



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

HPV (+) LİĞİ NEDENİYLE KOLPOSKOPİ POLİKLİNİĞİMİZE BASVURAN KADINLARDA HPV 16-18 (+) VE HPV DİĞER (+) OLGULARIN KOLPOSKOPİK HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. Serap KOÇ ÖZKAN

ANKARA

Aralık 2017





T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Hastane Yöneticisi : Doç.Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

HPV (+) LİĞİ NEDENİYLE KOLPOSKOPİ POLİKLİNİĞİMİZE BASVURAN KADINLARDA HPV 16-18 (+) VE HPV DİĞER (+) OLGULARIN KOLPOSKOPİK HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serap KOÇ ÖZKAN

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Sevgi KOÇ

ANKARA

Aralık 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde gerek teorik bilgi ve deneyimlerini paylaşan, gerekse sabır ve hoşgörüleriyle hekimlik hayatımda her zaman örnek alacağım çok değerli, saygıdeğer hocalarıma ve tez danışmanım Doç. Dr. Sevgi Koç'a;

Asistanlık eğitimime katkılarından dolayı başhekimimiz Doç. Dr. Özlem Moraloğlu Tekin'e,

Gerek tezimi oluşturma aşamasında gerekse asistanlığım boyunca desteklerini esirgemeyen Doç.Dr. Fulya Kayıkçıoğlu'na

Tezimi oluşturma aşamasında bana ayrıca yardımları dokunan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Op. Dr. Derman Başaran'a

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşmaktan kaçınmayan tüm uzmanlarımıza ve saygıdeğer Dr. Metin Kaplan'a

Eğitimim boyunca asistanlık eğitiminin tüm zorluklarını ve güzelliklerini paylaştığım asistan arkadaşlarıma

Bu süre zarfında yardımlarını her zaman hissettiğim hemşire, sağlık memuru ve hastane personelimize çok teşekkür ederim.

Her koşulda yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim,sonsuz sevgileriyle büyüdüğüm, hekimliğin sevgiyle insana değer vererek yapılacağını ilk öğrendiğim kişiler olan anne ve babama,

Hayatımın tüm zorluklarında yanımda olan canım kardeşlerime;

Hayatıma sonsuz mutluluk kattığı için biricik yeğenime ve oğluma;

Ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen iyisiyle, kötüsüyle her zaman hayatı paylaştığım sevgisini her daim hissettiğim sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Serap KOÇ ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i

İÇİNDEKİLER……..…..…..…....ii

SİMGE VE KISALTMALAR…….....iv

TABLOLAR DİZİNİ……..……...vi

ŞEKİLLER DİZİNİ……...vii

ÖZET……...……1

SUMMARY……2

1.GİRİŞ VE AMAÇ……3

2.GENEL BİLGİLER…….……7

2.1 Serviks Anatomisi……..…...……7

2.2 Serviksin Hücresel yapısı…….....…….8

2.2.1 Skuamokolumnar Bileşke…….…….…..13

2.3 HPV Virusu……...……..14

2.3.1 HPV Genomu,Proteinleri ve Replikasyonu……..……...15

2.3.2 HPV Enfeksiyonunda Bulaş…….....…..16

2.3.3 HPV Enfeksiyonunda İmmun Yanıt…….…….…….17

2.3.4 HPV Aşıları……...…….……...…...17

2.3.5 HPV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler…….....18

2.3.5.1 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ……..….....…...19

2.3.5.2 Hybrid Capture Testi…….…….19

2.3.5.3 HPV mRNA' sının Belirlenmesi…….19

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.……..…….……20

3.1 Uygulanan İşlem ve Özellikleri…….……..….21

3.2 İstatistiksel Yöntem……...……..…….22

4. BULGULAR…….……..23

5. TARTIŞMA…….……...30

6. SONUÇLAR…….……..34

KAYNAKLAR…….…..…35

SİMGE VE KISALTMALAR

AB :Avrupa Birliği

ABD :Amerika Birleşik Devletleri

AÇSAP :Ana Çocuk Sağlığı Polikliniği

AIS :Adenokarsinoma in situ

AGH :Apitik Glandüler Hücreler

AGC-NOS :Spesifiye edilmeyen atipik glandüler hücreler

AGUS :Atipik glandülür hücreler

ASC-US :Önemi belirlenemeyen atipik yassı epitel hücreleri

ASC-H :Yüksek grade lezyonun dışlanamadığı atipik yassı epitel hücreleri

ACS : American Cancer Society

ACSCP : American Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği

CIN : Cervical Intraepitelial Neoplasm

ECC : Endo Cervical Curettage

HPV : Human Papilloma Virüs

HSIL : Yüksek dereceli yassı epitel lezyonları

IARC : Uluslararası Kanser Ajansı

KETEM :Kanser Erken Teşhis Merkezi

LAST :Lower Anogenital Squamous Terminology

LEEP : Loop Electrosurgical Excision Procedure

LSIL **:** Düşük dereceli yassı epitel lezyonları

SKB **:** Skuamokolumnar bileşke

SEER **:** Surveillance,Epidemiology End Results

TSM **:**Toplum Sağlığı Merkezi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 **:** Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserin Dağılımı…....4

Tablo 2 **:** HPV tiplerinin düşük ve yüksek risk olarak gruplandırılması……...15

Tablo 3 **:** HPV testleri sınıflandırılması……...…… 18

Tablo 4 **:** HPV Algoritması (T.C. Sağlık Bakanlığı HPV Algoritması)…….....20

Tablo 5 **:** HPV 16-18(+)' liği ve HPV Diğer (+)' liği olan kadınların demografik özellikleri ……...23

Tablo 6 : HPV 16-18 (+)' liği ve HPV Diğer (+)' liği olan hastaların smear dağılımı ….……..……....…..25

Tablo 7 **:** HPV 16-18(+) ve HPV Diğer(+) Olguların Biopsi Sonuçları ……...26

Tablo 8 **:** Çalışma grubuna alınan olguların HPV tipleri ……..…….....26

Tablo 9 **:** Çalışma grubuna alınan olguların HPV sıralaması...……...…...27

Tablo 10: HPV 16 ve 18 (+) olan hastaların biopsi ve smear sonuçlarının karşılaştırılması……...28

Tablo 11: HPV diğer (+) olan hastaların biopsi ve smear sonuçlarının karşılaştırılması……29

Tablo 12 **:** HPV tiplerine göre CIN2+ lezyon oranlarının karşılaştırılması…….. 30

Tablo 13 **:** Smearden bağımsız biopsi sonuçlarının HPV tipleri sıralaması …….30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)……...5

Şekil 2 : Serviks Anatomisi……8

Şekil 3 : Skuamoz ve Kolumnar Epitel ……...……...9

Şekil 4 : Skuamokolumnar Bileşke……...……10

Şekil 5 : Serviks Epitelinin Tabakaları……...10

Şekil 6 : Normal skuamokolumnar bileşkede lügol tutulumu…….……..11

Şekil 7 : Skuamokolumnar bileşke yerinin yaşla birlikte değişimi…….....12

Şekil 8 : HPV virusunun p53 ve Rb genleriyle ilişkisi…..…….……...16

Şekil 9 : Çalışmaya alınan hastaların seçilmesi……...…….……..22

ÖZET

Amaç: HPV dünyadaki en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. HPV enfeksiyonlarının sonuçları latent enfeksiyondan invaziv serviks kanseri arasında geniş bir yelpaze arasında seyretmektedir. Yüksek riskli HPV grubunda (16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) yer almaktadır. Biz bu çalışmada 3. basamak bir merkez olarak çalışan hastanemize başvuran HPV+ hastaların kolposkopik ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirip, HPV16/18+ ve HPV diğer tipleri ile enfekte olmuş olan kadınlardaki histopatolojik farklılıkları belirlemeye çalıştık. Amacımız, kolposkopi ve kolposkopik histopatolojik farklılıkların sonuçlarına göre HPV 16/18+ olgularda olduğu gibi HPV diğer(+) olgulara da hemen kolposkopi yapılmasının gerekli olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2014 ve Ağustos 2017 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kolposkopi polikliniğine başvuran HPV + (tiplendirilmiş) olarak saptanan 30-65 yaş arasındaki 814 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: HPV 16 ve / veya 18 pozitifliği olan hastalarda HPV diğer pozitif olan hastalara göre CIN 2 üstü lezyonlara yakalanma olasılığının istatiksel olarak anlamlı bir şekilde (p<0,001) daha fazla olduğu gösterilmiştir. CIN 2 üstü lezyonlarda HPV 16 ilk sırayı izlerken (% 71,2), HPV 16 ve 18 in birlikte olması ikinci sıklıkta(% 8,1) CIN 2 üstü lezyona yol açtığı görülmektedir. HPV 31' in ise %7,2 ile 3. sıklıkta olduğu görülmektedir. HPV 16 ve/veya 18 dışı olan hastalarda smear normal ise CIN 2 ve üstü lezyon çıkma oranı %0.38 olarak, smearden bağımsız CIN 2 ve üstü lezyon çıkma oranı %3,8 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bizim çalışmamızda HPV 16 ve / veya 18 pozitifliği olan hastalarda HPV diğer pozitif olan hastalara göre CIN 2 üstü lezyonlara yakalanma olasılığının daha sık olduğu bulunmuş olup, ayrıca CIN 2 üstü lezyonlarda HPV 16 ilk sırayı izlerken (% 71,2), HPV 16 ve 18' in birlikte olması ikinci sıklıkta (% 8,1) CIN 2 üstü lezyona yol açtığı görülmektedir. HPV 31' in ise %7,2 ile 3. sıklıkta olduğu gö-

rülmektedir. Yani çalışmamızda HPV 31' in smear den bağımsız , tek başına HPV 18' e göre daha sık CIN 2 üstü lezyona yol açtığı görülmektedir.

SUMMARY

Objective: Human papillomavirus (HPV) infection is estimated to be the most common sexually transmitted infection. The consequences of HPV infections range from latent infections to invasive cervical cancer. High-risk HPVs are grouped into espacially 16 and 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 and 82. In this study, we evaluated the colposcopic and histopathological results of HPV + patients who applied to our hospital as a 3 rd center and tried to determine the histopathological differences in women who were infected with HPV16 / 18 + and other types of HPV. Our aim is to investigate whether colposcopy is necessary for other (+) cases of HPV as well as HPV 16/18 + according to the results of colposcopy and colposcopic histopathologic differences.

Materials and methods: The study includes 814 women between the ages of 30-65 who were diagnosed with HPV + (typed) who were referred to Etlik Zübeyde Hanım Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital of the Health Sciences University of Turkey between the dates of January 2014 and August 2017. Of these, 495 are HPV 16 and / or 18, while 319 are other types of HPV. Biopsies were obtained from 339 of HPV 16 and / or 18 patients and 176 of other types of HPV.

Results: In patients with HPV 16 and / or 18 positivity, HPV showed a statistically significant ($p < 0.001$) greater likelihood of catching CIN 2 over lesions than other HPV types positive patients. In CIN 2 + lesions, HPV 16 appears to lead to a first order(%71,2) and to a CIN 2 + lesions at the second frequency (%8,1) in which 16 and 18 coexist. Whereas HPV 31 was found to be the third most common with 7.2%.In patients with non HPV 16 and/ or 18 and smear normal, the incidence of CIN 2+ lesions was 0.38% and the incidence of smear-independent CIN 2 + lesions was found to be 3.8%.

Conclusion: In our study; CIN 2 + lesions was found to be more frequent in HPV 16 and/ or 18 than other HPV types. In CIN 2 lesions HPV 16 was the first common type (%71,2), HPV 16 and 18 coexistence was the second common type

(%8,1) and HPV 31 was found to be most common third type (%7,2). That is, in our study HPV 31 appears to cause CIN 2 lesions more frequently than HPV 18 alone.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri kadınlarda önemli bir sağlık sorunudur. Preinvazif lezyonların varlığı ve kolay erişilebilir bir organ olması nedeniyle de erken teşhise uygun bir hastalıktır. Serviks kanseri tarama yöntemleri invazif kanser insidansını ve mortalitesini azalttığı düşünülen ve bu açıdan etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki tarama yönteminden biridir. Serviks kanserinin taranmasındaki temel amaç; ülke çapında oluşturulacak ulusal bir tarama programını hedef popülasyona uygulayarak, servikal patolojileri henüz premalign veya erken evrede iken tespit etmek, etkin ve basit yöntemlerle tedavi etmek suretiyle de invazif kanser sıklığını, buna bağlı morbidite ve mortaliteyi düşürerek olası karmaşık ve pahalı tedavileri önlemektir. Ülkemizin altyapısı ve olanakları göz önüne alındığında ideal yöntem beş yılda bir uygulanacak HPV testi veya Pap-smear testi ile taramadır. HPV testi ile tarama yöntemine bakıldığında; daha yüksek negatif prediktif değer, daha yüksek sensitivite,merkezi kalite kontrolü, iş gücü avantajı ve gelecekte kendi kendine örnek alma(self-test) imkanı olması nedeniyle ülkemizde tarama programı kapsamına alınmıştır.

HPV Testi: HPV DNA' nın serviks kanseri ile ilişkisi artık kanıtlanmış olup, serviks kanserli hastaların %99.9' un da HPV DNA varlığı gösterilmiştir. HPV testinin negatif olması durumunda; takip eden beş yıl içerisinde servikal kanser olma ihtimali çok düşüktür. Bu sebeple ülkemizde HPV tabanlı tarama programı uygulanmaktadır.

