



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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS TESTİ TİP 16/18 POZİTİFLİĞİ NEDENİYLE KOLPOSKOPİ YAPILIP NORMAL KOLPOSKOPİK BULGUSU OLAN VEYA KOLPOSKOPİK BİYOPSİ SONUCU BENİGN OLAN HASTALARIN İZLEM SONUÇLARININ ANALİZİ

Dr. Ece Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022





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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS TESTİ TİP 16/18 POZİTİFLİĞİ NEDENİYLE KOLPOSKOPİ YAPILIP NORMAL KOLPOSKOPİK BULGUSU OLAN VEYA KOLPOSKOPİK BİYOPSİ SONUCU BENİGN OLAN HASTALARIN İZLEM SONUÇLARININ ANALİZİ

Dr. Ece Özdemir

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevgi Koç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Asistan hekimler için gerek düzenlediği bilimsel toplantılarla gerek sorunlara yaklaşım şekliyle desteğini hep hissettiğimiz sayın başhekimimiz Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e;

Tez çalışmalarım süresince, bilgi ve tecrübesiyle çalışmalarımın her alanında destek veren değerli danışman hocam Prof. Dr. Sevgi KOÇ'a;

Asistanlık sürecinde hem akademik çalışma biçimi hem de örnek bir hekim olma yolunda bizlere ışık tutan, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran tüm değerli hocalarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca aldığım bütün kararlarda desteğini esirgemeyen, küçüklüğümden beri iyi ve kötü günlerde, onlara ihtiyacım olan bütün anlarda yanımda olan, bana her daim güven aşılayan canım annem Arzu ÖZDEMİR ve canım babam Mehmet ÖZDEMİR'e;

Kardeşliğin, paylaşmanın ve kahkahaların ne kadar iyi hissettirdiğini her daim hatırlatan canım kardeşlerim M. Taylan ÖZDEMİR'e ve Bengü ÖZDEMİR'e;

Üniversite yıllarından beri her anımda destekçim, sırdaşım, dostum Cansu AYDIN'a;

Asistanlığımın zor geçen zamanlarında desteğini esirgemeyen, hayatıma girdiği günden beri varlığının beni mutlu ettiği canım sevgilim M. Esat AYDINÖZ'e çok teşekkür ederim.

Dr. Ece ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLOLAR v
ŞEKİLLER vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 SERVİKS ANATOMİSİ VE HİSTOPATOLOJİSİ 2
2.1.1 Serviksin Anatomisi 2
2.1.2 Serviksin Histopatolojisi 3
2.2 HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ 4
2.3 SERVİKAL PREKANSERÖZ LEZYONLAR 6
2.4 SERVİKS KANSERİNDE TARAMA 8
2.5 HUMAN PAPİLLOMA VİRUS ENFEKSİYONUNDA KULLANILAN MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ 11
2.6 HUMAN PAPİLLOMA VİRUS AŞISI 13
2.7 KOLPOSKOPİ 13
2.7.1 KOLPOSKOPİK BULGULAR 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇ 36
KAYNAKLAR 38
ÖZGEÇMİŞ 43
EKLER 46

KISALTMALAR

ACS	American Cancer Society
AGC	Atipik Glandüler Hücreler
AIS	Adenokarsinoma İn Situ
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	Atipik Skuamöz Hücreler (HSIL'ın Dışlanamadığı)
ASCUS	Atipik Skuamöz Hücreler (Önemi Bilinmeyen)
ASM	Aile Sağlığı Merkezi
CIN	Servikal İntraepitelyal Neoplazi
DBH	Dot-blot Hibridizasyon
ECC	Endoservikal Küretaj
FDA	Food And Drug Administration
FISH	Floresans İn Situ Hibridizasyon
HPV	Human Papilloma Virüs
HSIL	Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
IFCPC	International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
ISH	İn Situ Hibridizasyon
KETEM	Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
LAST	The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LSIL	Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon
NILM	Negatif İntraepitelyal Lezyon/Malignite
PATRICIA	Papilloma Trial against Cancer In Young Adults
SCC	Skuamöz hücreli karsinom

