve tüm hastaların %58.8'i multipar olarak bulunmuştur.

Sonuç: Pap smear testi ile gözden kaçan pre-invaziv ve invaziv servikal lezyonlar, yüksek riskli HPV pozitif hastalarda kolposkopik muayene ve biyopsi ile tespit edilebilir. Elde ettiğimiz veriler HPV DNA testinin tarama programındaki önemini göstermektedir. Daha fazla sayıda örneğin incelendiği kapsamlı çalışmalarla tek başına HPV taramasının smear testinin yerini alabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HPV, smear, serviks kanseri, kolposkopik biyopsi, displazi

INVESTIGATION OF THE FREQUENCY OF CERVICAL PREINVASIVE AND INVASIVE LESIONS IN HPV POSITIVE PATIENTS WITHOUT PREVIOUS ABNORMAL CERVICAL CYTOLOGY

ABSTRACT

Purpose: The objective of the study is to determine pre-invasive and invasive disease rates in patients with normal Pap smear results and positive Human Papilloma Virüs (HPV) DNA, to evaluate the efficiency of Pap smear and HPV tests used as cervical cancer screening method, to emphasize the importance of HPV-based screening.

Material-Method: The records of 9732 patients who applied to Health Sciences University Prof. Dr. Cemil TASCIOGLU City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between April 2017 and February 2019 were retrospectively screened. The files of 2170 patients with negative smear results, positive HPV results and meeting the study criteria were included in the study. Demographic characteristics of the patients such as age, parity, smoking habit and current colposcopic evaluation results were recorded and compared.

Results: The pathology result was cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II + in 17.5% of the patients who had punch biopsy, and the pathology result was CIN II + in 8.6% of the patients who had endocervical curettage (ECC) sampling. It was found that 52.3% of the patients had HPV 16 positive and 36.6% had isolated HPV 16 positive. HPV 16 positivity was detected in all 10 patients diagnosed with cervical cancer. Pathological diagnosis of 7 of these patients resulted in adenocarcinoma, while the pathological diagnosis of the other 3 patients resulted in squamous cell carcinoma.The patients in the CIN II + group had a higher average age than the patients in both the CIN I and non-dysplasia groups, and 58.8% of all patients were multiparous.

Conclusion: Pre-invasive and invasive cervical lesions that are overlooked by Pap smear test can be detected by colposcopic examination and biopsy in high-risk HPV positive patients. The data we have obtained show the importance of HPV DNA test in screening program. With comprehensive studies examining more samples, we think that HPV screening alone can replace the smear test.

Keywords: HPV, smear, cervical cancer, colposcopic biopsy, dysplasia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlar arasında meme, kolorektal ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen 4. kanser olup önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (1). GLOBOCAN (Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans (Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalance)) verilerine göre 2018 yılında dünyada 569800 yeni vaka ve 311300 ölüm vakası tespit edilmiştir. Kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 7. sırayı almaktadır (2).

Türkiye, rahim ağzı kanserine yakalanma riski taşıyan 15 yaş ve üzeri 30.11 milyon kadından oluşan bir nüfusa sahiptir. Her yıl 2356 kadına serviks kanseri teşhisi koyulmakta ve 1280 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. Serviks kanseri, Türkiye'de kadınlarda 13. en sık görülen kanser, 15-44 yaş arası kadınlar arasında 4. en sık görülen kanserdir (3-4).

Servikal kanser; preinvaziv lezyonun varlığı, taramasının kolay olması, erken teşhis edildiğinde de %100 tedavi edilebilir olması sebebiyle tarama için uygun bir kanser türüdür. Tarama yöntemlerinin gelişmesine rağmen, tüm dünyada önemli sağlık sorunlarından biri olarak kalmaya devam etmektedir. Preinvaziv lezyonların ilerleyişinin yavaş olması nedeniyle latent evresi uzun süren bir hastalıktır (5). Erken tanı ve uygun tedaviler ile çok yüksek oranlarda küratif bir malignitedir. Ancak gecikmiş tanılarda mortalite oranı çok yüksek olabilmektedir. Preinvaziv lezyonlarda 5 yıllık yaşam beklentisi %100 iken, erken yakalanan lokalize lezyonlarda %92, uzak metastaz halinde ise %15'ten az bulunmuştur (6).

Servikal kanserlerin %99'unda etken Human papilloma virüsüdür (HPV) ve bu sebeple etyopatogenezi aydınlatılmış ve önlenebilen tek kanserdir. Servikal kansere sebep olan HPV genotipleri ise %70 oranla HPV-16 ve HPV-18'dir (7).

Serviks kanserini tarama da en sık kullanılan yöntem olan Papanicolaou'nun bulduğu Pap smear testi, 1950'den beri servikal kanser insidansını ve mortalitesini %75 oranında azaltmıştır. Tek bir Pap test servikal prekanseröz lezyon ve servikal kanseri saptamada %50-60 duyarlıdır ve etkinlik için testin sık tekrarı gereklidir (8). Amerikan kanser cemiyeti (ACS) 2002' de yayınladığı kılavuzda primer taramanın smear testi olması gerektiğini vurgularken; 2012' de yayınlanan kılavuzda sitolojiye ek olarak servikal kanser gelişiminde primer rol oynayan Human Papilloma Virus

(HPV) tiplemesinin yapılmasını da önermektedir (CO test). HPV testi ile tek sitoloji taramasında atlanan lezyonların % 25-50'si saptanabilmektedir. Anormal Pap smear bulgusu veya yüksek riskli HPV varlığında kesin patolojik sonucun elde edilmesinde, lezyonun boyut ve lokalizasyonunun saptanmasında aynı zamanda teropatik amaçlı kolposkopik inceleme yapılmaktadır (9). HPV testinin kullanımı, servikal prekanseröz lezyon ve servikal kanserlerin teşhis oranını artırmakta ve servikal kanser tarama sıklığını azaltmaktadır.

Neredeyse tüm serviks kanserlerinin HPV tipleri ile sürekli enfeksiyondan kaynaklandığına dair bulgular, profilaktik HPV aşılaması ve primer HPV' ye dayalı tarama yoluyla primer ve sekonder serviks kanserinin önlenmesine yönelik önemli yeni yaklaşımlar getirmiştir.

Rahim ağzı kanseri tarama programını uygulayan ilk İslam ülkesi Türkiye'dir. 2014' ten beri HPV DNA testleri taramaya eklenmiştir. Ayrıca Temmuz 2019' dan itibaren Hollanda ve Türkiye, ulusal HPV tabanlı rahim ağzı kanseri taraması yapılan Avrupa ülkeleri olarak listede ilk sıraya yerleşmiştir. İtalya, İsveç ve Finlandiya ise bazı bölgelerde HPV tabanlı taramayı uygulamaya geçirmiştir (10).

Çalışmamızda HPV DNA ile enfekte olup Pap smear sonucu normal olan olgulardaki preinvaziv ve invaziv hastalık oranlarının saptanmasını, servikal kanser tarama yöntemi olarak kullanılmakta olan Pap smear ve HPV testlerinin etkinliğinin değerlendirilmesini ve HPV tabanlı taramanın önemini vurgulamayı amaçladık.

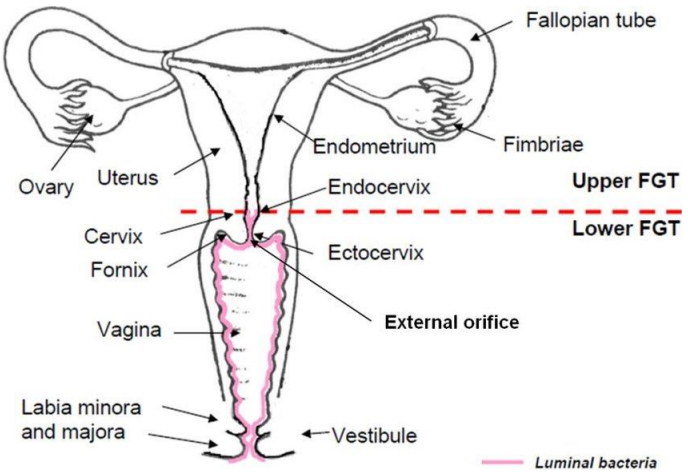
2.GENEL BİLGİLER

2.1 SERVİKS

2.1.1 Serviks Uteri Anatomisi

Serviks, endometriyal kavite ile vajina arasında kanal görevi gören tübüler bir yapıdır. Erişkin kadınlarda uterusun alt 1/3 kısmını oluşturur, istmus uteri ile vajina arasında yer alır 2–4 cm uzunluğunda bir organdır. Serviksin alt kısmı vajinaya doğru çıkıntı yapar ve spekulum ile muayene sırasında görülen kısımdır. Vajina içinde yer alan bölümü portio vajinalis, üst kısımda kalan bölümü ise portio supravajinalis olarak adlandırılır (11).

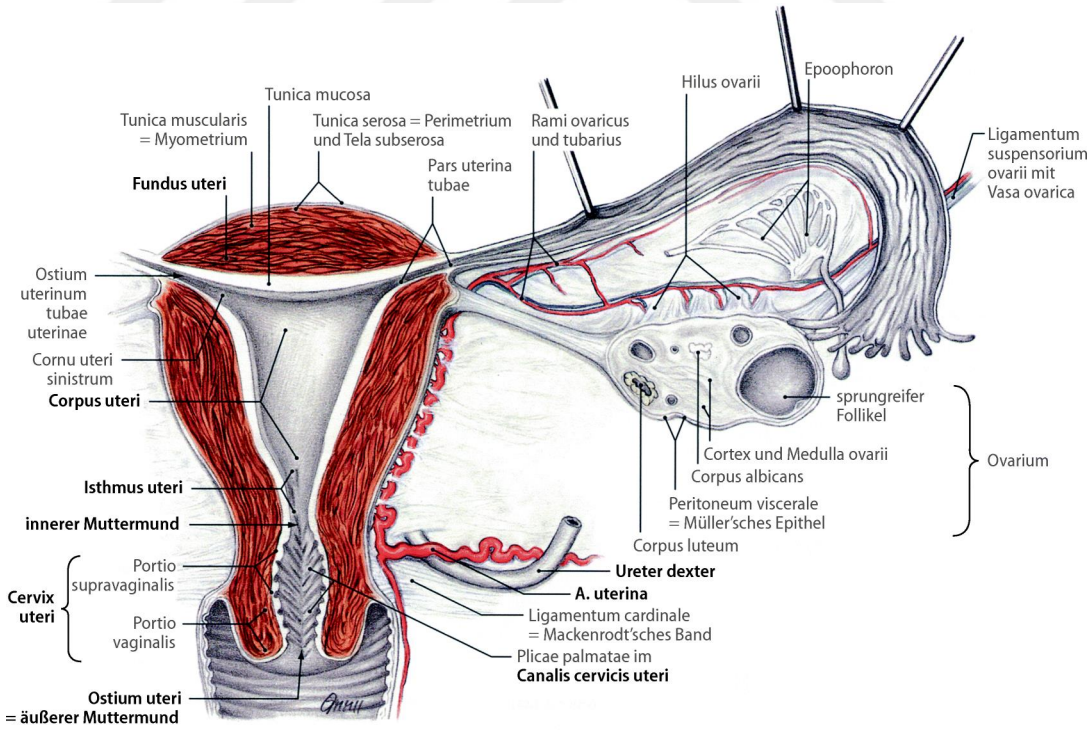
Portio vajinalis cervicis ile vajina duvarı arasında çepeçevre olan çıkmaza vajinal forniks denir. Hangi vajen duvarıyla komşuluk yaptığına göre anterior, lateral ve posterior vajinal forniks olarak adlandırılır. Supravajinal bölümü çok sayıda lif ve düz kas içermektedir. Portio vajinalis bölümü çoğunlukla fibröz ve kollajen dokudan oluşmakla birlikte az miktarda düz kas içerir. Servikal kanal, internal os ile endometriyal boşluğa ve eksternal os sayesinde vajinaya açılır. Ektoserviks, serviksin vajinaya çıkıntı yapan yüzeyidir. Eksternal os nulliparlarda küçük ve konik iken, doğum yapan kadınlarda dejenere görünümlüdür. Bu iki bölüm arasındaki alan da endoservikal kanal (canalis cervicis uteri) olarak adlandırılır (Şekil 1). Endoservikal kanal içerisindeki katlantılara plica palmatae denilir.



Şekil 1. Ektoserviks, endoservikal kanal ve açıklıkları

http://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/20102/1/gupea_2077_20102_1.pdf

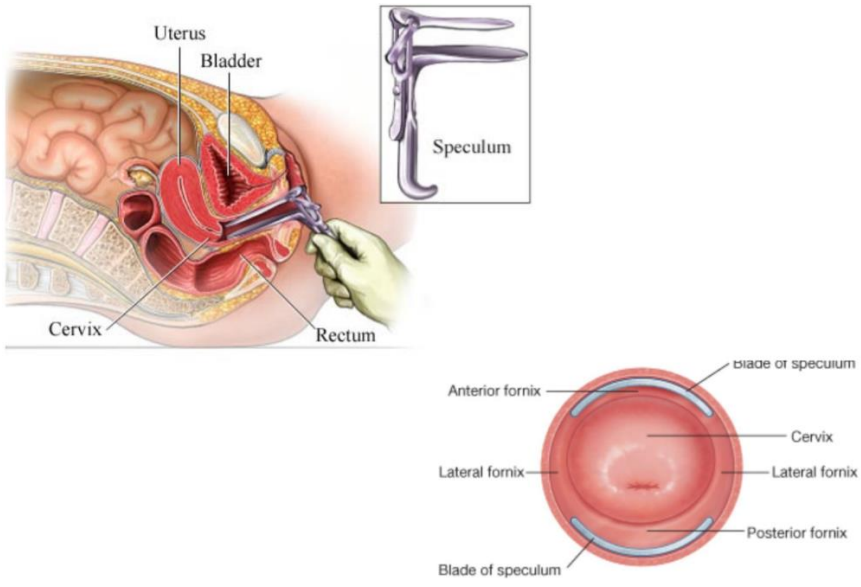
Nulliparlarda silindirik görünümdeki serviks, toplam uterus hacminin yaklaşık yarısını oluşturur (12). 2-4 cm uzunluğunda ve yaklaşık 2 cm genişliğindedir. Orta hatta yerleşimli ekstemal servikal os ya da endoservikal kanalın başlangıcı, yuvarlaktır ve 3-5 mm çapındadır. Subseröz fasyanın yoğunlaşmasıyla oluşan kardinal ligament vajina ortaüst kısmı ile servikse destek sağlar. Kardinal ligament uterus damarlarını ve jinekolojik cerrahide dikkat edilmesi gereken üreteri içerir (13). Serviksin stroması, içinden damar, sinir ve lenfatiklerin geçtiği yoğun fibromusküler dokudan oluşur. Serviksin arterleri uterin arterin servikal ve vajinal dallarıdır (Şekil 2) ve serviksin dışından saat 3 ve 9 pozisyonundan inerler. Venler arterlere paralel seyreder ve hipogastrik venöz ağa drene olurlar. Serviksin lenfatikleri mukoza altı ve bağ dokusu stromasının derin kısımlarından oluşan iki alandan kaynaklanır. Lenfatikleri; common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parametrial nodlara drene olur. Sinirleri hipogastrik pleksustan köken alır (14). Endoservikste yoğun duyu uçları vardır, fakat ektoservikste pek bulunmaz (15).



Şekil 2. Hipogastrik arter ve dalları; uterin arter, vajinal arter Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie pp 317

2.1.2 Serviks Fizyolojisi

Serviks doğumun birinci evresinde olgunlaşıp açıklığı artan ve menstruasyon kanamasının da akışının sağlandığı kanaldır. Fertilitenin en önemli noktası olan, gebeliği destekleyen çok miktarda berrak mukusu serviks üretir. Servikal mukus, berrak veya opak görünümlü gri beyaz renkli bir sekresyondur. Endoservikal bezlerden salgılanır. Üst dişi üreme sisteminin sterilitesini korur. Bu ortam, endometriyumun sık sık dökülmesi, kalın servikal mukus ve dar eksternal os (Şekil 3) ile korunur. Adet sırasında, serviks adet akışının geçişine izin vermek için az miktarda açılır. Post-menstruel dönemde öströjenin etkisi ile bol miktarda sulu ve alkalendir. Bu dönemdeki yüksek sodyum klorür ve potasyum değerleri ferning oluşumundan sorumludur. Ferningin içeriği, öströjen seviyelerini gösterir. Siklusun 8. gününden ovulasyona kadar geçen zamanda öströjenin artışı ile servikal mukus artar, viskozitesi düşer, böylece spermetazoa geçirgenliği artar (16). Ovulasyon sonrası mukusun akışkanlığı düşük, miktarı daha az ve asidik pH'da olup, bol lökosit içerir. Hamilelik sırasında serviks tarafından üretilen mukus, servikal bir "tıkaç" oluşturmak için kalınlaşır. Böylece, büyüyen embriyoyu enfeksiyondan korur. Doğum yakınlaştığında servikal tıkaç incelir ve atılır. Serviksin bir başka önemli işlevi, fetusun uterustan vajinaya geçişine izin vermek için serviks dilate olduğu, yani doğum sırasında ortaya çıkar.

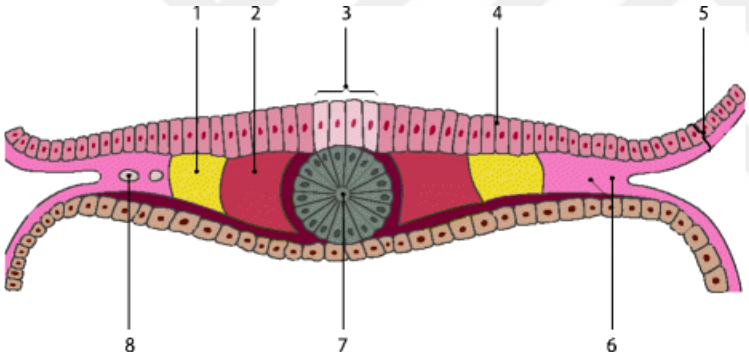


Şekil 3. Ektoserviks ve Eksternal os: spekulum muayenesi ile görülebilir.

https://www.tipacilar.com/jinekoloji

2.1.3 Serviks Embriyolojisi

Ürogenital sistem, embriyonun dorsal vücut duvarından türetilen ara mezenkimden gelişir (Şekil 4) (17). Mesoderm türevi Mülleryan (paramezonefrik) kanallarından gelişir. Dişilerde, testiküler gelişimin olmaması nedeniyle mülleryan inhibitör faktör salgılanamaz ve mülleryan kanal gelişir. Müllerian kanallarının kranyal ucu gelecekte fallop tüpleri haline gelir; kaudal ucu ise, Y şeklindeki kanalı (uterovajinal primordyum) oluşturmak için orta hatta kaynaşır. Mülleryan tüberkülde; uterovajinal primordium, ürogenital sinüsün endoderm uzantısı ile karşılaşır (himenal halkadaki vajinal ağız bölgesi). Uterovajinal primordiyum, korpus uteri ve serviks bez ve epitelini, vajinanın fibromusküler duvarını oluştururken, komşu mezenkimden endometriyum ve stroma gelişir.