Pap-smear Testi: Pap-smear testi dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanan sitolojik bir tarama testidir. Bu sitolojik tarama testi ile henüz semptomatik hale gelmemiş olan preinvazif ve erken invazif servikal lezyonlar saptanır. Pap-smear testleri konvansiyonel ya da sıvı bazlı olarak yapılabilir.

Serviks kanseri önlenebilir kanserler arasında bulunmaktadır, uygun tarama yöntemleriyle görülme oranı azaltılabilir kanserler arasındadır[1]. Serviks kanseri kadınlarda tüm dünyadaki kanserler arasında meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sırada gelmektedir[2]. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan

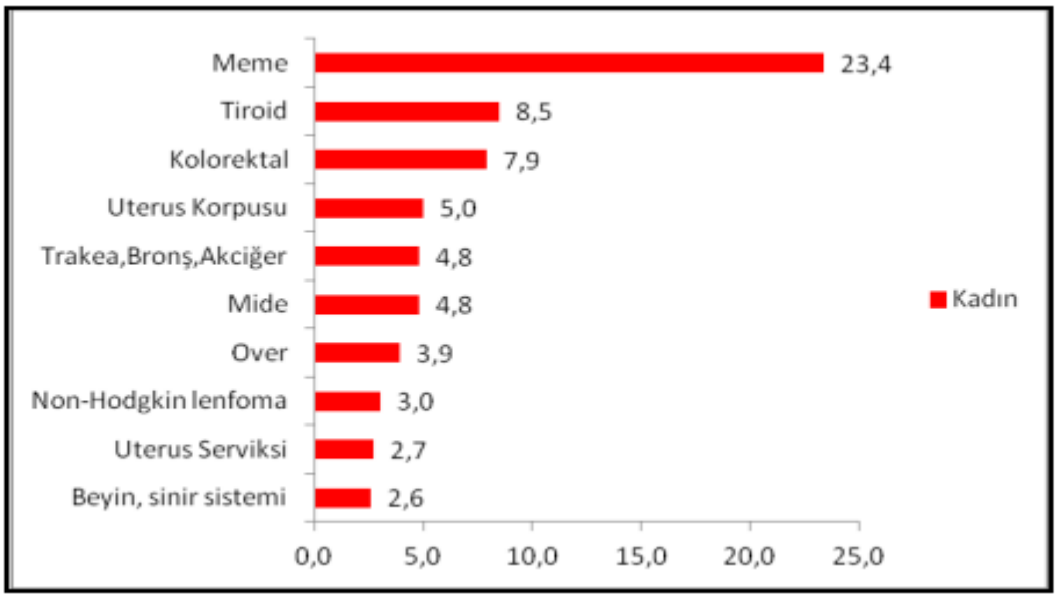
Globocan 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk beş kanserin dağılımı Tablo 1' de belirtildiği gibidir.

Tablo 1. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserin Dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Akciğer	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013

SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Kanser İstatistik Derlemesi' nin 2017' de güncellenen son verilerine göre 2017' de 12.820 tane yeni serviks kanseri olgusu olmuştur ve bu rakam tüm kanserlerin %0,8' ine tekabül etmektedir[3]. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi verilerine göre 2008 yılında serviks kanserinin görülme sıklığı yüz binde 4,1' dir. Ülkemizde serviks kanseri tüm kanserler arasında 2014 verilerine göre 10. sıradadır. Başlıca etkeni Human Papilloma Virus olan bu kanserlerde tanı anında SEER datasına göre erken evre servikal kanser olanlarda 5 yıllık sağkalım, %80'lerdedir. HPV' ye bağlı kanserler ülkemizde düşük sıklıkta görülmesine rağmen, uluslararası kanser ajansı tarafından yapılmış olan analizlerde HPV' ye bağlı kanserler erkek kanserlerinin %1, kadın kanserlerinin ise %5-10' undan sorumludur[4]. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları Şekil 1' deki gibidir.



Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Serviks kanseri tarama yöntemleri hayati önem taşıyan, invaziv kanser insidansını ve mortalitesini azaltan; etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki tarama yönteminden biridir[5-7]. Serviks kanseri taraması çalışmaları Sağlık Bakanlığı tarafından 2009 yılında yeniden düzenlenmiştir. Ülkemizde uygulanan tarama yöntemi beş yılda bir uygulanacak HPV ve smear testidir[8].

Servikal kanser tarama önerileri 2012 yılında American Cancer Society(ACS), The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology ve The American Society for Clinical Pathology tarafından tekrar yayınlanmıştır[7]. Bu öneriler doğrultusunda 21 yaş altındaki kadınlara servikal sitolojik tarama veya HPV taraması önerilmez. 21-29 yaş arasında HPV testi yapılmaz. Bu yaş grubunda HPV enfeksiyonunun pik yaptığı ve 1-2 yıl içerisinde gerilediği bilinmektedir[7]. Rutin tarama 30 yaş üstü kadınlarda 5 yılda bir ko- test (sitoloji+HPV testi) olarak yapılır[7].

HPV eradikasyonunun gelişmediği bireylerde, doğal seyir çalışmalarına göre yüksek riskli HPV saptandığı andan CIN II-III gelişmesine kadar geçen süre yaklaşık 3-5 yıldır ve kanser gelişimine kadar 10-20 sene daha geçer[9]. CIN III' ün % 30-40 kadarının kansere ilerlediği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte tedavi edil-

meyen CIN I lezyonlarının da %9-16' sında CIN II-III' e ilerleme söz konusudur. Yüksek riskli lezyonların büyük kısmı persiste edecek (%35-48) ya da ilerleyecektir (%30- 40). Bu nedenle takipten çıkma ihtimali yüksek olan riskli hastaların derhal tedavi edilmeleri uygundur. Kabul edilebilir seçenekler; tanısal eksizyonel prosedür, girişimsel yöntemi kabul etmeyen hastalarda sitoloji ile gözlem ve 6 ay aralıkla kolposkopi yapılmasıdır. CIN tedavisinde en çok kullanılan teknikler; ablatif (kriyoterapi ve lazer ablasyon) ve eksizyonel (soğuk konizasyon, lazer konizasyon, LEEP) yöntemlerdir[10, 11]. Yapılan kontrollü çalışmalara göre tüm bu yöntemler CIN tedavisinde ortalama %80-90 gibi yüksek başarı oranlarına sahiptir. Tam kür ve rekürrens; lezyonun büyüklüğüne, endoservikal gland tutulumuna, eksizyonel parçanın cerrahi sınırlarına ve ECC sonuçlarına bağlıdır. CIN II-III için tedavi edilen hastalarda prosedür sonrası 6. ayda yapılan ko-test negatifse rekürrens % 4,6; her iki test 24. ayda da negatifse rekürrens % 1,8 olarak belirlenmiştir. Buna karşın testlerden biri 6. ayda pozitifse persistan CIN II-III ya da daha ileri hastalık gelişme ihtimali %45-60' tır. Rekürren displazi, uygun hastalarda (yaş, çocuk istemi, medikal morbiditeler) invazyon ekarte edildikten sonra basit histerektomi ile tedavi edilebilir. Servikal displazi hikâyesi olan kadınlar vajinal displazi açısından daha yüksek insidansa sahiptir. Bu nedenle histerektomi sonrası da PAP-Smear ile takibe devam edilmelidir.

T.C. Sağlık Bakanlığı' nın mevcut algoritmasına göre 30-65 yaş arası kadınlar 5 yılda bir HPV testi ile değerlendirilecektir. Uygulama 2014 yılında başlamıştır. Son bilgilere göre 3.000.000 dan fazla kadın bu yöntem ile taranmıştır. Sadece HPV tabanlı tarama henüz yeni bir yöntem olduğu için bu konu ile ilgili hem Türkiye' de hem de dünyada bu yöntemin histolojik ve kolposkopik sonuçları üzerine bilgiler kısıtlıdır. HPV tarama programında örnekler KETEM, AÇSAP, TSM ve aile hekimliklerinde alınmaktadır. Örnekler Ankara ve İstanbul' daki merkezlerde çalışılmaktadır. Birinci basamaktaki tarama sonucunda kanser şüphesi olan hastalar, HPV 16-18 (+)' liği olan hastalar ve HPV diğer(+) smear anormalliği olan hastalar il teşhis merkezlerine yönlendirilmektedir.

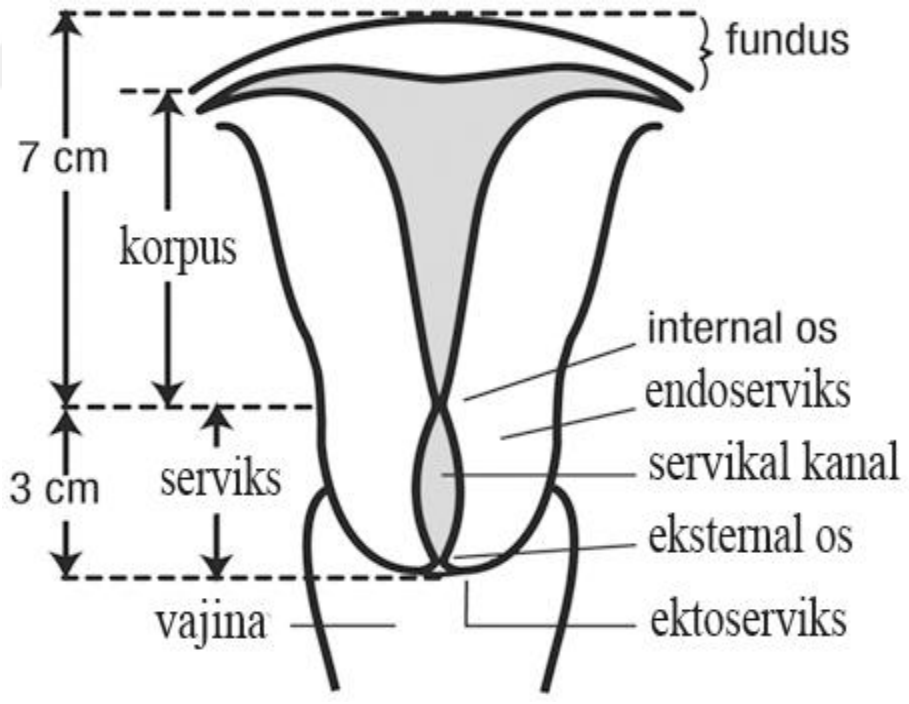
Biz bu çalışmada 3. basamak bir merkez olarak çalışan hastanemize yönlendirilen HPV(+) hastaların kolposkopik ve histolojik sonuçlarını değerlendirip, HPV16/18(+) ve HPV diğer tipleri ile enfekte olmuş olan kadınlardaki histolojik

farklılıkları belirlemeye çalıştık. Bu şekilde mevcut HPV triaj algoritmasının kısa dönem sonuçlarını ve algoritmanın etkinliğini test ettik. Amacımız HPV 16-18(+)' liği ve HPV diğer(+) olgulardaki kolposkopi ve kolposkopik histopatolojik farklılıkların bulunup sonuçlara göre HPV diğer(+) olgulara da hemen kolposkopi yapılmasının gerekliliğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Serviks Anatomisi

