T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

SERVİKAL DİSPLAZİ NEDENİYLE KOLPOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA TİP IV KOLLAJEN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

DR DENİZ ADAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2025





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

SERVİKAL DİSPLAZİ NEDENİYLE KOLPOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA TİP IV KOLLAJEN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

DR DENİZ ADAK

TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR MERVE ALDIKAÇTIOĞLU TALMAÇ

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI: OP DR TOLGA ÇİFTPINAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2025

TEŞEKKÜR

Bu uzmanlık tezinin hazırlanmasında emeği geçen ve bana her anlamda destek olan tüm kişi ve kurumlara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle, değerli tez danışmanım ve jinekolojik onkoloji klinik şefi Sayın Doç. Dr. Merve Aldıkaçtıoğlu Talmaç'a; bilgi ve deneyimiyle yolumu aydınlattığı, yönlendirmeleriyle bu süreci verimli ve geliştirici hale getirdiği için en derin şükranlarımı sunarım. Sabırla, anlayışla ve titizlikle yaptığı katkılar benim için son derece kıymetlidir.

Uzmanlık eğitimim süresince, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan Doç. Dr Ayşegül Bestel hocamız başta olmak üzere kliniğimizin kıymetli hocalarına ve uzman hekimlerine; bilgi ve deneyimlerini paylaşarak mesleki gelişimime katkıda bulundukları için içten teşekkür ederim. Eğitimim boyunca sağladığınız her türlü destek ve katkı benim için son derece değerlidir.

Birlikte nöbet tuttuğum, mesleğin inceliklerini bana öğreten, her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen tüm uzman abi ve ablalarıma teşekkür ederim. Sizlerin rehberliği ve desteği, bu süreci daha güvenli ve anlamlı kıldı.

Cerrahinin usta-çırak ilişkisi ile öğrenildiğini hep bildim. Bugün sahip olduğum becerilerin çoğunu edindiğim, her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim, şu an uzman hekim olarak meslek hayatlarına devam eden çok kıymetli kıdemli abla ve abilerime en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Sizlerin emeği ve yönlendirmeleri, mesleki gelişimimin temel taşlarını oluşturdu.

Bu süreçte beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her anımda yol gösteren, bana doğru bildiğim yolda yılmadan mücadele etmeyi öğreten canım aileme en özel teşekkürlerimi iletmek isterim. Her daim yanımda olan canım annem Besra Adak, artık aramızda olmasa da desteğini ve sevgisini hep hissettiğim merhum babam Hayati Adak, her zaman yanımda duran bir tanecik ablam Dilek İpek ve varlığıyla bana güç veren sevgili yeğenim Oğuzhan'a yürekten teşekkür ederim. Sizlerin manevi desteği bu sürecin en büyük motivasyon kaynağı olmuştur.

Ayrıca, bu yoğun ve zorlu süreçte hem mesleki hem de manevi olarak yanımda olan kıymetli arkadaşlarım eşkıdemlerim Dr. Hacer Yıldız, Dr. Büşra Burcu Baran, Dr. Sinem Uçak, Dr. Aycan Örler ve Dr. Gamze Öztaş başta olmak üzere, desteğini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. Varlığınız bu yolculuğu çok daha anlamlı kıldı.

Üniversite yıllarından beri her anımda yanımda olan, desteğini bir an bile esirgemeyen, sırdaşım, dostum Dr. İlayda Dutlu'ya da gönülden teşekkür ederim. Varlığın hem bu süreçte hem de hayatım boyunca benim için çok kıymetli.

Çalışırken keyif aldığım, birlikte öğrenip geliştiğimiz, sordukları sorularla beni her gün ders çalışmaya teşvik eden, öğrenmenin yanında öğretmenin de ne kadar keyifli olduğunu bana gösteren tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bu birlikte öğrenme süreci benim için çok değerliydi.

Çalıştığım süre boyunca bilgi, tecrübe ve yardımları ile bana destek olan ebe, hemşire ve tüm sağlık personeline de teşekkür ederim. Emekleriniz ve katkılarınız her zaman hatırlanacaktır.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında doğrudan ya da dolaylı katkısı bulunan herkese gönülden teşekkür ederim.

Dr Deniz ADAK

Haziran 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR IV
İÇİNDEKİLER VI
TABLOLAR LİSTESİ VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ IX
SİMGELER VE KISALTMALAR XI
ÖZET XIII
ABSTRACT XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. SERVİKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ 4
2.1.1. Serviks Anatomisi 4
2.1.2.Servikal Embriyogenez 6
2.1.3.Serviksin Fizyolojisi 6
2.1.4.Serviksin Histolojisi 7
2.1.4.1. Çok Katlı Non Keratinize Skuamöz Epitel 8
2.1.4.2. Kolumnar Epitel 9
2.1.4.3. Skuamokolumnar Junction 9
2.1.4.4. Skuamöz Metaplazi 10
2.1.4.5. Transformasyon Zonu 10
2.2 HPV VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ 12
2.3 SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI 15
2.3.1 SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (CIN) 15
2.3.2 TARAMA PROGRAMLARI VE HPV AŞISI 18
2.3.3 SERVİKAL DİSPLAZİ (CIN) YÖNETİMİ 21
2.3.4 SERVİKS KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ 24
2.4. KOLPOSKOPİ 25
2.4.1 Kolposkopi Prosedürü 25
2.4.2 Kolposkopi Endikasyonları 26
2.4.3 Kolposkopide Şüpheli Bulgular 27
2.5.TİP IV KOLLAJEN 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1 ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ 33
3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ 34
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI 34

3.4. BAKILAN PARAMETRELER....34
3.5. VERİ TOPLAMA FORMU....35
3.6. YÖNTEM....36
3.7 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ....38
3.8 İZİNLER – ETİK KONULAR....39
4. BULGULAR....40
4.1 DEMOGRAFİK VERİLER....40
4.2 ÇALIŞMA GRUPLARI ARASI KARŞILAŞTIRMALI BULGULAR....43
4.3 TİP IV KOLLAJEN SONUÇLARI....45
5. TARTIŞMA....49
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER....57
KAYNAKLAR....59
EKLER....69

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1 : HPV enfeksiyonunun klinik belirtileri……..12

Tablo 2 : Tahmini CIN3+ riskine göre tarama önerileri……...18

Tablo 3 : Servikal kanser tarama önerileri……19

Tablo 4 : HPV aşı etkinliği ve pozoloji…….20

Tablo 5 : Kolposkopi için Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) sınıflandırması……...29

Tablo 6 : Hasta Takip Formu / Olgu Rapor Formu……...35

Tablo 7 : Tip IV Kollajen Test Kiti Özellikleri…….36

Tablo 8 : Demografik veriler……..41

Tablo 9 : Medikal öykülerine göre kontrol ve çalışma gruplarının dağılımı…….42

Tablo 10 : Tüm grupların PAP Smear, HPV DNA, Servikal biyopsi sonuçlarının dağılımı…….44

Tablo 11 : Servikal Yıkama Sıvısı Tip-IV Kollajen Seviyesi……45

Tablo 12 : Çalışma grupları arasındaki Tip IV Kollajen seviyelerinin istatistiksel karşılaştırması……...46

Tablo 13 : Çalışma grupları arasında Tip IV Kollajen seviyelerinin ayırıcı tanı için önemi……46

Tablo 14 : Çalışma gruplarının Tip IV Kollajen düzeyi açısından istatistiksel anlamı…...47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1 : Serviks anatomisi……4

Şekil 2 : Hipogastrik arter ve dalları……5

Şekil 3 : Vajina ve ektoserviksin skuamöz epiteli……8

Şekil 4 : Endoservikal kanalın kolumnar epiteli ……9

Şekil 5 : Skuamokolumnar bileşke ve transformasyon zonu……9

Şekil 6 : Transformasyon zonu tipleri……11

Şekil 7 : HPV'nin serviks kanserine neden olma açısından yüksek ve düşük riskli tipleri...13

Şekil 8 : Risk bazlı yönetim -CIN 3 riski……14

Şekil 9 : Servikal displazi histolojik ve sitolojik klasifikasyonu……15

Şekil 10 : Ülkemizde primer HPV bazlı tarama programı……21

Şekil 11 : HPV pozitif Smear ASCUS olan bir hastanın yönetim şeması……22

Şekil 12 : Histolojik HSIL'in klinik yönetimi……..23

Şekil 13 : A. İnner border sign B.Ridge sign (tepe sırt belirtisi)……27

Şekil 14 : A.Hiperkeratoz B: Asetobeyaz epitel……28

Şekil 15 : A.Punktuasyon B.Mozaik patern C. Atipik damarlanma……..28

Şekil 16 : Ekstraselüler matriksin bileşenleri……30

Şekil 17 : ECM ve tümör hücreleri arasındaki etkileşim……..31

Şekil 18 : ELISA testiyle İnsan COL4 düzeylerinin kantitatif analizi için oluşturulan standart eğri……..37

Şekil 19 : İnsan COL4 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kullanılan ELISA mikrotitre plakasının ölçüm sonrası görünümü……38

Şekil 20 : Çalışma gruplarındaki servikal yıkama sıvısı Tip IV kollajen seviyeleri……...45

Şekil 21 : Kontrol -LSIL gruplarının ROC eğrisi……47

Şekil 22 : Kontrol -HSIL gruplarının ROC eğrisi……48

Şekil 23 : LSIL-HSIL gruplarının ROC eğrisi……48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG : American Collage of Obstercians and Gynaecologists

ACS : American Cancer Society

ASCCP : American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASCP : American Society for Clinical Pathology

ASCUS : Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler

ASC-H :Atipik Skuamöz Hücreler -Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon dışlanamaz

ASW : Asetowhite

BM : Bazal membran

CIN : Cervical Intraepitelial Neoplazi

COL : Kollajen

ECM : Ekstraselüler (Hücre Dışı) Matriks

HR-HPV : High risk HPV

HSIL : High Grade Intraepitelial lesion

HPV : Human Papilloma virüs

ISCC : In situ cervical cancer

LSIL : low grade intraepitelial lesion

OK : Oral Kontraseptif

RB : Retinablastom

SCC : Skuamoz Hücreli Kanser

SCJ : Skuamocolumnar Junction

TZ : Transformasyon Zonu

USPSTF : United States Preventive Services Task Forse

SERVİKAL DİSPLAZİ NEDENİYLE KOLPOSKOPİ YAPILAN HASTALARDA TİP IV KOLLAJEN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, servikal displazi tanısı nedeniyle kolposkopi uygulanan hastalarda Tip IV kollajen düzeylerini inceleyerek, bu biyobelirtecin tanısal ve prognostik değerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Prospektif vaka-kontrol tasarımında yürütülen bu çalışma, Şubat 2025 - Mart 2025 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'ne farklı endikasyonlarla kolposkopi için başvuran hastaların katılımıyla gerçekleştirilmiştir.Kolposkopi sırasında alınan servikal yıkama sıvısı örneklerinde Tip IV kollajen düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.Katılımcılar, histopatolojik tanılarına göre üç gruba ayrılmıştır:Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) saptanmayanlar (kontrol grubu), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL).Gruplar arasında Tip IV kollajen düzeyleri karşılaştırılmış olup, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma grupları arasında Tip IV kollajen düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. HSIL grubunda Tip IV kollajen düzeyleri belirgin şekilde yüksek bulunmuş, bu düzeyin lezyonun şiddetiyle korele olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, Tip IV kollajen düzeylerinin Ki-67 ve p16 gibi yaygın kullanılan belirteçlerle uyumlu bir şekilde, preinvaziv süreçlerde bazal membran bütünlüğünün bozulduğuna işaret ettiği değerlendirilmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, Tip IV kollajen düzeylerinin servikal displazi dereceleriyle ilişkili olduğunu ve bu biyobelirtecin,tanısal süreci destekleyebilecek ve potansiyel olarak prognozu öngörebilecek bir parametre olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.Bu doğrultuda, Tip IV kollajenin servikal lezyonların yönetiminde yardımcı bir biyobelirteç olarak klinik uygulamalara entegre edilebileceği düşünülmektedir.Bulgularımız, literatürde farklı kanser türleriyle ilişkilendirilen benzer yapısal değişimleri destekler nitelikte olup, bu konudaki ileri çalışmalara zemin hazırlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, HPV, Servikal prekanseröz lezyonlar, Tip IV kollajen

EVALUATİON OF TYPE IV COLLAGEN LEVELS İN PATİENTS UNDERGOİNG COLPOSCOPY FOR CERVİCAL DYSPLASİA

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the levels of Type IV collagen in patients undergoing colposcopy due to a diagnosis of cervical dysplasia, and to evaluate the diagnostic and prognostic significance of this biomarker.

Materials and Methods: This prospective case-control study was conducted between February 2025 and March 2025 at the Gynecologic Oncology Clinic of Istanbul Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital. Patients referred for colposcopy for various indications were included. Type IV collagen levels were measured from cervical lavage samples collected during colposcopy using the ELISA method. Participants were classified into three groups based on their histopathological diagnosis: those without cervical intraepithelial neoplasia (CIN) (control group), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion), and HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion). Type IV collagen levels were compared among the groups, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A statistically significant difference in Type IV collagen levels was detected among the study groups. Type IV collagen levels were found to be significantly higher in the HSIL group, and this level was observed to correlate with the severity of the lesion. In addition, Type IV collagen levels were evaluated to indicate disruption of basement membrane integrity in preinvasive processes, in a manner consistent with commonly used markers such as Ki-67 and p16.

Conclusion: The findings demonstrate that Type IV collagen levels are associated with the degree of cervical dysplasia and may serve as a parameter that supports the diagnostic process and potentially predicts prognosis. Accordingly, Type IV collagen may be integrated into clinical practice as an auxiliary biomarker in the management of cervical lesions. Our results are consistent with structural alterations reported in the literature across various cancer types and provide a basis for future research in this area.

Key Words: Biomarker , HPV, Cervical precancerous lesions, Type IV collagen

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Serviks kanseri dünya çapında kadınlarda teşhis edilen en yaygın dördüncü kanserdir.(1) 2022 yılında, serviks kanseri dünya çapında tahmini 661.021 yeni kanser vakası ve 348.189 ölüme neden oldu.(1) En son yayımlanan resmi verilere göre; ülkemizde serviks kanserinin görülme sıklığı yüz binde 4,5'tir ve bir yıl içerisinde 2.374 kadın serviks kanseri tanısı almıştır. Serviks kanseri, endometrium ve over (yumurtalık) kanserleri gibi jinekolojik kanserlerle karşılaştırıldığında daha düşük insidans ve mortalite oranlarına sahiptir. Ancak, servikal kanser tarama ve önleme programlarının yetersiz olduğu veya erişimin kısıtlı olduğu ülkelerde, bu hastalık kadın sağlığı açısından önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.

İnsan papilloma virüsü (HPV), servikal neoplazinin gelişiminde önemli bir rol oynar ve servikal kanserlerin %99,7'sinde tespit edilebilir.(2)Serviks kanserinin en yaygın görülen histolojik tipleri skuamöz hücreli (servikal kanserlerin %70'i) ve adenokarsinomdur (%25) (3) HPV enfeksiyonu sonucu gelişen servikal skuamöz hücreli kanser ve adenokanser histolojik tipleri tüm invaziv servikal kanserlerin %95'ini oluşturur.(4) Son yıllarda tarama programlarının yaygınlaşması ve HPV aşısı sayesinde servikal kanser insidansı azalmış olsa da kırsal bölgede yaşayan veya sosyoekonomik durumu kötü olan hastalarda bu imkanlara erişmekte zorlanabilmektedir .Bu nedenle tarama programları servikal kanserlerin gelişimini önlemede, erken tanı ve tedavi etmede önem arz etmektedir.

Tarama programları esas olarak servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak bilinen servikal prekanseröz lezyonları tespit etmek için tasarlanmıştır. CIN lezyonlarının yok edilmesi veya çıkarılması invaziv serviks kanserinin önlenmesini sağlar ve erken evre kanserlerin teşhisi, kadınları daha az morbid tedavilere uygun hale getirerek morbiditeyi azaltır. En yüksek dereceli prekanseröz lezyonların (CIN 3) invazyona ilerlemesinin ortalama süresi 10 yıl olduğu tahmin edilmektedir ve bu da lezyonların tespit edilip tedavi edilmesi için birçok fırsat sağlamaktadır.(5)

Pap Smear servikal sitoloji testi; dökülen serviks hücrelerin fırça ile toplanarak mikroskop altında incelenmesi yöntemini esas alan sitolojik bir tarama testidir. Bu test ile henüz semptom göstermemiş olan prekanseröz servikal lezyonlar saptanabilmektedir. Sitoloji sonucu riskli çıkan hastalarda tanı kolposkopi ile doğrulanmaktadır. Kolposkopi rahim ağzı ve dış genital organların kolposkop adı verilen bir cihazla 10-40x büyütülerek incelenmesi işlemidir. İncelemede çıplak gözle net olarak küçük patolojiler veya kanser öncüsü lezyonlar rahatlıkla saptanabilmektedir. Özellikle pap smear testinde şüpheli hücreler saptanması halinde kolposkopi yardımı ile gerekli görülen alanlarda biyopsi alınarak kesin tanı konulmaktadır.(6) Dolayısıyla invaziv kanserin insidans ve mortalitesinde önemli derecede azalma sağlayan servikal kanser tarama yöntemleri (pap smear, HPV dna testleri) risk altındaki kişiler başta olmak üzere toplum genelinde düzenli olarak yapılmalıdır.

Öte yandan, yalnızca tarama programları değil, rutin jinekolojik muayeneler sırasında da servikste belirgin lezyonların saptanması mümkündür. Böyle durumlarda, malignite şüphesinin kesinleştirilmesi için ilgili lezyondan biyopsi alınması gereklidir. Genellikle tanı değeri düşük, nekrotik bölgelerden kaçınılarak, en şüpheli ve sağlam lezyon alanından biyopsi yapılması tercih edilir. Ayrıca, olağandışı şekilde sert veya genişlemiş serviks yapılarında, sitolojik inceleme sonucu neoplazi lehine bulgu olmasa bile, mutlaka punch biyopsi ve endoservikal küretaj ile histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Bazal membran (BM) belirteçlerinden biri olan tip IV kollajenin, meme, larenks ve uterus serviksinin şiddetli displazik lezyonlarında incelenmiş olup bu hastalıklarda BM'nin bozulmuş örüntüsü maligniteye dair kanıt sağlar. İnvaziv karsinomlarda, genellikle bu BM bileşenlerinde bir kayıp vardır. Displazik lezyonlar, normal hücre düzeninin bozulduğu ancak henüz malign bir transformasyon geçirmemiş olan hücrelerin bulunduğu prekanseröz durumları ifade eder. Tip IV kollajenin kaybı, bazal membran bütünlüğünün bozulduğuna işaret eder ve bu, hücrelerin invaziv özellik kazanıp maligniteye doğru ilerlediklerini gösterebilir. Sonuç olarak, BM'nin bozulmuş örüntüsü ve tip IV kollajenin kaybı, malignite gelişiminin bir göstergesi olabilir ve klinik olarak kanserin erken evrelerinde bu belirteçlerin takibi, tanı ve prognoz açısından büyük önem taşır.(7)

Bu çalışmada Tip IV kollajenin tercih edilmesinin temel nedeni, bazal membranın (BM) yapısal bütünlüğünü sağlayan en önemli bileşenlerden biri olması ve malignite sürecinde erken dönemde gösterdiği bozulmaların, hücrelerin invaziv özellik kazanmasıyla doğrudan ilişkili bulunmasıdır. Tip IV kollajen, epitel ve stromal dokular arasındaki sınırı oluşturan bazal membranın başlıca yapı taşıdır ve özellikle displazik ve neoplastik süreçlerde bu yapının bütünlüğünde meydana gelen değişiklikler, lezyonun biyolojik davranışı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Literatürde, Tip IV kollajenin kaybının, malign hücrelerin bazal membranı geçerek çevre dokuya invazyon yeteneği kazandığını gösteren erken bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda, displaziden invaziv karsinoma geçiş sürecinde Tip IV kollajen örüntüsündeki değişimleri değerlendirmek, malignite gelişimini öngörme ve erken tanıda kullanıma yönelik katkı sağlama amacıyla tercih edilmiştir.

Bu çalışma, servikal displazi nedeniyle kolposkopi yapılan hastalarda servikal yıkama sıvılarındaki Tip IV kollajen seviyelerini incelemeyi ve histopatolojik tanı ile Tip IV kollajen arasındaki ilişkiyi ele almayı hedeflemektedir. Kolposkopik değerlendirme sırasında elde edilen bulguların, hastaların serviks kanserinin preinvaziv lezyonları ile nasıl ilişkilendirilebileceğini anlamak, daha etkili tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu çalışma, serviks kanseri ile mücadelede önemli bir adım atmayı hedeflemektedir.

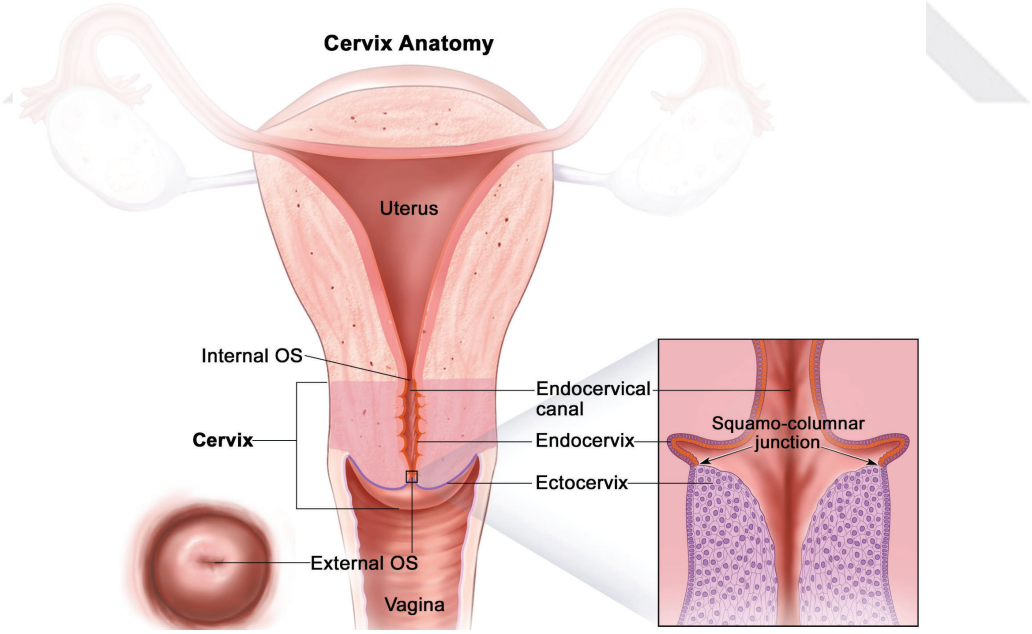
2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKS ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

2.1.1. Serviks Anatomisi

Serviks; uterusun alt 1/3'lük kısmında yer alan, fibromusküler yapıda olan uterus ile vajinayı birbirine bağlayan silindirik yapıda bir organdır. Yaklaşık uzunluğu 2.5–3 cm, çapı ise 2.5 cm'dir. Serviksin iç kısmında da servikal kanal olarak isimlendirilen bir boşluk bulunmaktadır. Serviks dıştan içe doğru porsiyo vajinalis ve porsiyo supravajinalis olmak üzere iki bölümden oluşur.