SIL	Skuamöz İntraepitelyal Neoplazi
SHM	Sağlıklı Hayat Merkezi
TSM	Toplum Sağlığı Merkezi
TZ	Transformasyon Zonu
WHO	World Health Organisation

TABLOLAR

		Sayfa
Tablo 1:	Human Papilloma Virus Testleri	12
Tablo 2:	2017 ASCCP ile 2011 IFCPC Terminolojisi Arasındaki Farklar	16
Tablo 3:	Kolposkopik Bulguların Sınıflandırılması	17
Tablo 4:	Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Özellikleri	21
Tablo 5:	Hastaların İlk Kolposkopik Değerlendirme Öncesindeki HPV Tipi Dağılımı	22
Tablo 6:	Hastaların İlk Kolposkopik Değerlendirme Öncesindeki Servikal Sitoloji Sonuçlarının Dağılımı	23
Tablo 7:	Hastaların İlk Kolposkopik Değerlendirmelerinde İzlenen Bulgular	23
Tablo 8:	İlk Kolposkopik Değerlendirme Esnasında Uygulanan Tanısal İşlemler	24
Tablo 9:	İlk Kolposkopik Değerlendirmede Alınan Biyopsilerin Patoloji Sonuçlarının Dağılımı	24
Tablo 10:	Hastaların 12. aydaki Sitoloji ve HPV Testi Sonuçlarının Dağılımı	25
Tablo 11:	Kolposkopi Tekrarı Yapılan Hastalarda Endikasyonların Dağılımı	25
Tablo 12:	Kolposkopi Tekrarı Yapılan 115 Hastada Servikal Sitoloji ve HPV Tiplerinin Dağılımları	26
Tablo 13:	Kolposkopi Tekrarı Yapılan 115 Hastada Saptanan Bulgular	26
Tablo 14:	Kolposkopi Tekrarı Yapılan 115 Hastada Yapılan Tanısal İşlemlerin Dağılımı	27

Tablo 15:	Kolposkopi Tekrarı Yapılıp Tanısal İşlem Uygulanan 62 Hastanın Patoloji Sonuçlarının Dağılımı	27
Tablo 16:	Konizasyon Yapılan Hastaların Özellikleri	28
Tablo 17:	İlk HPV Testi Sonuçları ile Bir Yıl Sonraki HPV Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması	30
Tablo 18:	HPV Persistans Durumu ile İlişkili Parametrelerin İncelenmesi	30

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 1:	Skuamokolumnar Bileşke	4
Şekil 2:	HPV Enfeksiyonun Seyri, CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi	6
Şekil 3:	Servikal İntraepitelyal Neoplazi Sınıflandırması, SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom	7
Şekil 4:	Bethesda Sistemi	8
Şekil 5:	Primer HPV Bazlı Servikal Kanser Taraması, ABD	10
Şekil 6:	Ülkemizde Primer HPV Bazlı Tarama Programı	11
Şekil 7:	Serviks Saat 12 Hizasında Dens Asetobeyaz Alan ve Mozaik Patern, TZ 1	16
Şekil 8:	Çalışma Akış Şeması	20

ÖZET

Human papilloma virus testi tip 16/18 pozitifliği nedeniyle kolposkopi yapılıp normal kolposkopik bulgusu olan veya kolposkopik biyopsi sonucu benign olan hastaların izlem sonuçlarının analizi

Amaç: Çalışmada HPV tip 16/18 pozitifliği nedeniyle kolposkopi yapılıp normal kolposkopik bulgusu olan veya kolposkopik biyopsi sonucu benign olup takip önerilen hastaların kliniğimizde takibe gelme oranlarını, 1. yıldaki kotest sonuçlarını, anormal sitoloji ve /veya HPV persistans oranlarını ve bu nedenlerle kolposkopi tekrarı yapılan hastalarda servikal preinvaziv lezyon oranlarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışma, Ocak 2015- Eylül 2020 tarihleri arasında T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kolposkopi Kliniği'ne başvurmuş; HPV16/18 testi pozitif olan kolposkopik bulgusu normal olan ve biyopsi sonucu benign olan hastaların verilerini kapsayacak şekilde retrospektif olarak tasarlandı.