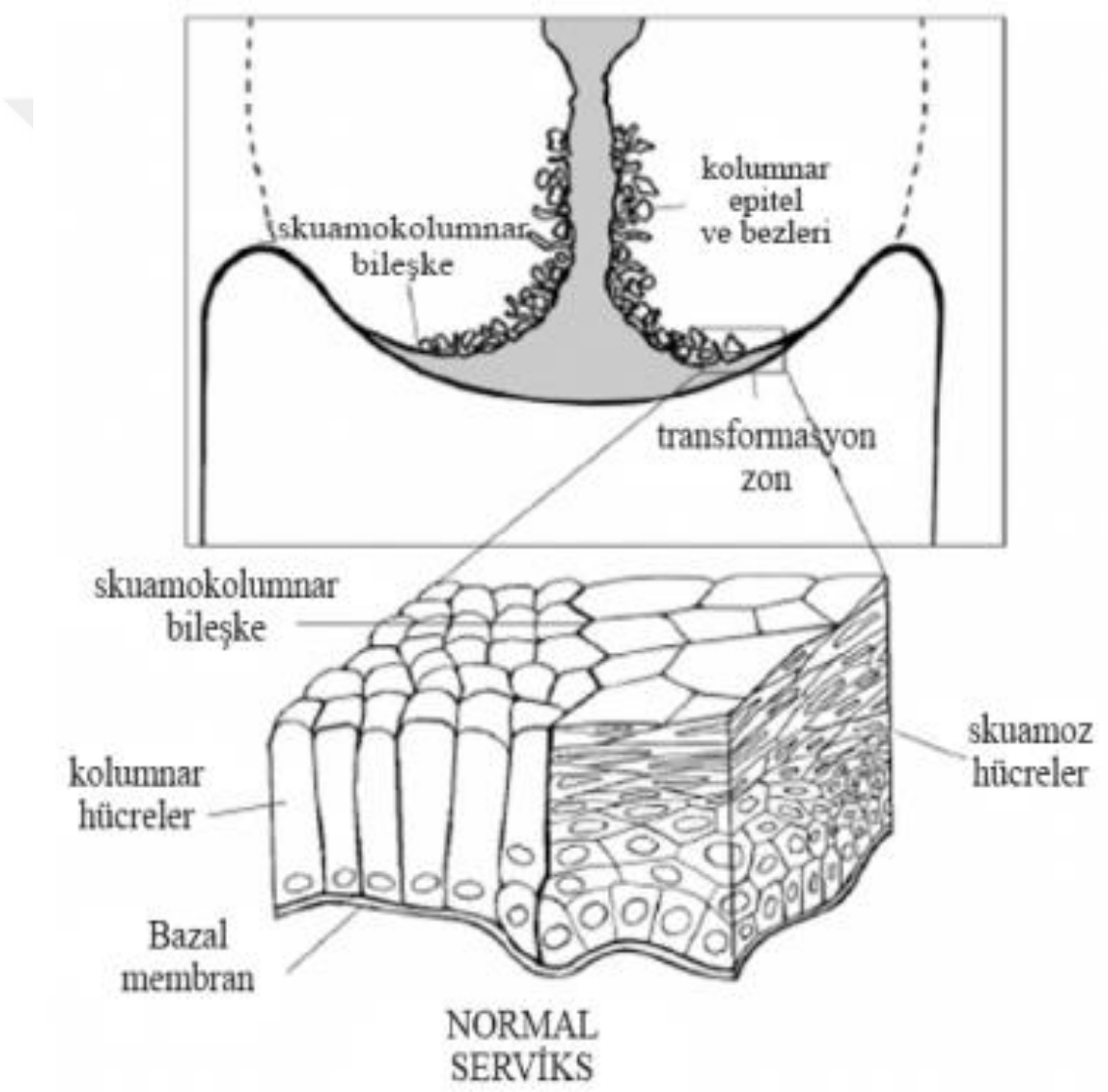
Uterusun alt üçte birlik kısmıdır. Reproduktif dönemdeki gebe olmayan bir kadında yaklaşık olarak 3 cm uzunluğunda ve 2,5 cm çapındadır[12, 13]. Serviksin alt kısmı olan ektoserviks vajen içinde uzanır ve spekulumla görülebilir. Serviksin üst üçte ikilik kısmı(endoserviks) vajen üst kısmındadır ve izlenemez. Çoğu servikal kanser, endoserviks ve ektoserviksin birleştiği bölgede ortaya çıkar. (Şekil 2)' de serviksin kısımları gösterilmiştir. Serviks dens fibromuskuler dokudan oluşmuştur. Uterus ve serviks birleşim noktası isthmus olarak bilinir; bu alanda lümen hafif daralmıştır. Serviks, a.iliaca internanın dalı olan a.uterinanın servikal ve vajinal dallarından beslenmektedir. Uterin arterin servikal dalları serviksin lateral kısmından saat 3 ve 9 hizasında iner[14].



Şekil 2. Serviks Anatomisi

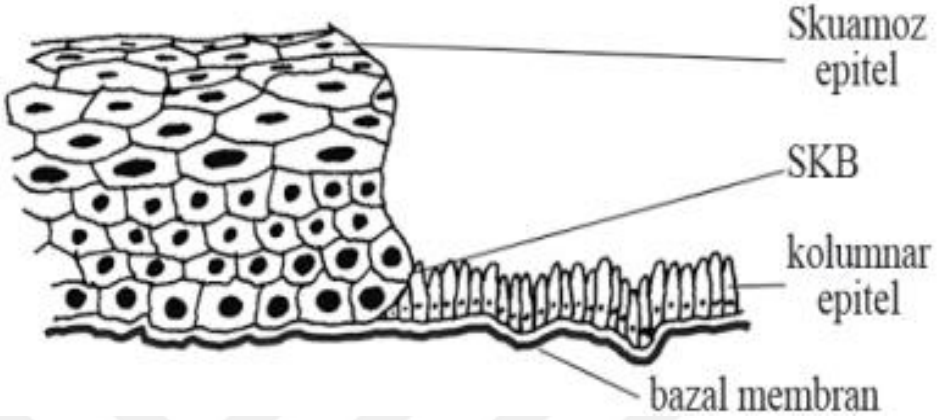
2.2 Serviksin Hücresel Yapısı

Serviks, iki tip epitelle kaplıdır. Bunlar, çok katlı skuamoz epitel ve kolumnar epiteldir (Şekil 3). Ektoserviks vajen epitelinin devamı olan sağlam, koruyucu, çok katlı yassı epitel ile kaplıyken, endoserviks; kolumnar epitel ile döşelidir(Şekil 4). Skuamoz epitel altındaki stromadan bir bazal membranla ayrılır. Epitel sırasıyla superfisiyal, intermediate, parabazal ve bazal tabakadan oluşur.



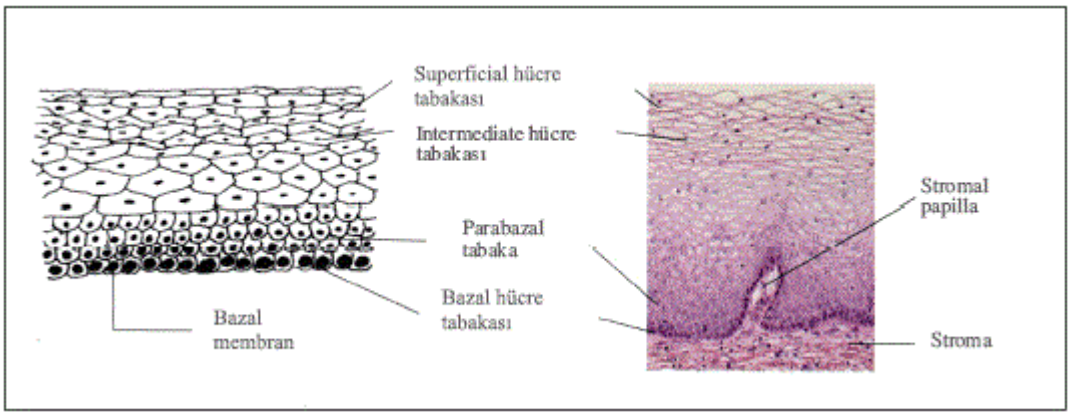
Şekil 3. Skuamoz ve Kolumnar Epitel

Ektoserviks, vajen epiteli ile özdeş olan çok katlı skuamoz epitelle döşelidir. Bu epitel, nonkeratinize, glikojen içeren hücrelerden oluşmuştur ve çok katlıdır(3).



Şekil 4. Skuamokolumnar bileşke

Epitel sırasıyla bazal, parabazal, intermediate ve superfisial olarak adlandırılan çeşitli tabakalardan oluşur (Şekil 5) [15]. Bazal hücre tabakası, aktif mitozun olduğu kattır. Parabazal hücre tabakası, iri çekirdekli polihedral hücrelerden oluşur. İntermediate hücre tabakası, sitoplazmaları glikojenden zengin, vakuollü hücrelerden oluşur. Bazal tabakadan superfisial tabakaya doğru gittikçe hücrelerin sitoplazmalarında artma, çekirdek büyüklüğünde, dolayısıyla protein içeriğinde azalma görülür. Superfisial hücre tabakasında hücreler geniş sitoplazmalı, küçük çekirdeklidir. Bu özellik, asetik asit uygulamasının temelini oluşturur.



Şekil 5. Serviks Epitelinin Tabakaları

Asetik asit, reversibl olarak hücresel proteinleri presipite ettiğinden normal epitele asetik asit uygulandığında, superfisial hücreler düşük miktarda protein içermeleri nedeni ile renk değişimi olmayacaktır. Superfisial tabakanın kalınlığı ve glikojen içeriği östrojen uyarımını takiben artar. Glikojenin boyanması, Schiller testinin temelini oluşturur. İntermediate ve superfisial tabaka hücreleri sitoplâzmalarında bol miktarda glikojen içerirler. Glikojen içeren hücreler iyot ile kolayca boyandığından, Lugol solüsyonu ile normal epitel kahverengi veya siyah renge boyanır (Şekil 6).

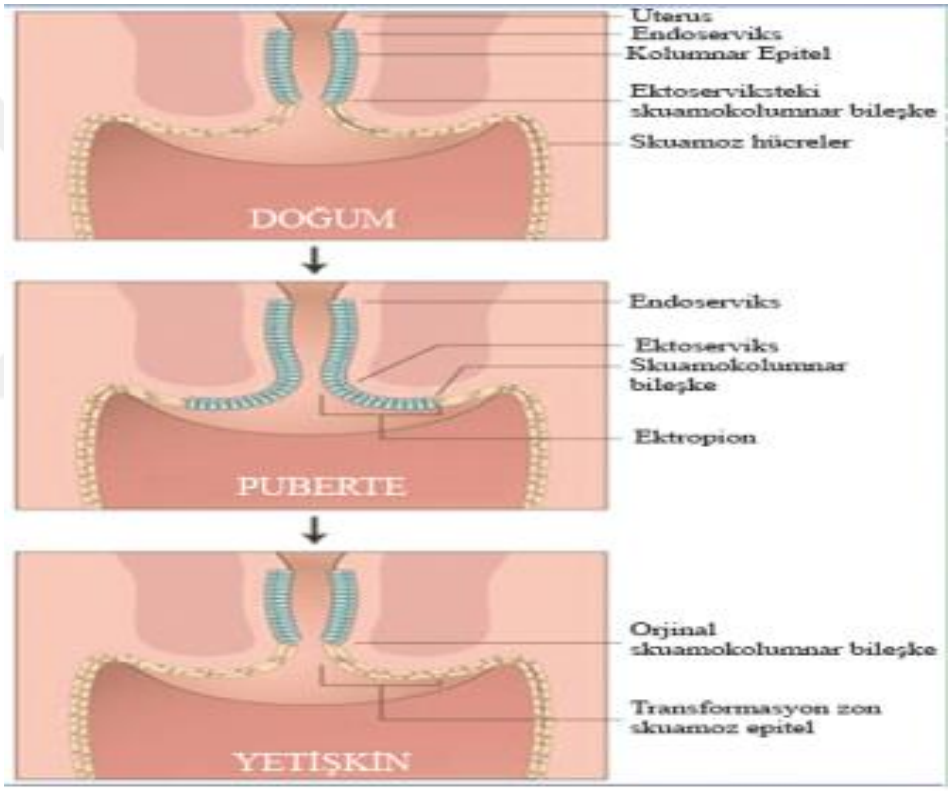


Şekil 6. Normal skuamokolumnar bileşkede lugol tutulumu

Endoservikal kanal, çekirdekleri koyu boyanan, tek tabakalı kolumnar epitel tarafından döşenmiştir[16]. Kolumnar hücreler, serviksi ve vajinayı ıslatan mukus salgılarlar. Üst sınırında, uterusun gövdesinde endometrial epitel ile alt sınırında sku-

amokolumnar bileşkede de skuamoz epitel ile kaynaşırlar. Kolumnar epitel glikojen üretmediğinden, lugol solüsyonu uygulamasından sonra renk değiştirmez veya ince film şeklinde iyot solüsyonu ile hafifçe rengi bozulmuş kalır. Ara sıra, kolumnar epitelin polip şeklinde lokalize proliferasyonu, eksternal ostan dışarı çıkarak kırmızımsı kitle şeklinde görünebilir[17, 18].

Skuamokolumnar bileşkenin eksternal osa göre yeri yaş, hormonal durum, travma ve gebelik gibi çeşitli durumlara bağlı olarak değişir (Şekil 7).



Şekil 7. Skuamokolumnar bileşke yerinin yaşla birlikte değişimi

Çocuklukta ve perimenarşta, eksternal osta veya çok yakınındadır. Puberte sonrası ve reprodüktif dönemde, kadın genital organları östrojenin etkisi altında büyür[13]. Böylece, serviks büyür ve endoservikal kanal uzar. Bu olay, ektoservikste kolumnar epitelin, özellikle ön ve arka dudaklarda eversiyonuna (dışa dönme) yol

açar ve ektropiyon (ektopi) ile sonuçlanır[19]. Dışa dönen kolumnar epitel asidik vajen ortamı ile karşılaştığında kolumnar hücreleri kaplayan mukusun tamponlayıcı etkisi asitle etkileşir[20]. Bu durum, kolumnar epitelin harabiyetine ve yeni oluşan metaplastik skuamoz epitel tarafından nihai olarak yerinin alınmasına yol açar. Bir kadın reprodüktif yaşamından perimenopozal yaş grubuna doğru ilerlerken, skuamokolumnar bileşkenin yeri giderek ektoserviksten eksternal osa doğru ilerlemeye başlar. Bu nedenle, ektoservikste kolumnar epitelin etkilenen alanlarında yeni metaplastik skuamoz epitelin artarak oluşması sonucu skuamokolumnar bileşke eksternal ostan değişen uzaklıklarda yer alır[21].

2.2.1 Skuamokolumnar Bileşke

Endoservikse ait kolumnar epitelin bitip ektoserviksin çok katlı yassı epitelinin başladığı yerdir. Hiç metaplastik değişiklik geçirmemiş yani intrauterin ve yenidoğanın serviksindeki orjinal skuamoz-kolumnar epitel sınırına orjinal SKB denir. Metaplazi, orjinal SKB nin iç kısımdan eksternal osa doğru ve kolumnar villusların üzerinden ilerlemesine neden olur. Bu yeni oluşan sınıra ise fizyolojik SKB denir. Orjinal SKB ile fizyolojik SKB arasındaki bu sürekli değişim bölgesine transformasyon zonu denir. Bu bölge orijinal skuamoz-kolumnar epitel sınırı ile metaplazi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan yeni skuamoz-kolumnar epitel sınırı arasında kalan alan şeklinde tarif edilir. Bu bölge, mitotik aktivitesi çok fazla olduğu için mutajenik ve karsinojenik etkilere çok hassastır.