Şekil 4. ara (intermediate) mezenkim (mezoderm), 2: paraksiyel mezoderm, 3: nöral oluk, 4: embriyonik ektoderm, 5: amniyon, 6: çölomik boşluk, 7: notokoard, 8: lateral mezoderm

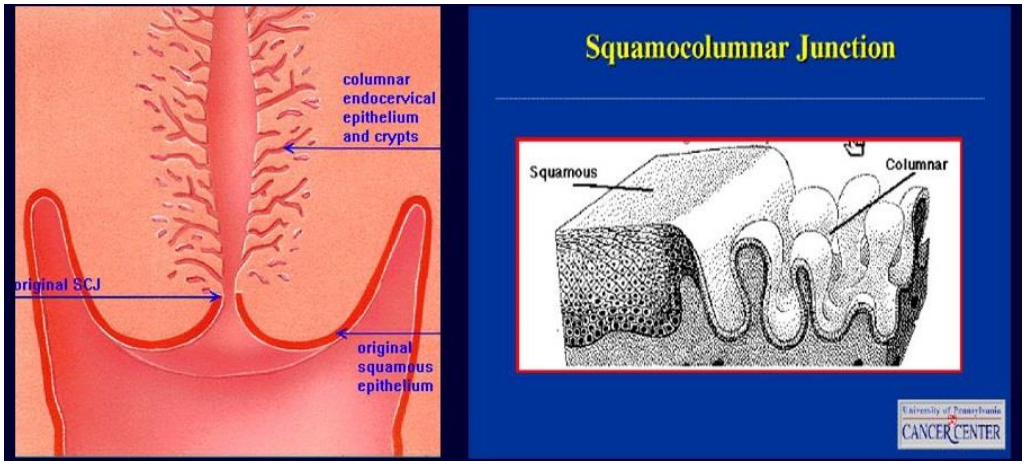
https://media.springernature.com/

Birinci trimesterin sonuna doğru çok katlı skuamöz hücreler, kısmen kolumnar hücreler ile yer değiştirmeye başlar ve 16. haftadan itibaren ilkel bir serviks tanınabilir (18). Kolumnar ve skuamöz hücrelerin buluştuğu nokta orijinal ya da doğal skuamokolumnar bileşkedir (SKB). Orijinal SKB'nin konumu fetal yaşam boyuca değişiklik gösterir. Gestasyonun 24.-32. haftaları arasında endoservikal kanal içindedir. Otuz ikinci haftadan sonra vajinaya doğru uzanır, term ile birlikte (40. gebelik haftası) tekrar kanal içine doğru regrese olur (19). Mulleryan epitel hücreleri

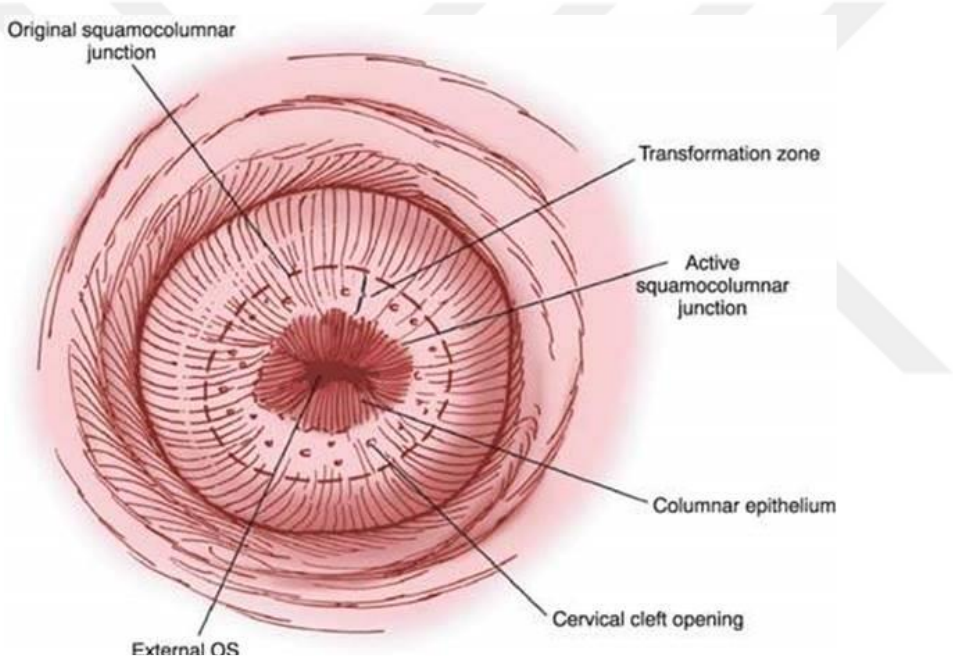
endoservikal rezerv hücreler ve endoservikal kolumnar hücreler için kök hücredir. Rezerv hücreler ilk olarak yaklaşık 20 haftalık gebelikte tanımlanır. İlk olarak gelişmekte olan endometriyal kaviteyi kaplayan mülleryan tip kolumnar hücreleri altında belirirler. Mülleryan epitel hücreleri, erken servikal gelişim sırasında endoservikste hem endoservikal kolumnar hem de skuamöz tip epitelyuma dönüşme kapasitesine sahiptirler (20).

2.1.4 Serviksin Histopatolojisi

Servikal kanser, genellikle uterin servikal skuamöz kolumnar bağlantı noktasından kaynaklanır. Endometriumdan başlayıp endoservikal kanal boyunca devam eden kolumnar epitel, serviksin porsiyo vajinalis bölümüne geldiğinde yassı epitele dönüşür. Bu geçiş bölgesine skuamokolumnar bileşke (SKB) (squamocolumnar junction: SCJ) adı verilir (Şekil 5 ve 6). Yeri eksternal os'a göre yaş, hormonal durum, gebelik gibi çeşitli fizyolojik durumlara bağlı olarak değişir (Şekil 7). Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal ostadır veya eksternal os'a çok yakındır. Puberte sonrası ve reprodüktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi ile büyür. Böylece servikste büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoserviksteki kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna yol açar ve ektropiyon ile sonuçlanır. Bu sebeple, reprodüktif çağda ve gebelikte skuamokolumnar bileşke ektoservikste ve eksternal os'a uzak yerleşmiştir. Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabakalı hücrelerdir. İnspeksiyonda; tek katlı hücre tabakası, alttaki stromanın damarlı kırmızı renginin kolayca görünmesini sağlar. Servikal stromaya endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyon olur (Şekil 6). Mukus salgılayan bu hücrelerin salgıları ovulasyon öncesi maksimum düzeydedir (21).

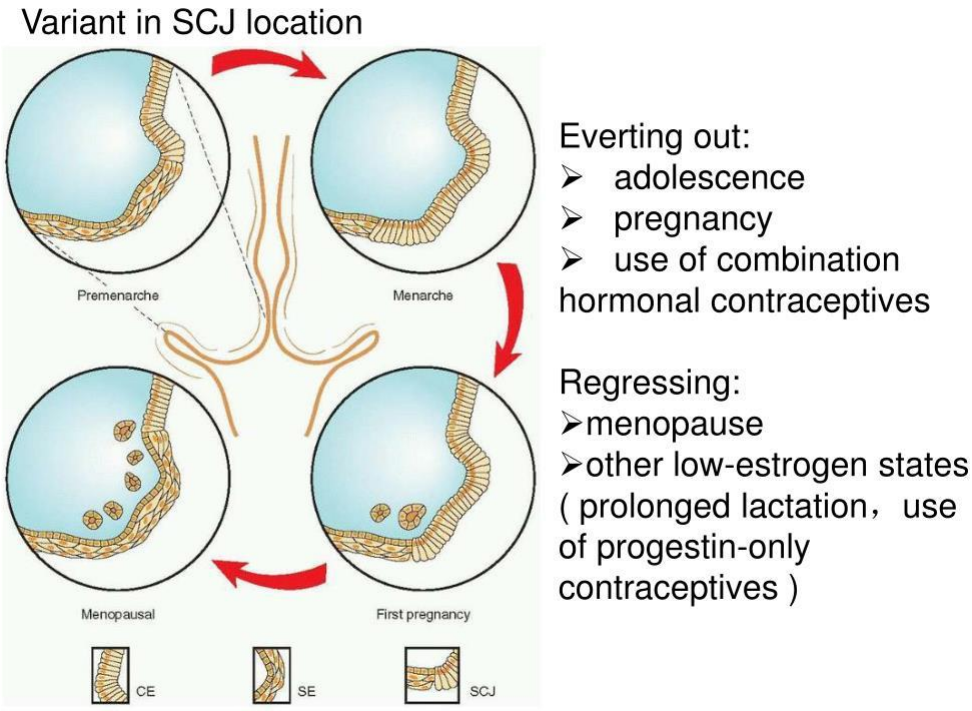


Şekil 5. SCJ: skuamokolumnar bileşke



Şekil 6. SJC ve kolumnar epitel

Berek and Novak's Gynecology 15th Ed

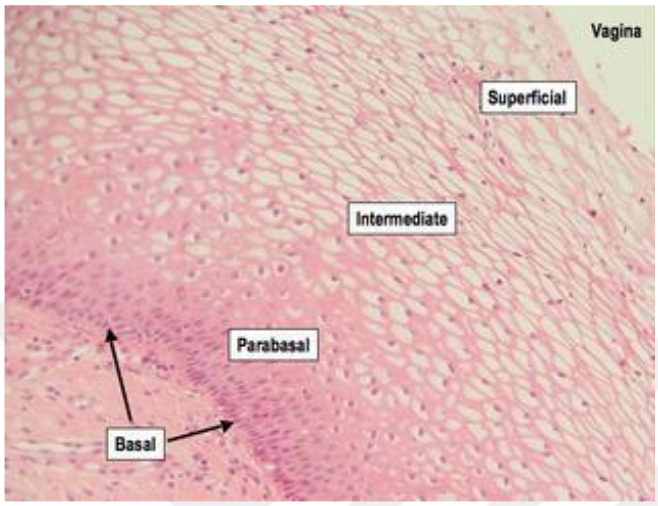


Şekil 7. SCJ yaş ve hormon durumuna göre değişimi
https://www.slideserve.com/jed/cervical-cancer

Skuamoz epitel (çok katlı yassı epitel): Ektoserviksin geniş bir alanını kaplayan, keratinize olmayan, glikojen içeren, çok katlı hücre tabakasından oluşur. Bez içermez. Soluk pembe renkli görünür. Superfisyal, intermediate, parabazal ve bazal olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 8):

1- Bazal tabaka: aktif mitoz gerçekleşerek, epitel rejenerasyonunu sağlayan immatür hücre dizilenmesidir. Tek sıralı alçak silindirik, iri çekirdekli ve az miktarda stoplazmaya sahip hücrelerden oluşur. Bölünme ve farklılaşmaları sonucunda diğer tabakaları meydana getirirler.
2- Parabazal tabaka (sivri uçlu hücre tabakası): iri çekirdekli, çok sıralı polihedral hücrelerden oluşur. Keratin iplikler içerir.
3- İntermediate tabaka (naviküler hücre tabakası): geniş sitoplazmalı, görece küçük çekirdekli, glikojen içeriği fazla 4-6 adet hücre dizisidir.

4- Süperfisyal tabaka: Glikojenle dolu geniş bir stoplazma ve küçük piknotik çekirdeği olan, transparan 5-8 sıra yassılaşmış hücreden oluşur. Hücrelerde yüzeyden ayrılmalar (dökülme) olur. Bu hücreler Papanicolaou (Pap) testinin temelini oluşturur (22).

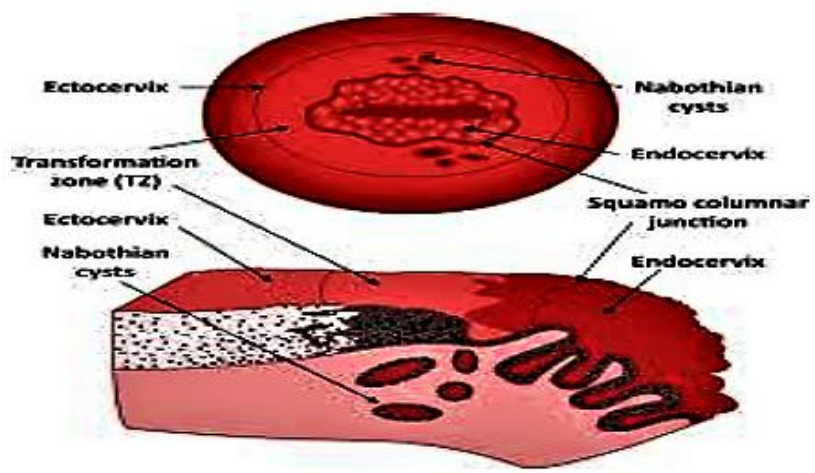


Şekil 8. Skuamöz epitel tabakaları, H&E, 40x
Berek and Novak's Gynecology 15th Ed

Bazal tabakadan süperfisyal tabakaya doğru ilerledikçe hücre sitoplazmalarında artış ve çekirdeklerinde küçülme, protein içeriklerinde ise azalma izlenir. Kolposkopi sırasında asetik asit uygulandığında, asetik asit geri dönüşlü olarak hücresel proteinlerle presipite olur. Normal epitele asetik asit uygulandığında, süperfisyal tabakadaki hücrelerin düşük protein içeriğinden dolayı renk değişimi olmaz. İntermediate ve süperfisyel hücreler, anormal veya eksik maturasyon göstermiyorsa sitoplazmalarında bol glikojen içerdiklerinden lugolle boyanma sonrası kahverengi-siyah boyanır ve bu Schiller testinin temelini oluşturur. Ektoserviksteki skuamöz epitelin tabakalar halinde olmasından dolayı muayenede skuamöz epitel pembemsi görünür (23). Skuamöz epitelin kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen stimülasyonunun derecesine bağlı olarak değişir. Östrojen yokluğunda (menopoz) matürasyon, parabazal hücre seviyesinden sonra olmadığı için hücrelerde çok katlı tabakalanma ve glikojen vakuolleri gözlenmez (11).

Transformasyon zonu: Kolumnar ve skuamöz hücrelerin buluştuğu nokta orijinal ya da doğal skuamokolumnar bileşkedir (SKB). Reprodüktif yaşamdan perimenopozal

yaş grubuna doğru ilerlerken metaplazinin gelişmesiyle beraber, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek yukarı doğru ilerler ve yeni skuamokolumnar bileşke oluşur. Orjinal ve yeni skuamolomnar bileşke arasında kalan serviks kısmına ise transformasyon zonu adı verilir ve bu bölge servikal neoplazilerin neredeyse tamamının orjin aldığı bölgedir. Kolposkopi sırasında bu bölgenin görüntülenmesi çok önemlidir. Çünkü bu bölgenin mitotik aktivitesi fazla olduğu için karsinojenik ve mutojenik etkilere çok duyarlıdır. Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, skuamokolumnar bileşke yakınında gelişir (15). Transformasyon zonundaki epitel maturasyon gösterdikçe hücreler glikojen depolar ve sonuçta kolposkopik ve histolojik olarak orijinal skuamöz epitele benzerler. Orijinal SKB'nin yerini tespit etmenin tek yolu silindirik epitelin varlığını gösteren Nabothi kistleri ve servikal kleft açılımlarına bakmaktır (Şekil 9) . Postmenopozal kadınlarda, yeni skuamokolumnar bileşke servikal kanal içine iyice regrese olduğundan muayenede gözle görülemez (24).



Şekil 9. Transformasyon zonu, SCJ ve Nabothi kistleri
Berek and Novak's Gynecology 15th Ed

2.2 HPV VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ

2.2.1 Human Papilloma Virus (HPV)

Papilloma virüsler, konakçı türüne özgü çift sarmallı zarfsız 50-55 nm çapında parvovirüs ailesine ait DNA virüsleridir. 72 kapsomerden oluşmuş olup sferik yapıda

kapsidi bulunur. HPV genetik benzerliklerine ve türe olan özgüllüklerine göre tiplere ve subtiplere ayrılır (25). Viral DNA'nın 7 erken (Early; E1-E7) ve 2 geç (Late; L1-L2) açık okuma kısımları vardır (Open Reading Frames; ORFs). Erken genler (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) DNA bakımı, replikasyonu ve transkripsiyonunu yönetir. Geç genler (L1 ve L2) sırasıyla majör ve minör kapsid proteinlerini kodlar (26). İnsan keratinosit hücre kültürleri ve tümör hücre serileri, HPV E6 ve E7 proteinlerinin ölümsüzleştirme ve transformasyon işlemlerinde rol aldığını göstermiştir (27).

Kanser gelişiminde önemli olan E6 ve E7 proteinleri sırasıyla tümör supresör gen ürünleri olan p53 ve retinoblastoma (RB) proteinine bağlanıp bunların fonksiyonlarını inhibe ederek hücre proliferasyonunda artışa neden olur (28). Şu ana kadar 100'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır.

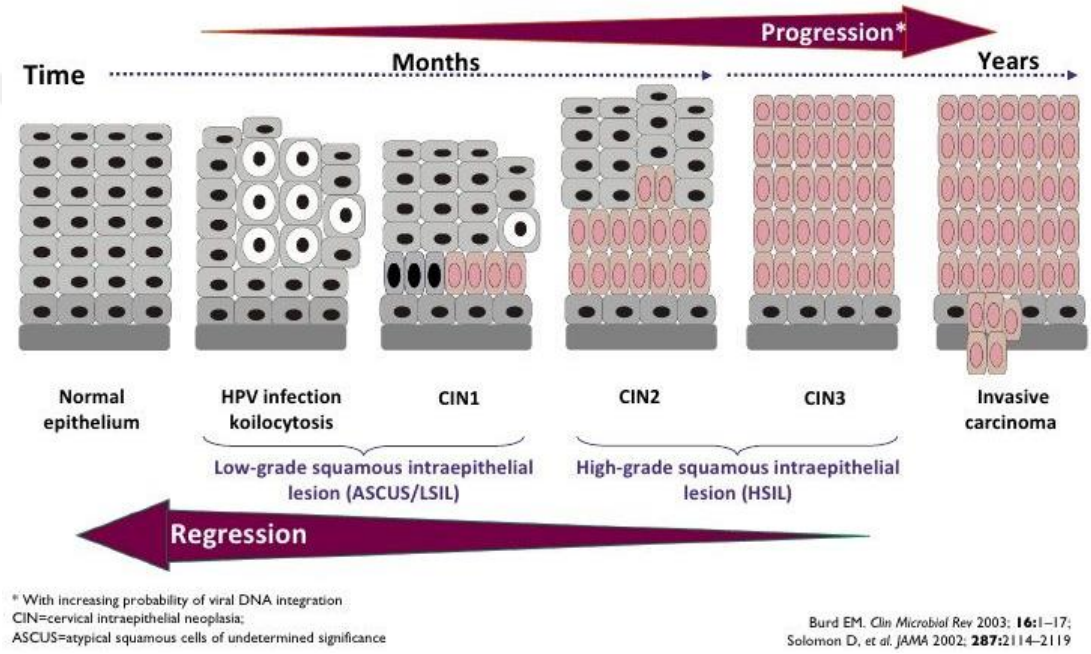
Servikal epiteli enfekte eden HPV'ler düşük veya yüksek riskli HPV'ler olarak sınıflandırılmıştır.Düşük riskli HPV tipleri 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 Yüksek riskli HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82 (27).
HPV cinsel yolla bulaşmaktadır ancak cilt çatlaklarından, kontamine yüzeylerden ve doğum kanalından bulaş görülmektedir. Kesin tanı, polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR), nükleik asit amplifikasyon testi ve in situ hibridizasyon gibi tekniklerle HPV DNA'sının saptanması sayesinde koyulur (29).