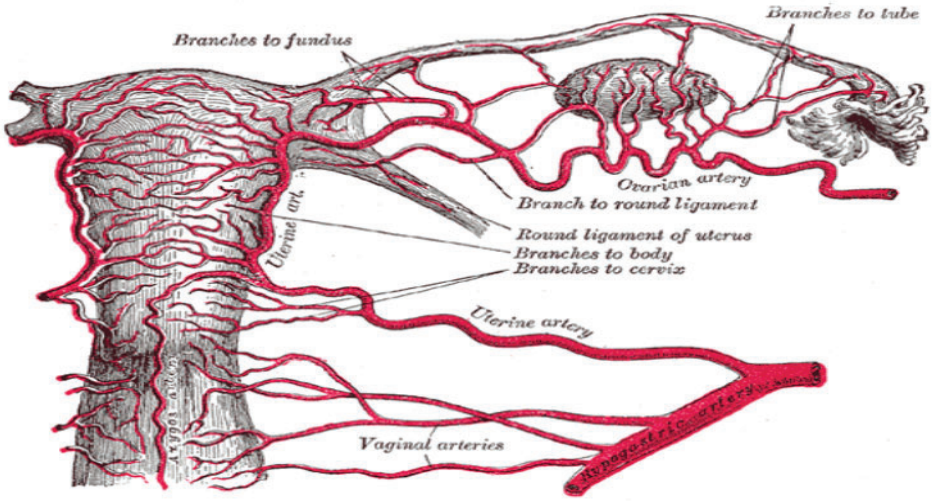
Portio vajinalis; serviksin vajinaya doğru uzanan ve vajinal fornikslerle çevrili alt 1/3'lük kısmı iken; portio supravajinalis servikal kanal olarak da adlandırılan posterior peritonla ve gevşek yağlı bağ doku ile çevrili kısmıdır. (8) Serviksin uterusa doğru uzanan kısmıdır. İnternal servikal os bu bölümde bulunur. Endoservikal kanal mukozası plika palmatae denilen kıvrımlı yapıdadır ve mukus sekrete eden kolumnar hücrelerin yüzeyini arttırır.



Şekil 1: Serviks anatomisi (9)

Serviksin yapısı ve konumu üreme çağındaki kadınlarda hormonal döngüye bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Gebelik ve doğum sırasında genişleyip açılabilen dinamik bir yapıya sahiptir. Aynı zamanda, serviks uterusun alt destek yapısını oluşturur ve pelvik organların stabilitesine katkı sağlar.

Serviksin kanlanması ise internal iliak arterin bir dalı olan uterin arterden ayrılan servikal ve vajinal dallar ile gerçekleşir. Uterin arterin servikal dalları serviksin her iki lateralinden ilerler. Serviksin venleri ise arterlere paralel şekilde ilerler ve hipogastrik pleksusa dökülür.



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

Servikal lenfatik drenaj sistemi, primer ve sekonder lenf nodu grupları olarak iki ana başlık altında sınıflandırılmaktadır. **Primer lenf nodu grubu;** parametrial, paraservikal (üretal), obturator, hipogastrik, eksternal iliak ve sakral lenf nodlarını içermektedir. **Sekonder grup** ise inguinal, periaortik ve kommun iliak lenf nodlarından oluşmaktadır. Serviks kanserinin yayılım süreci ve bu hastalığın tedavi planlamasında, lenfatik drenaj yollarının anatomik seyri önemli bir rol oynamaktadır. (10)

Endoserviks zengin bir nöral innervasyona sahip iken ektoserviks zayıf bir nöral innervasyona sahiptir. Bu nedenle; servikal biyopsi, elektrokoagülasyon ve kriyoterapi gibi işlemler lokal anestezi gereksinimi olmadan uygulanabilir. Endoserviks, sakral 2-3 ten köken alan parasempatik sinirlerle uyarılır. Bu sebeple dilatasyon küretaj gibi işlemlerde vazovagal refleks görülebilmektedir. (11)

2.1.2.Servikal Embriyogenez

Kadın genital sistemi iki farklı embriyolojik oluşum olan müllerian kanal ve ürogenital sinüs tarafından oluşur. Müllerian sistemden uterus, salpenks ve vajen üst 1/3'lük kısmı gelişir. Alt 2/3'lük vajen kısmı, üretra ve bartholin bezi ise ürogenital sinüsten gelişmektedir. Müller kanalının epitelini kolumnar epitel oluşturur.

Gebeliğin 16. haftasında Müller kanalı ve ürogenital sinüsün birleşmesiyle birlikte, vajen ve serviksteki kolumnar epitel skuamöz epitele transforme olur. Bu transformasyon hattı skuamokolumnar junction (SCJ) olarak isimlendirilir. Histolojik açıdan serviks skuamokolumnar bileşkenin ayırdığı 2 farklı epitel ile örtülüdür.(12)

2.1.3.Serviksin Fizyolojisi

Serviks, menstrüel döngü süresince kan akışını sağlayan ve doğumun birinci evresinde olgunlaşıp dilate olarak doğum kanalını açan bir yapıdır. En temel işlevlerinden biri servikal mukus üretimidir. Bu mukus, servikal kanal içerisindeki bezler tarafından salgılanan gri-beyaz renkte bir akıntı şeklinde görülür. Servikal mukusun içeriği ve viskozitesi, menstrüel döngü boyunca değişen hormonal düzeylerden önemli ölçüde etkilenmektedir.

Servikal akıntı foliküler fazda östrojen hakimiyeti nedeniyle yoğun olarak sulu ve alkalidir. Foliküler faz döneminde servikal sekresyon miktarında artma, yoğunluk ve kıvamında azalma gerçekleşmesi sonucunda sperm geçişinde artma olduğu tespit edilmiştir. (13)Bu evrede sodyum klorür ve potasyum miktarlarının yüksek olması nedeniyle de ferning oluşumuna sebep olmaktadır. Ferningin özelliği östrojen değerleriyle yakından ilişkilidir. Luteal fazda ise servikal mukusun akışkanlığı ve miktarı azalır. Bu dönemde aynı zamanda servikal mukusta lökosit hakimiyeti görülür.

2.1.4.Serviksin Histolojisi

Serviks, farklı epitel türleriyle kaplı bir histolojik yapıya sahiptir. Bu epitel dağılımı anatomik bölgeye göre değişiklik göstermektedir.

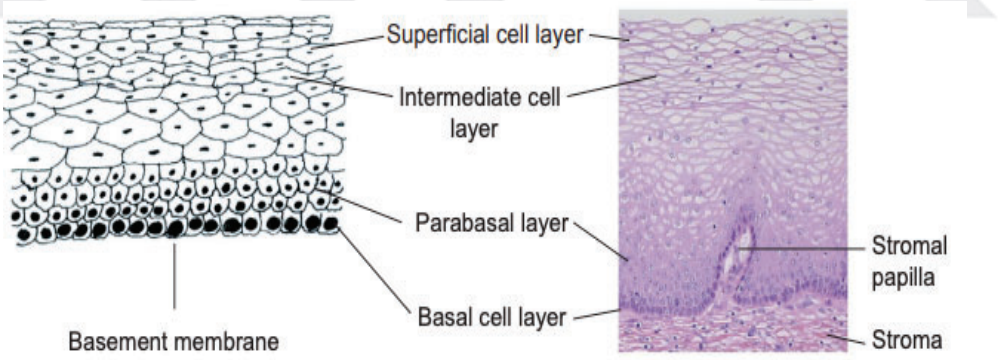
- **Ekzoserviks (Ektoserviks):** Çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Bu epitel, vajina epiteline benzer ve non-keratinize bir yapıdadır. Laktobasillerin etkisiyle oluşan asidik ortamda koruyucu bir bariyer görevi görür.
- **Endoserviks:** Tek katlı prizmatik (kolumnar) epitel ile döşelidir. Bu hücreler mukus salgılar. Servikal mukus, menstrual siklusa bağlı olarak kıvam ve yapısal değişiklik göstererek sperm geçişini düzenler. Ovülasyon döneminde daha geçirgen hale gelirken, luteal fazda daha viskoz hale gelir.
- **Skuamokolumnar Bileşke:** Eksternal servikal os hizasında kolumnar epitelden skuamoz epitele geçiş hattı skuamokolumnar junction (SCJ) olarak isimlendirilir. SCJ erken ergenlik döneminde ve gebelik esnasında dışarıya doğru yer değiştirir. Orijinal SCJ endoservikal kanalda bulunur ancak ergenlik sonrasında ektoserviks üzerine doğru yer değiştirerek ve yeni SCJ'ı oluşturur.

Eski SCJ ve yeni SCJ arasındaki bu bölgeye *"transformasyon zonu (TZ)"* denir. Burası serviksin en önemli histolojik bölgesidir. Ergenlik döneminde hormonal değişimlerle birlikte, metaplaziye uğrayarak yassı epitelle kaplanabilir. Bu metaplastik epitel, serviks kanserinin gelişiminde anahtar rol oynayan hücresel değişimlerin başladığı bölgedir. Serviksin en sık görülen skuamöz hücreli karsinomu TZ'da başlar. Adenokarsinom ise endoserviksi döşeyen glandüler hücreden köken alan TZ'unun üst kısmından veya endoservikal kanaldan köken alır (14). Bu nedenle, sitolojik tarama testleri (Pap smear) ve kolposkopik incelemelerde özellikle bu bölge değerlendirilir.

2.1.4.1. Çok Katlı Non Keratinize Skuamöz Epitel

Skuamöz epitel diğer ismiyle çok katlı yassı epitel; ektoserviksin büyük bir kısmını kaplayan, nonkeratinize, glikojen içeren, çok katlı hücre tabakasından oluşur. Bu epitel tabakası bez içermez. Soluk pembe renkli görünür. Superfisyal, intermediate, parabazal ve bazal olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 3):

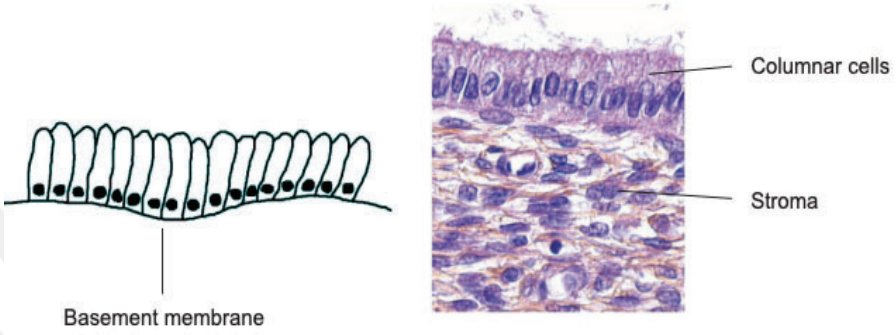
1- Bazal tabaka: Aktif mitozun gerçekleştiği, epitel rejenerasyonunu sağlayan immatür hücre topluluğudur. Tek sıralı alçak silindirik, iri çekirdekli ve az miktarda sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur. Bölünme ve farklılaşmaları sonucunda diğer tabakaları meydana getirirler.
2- Parabazal tabaka (sivri uçlu hücre tabakası): İri çekirdekli, çok sıralı polihedral hücrelerden oluşur. Bu hücre tabakası keratin iplikler içerir.
3- İntermediate tabaka (naviküler hücre tabakası): Görece küçük çekirdekli, geniş sitoplazmalı glikojen içeriği fazla 4-6 adet hücre dizisidir.
4- Süperfisyal tabaka: Glikojenle dolu geniş bir sitoplazma ve küçük piknotik çekirdeği olan, transparan 5-8 sıra yassılaşmış hücreden oluşur. Hücrelerde yüzeyden dökülmeler olur. Bu hücreler Papanicolaou (Pap) testinin temelini oluşturur.(15)



Şekil 3: Vajina ve ektoserviksin skuamöz epiteli (14)

2.1.4.2. Kolumnar Epitel

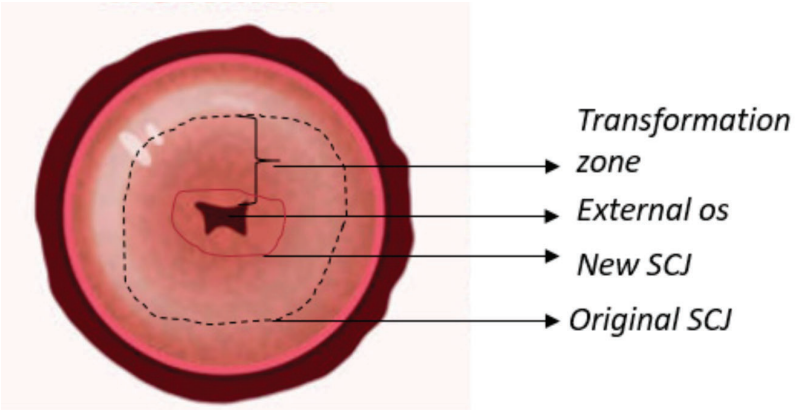
Kolumnar epitel; endoservikal kanalı döşeyen, çekirdekleri koyu boyanan tek tabaka hücrelerdir. İnspeksiyonda; tek katlı hücre tabakası, alttaki stromanın damarlı kırmızı renginin kolayca görünmesini sağlar. Servikal stromaya endoservikal kript oluşumu ile sonuçlanan çok sayıda invajinasyon olur. Mukus salgılayan bu hücrelerin salgıları ovulasyon öncesi en üst düzeydedir.



Şekil 4: Endoservikal kanalın kolumnar epiteli(14)

2.1.4.3. Skuamokolumnar Junction

Skuamokolumnar bileşke (SCJ); yüzeyel skuamöz epitelyumunun yüzeyel kolumnar epitelyumla devamlılık içinde olduğu serviks bölgesidir. SCJ, bir kadının yaşamı boyunca değişir. Orijinal SCJ ile yeni SCJ arasındaki bölge skuamöz metaplaziye uğrar ve bir dönüşüm bölgesi oluşturur. Yeni SCJ, dönüşüm bölgesinin proksimal sınırını tanımlar.(16)



Şekil 5: Skuamokolumnar bileşke ve transformasyon zonu (17)

2.1.4.4. Skuamöz Metaplazi

Epitelyal ya da mezenkimal matür dokunun farklı olgun bir tip dokuya dönüşmesine metaplazi denir. Puberte sonrası rahim ağzında skuamöz epitelin kolumnar epitele yer değiştirmesi *skuamöz metaplazi* olarak adlandırılır. Bu durum fiziksel, kimyasal veya inflamatuar olayların sonucunda oluşan kronik irritasyona veya hormonal durumlardaki farklılaşmalara cevap olarak ortaya çıkan malign olmayan bir tepkimedir. Fizyolojik ve geri dönüşümsüz bir süreçtir. Vajinanın asidik yapısının bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Kolumnar epitelin bazal membranının çözündüğü ve rezerv hücreler yerleştikçe yeniden oluştuğu öne sürülmüştür.

Metaplazi fizyolojik bir süreç iken displazi ve sonrasında invaziv kanserlerin gelişimi için de bir başlangıç noktasıdır ve bazı kofaktörler (yardımcı faktörler) metaplazi zemininden invaziv kanserlerin gelişimine neden olur.(18) Rahim ağzı kanserinin risk faktörleri HPV enfeksiyonu, sigara, multipartnerlik, çok doğum yapmak, düşük eğitim düzeyi, erken yaşta cinsel ilişki, vajinaya sık duş uygulanması, immunsupresif ilaç kullanımı, beslenme faktörleri ve genetik faktörler olarak sıralanabilir.

Skuamöz metaplazi genellikle orijinal SCJ'da başlar.(14) Olgunlaşmamış (immatür) metaplazik epitel, olgun (matür) skuamöz metaplazik epitele dönüşebileceği gibi onkojenik HPV tipleri ile enfekte olan hücreler atipik hücrelere dönüşebilirler. Bu atipik hücreler zamanla kontrolsüz çoğalarak anormal displastik bir epitelin oluşmasına neden olabilir. Bu epitel bu şekilde kalabilir veya invaziv karsinoma ilerleyebilir.

2.1.4.5. Transformasyon Zonu

Orjinal ve yeni skuamolomnar bileşke arasında kalan skuamöz metaplazi alanı olan serviks bölgesine *transformasyon zonu* adı verilir. Bu bölge servikal neoplazilerin neredeyse tamamının orjin aldığı bölgedir. Serviksin skuamokolumnar bileşkesi ve transformasyon zonu, serviks kanseri için en yüksek risk altındaki alanlardır. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve serviks kanserinin en önemli etkeni olan Human Papilloma Virus (HPV) transformasyon zonuna afinitesi olan bir virüstür.

Transformasyon zonu hormonların etkisiyle yeri değişken olabileceği için serviks kanseri endoservikal kanala doğru da görülebilmektedir.(16)

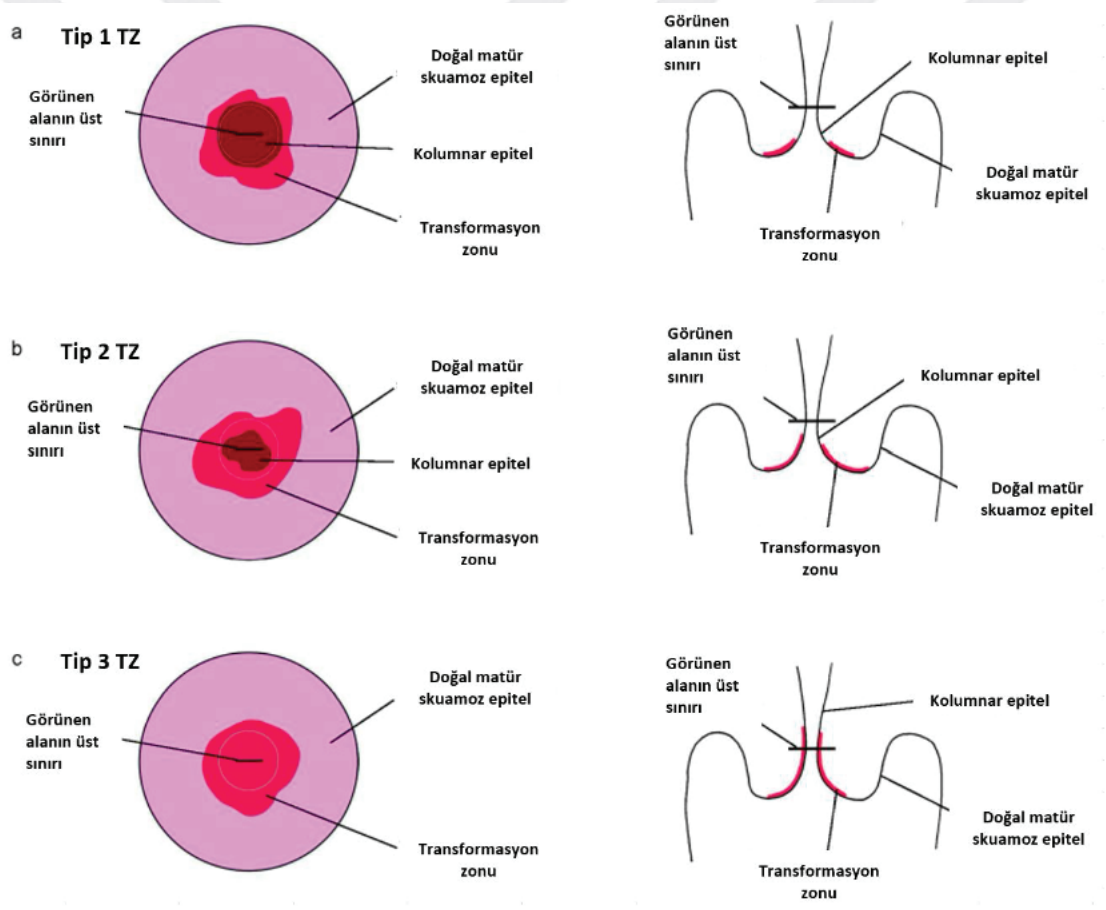
Kolposkopi sırasında bu bölgenin yani tranformasyon zonunun görüntülenmesi çok önemlidir. Çünkü bu bölgenin mitotik aktivitesi fazla olduğu için karsinojenik ve mutajenik etkilere çok duyarlıdır. Hemen hemen bütün servikal neoplaziler bu zonda, skuamokolumnar bileşke yakınında gelişir.