Skuamoz metaplazide ilk olay kolumnar epitelin ekspoze alanlarında, rezerv hücre adı verilen küçük, yuvarlak subkolumnar hücrelerin ortaya çıkışıdır. Bu rezerv hücreler çoğalırlar ve ince, tabaka oluşturmayan, çok hücreli immatür skuamoz epitel adı verilen bir epitel oluşturmak için farklılaşırlar. Matür skuamoz metaplastik epiteldeki hücreler glikojen oluşturmazlar ve bu nedenle Lugol solüsyonu ile kahverengi veya siyah boyanmazlar. Aynı anda birçok immatür skuamoz metaplazi odakları ortaya çıkabilir. Yeni oluşan immatür metaplastik epitelin sonraki gelişimi iki yolun herhangi birine doğru olabilir. Kadınların büyük çoğunluğunda; matür, sıralı, glikojen oluşturan, pratik olarak her bakımdan ektoservikste bulunan skuamoz epitele benzeyen skuamoz metaplastik epitel gelişir. Bu nedenle, Lugol solüsyonu uygulan-

ması sonrası kahverengi veya siyaha boyanır. Nabothi kistleri adı verilen birçok kist, matür metaplastik skuamoz epitelde gözlenebilir. Bunlar, üstlerini örten metaplastik skuamoz epitel tarafından sıkıştırılan kolumnar epiteldeki kriptlerin ağızlarının tıkanması sonucu gelişen retansiyon kistleridir. Kistlerin içine gömülen kolumnar epitel mukus salgılamaya devam edebilir, sonuçta kistleri büyütebilir.

Kadınların çok küçük bir azınlığında, immatür skuamoz metaplazi, bazı Human Papillomavirus (HPV) tipleri ile enfeksiyon sonucu displastik bir epitele (prekanseröz hücresel değişiklikler gösteren değişime uğramış epitel) dönüşebilir[22]. Metaplaziyi başlatan olayların temelinde endoserviks epitelinin eversiyonu yatar. Burada hormonal veya çeşitli fiziksel etkenlerle normalde endoservikal kanalda yer alması gereken kolumnar epitelin ektoservikste bulunması ve skuamoz-kolumnar epitelyum sınırının dışa kayması temel rol oynar. Sözü edilen olayın başlıca özelliği makroskopik olarak çıplak gözle ektoservikse bakıldığında dış orifisin etrafını çevreleyen kırmızı bir plak halinde gözükmesidir. Bu kırmızı görünümün nedeni ektoserviks epiteline göre çok daha ince ve şeffaf olan tek sıralı endoservikal epitelle döşeli bir bölge olması ve epitelin hemen altında damardan oldukça zengin serviks stromasının bulunmasıdır. Bu, normal bir fizyolojik bulgudur ve patolojik bir sapma olarak ele alınmamalıdır. Metaplazi sürecinde, virus gibi bir mutajenik etkenle karşılaşıldığında, premalign değişiklikler ortaya çıkabilir. Viral DNA, konakçı DNA' sına entegre olduğunda hücreyi ölümsüzleştirir ve yüksek onkojenik HPV tipleri ile oluşan bu tabloda oluşan premalign lezyonlar progresyon göstererek serviks kanseri gelişimine neden olurlar.

2.3 HPV Virusu

Son 30 yıldaki en önemli bilimsel keşiflerden biri serviks kanseri ve HPV arasındaki bağlantının bulunmasıdır[23]. HPV dünyadaki en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur.

HPV, papillomaviridae ailesinde bulunmaktadır. Bu virüsler 50–55 nm çapında zarfsız, çift sarmallı, ikozahedral nükleokapsitli ve proteinle çevrili DNA genomu içermektedirler. Diğer birçok virüsün aksine HPV' ler, antijenik yapılarından çok DNA yapısına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve

keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılmaktadır. Günümüzde 200' den fazla HPV tipi tanımlanmıştır.

HPV tipleri klinik olarak da üç kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; kanser açısından düşük riskli HPV' ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV' ler (26, 53 ve 66) ve yüksek riskli HPV' ler (16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar.

HPV tiplerinin risk durumlarına göre gruplandırılması ise Tablo 2' de gösterilmiştir.

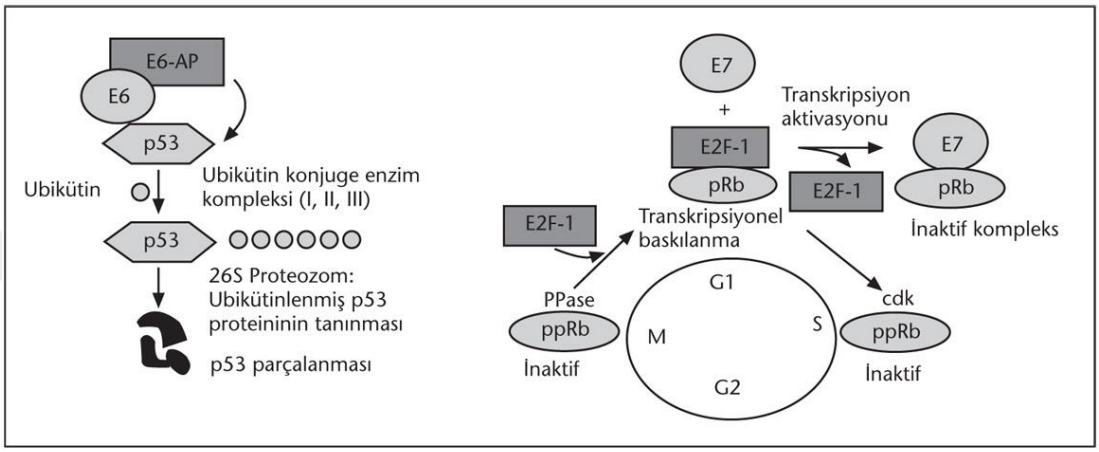
Tablo 2 . HPV tiplerinin düşük ve yüksek risk olarak gruplandırılması

HPV Grup	HPV Tipleri	Klinik
Düşük Risk	HPV 6,11,42,43,44	Genital siğil veya benign lezyonlar
Yüksek Risk	HPV 16,18,31,33,35,39,45,51, 52,56,58,59,68	Servikal kanserde tüm tipler gözlenmiştir.

2.3.1. HPV Genomu, Proteinleri ve Replikasyonu

Papilloma virüsler ikozahedral simetrili ve genomu çevreleyen 72 kapsomerli zarfsız DNA virüsleri olup, virüsün dış protein kılıfı, major ve minör olmak üzere iki protein içermektedir. Virüsün genetik bilgisi ise yaklaşık 8.000 baz çifti içeren halkasal, çift zincirli bir DNA molekülünde kodlanmaktadır. Papilloma virüsler küçük boyutlarına rağmen, moleküler yapıları oldukça karmaşık olan virüslerdir. Bu yapı, fonksiyonel olarak erken bölge (early: E), geç bölge (late: L) ve uzun kontrol bölgesi (long control region: LCR) olmak üzere üç bölgeye bölünür. E6 ve E7 onkoproteinleri kanser gelişimi için önemlidir. Bununla birlikte, HPV tiplerinin yüksek risk taşıması, tümör supressör proteini p53 ve retinoblastoma (Rb) ile ilişkili olan E6 ve E7 proteinlerine sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 8). E6 ile aktive edilen parçalanma sonucunda hücre siklusunun ilerlemesi bozularak tümör hücre gelişiminde

artma gerçekleşir. E6 ve E7 genlerinin transformasyon aktivitesi hücre siklusunda görevli hücresel proteinler ile olan etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. E7 proteini HPV 16 ve HPV 18 gibi yüksek riskli HPV tipleri tarafından kodlanır ve Rb' ye yüksek affiniteyle bağlanır. Yüksek riskli HPV replikasyonunda bu işlev sayesinde, enfekte hücrelerde büyüme kontrol edilemez ve kanser gelişimi görülür[25].



Şekil 8. HPV virusunun p53 ve Rb genleriyle ilişkisi

2.3.2. HPV Enfeksiyonunda Bulaş

Human papilloma virüsü birçok şekilde bulaşmaktadır; kontamine yüzeylerden, ciltteki lezyonlardan ve doğum kanalından olmak üzere direkt veya indirekt olarak bulaş görülmektedir. Ancak, en önemli bulaş şekli cinsel yolla bulaştır. Şiddetli enfeksiyonlar için, cinsel aktivite esnasında skuamoz ya da mukozal epiteldeki aşınmalar veya hasarlarla bazal hücrelere doğru HPV' nin ulaşması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda seksüel aktif kadınların %75' inde HPV varlığı bildirilmektedir. Ayrıca genital HPV enfeksiyonu geçiren bireylerin eşlerinde de %60-66 oranında ortalama 3 ay gibi bir süre sonrasında genital HPV lezyonları görülmektedir. Cinsel ilişki ile bulaşmada en önemli faktörler cinsel eş sayısı ve enfeksiyonun alındığı yaştır. Özellikle ilk cinsel ilişki yaşının erken olması, HPV enfeksiyonu alınmasında ve daha sonra gelişecek malign lezyonlar açısından oldukça önemlidir. Tüm bu bilgile-

rin yanı sıra, serviks enfeksiyonunda genellikle cinsel ilişkinin gerekli olduğu düşünülür, ancak HPV anogenital bölgeleri de enfekte edebilir. Ayrıca, HPV' nin cinsel ilişki olmaksızın indirekt bulaş ile kontamine yüzeylerden (havlu v.s.) ve deriden deriye temasla da bulaşabileceği bilinmektedir. Nadir görülen bir durum olarak da, anneden bebeğe doğum kanalıyla fatal olabilen reküren solunum papillomatozisi (recurrent respiratory papillomatosis, RRP) bulaşı olabileceği rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda servikal HPV taşıyan kadınlardan doğan çocukların nazofarinks sekresyonlarında %4–87 oranında HPV DNA pozitifliği belirlenmiştir.

2.3.3. HPV Enfeksiyonunda İmmun Yanıt

Human Papilloma Virüsü enfeksiyonuna karşı immun yanıt, genellikle diğer viral enfeksiyonlara göre daha geç gelişir. Bunun nedeni; HPV, konak immun cevabından kaçmaktadır. HPV virüsünün bağışıklık kaçırma mekanizmalarına rağmen çoğu papillomavirüs enfeksiyonu 12 ay içinde temizlenir. Hücresel bağışıklığın viral bağışıklıkta etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin kendiliğinden gerileyen siğiller, T lenfosit mekanizmasıyla ilişkilidir. HIV enfeksiyonu gibi hücre aracılı immün yetersizlik, geniş HPV kaynaklı lezyonlara neden olabilir. Aktif ve iyileşmekte olan HPV virüsü ile ilişkili hastalığı olan kişilerin lezyonlarında ve periferal kanlarında HPV virüsüne spesifik bağışıklık tepkileri tespit edilmiştir[23]. Major viral kapsid proteini olan L 1 e olan antikor yanıtı enfeksiyondan 6 ay sonra tespit edilebilir ve HPV enfeksiyonu temizlenmiş bireylerde 5 yıl sonrasına kadar ölçülebilir[26, 27]. Dolayısıyla L1 antikorunun varlığı, önceki veya devam eden enfeksiyonu temsil edebilir[28]. Doğal olarak uyarılmış L1 e özgü antikor yanıtlarının yeni enfeksiyona karşı koruma sağlayıp sağlamadığı açık değildir.

2.3.4 HPV Aşıları

Bu aşılar, HPV' nin L1 kapsid proteinine benzer parçacıklar içerir. Bunlar HPV virüsüne karşı kuvvetli nötralize antikor yanıtını uyandırır[29]. Bu antikorların; mikroabrazyonlarla epitel yüzeyinin çoğalan bazal hücre tabakasına erişmeden önce HPV virüsünü bloke ettiği düşünülmektedir[30].

HPV virüsü tip 6,11,16 ve 18' e benzer viral parçacıklar içeren quadrivalan (Merck, Whitehouse Station,NJ USA- GARDACIL®) ve HPV 16 ve 18 virus benze-

ri parçacıklar içeren bivalan (GlaxoSmithKline,Rixensart, Belçika-CERVARIX®) HPV aşılarına ek olarak; FDA tarafından 2014 te onaylanan HPV 6,11,16,18,31,33,45,52 ve 58 viruslerine benzer parçacıklar içeren 9' lu HPV aşısı (CERVARIX-9®) mevcuttur[31].

2.3.5. HPV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler

HPV varlığının belirlenmesi için iki ana teknik bulunmaktadır. Bunlar polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR) ve hibrid yakalama (Hybrid Capture-HC) yöntemleridir. HPV testlerinin sınıflandırılması Tablo 3' teki gibidir.