2.2.2 Serviksin Premalign Lezyonları

Cullen'in 1900 yılındaki uterus kanseri ile ilgili eserinde ilk kez invaziv olmayan lezyonlara dikkat çekilmiştir. Schaueristein (1908) ve Rubin (1910) süperfisyal metaplastik epitelin yassı epitel hücreli karsinomanın erken evresi olduğuna karar vermişlerdir. Schiller 1927 yılında preinvaziv neoplazi kavramını desteklemiştir. 1932'de Broders karsinoma insitu (CIS) terimini kullanmıstır (24). Toplu olarak servikal intraepitelyal neoplazi olarak bilinen bu degişiklikler, yakınma oluşturmadıklarından ve inspeksiyon ve palpasyonla tanınamadığından, servikal sitoloji ile tanınabildiği gösterilmeden önce klinisyenlerce çok yararlı değildi. 1940'larda eksfoliatif sitolojinin Papanicolaou ve Trout tarafından kullanılmasıyla preinvaziv servikal neoplazi kavramı önem kazanmıştır (11).

Reagan ve arkadaşları 1956'da servikste normal epitelyum ile arasında histolojik ve sitolojik farklılıkları gösteren anormallikleri displazi olarak

isimlendirmiş; hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 temel gruba ayırmıştır. Displazi ve CIN'ın sürekli bir olayın farklı basamaklarını teşkil ettiğini (Servikal intraepitelyal lezyon progresyonu) düşünen Richart, 1967 yılında skuamöz hücreli serviks kanserinin preinvaziv komponentini belirlemiş ve servikal intraepitelial neoplazi (CIN 1, 2, 3) terimini tanımlamıştır. Servikal intraepitelyal neoplazi, derece 1 (CIN1) hafif displazi ile aynı tanımlamadır ve CIN2 orta displaziye benzerdir (Şekil 10). Fakat CIN3 ciddi displazi ile karsinoma in situ'yu bir araya kombine etmiştir ve böylece 4 kategori olan sınıflandırma 3'e inmiştir (30).



Şekil 10. Premalign Lezyonların Progresyonu

Klinik takibe yardımcı olması ve servikal sitoloji sonuçlarının standardize şekilde raporlanması için Bethesda sistemi geliştirildi. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından 1991 yılında Bethesda'da yapılan iki geniş toplantıda Bethesda Sistemi tanıtıldı ve yayınlandı (31). 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 (LGSIL) kategorisi altında topladı. Daha ciddi lezyonlar olan orta ve ciddi displazileri kapsayan CIN2 ve CIN3 yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HGSIL) 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. Bu kısmen servikal transformasyon zonunun kolposkopiyle belirlenmesiyle sağlanmıştır. 1973'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sitolojik tanı için bir rapor hazırlamıştır. 1988'de Ulusal Sağlık Enstitüleri, servikal sitoloji için ortak bir konsensusa varmışlar ve Bethesda sistemini getirmişlerdir. Bu sistem 1991 ve 2001 tarihinde yeniden modifiye edilmiştir (22) (Tablo 1).

Tablo 1. Klasifikasyon sistemlerinin karşılaştırılması

PAP	**WHO**	**CIN**	**Bethesda**
Class I	Normal		Normal
Class II	Atipik inflamasyon		Benign veya ASC
			ASC-US ve ASC-H
Class III	Displazi		SIL
	Hafif	CIN I	LGSIL
	Orta	CIN II	
Class IV	Şiddetli	CIN III	
Class V	CIS		

2.2.3 Serviksin Malign Lezyonları

Servikal epitelde metaplastik olayların anormal gelişimi ile başlayan, servikal intraepitelyal neoplazi ve mikroinvaziv kanser ile devam eden bir sürecin sonunda invaziv serviks kanseri oluşabilir. İnvaziv serviks kanseri, uzun preinvaziv dönemi, tarama programlarının varlığı ve preinvaziv lezyonların etkin tedavisinin mümkün olması nedeniyle önlenebilir bir kanser olarak kabul edilmekle birlikte nadiren de olsa hızlı bir şekilde ilerleyen serviks kanseri şeklinde de karşımıza çıkabilir.

Gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri tanısı alan hastaların %85'inin gelişteki evresi FİGO evrelemesine göre Evre III ve Evre IV'tür (32). Gelişmiş

ülkelerde ise tarama testleri daha iyi yapılabildiğinden genelde CIS iken veya mikroinvaziv dönemde tespit edilerek tedavi edilebilmektedir.

Serviks kanseri olan hastalarda en sık karşılaşılan semptom vajinal kanamadır. Genellikle postkoital kanama şeklindedir ancak düzensiz veya postmenopozal kanama şeklinde de olabilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda bel ağrısı, alt abdominal ağrı, alt ekstremitede ödem, obstrüktif üropati, barsak obstrüksiyonu, ciddi anemiye bağlı nefes darlığı ve kaşeksi görülebilmektedir (33).

Serviks kanserinin en sık iki histolojik tipi skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Baskın tip olan skuamöz hücreli karsinom serviks kanserlerininin %75'ini oluşturmaktadır. Skuamoz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognozlu olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir (32,33).

Servikal kanserler için yaygın bir biçimde kullanılan evreleme sistemi FIGO tarafından geliştirilmiştir. Bu evreleme sistemi tümör büyüklüğü ve hastalığın pelvisteki yayılımını esas almaktadır. Erken evre hastalık FIGO evrelemesinin I ile IIa'sını kapsamaktadır. Geç evre hastalık ise IIb ve üstü evreleri içerir (34).

2.2.4 Serviks Kanseri Epidemiyolojisi

Servikal kanserde etyoloji diger kanserlere göre daha net belirlenmiştir. HPV ile ilişkişi nettir. En sık 50-59 yaşları arasında görülür. İlk cinsel ilişki yaşının erken olması, cinsel partner sayısının fazla olması, nedeni bilinmemekle beraber sigara kullanımı riski arttıran faktörlerdendir. Bununla birlikte doğum sayısının fazla olması ve oral kontraseptif kullanımı da serviks kanser riskini arttırdığı belirtilmektedir (35,36).

HPV haricinde olası risk faktörleri

Koit ve Seksüel Davranış: Servikal kanser, çok partnerli kadınlarda ve erken evlenenlerde daha sık görülür. Pek çok vaka-kontrol çalışmasında kanser riski, ilk evlenilen yaşla ters orantılı bulunmuştur. Kadının hayatı boyunca ilişkiye girdiği partner sayısı ve bu partnerlerin ilişkiye girdiği kadın sayısıyla yüksek oranda

ilişkilidir. Tüm bu bulgular servikal kanserin, cinsel yolla geçen epidemik hastalık gibi davrandığını göstermektedir (11).

Oral Kontraseptifler: Oral kontraseptif kullanımı ile serviks kanseri ilişkisi henüz net değildir. Uzun süre oral kontraseptif kullanımının servikal kanser riskini arttırdığına dair veriler bulunmaktadır. Ancak, HPV pozitif hastaların uzun süreli oral kontraseptif kullanımında riskin 2 kat artmakla sınırlı olduğu düşünülmektedir. Risk OKS kullanımını bıraktıktan 10 sene sonra normale dönmektedir (37). 1970'lerden sonra servikal adenokarsinom insidansı ikiye katlanmıştır ve bunun sebepleri arasında oral kontraseptifler yer alabilir.

Sigara Kullanımı: Sigara içiminin HPV'ye bir kofaktör gibi davranıp onkojenik enfeksiyonun temizlenmesini önleyip enfeksiyonun artmasını ve daha uzun süre kalmasını sağladığı düşünülmektedir. Sigara ile ilişki, skuamöz hücreli kanserler için net bir şekilde ortaya koyulmuşken, adenokarsinomlar için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, detoksifikasyondan sorumlu enzimi kodlayan GST genotipindeki polimorfizmin servikal kanser riskini arttırdığı ileri sürülmüştür (38).

Enfeksiyonlar: 2002'de Smith JS ve ark.'ları[39] tarafından HPV'li kadınlarda, ek olarak Herpes Simpleks Virüs (HSV)-2 ya da Chlamidya Trachomatisle de enfekte olması halinde; bu ajanlarla enfekte olmayanlara göre servikal kanser gelişiminin daha fazla olduğunu yayınlamıştır.

Diyet ve Vitaminler: 1995'te yapılan bir çalışmada Liu ve ark.'ları [40] 294 displazili hasta ve 170 kontrol grubunda düşük folat düzeylerinin HPV 16 ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Vitamin A deriveleri özellikle de retinoidler normal epitel hücrelerinin büyümesini modüle ederler, hücrelerin farklılaşmasını ve modülasyonunu sağlarlar. Nagata ve ark.'ları[23], retinol için düşük serum seviyesine sahip kadınların yüksek serum seviyesine sahip kadınlara göre, kanser progresyon oranının daha yüksek bulmuştur.

Dietilstilbestrol (DES): DES ilk üretilen sentetik östrojendir. 1941-1971 yılları arasında erken gebelik kayıpları ve postmenoposal rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmıştır. Maruz kalan kişilerde vajen ve serviks kanseri insidansının arttığı görülmüştür (41).

Multiparite: Multiparite, gebelik esnasında değişen hormonal durum veya immün sistemin kısmen baskılanması ile HPV enfeksiyonu ya da kanser gelişimi için

yatkınlık yapabileceği düşünülmüştür. Yine, doğum esnasındaki servikal travmanın da kanser gelişimi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (42).

Irk: Hispanik ve siyahiler hem insidans hem de mortalite açısından beyaz ırktan daha yüksek oranlara sahip bulunmuştur.

Sosyoekonomik Statü: Sosyoekonomi düzeyi düşük kadınların, sağlık hizmetine sınırlı ulaşımı, beslenme ve sağlığı koruyucu davranışlar hakkında yetersiz bilgileri servikal kanser ile ilişkilidir. Servikal kanser olgularının %80'i gelişmekte olan ülkelerde karşımıza çıkar. Yıllık pap smear taramasının yapılması bir kadının serviks kanserinden ölme riskini %90'lık bir farkla 4/1000'den 5/10000'e düşürmektedir (33).

İmmünsupresyon: HPV enfeksiyonunda, hastalığın gerilemesinde immun cevap etkilidir. HPV servikse dökülmekte olan hücrelerden rahatlıkla girebilir ve sitopatik hücre ölümüne yol açmaz. Bundan dolayı doğal immün sistemde küçük bir inflamasyon oluşumunu uyarır. İmmün sistemi baskılanmış olan organ transplant alıcılarının ya da düşük CD4 sayısına (CD4 sayısı<200 /mcL) sahip HIV ile enfekte kadınların servikal HPV persistansı için yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir. İnvaziv serviks kanseri AIDS ile görülebilecek hastalıklardan biri sayılmıştır (43).

2.2.5 HPV Aşı ve Pozoloji

HPV'ye yönelik geliştirilen aşılar; bivalan human papilloma virüs (2vHPV), kuadrivalan human papilloma virüs (4vHPV) ve nonavalan human papilloma virüs (9vHPV) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2). Amerikan Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (The Advisory Committee on Immunization Practices-ACIP); 9 yaşından itibaren aşının yapılabileceğini belirtirken, rutin olarak 11-12 yaşlarında HPV aşısını önermektedir (44).

Tablo 2. HPV aşı etkinliği ve pozoloji

Aşı tipi	**Etkin olduğu HPV tipleri**	**Pozoloji**
Bivalan (2'li) Cervarix	16,18	0., 1. ve 6. Aylarda
Kuadrivalan (4'lü) Gardasil	6,11,16,18	0., 2. ve 6. Aylarda
Nonavalan (9'lu) 9v	6,11,16,18,31,33,45,52,58	0., 2. ve 6. Aylarda

2.3 SERVİKAL LEZYON TANI, TARAMA YÖNTEMLERİ

2.3.1 Sitolojik Yöntemler:

PAP

1928'de George Papanicolaou, vajendeki dökülmüş hücreleri incelerken tesadüfen kanser hücrelerini buldu. Papanicolaou 1939'da bir jinekolog olan Traut ile birlikte çalışmış ve "vajinal pool'' olarak adlandırdıkları posterior forniksten topladıkları hücreleri inceleyerek serviks kanseri tanısı konabileceğini göstermişlerdir. Ama ilk yayınlarında yanlış negatiflik oranı %40 civarındaydı. 1947'de Dr.Ayre kendi adıyla anılan tahta spatulu oluşturdu. Bu spatulayla transformasyon bölgesinde skuamokolumnar bileşke kazınarak hücreler alınabilmektedir ve yanlış negatif oranı düşüktür (43,45). Yanlış negatif smear sonuçlarının, örnek alırken gelişen nedenleri lezyonun servikal kanalın içine doğru yerleşmesi, tekniğe uygun alıştaki yetersizlik, anormal hücrelerden örnek alınsa bile bunu lamele aktarırken hücrelerin smear çubuğundan cama aktarılamaması, fiksasyon ve etiketlemedeki yanlışlıklar ve inflamasyondur (46).

Papanicolaou'nun bulduğu pap test 1950'den beri servikal kanser insidansını %79, mortaliteyi %70 azaltmıştır (27). Buna rağmen tarama hataları, yanlış takip, sitolojinin yanlış negatifliği nedeniyle ölümler devam etmektedir. Bu yüzden sitolojinin sensitivitesini arttırmak için yeni yöntemler bulunmaya çalışılmıştır.

Sıvı Bazlı Sitolojik Teknikler:

Pap-testteki yalancı negatiflik oranını azaltmak için yeni teknolojiler geliştirilmektedir. Bunlardan biri de likit-baz sitolojidir. Smear klasik tarzda alınır. Daha sonra smear çubuğu özel bir koruyucu solüsyona daldırılır. Likit ortamdan yararlanılarak hazırlanan bu yöntemlerin Thin-prep, Autocyteprep gibi çeşitleri vardır. Sitoloğun daha iyi görmesi için uniform, hücrelerin kan, mukus ya da inflamatuar oluşumlarla yapısının bozulma olasılığının azaltıldığı, hücrelerin tabakada iyi bir şekilde dağıldığı, sıvı içinde ince yayma preparatlar geliştirilmiştir. Hücre

süspansiyonu kan ve debrisin ayrıştırıldıgı bir filtre sistemine konur ve hücre örnekleri 20 mm çapındaki bir lamele yayılır. Böylece lam üzerinde 40000-70000 kadar hücre olur. Bu preparat daha sonra Papanicolaou boyasıyla boyanıp incelenmektedir.

Bu preparat konvansiyonel sitolojiye göre çok daha temizdir. Konvansiyonel sitoloji ile lam üzerine hücrelerin yalnızca %10-20'sini aktarabildiğimiz halde, likit baz sitoloji ile hücrelerin %80-90'ını likit ortama aktarabiliyoruz. İlave olarak likit baz teknoloji ile havada kurumanın önüne de geçilmiş olmaktadır. ABD'de artık çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Thin-prep adı verilen bu teknik Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır (47). Özel sıvı hücreleri uzun süre korur ve ileri tekniklere (HPV gibi) izin verir. Doğruluk oranını arttırdığı ve yanlış negatif sonuçları azalttığı belirtilmektedir.

Kompüterize Teknikler(AutoPap-Papnet):

İki farklı kompüterize teknik; Autopap ve Papnet, FDA'dan onay almıştır. Nükleustaki nükleik asidin akridin oranjla boyanması kuvvetine göre slaytlar seçilir. Autopap sistemi primer taramada ve ilk değerlendirmede normal olarak kabul edilen örneklerin tekrar taranmasında yani kalite kontrol amaçlı kullanılabilir. Bu teknikte özel dijital kameraya birleştirilmiş otomatik mikroskop kullanılır. Bu sistemde slaytın her köşesi kompüterize teknikle taranır. Kalite kontrol amaçlı kullanıldığında anormal hücre içeren smearlerin %10'u tekrar değerlendirilir. Primer amaçla kullanıldığında negatif olması muhtemel %25 slaytı ayırır. Geriye kalan %75 slayt sitolog tarafından tekrar değerlendirilir. Bu teknik yalancı negatif oranını %32 azaltır. Pahalı olduğu için dünya çapında kullanımı yaygın değildir (48). PapNet sisteminde de, AutoPap sisteminde olduğu gibi yalancı negatiflik oranının düşürüldüğü ve yalancı pozitiflik oranının da bu yöntemle yapılan taramalarda düşürüldüğü görülmektedir. Standart manuel sitolojik tarama sonucu negatif değerlendirilen preparatların tekrar değerlendirilmesinde kullanılan bir sistemdir. FDA tarafından primer tarama için önerilmeyen bu test, pahalı olduğu için büyük laboratuarlara daha uygundur (45).

2.3.2 Vizüel Yöntemler:

Asetik Asit Testleri:

%3-5 asetik asit uygulanmasından sonra serviksin çıplak gözle incelenmesidir. Asetowhite alan görülmesi pozitif test sonucudur. Basit ve ucuz bir test olduğu için düşük sosyoekonomik seviyelerdeki ülkelerde pap smear testine bir alternatiftir. Sensitivitesi %70-80'lerdedir. Spesifitesi (%50-70) ise daha düşüktür . Pap smear testinde sensitivite %44, spesifite %90 kabul edilirken, vizüel asetik asitin sensitivitesi %77 spesifitesi %64 olarak kabul edilir (49). Transformasyon zonunda, skuamokolumnar bileşkeye yakın, iyi sınırlı, opak, asetowhite lezyonlar pozitif sonuç olarak kabul edilir.

Spektroskopi:

Spektroskopi temel olarak servikal dokuya gönderilen ve geri gelen ışığın değerlendirilmesi işlemidir. İşlem sırasında asetik asit kullanılmaz. Yansıyan ışığa göre dokular, normal veya hastalıklı olarak degerlendirilir. Gelişme aşamasında bir teknolojidir. Sensitivite oranları % 62-92 arasında bulunmuştur (45).