Transformasyon zonunun tipleri (Şekil 6);

Tip 1- Tamamen ektoservikal, tamamen gözüküyor

Tip 2- Endoservikal komponent var, ancak tamamı görülebiliyor

Tip 3 - Ektoservikal komponent var ve tamamen görülmüyor (14)



Şekil 6: Transformasyon zonu tipleri(16)

2.2 HPV VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ

İnsan papilloma virüsü (HPV), servikal prekanseröz lezyonların ve servikal kanserin başlıca etiyolojik etkenidir (19) HPV Tip 16 ve 18 vakaların %71'inden sorumludur; ancak HPV tipleri 4, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 dahil edildiğinde HPV'ye bağlı serviks kanseri vakalarının yüzdesi %90'a çıkar. HPV, bazal epitel hücrelerini hedef alan, iyi huylu ve kötü huylu lezyonlara neden olan bir DNA virüsü ailesidir (genital sistemi enfekte edebilen yaklaşık 15 virüs). Yaygın kanserler arasında skuamöz hücreli kanserler, adenokarsinomlar, sarkomlar ve küçük hücreli nöroendokrin tümörler bulunur. Bağışıklık sistemi çoğu enfeksiyonu temizler; temizlemezse virüs serviks SCJ'deki hücrelere saldırmaya devam eder. Kalıcı enfeksiyon yayılabilir ve bazal membranı aşarak invaziv bir kansere dönüşebilir.(17)

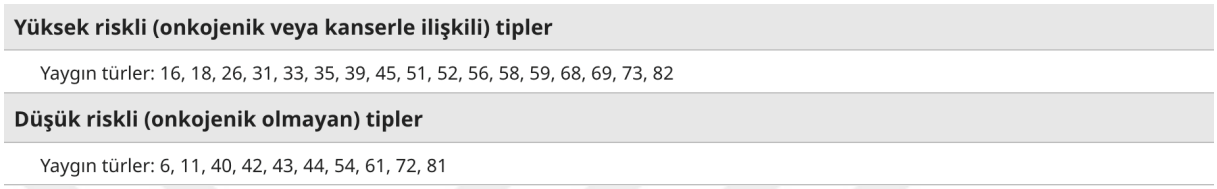
HPV (Human Papillomavirus) enfeksiyonu ile servikal neoplazi arasındaki ilişki son derece güçlüdür. Öyle ki, davranışsal, cinsel ve sosyoekonomik özellikler gibi birçok ortak değişkenin, HPV enfeksiyonu ile bağlantılı olduğu ve bu nedenle bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmediği belirlenmiştir (19). HPV enfeksiyonu servikal neoplazinin gelişimi için gereklidir, ancak HPV ile enfekte olan hastaların büyük çoğunluğunda yüksek dereceli servikal lezyonlar veya kanser gelişmediğinden, HPV tek başına bu bozukluklara neden olmak için yeterli değildir.(20) Yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve servikal kanserin oluşumunda en önemli iki etken, enfekte eden HPV alt tipi ve enfeksiyonun kalıcılığıdır. Bununla birlikte, çevresel etkenler (örneğin sigara kullanımı) ve bireyin bağışıklık yanıtı gibi faktörlerin de bu süreçte etkili olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. HPV enfeksiyonunun klinik belirtileri (21)

İnsan Papilloma Virüsü (HPV) Enfeksiyonunun Klinik Belirtileri

Kategori	Klinik Belirtiler
İyi Huylu	- Verrukoz veya sivri uçlu siğil - Düz veya intraepitelyal kondilom - Dev kondilom
Premalign (Kanser Öncesi)	- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) - Servikal adenokarsinoma in situ (AIS) - Vajinal intraepitelyal neoplazi (VAIN) - Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) - Anal intraepitelyal neoplazi (AIN) - Penil intraepitelyal neoplazi (PIN)
Kötü Huylu	- Serviksin invaziv skuamöz ve adenokarsinomları - Vajinanın invaziv skuamöz karsinomu - Vulvanın invaziv skuamöz karsinomu - Anüsün invaziv skuamöz karsinomu - Penisin invaziv skuamöz hücreli karsinomu

100'den fazla HPV tipi vardır; yaklaşık 40 tipi anogenital epitele özgüdür ve malign değişime neden olma potansiyelleri değişkendir (22). HPV alt tiplerinin popülasyondaki dağılımı coğrafi bölgeye ve HPV aşılama durumuna göre farklılık gösterebilir. Farklı HPV alt tipleriyle ardışık enfeksiyon ve birden fazla HPV alt tipiyle eş zamanlı enfeksiyon yaygındır (23). Bir HPV enfeksiyonu alt tipinin edinilmesi ve başka bir HPV enfeksiyonu alt tipinin temizlenmesi ise bağımsız olaylardır.



Şekil 7. İnsan papilloma virüsü: Serviks kanserine neden olma açısından yüksek ve düşük riskli tipler(24)

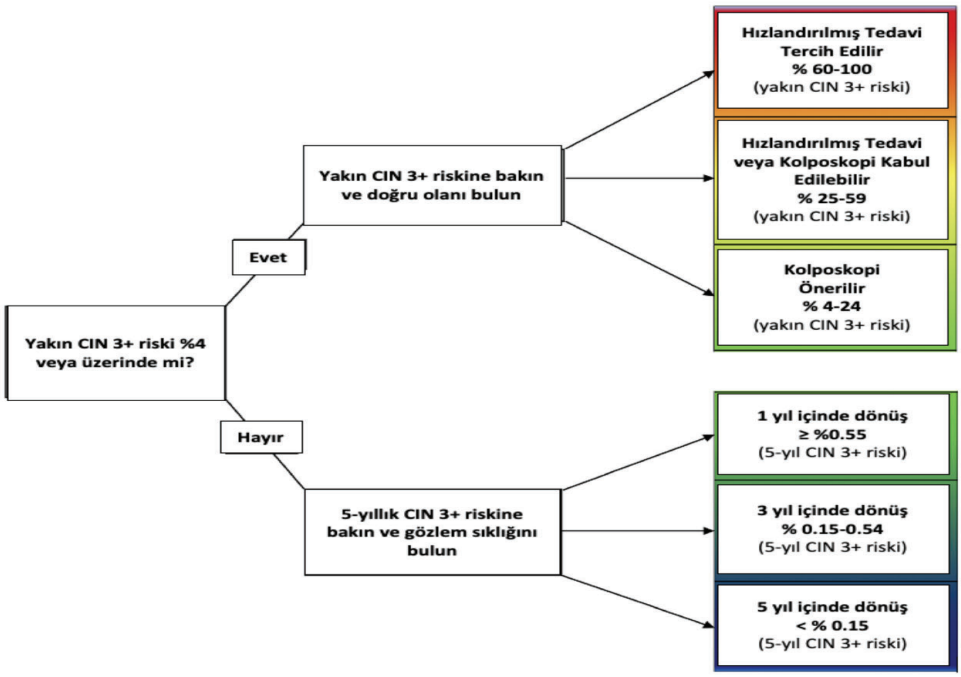
HPV tipi, enfeksiyonun klinik görünümlerini ve virüsün onkojenik potansiyelini (düşük veya yüksek) belirler (25):

- ●HPV 6 ve 11 gibi düşük riskli tipler, konak genomuna entegre olmaz ve yalnızca düşük dereceli lezyonlara (CIN 1) ve iyi huylu kondilomatöz genital siğillere neden olur (25). Genel olarak, HPV 6 ve 11 düşük dereceli lezyonların %10'unu ve kondilomatöz genital siğillerin ise %90'ını oluşturur.
- ●HPV tip 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 gibi yüksek riskli türler, düşük dereceli lezyonlarla ilişkili olabilseler de esas olarak yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN 2 ve CIN 3) ile invaziv serviks kanserine ilerleme riski açısından belirgin bir ilişki göstermektedir. Özellikle HPV tip 16 ve 18, CIN 3 ve daha ileri evre lezyonların gelişiminde en yüksek risk faktörleri arasında yer almakta; düşük dereceli lezyonların yaklaşık %25'inden, yüksek dereceli lezyonların %50–60'ından ve tüm servikal kanser vakalarının yaklaşık %70'inden sorumlu tutulmaktadır.(26)

HPV 16'nın diğer onkojenik tiplere kıyasla prekanseröz lezyonlar ve invaziv kanser ile daha fazla ilişki içinde olduğu, düşük dereceli lezyonları ve HPV 16 pozitif hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.(27)HPV 16 enfeksiyonu olan hastalarda CIN 3 veya daha ileri derecede lezyon geliştirmenin iki yıllık kümülatif mutlak riski, diğer yüksek riskli alt tiplere sahip olanlara kıyasla daha yüksektir (%30-40'a karşı %8-10).

HPV 18'in yüksek derecede bir kanser riski taşıdığı da gösterilmiştir; HPV genotiplemesi üzerine yapılan bir çalışmada, HPV 18 enfeksiyonu ve negatif sitolojisi olan hastalarda CIN 3 veya daha kötü lezyon olma riski, diğer yüksek riskli, HPV olmayan 16, 18 alt tiplerine sahip olanlara kıyasla daha yüksekti (%3,0'a karşı %1,3) (26)

HPV'nin bazı hastalarda devam edip diğerlerinde etmemesinin nedeni yeterince anlaşılmamıştır. Devamlı HPV enfeksiyonu, en az 6 ila 12 ay boyunca mevcut olan enfeksiyon olarak değişken bir şekilde tanımlanır. HPV servikste ne kadar uzun süre devam ederse, CIN gelişme riski o kadar yüksek olur. Prospektif popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında, 12 aydan uzun süre devam eden yüksek derecede onkojenik HPV enfeksiyonu olan hastaların %21'i, 30 aylık takipte CIN 2 veya daha kötü lezyonları geliştirdi.(28)



Şekil 8: Risk bazlı yönetim-CIN 3 Riski(29)

Bu şekil, hasta riskinin nasıl değerlendirildiğini göstermektedir. Güncel sonuçlar ve geçmiş kombinasyonu için, acil CIN 3+ riski incelenir.

- Bu risk %4 veya daha fazlaysa, kolposkopi veya tedavi yoluyla acil yönetim endikedir.
- Acil risk %4'ten azsa, hastaların 1, 3 veya 5 yıl içinde geri dönüp dönmemeleri gerektiğini belirlemek için 5 yıllık CIN 3+ riski incelenir.(29)

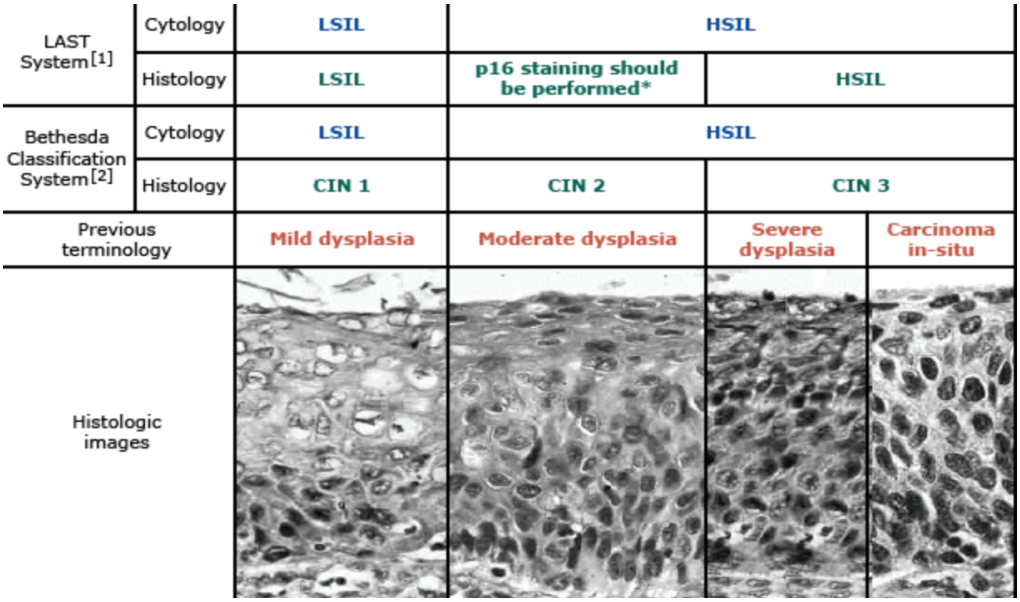
2.3 SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI

2.3.1 SERVİKAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (CIN)

Servikal kanser gelişimi öncesi epitel hücrelerinde bazal membranla sınırlı değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler serviksin prekürsör lezyonlardır. Tarihsel olarak, serviksin premalign skuamöz değişiklikleri hafif, orta veya şiddetli servikal displazi olarak tanımlanmıştır. 1988'de, Bethesda sistemi olarak adlandırılan yeni bir terminoloji sistemi tanıtılmış ve bu sistem daha sonra 1991, 2001 ve 2015'te revize edilmiştir. Bu sistemde, sitolojik (Pap testinde) ve histolojik (biyopside) bulgular için farklı terminolojiler kullanılmıştır (30,31)

Önceki bölümlerde de belirtildiği gibi SCJ, HPV enfeksiyonuna oldukça duyarlıdır. HPV DNA serviks karsinomlarının büyük çoğunluğunda tespit edilmektedir. HPV enfeksiyonunun temel hedefi epitelin en alt tabakasında bulunan bazal hücrelerdir. Bazal hücrelere erişim TZ'da daha kolaydır ancak bazı HPV tipleri kıl folikülleri ve ekrin bezlerden de giriş yapabilmektedir.(32)

Sitolojik bulgular "skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)" terimiyle ve histolojik değişiklikler "servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)" terimiyle tanımlanmıştır. CIN derecelendirmesi epitelin bazal membranından yüzeye doğru tutulum derecesine göre adlandırılır. CIN teriminin üç şiddet derecesi vardır (Şekil 9)



Şekil 9 : Servikal displazi histolojik ve sitolojik klasifikasyonları(33,34)

●CIN 1 düşük dereceli bir lezyondur. LSIL olarak adlandırılır. Epitelin alt üçte birinde hafif atipik hücresel değişiklikleri ifade eder. İnsan papilloma virüsü (HPV)'nin sitopatik etkisi (koilositotik atipi) sıklıkla mevcuttur.

●CIN 2 yüksek dereceli bir lezyon olarak kabul edilir. Epitelin bazal üçte ikisine sınırlı orta derecede atipik hücresel değişiklikleri ifade eder (eskiden orta dereceli displazi olarak adlandırılırdı) ve epitel olgunlaşmasının korunmasını içerir. CIN 2, prekanseröz lezyonları belirlemek için p16 immün boyamaya göre tabakalandırılır. CIN 2'nin tekrarlanabilirliği zayıftır ve muhtemelen CIN 1 veya 3 olarak adlandırılabilecek lezyonları içeren heterojen bir karışımdır. p16 negatif olan örnekler LSIL olarak adlandırılır ve p16 pozitif olanlar yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) olarak adlandırılır.

●CIN 3 yüksek dereceli bir lezyondur. HSIL olarak adlandırılır. Epitel kalınlığının üçte ikisinden fazlasını kapsayan şiddetli atipik hücresel değişiklikleri ifade eder ve tam kalınlıkta lezyonları içerir (önceki terimler şiddetli displazi veya karsinoma in situ idi).

CIN 2'nin düşük yeniden üretilebilirliği nedeniyle, CIN 2 ve 3 genellikle CIN 2,3 olarak bilinen bir varlık olarak birlikte sınıflandırılır. 2012'de, Amerikan Patoloji Koleji ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nin Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) projesi, anogenital yolun HPV ile ilişkili skuamöz lezyonlarını tanımlamak için kullanılan terminolojide değişiklikler yayınladı (35,36).

LAST sisteminde, histolojik servikal bulgular, sitolojik bulgularla aynı terminoloji kullanılarak şu şekilde tanımlanır (Şekil 9):

- CIN 1, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) olarak adlandırılır.
- CIN 2, kanser öncesi lezyonları tanımlamak için p16 immün boyamaya göre sınıflandırılır. CIN 2 terimi CIN 1 veya 3 olarak isimlendirilebilecek lezyonları içeren heterojen bir karışımdır. p16-negatif olan örnekler LSIL grubuna girerken, p16-pozitif olanlar HSIL olarak değerlendirilir.
- CIN 3, HSIL olarak adlandırılır.

CIN terminolojisi; servikal sitolojik ve histolojik anormalliklerin değerlendirilmesi ve yönetimi için 2019 Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) kılavuzunda kullanılmaktadır (37).

Servikal İntraepitelyal Lezyonlarda p16 İmmünohistokimyasal Boyamanın Tanısal Önemi

p16, hücre döngüsünü düzenleyen bir tümör baskılayıcı protein olup, özellikle yüksek riskli insan papilloma virüsü (HR-HPV) enfeksiyonlarında aşırı ekspresyon göstermektedir. HPV'nin E7 onkoproteini, retinoblastom (Rb) proteinini inaktive ederek p16'nın kompansatuar artışına neden olur. Bu mekanizma, servikal intraepitelyal neoplazilerde p16 immünohistokimyasal boyamanın tanıda kullanılmasını mümkün kılar. p16 boyanmasının diffüz ve güçlü nükleer/sitoplazmik pozitifliği, özellikle yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) lehine yorumlanır. Bu özellik, düşük dereceli lezyonlar (LSIL) ya da reaktif/benign değişikliklerden ayırt edilmesini kolaylaştırır. Ayrıca, morfolojik olarak tanısı güç olabilecek olgularda (örneğin atrofik epitel, immatür metaplazi veya transizyonel metaplazi gibi) p16 boyaması yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilir. Dolayısıyla, p16, servikal intraepitelyal lezyonların doğru sınıflandırılmasında ve HPV ile ilişkili premalign değişikliklerin ayırıcı tanısında değerli bir biyobelirteçtir.(38)

Servikal İntraepitelyal Lezyonlarda Ki-67 İmmünohistokimyasal Boyamanın Tanısal Önemi

Ki-67, hücre proliferasyonunu gösteren nükleer bir protein olup, yalnızca hücre döngüsünün aktif fazlarında (G1, S, G2 ve M) ekspresyon gösterir; bu nedenle proliferatif aktivitenin doğrudan bir göstergesi olarak kabul edilir. Servikal intraepitelyal lezyonlarda Ki-67 immünohistokimyasal boyama, hücre çoğalmasının artmış olduğu alanların belirlenmesinde yardımcıdır. Normal servikal epitelde Ki-67 pozitifliği genellikle bazal ve parabazal tabakalarla sınırlı iken, düşük dereceli lezyonlarda bu proliferatif hücreler alt yarıya yayılabilir. Yüksek dereceli intraepitelyal lezyonlarda ise Ki-67 pozitif hücreler epitelyumun üst katmanlarına kadar yayılım gösterir. Bu dağılım paterni, lezyonun derecesini belirlemede ve morfolojik olarak ayırıcı tanının zor olduğu durumlarda tanıyı desteklemede büyük önem taşır. Ayrıca, atrofik epitel veya immatür metaplazi gibi tanı koymayı zorlaştıran lezyonlarda Ki-67 boyaması tanıya katkı sağlayabilir. Bu yönüyle Ki-67, p16 ile birlikte kullanıldığında servikal lezyonların sınıflandırılmasında tanısal doğruluğu artıran tamamlayıcı bir biyobelirteçtir.(39)

2.3.2 TARAMA PROGRAMLARI VE HPV AŞISI

Servikal tarama anormalliklerinin yönetimi için güncellenmiş Amerika Birleşik Devletleri (ABD) konsensus kılavuzlarının mevcut 3 servikal tarama stratejisine uyum sağlamasına gerek duyulmuştur: Bunlar; birincil human papillomavirus (HPV) taraması, HPV ile cotest ve tek başına servikal sitolojidir.

Yeni veriler, bir hastanın servikal prekanseröz lezyon veya kanser gelişme riskinin mevcut tarama testi ve önceki tarama testi ve biyopsi sonuçlarının ve yaş ve bağışıklık sistemi baskılanması gibi kişisel faktörler de göz önünde bulundurularak tahmin edilebileceğini göstermektedir. Rutin tarama ise, önceki anormal tarama sonuçları nedeniyle izlem gerektirmeyen asemptomatik bireyler için geçerlidir.

Nisan 2020 yılında yayınlanan ASCCP kılavuzuna göre taramanın esas amacı prekanseröz lezyonları yakalayıp tedavi ederek invaziv kanserin önüne geçmektir. Bu kılavuzun öncekilerden farkı test sonuçlarına göre değil risk bazlı yönetime geçilmiş olmasıdır. HPV bazlı testler risk hesaplamasının temelini oluştururlar. (29)

Tahmini CIN3+ Riski	Öneri
≥ %4.0 (Yakın risk)	Kolposkopi
%0.55- %4.0 (5 yıllık risk)	1 yıl içinde tekrar HPV veya cotest
%0.15- %0.55 (5 yıllık risk)	3 yıl içinde tekrar HPV veya cotest
< %0.15 (5 yıllık risk)	Rutin 5 yılda bir tarama

Tablo 2: Tahmini CIN3+ riskine göre tarama önerileri(29)

American Cancer Society (ACS), American Society for Clinical Pathology (ASCP) ve ASCCP dernekleri arasında yayınlanan ortak kılavuzun önerisine göre ortalama riskli bireylerde, HPV aşısı olup olmamasına bakılmaksızın, 25 yaşında taramaya başlanılıp 65 yaşında sonlandırılması önerilmiştir. 25 yaşından itibaren 5 yılda bir HPV ile primer tarama önerilir. Benign nedenle histerektomi yapılmış olan hastalar taranmaz. Son 10 yıl içinde 3 ardışık sitoloji sonucu negatif veya 2 HPV DNA sonucu negatif veya 2 kotest sonucu negatif olmak üzere en sonuncusu son 5 yıl içinde yapılmış olan ve anormal sonucu olmayan, son 25 yılda CIN2 ve daha ileri lezyon öyküsü olmayan olgularda tarama sonlandırılabilir.(40) CIN 2 veya daha üstü öyküsü olmayan ve önceki taramalarında yeterli negatifliği olan 65 yaş üstü kadınlarda tarama sonlandırılmalıdır.(41)

T.C. Sağlık Bakanlığı Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartlarına Göre Uygulama Esasları(42)

Türkiye'deki serviks kanseri tarama programı, toplumun sağlık koşulları dikkate alınarak yapılandırılmıştır. Bu kapsamda, hedef kitle 30 ile 65 yaş arasındaki kadınlardır ve tarama bu yaş aralığında başlatılıp sonlandırılmaktadır (30 ve 65 yaş dahil). Tarama yöntemi olarak HPV testi veya Pap-smear kullanılmakta olup, bu testlerin her beş yılda bir tekrarlanması önerilmektedir.

HPV testinin pozitif çıkması durumunda, değerlendirme amacıyla Pap-smear testi yapılmalıdır. Eğer Pap-smear sonucunda anormallik saptanırsa, hastada tedavi gerektiren bir durumun olup olmadığını belirlemek amacıyla serviks bölgesi daha ayrıntılı şekilde muayene edilmelidir. Tarama süreci, 65 yaşına ulaşan ve son iki tarama testi negatif olan bireyler için sonlandırılmaktadır. Total histerektomi geçiren bireylerde, cerrahi nedenin benign olması durumunda taramaya devam edilmesine gerek yoktur. Ancak, CIN II veya CIN III nedeniyle histerektomi uygulanmış olan vakalarda, son 10 yıl içinde anormal veya pozitif test sonucu bulunmaması ve üç kez belgelenmiş, teknik açıdan yeterli negatif sitoloji sonucunun mevcut olması durumunda, tarama sonlandırılabilir.