Tablo 3. HPV testleri sınıflandırılması

HPV Testleri Sınıflandırması		
Nükleik asit hibridizasyon çalışmaları	**Sinyal Amplifikasyon Çalışmaları**	**Nükleik Asit Amplifikasyon Çalışmaları**
Southern blot	Cervista® HPV	Microarray
In situ hibridizasyon	Hibrid Capture® 2	PapilloCheck®
Dot blot hibridizasyon	(hc2)	PCR
		PCR-RFLP
		Real Time-PCR
		Abbott Real Time
		COBAS ® 4800 HPV
		Genom sekanslama
		CLART HPV 2®
		INNO-LIPA®
		Lineer Çalışma
		Klinik Çalışmalar
		MCHA®
		PreTect ® Proofer
		APTIMA

2.3.5.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu nükleik asitlerin in-vitro koşullarda replikasyonu için geliştirilmiş çok yaygın olarak kullanılan bir test tüp sistemidir. Hedef DNA' nın selektif olarak amplifikasyonuna izin verir. PCR amplifikasyonu sonunda hedef DNA logaritmik olarak artar ve 30 döngü sonrasında 1 milyondan fazla hedef DNA oluşturulur.

2.3.5.2. Hybrid Capture Testi

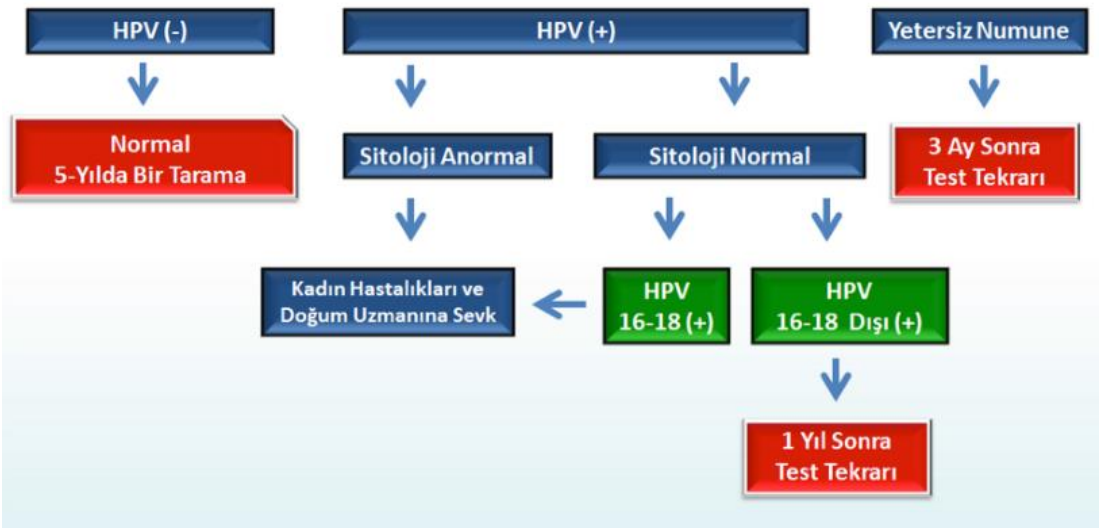
Hybrid capture testinin iki çeşidi bulunmaktadır. Bunlar birinci jenerasyon hibrid yakalama tüp testi (HCT) ve yeni olan hibrid yakalama II (HCII) testidir. Her iki test de kullanılarak yüksek riskli HPV tipleri saptanabilir ancak bu yöntemle gruplar halinde tanımlama yapılabilmektedir.

2.3.5.3 HPV mRNA' sının Belirlenmesi

Yüksek riskli HPV tiplerinde E6/E7 mRNA tespitinin, HPV DNA testinden daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu teknik kullanılarak öncül bir belirleyici olarak HPV'nin onkojenik aktivitesinin tespiti, taramanın etkinliğinin artmasında ve servikal lezyonun prognozunun belirlenmesinde E6/E7 mRNA' nın kullanılmasının yararlı olabileceği sonucunu ortaya koymuştur.

2014 yılından itibaren ülkemizde uygulanan HPV algoritması Tablo 4' te belirtilmiştir. Buna göre HPV(-) olan olgular 5 yılda bir taranmaktadır. HPV (+) olan olgularda ise; HPV 16-18 (+)' liği olan hastalar smear sonuçlarına bakılmaksızın kolposkopiye yönlendirilir. HPV diğer (+)' liği olan hastalar ise smear sonuçlarında anormallik varsa kolposkopiye yönlendirilir. HPV diğer (+) ve smear normal olan hastalara ise 1 yıl sonra ko-test önerilir. HPV sonucu yetersiz materyal gelen hastalara ise 3 ay sonra test tekrarı yapılır.

Tablo 4. HPV Algoritması (T.C. Sağlık Bakanlığı HPV Algoritması)



2.4.Kolposkopi

Kolposkopi, neoplaziye işaret edebilecek anormal görüntülerin tespitine ya da normal alanların izlenmesine olanak sağlayan spesifik solüsyonların uygulanmasını takiben; serviks, alt genital sistem ve anogenital alan epitelinin büyütülmüş görüntülerinin incelenmesidir.

2.4.1. Kolposkopi Endikasyonları

Kolposkopi, en çok anormal servikal sitoloji nedeniyle yapılmaktadır. HPV 16 ve/ veya 18 (+) liğinde ve HPV diğer (+) hasta grubuna eşlik eden anormal sitoloji varlığında da kolposkopi uygulanmaktadır. Eğer çıplak gözle yapılan muayenede serviks anormal ya da şüpheliyse, o zaman da kolposkopi endikedir. Bunların dışında; anormal ya da açıklanamayan anormal uterin kanamalar, poskoital kanamalar, inatçı vajinal akıntılar, intrauterin dietilstilbestrol (DES) maruziyet öyküsü, vulvar ya da vajinal neoplazi varlığı, kondiloma akuminata varlığı da endikasyonlar arasındadır.

Kolposkopi için kesin bir kontrendikasyon yoktur. İşlem menstruasyonu olan kadınlar için kanamanın azalmasına kadar ertelenebilir. Akut servisit ya da vulvovajinitin kolposkopi yapılmadan önce değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekir. Kolposkopi prosedürü gebelerde modifiye edilmeli ve endoservikal küretajdan kaçınılmalıdır. Hormon replasmanı almayan postmenopozal kadınlar kolposkopiden önce 3 haftalık topikal ya da oral östrojen tedavisinden yarar görebilir. Hastalar işlemden önceki son 24 saatte hiçbir intravajinal ürünü kullanmamalıdır.

2.4.2. Kolposkopi Uygulaması

1)İlk olarak serum fizyolojik uygulanır. Bununla tıkayıcı mukus ve debrislerin uzaklaştırılması sağlanır. Bu uygulamadan sonra izlenen iki anormal kolposkopi bulgusu hiperkeratozis (lökoplaki) ve atipik damarlanmadır. Yeşil filtrenin uygulanması damar yapılarının daha iyi görülmesini sağlar.

2) Daha sonra % 3-5 asetik asit solüsyonu servikse yaygın olarak uygulanır. Asetik asit uygulamasından sonra servikste görülebilecek kolposkopik bulgular ase-

towhite epitel ve anormal vaskuler yapılardır. Altta yatan kapiller dolaşıma bağlı olarak görülen anormal vaskuler yapılar, mozaisim ve punktuasyondur.

3) Servikse lügol iyot aplikasyonu yapılır. Buna schiller testi denir. Normal ekstoservikal ve vajinal skuamoz epitel glikojen içerir ve iyot solüsyonu uygulandıktan sonra maun kahverenginde gözlenir. Normal kolumnar epitel ve immatur skuamoz metaplazik ya da neoplazik epitel glikojen içermez, iyot solüsyonuyla boyanmaz ve hardal sarısı renginde gözlenir. Tercihe bağlı bir kolposkopik işlem olarak kabul edilir ve her zaman yapılmaz.

4) ASCCP terminolojisine göre kolposkopinin yeterli olup olmadığını belirleyen yeni skuamokolumnar bileşkenin kolposkopik olarak gözlenmesidir. Bunun atlanması en sık rastlanan kolposkopi triaj hatasıdır. Endoservikal spekulum bu bileşkenin görülmesinde işe yarayabilir.

2.4.3. Endoservikal Küretaj

Servikal kanalda gizlenen bir kanseri ekarte etmek için kullanılır. Endoservikal küretajın rutin uygulanması tartışmalıdır. Skuamokolumnar bileşke tamamen görülebiliyorsa, endoservikal küretajdan kaçınmak mantıklıdır. Anormal yüksek grade sitoloji sonucu bulunan bir hastada, yetersiz kolposkopi rapor edildiyse, endoservikal küretajın benign sonuç vermesi bile endoservikal kanseri ekarte ettirmez ve yine konizasyon yapmak gerekir.

2.4.4. Kolposkopi Altında Servikal Biopsi

Servikal biyopsi, en önemli lezyon hedeflenerek yapılmalıdır. Geniş lezyonlarda multiple biyopsiler yapmak gerekir. İnvazyon şüphesi olan her bölge titizlikle örneklenmelidir. Biyopsi yapılacak bölgeyi belirlemek için en güvenilir yöntem kolposkopik skorlama yaparak lezyonları derecelendirmektir. Lezyonların derecelerine ait kolposkopik skorlar ve biyopsi bölgeleri not edilmelidir.

Kolposkopik muayene bulguları dikkatli şekilde dökümante edilmelidir. Resimli kayıt tutmak oldukça değerlidir.

2.4.5. Kolposkopik Derecelendirme Sistemi

Kolposkopik karar vermenin temelinde, her birinin güven aralıkları olacak şekilde, sitolojik-kolposkopik-histolojik korelasyon yatar. Dört temel kolposkopik

tanı mevcuttur. (i) Normal, (ii) low-grade hastalık (CIN 1), (iii) yüksek grade hastalık(CIN 2 veya CIN 3), (iv) invaziv kanser

Reid kolposkopi indeksi servikal lezyonların değerlendirilmesinde en tekrarlanabilir ve klinik olarak kabul edilmiş standartlara sahip sistemdir. Yeni bir sistem olan İsveç indeksi, Reid indeksinin modifikasyonuyla oluşturulmuş olan, yüksek düzeyde kolposkopik histolojik korelasyonu sağladığı gösterilmiş bir sistemdir.

2.4.5.1. Reid İndeksi ve İsveç Kolposkopi İndeksi

Yüksek grade li hastalığın düşük grade li hastalıktan ayırt edilmesini sağlar. Kullanılan dört kolposkopik kriter; (i) lezyonun sınırı, (ii) asetowhite alanın rengi, (iii) vaskuler yapının tipi, (iv) iyot boyama reaksiyonu' dur. (Tablo 5)

Bu skorlamalara göre 0 ile 2 arasındaki değerler düşük grade li lezyonları işaret eder(CIN 1), 6 ile 8 arasındaki lezyonlar ise genellikle yüksek grade li lezyonlarda görülür.

Tablo 5. Reid Kolposkopi İndeksi için geliştirilen skorlama sistemi

Kolposkopik Bulgu	Sıfır Puan	Bir Puan	İki Puan
Sınır	Ekzofitik kondilomlar; mikropapiller konturu olan alanlar Belirgin sınırları olan lezyonlar Tüysü, tarağımsı sınırlar Açılı, tırtıklı şekli olan lezyonlar 'Satellit' alanlar ve orijinal skuamokolumnar bileşkenin dışında olan asetowhite alan	Düzgün, pürüzsüz sınırları olan şekilli (daire ya da yarım daire) lezyonlar	Bükülmüş, kalkık kenarlar Kolposkopik görünümden farklı herhangi bir internal sınır hattı
Renk	Parlak, kar beyazı renk Hafif beyaz(yarı saydam) alanlar	Hafif gölgeli(parlak ama grimsi beyaz)	Rekleksiyonu olmayan midye beyazı renk
Damarlar	Düzgün kalınlıkta damarlar, belli bir patern yok	Yüzeysel damar yok	Punktuasyon ve mozaik gibi tanımlayıcı yapılar
İyot	Maun kahverengi boyanan herhangi bir lezyon; küçük hardal sarısına boyanan bir lezyon	Parsiyel iyot tutulumu (benekli patern)	Belirgin bir lezyonun(ilk 3 kritere göre en az 3 puan almış bir asetowhite alan) hardal sarısına boyanması

İsveç kolposkopi indeksi ise büyük oranda Reid indeksinden uyarlanmıştır. Bu skorlama sisteminde hastalığın ciddiyetini predikte etmek için bağımsız bir değişken olan lezyon büyüklüğü de eklenmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. İsveç Kolposkopi İndeksi için geliştirilen skorlama sistemi

	Skor		
İsveç skoru	Sıfır puan	Bir puan	İki puan
Aseto tutulum	Yok ya da transparan	Ne transparan, ne opak gölgeli	Belirgin opak
Sınırlar / yüzey	Diffüz	Keskin ama irregüler Tırtıklı,coğrafik şekiller	Keskin, üstüne katlanmaya varan yüzey farklılıkları
Damarlar	Düzgün, regüler	Yok	Belli paterni var ya da atipik
Lezyon boyutu	< 5 cm	5-15 cm ya da iki kadranda	>15 cm ya da üç dört kadranda veya servikal uzanımlı
İyot tutulumu	Kahverengi	Çok açık ya da yamalı sarılı	Bariz sarı

2.5.Alt Anogenital Skuamoz Terminoloji(LAST Sistemi)

Hpv genital sistem skuamoz epiteli ile 2 ana yoldan etkileşime girer. İlk olarak, HPV enfeksiyonu viriyon üretimini sağlayan geçici bir lezyon üretebilir. Bu lezyonlar düşük dereceli lezyonlar, 1. Derece intraepitelyal neoplazi, hafif displazi veya kondilom gibi değişik şekillerde tarif edilmiştir. Klinik olarak farkedilmeyebilir. İkinci olarak, HPV- epitel etkileşimiyle prekanseröz olarak sınıflandırılan lezyonlar oluşturabilir.