Speküloskopi:

Serviks yüzeyine %3-5'lik asetik asit uygulandıkan sonra özel bir ışık kaynağı (ve büyütme - opsiyonel) kullanılarak dokusal değişiklikler değerlendirilir. Kolposkopiden daha spesifik ancak daha az sensitiftir (45).

Servikografi:

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

Kolposkopi:

Kolposkopi ilk olarak 1920'li yıllarda Avrupa'da kullanılmaya başlanan ve uzun yıllardan beri servikal anormalliklerin tanısında kullanılan temel yöntemlerin birisidir. Poliklinik ortamında, alt anogenital sistemin mikroskobik olarak değerlendirilmesini sağlar. PAP sitolojisinin yaygın ve kabul gören bir şekilde kullanıma girmesinden önce servikal kanser taraması amacıyla kullanılan bu yöntem, günümüzde servikal patolojilerin tanısının doğruluğunun arttırılması amacıyla bölgesel ve ülkelerin tarama politikaları doğrultusunda anormal HPV test veya PAP test varlığında tanısal doğruluğu artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Servikal sitolojik anormalliği olan hastaların değerlendirmesinde altın standarttır (51).

Kolposkopinin sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen (%87-%99) spesifitesi düşük olarak kabul edilir (%23-%87). Kolposkopi teknik olarak uygulayıcı bağımlı bir yöntemdir, operatörün lezyonu tanımak/derecelendirmek ve biyopsi teknikleri üzerine uzmanlaşmış bilgi ve becerisini gerektirir. Yıllar içerisinde servikal displazilerin erken tanınmasında kullanımı, risk skorlamasının kolposkopik değerlendirmeye entegre etmesi ile artmıştır. Risk skorlaması ile kolposkopik tanıya karşılık gelen histopatolojik tanının entegrasyonu sağlanmıştır (52) .

Servikal taramaların yaygınlaşması sonucunda kolposkopinin görüntüleme sınırlarından daha erken, daha küçük lezyonlara sahip hastaların kolposkopiye yönlendirilmesi nedeniyle daha yeni tanısal teknikler gerekmektedir. Prekanseröz servikal lezyonların tanısında son yıllarda hızla gelişen birçok bioteknolojik tanısal yöntemlere rağmen kolposkopi halen servikal epitelin displastik değişiklikleri ve rezeksiyon sınırlarının belirlenmesindeki önemini korumaktadır.

Kolposkopi Endikasyonları:

Anormal Pap Smear değerlendirilmesi, LSIL varlığı (Bethesda Sistem), hafif diskaryozis / borderline çekirdek değişiklikleri (BSCC), HSIL varlığı / orta veya şiddetli diskaryozis, yüksek riskli HPV tiplerinin varlığı, glandüler bozuk hücre varlığı, invaziv kanser şüphesi, Sürekli yetersiz smear incelemesi, Servikal intraepitelyal lezyon tedavisinin takibi, çıplak gözle serviks veya vajen kanser şüphesi, keratinize hücre varlığı, uygun tedaviye rağmen sürekli inflamatuvar hücreler, postkoital kanama, kanlı vajinal akıntı, hipertrofik transformasyon zonu, in utero DES maruziyeti, cinsel partnerde genital kondilom veya neoplazi olan, daha önce servikal neoplazi nedeniyle tedavi alan ve vulvar vajinal neoplazisi olan kadınlar kolposkopi adayıdır (53).

Kolposkopi tekniği 2 gruba ayrılır:

1) Klasik veya uzun kolposkopi tekniği

2) Salin tekniği

Klasik teknik: Spekulum takıldıktan sonra giderek artan büyütme ile üst vajina ve serviks incelenir. Mukus fazlalığı alınır. İlk incelemeden sonra %3-5 lik asetik asit servikse uygulanıp 60-90 saniye beklenir ve takiben serviks ve üst vajina tekrar incelenir. Anormal epitel gri-beyaz bir renk alır, aseto-beyaz (aceto-white) etki adı

verilen bu durum, anormal epitel hücrelerinde artmış olan çekirdek içeriği ve proteinin asetik asit tarafından koagüle edilmesi ve bunun da daha altta yatan stromaya ışığın ulaşmasını engellemesiyle oluşur. Normal ve anormal alanları birbirinden keskin sınırlarla ayıran bu aseto-beyaz etki 30-40 saniye içinde ortadan kaybolduğundan birkaç kez asetik asit uygulaması gerekebilir. Klasik teknikte, bu aşamadan sonra serviks ve üst vajinaya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu anormal epitelyum hücrelerini, glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterir. Glikojen içermeyen ve iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller Pozitif) olarak dalandırılırken, iyotu tutan ve koyu kahverengi boyanan bölgeler iyot pozitif (Schiller negatif) olarak adlandırılır (24).

Asetowhite epitelin izlendiği patolojiler; İmmatür skuamoz metaplazi - İyileşmekte olan epitel - Konjenital transformasyon zonu - Human papilloma virus enfeksiyonu - Servikal intraepitelyal neoplazi - Adeno karsinoma in-situ - Adenokarsinoma - İnvaziv skuamoz karsinom

Salin tekniği: Servikse asetik asit yerine tuzlu su uygulanmakta ve yeşil filtre kullanılarak kolposkopide serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır. Klasik teknikte kullanılan asetik asit ve Schiller solüsyonu subepitelyal damar yapısını gizlediği için Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiş bir tekniktir (24).

Yeterli kolposkopi kriterleri

1- Transformasyon zonun tamamı görüntülenmiş olmalı
2- Skuamoz, kolumnar epitel ve skuamo kolumnar bileşkenin 360 derece izlenebilmeli
3- Servikal lezyon var ise distal/proksimal kenarları ve lezyonun tamamı görüntülenmeli

Kolumnar epitel ve skuamokolumnar bileşke 360 derece ve lezyon tamamen izlenemez ise muayene yetersiz olarak tanımlanır ve eksizyonel yaklaşım gerekebilir.

Anormal Kolposkopik Bulgular:

Asetowhite alan: Asetikasit beyazı epitelyum, %3 ila %5 asetik asit uygulanması sonrası pembe veya kırmızıdan beyaza geçici olarak renk değiştiren epitele denir. Geçici reaksiyon immatür metaplastik ve neoplastik epitelde görülür. Değişiklikler

serviks, vajina, vulva veya anorektral alanlarda görülebilir. Asetikasit beyaz epitelyum en sık görülen kolposkopik belirtidir, bütün CIN olgularında görülmekle beraber normal servikslerin %57'sinde de görülür.

Lökoplaki: Beyaz plak demektir. Kolposkopik terminolojiye göre, bu plak, asetik-asit uygulamasından önce görülen beyaz epiteldir ve epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. İmmatür skuamöz epitelyal hücrelerin, keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönüşme potansiyeli vardır. Vajina ve serviksteki normal farklılaşma glikojene doğrudur. Servikovajinal mukozadaki, keratin üretimi ise normal değildir. HPV, CIN'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diyafram, pesser veya tampon kullanımından oluşan kronik travma ve radyoterapi gibi bir çok etken lökoplakiye neden olabilir. Lökoplaki, pamuklu aplikatör yoluyla temizlenebilen monilial enfeksiyonun beyaz plağıyla karıştırılmamalıdır. Günümüzde lökoplaki sebeplerinden en önemlisi, HPV enfeksiyonudur. Kolposkopik muayene esnasında, kalın keratin tabakanın altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır (48).

Punktuasyon: Epitel yüzeyine doğru çıkıntı yapan anormal vaskuler demetlerin uçları, kolposkopik olarak nokta nokta görünür, buna punktuasyon adı verilir. Normal epitelyum düzgün kapiller ağa sahiptir. Displastik süreç başladığında anormal damarlar oluşmaya başlar, bu damar uçlarının görüntüsü ile punktuasyon oluşur.

Mozaisizm: Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillere mozaik adı verilir. İnce ve kaba olmak üzere ikiye ayrılır. İnce mozaizm keskin sınırlardan oluşmaktadır. Asetik asit uygulamadan önce görünüm nonspesifik olabilir ama bez açıklıkları ve retansiyon kistleri yoktur. Asetik asit uygulamadan sonra gri beyaz renk değişikliği belirgin görülür ve sınırlar netleşerek kan damarları daha az şüpheli olur (54). Kaba mozaizm mozaik paternin oldukça belirgin şekilde irregüler formu ile karakterizedir ve fissürler oldukça belirgindir.

Atipik damarlanma: Sık olarak ileri evre CIN, mikroinvaziv ve invaziv servikal kanserin karakteristik bulgusudur. İlerleyen neoplastik sürecin artmış oksijen ve beslenme gereksinimi vardır. Tümör ve lokal dokunun ürünü olan büyüme faktörleri ve diğer sitokinler sayesinde anjiogenez oluşur. Servikal stromadaki normal damarlar en iyi Nabothi kistleri üzerinde görülür ve ağaç dalı şeklindedir. Tümör varlığında

kanlanma ihtiyacı çok fazla olacağından anjiogenezle oluşan kan damarı yoğunluğu fazla artmıştır. Bunlar da küçük alana sığamadığından kanser hücreleri tarafından yüzeye doğru itilir. Anormal şekilde kıvrılmalar gösterir ve yapıları bozulur (45).

Tablo 3. Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) sınıflandırması (55)

I	Normal kolposkopik bulgular	Orijinal skuamöz epitel Kolumnar epitel Transformasyon zonu
II	Anormal kolposkopik bulgular	Asetowhite alan İnce ve kaba mozaizm İnce ve kaba punktuasyon İyot kısmi pozitifliği İyot negatif (Schiller pozitif) Atipik damarlanma
III	İnvaziv kanseri düşündüren kolposkopik özellikler	
IV	Yetersiz kolposkopi	Skuamokolumnar bileşke'nin görülmemesi Ağır enflamasyon, travma veya atrofi Serviksin görülememesi
V	Diğer bulgular	Kondilom - Keratozis - Erozyon - İnflamasyon- Atrofi - Desiduoz - Polip

Reid kolposkopi indeksi ve modifiye hali gibi diyebileceğimiz İsveç kolposkopi indeksi malign lezyonlar ile premalign lezyonları yine yüksek gradeli lezyonlardan düşük gradeli lezyonları ayırt etmek için dizayn edilmişlerdir ve nereden örnek alınması gerektiğine işaret eder. Reid indeksi bileşenleri; renk sınır, iyot tutulumu ve damar tipidir. Puan arttıkça lezyonun ciddiyeti artmaktadır. Puanlama Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4: Reid Kolposkopik İndeksi 1984

Kolposkopik bulgular	**0**	**1**	**2**
Sınır yapısı	-Kondülomatöz yada mikropapiller yüzey Kenarları keskin olmayan bulut kümeleri □ -Açılı, düzensiz geometrik lezyonlar -Transformasyon zonuyla ilgisi olmayan uydu lezyonlar ve beyaz epitel	-Kenarları düzgün, keskin hatlı lezyonlar	-Kenarları yuvarlanmış soyulan lezyonlar (farklılık gösteren alanlar arasında keskin sınırlar vardır)
Renk	-Parlak kar beyazı (parlak gri) Belli belirsiz beyaz epitelyum	-Gölgeli ara lezyonlar (istiridye beyazı)	-Donuk
Damarlanma	-İnce şekillenmemiş yapılar -Kondülomatöz ya da mikropapiller lezyonlar	-Damar görüntüsü yok	-Noktalanma (punktuasyon)

Puanlama:

• 0-2 puan: Subklinik HPV enfeksiyonu ya da CIN I • 3-5 puan: CIN I-II • 6-8 puan: CIN II-III

Ülkemizde Ve Dünyada Serviks Kanseri Taraması:

Ülkemizde Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi- KETEM tarafından 2008 yılından itibaren serviks, kolon ve meme kanserlerinin ulusal taraması uygulanmaktadır. Serviks kanser tarama yöntemleri invazif kanser insidansını ve mortalitesini azaltmakla etkinliği kanıtlanan az sayıdaki tarama yöntemlerindendir. Taramadaki ana amaç hedef populasyondaki servikal patolojileri premalign veya erken evrede tespit edip, basit ve etkin yöntemlerle tedavi etmektir. Bunun sonucunda invazif kanser sıklığını, buna bağlı oluşsan morbidite ve mortaliteyi, pahalı ve komplike tedavileri azaltmak hedeflenmektedir. Türkiyede hedef popülasyon 30-65 yaş aralığındaki kadınlardır. Tarama 5 yılda bir uygulanan Pap smear ve HPV DNA testi şeklindedir. 65 yaş ve üzeri son iki ko-testi negatif olan hastalarda tarama sonlandırılır (56).

Tablo 5: ASCCP, ACS, ASCP, ACOG Ortak Tarama Klavuzu (57)

Yaş	Öneri	Tedavi	Değerlendirme
<21y	Tarama önerilmez		
21-29y	3 yılda bir sitoloji	• 21-24 y ASCUS/LSIL isebir yıl sonra sitoloji tekrarı. HPV bakılmış ve negatifse rutin tarama devamı, pozitifse bir yıl sonra sitoloji tekrarı • 21-24 y ASC-H/HSIL ise kolposkopi • >24 y HSIL ise Kolposkopi + ECC/LEEP • Smear AGC ise kolposkopi + ECC (Anovulatuar siklus, anormal uterin kanama vb gibi endometrial kanser riski olana D&C) •Smear AIS ise eksizyonel prosedür + ECC	HPV gereksiz

30-65y	Ko-test (sitoloji + HPV) 5 yılda bir tercih edilmeli (ASCCP: 3 yılda bir) (Alternatif olarak 3 yılda bir sadece sitoloji kabul edilebilir)	•hr HPV pozitif ve sitoloji ASCUS ya da üzeri ise kolposkopi •HPV 16/18 pozitif ancak sitoloji normal ise Kolposkopi •HPV16/18 negatif ancak diğer hrHPV pozitif ve sitoloji normal ise bir yıl sonra co-test Co-test negatif ya da Smear ASCUS ve HPV negatif 5 yıl sonra Co-test ASCCP: 3 yıl sonra Co-test Smear LSILveHPV negatifse 1 yıl sonra Co-test önerilir fakat HPV'den bağımsız direk kolposkopi yapılabilir. •Smear ASC-H HPV'den bağımsız kolposkopi Smear HSIL HPV'den bağımzsız kolposkopi + ECC /Leep •Smear AGC kolposkopi+ ECC+ P/C (35 yaş üstü ya da Anovulatuar siklus nedeni bilinmeyen anormal uterin kanama vb gibi endometrial ca riski olana) •Smear AİS diagnostik eksizyonel prosedür + ECC •Smear ASCUS ya da üstü lezyon ise HPV bak	• Tek başına HPV taraması önerilmez • İn- utero DES maruziyeti, immün yetmezlik, CIN2 ve üstü lezyonu olan kişiler için taramalarda farklılıklar vardır

		•Sitoloji normal ise 3yılda bir sitoloji tekrarı	
>65y	Tarama, primer taramanın negatif olduğu durumlarda önerilmemekte	Takip eden 3 sitolojik negatiflik ya da 10 yıl içerisinde 2 kez negatif Ko-test varlığı (son test taramanın bırakılmasından önceki 5 yıl içinde)	CIN2 ya da üstü lezyon öyküsü olanlarda tarama 20 yıl kadar devam etmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi'ne uygun olup, tüm olgulardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.04.2019 tarih ve 1217 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışmamız Pap smear test sonuçları normal olarak değerlendirilirken Human Papilloma Virus (HPV) tiplerinin pozitif saptandığı hastaların kolposkopik değerlendirme ve biyopsi sonuçlarına göre karşılaştırılması ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların preinvaziv veya invaziv olarak sınıflanmasında temel olarak yapılmış olan punch biyopsi, ECC (Endo Cervical Curettage) ve LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) işlemlerinin patoloji sonuçları baz alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Beyoğlu Sağlık Birliği bölgesinde Ulusal Kanser Tarama Programı dahilinde servikal kanser tarama prosedüründe merkez birim olarak hizmet veren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekolojik Onkoloji Polikliniği ve Kanser Tarama Polikliniği hasta kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Nisan 2017–Şubat 2019 tarihleri arasında, Beyoğlu Sağlık Birliği bünyesinde hizmet veren ASM ve KETEM' lerden yönlendirilen veya kliniğimiz polikliniklerine direk başvuran 9732 hasta arasından HPV test sonuçları pozitif, Pap smear test sonuçları normal olan 2170 hastanın sistemde kayıtlı olan demografik bulgulardan hastaların yaşı, paritesi ve sigara kullanımı ve mevcut kolposkopik değerlendirme sonuçları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya kolposkopik muayene sırasında punch biyopsi ve/veya ECC ile biyopsi alınan hastalar dahil edildi.

HPV test sonuçlarından bağımsız olarak Pap smear sonucu anormal olarak değerlendirilen hastalar, daha önceden anormal sonucu olan hastalar, biyopsi alınmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aynı zamanda herhangi bir nedenle histerektomi olan hastalar, servikal invaziv hastalık öyküsü olan hastalar, gebeler ve arşiv bilgilerine ulaşılamayan yada eksik olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Yöntem

HPV DNA'sı (16,18,31,33,45,...) pozitif olan ve Pap smear sonucu negatif olan olgulara endikasyon dahilinde kolposkopik inceleme yapıldı. Kolposkopik muayeneleri normal bulgular içeren hastalar bir yıl sonra değerlendirilmek üzere bilgilendirilerek takibe alındı. Anormal veya şüpheli kolposkopik muayene bulguları olan hastalardan biyopsi alındı. Biyopsi sonuçları CIN I (LGSIL) olarak raporlanan hastaların kolposkopi bulguları değerlendirilerek takip veya tedavi uygulandı. Biyopsi sonuçları CIN II-III (HGSIL) olarak raporlanan hastalara LEEP konizasyon işlemi yapıldı. Biyopsi sonucu invaziv malignite olan hastalar klinik evreleme sonucunda uygun yaklaşım ile yönetildi. Kolposkopik inceleme 4 farklı jinekolojik onkoloji uzmanı ve 2 farklı kolposkopi de yetkin jinekoloji uzmanı tarafından uygulandı. Tüm bulgular bilgisayar ortamında kayıt altına alındı. Yapılan değerlendirme sonucunda yaşları 20 ile 65 arasında değişen 2170 hastanın kayıtları çalışmaya dahil edildi.

Kolposkopik değerlendirme

Kolposkopi işlemi çalışmaya dahil edilen tüm hastalara tek merkezde Carl Zeiss Video Kolposkop kullanılarak gerçekleştirildi. İşlem öncesi her hastaya işlem hakkında bilgi verildi ve onam formları imzalatıldı. Her hasta, jinekolojik masa, jinekolojik masanın üzerine serilmesi için kağıt havlu, soyunup giyinmesi için bir kabin, üzerine sarması amacıyla örtü, tek kullanımlık spekulum ve eldiven, lavabo, sabun ve aydınlatma ünitesinin bulunduğu odalarda muayene edildi.