Tablo 3: Servikal kanser tarama önerileri(43)

	ACOG	ASCCP	USPSTF	T.C. Tarama Programı*
Sitoloji	3 yılda bir	3 yılda bir	3 yılda bir	Hpv (+) ise refleks sitoloji
Birleşik test	30-65 yaş 5 yılda bir	30-65 yaş 5 yılda bir	30-65 yaş 5 yılda bir	Hpv (+) ise refleks sitoloji
HPV testi	>25 yaş 3 yılda bir	>25 yaş 3 yılda bir	30-65 yaş 5 yılda bir	5 yılda bir**

* 2023 yılı ocak ayından itibaren ülkemizde kanser tarama program kapsamında KETEM birimlerinde HPV testi yapılmaktadır.

** Tarama temelde HPV ile yapılır, HPV bakılamayan yerlerde smear testi beş yılda bir tekrarlanır.

HPV aşılarına değinecek olursak, HPV'den ve dolayısı ile serviks kanserinden korunmada en etkili yöntemlerden biridir. Aşı özellikle yaygın olarak serviks kanserinin etkenini oluşturan yüksek riskli tiplere karşı koruyuculuk sağlamaktadır.

HPV enfeksiyonu sonrası antikor oluşumu kişinin immün yanıtına ve HPV tipine göre değişmekle beraber yaklaşık 8-12 ay içinde gerçekleşir.(44) HPV için üç adet aşı geliştirilmiş olup bunlar bivalan, quadrivalan ve nonavalan aşılardır.(45) Bu aşılar rekombinant DNA aşılarıdır ve HPV tipine göre virüsun kapsit proteini (L1) baz alınarak üretilir.(45) Aşının 3. dozu uygulandıktan yaklaşık 4 hafta sonra antikor oluşumu pik düzeye gelir ve 18 ay sonra plato çizerek stabilleşir.(44) Kız çocuklarında aşılamaya 9 yaşından itibaren başlanabilir.

Tablo 4: HPV aşı etkinliği ve pozoloji

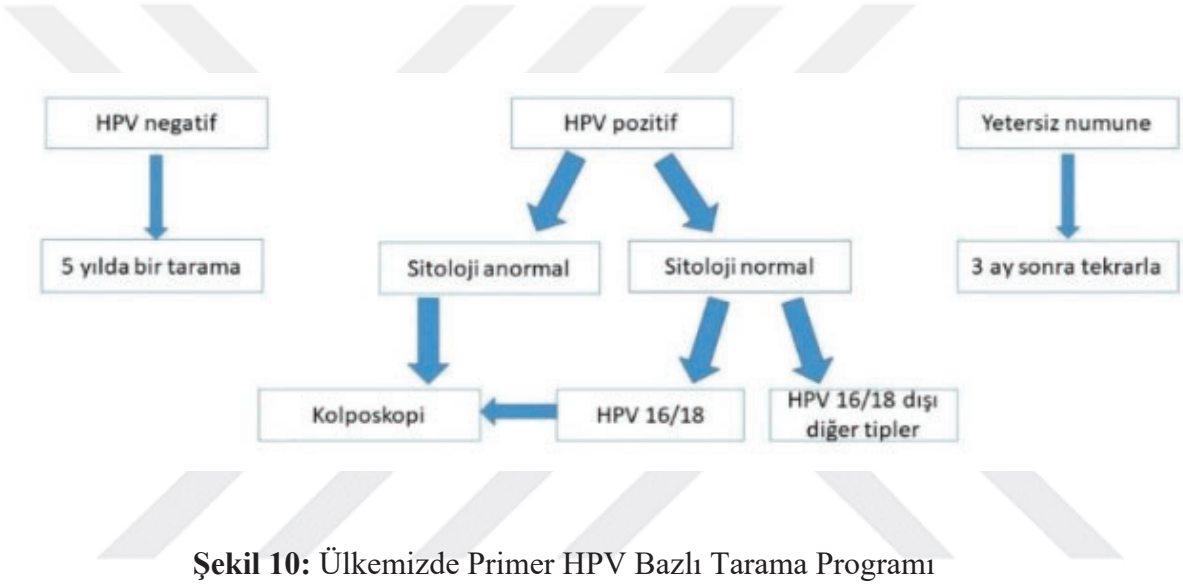
Aşı Tipi	**Etkin Olduğu HPV Tipleri**	**Pozoloji (İlk Aşıya Göre)**
Bivalan (2'li) Cervarix	16 ve 18	0., 1. ve 6. aylarda
Kuadrivalan (4'lü) Gardasil	6, 11, 16, 18	0., 2. ve 6. aylarda
Nonavalan (9'lu) 9v	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	0., 2. ve 6. aylarda

İnsan papilloma virüsü (HPV) aşısı adayı olan hastalarda (11 ila 26 yaş arasındaki tüm hastalar ve 27 yaş ve üzeri seçilmiş hastalar), servikal displazi veya genital siğil öyküsü aşılama için bir kontrendikasyon değildir.

Sağlık çalışanlarında HPV aşısı: CIN için eksizyonel ve ablatif prosedürlerden kaynaklanan duman, sağlık çalışanlarını HPV'ye maruz bırakabilir ve HPV enfeksiyonu ve papillomatozis ve kanser gibi HPV ile ilişkili üst aerodigestif (burun ve orofaringeal) hastalık geliştirme riskini artırabilir.(46)HPV aşısı yaptırmaları gerektiği yönündeki rehber önerileri dikkate alınması gereken önemli bir konudur.

2.3.3 SERVİKAL DİSPLAZİ (CIN) YÖNETİMİ

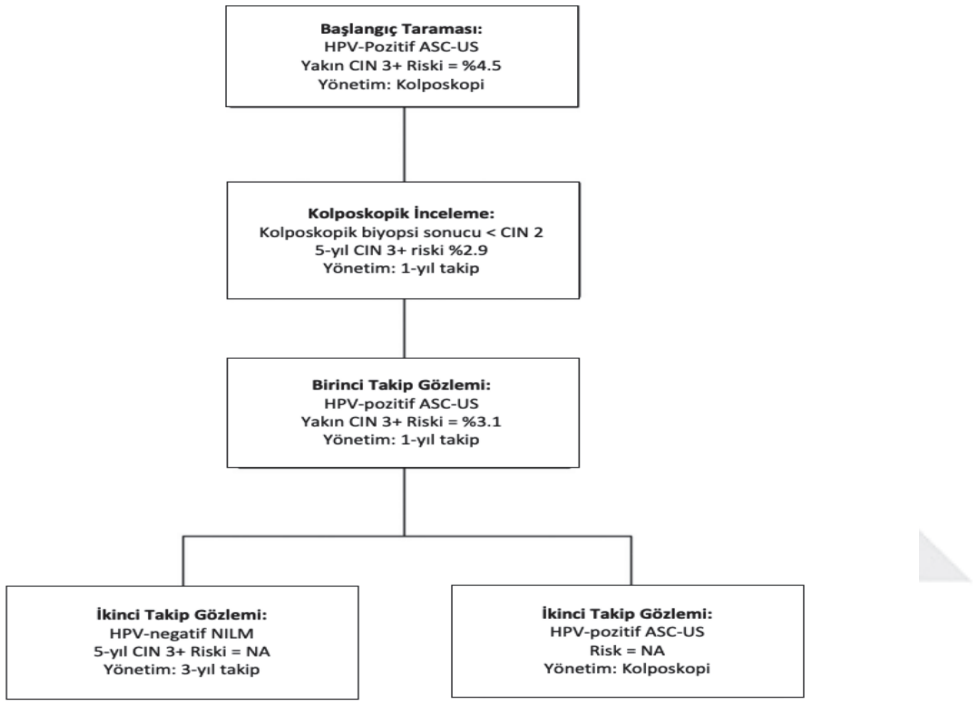
Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), uterin servikste ortaya çıkan ve premalign özellik gösteren skuamöz hücre kökenli lezyonlardır. (47) Tanı genellikle servikal biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesiyle konur. Tedavi yaklaşımında temel amaç, lezyonların bazı durumlarda kendiliğinden gerileyebilme potansiyeli göz önünde bulundurularak, gereksiz müdahalelerden kaçınılmasıdır. Bununla birlikte, tedavi edilmeden bırakıldığında bazı lezyonların invaziv serviks kanserine ilerleyebileceği riski nedeniyle, dikkatli bir denge gözetilmelidir. Bu bağlamda tedavi planlaması; lezyonun derecesi, hastanın yaşı, eşlik eden risk faktörleri ve doğurganlık isteği gibi bireysel özellikler dikkate alınarak yapılmalıdır.



Şekil 10: Ülkemizde Primer HPV Bazlı Tarama Programı

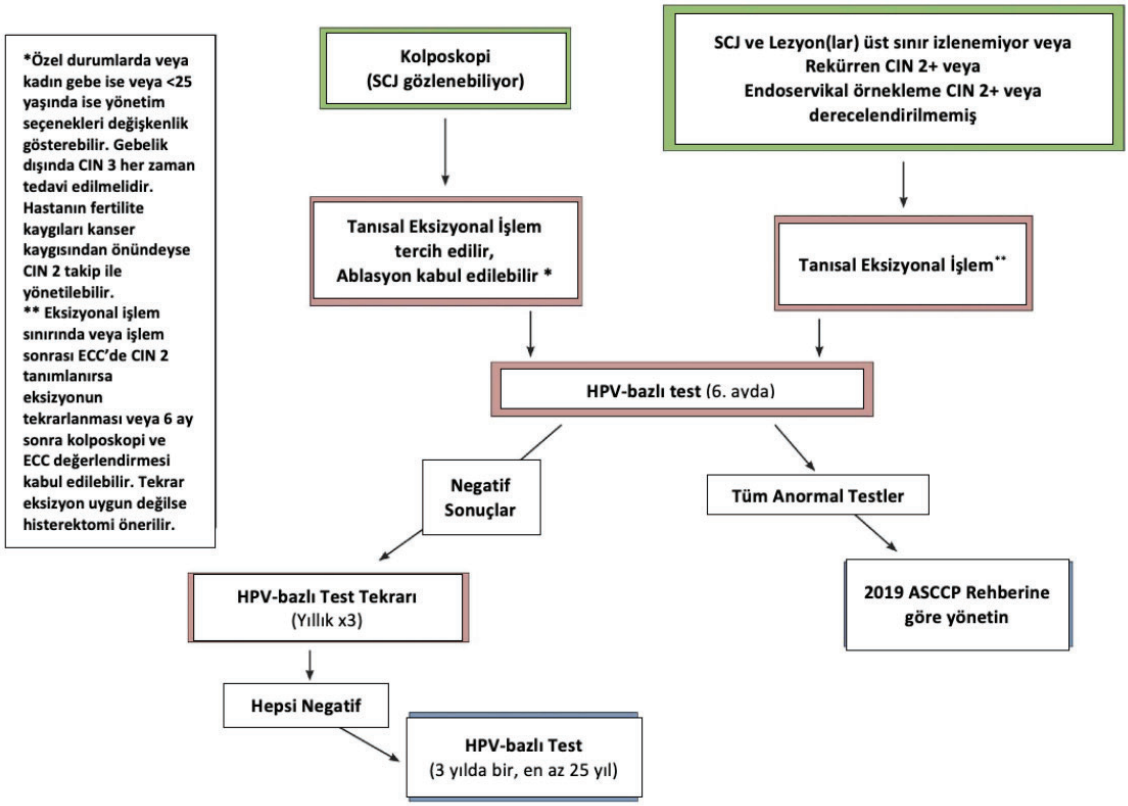
Önceki tarama sonuçların riski nasıl etkilediğine dair daha incelikli bir anlayış ve dikkate alınması gereken daha fazla değişkenin farkına varılması ve mevcut HPV doğal öyküsü ve servikal karsinogenezin anlaşılmasıyla, 2019 kılavuzları ile yönetim önerileri şekillenmiştir. Daha yüksek risk altında olan hastalar için daha sık izlem, kolposkopi ve tedavi önerilirken, daha düşük risk altında olanlar için kolposkopinin ötelenmesi, daha uzun aralıklarla izlem ve yeterince düşük risk mevcut ise de rutin taramaya dönüş önerilebilir.(29) Bir öneri oluşturabilmek için gerekli en az veri hastanın yaşı ve mevcut test sonuçlarıdır; geçmiş tarama öyküsü sıklıkla bilinmemektedir. Yönetim rehberlerinin artmış hassasiyete sahip olabilmesi ancak son 5 yıla ait test sonuçları ve 25 yıl içindeki prekanser tedavisiyle ilgili öykü bilgileri mevcut ise mümkün olabilir.(29)

25 yaş ve üstü hastalar için anormal serviks kanseri tarama test sonuçlarından, kolposkopik biyopsi sonuçlarından veya histolojik HSIL tedavisinden sonra, tek başına HPV testi veya cotest ile takip tercih edilir. Tek başına servikal sitoloji ile takip, yalnızca HPV testi veya cotest yapma imkanı yoksa kabul edilebilir. Sitoloji, HPV veya cotest için 1 yıllık aralıklar önerildiğinde 6 aylık aralıklarla, HPV veya cotest için 3 yıllık aralıklar önerildiğinde yıllık olarak önerilir. Sitoloji, HPV veya cotestten daha az hassas olduğundan CIN3+ tespitinde benzer hassasiyet değerlerine ulaşabilmek için daha sık yapılmalıdır. 25 yaşından genç hastalarda ise sitoloji kullanılmalıdır, 25 yaş veya üzerinde HPV-tabanlı teste geçiş yapılır.(29)



Şekil 11: Bu şekil(37), yaygın görülen düşük dereceli tarama anormalliği (HPV-pozitif ASC-US) olan bir hastanın risk tahminlerine göre nasıl yönetileceğini göstermektedir. İlk tarama sonucu hastayı kolposkopiye götürecektir (yakın risk% 4,2). CIN 2'den düşük kolposkopinin 5-yıllık riski % 3,2'dir (1 yıllık geri dönüş). 1 yıllık kontrol vizitinde, ikinci bir HPV pozitif ASC-US sonucunun ani bir riski % 3,1'dir (1 yıllık dönüş). Hastanın sonraki takipte tekrar eden anormal taraması varsa, kolposkopi önerilir. HPV-bazlı test negatifse, 3 yıl içinde takip önerilir. Histolojik HSIL (CIN3) tanısı olan gebe olmayan tüm hastalarda tedavi önerilir ve takip kabul edilemez. Gebe olmayan histolojik HSIL (CIN2) hastalarında, hastanın tedavinin gelecekteki gebelik üzerindeki etkisine ilişkin

endişeleri kanserle ilgili endişelerden ağır basmadığı sürece tedavi önerilir. Skuamokolumnar bileşke veya lezyonun üst sınırı tam olarak görüntülenmediğinde veya endoservikal örneklemenin sonuçları, eğer yapılmış ise, CIN2+ veya derecelendirilmemiş olduğunda takip kabul edilemez (bkz. Şekil 11)(29)



Şekil 12: Histolojik HSIL'in klinik yönetimi(37)

Doğrudan bir kanser öncüsü olarak kabul edilen CIN3'ün aksine, CIN2 kayda değer bir regresyon oranına sahiptir. 1973'ten 2016'ya kadar yapılan çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta analizinde, konservatif olarak yönetilen CIN2'lerin %50'sinin gerilediğini, %32'sinin devam ettiğini ve %18'inin CIN3 +'ya ilerlediği gösterilmiştir. Çoğu regresyon özellikle ilk 12 ayda meydana gelirken, ilerleme oranları zamanla artmaya devam etmektedir. Regresyon oranları, 30 yaşın altındaki kadınlarda daha yüksektir (%60) (48)

En Az 2 Yıl Tekrarlayan Histolojik LSIL (CIN1) için Klavuz Önerileri; (37)

25 yaş ve üzerinde, en az 2 yıl ardışık kontrollerinde histolojik LSIL (CIN 1) saptanan hastalarda gözlem tercih edilir ancak, tedavi de kabul edilebilir bir seçenektir. Tedavi seçilmiş ve skuamokolumnar bileşke ve tüm lezyonlar kolposkopide tamamen izlenmiş ise, eksizyon veya ablasyon kabul edilebilir.

Histolojik LSIL (CIN 1), HPV enfeksiyonunun histolojik tezahürüdür. CIN 1, onkojenik (yüksek riskli) veya düşük riskli HPV enfeksiyonları ile ilişkili olabilir. HPV 16 CIN3'e göre CIN1'de daha az saptanır. Histolojik LSIL (CIN 1) ve HPV (+) ASCUS ve sitolojik LSIL biyolojik olarak aynıdır ve bu nedenle benzer şekilde yönetilmelidir. Özellikle genç hastalarda iyileşme oranları yüksektir. KPNC verileri, HPV (+) ASCUS veya LSIL'den sonra kolposkopi / biyopside en fazla CIN 1 bulunduğunda 5 yıllık CIN 3+ riskinin yaklaşık %2 olduğunu göstermiştir. Verilere dayanarak ve tedavinin olası zararlarını göz önünde bulundurarak mevcut öneriler, en az 2 yıl ardışık kontrolde histolojik LSIL (CIN1) teşhis edilen hastalarda gözlemin devamını tercih etmektedir. Tedavi, hasta tercihine göre ortak karar verildikten sonra kabul edilebilir bir seçenektir. Tahmin edilen anlık CIN3+ riski %25'lik tedavi eşiğinin altında olduğundan, bu özel bir durum olarak kabul edilmektedir.

2.3.4 SERVİKS KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

HPV, servikal prekanser ve kanserin ana etkenidir. Serviks kanserinin %99'undan fazlasından HPV sorumludur. Servikal displazi ve kanser riskleri benzerdir HPV dışında serviks kanserinin diğer risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir.(49)

- Cinsel ilişki yaşının erken olması
- Multipl partner
- Kişinin partnerinin önceki cinsel yaşam öyküsü
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü
- Multiparite: etyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte birden fazla doğum yapmanın serviks kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir.
- Aile öyküsü: ailesinde serviks kanseri bulunan hastaların serviks kanserine yakalanma riski artmaktadır
- İmmünsupresif hastalığı olanlar, Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu bulunanlar, uzun süreli kortikosteroid kullanan hastalar. İmmunsupresyon; HPV enfeksiyonunu artırarak dolaylı yoldan kanser gelişme riskini artırır.
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Siyah ırk
- Oral kontraseptif kullanımı

- Sigara: serviksteki hücrelerin sigara dumanında bulunan maddelerden etkilenerek hücresel değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir.
- Yetersiz beslenme (C vitamini, folik asitten eksik beslenme)

2.4. KOLPOSKOPİ

Kolposkopi, alt genital bölge veya anogenital bölgedeki farklılaşmayı çeşitli sıvılar yardımıyla kolposkop adı verilen bir büyüteçle inceleme yöntemidir. Anormal bir Pap testi sonrasında yapılan servikal intraepitelyal lezyonların (CIN) yerini ve kapsamını belirlemek için yapılan tanı testidir.(50) Anormal servikal tarama testlerini (sitoloji ve/veya HPV) veya serviks, vajina veya vulvanın kaba muayenesinde saptanan anormal bulguları değerlendirmek için kullanılır. Servikal kanseri tarama amacıyla değil tanı amacıyla kullanılan bir testtir.(51) Kolposkop serviksin tüm yüzeyini inceler. HPV enfeksiyonu en sık serviksin skuamokolumnar bileşkesi (scj) ve transformasyon zonuna yerleşir. Bu yüzden işlemi yapan kolposkopistin özellikle bu iki bölgeye odaklanması önemlidir.(52)

2.4.1 Kolposkopi Prosedürü

Kolposkop, ışıklandırılmış binoküler bir mikroskoptur ve değerlendirilecek dokudan yaklaşık 30 cm ileriye konumlandırılır. Vulvanın değerlendirilmesinde daha küçük büyütmeler kullanılırken, vajen ve serviks için daha büyük büyütmeler kullanılır.

Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir. Mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra, %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir. Ardından serviks ve üst vajina tekrar incelenir. 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 epitel hücrelerini glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen, iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller pozitif), iyodu tutan, koyu kahverengi boyanan bölgeler ise iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir. Başka bir teknik salin tekniğinde ise; asetik asit ve Schiller solüsyonunun

subepitelial damar yapısını gizlemesi nedeni ile servikse asetik asit yerine tuzlu su uygulanmakta, yeşil filtre kullanımı ile de kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır.

2.4.2 Kolposkopi Endikasyonları

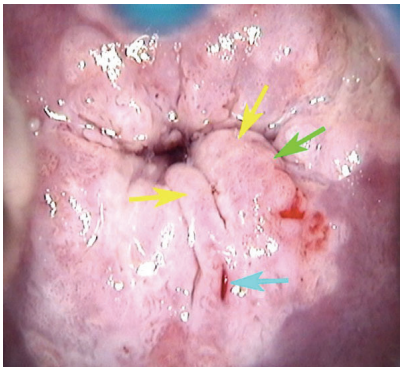
• Anormal smear sonucu olan olgular
• HPV pozitif (HPV 16-18) kadınlar
• Vulvar, vajinal ya da servikal kondilomu olan kadınlar
• Serviksin muayenesinde klinik şüphe varlığında
• Postkoital kanaması olan kadınlar *(53)*

HSIL sitolojisinden daha düşük dereceli olarak tanımlanan, yani HPV 16/18 enfeksiyonu kanıtının olmadığı ve tamamen normal kolposkopik izlenim mevcut olan (yani aseto-beyaz, metaplazi veya diğer görünür anormallik ve tamamen gözlenebilir skuamokolumnar bileşke yok), en düşük risk altındaki hastalar için hedeflenmemiş (rastgele) biyopsiler tavsiye edilmez ve tamamen normal kolposkopik izlenime sahip hastalar biyopsi yapılmadan takip edilebilir.