HPV ile ilişkili hastalıkların özellikle ilkeleri ve terminolojisi ile ilgili konular temelinde Amerikan Patologlar Koleji(CAP) ve Amerika Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) sponsorluğu tarafından bir konsensüs oluşturuldu. 2012 yılında Alt Anogenital Skuamoz Terminoloji (LAST) serviks, vajina, vulva, perianal bölge, anüs, penis, skrotumun dahil olduğu alt anogenital sisteminHPV ilişkili lezyonlarının yeniden kapsamlı değerlendirildiği terminolojiyi yayınladı.

LAST Projesi önerileri şunlardır;

1)Teşhis terimleri tek bir dizi şeklinde birleştirilmiş histopatolojik isimlendirme olmalıdır. İki aşamalı adlandırmanın HPV ilişkili alt anogenital sistem non invaziv skuamoz proliferasyona uygun IN terminolojisi ile daha nitelikli olabileceği tavsiye edilmiştir.

2)Alt anogenital sistem, düşük dereceli skuamoz intraepitelyal (LSIL) ve yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon(HSIL) gibi HPV ilişkili skuamoz lezyonlar, ayrıca –IN sınıflamasına göre de sınıflandırılabilir.

3)Hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyamada morfolojik tanıları prekanser ve kanser taklidi lezyon(örneğin immatur skuamoz epitel, atrofi, epitelyal onarım değişiklikleri,yüzeysel kesim gibi neoplastik riski olmadığı bilinen durumlar) olan durumlarda p16 immunohistokimyasal(IHC) biyobelirtecinin kullanılması gerekir.

4)Eğer patolog –IN 2' nin hematoksilen-eozin ile morfolojik yorumunda arada kalırsa, p16 ile İHK kullanımı durumu açıklığa kavuşturmak amacıyla tavsiye edilebilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2014 ve Ağustos 2017 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi kolposkopi polikliniğine başvuran HPV + (tiplendirilmiş) olarak saptanan 30-65 yaş arasındaki kadınlar dahil edilmiştir. Çalışmamız için 90057706-900 nolu TUEK kararı ile çalışmamız için izin alınmıştır. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Bu hastaların yaş, menopozal durum, eğitim durumu, medeni hal, ilk cinsel birliktelik yaşı, anormal kanama ve postkoital kanama öyküsü, parite öyküsü, sigara öyküsü, HPV sonuçları, smear sonuçları, kolposkopi ve kolposkopik histopatoloji sonuçları retrospektif olarak HBYS sistemi ve kolposkopi protokol defterinden alınıp değerlendirilmiştir. Gebeler, daha önceden servikal displazi için takipte olan hastalar, jinekolojik malignite öyküsü olanlar, HPV pozitifliği gösterilememiş hastalar, geçirilmiş total histerektomi öyküsü olan hastalar, HPV 16 ve/veya 18 pozitifliği yanında diğer HPV pozitifliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. HPV sonuçları KETEM, aile sağlığı merkezleri ve çeşitli özel sağlık kuruluşlarından yönlendirilen hastalardan elde edilmiştir.

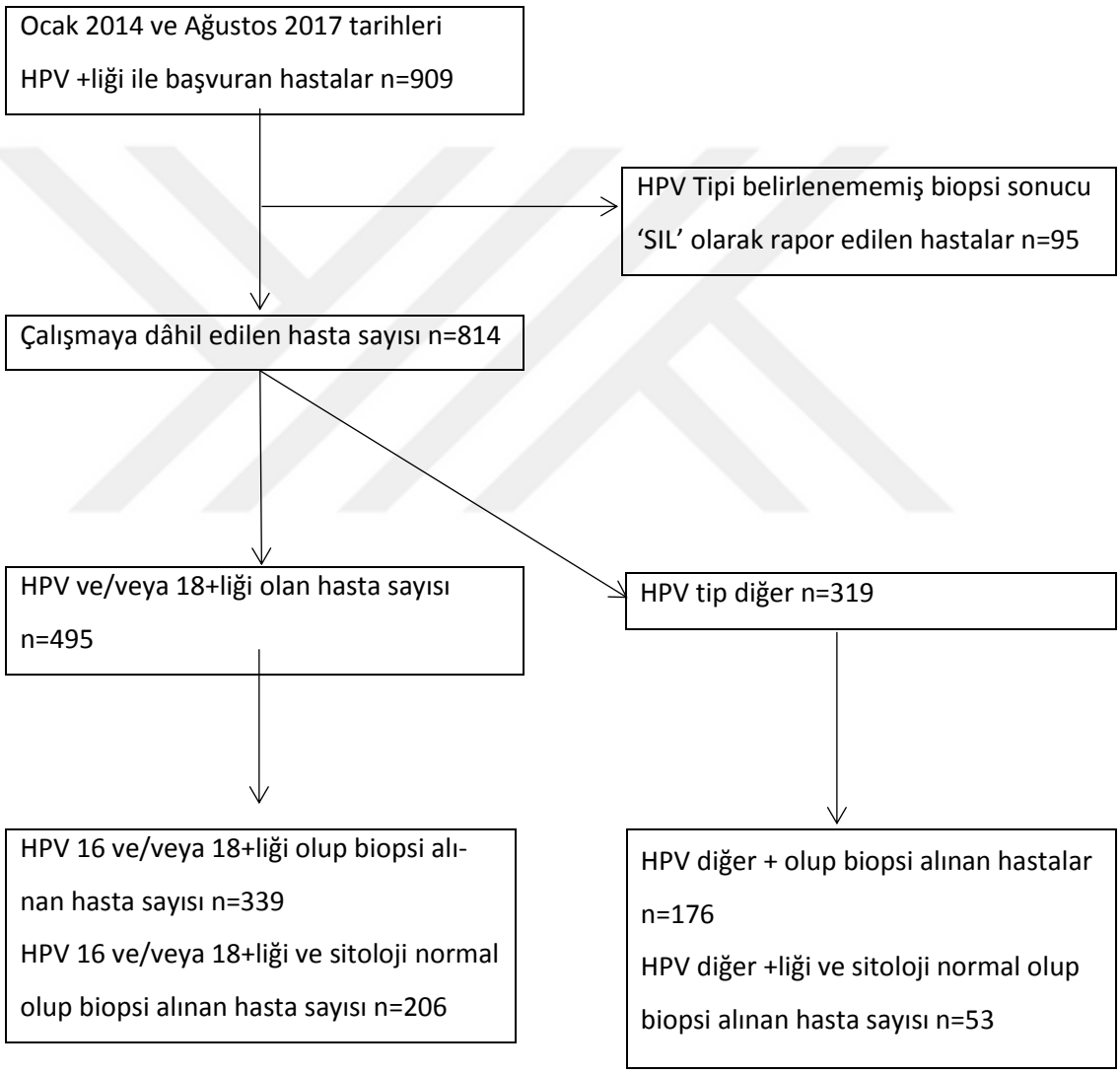
3.1 Uygulanan İşlem ve Özellikleri

Kolposkopi polikliniğine başvuran 814 olguya kolposkopi ve 515 olguya kolposkopik biopsi yapılmıştır. Kolposkopik muayeneler x20 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Leica MS5 marka kolposkopi cihazı kullanılarak jinekolojik-onkoloji dalında uzman doktor ve beraberindeki bir asistan doktor tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi işleminde standart olarak serviks serum fizyolojik ile yıkandı direk bakı ile önce yeşil filtre ile damarsal yapılar incelendikten sonra, servikse %3-5'lik asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60-120 saniye beklendikten sonra lugol solüsyonu ile boyanan serviks küçük ve büyük büyültmelerde yeniden tarandı. Aseto-beyaz ve lugol(-) alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edildi. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon, ülser, lökoplaki, atipik damarlanma, lugol negatif v.b alanlardan tischler servikal biyopsi forsepsi ve kevorkiyan servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Biyopsi parçaları formol içinde laboratua-

ra gönderildi. Gerekli görülen hastalardan endoservikal küretaj ile biopsi alındı. Hastaların histopatoloji sonuçları LAST sistemine göre değerlendirildi.

Kolposkopi altında biyopsi patoloji sonuçlarına göre cerrahi tedavi gerekli görülen 74 olguya konizasyon uygulandı.

Konizasyon yapılan 14 hastada cerrahi sınırda lezyonun devam ettiği izlenmiştir. Hastalara konizasyon tekrarı veya histerektomi yapılmıştır.



Şekil 9. Çalışmaya alınan hastaların seçilmesi

3.2. İstatistiksel yöntem:

Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Kalitatif bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test kullanılmıştır. Nümerik (sürekli) değişkenlerin (ya da grupların) arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek, ya da gözlenen ortalama değerin varsayılan ya da öngörülen (ya da önceki araştırmalarda elde edilen) değerden farklı olup olmadığını tespit etmek için Student-T testi kullanılmıştır

4. BULGULAR

HPV pozitifliği olan 909 hastanın 814 ü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubuna alınan olguların %47,3 lük kısmı HPV 16, %9,3 HPV18 ve % 4,9 u HPV 31 olan hastalardan oluşmaktadır. HPV 51, HPV 52, HPV 39 ve HPV 56 ise çalışma grubuna dahil edilen diğer sıklıkta olan HPV tipleridir.

Kolposkopi yapılan hastaların yaş ortalaması 43 ± 8,98 dir. HPV diğer + liği ile gelen kolposkopi yapılan kadınların yaş ortalamaları 44 ± 9,43 olarak saptanmıştır. HPV diğer + liği olan 30-39 yaş 116 (% 36,3), 40-49 yaş 102 (% 31,9), 50-59 yaş 74 (% 23,1), 60-65 yaş 27 (% 8,4) kişi dahil olmuştur. HPV 16-18 + liği ile gelen kolposkopi yapılan kadınların yaş ortalamaları 42 ±8,66 olarak saptanmıştır. 30-39 yaş 184 (% 37,1), 40-49 yaş 175 (% 35,3), 50-59 yaş 109 (% 22), 60-65 yaş 27 (% 5,4) kişi dahil olmuştur.

HPV diğer (+) olguların ilk cinsel birliktelik yaşlarına baktığımızda 14-19 yaş arası 156 (% 48,9), 20-29 yaş arası 139 (%43,5), 30-39 yaş arası 8 (% 2,5), 40-46 yaş arası 2 (% 0,6) hasta saptanmıştır. 14 hastanın ilk cinsel birliktelik yaşı bilgilerine sistemden ulaşılamamıştır. Hastaların ortalama cinsel birliktelik yaşı 19 ± 4,3 tür. HPV 16-18 olguların ilk cinsel birliktelik yaşlarına baktığımızda 13-19 yaş arası 258 (%), 20-29 yaş arası 196 (%), 30-39 yaş arası 20 (%), 40-47 yaş arası 4 (%) hasta saptanmıştır. 17 hastanın ilk cinsel birliktelik yaşı bilgilerine sistemden ulaşılamamıştır. Hastaların ortalama cinsel birliktelik yaşı 19 ± 4,8 tür.

HPV diğer (+) hastalar medeni durumlarına göre karşılaştırıldıklarında; evli 248 hasta (% 77,7), evli olmayan 9 hasta (% 2,8), birlikte yaşadığı bir partneri mevcut olan hasta 1(%0,3), boşanmış 49 hasta (% 15,4), sistemde medeni durumlarına ulaşılamayan 12 hasta (% 3,8) saptanmıştır. HPV 16-18 (+) hastalar medeni durumlarına göre karşılaştırıldıklarında; evli 393 hasta (% 79,4), evli olmayan 11 hasta (% 2,2), birlikte yaşadığı bir partneri mevcut olan hasta 1(%0,2), boşanmış 73 hasta (% 14,7), sistemde medeni durumlarına ulaşılamayan 17 hasta (% 3,4) saptanmıştır.

HPV diğer (+) hastaların klinik semptomları değerlendirildiğinde post koital kanamanın 24 hastada mevcut olduğu (% 7,5), 283 hastada (% 88,7) olmadığı görülmüştür. 23 hastada anormal uterin kanama olduğu (% 7,2), 284 hastada (% 89) olmadığı görülmüştür. 12 hastanın klinik semptomları ile ilgili veriye sistemden ulaşılamamıştır.HPV 16-18 (+) hastaların klinik semptomları değerlendirildiğinde post koital kanamanın 24 hastada mevcut olduğu (% 4,8), 454 hastada (% 91,7) olmadığı görülmüştür. 39 hastada anormal uterin kanama olduğu (% 7,9), 439 hastada (% 88,7) olmadığı görülmüştür. 17 hastanın klinik semptomları ile ilgili veriye sistemden ulaşılamamıştır.