Tek kullanımlık spekulum yerleştirilmesi sonrası serviks net görülecek şekilde kolposkopiye başlandı. Vajen ve serviks steril distile su ile temizlendikten sonra çıplak gözle ve büyütülerek serviks incelendi. Ardından %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-white alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edildi. Anormal izlenen alanlardan biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Alınan biyopsi spesmenleri formol içeren kaplara yerleştirildikten sonra hasta ismi ve TC kimlik numarası yazıldı. Her hastanın kolposkopi bulguları hasta kayıt formuna ve elektronik kayıt ortamına işlendi. Hastalardan alınan biyopsiler

SBÜ Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU Şehir Hastanesi' nde görevli jinekolojik onkoloji ile ilgilenen iki patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

3.3 İstatiksel Değerlendirme

İstataistiksel analizlerde SPSS 23.0 (Statistical Packages for Socia Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımı sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı ve $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Nisan 2017 – Şubat 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 9732 hastadan; Smear sonuçları negatif, HPV sonuçları pozitif ve çalışma kriterlerini karşılayan 2170 hasta dosyası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları 20 ile 65 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 41.96 ± 8.67 yıl idi. Hastaların parite durumları değerlendirildiğinde; 332 (%15.3) hasta nullipar, 562 (%25,9) hasta primipar, 1276 (%58.8) hasta multipar olarak bulundu. Mevcut sigara alışkanlığı incelendiğinde 1110 (%51.2) hastanın sigara kullanımı yoktu; 304(%14) hasta pasif içici iken 756 (%34.8) hastanın ise sigara alışkanlığı mevcuttu (Tablo 6).

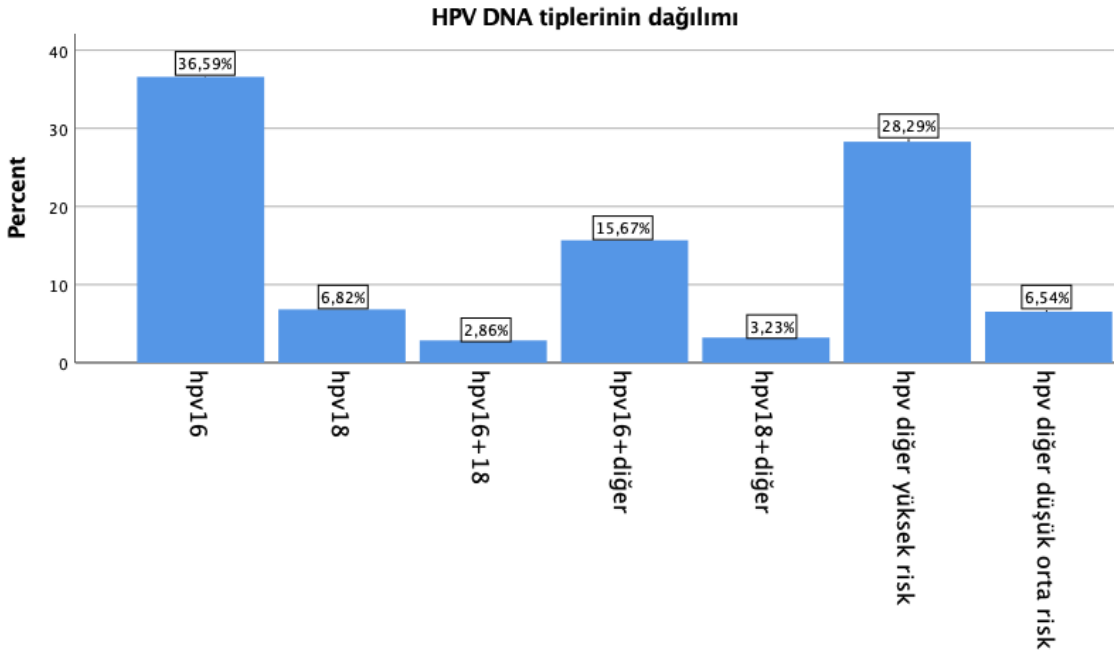
Tablo 6. Hastaların yaş ve demografik özelliklerinin dağılımı

	Ortalama ± SD
YAŞ (yıl)	41.96 ± 8.67
	n (%)
PARİTE	Nullipar : 332 (%15.3) Primipar : 562 (%25.9) Multipar : 1276 (%58.8)
SİGARA	Yok: 1110 (%51.2) Var: 756 (%34.8) Pasif İçici : 304 (%14)

Hastaların HPV DNA test sonuçları alt gruplar ile incelendiğinde 794 (%36.6) hastada izole HPV 16, 148 (%6.8) hastada izole HPV 18, 62 (%2.9) hastada HPV 16+18, 340 (%15.7) hastada HPV 16+diğer ,70 (%3.2) hastada HPV 18+diğer ,614 (%28.3) hastada HPV diğer yüksek riskli grup, 142 (%6.5) hastada HPV diğer düşük-orta riskli grup pozitifliği izlenmiştir (Tablo 7). HPV DNA tiplerinin dağılımları Şekil 11 de gösterilmiştir.

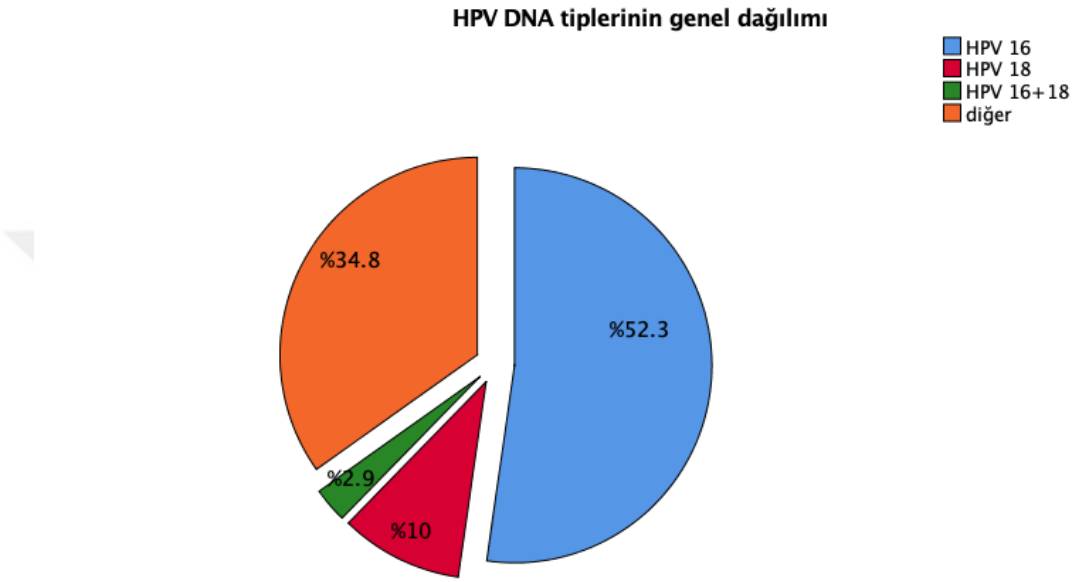
Tablo 7. Hastaların HPV DNA test sonuçları alt gruplar ile

HPV tipi	Sayı	Yüzde (%)
HPV 16	794	36,6
HPV 18	148	6,8
HPV 16+18	62	2,9
HPV 16 + diğer	340	15,7
HPV 18 + diğer	70	3,2
HPV diğer yüksek risk	614	28,3
HPV diğer düşük-orta risk	142	6,5
Toplam	2170	100,0



Şekil 11. HPV DNA tiplerinin dağılımları

HPV DNA alt gruplarından HPV 16 ve HPV 16+diğer, HPV 18 ve HPV 18+diğer, HPV diğer yüksek risk ve diğer düşük-orta risk birleştirilerek genel dağılım incelendiğinde; HPV 16 1134 (%52.3) hastada , HPV 18 218 (%10) hastada , HPV 16+18 62 (%2.9) hastada, HPV diğer 756 (%34.8) hastada pozitif saptanmıştır (Şekil 12).



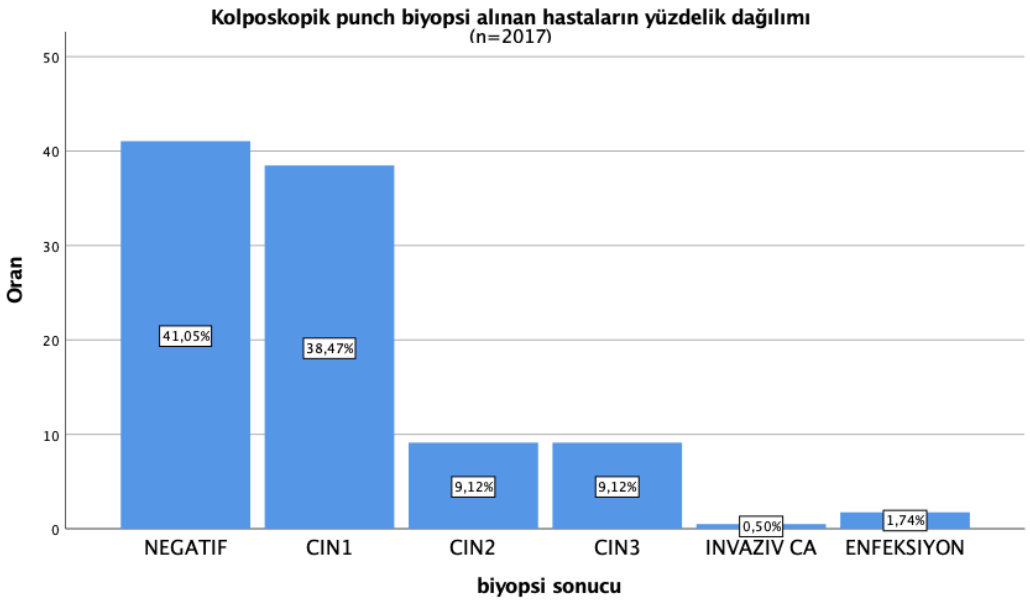
Şekil 12. HPV DNA genel dağılım

Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde kolposkopik muayenesi normal olan 153 (%7.1) hastaya Punch biyopsi yapılmadı. Punch biyopsi alınan 2017 hastanın patoloji sonuçlarının dağılımları değerlendirildiğinde; patoloji sonuçlarının 828 (%38.2) hastada negatif, 35 (%1.6) hastada enfeksiyon, 776 (%35.8) hastada CIN I, 184 (%8.5) hastada CIN II, 184 (%8.5) hastada CIN III, 10 (%0.5) hastada invaziv kanser olarak sonuçlandığı izlendi (Tablo 8). Punch biyopsi alınan hastaların sonuçlarının yüzdelik dağılımı Şekil 12' de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kolposkopik Punch biyopsi sonuçları

Punch Biyopsi Sonuçları		
	Sayı(n)	Yüzde (%)
Biyopsi alınmayan*	153	7,1
Negatif	828	38,2
CIN I	776	35,8
CIN II	184	8,5
CIN III	184	8,5
İnvaziv Kanser	10	0,5
Enfeksiyon	35	1,6
Total	2170	100,0

*= Kolposkopik muayenesi normal olup punch biyopsi alınmayan hastalar

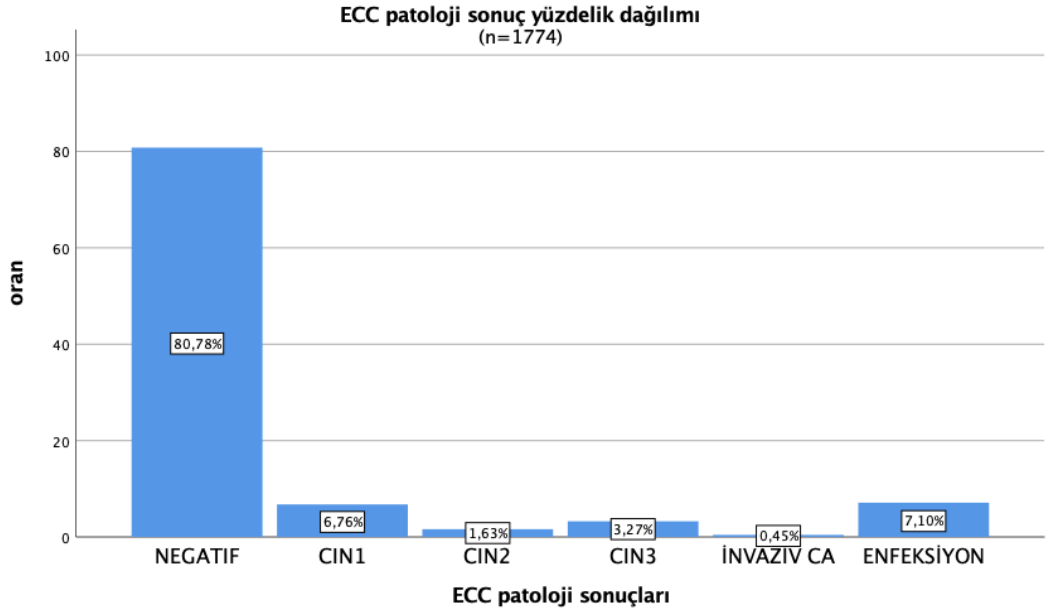


Şekil 13. Punch biyopsi alınan hastaların sonuçlarının yüzdelik dağılımı

Endoservikal küretaj örnekleme uygulanan 1774 hastanın patoloji sonuçlarının dağılımları incelendiğinde; patoloji sonuçlarının 1433 (%66) hastada negatif, 126 (%5.8) hastada enfeksiyon, 120 (%5.5) hastada CIN I, 29 (%1.3) hastada CIN II, 58 (%2.7) hastada CIN III, 8 (%0.4) hastada invaziv kanser olarak sonuçlandığı tespit edildi. 396 (%18.2) hastadan ECC örnekleme yapılmadı (Tablo 9). ECC örneklemesi yapılan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı Şekil 13'te gösterilmiştir.

Tablo 9. ECC patoloji sonuçları

ECC Sonuçları		
	Sayı	Yüzde (%)
ECC alınmayan	396	18,2
Negatif	1433	66
CIN I	120	5,5
CIN II	29	1,3
CIN III	58	2,7
İnvaziv Kanser	8	0,4
Enfeksiyon	126	5,8
Total	2170	100,0



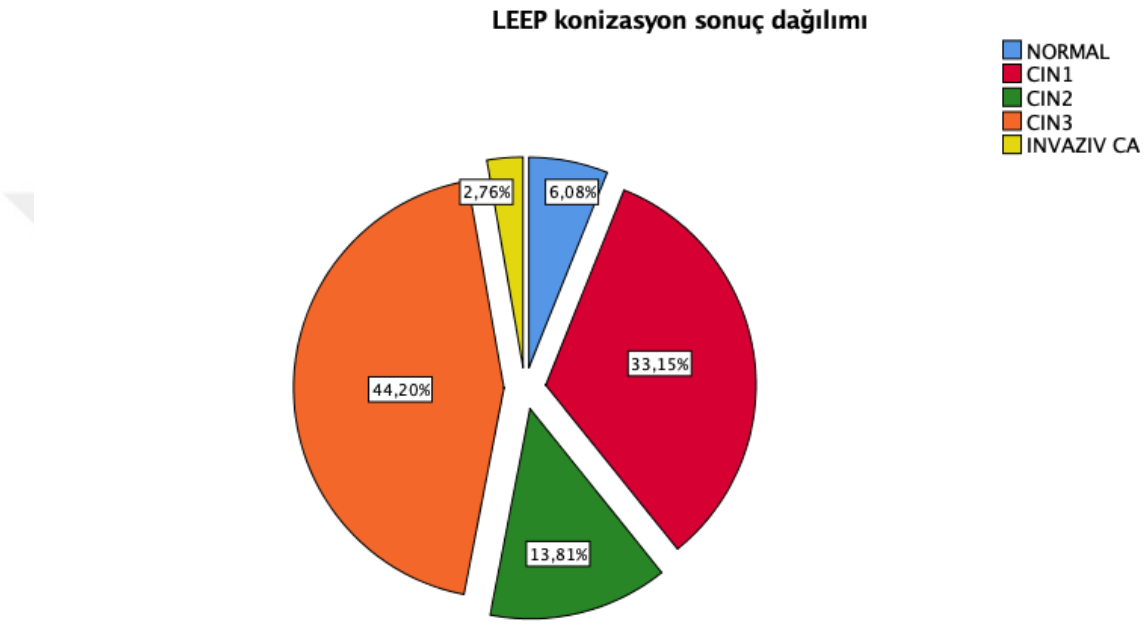
Şekil 14. ECC örnekleme alınan hastaların sonuçlarının yüzdelik dağılımı

Biyopsi sonuçları CIN II ve üzeri sonuçlanan hastalara LEEP konizasyon önerildi. Bu hastalardan 362'sine hastanemizde işlem yapıldı. LEEP uygulanan 362 hastanın patoloji sonucu 22 hastada (%6.1) Displazi yok, 120 hastada (%33.1) CIN I, 50 hastada (%13.8) CIN II, 160 hastada (%44.2) CIN III, 10 hastada (%2.8) invaziv kanser olarak raporlandı (Tablo 10) (Şekil 14). LEEP konizasyon uygulanan hastaların patoloji raporlarında 91 hastada (%25.1) cerrahi sınır pozitifliği; 271 hastada (%74.9) cerrahi sınır negatifliği izlendi. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalara uygun endikasyonlara göre rekonizasyon veya histerektomi önerildi.

Tablo 10. LEEP konizasyon yapılan hastaların patoloji sonuçları

LEEP Konizasyon yapılan hastaların patoloji sonuçları		
	Sayı	Yüzde (%)
Displazi yok	22	6,1
CIN I	120	33,1
CIN II	50	13,8

CIN III	160	44,2
İnvaziv Kanser	10	2,8
Total	362	100,0



Şekil 15. LEEP Konizasyon sonuçlarının dağılımı

HPV gruplarının yaş ortalamaları ve bu değerlerin karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir. HPV 16, HPV diğer grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha küçük yaş ortalamasına sahipti ($p < 0.05$).