En düşük risk kriterlerini karşılamayanlarda, mevcut prekanser tanısı için tüm aseto-beyaz alanları hedefleyen, en az 2 ve 4'e kadar birden fazla hedefli biyopsi önerilir. ASCCP Kolposkopi Standartları, CIN2 +'nin atlanmaması için, kolposkopik izlenim normal olsa bile, herhangi bir derecede aseto-beyazlaşma, metaplazi veya başka bir anormallik mevcut ise biyopsi yapılması konusunu vurgular.(54)

Kolposkopide Patognomonik Bulgular;
İnner border sign (sınır içinde sınır): ASW saha içerisinde bir başka ASW demarkasyon hattının olmasıdır.
Ridge sign (tepe/sırt belirtisi): SCJ'a yakın uzanan opak çıkıntı olmasıdır.
Rag sign (paçavra belirtisi): Mekanik travma ile epitelin bir paçavra gibi yerinden kalkmasıdır.
Cuffed crypt (manşet biçimli kript ağzı): ASW saha içerisinde kenarları ASW olan kript ağızlarıdır.





Şekil 13: (55) **A)** İnner border sign (sınır içinde sınır) **B)** Ridge sign (tepe/sırt belirtisi)

2.4.3 Kolposkopide Şüpheli Bulgular

ASCCP önerilerine göre kolposkopik genel değerlendirmede öncelikle skuamokolumnar bileşkenin ve transformasyon zonunun görülüp görülemediğine bakılır. Normal kolposkopik bulgular; orijinal skuamöz epitel, kolumnar epitel, transformasyon zonudur.(56)

Orijinal skuamöz epitel, serviks ve vajen üzerini örten pembe, pürüzsüz bir epiteldir ve kolumnar epitel gibi bez açıklıkları ya da nabothi kistleri yoktur. Asetik asitle beyaz boyanmaz, Lugol ile kahverengi boyanır. (56)

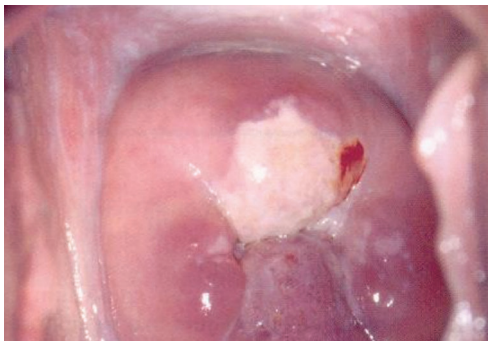
Kolumnar epitel ise tek katlı, mukus sekrete eden tabakadır ve asetik asit uygulamasını takiben üzüm benzeri bir şekil alır. Genelde kolumnar epitel endoservikal kanalda bulunur ancak ektoservikste de bulunabilir, buna ektropion adı verilir. (56)

Asetobeyaz epitel, lökoplaki(hiperkeratoz), punktuasyon, mozaik patern, atipik damarlanma ise kolposkopide şüphe uyandıran bulgulardır.(57)

Asetobeyaz Epitel: Dilüe asetik asit solüsyonunun servikse uygulanmasını takiben dens ve hızlı beyazlaşan yerler ciddi lezyon varlığını göstermektedir. (58)

Hiperkeratoz (Lökoplaki): Asetik asit uygulamadan önce görülen bu lezyonlar, mukozanın hiperkeratinizasyonu ve epitel hücrelerinde anormalliklerle karakterizedir. Lökoplaki, çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir ve bazen malingnensiye dönüşüm riski taşıyabilir (44). Kolposkopik terminolojiye göre, asetik asit uygulanmasından önce görünen beyaz epiteldir. Keratinizasyon bu bölgelerde anormaldir. En önemli nedeni HPV enfeksiyonudur.

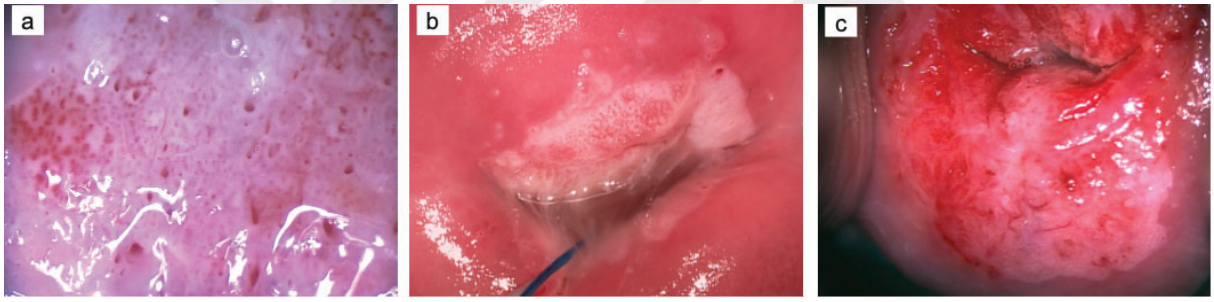




Şekil 14: (55) a. Hiperkeratoz b. Asetobeyaz epitel

Punktuasyon: Kapiller görünümün olduğu fokal bir kolposkopik patern olup, ince punktuasyon daha düşük dereceli lezyon, kaba punktuasyon yüksek dereceli lezyon varlığını göstermektedir.

Mozaik patern: Yeni damar oluşumunun izlendiği poligonal şekilde mozaik görünümlü kolposkopik bulgudur. Mozaik ne kadar küçükse lezyonun düşük dereceli ya da metaplazi olma olasılığı artar, ne kadar kaba ve geniş ise lezyonun yüksek dereceli olma olasılığı artar.



Şekil 15. (14)a. Punktuasyon b. Mozaik patern c. Atipik damarlanma

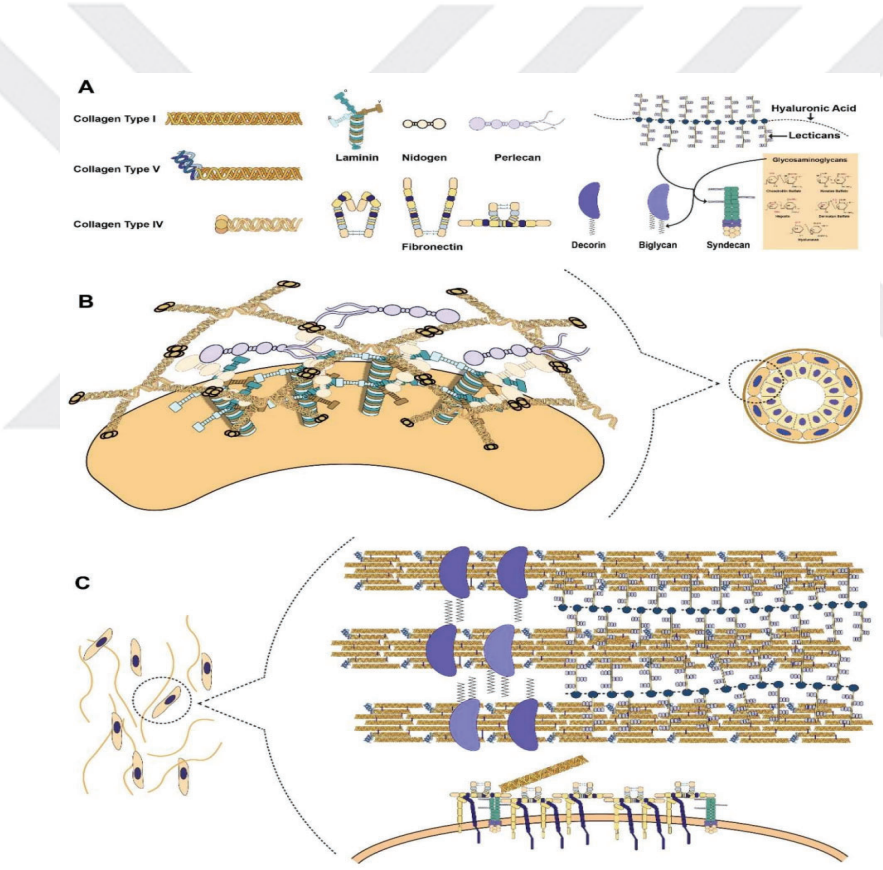
Atipik damarlanma: Kolposkopide atipik damarlanma, servikal dokuda görülen bir kolposkopik bulgudur. Bu terim, normalden farklı, düzensiz veya anormal vasküler desenleri tanımlamak için kullanılır. Atipik damarlanma, özellikle servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) veya diğer servikal anormalliklerle ilişkilendirilmiştir ve kolposkopik muayene sırasında önemli bir bulgu olarak kabul edilir.

Tablo 5: Kolposkopi için Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) sınıflandırması (59)

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

2.5.TİP IV KOLLAJEN

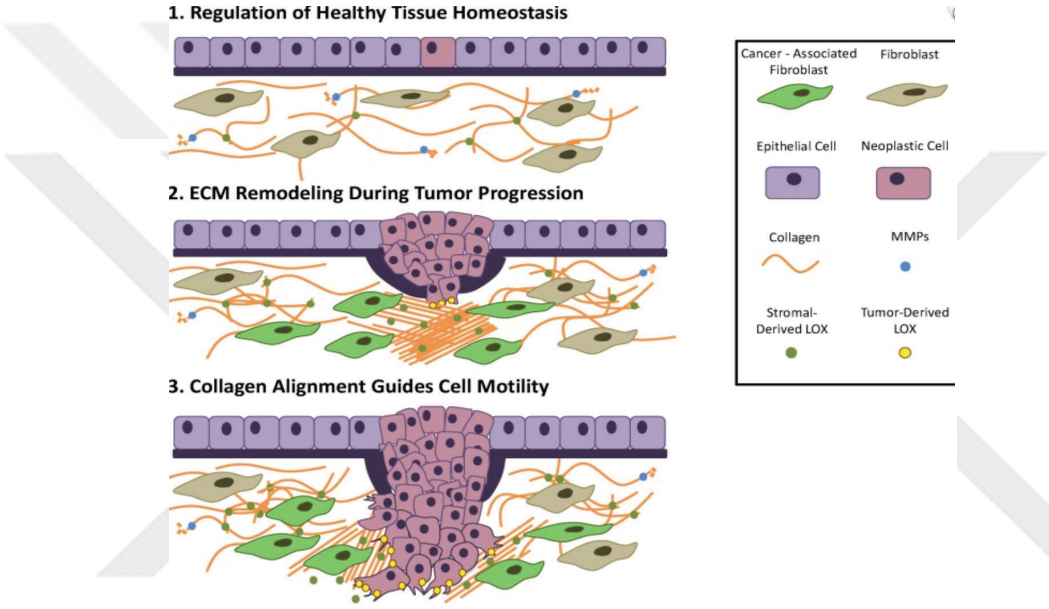
Hücre dışı matriks (ECM) proteinlerinin muazzam çeşitliliği, hücre fenotipini etkileyen farklı biyokimyasal ve biyofiziksel özellikler kazandırır. ECM, doku homeostazını korumak için olgunluğa ulaşana kadar gelişim sırasında sürekli olarak biriktirildiği, yeniden şekillendirildiği ve parçalandığı için oldukça dinamiktir. ECM'nin bileşimi ve organizasyonu, hücre davranışını ve farklılaşmasını kontrol etmek için zamansal ve mekânsal olarak düzenlenir, ancak ECM dinamiklerinin düzensizliği kanser gibi hastalıkların gelişmesine yol açar. ECM tarafından sunulan kimyasal ipuçları, hem gelişim hem de kanser ilerlemesi için temel itici güçler olarak takdir edilmiştir.(60) ECM, içinde var olan farklı yapıları ve özellikleri ortaya çıkaran çeşitli proteinlerden oluşur. ECM'nin ana bileşenleri arasında kolajen, proteoglikanlar, laminin ve fibronektin bulunur.(60)



Şekil 16. A: Ekstraselüler matriksin benzersiz bileşenlerini gösteriyor. B ve C farklı kolajenlerin, proteoglikanların, lamininlerin ve fibronektinin bazal membran (B) ve interstisyel ECM (C) içinde nasıl organize olduğunu gösteriyor.(60)

En önemli ECM bileşeni olan kolajen, matrisin birincil işlevsel özelliklerini belirler. Gerçekten de kolajenin birikimindeki veya bozunmasındaki değişiklikler ECM homeostazının kaybına yol açabilir(61,62).

Tümör hücreleri çoğaldıkça, çevreleyen ECM, mikro çevre ve yerleşik hücreler arasındaki dinamik etkileşimde önemli mimari değişikliklere uğrar. Fibronektin ve kolajen I, III ve IV'ün artan salgılanması da dahil olmak üzere bu değişiklikler, tümör ilerlemesinin ECM ve tümör hücreleri arasında sürekli bir etkileşim gerektirdiğini göstermektedir (şekil 17) (63).



Şekil 17. ECM ve tümör hücreleri arasındaki etkileşim (60)

Karsinom ve diğer kanser hücrelerinin önemli bir özelliği, bitişik bazal membranı delerek çevredeki dokulara göç etme yetenekleridir. ECM'nin bu yoğun, yüksek oranda çapraz bağlı membranı, yalnızca epitel hücreleri için çevredeki bağ dokusuna bir çapa görevi görmekle kalmaz, aynı zamanda epitel hücre göçüne karşı önemli bir bariyer görevi de görür (64).

Tümör ekstraselüler matrisinin (ECM) birincil bileşeni olan kollajen (COL), kanser biyolojisinde önemli bir konuma sahiptir.(65)Yükselmiş COL çapraz bağlanması ve birikimi, tümör büyümesini besleyen bir süreç olan integrin sinyal iletiminde rol oynamaktadır (66). Tümör ECM-reseptör etkileşimlerinde ve fokal yapışma yollarında yer alan COL genleri, tümör invazyonu ve metastazında önemli bir rol oynar.(67)

Kolajen, sağlıklı dokularda yapı ve işlev bütünlüğünün korunmasında kritik roller üstlenirken, kanser sürecinde ve klinik gidişatta da önemli etkiler ortaya koymaktadır. Kolajen kaybı, kalan tümör hücrelerinin, bozulmuş ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin ve mikro damarların aktive olmasına zemin hazırlayabilir. Bazı kanser evrelerinde kolajen, tümör yayılımını sınırlayan bir engel oluştururken; bazı aşamalarda ise hastalığın ilerlemesini kolaylaştırıcı bir ortam sağlayabilir. Ayrıca, kolajen parçalandığında ortaya çıkan ürünler, biyolojik etkinliklerini sürdürebilir ve bu durum, tümör anjiyogenezi ile invazyon süreçlerinin desteklenmesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, kolajenin ECM'deki diğer moleküllerle kurduğu etkileşimler de kanser oluşumu ve ilerlemesi üzerinde hem baskılayıcı hem de destekleyici etkiler gösterebilmektedir.(68)

Kanser hücrelerinin invaziv büyüme gerçekleştirebilmesi için, öncelikle bazal membranı (BM) parçalamaları gerektiği düşünülmektedir. Bu süreçte, tip IV kollojenazın önemli bir rol üstlendiği bildirilmektedir. Bugüne dek, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) lezyonlarında BM'nin temel bileşenlerine özgü antiserumlar kullanılarak yapılan çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır. Öte yandan, servikal HPV lezyonlarına yönelik bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. (69)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, servikal displazi nedeniyle kolposkopi yapılan hastalarda Tip IV kollajen düzeylerini incelemeyi ve bu düzeylerin histopatolojik tanı ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Kolposkopik değerlendirme sırasında elde edilen verilerin, serviks kanserinin preinvaziv lezyonlarıyla ilişkisini ortaya koymak ve bu doğrultuda daha etkili tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilmesine katkı sağlamak hedeflenmektedir.

Çalışmanın hipotezi, servikal displazi veya HPV pozitifliği nedeniyle kolposkopi yapılan hastalar arasında servikal yıkama sıvısında tespit edilen Tip IV kolajen seviyeleri ile kolposkopik biyopsi patoloji sonuçları açısından anlamlı fark olup olmadığıdır.

Çalışmamız türü prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Şubat 2025 ile Mart 2025 tarihleri arasında S.B.Ü İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğine başvuran, %89 güç ve %5 yanılma payı ve 0.39 etki gücü ile G*Power 3.1.9.4 programı ile hesaplanan örneklem büyüklüğüne göre servikal displazi veya HPV pozitifliği nedeniyle kolposkopi yapılan, gebe olmayan, histerektomize olmayan kolposkopide elde edilen biyopsi örneklerinin histopatolojik tanısı Lsil olan 30 kadın, histopatolojik tanısı Hsil olan 30 kadın ile kolposkopide elde edilen biyopsi örneklerinin histopatolojik sonucu servikal intraepitelyal neoplazi saptanmayan 28 kadın da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1 ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

-Sağlıklı 18-75 yaş arası gebe olmayan kadın hastalar,
-Tanı anında Pap Smear/HPV Dna sonuçları nedeniyle servikal displazi ön tanısıyla kolposkopi yapılan ve kolposkopi sonucu servikal intraepitelyal neoplazi rastlanmayan, Lsil, Hsil olarak sınıflandırılan hastalar
-Tanı sonrası takip ve tedavileri S.B.Ü Kanuni Sultan Süleyman EAH de devam eden olgular

3.2 ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Gebelik durumu
- Bilinen immün sistem yetmezliği olması
- Bilinen kanser öyküsü olması
- Hastanın çalışmadan ayrılmak istemesi
- Kolposkopik muayenenin tamamlanamamış olması.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Sağlık Bakanlığı'nın yürüttüğü servikal kanser tarama programı kapsamında, 30-65 yaş arası cinsel olarak aktif kadınlardan rutin olarak smear ve HPV testleri alınmaktadır. Ülkemizdeki mevcut sağlık hizmeti olanakları dikkate alındığında, ideal tarama yöntemi, her beş yılda bir uygulanan HPV testi ya da Pap-smear (servikal sitoloji) testidir. Servikal sitoloji, serviksten dökülen hücrelerin özel bir fırça yardımıyla toplanıp mikroskop altında incelenmesi esasına dayanan, sitolojik bir tarama yöntemidir. Bu yöntem sayesinde, henüz belirgin klinik semptomu olmayan preinvaziv servikal lezyonlar tespit edilebilmektedir. Sitoloji sonucunda risk saptanan olgularda kesin tanı, kolposkopi yöntemiyle doğrulanmaktadır.

Bu çalışmada, hastanemiz kadın hastalıkları polikliniklerine başvurarak smear veya HPV testi yapılan, sonuçlarında servikal displazi saptandığı için kolposkopi uygulanan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların bilgileri prospektif olarak hastalardan alınan anamnez ve hastane otomasyon sisteminden alınan sonuçlar ile toplanmıştır. Hastalara ait demografik veriler, obstetrik öyküler, smear, HPV ve kolposkopi sonuçları ile servikal yıkama sıvısı örneklerinden ELİSA kiti ile çalışılan Tip IV kollajen sonuçları toplanarak bir veri dosyasına kaydedilmiştir.

3.4. BAKILAN PARAMETRELER

Kolposkopi yapılan menapoz olmayan hastalarda rutin olarak bakılan BHCG değeri görülecektir. Ayrıca hastaların kolposkopi yapılma nedenini oluşturan Pap Smear / HPV Dna sonuçları incelenecektir. Kolposkopi sırasında alınan servikal yıkama sıvısı örneklerinde Tip IV kollajen düzeyi karşılaştırılacaktır.

3.5. VERİ TOPLAMA FORMU

Tablo 6: HASTA TAKİP FORMU / OLGU RAPOR FORMU

Araştırma Adı: Servikal Displazi Nedeniyle Kolposkopi Yapılan Hastalarda Tip IV Kollajen Düzeyinin İncelenmesi

Parametre	**Bilgi**
İsim Soyisim	
TC	
Telefon	
Yaş	
Boy	
Kilo	
Vücut Kitle İndeksi (BMI)	
Kan Basıncı	
Gravida	
Parite	
Abortus/Küretaj	
Son Adet Tarihi (SAT)-adet düzeni	
İlk Gebelik Yaşı	
Menopoz Durumu	
Sigara Kullanımı	
Diyabet Varlığı	
RİA / OKS Kullanım Öyküsü	
Bilinen Hastalık	
Kullanılan İlaç	
Geçirilmiş Operasyon	
Ailede Kanser Öyküsü	
Pap Smear / HPV DNA Sonucu	
Servikal Yıkama Sıvısı Tip-IV Kollajen Seviyesi	
Kolposkopik Biyopsi Histopatolojik Sonuç	

3.6. YÖNTEM

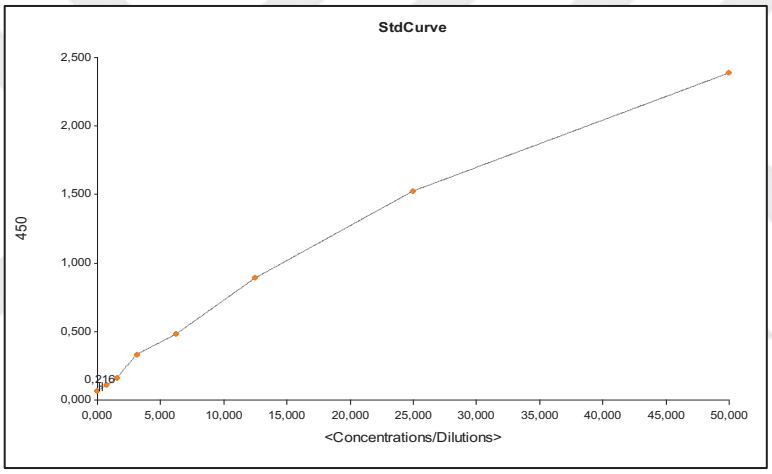
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyan ve onay veren hastalar kolposkopik muayene esnasında rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem gözlemlendiken sonra, serviksi tamamen ortaya çıkartılacak şekilde spekulum vajinaya yerleştirildi. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelendi. Kolposkop olarak Olympus ocs-500 kolposkopi cihazları kullanılmıştır. Kolposkopi sırasında serviks serum fizyolojik ile yıkandı, bu yıkama sıvısından alınan örnekler çalışmada kullanılmak üzere santrifüj işlemi sonrası -80 derece buzdolabında saklandı. Küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile patolojik damarlanma varlığı araştırıldı. Sonra %3 asetik asit uygulanarak 60-120 saniye beklenerek küçük ve büyük büyültmelerde serviks tarandı. Aseto-white alanlar, punktat görünüm, mozaik patern, patognomonik bulgular *İnner border sign (sınır içinde sınır*), *Ridge sign (tepe/sırt belirtisi*), Rag *sign (paçavra belirtisi), Cuffed crypt (manşet biçimli kript ağzı)* ve patolojik damarlanma alanları tespit edildi. Bunların sonucunda şüpheli görülen alanlardan patoloji için biyopsi alındı. Daha sonra hastaların patoloji sonuçları kaydedildi. Patoloji sonuçları Bethesda sistemine göre sınıflandırılıp displazi saptanmayan, L-SİL, H-SİL olarak gruplandırıldı. Hastaların yaşları, gravida ve parite durumları da öğrenilerek kaydedildi. Demografik veriler hasta takip formuna kaydedildi.