HPV diğer + liği olan hastaların eğitim durumları karşılaştırıldığında okur yazar olmayan 8 (% 2,5) , okur yazar (eğitim almamış) 5 (% 1,6), ilkokul mezunu 130 (% 40,8), ortaokul mezunu 34 (% 10,7), lise mezunu 74 (%23,2), üniversite mezunu 44 (% 13,8), yüksek lisans 9 (% 2,8), sistemde eğitim bilgisine ulaşılamamış 15 (% 4,7) olgu saptanmıştır. HPV 16-18 + liği olan hastaların eğitim durumları karşılaştırıldığında okur yazar olmayan 23 (% 4,6) , okur yazar (eğitim almamış) 9 (% 1,8), ilkokul mezunu 203 (% 41), ortaokul mezunu 57 (% 11,5), lise mezunu 120 (%24,2), üniversite mezunu 52 (% 10,5), yüksek lisans 14 (% 2,8), sistemde eğitim bilgisine ulaşılamamış 17 (% 3,4) olgu saptanmıştır.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7. HPV 16-18(+)' liği ve HPV Diğer (+)' liği olan kadınların demografik özellikleri

	HPV 16-18 (n=495)	HPV Diğer (n=319)	p değeri
Yaş	43(30-65)	44(30-65)	
≤45	319 (%64.4)	177 (%55,4)	0,011
> 45	176 (%35.6)	142 (%44,6)	
Menopozal Durum			
Premenopozal	358 (%72,3)	213 (%66.7)	0,095
Postmenopozal	120 (%24.2)	94 (%29.4)	
İlk cinsel birliktelik yaş	20 +/- 4,6	20+/-4,2	0,594
Medeni Hal			
Evli	393 (%79.3)	248 (%77.7)	
Evli değil	11 (%2.2)	9 (%2.8)	0,921
Boşanmış	1 (%0.2)	1 (%0.3)	
Birlikte yaşıyor	73 (%14.7)	49 (%15.3)	
Post koital Kanama			
Var	24 (%4.8)	24 (%7.5)	0,111
Yok	454 (%91.7)	283 (%88.7)	
Anormal Uterin K.			
Var	39 (%7.8)	23 (%7.2)	0,735
Yok	439 (%88.6)	284 (%89.0)	
Sigara içimi			
Var	205 (%41.4)	112 (%35.1)	0,235
Yok	237 (%47.8)	172 (%53.9)	
Eski kullanıcı	37 (%7.4)	23 (%7.2)	
Eğitim Durumu			0,613
Okur yazar değil	23 (%4.6)	8 (%2.5)	
Okur yazar (eğitim almamış)	9 (%1.8)	5 (%1.5)	
İlkokul mezun	203 (%41.0)	130 (%40.7)	
Ortaokul mezunu	57 (%11.5)	34 (%10.6)	
Lise mezunu	120 (%24.2)	74 (%23.1)	
Üniversite mezunu	52 (%10.5)	44 (%13.7)	
Yüksek lisans	14 (%2.8)	9 (%2.8)	

HPV 16-18(+)' liği olan ve HPV diğer(+) hastalardaki smear dağılımına bakıldığında her iki grupta da normal smear sonucunun daha sıklıkta olduğu, bunu takip eden smear anormallikleri ise Tablo 8'de belirtildiği gibi LSIL ve ASC-US' tur.

Tablo 8. HPV 16-18 (+)' liği ve HPV Diğer (+)' liği olan hastaların smear sonuçlarının dağılımı

Smear Sonuçları n(%)	HPV 16-18 (+) Sayı-% n =495	HPV Diğer (+) Sayı-% n = 319	p değeri
Normal	321 (64,8)	135 (42,3)	0,0006
ASC-US	50 (10,1)	62 (19,4)	<0,001
LSIL	57 (11,5)	67 (21)	0,0003
HSIL	7 (1,4)	6 (1,9)	0,58
ASC-H	7 (1,4)	2 (0,6)	0,49
AGC	6 (1,2)	4 (1,3)	1
Yetersiz	41 (8,3)	34 (10,7)	0,26
SCC	-	1 (0,3)	
Bilinmiyor	6 (1,2)	8 (2,5)	0,17

HPV 16-18(+)' liği ve HPV diğer(+)' liği olan hastaların biopsi sonuçlarına bakıldığında her iki grupta da benign bulguların daha sıklıkta olduğu izlenmektedir. HPV 16-18 (+) liğinde % 25,9 oranında HSIL bulunurken, HPV diğer (+) olgularda % 10,7 oranında HSIL bulunmuştur. Rölatif risk 2,89 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki biopsi sonuçları Tablo 9'daki gibidir.

Tablo 9. HPV 16-18(+) ve HPV Diğer(+) Olguların Kolposkopik Biopsi Sonuçları

Biopsi Sonuçları n (%)	HPV 16-18 (+) n =339	HPV Diğer (+) n =176	p değeri	Rölatif Risk	%95 Güven aralığı
Benign	189 (55,6)	110(62,3)	0.16		
LSIL	59 (17,4)	46(26,1)	0,02	1,6	1,08-2,6
HSIL	88 (25,9)	19(10,7)	<0.001	2,89	1,6-4.9
SCC	3 (0,8)	1 (0,5)	1		

HPV 16 ve / veya 18 pozitifliği olan ve HPV diğer pozitif olan hastaların biopsi sonuçlarının CIN 2 ve üzeri lezyon olmasına göre karşılaştırılması Tablo 10' daki gibidir. HPV tip diğer olan grupta % 18,0 olan CIN 2 + olan lezyon HPV 16-18 grubunda % 82,0 olarak bulunmuştur.

Tablo 10. HPV tiplerine göre CIN2+ lezyon oranlarının karşılaştırılması

	HPV tipi		total
	HPV diğer n =176	HPV tip 16 ve/veya 18 n =339	
Benign veya LSIL %	156 %38,6	248 %61,4	404
CIN 2 + lezyon %	20 %18,0	91 %82,0	111

Kolposkopik biopsi sonuçları HSIL ve SCC saptanan olgularda HPV tiplerinin sıralaması Tablo-11'deki gibidir. HSIL olan olguların % 71,02 sinde HPV tip 16 görülürken, % 7,4 ünde HPV tip 31 görülmüştür.

Tablo 11. Kolposkopik biopsisi HSIL ve SCC olan olgulardaki HPV genotiplerinin dağılımı

HPV Tipleri n (%)	HSIL n=107	SCC n=4
16	76(%71,02)	3(%75)
18	3(%2,80)	
31	8(%7,47)	
58	2(%1,86)	
51	1(%0,93)	
52	3((%2,80)	
56	-	1(%25)
Diğer tipler	14(%13,08)	-

HPV 16 ve 18 (+) olan hastaların kolposkopik biopsi ve smear sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 12'deki gibidir. Smear sonuçları ve biopsi sonuçları karşılaştırılırken biopsi sonuçları benign, LSIL, HSIL ve SCC olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %62.6' sında benign biopsi bulguları görülmüştür. Bunu takip eden smear anormallikleri ASC-US ve LSIL' dir.

Tablo 12. HPV 16 ve 18 (+) olan hastaların kolposkopik biopsi ve smear sonuçlarının karşılaştırılması

Smear Sonuçları	Biopsi Sonuçları				Toplam
	Benign	**LSIL**	**HSIL**	**SCC**	
Normal	129 (%62,6)	29 (%10)	47 (%22,8)	1 (%0,4)	206
ASC-US	16 (%48,4)	10 (%30,3)	5 (%15,1)	2 (%6)	33
LSIL	18 (%38,2)	9 (%19,1)	20 (%42,5)	0	47
HSIL	0	1 (%14,2)	6 (%85,7)	0	7
ASC-H	2 (%28,5)	3 (%42,8)	2 (%28,5)	0	7
AGC	4 (%100)	0	0	0	4
Yetersiz	18 (%58,0)	5 (%16,1)	8 (%25,8)	0	31
SCC	0	0	0	0	0

HPV diğer (+) olan hastaların kolposkopik biopsi ve smear sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 13'deki gibidir. Smear normal olan hasta grubunda 2 hastada HSIL tespit edilmiştir.(% 3,7).

Tablo 13. HPV diğer (+) olan hastaların kolposkopik biopsi ve smear sonuçlarının karşılaştırılması

Smear Sonuçları	Biopsi Sonuçları				Toplam
	Benign	**LSIL**	**HSIL**	**SCC**	
Normal	42 (%79,2)	9 (%16,9)	2 (%3,7)	0	53
ASC-US	27 (%64,2)	9 (%21,4)	6 (%14,2)	0	42
LSIL	24 (%48)	23 (%46)	3 (%6)	0	50
HSIL	0	1 (%20)	4 (%80)	0	5
ASC-H	0	0	1 (%100)	0	1
AGC	2 (%66,6)	0	1 (%33,3)	0	3
Yetersiz	13 (%72,2)	3 (%16,6)	2 (%11,1)	0	18
SCC	0	0	0	1 (%100)	1

5.TARTIŞMA

Serviks kanserinin en önemli risk faktörü HPV virusudur. Bu nedenle serviks kanseri tarama programında HPV virusunun çok önemli bir yeri vardır. HPV konakçı hücrede hücre siklusunu bozarak; p53 ve Rb gibi tümör süpresör genlerinin inhibisyonu sonucu hücrede immortilizasyona sebep olur[32]. Çalışmamızda serviks kanserinde önemli bir yer tutan HPV 16/18 dışı HPV tiplerinin yönetimini tekrar değerlendirmeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda; CIN 2 üstü lezyonlarda HPV 16 ilk sırayı izlerken(% 71,2), HPV 16 ve 18 in birlikte olması ikinci sıklıkta(% 8,1) CIN 2 üstü lezyona yol açtığı görülmektedir. HPV 31 in ise %7,2 ile 3. sıklıkta olduğu görülmektedir. Yani çalışmamızda HPV 31 in smear den bağımsız tek başına HPV 18 e göre daha sık CIN 2 üstü lezyona yol açtığı görülmektedir.

HPV + smear normal hastaların 5 yıllık CIN 3 lezyonuna yakalanma riski % 4,3 olarak bilinmektedir ve bu hastalardaki 5 yıllık kanser riski ise % 0,34 tür[33]. Bu hastaların yarısında adenokarsinom tespit edilmiştir. HPV + smear normal hastalar 1 yıl sonra co-test e tabii tutulmalıdır.

Bizim çalışmamızda analizler sonucunda değerlendirildiğinde HPV 16 ve / veya 18 pozitifliği olan hastalarda HPV diğer pozitif olan hastalara göre CIN 2 üstü lezyonlara yakalanma olasılığının daha sık olduğu gösterilmiştir. HPV 16 ve/veya 18 pozitifliği olan hastalardaki CIN 2 ve üstü lezyon olma olasılığı %82,0 iken, HPV diğer pozitif hastalardaki CIN 2 ve üstü lezyon olma olasılığı % 18,0 olarak bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,001)

Biopsi alınan 515 hastanın 339 u HPV 16 ve /veya 18, 176'sı HPV 16 ve 18 dışı kategorideydi. Benign veya LSIL olan biopsilerin % 38,6'sı HPV tip diğer grubundaki hastalar iken, % 61,4 ü HPV 16 ve / veya 18 olan hastalardı. CIN 2 üstü biopsi sonuçlarına bakıldığında; benign veya LSIL olan biopsilerin % 18 i HPV tip diğer iken; CIN 2 ve üstü biopsi sonuçlarının % 82,0 sinin HPV 16 ve / veya 18 pozitif hastalara ait olduğu görülmektedir.

Katki ve arkadaşları (2013) HPV + smear normal hastaların 5 yıllık CIN 3 ve üzeri lezyonuna yakalanma olasılığını HPV+ ve smear LSIL olan hastaların CIN 3 e yakalanma olasılığına yakın olarak bulmuşlardır. 'Eşit risk eşit yönetim' prensibiyle hareket edilirse HPV + ve smear normal hastalarında direk kolposkopiye yönlendirilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır. Katki ve arkadaşlarına göre böyle bir durumda kolposkopi başvuruları 2 katına çıkacaktır. 2 yıllık bir geri dönüş daha çok HPV nin spontan regresyonuna ve böylece gereksiz kolposkopik muayeneleri büyük ölçüde azaltacaktır, ancak bu kanser riskini artıracaktır [33].

Clifford ve arkadaşlarının (2003) yaptığı bir çalışmada HSIL ve SCC'de HPV tip dağılımını karşılaştırmak için yayınlanmış verilerin bir meta-analizi gerçekleştirilmiştir. SCC ve HSIL olgularında HPV16, 18 ve 45 daha yaygın bulunmuştur, diğer onkojenik HPV tipleri (HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) bunları takip eden tiplerdir [34]. Çalışmamızla karşılaştırıldığında; bizim hasta grubumuzda HPV 16 SCC ve HSIL olgularında en sık izlenirken, HPV 31 bunu takip eden sıklıkta izlenmektedir.

Bizim çalışmamızda hasta sayımızın kısıtlı olması ve bu çalışmayı toplumun kesitsel bir bölümünde yapmış olmamız, çalışmamızın limitasyonu olmuştur.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri de HPV 16 ve/ veya 18 in smearden bağımsız HPV algoritmasında kolposkopiye refere edilmesidir. Fakat T.C. Sağlık Bakanlığı algoritmasına göre HPV 16 ve/veya 18 dışı hastalar smearde ASCUS ve üstü patoloji varsa kolposkopiye refere edilmektedir. Bu sebeple HPV diğer (+) hastalarımızın sayısı daha azdı ve belki de tüm hastalar yönlendirilseydi ve kolposkopi yapılsaydı HPV 31 in toplumumuz için HPV 16 ve / veya 18 olan hastalar gibi smearden bağımsız kolposkopiye yönlendirmemiz gerektiği konusunda daha kesin bir ka-

nıya varacaktık. Sayının az olarak bulunması nedeniyle HPV diğer (+) smear normal hasta grubundaki CIN 2 ve üstü lezyon oranının daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Dillner ve arkadaşlarının (2008) yaptığı Avrupa'daki 7 ülkeyi kapsayan ve 24.295 hastanın dahil edildiği bir çalışmada HPV + ve sitoloji negatif olan grupta 6 yıllık CIN 2 ve üstü lezyona ulaşma olasılığı % 10 olarak bulunmuştur. Anormal sitoloji ve HPV negatif olan grupta ise bu oran % 2,7 olarak saptanmıştır [35]. Bizim çalışmamızda ise HPV tip diğer ile enfekte hastalarda sitoloji normalse CIN 2 ve üstü lezyona ulaşma olasılığı % 3,7 olarak belirlenirken, bu oran HPV 16-18 grubunda % 23,3 tür.