Tablo 11. HPV gruplarının yaş ortalamaları ve karşılaştırılması

	Yaş (ortalama ± SD)	**p değeri**
HPV 16	41.10 ± 8.48	**< 0.001***
HPV 18	42.64 ± 9.28	

HPV 16+18	41.00 ± 8.64	
HPV diğer	43.11 ± 8.65	

*= istatiksel anlamlı fark (Kruskal Wallis testi ile). Gruplar arasındaki farklılık HPV 16 grubu ile HPV diğer grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktadır ($p < 0.001$ Post Hoc Tamhane testi ile). Diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktur. (Her bir p değeri > 0.05)

Kolposkopik muayene ve punch biyopsi sonuçlarına göre hastalar Displazi yok (normal kolposkopik muayene bulguları olan hastalar ile kolposkopik biyopsi sonucu negatif veya enfeksiyon olanlar hastalar), CIN I grubu, CIN II+ grubu (CIN II, CIN III, İnvaziv ca) olarak 3 gruba ayrıldı. Displazi yok grubunun yaş ortalaması 40.14 ± 8.02 yaş, CIN I grubunun yaş ortalaması 41.29 ± 8.17 yaş, CIN II+ grubunun yaş ortalaması ise 43.01 ± 9.14 yaş olarak bulundu. Gruplar arasında CIN II+ patoloji sonucu olan hastalar hem CIN I hem de Displazi olmayan gruptaki hastalara göre daha ileri yaş ortalamasına sahipti ve istatistiksel olarak anlamlı idi.Bu grupların yaş ortalamaları ve karşılaştırılması Tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 12. Kolposkopik muayene ve punch biyopsi sonuçlarına göre yaş ortalamaları ve karşılaştırılması

	Yaş (ortalama ± SD)	**P* değeri**
Displazi yok	40.14 ± 8.02	**< 0.001***
CIN I	41.29 ± 8.17	
CIN II +	43.01 ± 9.14	
Gruplar arası karşılaştırma	**P** değeri**	
Displazi yok - CIN I	0.25	
Displazi yok - CIN II+	< 0.001	
CIN I – CIN II+	< 0.001	

P* değeri Kruskal Wallis testi ile belirlenmiştir.

P** değerleri Tamhane Post Hoc testi ile belirlenmiştir.

Çalışmamızda kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile parite arasındaki dağılım incelendiğinde; nullipar 332 hastadan 147 (%44.3) hasta Displazi olmayan grupta, 111 (%33.4) hasta CIN I grubunda, 74 (%22.3) hasta CIN II + grubunda idi. Primipar 562 hastanın ise 261'i (%46.4) Displazi olmayan grupta, 197'si (%35.1) CIN I grubunda, 104 (%18.5) hasta ise CIN II+ grubunda idi. Multipar 1276 hastaların sonuçlarında 608 (%47.6) hastada Displazi yok, 468 (%36.7) hastada CIN I, 200 (%15.7) hastada ise CIN II+ olarak raporlandı. Kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile parite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı (p= 0.07) (Tablo 13).

Tablo 13. Kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile parite arasındaki ilişki

Parite	**Displazi yok (n=1016)**	**CIN I (n=776)**	**CIN II+ (n=378)**	**p değeri**
Nullipar (n=332)	147	111	74	p = 0.07
Primipar (n=562)	261	197	104	
Multipar (n=1276)	608	468	200	

p değeri Pearson ki kare testi ile belirlenmiştir.

Kolposkopik mayene ve punch biyopsi sonucunda displazi olmayangruptaki 1016 hastanın 571'i (%56.2) sigara kullanmıyorken; 290 (%28.5) hastanın sigara alışkanlığı mevcuttu. 155 (%15.3) hasta ise pasif içici idi. CIN I grubunda ise 776 hastanın sigara alışkanlığı sorgulandığında 371 (%47.8) hastanın sigara alışkanlığı 'yok' olarak, 306 (%39.4) hastanın 'var' olarak, 99 (%12.8) hasta ise pasif içici olarak kaydedildi. CIN II+ grubundaki 378 hastanın 168'i (%44.4) sigara kullanmıyorken; 160'ı (%42.3) sigara kullanıyor, 50 (%13.2) hasta ise pasif içici idi. Kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile sigara alışkanlıkları arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.01$). CIN I ve CIN II + grupları arasında sigara ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı fark yokken; Displazi olmayan grubun sigara kullanma alışkanlığı bu iki gruptan istatistiksel açıdan daha az idi (Tablo 14).

Tablo 14. Kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile sigara alışkanlığı arasındaki ilişki

Sigara alışkanlığı	**Displazi yok** (n=1016)	**CIN I** (n=776)	**CIN II+** (n=378)	p değeri
Yok	571[a]	371[b]	168[b]	P* < 0.01
Var	290[a]	306[b]	160[b]	
Pasif içici	155[a]	99[a]	50[a]	

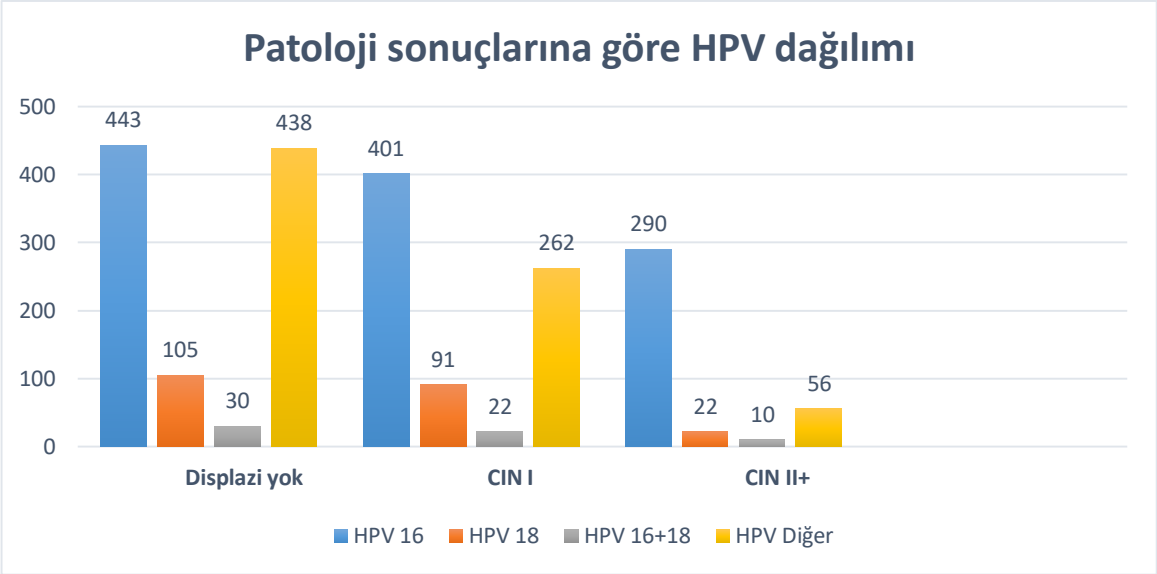
p* değeri Pearson ki kare testi ile belirlenmiştir. Bonferroni düzeltmesi ile her bir üst simge harfi 0.05 düzeyinde farklılık göstermeyen değerleri simgelerken farklı üst simge harfleri 0.05 düzeyinde anlamlı farklılığı ifade etmektedir.

HPV 16 pozitifliği saptanan 1134 hastanın 443'ünde (%39) kolposkopik muayene ve punch biyopsi sonucu Displazi yok, 401 (%35.4) hastada CIN I , 290 (%25.6) hastada CIN II+ olarak raporlandı. HPV 18 pozitif hastaların sonuçlarında ise Displazi yok 105 (%48.2) , CIN I 91 (%41.7), CIN II+ 22 (%10.1) idi. HPV 16+18 pozitif olan hastaların sonuçları Displazi yok 30 (%48), CIN I 22 (%35.5), CIN II + 10 (%16) olarak sonuçlandı. HPV diğer pozitifliği olan grupta sonuç dağılımı ise 438 (%57.9) hasta Displazi yok, 262 (%34.7) hasta CIN I, 56 (%7) hasta ise CIN II+ şeklindeydi (Tablo 15). Patoloji sonuçlarındaki HPV tiplerinin sayısal dağılımı Şekil 15, oransal dağılımı Şekil 16, Şekil 17 ve Şekil 18 'de verilmiştir.

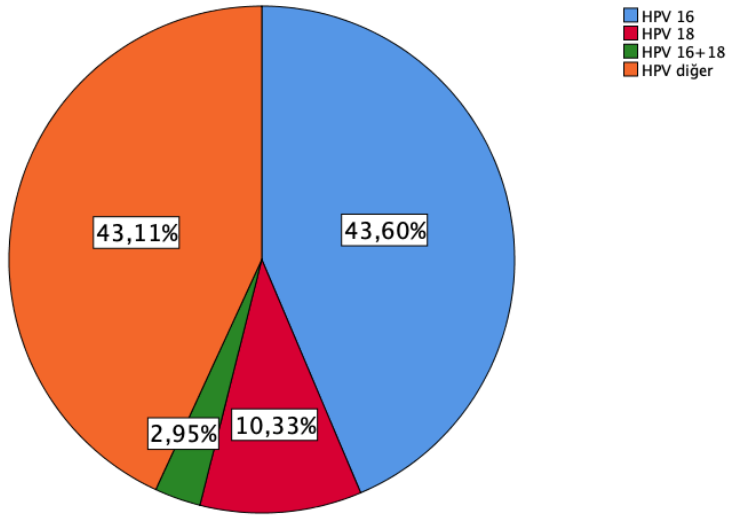
Tablo 15. Kolposkopik muayene ve punch biyopsi sonuçları ile HPV tipleri arasındaki ilişki

	Displazi yok	**CIN I**	**CIN II+**	p* değeri
HPV 16	443[a] (%39)	401[b] (%35.4)	290[c] (%25.6)	< 0.01
HPV 18	105[a] (%48.2)	91[a] (%41.7)	22[b] (%10.1)	
HPV 16+18	30[a] (%48.4)	22[a] (%35.5)	10[a] (%16.1)	
HPV Diğer	438[a] (%57.9)	262[b] (%34.7)	56[c] (%7)	

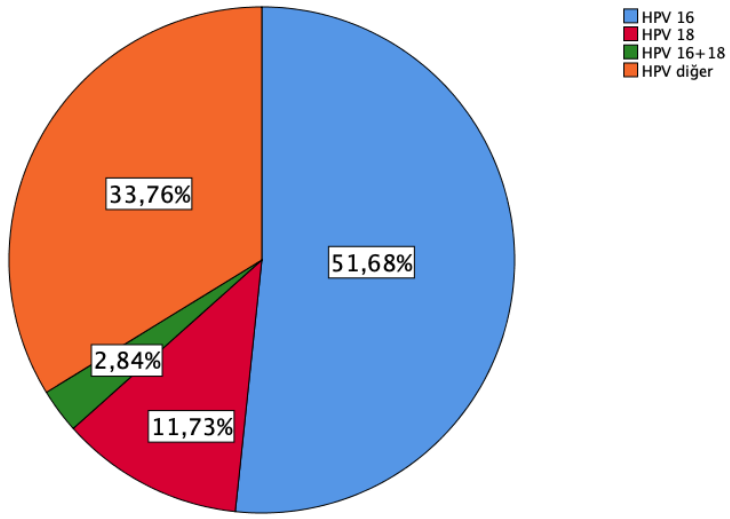
p* değeri Pearson ki kare testi ile belirlenmiştir. Bonferroni düzeltmesi ile her bir üst simge harfi 0.05 düzeyinde farklılık göstermeyen değerleri simgelerken farklı üst simge harfleri 0.05 düzeyinde anlamlı farklılığı ifade etmektedir.



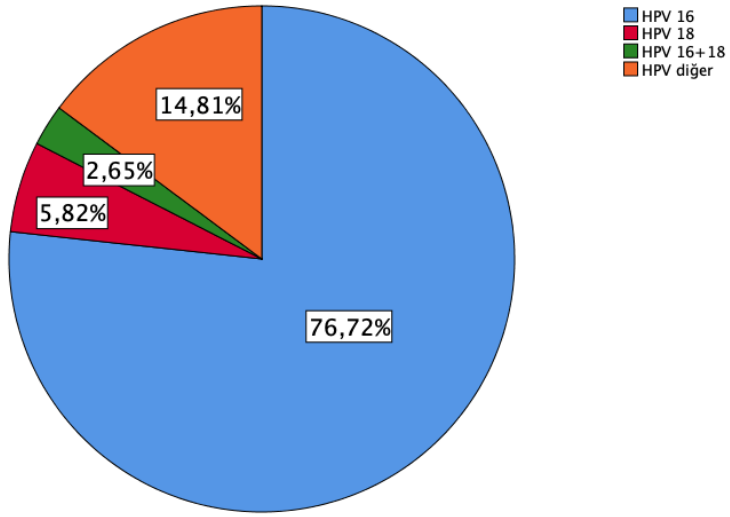
Şekil 16. Kolposkopik muayene ve punch biyopsi sonuçlarında HPV tiplerinin sayısal dağılımı



Şekil 17. HPV tiplerinin Displazi olmayan grupta dağılımı



Şekil 18. HPV tiplerinin CIN I grubunda dağılımı



Şekil 19. HPV tiplerinin CIN II+ grubunda dağılımı

1774 hastaya uygulanan ECC örnekleme sonuçlarına göre Displazi olmayan gruptaki hastaların yaş ortalaması 42.01 ± 8.51 yıl, CIN I grubunun yaş ortalaması 41.60 ± 8.88 yıl, CIN II+ grubunun yaş ortalaması 43.46 ± 10.28 yıl idi (Tablo 16). Grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0.62).

Tablo 16. ECC sonuçlarına göre yaş ortalamaları ve karşılaştırılması

	Yaş (ortalama ± SD)	P değeri
Displazi yok	42.01 ± 8.51	0.62
CIN I	41.60 ± 8.88	
CIN II +	43.46 ± 10.28	

p değeri Kruskal Wallis testi ile belirlenmiştir.

Çalışmamızda ECC örnekleme yapılan hastaların patoloji sonuçlarının parite grupları arasındaki dağılımı incelendiğinde; nullipar hastalardan 226 (83.7) hasta Displazi yok grubunda, 30 (%11.1) hasta CIN I grubunda, 14 (%5.2) hasta CIN II + grubunda idi. Primipar hastaların ise 443'ü (%92.3) Displazi olmayan grupta, 19'u (%4) CIN I grubunda, 17'si ise CIN II+ grubunda idi. Multipar hastaların ECC sonuçları 900 (%86.9) hastada Displazi yok, 71 (%6.9) hastada CIN I, 64 (%6.2) hastada ise CIN II+ olarak raporlandı. Yapılan analizde parite ile ECC sonuçları arasında ilişki gösterilemedi (p=0.64) (Tablo 17).

Tablo 17. ECC sonuçları ile parite arasındaki ilişki

Parite	**Displazi yok** (n=1559)	**CIN I** (n=120)	**CIN II+** (n=95)	p değeri
Nullipar	226 (%83.7)	30 (%11.1)	14 (%5.2)	0.64
Primipar	433 (%92.3)	19 (%4)	17 (%3.6)	
Multipar	900 (%86.9)	71 (%6.9)	64 (%6.2)	

p değeri Pearson ki kare testi ile belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan sigara alışkanlığı olmayan 937 hastanın 822'sinin (%87.7) ECC sonucu Displazi yok, 61'inin (%6.5) CIN I, 54'ünün (%5.8) CIN II+ olarak sonuçlandı. Sigara alışkanlığı olan 589 hastanın 512'sinde (%86.9) Displazi yok, 51'inde (%8.7) CIN I , 26'sında (%4.4) CIN II+ şeklinde ECC patoloji

sonucu izlendi. Pasif içici olan 248 hastanın ECC sonucu 225'inde (%90.7) Displazi yok, 8'inde (% 3.3) CIN I , 15'inde(%6) CIN II+ idi. Hastaların sigara alışkanlığı ile ECC örnekleme patoloji sonucu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.48) (Tablo 18).

Tablo 18. ECC sonuçları ile sigara alışkanlığı arasındaki ilişki

Sigara alışkanlığı	**Displazi yok** (n=1559)	**CIN I** (n=120)	**CIN II+** (n=95)	p değeri
Yok (n=937)	822 (%87.7)	61 (%6.5)	54 (%5.8)	0.48
Var (n=589)	512 (%86.9)	51 (%8.7)	26 (%4.4)	
Pasif içici (n=248)	225 (%90.7)	8 (% 3.3)	15 (%6)	

p değeri Pearson ki kare testi ile belirlenmiştir.

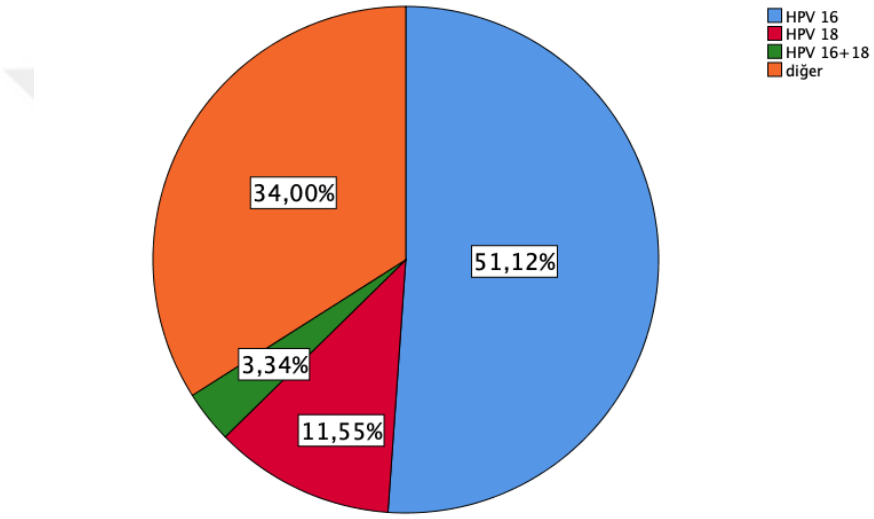
HPV 16 pozitif 952 hastanın 797'sinde (%83.7) ECC sonucu Displazi yok, 73 (%7.7) hastada CIN I , 82 (%8.6) hastada CIN II+ olarak bulundu. HPV 18 pozitif hastaların sonuçlarında ise Displazi yok, 186 (%87.8) hasta, CIN I 21 (%10.2) hasta, CIN II+ 4 (%2) hasta idi. HPV 16+18 pozitif olanların sonuçları; Displazi yok 52 (%89.7) hasta, CIN I 2 (%3.4) hasta, CIN II + 4 (%6.9) hasta olarak sonuçlandı. HPV diğer pozitifliği olan grupta sonuç dağılımı ise 530 (%94.8) hasta Displazi yok, 24 (%4.3) hasta CIN I, 5 (%0.9) hasta ise CIN II+ şeklindeydi (Tablo 19). Patoloji sonuç gruplarında HPV tiplerinin dağılımı Şekil 19, Şekil 20 ve Şekil 21'de verilmiştir.