Çalışmada hastaların yaş, obstetrik öyküsü, sigara içiciliği, kolposkopi endikasyonu, servikal sitoloji ve HPV testi sonuçları, geçirilmiş servikal işlem öyküsü, kolposkopi bulguları, kolposkopik biyopsi sonuçları sorgulandı. Takibe çağırılan hastaların 1. yıldaki servikal sitoloji ve HPV testi, kontrol kolposkopi yapılmışsa bulguları, kolposkopik biyopsi sonuçları, yapılan eksizyonel girişimler, eksizyonel girişimler sonrası patoloji sonuçları, ek tedavi gerekliliği değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmanın tasarlanabilmesi için HPV 16/18 pozitifliği olup eksizyonel işlem uygulanmadan bir yıl sonra takibe çağırılan 1159 hasta tarandı. 751 hasta takibe gelmedi, 80 hasta ise dahil etme kriterlerine uymadığı için çalışma dışı tutuldu ve kliniğimizde takibe gelme oranı %30,4 olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 44,32 ± 9,3 idi. Hastaların %49,1'inin paritesi 3 ve üzerinde idi. Hastaların %85,1'inde geçirilmiş servikal işlem öyküsü yoktu. Hastaların %65,5'i sigara kullanmıyordu ve %68'i menopozda değildi. Bir yıllık takip sonucunda çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada malignite saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar değerlendirildiğinde bir yıl sonunda HPV tip 16'nın aynı genotipte klirensi %66,7, aynı genotipte persistansı %11,9 ve HPV tip 18'in aynı genotipte klirensi %94,6, aynı genotipte persistansı %3,4 idi.

HPV persistansını öngören parametreleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılarak yaş, parite, menopoz, sigara kullanımı ve geçirilmiş servikal işlem öyküsünün persistansı öngörmediği bulundu.

Sonuç: Kliniğimize başvuran hastaların takibe gelme oranları %30,4 olarak; literatüre göre düşük bulundu. Bir yılın sonunda takibe alınan hastaların hiçbirinde malignite saptanmadı. Çalışmada HPV tip 16'nın aynı genotipte klirensi %66,7, aynı genotipte persistansı %11,9 ve HPV tip 18'in aynı genotipte klirensi %94,6, aynı genotipte persistansı ise %3,4 idi. 12. ayda HPV pozitifliği oranı menopozda olan hastalarla olmayanlara göre ve sigara kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Anahtar kelimeler: HPV 16/18**,** klirens, kolposkopi**,** persistans**,** sürveyans

ABSTRACT

Analysis of the follow-up results of patients with normal colposcopic outcomes or with benign results of colposcopic biopsy, due to type 16/18 positiveness in the human papilloma virus test

Objective: In this study, patients who underwent colposcopy due to HPV type 16/18 positivity and had normal colposcopic outcomes or patients whose results of colposcopic biopsy were benign but recommended for follow up, were examined and aimed to reveal the rates of follow-up of these patients, the results of co-test afterward one year, the rates of abnormal cytology and/or HPV persistence, and the rates of cervical preinvasive lesion in patients who underwent recurrent colposcopy for abnormal cytology and/or HPV persistence.

Material and Method: This study was conducted between January 2015 and September 2020. It was designed retrospectively to include the data of patients who applied to the T.C.S.B. Health Sciences University, Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital, Gynecological Oncology Department, Colposcopy Clinic, with positive HPV16/18 tests and normal colposcopic outcomes or benign biopsy results. In the study, the patients' age, obstetric history, smoking status, the indication of colposcopic examination, the results of cervical cytology and HPV test, the history of previous cervical procedure, findings of colposcopic examination, results of colposcopic biopsy were questioned. Control cervical cytology and HPV test in the first year, findings in control colposcopic examination, the results of colposcopic biopsy, the rates of excisional intervention, pathology results afterward excisional interventions and presence of additional treatment were evaluated.

Results: According to the study design, a total of 1159 with HPV 16/18 positivity were screened retrospectively, and it was found that 751 patients were not followed up and 80 patients did not meet the inclusion criteria. The rate of follow-up in our clinic was found as 30,4%. The mean age of the patients included in the study was 44,32 ± 9,3 years. The number of parity was 3 and above in 49,1% of the patients, and 85,1% of the patients did not have a previous cervical procedure.