Fu Xi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2017); servikal intraepitelyal neoplazi riski ile tip 16 ve 18 dışındaki onkojenik HPV tiplerinin viral yükü arasındaki tip bağımlı ilişki araştırılmıştır. Genel olarak CIN2 / 3 teki risk artışını değerlendirmişler ve sıralama HPV 16 ve 18 dışındaki tipler arasından HPV31, HPV35, HPV52 ve HPV58 olarak bulunmuştur [36]. Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2015) ise HPV 31 olan hastalarda kısa dönemde CIN 2-3 riskinin arttığı; uzun dönem riski ise etkilemediği sonucuna varılmıştır [37].

Del Rio Ospina ve arkadaşlarının (2015) 114 CIN + kadın hastada yapmış olduğu bir çalışmada 6 HPV tipinin CIN 2-3 lezyonlardaki rolü araştırılmıştır. Çıkan sonuca göre düşük HPV 16 ve yüksek HPV 31 viral yükünün CIN 2-3 lezyonlarının artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum enfeksiyon süresi ve immun cevaba bağlanmıştır. HPV enfeksiyonunun servikal kanser geliştirme üzerine etkisinin viral yükten etkilendiği sonucuna varılmıştır. Bu bulgular viral yükü ölçmenin; HPV tiplendirmesi ve sitolojiye eklenmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir [38].

Siegler ve arkadaşlarının (2017) yaptığı başka bir çalışmada ise 226 kadın taranmıştır. CIN 2 üstü lezyon saptanan grupta HPV 16 % 42 oranında bulunup ilk

sırada yer alırken, HPV 31 %8,8 oranıyla HPV 18 den önce saptanıp 2. sırada yerini almıştır [39]. Bizim çalışmamızda da benzer oranlar saptanmıştır.

Zhao ve arkadaşlarının (2017) yaptığı 1.274 kadının dahil edildiği bir çalışmada 194 kadında yüksek riskli HPV saptanmıştır. HPV16 (19.1%), 52 (16.5%), 58 (16.5%), 33 (13.4%) ve 56 (11.9%) ile en sık rastlanan yüksek riskli HPV tipleri olarak bulunmuştur. Histopatolojik olarak normal olan hastaların %11,1 i, CIN 1 olan hastaların %72,5 i, CIN 2 ve üzeri olan hastaların ise %91,4 ünde yüksek riskli HPV tipleri saptanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre servikal kanser taramasında dikkat edilmesi gereken en önemli tipler HPV 16, 31, 33, 52 ve 58 tipleri olarak belirtilmiştir [40].Biz de çalışmamızda HPV 16 ve 18 e ek olarak HPV 31 in de önemli bir onkojenik tip olduğunu ve direk kolposkopiye refere edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1.Çalışmamıza 814 adet HPV + hasta dahil edilmiştir. Bunlardan 495 tanesi HPV 16 ve/ veya 18 iken, 319 u HPV 16 ve / veya 18 dışı olan hastalardır. HPV 16 ve / veya 18 olan hastaların 339 undan, HPV 16 ve/ veya 18 dışı olan hastaların 176 tanesinden biopsi alınmıştır. HPV 16 ve / veya 18 olan hastalardaki CIN 2 ve üstü lezyon oranı % 17,6 iken HPV 16 ve /veya 18 dışı olan hastalardaki CIN 2 ve üstü lezyon oranı % 3,8 dir.

2. Çalışmamıza katılan hastalardaki CIN 2 ve üstü lezyonlarının HPV tiplerine göre sıralaması ise HPV 16 (79 hasta % 71,1), HPV 31(8 hasta %7,2), HPV 18 (3 hasta %2,7), HPV 52(3 hasta % 2,7), HPV 35 (2 hasta % 1,8), HPV 58 (2 hasta %1,8) şeklindedir.

3. HPV 16 ve / veya 18 dışı ve smear normal hastalardaki CIN 2 ve üstü lezyon oranı %0,38 dir. Yetersiz smear olan hastalardaki CIN 2 ve üstü lezyon oranı da aynı şekilde % 0,38 olarak hesaplanmıştır.

4. Bizim çalışmamızda analizler sonucunda değerlendirildiğinde HPV 16 ve / veya 18 pozitifliği olan hastalarda HPV diğer pozitif olan hastalara göre CIN 2 üstü lezyonlara yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,001)

5. CIN 2 üstü lezyonlarda HPV 16 ilk sırayı alırken(% 71,2), HPV 16 ve 18 in birlikte olması ikinci sıklıkta (% 8,1) CIN 2 üstü lezyona yol açtığı görülmektedir. HPV 31 in ise %7,2 ile 3. sıklıkta olduğu görülmektedir. Yani çalışmamızda HPV 31 in smear den bağımsız tek başına HPV 18 e göre daha sık CIN 2 üstü lezyona yol açtığı görülmektedir. Bu sonuçlara göre toplumumuzda HPV 31 pozitifliği olan kadınlar da smear den bağımsız olarak direk kolposkopiye refere edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. DiSaia P.J., Creasman T. W., Mannel R.S., Mcmeekin D.S., Mutch D.G. et al., Massad S., Preinvasive Disease of the Cervix, Clinical Gynecologic Oncology E-Book, ninth edition, Philadelphia, 2017,p:14-19: Elsevier Health Sciences.

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015;136(5).

3. Yoo W, Kim S, Huh WK, Dilley S, Coughlin SS, Partridge EE, et al. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. PLoS One. 2017;12(2):e0172548

4. M.Gültekin, G.Boztaş. Türkiye Kanser İstatistikleri Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2014 [Available from: http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/2106-2014-y%C4%B1l%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html. Accessed <10/01/2018>.

5. PDQ® Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Cervical Cancer Screening. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available from: https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-screening-pdq. Accessed <10/012018>. [PMID: 26389177]

6. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papilloma virus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. The Lancet. 1999;354(9172):20-5.

7. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA: A Cancer Journal For Clinicians. 2012;62(3):147-72.

8. Katki H.A., Kinney W.K., Fetterman B., Lorey T., Poitras N.E., Cheung L et al., Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for

human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. The Lancet Oncology, 2011. 12(7): p. 663-672.

9. Katki H.A., Schiffman M., Castle P.E., Fetterman B., Poitras N.E., Lorey T. et al., Benchmarking CIN3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2013. 17(5 0 1): p. S28.

10. Kalliala I., Nieminen P., Dyba T., Pukkala E., Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. Gynecologic Oncology, 2007. 105(1): p. 228-233.

11. Yu Y., Han L., Yu W., Duan Y., Wang Z., Hu H. et al., High risk factors associated with HPV persistence after loop electrosurgical excision procedure in patients with intraepithelial neoplasia. Int J Clin Exp Pathol, 2017. 10(2): p. 1817-1824.

12. Cracchiolo, B.M. and J. Joseph, 1 Anatomy of the anterior abdominal wall, uterus, and pelvic organs. Operative Obstetrics, Apuzzio J.J., Vintzileos A., Berghella V. 4E, 2017.p. 25-30.

13. Singer, A., The uterine cervix from adolescence to the menopause. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1975. 82(2): p. 81-99.

14. Health, W.H.O.R., W.H.O.C. Diseases, and H. Promotion, Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2006: World Health Organization.

15. Ferenczy A. and Wright T.C. Anatomy and histology of the cervix, in Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract. 1994, Springer, p. 185-201.

16. Walker P., Dexeus S., Palo G.D., Barrasso R., Campion M., Girardi F. et al., International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstetrics & Gynecology, 2003. 101(1): p. 175-177.

17. Arora R. and Jain S., Colposcopy: The Scientific Basis, in Colposcopy of Female Genital Tract. 2017. Springer. p. 99-109.

18. Reich O., Regauer S., McCluggage W.G., Bergeron C., Redman C. Defining the cervical transformation zone and squamocolumnar junction: Can we

reach a common colposcopic and histologic definition? International Journal of Gynecological Pathology, 2017. 36(6): p. 517-522.

19. Nigam A., Sharma S., and Saxena P., Preinvasive Lesions in Pregnancy and Menopause, in Colposcopy of Female Genital Tract. 2017 Springer. p. 143-154.

20. Danforth, D., The squamous epithelium and squamocolumnar junction of the cervix during pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1950. 60(5): p. 985-999.

21. Yesil C., Önder S., Boynukalın K., Ergül Ö., Fırat P., Kuzey G.M. ve ark., Correlation between cytological and histopathological diagnosis in premalignant lesions of the cervix. Turk Patoloji Derg, 2010. 26: p. 38-43.

22. Hopman A.H. and Ramaekers F.C., Development of the Uterine Cervix and Its Implications for the Pathogenesis of Cervical Cancer, in Pathology of the Cervix. 2017. Springer. p. 1-20.

23. Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet, 2013. 382(9895): p. 889-899.

24. De Sanjosé S., Diaz M., Castellsagué X., Clifford G., Bruni L., Muňoz N. et al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases, 2007. 7(7): p. 453-459.

25. Sanjose S., Bosch F.X., Tafur L.A., Nascimento C.M., Izarzugaza I., Izquierdo A. et al., Clearance of HPV infection in middle aged men and women after 9 years' follow up. Sexually Transmitted Infections, 2003. 79(4): p. 348.

26. Carter J.J., Koutsky L.A., Hughes J.P., Lee S.K., Kuypers J., Kiviat N. et al., Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. Journal of Infectious Diseases, 2000. 181(6): p. 1911-1919.

27. Wang S.S., Schiffman M., Herrero R., Carreon J., Hildesheim A., Rodriguez A.C. et al., Determinants of human papillomavirus 16 serological conversion and persistence in a population-based cohort of 10 000 women in Costa Rica. British Journal of Cancer, 2004. 91(7): p. 1269-1274.

28. Einstein, M.H., Studentsov Y.Y., Ho G.Y.F., Fazzari M., Marks M., Kadish A.S. et al., Combined human papillomavirus DNA and human papilloma-

virus - like particle serologic assay to identify women at risk for high - grade cervical intraepithelial neoplasia. International Journal of Cancer, 2007. 120(1): p. 55-59.

29. Zhao Q., Modia Y., High K., Towne V., Meng Y., Wang Y. et al., Disassembly and reassembly of human papillomavirus virus-like particles produces more virion-like antibody reactivity. Virology Journal, 2012. 9(1): p. 52.

30. Roberts J.N., Buck C.B., Thompson C.D., Kines R., Bernardo M., Choyke P.L. et al., Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. Nature Medicine, 2007. 13(7): p. 857-861.

31. Petrosky E., Bocchini J.A., Hariri S., Chesson H., Curtis R., Saraiya M. et al., Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 2015. 64(11): p. 300-304.

32. Jones D.L., Thompson D.A. and Münger K., Destabilization of the RB tumor suppressor protein and stabilization of p53 contribute to HPV type 16 E7-induced apoptosis. Virology, 1997. 239(1): p. 97-107.

33. Katki H.A., Schiffman M., Castle P.E., Fetterman B., Poitras N., Lorey Thomas et al., Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. J Low Genit Tract Dis, 2013. 17(5 Suppl 1): p. S56-63.

34. Clifford G., Smith J.S., Aguado T. and Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. British Journal of Cancer, 2003. 89(1): p. 101-105.

35. Dillner J., Rebolj M., Birembaut P., Petry K.U., Szarewski A., Munk C. et al., Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ, 2008. 337: p. a1754.

36. Fu Xi L., Schiffman M., Ke Y., Hughes J.P., Galloway D.A., He Z. et al., Type - dependent association between risk of cervical intraepithelial neoplasia and viral load of oncogenic human papillomavirus types other than types 16 and 18. International Journal of Cancer, 2017. 140(8): p. 1747-1756.

37. Liu X., Schiffman M., Hulbert A., He Z., Shen Z., Koutsky L et al., Association of human papillomavirus 31 DNA load with risk of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3. Journal of Clinical Microbiology, 2015. 53(11): p. 3451-3457.

38. Del Río-Ospina, L., Soto-De Leŏn S.C., Camargo M., Moreno- Pérez D.A., Sànchez R., Pérez-Prados A. et al., The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. BMC Cancer, 2015. 15(1): p. 100.

39. Siegler E., Sharir K., Lavie O., Saked-Misan P., Machulki L., Auslender R. et al., The prevalence of HPV types in women with CIN 2-3 or cervical cancer in Haifa district, Israel. Minerva Ginecologica, 2017. 69(3): p. 211-217.

40. Zhao X.-L., Hu S.-Y., Zhang Q, Dong L., Feng R-M, Han R. et al., High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. Journal of Gynecologic Oncology, 2017. 28(4). p. 122-130.