Tablo 19. ECC sonuçları ile HPV tipleri arasındaki ilişki

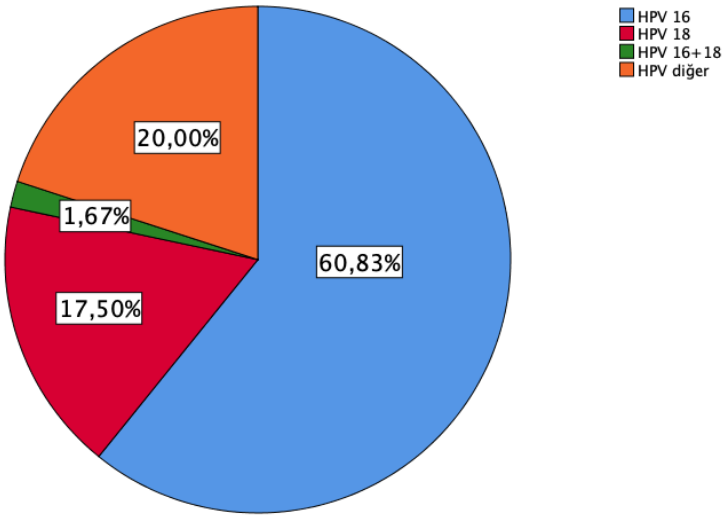
	Displazi yok	**CIN I**	**CIN II+**	p* değeri
HPV 16 (n=952)	797^{a} (%83.7)	73^{b} (%7.7)	82^{b} (%8.6)	< 0.01
HPV 18 (n=205)	186^{a} (%87.8)	21^{b} (%10.2)	4^{b} (%2)	

HPV 16+18 (n=58)	52[a] (%89.7)	2[b] (%3.4)	4[b] (%6.9)	
HPV Diğer (n=559)	530[a] (%94.8)	24[b] (%4.3)	5[c] (%0.9)	

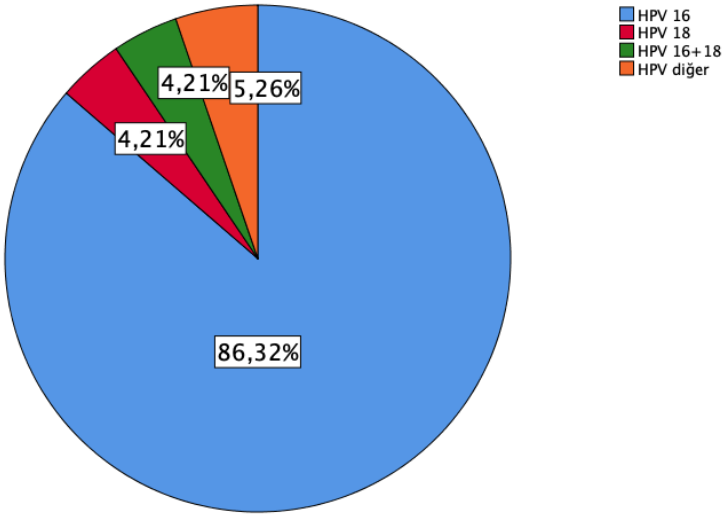
p* değeri Fisher's Exact test ile belirlenmiştir. Bonferroni düzeltmesi ile her bir üst simge harfi 0.05 düzeyinde farklılık göstermeyen değerleri simgelerken farklı üst simge harfleri 0.05 düzeyinde anlamlı farklılığı ifade etmektedir.



Şekil 20. ECC örnekleme sonucu Displazi yok grubundaki hastalarda HPV tiplerinin dağılımı



Şekil 21. ECC örnekleme sonucu CIN I olan hastalarda HPV tiplerinin dağılımı



Şekil 22. ECC örnekleme sonucu CIN II+ olan hastalarda HPV tiplerinin dağılımı

5.TARTIŞMA

Çalışmamız Nisan 2017 – Şubat 2019 tarihleri arasında Ulusal Kanser Tarama Programı kapsamında kullanılmakta olan HPV tabanlı testlerin etkinliğinin Beyoğlu Sağlık Birliği bünyesinde merkez birim olarak hizmet veren SBÜ Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Polikliniği ve Kanser Tarama Polikliniği'nin mevcut verileri ile değerlendirilmesine yönelik olarak yapılmıştır.
Serviks kanserinde doğal sürecin yavaş olması, displastik lezyonların erken tanınması ve invaziv kansere ilerlemesinin önlenmesinde tarama programlarının önemini artırmaktadır. Pap smear testi ile uzun yıllar servikal tarama yapılmış, fakat tek başına smear testi ile taramanın sensitivitesi %50'den daha az, servikal intraepitelyal neoplazi ve invaziv kanseri atlama potansiyeli %35'ten daha fazla tespit edilmiştir (58). Human Papilloma Virusun etiolojideki rolü anlaşıldıktan sonra HPV DNA taramada amaçlı kullanılmaya başlanmış ve tarama sonuçlarında HPV DNA testinin sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (59). HPV DNA tarama testinin yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve üstü lezyonları yakalamada Pap smearden daha sensitif olduğu, Pap smear test ve HPV DNA birlikte değerlendirildiğinde başarı oranlarının daha da arttığı görülmektedir (60,61).

Servikal displazi ve kanserin gelişiminde HPV subtipi kadar önemli olan bir diğer faktörde yaştır. Skuamokolumnar bileşkedeki metaplastik değişiklikler puberte ve ilk hamilelikte en fazladır. Bu nedenle HPV enfeksiyonun bulaşının en sık yaşandığı yaş aralığı 18-30 yaştır. 30 yaşından sonra ise bulaş riski giderek azalmaktadır. Servikal kanser görülme sıklığı ise 35 yaşından sonra pik yapmaktadır (62). Servikal intraepitelyal neoplazilerin en sık görüldüğü dönem 20'li yaşların sonları iken; karsinoma in situ yaklaşık 35 yaşlarında, invaziv kanser ise daha ileri yaşlarda görülmektedir (63). Bunun nedeni olarak HPV nin displaziye neden olması için uzun bir süreye ihtiyaç duyması olarak düşünülmektedir. İnvaziv kanser aşamasına geçmeden önce lezyonları tespit etmek için taramaya erken yaşlarda başlanmalıdır. Bazı yazarlar adenokarsinomların genç yaşlarda pik yapmasından dolayı tarama başlangıç yaşının 18 yaşına indirilmesini önermektedirler. Literatürde HPV pozitifliğinin yaşla ters orantılı olduğunu savunan, genel HPV prevalansının genç kadınlarda (18-25 yaş), 30 yaş üstündeki kadınlara göre daha fazla olup yaşla birlikte

giderek azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (64). HPV DNA pozitiflik oranının 25 yaş altı olgularda % 32- 64 olmasına karşın, 45 yaş ve üzerinde bu değerlerin % 2.8-4 olduğu gösterilmiştir (65). ABD' de yapılan HPV prevalansının yaşlara göre değerlendirildiği başka bir çalışmada ise HPV prevalansı 14-19 yaşları arasında % 24.5, 20-24 yaş arasında % 44.8, 25-29 yaş arası % 27.4, 30-39 yaş arası % 27.5, 40-49 yaş arası % 25.2 ve 50-59 yaş arasında % 19.6 olarak bulunmuştur (66). Bu çalışmada HPV prevalansının en yüksek olduğu dönem olarak 20-24 yaş arası bildirilmiş olmakla beraber; bu dönemin de cinsel aktivitenin en yoğun olduğu dönemle uyumlu olması dikkat çekicidir (66). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 20 ile 65 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 41.96 ± 8.67 yıl idi (Tablo 6). Hastaların yaş ortalamasının diğer çalışmalardan daha yüksek olmasının nedeni olarak; ülkemizde hastaların genel olarak menopoz kontrolleri sırasında taramalara katılmaları ve genç popülasyonun taramaların bilincinde olmaması olabilir. HPV tiplerinin yaş dağılımına bakıldığında ise HPV 16 pozitif hastaların yaş ortalaması 41.10 ± 8.48 yıl, HPV 18 pozitif hastaların yaş ortalaması 42.64 ± 9.28 yıl, HPV 16+18 pozitif hastaların yaş ortalaması 41.00 ± 8.64 yıl iken HPV diğer pozitif hastaların yaş ortalaması 43.11 ± 8.65 yıl olarak dağılım göstermiştir (Tablo 11). Bu dağılıma göre HPV 16 grubunun yaş ortalaması, HPV diğer grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur ($p < 0.05$). Punch biyopsi patoloji sonuçları ile yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında ise displazi olmayan grubun yaş ortalaması 40.14 ± 8.02 yıl, CIN I grubunun yaş ortalaması 41.29 ± 8.17 yıl, CIN II+ grubunun yaş ortalaması ise 43.01 ± 9.14 yıl olarak bulunmuştur (Tablo 12). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde patoloji sonucu CIN II, CIN III ve invaziv Ca olan hastaların (CIN II+ grubu) yaş ortalaması, hem CIN I grubundaki hem de displazi olmayan gruptaki hastaların yaş ortalamasından daha büyük olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Hastalara uygulanan ECC örnekleme sonuçlarına göre displazi olmayan gruptaki hastaların yaş ortalaması 42.01 ± 8.51 yıl, CIN I grubunun yaş ortalaması 41.60 ± 8.88 yıl, CIN II+ grubunun yaş ortalaması 43.46 ± 10.28 yıl idi (Tablo 16). CIN II+ grubunun yaş ortalamasının diğer grupların yaş ortalamasından sayısal olarak daha büyük olması dikkat çekici iken; aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.62$).

Parite artışının servikal kanser ve karsinoma in situ ile ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda yüksek onkojenik riskli HPV pozitif olan hastaların parite sayısı arttıkça servikal kanser veya yüksek riskli preinvaziv lezyon geliştirme riskinin arttığı gösterilmiştir (67-69). Parite artışının transformasyon zonunun doğrudan HPV ya da diğer kofaktörlere maruziyetini kolaylaştırarak servikal kanser gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir (68). Uluslararası Kanser Araştırmaları Enstitüsü' nün (IARC) çok geniş hasta grubu ile yaptığı çalışmada gebelik sayınsın 7 ve üzerinde olduğu multipar kadınlarda skuamöz hücreli servikal kanser gelişme olasılığının nulliparlardan 4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69). Bizim çalışmamızda hastaların pariteleri nullipar, primipar, multipar olarak gruplandırılmıştır. Çalışmaya 332 (%15.3) nullipar, 562 (%25.9) primipar, 1276 (%58.8) multipar hasta dahil edilmiştir (Tablo 6). Çalışmaya dahil edilen hastaların %58.8 gibi yüksek oranda multipar olması diğer yapılan çalışmalar ile benzer olmakla beraber; multiparitenin HPV ve diğer kofaktörlere maruziyet açısından önem taşıdığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda CIN I grubundaki hastaların %60.3' ü, CIN II+ punch biyopsi patoloji sonucu olan hastaların %52.9' u multipar olarak tespit edilmiştir (Tablo 13). Displazi saptanan hastaların sayısal olarak büyük bölümünün multipar olmasına rağmen; kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile parite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (p =0.07). Çalışmamızda ECC örnekleme yapılan hastaların patoloji sonuçlarının parite grupları arasındaki dağılımı incelendiğinde ise; CIN I grubundaki hastaların %59.2' si, CIN II+ grubundaki hastaların %67.4' ü multipar olarak belirlenmiştir (Tablo 17). Yapılan analizde parite ile ECC sonuçları arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilememiştir (p= 0.64).

Sigara kullanımı birçok malignite ile olduğu gibi serviksin premalign ve malign lezyonları için de önemli bir predispozan faktör olarak kabul edilmektedir. Aktif ve pasif sigara içimi ile anormal servikal sitoloji ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; pasif ve aktif içimin güçlü pozitif etkisi olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada LSIL ile sigara kullanımı arasında daha güçlü pozitiflik saptanmıştır (70). Başka bir çalışmada ise sigara kullananlarda daha yüksek saptanan onkojenik HPV oranının, enfekte kadınlarda servikal kanser ve CIN III lezyon riskini arttırdığı saptanmıştır (71). Berrington ve ark.'nın[72] 12 çalışmayı incelediği ve servikal kanser epidemiyolojisini araştırdığı çalışmalarında; servikal kanser ile sigara kullanımı

arasındaki ilişki skuamoz hücreli kanser için istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %14' ü pasif içici, %34.8' inin sigara alışkanlığı mevcutken; %51.2' inin ise sigara alışkanlığı olmadığı kaydedilmiştir (Tablo 6). Kolposkopik mayene ve punch biyopsi sonucunda displazi olmayan grupta %56.2 sigara alışkanlığı yokken; %28.5 sigara alışkanlığının mevcut olduğu görülmüştür. %15.3 hasta ise pasif içici olarak saptanmıştır. Sigara alışkanlığı CIN I grubundaki hastaların %47.8' inde 'yok' olarak, %39.4' ünde 'var' olarak, %12.8' inde pasif içici olarak kaydedilmiştir. CIN II+ grubundaki hastalar ise %44.4 sigara kullanmıyorken; %42.3 sigara kullanıyor, %13.2 ise pasif içici olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçları ile sigara alışkanlıkları arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p< 0.01$). CIN I ve CIN II+ grupları arasında sigara ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı fark yokken; normal grubun sigara kullanma alışkanlığı bu iki gruptan istatistiksel açıdan daha az olarak gözlenmiştir (Tablo 14). ECC sonuçları ile sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmasa da patoloji sonucu CIN I olan hastaların %42.5'inin, CIN II+ olan hastaların ise %27.4'ünün sigara alışkanlığına sahip olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 18).

Tüm dünyada ve Türkiye'de taramalarda en sık rastlanan HPV DNA tipi HPV 16'dır. HPV tip 16 ve 18 servikal kanserlerin yaklaşık %70'inden sorumludur (73,74). Bizim çalışmamızda da HPV 16 %52.3 hastada pozitif iken; %36.6 hastada ise izole HPV 16 pozitif bulunmuştur (Tablo 7, Şekil 11). Bunun nedeni hem HPV tip 16'nın en sık saptanan tip olması hem de tedavi rehberlerinde HPV 16 ve 18 saptandığında doğrudan kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmasının önerilmesi ve çalışmamıza da biyopsi yapılan hastaların dahil edilmesi olabilir. ASM ve KETEM'lerden yönlendirilen hastaların genellikle yüksek riskli HPV pozitif olmasınında bu oranların oluşmasına neden olduğu söylenebilir. Çalışmamızda HPV 18 %10 hastada , HPV 16+18 %2.9 hastada, HPV diğer %34.8 hastada pozitif saptanmıştır (Şekil 12). Servikal sitolojileri normal olarak değerlendirilmesine rağmen; HPV 16 pozitifliği saptanan ve punch biyopsi yapılan hastaların %25.6'sında, ECC örnekleme yapılan hastaların %8.6'sında patoloji sonucu CIN II+ olarak tespit edilmiştir. HPV 18 pozitif hastaların ise punch biyopsi sonuçlarında %10.1 oranında, ECC sonuçlarında ise %2 oranında CIN II+ ile karşılaşılmıştır. HPV 16+18 pozitif olan hastaların punch biyopsi

sonuçları %35.5 oranında CIN I, %16 oranında CIN II+; ECC sonuçları ise %3.4 oranında CIN I, %6.9 oranında CIN II+ olarak sonuçlanmıştır. HPV diğer pozitifliği olan grupta punch biyopsi sonuç dağılımı %57.9 normal, %34.7 CIN I, %7 CIN II+; ECC sonuç dağılımı %94.8 normal, %4.3 CIN I, %0.9 CIN II+ şeklinde dağılım göstermiştir (Tablo 15, Tablo 19).

Hollanda'da 22420 kadın ile yapılam POBASCAM çalışmasında 724 kadının sitolojisi negatif, HPV DNA pozitif olarak sınıflandırılmış ve bu kadınların 31'i (%4.28) CIN II, 29'u (%4.0) CIN III bulunmuştur (75). İngiltere'de 6 merkezde yapılan geniş çaplı bir çalışmada, ilk değerlendirmede yüksek riskli HPV pozitif, sitoloji normal olan 5300 kadının 108'inde CIN II+ lezyon saptanmış, bu gruptan 3326 kadına 24 ay sonra yapılan 2. değerlendirmede 2186 hastada HPV pozitifliğinin devam ettiği gözlenmiş ve 261 hastada CIN II+ lezyon saptanmıştır (76). 25 yaş ve üzerindeki 42.209 katılımcı ile gerçekleştirilen ATHENA çalışmasında HPV testinin üç uygulama şekli değerlendirilmiştir: Sitolojisi ASC-US olan hastalara yapılan HPV testi, sitoloji ile birlikte uygulanan HPV testi (ko-test) ve birincil olarak uygulanan HPV testi. Birincil HPV taramasının, sitoloji ile karşılaştırıldığında CIN III pozitifliği için duyarlılıkta 25 yaş üstü kadınlarda % 28.3, 30 yaş üstü kadınlarda % 24.3 artış sağladığı tespit edilmiştir. ATHENA çalışmasında HPV pozitif hastaların oranı %10.5 olarak bulunmuştur. CIN III tespit edilen 347 hastanın ise 164'ünün (%47.3) sitoloji negatif hastaların oluşturduğu gözlemlenmiştir. HPV DNA pozitif olan ve invaziv servikal kanser saptanan 8, in-situ adenokarsinom saptanan 17 hastanın 4'ünün (%16) sitolojisi normal saptanmıştır. Özetle çıkan sonuçlar HPV 16/18 için genotipleme ve 25 yaşında başlayan refleks sitoloji kombinasyonuyla primer HPV taramasını desteklemektedir. Yirmi beş yaş üstü kadınlarda primer HPV taraması, CIN III ve üzeri lezyonlar için servikal sitoloji ve kotestten daha sensitif bulunmuştur. Bu duruma diğer yöntemlere kıyasla artan kolposkopi sayısının sebep olduğu düşünülmektedir fakat bir CIN III ve üzeri lezyonu tespit etmek için gerekli kolposkopilerin sayısı, sitoloji ile birlikte uygulanan HPV testi stratejisi ile aynı bulunmuştur (77). Khan ve arkadaşları; 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında, başlangıçta normal sitoloji sonuçları olan kadınları 10 yıl takibe almışlar ve HPV 16 pozitif olan kadınlarda CIN III ve kanser gelişimini %17, HPV 18 pozitif olanlarda % 14 ve diğer riskli HPV genotiplerinin varlığında bu oranı sadece %3 olarak bildirmişlerdir (78).

Çalışmamızda Punch biyopsi alınan 2017 hastanın patoloji sonuçları 828 (%38.2) hastada negatif, 35 (%1.6) hastada enfeksiyon, 776 (%35.8) hastada CIN I, 184 (%8.5) hastada CIN II, 184 (%8.5) hastada CIN III, 10 (%0.5) hastada invaziv kanser olarak sonuçlanmıştır. 153 hastanın ise kolposkopik muayenesi normal değerlendirilmiştir (Tablo 8, Şekil 13). Patoloji sonucu CIN II+ olan 378 hastadan 290 (%76.7) hastada HPV 16 (+) olması dikkat çekici bulunmuştur. Aynı grupta HPV 18 pozitif 22 (%10.1), HPV16 +18 pozitif 10 (%16.1), HPV diğer pozitif 56 (%7) hasta şeklinde dağılım göstermiştir. Patoloji sonucu CIN I+ olan hastaların ise %51.7'sında HPV 16 pozitifti saptanmıştır. (Tablo 15, Şekil 16, 17, 18, 19). ECC sonuçlarına baktığımızda ise CIN II+ patoloji sonucu olan hastaların %86.3'ünde HPV 16 pozitifliği; %4.2'sinde HPV 18 pozitifliği, %4.2'sinde HPV16 +18 pozitifliği ve geriye kalan %5.3'ünde ise HPV diğer pozitifliği gösterilmiştir (Tablo 19, Şekil 20, 21, 22).