Tablo 7: Tip IV Kollajen Test Kiti Özellikleri

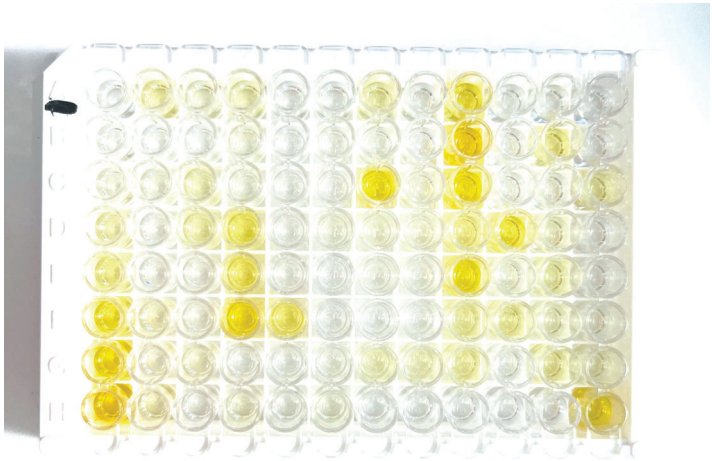
Karakteristik	Açıklama
Duyarlılık	0.47 ng/mL
Ölçüm Aralığı	0.78 – 50 ng/mL
Spesifiklik	Kit, numunelerde İnsan COL4'ü tanır. İnsan COL4 ile benzer yapılar arasında anlamlı çapraz reaktivite veya girişim gözlenmemiştir.
Tekrarlanabilirlik	Varyasyon katsayısı (CV) %10'un altındadır.

Çalışmada Kullanılacak Tip IV Kollajen ELİSA Kitinin Test Prensibi

Bu ELISA kiti, Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, insan COL4'e (Tip IV Kollajen) özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Numuneler (veya standartlar), mikro ELISA plakasındaki kuyucuklara eklenir ve özgül antikorla etkileşir. Daha sonra, insan COL4'e özgü biyotinile edilmiş tespit antikoru ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı sırasıyla her bir kuyucuğa eklenerek inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkama adımıyla uzaklaştırılır. Her kuyucuğa substrat çözeltisi eklenir. Sadece insan COL4, biyotinile antikor ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılır ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Elde edilen OD değeri, insan COL4 konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerdeki insan COL4 miktarı, bu OD değerleri standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplandı.



Şekil 18: ELISA testiyle İnsan COL4 düzeylerinin kantitatif analizi için oluşturulan standart eğri. X ekseninde standart çözelti konsantrasyonları (ng/mL), Y ekseninde ise 450 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değerleri yer almaktadır. Eğri, bilinen konsantrasyonlara karşılık gelen optik yoğunluk (OD) değerlerine göre oluşturulmuştur.



Şekil 19: İnsan COL4 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kullanılan ELISA mikrotitre plakasının ölçüm sonrası görünümü. Sarı renk, örneklerde veya standartlarda pozitif reaksiyon olduğunu; renksiz kuyucuklar ise negatif veya düşük yoğunluklu örnekleri göstermektedir.

3.7 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin çoklu gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin çoklu grupların karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. LSIL (CIN1) ve HSIL (CIN2-3) varlığının ayırıcı tanısı için ROC Eğrisi altında kalan alanlar hesaplanmış, Duyarlılık özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve LR (+) değerleri ile değişkenlerin kestirim değeri (Cut off) belirlenmiştir. Sonuçlar, $p<0,05$ olduğu durumlarda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

3.8 İZİNLER – ETİK KONULAR

Çalışmamız, T.C. SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde etik kurul onayı 22/01/2025 tarihinde KAEK/2025.01.18 sayı numarası ile alınmıştır. Araştırmada yer alan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır. İstanbul S.B.Ü Kanuni Sultan Süleyman EAH Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 22.01.2025 tarihli toplantısında bu çalışma için oy birliği ile Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmediği, etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

4.1 DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya toplam 88 hasta dahil edilmiş olup, servikal biyopsi sonucu kronik servisit olan hastalar kontrol grubunu (n=28) ve servikal biyopsi sonucu sonucu LSIL olan (n=30) ve servikal biyopsi sonucu sonucu HSIL olan (n=30) hastalar da çalışma grubunu oluşturmuştur.

Çalışmaya dahil edilen kontrol, LSIL (CIN1) ve HSIL (CIN2-3) gruplarının demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (BMI) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,776; p=0,628; p=0,250; p=0,484). Benzer şekilde, sistolik arter basıncı (SAB) ve diyastolik arter basıncı (DAB) ortalamaları da gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0,075; p=0,905).

Obstetrik anamnez açısından değerlendirildiğinde, gravida, parite, abortus ve küretaj ortalamaları bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,675; p=0,999; p=0,716; p=0,454). Ayrıca, doğum şekli, adet düzeni, ilk gebelik yaşı, menopoz durumu ve menopoz yaşı dağılımları açısından da üç grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,465; p=0,590; p=0,665; p=0,746; p=0,683). Prezervatif, rahim içi araç (RIA) ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı gibi korunma yöntemlerinin dağılımları da gruplar arasında benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,999; p=0,824). Ancak, sigara içiciliği açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,035) ve bu farklılık HSIL grubunda sigara içiciliğinin daha yüksek olması şeklinde kendini göstermiştir. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 8'de yer almaktadır.

Tablo 8: Demografik veriler

Demografik veriler		Kontrol Grubu	LSIL Grubu	HSIL Grubu	p
Yaş	**Ort±SS**	43,86±8,58	45,2±9,89	43,47±10,92	0,776*
Boy (cm)	**Ort±SS**	1,64±0,05	1,62±0,06	1,62±0,06	0,628*
Kilo (kg)	**Ort±SS**	76,54±16,7	70,53±13,61	71,67±12,72	0,250*
BMI	**Ort±SS**	28,65±6,12	26,93±5,58	27,33±5,22	0,484*
SAB	**Ort±SS**	112,5±4,41	110±7,43	108,67±6,81	0,075*
DAB	**Ort±SS**	65,36±5,08	66±5,63	65,67±5,68	0,905*
	Ort±SS	2,39±1,57	3,4±2,33	3,37±2,44	
Gravida	**Median (IQR)**	2 (1-3)	3,5 (1-5)	3 (2-4)	0,675‡
	Ort±SS	1,68±0,91	2,43±1,74	2,33±1,3	
Parite	**Median (IQR)**	2 (1-2)	2,5 (1-3)	2 (1-3,25)	0,999‡
	Ort±SS	0,54±0,74	0,4±0,77	0,73±1,8	
Abortus	**Median (IQR)**	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,716‡
	Ort±SS	0,18±0,67	0,6±1,25	0,3±0,7	
Küretaj	**Median (IQR)**	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,454‡
	Doğum (-)	3 10,71%	3 10,00%	3 10,00%	
	NSD	19 67,86%	20 66,67%	19 63,33%	
	C/S	6 21,43%	6 20,00%	4 13,33%	
Doğum Şekli	**NSD+C/S**	0 0,00%	1 3,33%	4 13,33%	0,465+
	Reprodüktif	14 50,00%	16 53,33%	19 63,33%	
	Premenapoz	1 3,57%	2 6,67%	0 0,00%	
Adet Düzeni	**Menapoz**	13 46,43%	12 40,00%	11 36,67%	0,590+
İlk Gebelik Yaşı	**Ort±SS**	21,4±4,2	22,48±5,5	21,55±4,34	0,665*
Menapoz durumu	**Hayır**	15 53,57%	18 60,00%	19 63,33%	
	Evet	13 46,43%	12 40,00%	11 36,67%	0,746+
Menapoz Yaşı	**Ort±SS**	46,15±4,22	45±6,02	46,73±3,98	0,683*
	Sigara (-)	21 75,00%	18 60,00%	14 46,67%	
	Ara Sıra İçiyor	2 7,14%	7 23,33%	3 10,00%	
Sigara İçiciliği	**İçiyor**	5 17,86%	5 16,67%	13 43,33%	**0,035+**
Prezervatif Kullanımı	**Hayır**	15 53,57%	16 53,33%	16 53,33%	
	Evet	13 46,43%	14 46,67%	14 46,67%	0,999+
	Hiç Biri	16 57,14%	14 46,67%	12 40,00%	
	RIA	6 21,43%	10 33,33%	9 30,00%	
RIA ve OKS Kullanımı	**OKS**	3 10,71%	4 13,33%	6 20,00%	
	RIA+OKS	3 10,71%	2 6,67%	3 10,00%	0,824+

***Tek Tönlü Varyans Analizi ‡Kruskal Wallis testi +Ki Kare testi**

Çalışma kapsamındaki kontrol, LSIL (CIN1) ve HSIL (CIN2-3) gruplarının medikal öykülerine ilişkin veriler karşılaştırıldığında; bilinen hastalık varlığı, diyabet varlığı ve kullanılan ilaçların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,071; p=0,378; p=0,806). Ayrıca, tiroid ilacı, antidepresan ve oral antidiyabetik (OAD) kullanımı açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,061; p=0,997; p=0,657). Bunun yanı sıra, geçirilmiş operasyon öyküsü ve ailede kanser öyküsü varlığı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,289; p=0,133).

Tablo 9: Medikal öykülerine göre kontrol ve çalışma gruplarının dağılımı

		Kontrol Grubu		LSIL (CIN1) Grubu		HSIL (CIN2-3) Grubu		P+
Bilinen Hastalık	**Hayır**	20	71,43%	15	50,00%	23	76,67%	
	Evet	8	28,57%	15	50,00%	7	23,33%	0,071
Diyabet Varlığı	**Hayır**	25	89,29%	29	96,67%	26	86,67%	
	Evet	3	10,71%	1	3,33%	4	13,33%	0,378
Kullanılan İlaç	**Hayır**	20	71,43%	19	63,33%	20	66,67%	
	Evet	8	28,57%	11	36,67%	10	33,33%	0,806
Tiroid	**Hayır**	28	100,00%	25	83,33%	28	93,33%	
	Evet	0	0,00%	5	16,67%	2	6,67%	0,061
Antidepresan	**Hayır**	26	92,86%	28	93,33%	28	93,33%	
	Evet	2	7,14%	2	6,67%	2	6,67%	0,997
OAD	**Hayır**	23	82,14%	27	90,00%	25	83,33%	
	Evet	5	17,86%	3	10,00%	5	16,67%	0,657
Geçirilmiş Operasyon	**Operasyon yok**	14	50,00%	14	46,67%	18	60,00%	
	Jinekolojik Operasyon	9	32,14%	7	23,33%	3	10,00%	
	Jinekoloji Dışı Operasyon	5	17,86%	9	30,00%	9	30,00%	0,289
Ailede Kanser Öyküsü	**Yok**	16	57,14%	18	60,00%	21	70,00%	
	Jinekolojik Malignite	4	14,29%	0	0,00%	1	3,33%	
	Diğer Malignite	8	28,57%	12	40,00%	8	26,67%	0,133

+Ki kare testi

4.2 ÇALIŞMA GRUPLARI ARASI KARŞILAŞTIRMALI BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 88 hasta, tanı aşamasında yapılan HPV test sonuçları açısından değerlendirildiğinde; hastaların %3,4'ünün (n=3) HPV testinin negatif, %40,9'unun (n=36) HPV 16 pozitif, %9,1'inin (n=8) HPV 18 pozitif ve %59,1'inin (n=52) HPV'nin diğer tipleri açısından pozitif olduğu belirlenmiştir. Bazı hastalarda birden fazla HPV tipinin birlikte pozitif olduğu da saptanmıştır. Hastaların PAP smear sonuçları incelendiğinde ise %64,8'inin (n=57) sonucu malignite açısından negatif, %20,5'inin (n=18) ASC-US (Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler), %4,5'inin (n=4) ASC-H (Atipik Skuamöz Hücreler -Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon dışlanamaz), %6,8'inin (n=6) LSIL ve %3,4'ünün (n=3) HSIL tanısı aldığı görülmüştür.

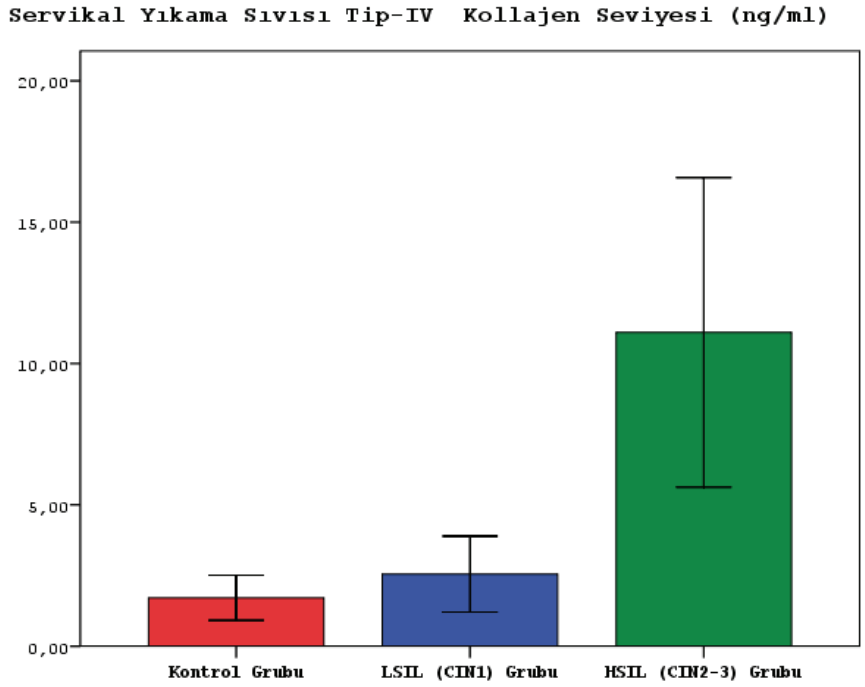
Çalışmada, kontrol, LSIL (CIN1) ve HSIL (CIN2-3) grupları arasında çeşitli klinik ve histopatolojik parametreler karşılaştırıldığında; PAP smear sonuçları dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da (p=0,057), HPV 16 pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuş ve bu pozitifliğin HSIL grubunda daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir (p=0,006). Buna karşılık, HPV 18 pozitifliği gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir (p=0,342). HPV'nin diğer tiplerine ait pozitiflik oranları ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiş (p=0,006) ve bu pozitiflik HSIL grubunda daha düşük bulunmuştur. Kolposkopik biyopsiyle elde edilen histopatolojik sonuçlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış (p=0,0001), özellikle HSIL grubunda CIN2-HSIL ve CIN3-HSIL oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. İmmunohistokimyasal incelemelerde de anlamlı farklar bulunmuş; HSIL grubunda hem P-16 pozitifliği (p=0,0001) hem de Ki-67 ekspresyonunda epitel 2/3 ve tam kat tutulumu (p=0,0001) belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 10 : Tüm grupların PAP Smear, HPV DNA, Servikal biyopsi sonuçlarının dağılımı

		Kontrol Grubu		LSIL (CIN1) Grubu		HSIL (CIN2-3) Grubu		P+
PAP Smear Sonucu	**Malignite (-)**	22	78,57%	20	66,67%	15	50,00%	0,057
	ASCUS	6	21,43%	5	16,67%	7	23,33%	
	ASC-H	0	0,00%	1	3,33%	3	10,00%	
	LSIL	0	0,00%	4	13,33%	2	6,67%	
	HSIL	0	0,00%	0	0,00%	3	10,00%	
HPV 16+	**Yok**	18	64,29%	23	76,67%	11	36,67%	**0,006**
	Var	10	35,71%	7	23,33%	19	63,33%	
HPV 18+	**Yok**	24	85,71%	29	96,67%	27	90,00%	0,342
	Var	4	14,29%	1	3,33%	3	10,00%	
HPV Diğer	**Yok**	10	35,71%	7	23,33%	19	63,33%	**0,006**
	Var	18	64,29%	23	76,67%	11	36,67%	
Kolposkopik Biyopsi Histopatolojik Sonucu	**Kronik Servisit**	28	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	**0,0001**
	CIN-1	0	0,00%	30	100,00 %	0	0,00%	
	CIN-2 HSIL	0	0,00%	0	0,00%	14	46,67%	
	CIN-3 HSIL	0	0,00%	0	0,00%	16	53,33%	
İmmuno-histokimyasal P-16	**Negatif**	26	92,86%	15	50,00%	0	0,00%	**0,0001**
	Zayıf +	2	7,14%	9	30,00%	4	13,33%	
	Pozitif	0	0,00%	6	20,00%	26	86,67%	
İmmuno-histokimyasal Kİ-67	**Negatif**	10	35,71%	0	0,00%	0	0,00%	**0,0001**
	Epitel 1/3+	18	64,29%	28	93,33%	4	13,33%	
	Epitel 2/3+	0	0,00%	2	6,67%	18	60,00%	
	Tam Kat+	0	0,00%	0	0,00%	8	26,67%	

+Ki Kare testi

4.3 TİP IV KOLLAJEN SONUÇLARI



Şekil 20: Çalışma gruplarındaki servikal yıkama sıvısı Tip IV kollajen seviyeleri

Tablo 11: Servikal Yıkama Sıvısı Tip-IV Kollajen Seviyesi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	**p**
Kontrol Grubu / LSIL (CIN1) Grubu	0,445
Kontrol Grubu / HSIL (CIN2-3) Grubu	**0,001**
LSIL (CIN1) Grubu / HSIL (CIN2-3) Grubu	**0,007**

Kontrol, LSIL (CIN1) ve HSIL (CIN2-3) gruplarının servikal yıkama sıvısı Tip-IV kollajen seviyesi (ng/ml) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002). HSIL (CIN2-3) grubunda servikal yıkama sıvısı Tip-IV kollajen seviyesi (ng/ml) ortalamaları Kontrol ve LSIL (CIN1) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,001, p=0,007), Kontrol ve LSIL (CIN1) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,445).

Tablo 12: Çalışma grupları arasındaki Tip IV Kollajen seviyelerinin istatistiksel karşılaştırması

	Servikal Yıkama Sıvısı Tip-IV Kollajen Seviyesi (ng/ml)	
	Ort±SS	**Median (IQR)**
Kontrol Grubu	1,71±1,89	1,63 (0,29-2,06)
LSIL (CIN1) Grubu	2,55±3,18	1,56 (0,64-3,11)
HSIL (CIN2-3) Grubu	11,1±12,66	4,67 (1,28-19,69)
p		**0,002**

‡Kruskal Wallis testi

Kontrol grubuna göre LSIL (CIN1) varlığının ayrıcı tanısında servikal yıkama sıvısı Tip-IV Kollajen seviyesi değişkeninin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. Servikal yıkama sıvısı Tip-IV Kollajen seviyesi için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,615 (0,463 - 0,751) bulunmuştur. Istenilen sınır değer 0,700 altındadır. (tablo 13)

Kontrol grubuna göre HSIL (CIN2-3) varlığının ayrıcı tanısında servikal yıkama sıvısı Tip-IV Kollajen seviyesi değişkeninin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. Servikal yıkama sıvısı Tip-IV Kollajen seviyesi için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,779 (0,634 - 0,887) bulunmuştur. İstenilen sınır değer 0,700 üzerindedir.

LSIL (CIN1) grubuna göre HSIL (CIN2-3) varlığının ayrıcı tanısında servikal yıkama sıvısı Tip-IV Kollajen seviyesi değişkeninin önemini belirlemek için ROC Eğrisi altında kalan alan analizi yapılmıştır. Servikal yıkama sıvısı Tip-IV Kollajen seviyesi için ROC Eğrisi altında kalan alan 0,716 (0,565-0,837) bulunmuştur. İstenilen sınır değer 0,700 üzerindedir.