Özellikle serviks adenokarsinomların tespitinde Pap smear testinin yetersiz kalabileceği düşünülmektedir. Pap smearın atladığı adenokarsinom vakalarını HPV ile saptamak mümkündür (79). Gage ve ark.'ları[80] beş yıl içinde gelişen adenokarsinom olguların %63 ünün HPV+ iken Pap smear negatif hastalar olduğunu saptamıştır. Jovanovic ve ark.'ları[81] tarafından 2012'de yayınlanan çalışmada düşük ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyonların değerlendirilmesinde HPV ile sitoloji, kolposkopi, biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya 1927 hasta dahil edilmiş olup, hastaların 635'inde (%32.9) anormal sitolojik bulgular tespit edilmiş ve 272 hastada (%42.83) yüksek risk HPV pozitifliği saptanmıştır. Çalışmada LGSIL ve HGSIL olan grupların her ikisinde de anormal sitoloji ile HPV tip 16 varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Aynı zamanda LGSIL lezyonu olan hastaların %93.3'ünde kolposkopide anormal bulgular gözlenlenmiştir. Mitchell ve ark.'ları[82] tarafından yayınlanan metaanalizde kolposkopinin preinvaziv ya da invaziv lezyonu öngörmedeki sensitivitesi %95, spesifitesi %45, pozitif prediktif değer %82, negatif prediktif değer %79 olarak bulunurken; kolposkopinin LGSIL'i HGSIL'den ayırmada %79 sensitivite, %67 spesifite, %57 pozitif prediktif değer ve %85 negatif prediktif değer gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen Pap smear sonuçları normal olan ve HPV pozitifliği tespit edilen hastalara endikasyon dahilinde yapılan kolposkopik biyopsi örneklemeleri CIN II ve üzeri sonuçlananlara LEEP konizasyon önerilmiştir. Bu

hastalardan 362'sine hastanemizde işlem yapılmıştır. LEEP uygulanan hastaların patoloji sonucu %6.1 hastada normal, %33.1 hastada CIN I, %13.8 hastada CIN II, %44.2 hastada CIN III, %2.8 invaziv kanser olarak raporlanmıştır (Tablo 10) (Şekil 15). Aynı zamanda LEEP konizasyon uygulanan hastaların patoloji raporlarında %25.1 cerrahi sınır pozitifliği izlenmiştir. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalara uygun endikasyonlara göre rekonizasyon veya operasyon önerilmiştir. Bu hastalardan 37 tanesine hastanemizde cerrahi operasyon gerçekleştirilmiştir. Servikal kanser tanısı alan 10 hastanın tamamının HPV 16 pozitif olması dikkat çekicidir. Yine servikal kanser tanısı alan hastaların 7'sinin patolojik tanısı adenokarsinom, 3'ünün ise skuamoz hücreli karsinom şeklinde sonuçlanmıştır. Bu oranların oluşması diğer çalışmalar gibi serviks adenokarsinomlarının tespitinde smearın yetersiz kalabildiğini desteklemektedir (79).

Servikal lezyonların kolposkopi yardımıyla tanımlanması ve preinvaziv veya invaziv hastalıkla ilişkisi kolposkopik muayeneyi serviks kanserinin erken evrede tespit edilmesinde çok önemli hale getirmiştir. Kolposkopi konizasyon ve invaziv cerrahilerin azalmasını sağlamıştır. Fakat kolposkopi hiçbir zaman ilk basamak tarama olarak kullanılmamalıdır. Reid ve Scalzi tarafından önerilen skorlama sistemi kolposkopistlere preinvaziv hastalığın derecesini tahmin etmede yardımcı olmaktadır. Kolposkopiyi yapan jinekoloğun deneyimi doğru sonuca varmak açısından büyük öneme sahiptir (83). Bizim çalışmamızda kolposkopik inceleme 4 farklı jinekolojik onkoloji uzmanı ve 2 farklı kolposkopide yetkin jinekoloji uzmanı tarafından uygulanmıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Hastaların büyük bir kısmının ASM ve KETEM'lerden yönlendirilen yüksek risk HPV pozitif hastalar olması ve sadece biyopsi (punch ve/veya ECC) alınan hastaların çalışmaya dahil edilmesi displazi istatistiklerinin yüksek olmasına neden olmuş olabilir. Bu iki faktör araştırmanın sonuçlarını etkileyen ve sınırlandıran en önemli etkenler olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması, kontrol grubu olmaması nedeniyle sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değer hesaplanamaması, değerlendirmenin 4 farklı jinekolojik onkoloji uzmanı ve 2 farklı jinekoloji uzmanı tarafından yapılması çalışmamızın diğer dezavantajlarıdır.

6.SONUÇLAR

Çalışmada elde ettiğimiz veriler HPV DNA testinin tarama programındaki önemine bir kez daha vurgu yapmaktadır. HPV DNA testinin tek başına değerlendirilmesi kolposkopi oranlarını arttırmakla birlikte daha yüksek oranda preinvaziv lezyon tespitini de sağlamaktadır. Bunun yanında Pap smear testi ile öngörülemeyen invaziv lezyonları yakalayabilmek mümkün hale gelmektedir. Özellikle servikal adenokarsinom olgularında sitolojinin tek başına yeterli olmayacağı; HPV DNA testleriyle kombine edilmesinin taramada daha etkin bir yöntem olacağı anlaşılmıştır. Sitoloji negatif olmasına rağmen HPV 16 - 18 dışındaki diğer yüksek riskli HPV pozitifliklerinde de displazi oranlarının yüksek olduğu; bu hastalara HPV 16-18 pozitif olgulardaki gibi doğrudan kolposkopik değerlendirme yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Daha fazla sayıda örneğin incelendiği ve daha geniş grupların karşılaştırıldığı kapsamlı çalışmalarla tek başına yüksek risk HPV taraması smear testinin yerini alabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Zhang X, Zhao G, Bi H, Zhou M, Wang X, Juan, J. Exploring an appropriatemethod of cervica lcancer screening in rural China. Asia Pacific Journal of PublicHealth2019;31(7):652-8. doi:1010539519876411.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.
3. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Turkey. Summary Report 17 June 2019.
4. Başara B, Çağlar İ, Aygün A, Özdemir T, Morbidite, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. 1. Baskı. Ankara: Kuban Matbaacılık Yayıncılık; 2018. p.40-1
5. "ACOG practice bulletin No. 99: Management of abnormal cervical cytology and histology," Obstetrics and Gynecology, vol. 112, no. 6. pp. 1419–1444, 2008.
6. Wright T. C, Massad L. S, Dunton C. J, Spitzer M, Wilkinson E. J, and Solomon D. "2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests," in Journal of Lower Genital Tract Disease, 2007, vol. 11, no. 4, pp. 201–222.
7. Fernandez AF, Rosales C, Lopez-Nieva P, Graña O, Ballestar E, Ropero S, et al. The dynamic DNA methylomes of double-stranded DNA viruses associated with human cancer. Genome Res 2009 Mar;19(3):438-51. doi: 10.1101/gr.083550.108.
8. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD ve ark. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities a systematic review. Annals of internal medicine 2000;132(10):810-819.
9. Berkowitz RP. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstetrics & Gynecology 2013;122(2, PART 1):393.
10. Maver P. J, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. Clinical Microbiology and Infection 2019. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.006
11. Lock JA, Jones H.W. Te Linde's Operative Gynecology Dokuzuncu Basım (Türkçe basım). 2005:1231-1254.
12. Singer A. Anatomy of the cervix and physiological changes in cervical epithelium. In: Fox H, Well M. eds. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology. New York, NY: Churchill Livingstone, 1995:225-248.
13. Eid S, Iwanaga J, Oskouian RJ, Loukas M, Tubbs RS. Comprehensive Review of the Cardinal Ligament. Cureus. 2018;10(6):e2846
14. Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition, 2006:409-422.

15. Sankaranarayan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC, et al. IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Result from an IARC multicentre study in INDİA and Africa. Int J Cancer. 2004;110(6):907-913.
16. M.Sinan Beksaç, A. Ayhan, D. Kösebay, K.Yüce. Jinekolojik Onkoloji Kitabı. 2006:1317-1325,1633-44.
17. Moore KL, Persuad TVN. The developing human. Clinically oriented embryology, 8th ed. Saunders. Philadelphia. 2008:243–284.
18. Robboy SJ, Bernhardt PF, Parmley T. Embryology of the female genital tract and disorders of abnormal sexual development. In: Kurman RJ, ed. Blausteins Pathology of the Female Genital Tract (4th ed). New York, NY: Springer-Verlag, 1994:8-10.
19. Meyer R. Die epithelentwicklung der cervix und portio vajinalis uteri und die pseudoerosio congenita (congenitales histologisches ektropium). Arch Gynecol Obstet. 1910;91:579-598.
20. Martens JE, Smedts F, van Muyden RC, Schoots C, Helmerhorst TJ, Hopman A, et al. Reserve cells in human uterine cervical epithelium are derived from müllerian epithelium at midgestational age. Int J Gynecol Pathol. 2007;26(4):463-468.
21. Ryan: Kistner's Gynecology and Women's Health. 7th ed. Mosby, Inc 1999:95-96.
22. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi 2004:145-1163.
23. Disaia JP, Creasman TW. Clinical Gynecologic Oncology 9th Edition. Elsevier. Philadelphia. 2017:1-20.
24. Berek JS, Novak. Jinekoloji. Onüçüncü Baskı, (Türkçe Basım),Nobel Kitabevi 2004:471-505.
25. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27.
26. Amanda T, Alison F. Human papillomavirus (including vaccines). Obstetr Gynecol Reprod Med 2007;17:324-329.
27. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S,et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types assosiated with cervical cancer. N Engl Med. 2003;348(6):518-527.
28. McCance DJ. Human papillomaviruses. Am Infect Dis Clin North. 1994;8:751-756.
29. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol. 2005;32(1);43-51.
30. Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol. 1982;35(1):1-13.
31. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarity A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. JAMA. 2002;287(16):2114-2119.
32. Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. Int J Gynecol and Obstet. 2004;84:101-108.
33. Disaia JP, Creasman TW. Clinical Gynecologic Oncology 9th Edition. Elsevier. Philadelphia. 2017:40-90.
34. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Borras J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Skuamous-cell carcinoma. Int J Cancer. 2000;86(3):429-435.

35. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric. case-control study. Lancet 2002;359:1093-1101.
36. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with. papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002:359:1085-1092.,
37. Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. The Lancet . 2007;370:1591-1595.
38. Satinder Kaura, Jagmohan Singha, Indu Guptab, Veena Jain. Interaction of passive smoking with GST (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) genotypes in the risk of cervical cancer in India. Cancer genetics and citogenetics. 2006;166(2):117-123.
39. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. Journal of the National Cancer Institue. November 2002;94(21):1604-1613.
40. Liu T, Soong SJ, Alvarez RD, Butterworth Jr. A longitudinal analysis of human papillomavirus 16 infection, nutritional status and cervical displasia progression.Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. 1995;4:373-80.
41. Gomel'in Jinekolojisi. Editörler: Prof.Dr.Erkut Attar, Dr. Barış Ata. Nobel tıp kitabevi. 2007:99-135.
42. Farley TMM, Rosenborg MJ, Rowe PJ et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. Lancet 1991 ve 330:785.
43. Danforth Obstetric and Gynecology, Scott J,Disaıa P, Hammond C, Spellacy W. 2008:989-1001.
44. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6832a3.htm.
45. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce F. Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi&İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara :Medical Network İntraepitelyal serviks, vajen ve vulva hastalıkları 2006;1326-1359.
46. Pregnancy, W.T. Ann NY Acad Science Cancer and, Sep, 2001;943:281-6.
47. Disaia JP, Creasman TW. Clinical Gynecologic Oncology 9th Edition. Elsevier. Philadelphia. 2017:1-20.
48. Berek&Novak' s Gynecology. Berek JS. 2008:561-588.
49. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. BJOG. 2005;112:1204-1212.
50. Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, Bam RH, Middlecote BD, Dival PD. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. Int J Gynecol Obstet 2001;72:151-157.
51. Stănculescu RV, Brătilă E, Bauşic V, Vlădescu TC, Vasilescu F, et al. Review of the biotechnologies and tests used for precancerous cervical lesions diagnosis. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(1):7-14
52. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol, 2012, 120(1): 166–172.

53. E. J. Mayeaux Jr, J.Thomas Cox, Modern Kolposkopi
54. Atlas. CCPT and. Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas
55. Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and. Cilt Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2003;101(1):175-177.
56. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanser Kontrol Programı. Ankara, 2016. 1st ed. In: Bekir Keskinkılıç, Murat Gültekin, Ahmet Serdar Karaca, at al, editors.
57. 2012, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 16, Number 3, 2012, 00Y00
58. Davey E1, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P et al., "Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review," Lancet, Lancet. 2006 Jan 14;367(9505):122-32.
59. Lowy D. R, Solomon D, Hildesheim A, Schiller J. T, and Schiffman M. "Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer," Cancer, 2008 Oct 1;113(7 Suppl):1980-93. doi: 10.1002/cncr.23704.
60. Cuzick J,Clavel C,Petry KU,Meijer CJ,Hoyer H,Ratnam S, P,Kulasingam S,Sasieni P. Et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006; 119: 1095–101.
61. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. Br J Cancer 2004;90:1803-1808
62. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev 2003 Jan;16(1):1-17. Review. PubMed PMID: 12525422.
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. Yarkın F. Human Papillomavirus: Patogenez ve İmmunite. XXXII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Kongre kitabı) S:234-236
65. Güner H,Taşkıran Ç. Serviks kanseri Epidemiyolojisi ve HPV. Ankem Dergisi 2007; cilt 4 sayı1 S:11-19
66. Dunne EF, Unger ER, Stenberg M, McQuillan G et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA.2007Feb 28;297(8):813-9
67. L Kjellberg1, G Hallmans2, A-M Åhren2, R Johansson2, F Bergman3, G Wadell3, T Ångström5 and J Dillner2,6, Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia inrelation to human papillomavirus infection , British Journal of Cancer (2000) 82(7), 1332–1338

68. Mesele Bezabih1, Fasil Tessema2, Hailemariam Sengi3, Amare Deribew4, Risk Factors Associated with Invasive Cervical Carcinoma among Women Attending Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia: A Case Control Study, Ethiop J Health Sci. Vol. 25, No. 4 October 2015
69. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group.Lancet. 2002 Mar 30;359(9312):1093-101. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study.
70. Kristy K. Ward, M.D, Abbey B. Berenson, M.D., and Carmen Radecki Breitkopf Passive smoke exposure and abnormal cervical cytology in a predominantly Hispanic population Am J Obstet Gynecol. 2011 Mar; 204(3): 213.e1–213.e6
71. Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, Edelstein ZR, Meyers C, Ho J, et al. Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(12):3490-3496.
72. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies Int J Cancer Feb 15;120(4): 885- 91.
73. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, ve ark. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. Int J Cancer 2018 May 1;142(9):1952-8. doi: 10.1002/ijc.31212. Epub 2017 Dec 23.
74. Li K, Yin R, Li Q, Wang D. Analysis of HPV distribution in patients with cervical precancerous lesions in Western China. Medicine (Baltimore) 2017 Jul;96(29):e7304. doi: 10.1097/ MD.0000000000007304.
75. Dorien C Rijkaart, Johannes Berkhof, Lawrence Rozendaal, Folkert J van Kemenade, Nicole W J Bulkmans,Daniëlle A M Heideman,Gemma G Kenter, Jack Cuzick, Peter J F Snijders, Chris J L M MeijerHuman papillomavirus testing for the detection ofhigh-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer:final results of the POBASCAM randomised controlled trial Lancet Oncol 2012; 13: 78–88
76. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K, Smith J, Evans C, Giles T, Frew V, Tyler X, Sargent A, Parker J, Holbrook M, Hunt K, Tidbury P, Levine T, Smith D, Patnick J, Stubbs R, Moss S, Kitchener H. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study BMJ. 2019 Feb 6;364:l240. doi: 10.1136/bmj.l240.
77. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G,Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol 2015;136:189-97.
78. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005 20;97(14):1072-9.
79. Andersson S, Wallin K, Hellström A, Morrison L, Hjerpe A, Auer G ve ark. Frequent gain of the human telomerase gene TERC at 3q26 in cervical adenocarcinomas. British journal of cancer 2006;95(3):331-338.

80. Gage JC, Sadorra M, LaMere BJ, Kail R, Aldrich C, Kinney W ve ark. A comparison of the cobas® HPV test with Hybrid Capture 2 and Linear Array HPV DNA tests. Journal of clinical microbiology 2011:JCM. 05989-05911.
81. Jovanović AM1, Dikic SD, Jovanovic V, Zamurovic M, Nikolic B, Krsic V et el. "Correlation of human papilloma virus infection with cytology, colposcopy and histopathological examination of the bioptic tissue in low- and high-grade intraepithelial lesions," Eur J Gynaecol Oncol., 2012;33(5):512-6.
82. Mitchell M. F, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor S. B, and Richards-Kortum R. "Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis," Obstet. Gynecol., Apr;91(4):626-31.
83. Spitzer M, Apgar B. S, Brotzman G. L, and Krumholz B, "Residency training in colposcopy: a survey of program directors in obstetrics and gynecology and family practice.," Am. J. Obstet. Gynecol., 2001. 2001 Aug;185(2):507-13.

8.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ali Emre ATİK

Doğum Tarihi/Yeri : 18.03.1990 / ANTALYA

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu : Evli

Adres : Merkez Mah. Hanımefendi sok. Çiğdem Apt. no:127 daire 9 Şişli / İstanbul

Telefon : (0 554) 873 95 07

E-mail : aliemreatik@hotmail.com

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Eğitim :

Asistanlık : S.B.Ü. Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (2016-2020)

Üniversite : Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)

Lise : Antalya Fen Lisesi (2004-2008)

İlköğretim: Antalya Başöğretmen Atatürk İlköğretim Okulu (1997-2004)

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Mesleki Deneyim : Afyon Çobanlar Devlet Hastanesi - Pratisyen Doktor (2014-2015)

S.B.Ü. Prof.Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - Asistan Doktor (2016-2020)

Yayınlar :

Sözlü sunum-Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. Kadın Doğum Günleri - 2019

Sözlü sunum-17. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi TJOD - 2019

Poster sunumu-17. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi TJOD – 2019

Makale- Journal Of Academic Research İn Medicine 2020

Kurs ve Eğitim Seminerleri:

3. Cinsel Sağlık Kongresi CİSED - 2018

Laparoskopi Simülasyon Eğitimi SİMMERK 2018

Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. Kadın Doğum Günleri - 2019

3. International Expermed Congress Expert Meeting - 2019

17. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi TJOD - 2019

Sağlık Bakanlığı Acil Obstetrik Bakım ve Doğum Eylemi Yönetimi Eğitimi - 2019

3. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi - 2020