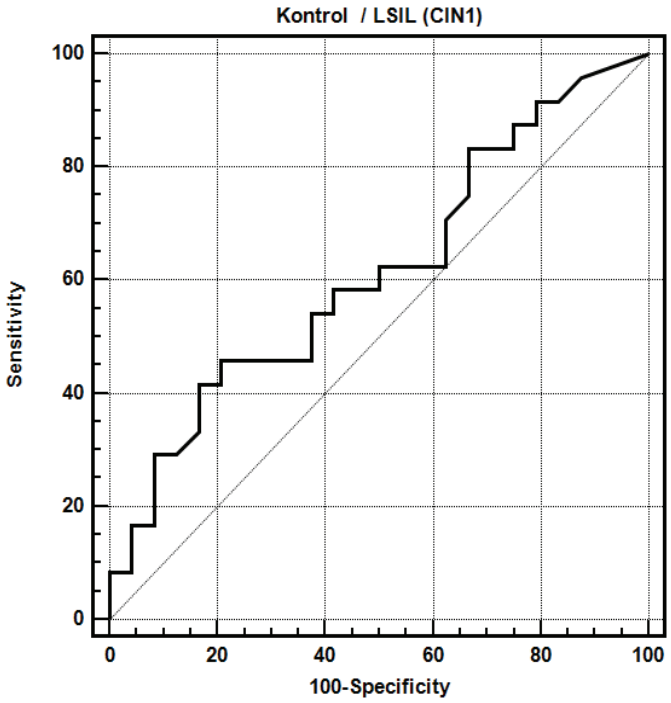
Tablo 13: Çalışma grupları arasında Tip IV Kollajen seviyelerinin ayırıcı tanı için önemi

Servikal Yıkama Sıvısı Tip-IV Kollajen Seviyesi (ng/ml)	**Kontrol / LSIL (CIN1)**	**Kontrol / HSIL (CIN2-3)**	**LSIL (CIN1) / HSIL (CIN2-3)**
ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC)	0,615	0,779	0,716
SE	0,082	0,069	0,08
%95 Güven Aralığı	0,463-0,751	0,634-0,887	0,565-0,837
p	**0,016**	**0,0001**	**0,004**

Tablo 14: Çalışma gruplarının Tip IV Kollajen düzeyi açısından istatistiksel anlamı

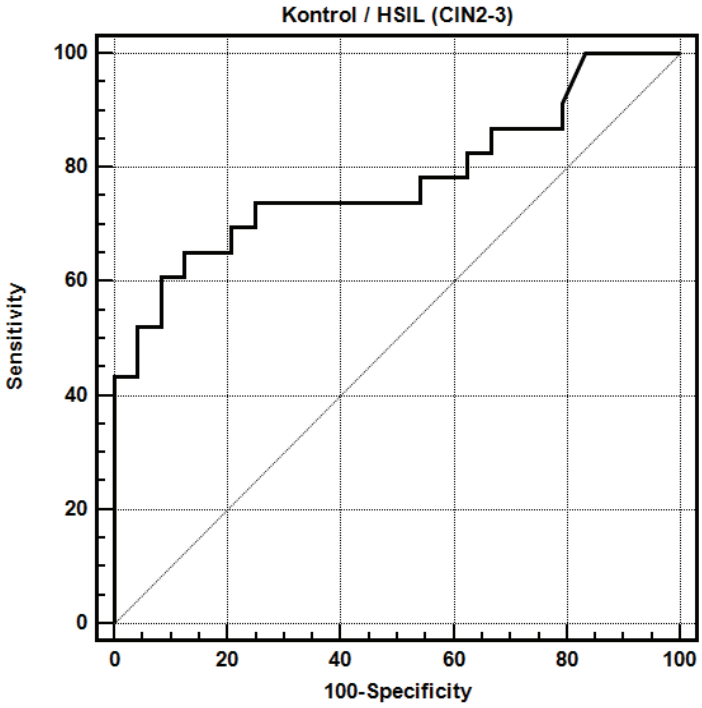
	Kestirim Noktası (cut off)	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	LR (+)
Kontrol / LSIL (CIN1)	**>2,10**	41,67	83,33	71,40	58,84	2,50
Kontrol /HSIL (CIN2-3)	**>3,02**	65,22	87,50	83,35	72,49	5,22
LSIL (CIN1) / HSIL (CIN2-3)	**>4,42**	60,87	83,33	77,82	69,00	3,65

Servikal yıkama sıvısı Tip-IV kollajen seviyesi değişkeninde kontrol-LSİL (CIN 1) için >2,10 kestirim noktası için duyarlılık 41,67, özgüllük 83,33, pozitif kestirim değeri 71,40, negatif kestirim değeri 58,84 ve LR (+) değeri 2,50 bulunmuştur.



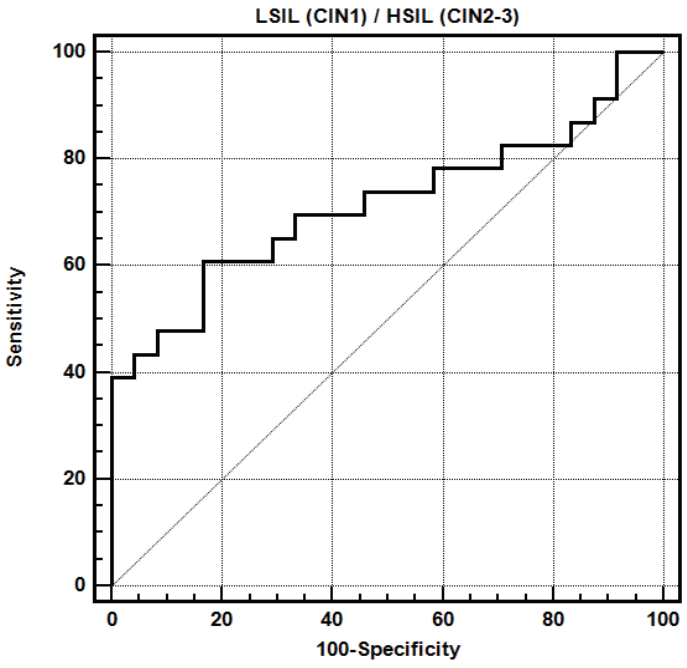
Şekil 21: Kontrol -LSİL gruplarının ROC eğrisi

Servikal yıkama sıvısı Tip-IV kollajen seviyesi değişkeninde kontrol-HSIL (CIN 2-3) için >3,02 kestirim noktası için duyarlılık 65,22, özgüllük 87,50, pozitif kestirim değeri 83,35, negatif kestirim değeri 72,49 ve LR (+) değeri 5,22 bulunmuştur.



Şekil 22: Kontrol -HSİL gruplarının ROC eğrisi

Servikal yıkama sıvısı Tip-IV kollajen seviyesi değişkeninde LSIL (CIN1)-HSIL (CIN2-3) için >4,42 kestirim noktası için duyarlılık 60,87, özgüllük 83,33, pozitif kestirim değeri 77,82, negatif kestirim değeri 69,00 ve LR (+) değeri 3,65 bulunmuştur.



Şekil 23: LSİL -HSİL gruplarının ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Serviks kanserinin tüm dünyada yeni vaka oranı yılda 100.000 kadında 7,7'dir. Servikal kanser ne kadar erken yakalanırsa, kişinin teşhis konulduktan sonra beş yıl hayatta kalma şansı o kadar artar. Servikal kanserlerin %41,6'sı lokal evrede teşhis edilir. Lokal evrede tanı konulan servikal kanser için 5 yıllık göreceli sağ kalım %91,4'tür. 2025 yılında 13.360 yeni rahim ağzı kanseri vakasının görüleceği ve yaklaşık 4.320 kişinin bu hastalıktan öleceği tahmin ediliyor.(70) Günümüzde tarama programları ve aşı uygulamaları sayesinde serviks kanseri önlenebilir kanserler arasında değerlendirilmektedir. Servikal kanser tarama programlarının düzenli uygulanması ve risk gruplarının takibi, hastalığın erken evrede tespit edilmesini sağlayarak mortaliteyi azaltmada kritik rol oynamaktadır (71). Serviks kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olan insan papilloma virüsü (HPV), yalnızca kansere değil, aynı zamanda kanser öncesi çeşitli lezyonlara da neden olabilmektedir.

Söz konusu prekanseröz lezyonların erken tanısı ve takibi, invaziv kansere dönüşümün önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, servikal displazilerin değerlendirilmesinde çeşitli immünohistokimyasal belirteçler (p16, Ki-67 gibi) tanı ve prognoz açısından kullanılmaktadır. Bununla birlikte, noninvaziv olarak uygulanabilecek yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi, hem erken tanıya hem de hasta yönetimine katkı sağlayacaktır. Bu çalışma kapsamında ele alınan Tip IV kollajen, bazal membranın temel yapısal komponentlerinden biri olup, epitel-stroma etkileşiminde kritik bir rol oynamaktadır. HPV'ye bağlı displastik değişikliklerde bazal membran bütünlüğünün bozulması, Tip IV kollajen düzeylerinde değişimlere neden olabilmektedir. Bu özelliği sayesinde Tip IV kollajen, servikal displazilerin biyolojik davranışını yansıtabilecek potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda Tip IV kollajen düzeylerinin incelenmesiyle servikal lezyonların ilerleyişi hakkında bilgi edinilmesi ve bu belirtecin klinik kullanıma yönelik değerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, servikal displazi derecesi arttıkça servikal yıkama sıvısındaki Tip IV kollajen düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Elde edilen veriler, Tip IV kollajenin, servikal dokularda meydana gelen displastik değişikliklerin biyokimyasal bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle invaziv olmayan bir örnekleme yöntemiyle (servikal yıkama sıvısı) ölçülen bu parametrenin, displazi şiddetiyle korelasyon göstermesi, ileride tanısal süreçlerde tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir. Bu bulgu, mevcut tarama ve tanı yaklaşımlarına biyokimyasal bir katkı sağlayabilecek potansiyelini ortaya koymakta ve non-invaziv yöntemlerle hücresel düzeydeki değişikliklerin saptanabilirliğini desteklemektedir.

Tip IV kollajenin kanser progresyonundaki rolüne dair literatürde giderek artan sayıda çalışma bulunmaktadır. Ikeda ve arkadaşlarının The American Journal of Pathology'de yayımlanan çalışmasında, (72) COL4A5 ve COL4A6 genlerinin promotör bölgelerinde meydana gelen hipermetilasyonun, özellikle α5(IV) ve α6(IV) kollajen zincirlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu epigenetik değişikliklerin, kolorektal kanser dokularında ve hücre hatlarında bazal membran yapısının bozulmasına yol açtığı bildirilmiştir. Bazal membran bütünlüğünün kaybı, invaziv tümör davranışları ile yakından ilişkili olup, bu zincirlerin ekspresyon kaybının kanser ilerlemesinde kritik bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. (72) Benzer şekilde, Tanaka ve arkadaşlarının (73) kolorektal kanser üzerine yaptığı immünohistokimyasal analizler de α5(IV)/α6(IV) zincirlerinin normal dokuda mevcutken, invazyonla birlikte kaybolduğunu göstermiştir. Bu bulgular, tip IV kollajen zincirlerinin, tümör dokusunda bazal membran yapısının yeniden şekillenmesi sürecinde regülasyona uğradığını ve genetik ya da epigenetik mekanizmalarla kontrol edilebildiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, servikal displazili olgularda Tip IV kollajen düzeylerinin incelenmesi, bazal membran bütünlüğü ile hücresel atipi arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymak açısından önemli bir adım niteliğindedir. Elde edilen bulgular, Tip IV kollajenin yalnızca yapısal bir bileşen olmanın ötesinde, displazi progresyonunu yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu moleküler belirtecin vajinal lavaj gibi non-invaziv yöntemlerle tespit edilebiliyor olması, gelecekte kolposkopik biyopsi gibi invaziv işlemlere olan gereksinimi azaltabilecek ve risk sınıflamasında tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirilebilecektir.

Tip IV kollajenin yalnızca yapısal bir matriks bileşeni değil, aynı zamanda tümör mikroçevresiyle etkileşen dinamik bir biyobelirteç olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Bu bağlamda Hlund ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, (74) pankreas kanseri hastalarında dolaşımdaki Tip IV kollajen seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçülmüş ve bu seviyelerin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. İmmünofloresan ve Western blot analizleri, Tip IV kollajenin özellikle tümör stromasında, kanser hücrelerinin çevresinde yoğunlaştığını ortaya koymuştur. Ayrıca, pankreas kanseri hücrelerinin in vitro ortamda Tip IV kollajen ürettiği ve salgıladığı da gösterilmiştir. Bu durum, tümör dokusunda gözlemlenen artmış ekspresyonu ve dolaşımdaki yüksek düzeyleri kısmen açıklamaktadır. En dikkat çekici bulgu ise, cerrahi sonrası Tip IV kollajen düzeylerinin prognozla güçlü ilişkisidir. Dolaşımda Tip IV kollajen seviyelerinin yüksek kalmaya devam etmesi, hastalığın erken nüks ettiğini ve sağ kalımın kötü olduğunu göstermektedir. Bu çalışma(74), stromal kaynaklı moleküllerin kanser biyolojisinde ne denli belirleyici olabileceğini ve tümör mikroçevresinin biyobelirteç olarak değerlendirilmesinde taşıdığı potansiyeli güçlü biçimde vurgulamaktadır.

Çalışma grupları arasında demografik özellikler (yaş, eğitim düzeyi ve istihdam durumu) ile obstetrik parametreler (gravida, parite ve doğum şekli) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kruger-Kier ve arkadaşlarının 1998 yılında gerçekleştirdiği çalışmada da benzer bulgulara ulaşılmış; yaş, eğitim düzeyi ve parite değişkenlerinin servikal intraepitelyal lezyonların gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı rapor edilmiştir. Söz konusu çalışmada, yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar (HSIL) açısından en önemli risk faktörünün, bariyer yöntem kullanılmaksızın cinsel ilişkiye başlanan süre olduğu vurgulanmıştır (75). Mevcut çalışmamızda ise, sigara içiciliğinin HSIL grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranlarda görüldüğü saptanmıştır; bu bulgu, sigaranın servikal displazi gelişimindeki rolünü destekler niteliktedir.

Servikal lezyonların değerlendirilmesinde ve serviks kanseri tanısında çeşitli immünohistokimyasal belirteçlerden yararlanılmaktadır. Bu belirteçler arasında en yaygın kullanılanlar p16 ve Ki-67 olup, özellikle displastik epitelin proliferatif aktivitesini ve HPV ile ilişkili onkojenik değişiklikleri ortaya koymada önemli roller üstlenmektedir. P16, yüksek riskli HPV enfeksiyonlarına sekonder olarak hücresel

siklusta meydana gelen bozulmaları yansıtırken, Ki-67 hücre proliferasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Genellikle hızlı büyüme gösteren ve agresif davranış sergileyen tümörlerde daha yüksektir. Ki-67 düzeylerindeki artış; meme, akciğer, özofagus, böbrek, prostat gibi solid organ kanserleri ile malign melanom, non-Hodgkin lenfoma ve glial tümörler gibi pek çok malign hastalıkta kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.(76) Servikal intraepitelyal lezyonların tanı ve sınıflandırılmasında da Ki-67 önemli bir yere sahiptir. Bu belirtecin ekspresyon seviyelerinin displazi derecesiyle korelasyon gösterdiği, literatürde birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi, servikal intraepitelyal neoplazilerin (CIN) derecelendirilmesinde tanısal duyarlılığı artırmakta ve lezyonların progresyon potansiyelini öngörmede klinik karar sürecine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, immünohistokimyasal belirteçlerin kullanımı servikal lezyonların ayırıcı tanısında ve uygun hasta yönetiminin planlanmasında önemli bir araç haline gelmiştir.

Negri ve çalışma arkadaşlarının yaptığı araştırmada, Ki-67'nin yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSIL) tanısı konulan vakalarda daha anlamlı bir tanısal belirteç olarak öne çıktığı; buna karşın, düşük dereceli lezyonlarda (LGSIL) tanısal duyarlılığının daha sınırlı olduğu belirtilmiştir.(77)

Ki-67 ile ilgili bulgularımız, önceki literatürle uyumlu olarak, proliferatif aktivitenin artışı ile özellikle HGSIL olgularında epitelin üst katmanlarına doğru yayılım gösteren boyanma örüntüsünü teyit etmektedir. Bu durum, Ki-67'nin progresif lezyonları ayırt etmede değerli bir proliferasyon markırı olduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde p16 ekspresyonunun, özellikle HPV ile ilişkili lezyonların ayırt edilmesinde anlamlı olduğu ve tipik difüz boyanma örüntüsü ile HGSIL tanısını desteklediği görülmüştür.

Ma ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak, Ki-67 ekspresyonu tüm HGSIL olgularında epitel dokunun üst 2/3 kısmında yoğun şekilde gözlenmiş; buna karşılık, skuamöz metaplazi vakalarında Ki-67 pozitifliğine rastlanmamıştır. (78)

Giderek artan sayıda çalışma, Tip IV kollajen ailesinin yalnızca yapısal değil, aynı zamanda biyolojik işlevleri açısından da tümör gelişiminde aktif roller üstlenebileceğini ortaya koymaktadır. Mide adenokarsinomu (STAD) üzerine gerçekleştirilen yakın tarihli bir araştırmada, (79) COL4A1 geninin tümör dokularında anlamlı düzeyde aşırı ifade edildiği ve bu ekspresyonun, tümör mikroçevresine infiltre olan bağışıklık hücreleriyle yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durum, COL4A1'in sadece doku mimarisine katkı sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda immün yanıtın şekillenmesinde ve tümör progresyonunun belirlenmesinde de rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu genin ifade düzeyinin, hasta prognozunu ve tedaviye yanıtı öngörme açısından potansiyel bir biyobelirteç niteliği taşıdığı vurgulanmıştır. Bu bulgular, çalışmamızda servikal displazili olgularda incelenen Tip IV kollajen düzeylerinin biyolojik ve klinik önemine ışık tutmakta; displazi sürecinde bazal membran dinamiklerinin sadece tanısal değil, aynı zamanda prognostik bir değere de sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Önceki araştırmalar, COL4 ailesinin kanser gelişimi üzerindeki etkisini araştırmış ve çeşitli kanserlerin çoğalması, metastazı ve invazyonunda rollerini ortaya koymuştur (80,81). Bunlar arasında, COL4A1'in aşırı ekspresyonu meme kanseri hücrelerinin çoğalmasıyla ilişkilendirilmiştir (81)ve intrahepatik kolanjiyokarsinom için prognostik bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır.(82)

Servikal displazili olgularda Tip IV kollajen düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmamız, bu proteinin kanser gelişim sürecinde üstlendiği rolleri daha iyi anlamaya katkı sağlamaktadır. Nitekim, farklı kanser türlerinde benzer yönelimler gözlemlenmiştir. Xiao-Lin Cao ve arkadaşlarının (83) larenks skuamöz hücreli karsinomları (LSCC) üzerine gerçekleştirdiği araştırmada, Tip IV kollajen ile MMP-2, MMP-9 ve TIMP-1 ekspresyon düzeyleri detaylı şekilde incelenmiştir. Çalışmada Tip IV kollajen ekspresyonunun, tümör evresi, histolojik derecesi ve primer tümör durumu ile anlamlı ilişkiler gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca MMP-9'un, servikal nod metastazı ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Elde edilen veriler, Tip IV kollajen ve bu matriksle ilişkili düzenleyici moleküllerin tümör ilerleyişini etkileyen faktörler arasında yer aldığını ortaya koymaktadır.

Over tümörlerine yönelik Julia K. Bar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (84), tip IV kollajen ve CD44v6 ekspresyon düzeylerinin primer, metastatik ve benign tümör tiplerinde farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Bu araştırma, özellikle tip IV kollajenin yalnızca tümör varlığı değil, aynı zamanda lezyonun evresi ve agresifliği ile de bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Tip IV kollajen düzeylerindeki azalma, malign tümörlerde ve metastatik alanlarda daha belirgin şekilde izlenmiş, bu da bu protein yapısının tümör progresyonunda potansiyel bir belirleyici rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, p53 ile olan ters ilişki, bazal membran bütünlüğünün kaybının genetik instabilite ile paralel seyredebileceğine işaret etmektedir. CD44v6'nın ise hücre adezyonu ve metastazla ilişkili olduğu bilinmesine rağmen, bu çalışmada benign ve malign örnekler arasında anlamlı düzeyde bir fark göstermemesi, bu markerın tanısal gücünün sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Tip IV kollajen ile Ki-67 arasında saptanan ters yönlü eğilim ise, hücresel proliferasyon arttıkça bazal membran yapısının zayıfladığını ya da parçalandığını göstermesi açısından dikkat çekicidir. Bu sonuçlar, tip IV kollajenin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda tümör biyolojisini yansıtan dinamik bir parametre olarak da ele alınması gerektiğini desteklemektedir.

Bazal membranlar, yaklaşık 50 farklı glikoproteinden oluşan karmaşık yapılardır. (85) Bu bileşenler arasında yer alan tip IV kollajen ve laminin, hücrelerin adezyonu, motilitesi, farklılaşması ve proliferasyonu gibi temel biyolojik işlevlerde önemli roller üstlenir. Tip IV kollajenin parçalanması yalnızca normal fizyolojik süreçlerde değil, aynı zamanda çeşitli patolojik durumlar sırasında da gözlemlenebilmektedir. (85) Bu kollajen yıkım ürünlerinin; anjiyogenez, doku onarımı ve tümör ilerlemesi gibi süreçlerde etkili olduğu ve hastalığın gidişatını doğrudan etkileyebileceği düşünülmektedir.

Literatürde tip IV kollajen ekspresyonunun servikal HPV lezyonlarındaki değişimi üzerine yapılan sınırlı sayıda çalışmadan biri olan Sorvari ve arkadaşlarının bu yaptığı bir araştırmada, premalign HPV lezyonlarında tip IV kollajen düzeylerinin normal servikal epitel ile benzer olduğu, buna karşılık karsinoma in situ ve invaziv skuamöz hücreli karsinom olgularında boyama düzeninde belirgin bozulmalar ve ekspresyon azalması görüldüğü bildirilmiştir. Bu bulgu, tip IV kollajen ekspresyonunun premalign evrelerde korunabildiğini, ancak malign dönüşüm sürecinde belirgin bir şekilde bozulduğunu düşündürmektedir. (69)

Mevcut çalışmamızda ise servikal yıkama sıvısında Tip IV kollajen düzeyi 2,10'un üzerinde olan bireylerde LSIL (CIN1) görülme riskinin, bu seviyenin altında Tip IV kollajen düzeyine sahip bireylere göre 2,5 kat daha yüksek olduğu , Tip IV kollajen düzeyi >3,02 olan bireylerde HSIL (CIN2-3) görülme riskinin, <3,02 düzeyine sahip bireylerden 5,22 kat daha yüksek olduğu ve ayrıca, LSIL (CIN1) ile HSIL (CIN2-3) ayrımında >4,42 kesim noktasının kullanılmasıyla, HSIL gelişme riskinin daha düşük düzeylere sahip hastalara göre 3,65 kat arttığı saptanmıştır. Bu sonuç, tip IV kollajenin yalnızca histolojik olarak değil, aynı zamanda servikal yıkama sıvısı gibi non-invaziv örneklemelerle de displastik değişikliklerin belirlenmesinde kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Dolayısıyla, tip IV kollajenin ELİSA yöntemiyle değerlendirmesi, bazal membran bütünlüğü üzerinden epitelin biyolojik davranışı hakkında dolaylı bilgi sunabilir ve maligniteye geçişin izlenmesinde potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

Literatürde yer alan Stenback ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, normal skuamöz epitel ve displazi olgularında ince ve korunmuş bir bazal membran (BM) bandı gözlenirken, inflamatuar durumlarda ve özellikle anaplastik tümörlerde bu yapının bozulduğu ve fragmente olduğu bildirilmiştir. İyi diferansiye karsinomların çoğu BM ile çevriliyken, anaplastik tümörlerde bu yapı neredeyse tamamen kaybolmuştur. Bu nedenle, sürekli BM varlığı, benign ve malign lezyonları ayırmada mutlak değil, göreceli bir kriter olarak değerlendirilmiştir. (86)

Benzer şekilde, literatürde kollajen IV ve topoizomeraz II alfa ekspresyonunun serviks kanserinde prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Smrkolj ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada topoizomeraz II alfa ve kollajen IV'ün immünohistokimyasal ekspresyonu, savunma yanıtı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş (87) ve özellikle kollajen IV ekspresyonunun zayıf veya negatif olduğu durumlarda lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Bu bulgular, kollajen IV'ün invazyon sürecindeki rolünü ve tümör progresyonundaki potansiyel etkisini desteklemektedir.

Yapılan araştırmalar, bazal membranın doğal bütünlüğünün korunmasının hem doku yapısının sürekliliği hem de malign süreçlerin ilerlemesinin sınırlandırılması açısından kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bazal membranda meydana gelen yapısal bozulmaların, invaziv karsinomların çeşitli evreleriyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Malign dönüşüm sürecinde, tümör hücreleri tarafından salınan biyolojik olarak aktif moleküller, çevre dokuların normal yapısında bozulmalara neden olabilmektedir. (88) Bu süreçte özellikle matris metalloproteinazlar (MMP'ler), hem tümör hücrelerinde hem de tümör mikroçevresiyle etkileşim hâlindeki diğer hücrelerde artış gösterir. Literatürdeki pek çok çalışma, bu enzimlerin bazal membranın yapısal bütünlüğünün bozulmasında kilit rol oynadığını göstermektedir.

Elde edilen bulgular, literatürde farklı organ sistemlerine ait malignitelerde gözlemlenen Tip IV kollajen değişimleriyle paralellik göstermekte ve bu biyobelirtecin tümör biyolojisindeki rolüne dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Çeşitli kanser türlerinde yapılan çalışmalarda Tip IV kollajen düzeylerinin tümör progresyonu, invazyon kapasitesi ve hatta hastalık seyri ile ilişkili olduğu bildirilmişken, bizim çalışmamız bu bilgileri servikal displazi bağlamında doğrulamakta ve özgün bir katkı sağlamaktadır.

Servikal preinvaziv lezyonlarda Tip IV kollajen seviyesinin değerlendirilmesine yönelik daha önce yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunması nedeniyle, bu çalışmada elde edilen anlamlı bulgular dikkate değerdir. Bu çalışma, Tip IV kollajenin servikal displazi patogenezi ile ilişkisine dair klinik düzeyde ilk verileri sunmakta ve bu biyobelirtecin tanısal potansiyeline dikkat çekmektedir. Hastaların non-invaziv bir yöntemle servikal displazi dereceleri hakkında bilgi sahibi olabilmeleri için yeni bir belirteç ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, Tip IV kollajenin rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için ileri düzeyde moleküler, histopatolojik ve fonksiyonel çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu belirtecin servikal lezyonlardaki biyolojik işlevlerinin netleştirilmesi, elde edilen bulguların daha geniş hasta serilerinde doğrulanması ve farklı yöntemlerle desteklenmesi; servikal preinvaziv lezyonların erken tanısı, risk sınıflandırması ve hasta takibine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Servikal lezyonların tanısında kolposkopi eşliğinde yapılan biyopsi, günümüzde hâlâ altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak histopatolojik değerlendirme sürecinde, lezyonun varlığına rağmen servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) tanısında gözlemciler arasında farklılıklar olabilmekte ve bazı lezyonlar benzer görünümler nedeniyle ayırıcı tanıda güçlük yaratmaktadır. Ayrıca kolposkopi, invazif bir yöntem olması sebebiyle bazı hastalar tarafından tercih edilmemektedir. Bu nedenlerle, noninvazif ve daha özgül biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, servikal displazi nedeniyle kolposkopi uygulanan hastalarda Tip IV kollajen düzeyleri değerlendirilmiş ve bu biyobelirtecin tanı ve prognoz açısından potansiyeli araştırılmıştır. Kolposkopi sırasında elde edilen servikal yıkama sıvılarında yapılan analizler, Tip IV kollajen düzeylerinin histopatolojik tanıya göre anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Bulgularımız, Tip IV kollajen düzeylerinin CIN derecesi ile doğru orantılı olarak arttığını ve özellikle HGSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) olgularında belirgin bir artış gösterdiğini göstermektedir. Bu durum, bazal membran bütünlüğünün bozulmasının, displazinin ilerleyici potansiyeliyle doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

İstatistiksel analizlerimiz, Tip IV kollajen düzeylerinin yalnızca doku örneklerinden değil, yıkama sıvısı gibi noninvaziv yöntemlerle de değerlendirilebileceğini ve bu sayede erken tanıda yardımcı olabileceğini ortaya koymaktadır. Bulgularımız, farklı organ sistemlerindeki malignitelerle ilgili literatürle de uyumludur. Örneğin, over, pankreas, mide, larinks ve kolon kanserlerinde Tip IV kollajen düzeylerindeki değişikliklerin; tümör evresi, metastatik potansiyel, bağışıklık yanıtı ve hasta prognozu ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir. Bu da Tip IV kollajenin yalnızca tanı koydurucu değil, aynı zamanda prognostik bir gösterge olarak da klinik süreçte değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, Tip IV kollajen düzeylerinin değerlendirilmesi, servikal displazi tanı ve takibinde noninvaziv, biyolojik temelli ve klinik açıdan anlamlı bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu biyobelirtecin mevcut tarama ve tanı yaklaşımlarına entegre edilmesi, erken tanı ve doğru evreleme açısından önemli katkılar sağlayabilir. Bununla birlikte serviks kanseri ve serviksin prekanseröz lezyonları ile ilgili COL4 ailesinin tanı değerine odaklanan çalışmalar şu anda eksiktir. Ancak bu bulguların daha geniş örneklemler ve uzun süreli takip verileri ile desteklenmesi, Tip IV kollajenin prognostik değerinin daha net ortaya konabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May;74(3):229–63.
2. JAN M. M WALBOOMERS MVJ ,M. MMFXBAK. HUMAN PAPILLOMAVIRUS IS A NECESSARY CAUSE OF INVASIVE CERVICAL CANCER WORLDWIDE. Vol. 189, J. Pathol. 1999.
3. Ries LAG MDKM. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007. . 2007;
4. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2000;43(2):394-409.
5. Sawaya GF, Smith-McCune K. Cervical Cancer Screening. Obstetrics and Gynecology. 2016 Mar 1;127(3):459–67.
6. Erbıyık HI and RMP. Erbıyık, H.I. and R.M. Palalıoğlu, HPV Infection, HPV Vaccines and Cervical Cancer Awareness: A Multi-Centric Survey Study in Istanbul, Turkey. Women & Health, 2021. 61(8): p. 771-782.
7. Birembaut P, Caron Y, Adnet JJ, Foidart JM. USEFULNESS OF BASEMENT MEMBRANE MARKERS IN TUMOURAL PATHOLOGY. Vol. 145, JOURNAL OF PATHOLOGY. 1985.
8. Nunziato JD, Valea FA. 3 Reproductive Anatomy. Comprehensive Gynecology. 2021:47.
9. National Cancer Institute A of the cervix. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/transformation-zone.
10. Krantz KE, Phillips WP. Anatomy of the human uterine cervix, gross and microscopic. Ann N Y Acad Sci 1962;97(3):551-563.
11. Grover A, Pandey D. Anatomy and Physiology of Cervix. Colposcopy of Female Genital Tract: Springer; 2017. p. 3-16.

12. Chumduri C, Gurumurthy RK, Berger H, Dietrich O, Kumar N, Koster S, et al. Opposing Wnt signals regulate cervical squamocolumnar homeostasis and emergence of metaplasia. Nat Cell Biol. 2021 Feb 1;23(2):184–97.
13. Lacroix G, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. The Cervicovaginal Mucus Barrier. Int J Mol Sci 2020;21(21):1-23.
14. Prendiville Walter, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical precancer. International Agency for Research on Cancer; 2017. 172 p.
15. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi 2004:145-1163.
16. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization; 2021. 97 p.
17. Gonzalez M, Boonya-Ananta T, Madhivanan P, Ramella-Roman JC. Cervical Imaging in the Low Resource Setting: A Review. Vol. 12, Biosensors. MDPI; 2022.
18. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, vd. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case- control study in Colombia and Spain. Int J Cancer 1992;52(5):743-749.
19. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1993 Jun 16 [cited 2025 Apr 9];85(12):958–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8388478/
20. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA [Internet]. 2001 Jun 20 [cited 2025 Apr 9];285(23):2995–3002. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11410098/
21. Pfister H. Anogenital kanserde insan papilloma virüsünün rolü. Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23:579.
22. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology [Internet]. 2004 Jun 20 [cited 2025

Apr 9];324(1):17–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15183049/

23. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer [Internet]. 2007 Jan [cited 2025 Apr 9];7(1):11–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17186016/
24. Wei F, Georges D, Man I, ve diğerleri. Dünya çapında insan papilloma virüsü genotiplerinin invaziv servikal kansere nedensel atfı: küresel literatürün sistematik analizi. Lancet 2024; 404:435.
25. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, Kuypers J, Lee SK, Adam DE, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2025 Apr 9];188(3):677–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12634640/
26. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, et al. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Apr 9];24(2):144–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243309/
27. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2005 Jul 20 [cited 2025 Apr 9];97(14):1066–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16030304/
28. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2008 Apr 2 [cited 2025 Apr 9];100(7):513–7. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn044
29. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr 1;24(2):102–31.
30. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: “The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain).” J

Low Genit Tract Dis [Internet]. 2015 Jul 26 [cited 2025 Apr 9];19(3):175–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943863/

31. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA [Internet]. 2002 Apr 24 [cited 2025 Apr 9];287(16):2114–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11966386/
32. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nature reviews Disease primers. 2016;2:16086.
33. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". J Low Genit Tract Dis 2015; 19:175.
34. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol 2013; 32:76.
35. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Int J Gynecol Pathol [Internet]. 2013 Jan [cited 2025 Apr 9];32(1):76–115. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23202792/
36. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2012 Dec [cited 2025 Apr 9];120(6):1465–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168774/
37. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr 1;24(2):102–31.

38. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. Int J Cancer [Internet]. 2001 Apr 15 [cited 2025 May 13];92(2):276–84. Available from: /doi/pdf/10.1002/ijc.1174
39. Nam EJ, Kim JW, Hong JW, Jang HS, Lee SY, Jang SY, et al. Expression of the p16INK4a and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection. J Gynecol Oncol [Internet]. 2008 [cited 2025 May 13];19(3):162. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2676462/
40. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. Journal of Lower Genital Tract Disease. 2020;24(2):90-101.
41. Fontham, E.T., et al., Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA: a cancer journal for clinicians, 2020. 70(5): p. 321-346.
42. Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. Serviks_Kanseri_Tarama_Programi_Ulusal_Standartlari.
43. Ngo-Metzger Q, Adsul P. Screening for Cervical Cancer. Am Fam Physician 2019;99(4):253-254.
44. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev. 2012 Apr;25(2):215-22.
45. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017 May 12;92(19):241-68.
46. Harrison R, Huh W. Occupational Exposure to Human Papillomavirus and Vaccination for Health Care Workers. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Apr 9];136(4):663–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32925610/
47. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2000 Jun [cited 2025 Apr 24];43(2):394–409. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863636/

48. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;360:k499.
49. Paul, S.B., B.K. Tiwary, and A.P. Choudhury, Studies on the epidemiology of cervical cancer in Southern Assam. Assam University Journal of Science and Technology, 2011. 7(1): p. 36-42.
50. Pierce, J.G. and S. Bright, Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. Obstetrics and Gynecology Clinics, 2013. 40(4): p. 731-757.
51. Cantor, S.B., et al., Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. Obstetrics & Gynecology, 2008. 111(1): p. 7-14.
52. Herfs, M., et al., A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012. 109(26): p. 10516-10521.
53. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. Cytopathology. 2008;19(6):342-54. doi: 10.1111/j.1365-2303.2008.00623.x.
54. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, et al. ASCCP Colposcopy Standards: risk-based colposcopy practice. J Low Genit Tract Dis 2017;21:230–4.
55. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology EJMMDFJTCM. Modern Colposcopy Textbook and Atlas. 3rd revised edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
56. Jahic M, Hadzimehmedovic A. Cytological, Colposcopic and Pathohistological Correlation of HSIL and ASC H Findings. Med Arch 2020;74(5):381-383.
57. Spardy, N., Covella, K., Cha, E., Hoskins, E. E., Wells, S., Duensing, A., & Duensing, S. (2009). Human papillomavirus 16 E7 oncoprotein attenuates DNA damage checkpoint control by increasing the proteolytic turnover of claspin. Cancer Research, 69(17), 7022-7029. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0925.
58. Hobbs CJ, Wynne JM, Thomas AJ. Colposcopic genital findings in prepubertal girls assessed for sexual abuse. Arch Dis Child 1995;73(5):465-471.
59. 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.

60. Walker C, Mojares E, Del Río Hernández A. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 29];19(10):3028. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6213383/
61. Fang M, Yuan J, Peng C, Li Y. Collagen as a double-edged sword in tumor progression. Tumour Biology [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2025 Apr 29];35(4):2871. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3980040/
62. Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, Inman DR, White JG, Keely PJ. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. BMC Med [Internet]. 2006 [cited 2025 Apr 29];4:38. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1781458/
63. Malik R, Lelkes PI, Cukierman E. BIOMECHANICAL and BIOCHEMICAL REMODELING of STROMAL EXTRACELLULAR MATRIX IN CANCER. Trends Biotechnol [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Apr 29];33(4):230. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4380578/
64. Morrissey MA, Hagedorn EJ, Sherwood DR. Cell invasion through basement membrane: The netrin receptor DCC guides the way. Worm [Internet]. 2013 Jul [cited 2025 Apr 29];2(3):e26169. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3875654/
65. Majo S, Auguste P. The yin and yang of discoidin domain receptors (Ddrs): Implications in tumor growth and metastasis development. Cancers (Basel). 2021 Apr 1;13(7).
66. Walker C, Mojares E, Del Río Hernández A. Role of extracellular matrix in development and cancer progression. Int J Mol Sci. 2018;19(10).
67. Xu S, Xu H, Wang W, Li S, Li H, Li T, et al. The role of collagen in cancer: From bench to bedside. J Transl Med. 2019 Sep 14;17(1).
68. Xu S, Xu H, Wang W, Li S, Li H, Li T, et al. The role of collagen in cancer: from bench to bedside. J Transl Med [Internet]. 2019 Sep 14 [cited 2025 Apr

29];17(1):309. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6744664/

69. Sorvari T, Sarnesto A, Syrjänen K. Type IV collagen in the basal membrane of human papillomavirus associated premalignant and malignant squamous cell lesions of the uterine cervix. Gynecol Obstet Invest [Internet]. 1988 [cited 2025 Apr 29];26(4):324–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2852628/
70. Yaygın Kanser Bölgeleri — Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2025 Jun 1]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/common.html#comparison
71. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization [Internet]. 2020 [cited 2025 May 25];1–56. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107
72. Ikeda K, Iyama KI, Ishikawa N, Egami H, Nakao M, Sado Y, et al. Loss of expression of type IV collagen α5 and α6 chains in colorectal cancer associated with the hypermethylation of their promoter region. American Journal of Pathology. 2006;168(3):856–65.
73. Tanaka K, Iyama KI, Mitsuhiko K, Ninomiya Y, Oohashi T, Sado Y, et al. Differential expression of α1(IV), α2(IV), α5(IV) and α6(IV) collagen chains in the basement membrane of basal cell carcinoma. Histochemical Journal. 1997;29(7):563–70.
74. Hlund D, Lundin C, Ardnor B, Man M, Naredi P, Sund M. Type IV collagen is a tumour stroma-derived biomarker for pancreas cancer. Br J Cancer. 2009 Jul 7;101(1):91–7.
75. Krüger-Kjær, S., et al., Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women. International journal of cancer, 1998. 76(5): p. 613-619.
76. Bai M, Agnantis NJ, Kamina S, Demou A, Zagorianakou P, Katsaraki A, Kanavaros P. In vivo cell kinetics in breast carcinogenesis. Breast Cancer Res 2001;3:276-283.
77. Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, Mian C, Egarter-Vigl E. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. Virchows Arch 2004;445:616-620.

78. Ma L, Fisk JM, Zhang RR, Ulukus EC, Crum CP, Zheng W. Eosinophilic dysplasia of the cervix: a newly recognized variant of cervical squamous intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol 2004;28:1474-1484.
79. Xu Y, Jin H, Chen Y, Yang Z, Xu D, Zhang X, et al. Comprehensive analysis of the expression, prognostic, and immune infiltration for COL4s in stomach adenocarcinoma. BMC Med Genomics [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 29];17(1):168. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11191235/
80. Hirashima K, Iyama KI, Baba Y, Honda Y, Sado Y, Ninomiya Y, et al. Differential expression of basement membrane type IV collagen α2 and α6 chains as a prognostic factor in patients with extrahepatic bile duct carcinoma. J Surg Oncol. 2013 Mar;107(4):402–7.
81. Jin R, Shen J, Zhang T, Liu Q, Liao C, Ma H, et al. The highly expressed COL4A1 genes contributes to the proliferation and migration of the invasive ductal carcinomas. Oncotarget. 2017;8(35):58172–83.
82. Sulpice L, Rayar M, Desille M, Turlin B, Fautrel A, Boucher E, et al. Molecular profiling of stroma identifies osteopontin as an independent predictor of poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatology. 2013 Dec;58(6):1992–2000.
83. Xiao-Lin Cao RJXYYZJLYSTYLJZ. Type IV Collagen, MMP-9, MMP-2 and TIMP-1 in Laryngeal SCCs. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 12, 2011. 2011;
84. Bar JK, Grelewski P, Popiela A, Noga L, Rabczyñski J. Type IV collagen and CD44v6 expression in benign, malignant primary and metastatic ovarian tumors: Correlation with Ki-67 and p53 immunoreactivity. Gynecol Oncol. 2004;95(1):23–31.
85. Tanjore H, Kalluri R. The Role of Type IV Collagen and Basement Membranes in Cancer Progression and Metastasis. Am J Pathol [Internet]. 2006 [cited 2025 May 2];168(3):715. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1606530/
86. Stenback F, Wasenius VM, Risteli J, Risteli L. Basement membranes in progressing intraepithelial cervical neoplasia. An ultrastructural and immunohistochemical study with antibodies against human type IV collagen and

laminin. Gynecol Obstet Invest [Internet]. 1985 [cited 2025 May 1];20(3):158–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4085918/

87. Smrkolj Š, Eržen M, Rakar S. Prognostic significance of topoisomerase II alpha and collagen IV immunoexpression in cervical cancer. 2010;

88. Havenith MG, Arends JW, Simon R, Volovics A, Wiggers T, Bosman FT. Type IV collagen immunoreactivity in colorectal cancer: Prognostic value of basement membrane deposition. Cancer. 1988;62(10):2207–11.

EK-2.Bilgilendirilmiş Onam Formu

Değerli katılımcı,

İstanbul S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman E.A.H. Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Eğitim Kliniği öğretim üyesi Doç.Dr. Merve Aldıkaçtıoğlu Talmaç sorumluluğunda yürütülecek olan ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Asistan Doktor Deniz Adak'ın tezi "Servikal displazi nedeniyle kolposkopi yapılan hastalarda tip 4 kollajen seviyelerinin incelenmesi" başlıklı araştırmaya davet edilmiş bulunuyorsunuz.

Serviks kanseri rahmin alt kısmında bulunan serviksin (rahim ağzı) kanseridir. Genellikle insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu ile ilişkilendirilir. Serviks kanseri, erken evrelerde genellikle belirti göstermez, bu nedenle düzenli tarama testleri (Pap smear testi) önemlidir. Hastalığın belirtileri arasında anormal vajinal kanama, pelvik ağrı, vajinal akıntıda değişiklik, ilişkiden sonra kanama gibi belirtiler bulunmaktadır. Hastalığın risk faktörleri arasında HPV enfeksiyonu, sigara içmek, uzun süreli doğum kontrol hapı kullanımı, zayıf bağışıklık sistemi bulunmaktadır. Serviks kanseri tanısı genellikle Pap smear testi ve biyopsi ile konur. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyo terapi ve kemoterapi yer alır. Erken teşhis, tedavi şansını artırır, bu nedenle düzenli sağlık kontrolleri önemlidir.

Kolposkopi yapılan hastalardan alınan yıkama sıvısı örneğinde bakılacak olan özel bir belirtecin araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmada ileride yapılacak tanı ve tedavi yöntemlerine katkıda bulunacağı öngörüsünde bulunulmuştur. Yapılacak işlemlerin hiçbirinin gönüllüler açısından bir riski bulunmamaktadır.

Yapılacak olan çalışmada çalışmaya katılacak gönüllülerden hiçbir ek maliyet alınmayacaktır. Tüm giderler araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

Araştırma süresi 6 ay olarak öngörülmüştür. Yapılan hesaplama ve analizlere göre toplamda 90 kişiden kolposkopi yıkama sıvısı örneği alınacaktır.

Araştırmaya katılmayı kabul etmek suretiyle bu araştırmaya önemli bir katkı sağlamış olacaksınız. İşbirliği ve katılımınız için şimdiden teşekkür ederiz.

Bizimle paylaşacağınız bilgiler yalnızca bu araştırma amacıyla kullanılacak kişisel verilerinizin gizliliği protokol numarası ile korunacaktır. Katılımcı olmayı Kabul etmeme ya da araştırma sürecinin bir aşamasında araştırmadan çekilme hakkınız vardır. Bu durumda sizden elde edilen veriler kullanılmayacaktır. Bu koşullarda araştırmaya katılmayı Kabul ettiğiniz takdirde, lütfen aşağıdaki bölümü doldurup imzalayınız.

Ben, ……..…… yukarıda yazılanları okudum ve anladım. Çalışma ile ilgili olarak araştırmacılara soru sorma olanağı buldum ve sorduğum sorulara doyurucu yanıtlar aldım. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya gönüllü olarak katılmayı ve katılımımdan elde edilen verilerin araştırma ekibince kullanılmasını, araştırma süresince herhangi bir aşamada çekilme hakkım saklı kalmak koşuluyla hiç bir baskı altında olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

Gönüllü Katılımcı	**Araştırmacı**
İmza	**İmza**