In addition to the fact that 65,5% of the patients were not found to be smokers, 68% of them were not in the postmenopausal period. As a result of one-year follow-up, no malignancy was detected in any patient who included the study. When the control HPV test results of all patients at the end of one year were examined, the clearance of HPV type 16 in the same genotype was 66,7%, the persistence of HPV type 16 in the same genotype was 11,9%, and also the clearance of HPV type 18 in the same genotype was 94,6%, HPV type 18 persistence in the same genotype was found to be 3,4%. By logistic regression analysis, it was found that parameters such as age, parity, postmenopausal status, smoking and previous cervical procedure did not predict HPV persistence.

Conclusion: The follow-up rate of the patients who applied to our clinic was found as 30,4%, which is lower than the literatür. Moreover, none of the patients who included the study were found to be malignant as a result of one-year follow-up. In this study, clearance of HPV type 16 in the same genotype was 66,7%, persistence of HPV type 16 in the same genotype was 11,9%, and clearance of HPV type 18 in the same genotype was 94,6% and persistence of HPV type 18 in the same genotype was 3,4%. Although the rate of HPV positivity at the end of one year was higher in postmenopausal patients and smokers, it was not statistically significant.

Key words: clearance, colposcopy, HPV 16/18, persistence, surveillance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Servikal kanser dünya çapında kadınlarda teşhis edilen en yaygın dördüncü kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1). Çoğunluğu önlenebilen bu hastalıkta toplum bazlı tarama önemli yer edinmektedir. Tarama yöntemleri arasında servikal sitoloji, Human Papilloma Virüs (HPV) testi, asetik asit bazlı inspeksiyon bulunmaktadır. Bu tarama stratejisi; tanı ve tedavi ile devam etmektedir.

Tanı yöntemleri arasında kolposkopi yaygın olarak kullanılmakta olup tanısal performansı yüksek bir uygulamadır (2). Serviks, vajen, vulva ve anal epitelinin görüntülendiği bu yöntemde HPV'nin skuamöz epitelde yaptığı değişiklikleri daha iyi görebilmek için asetik asit kullanılmaktadır (3). Alt genital trakt epiteli değerlendirilerek premalign ve malign lezyonların çerçeve, renk, damarlanma gibi spesifik özellikleri ile lezyon tarif edilmekte ve bu bölgelerden biyopsi yapılmasına olanak tanımaktadır (4). Fakat kolposkopi ile HPV'nin skuamöz epitel üzerine etkisi her zaman gösterilememektedir.

Ülkemizde 2014 yılında ulusal servikal kanser tarama programında, sitoloji bazlı taramadan primer HPV testi bazlı taramaya geçilmiştir. HPV testi pozitif kadınlarda refleks sitoloji ve HPV genotiplemesi yapılmaktadır.

Kolposkopi kliniğimiz ulusal servikal kanser tarama sonucu pozitif olguların kolposkopi için yönlendirildikleri merkezlerden biri olup HPV tip 16 ve 18 pozitif olgular servikal sitoloji sonucu aranmaksızın direk olarak kolposkopik değerlendirmeye alınmaktadır. HPV pozitifliği nedeniyle kolposkopi yapılan kadınların sitoloji, HPV tipi ve kolposkopi bulguları birlikte değerlendirilip histolojik sonucun yüksek dereceli olmadığı ve smear- kolposkopi uyumsuzluğunun bulunmadığı hallerde takip önerilmektedir.

Çalışmamızda HPV 16/18 pozitifliği nedeniyle kolposkopi negatif olup takibe alınan hastaların 1. yılda kotest sonuçlarını, anormal sitoloji ve /veya HPV persistans oranları ve bu nedenlerle kolposkopi tekrarı yapılan hastalarda servikal preinvaziv lezyon oranlarını ve hastaların takibe uyumlarını ortaya koymayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SERVİKS ANATOMİSİ VE HİSTOPATOLOJİSİ

2.1.1 Serviksin Anatomisi

Serviks uteri fibromüsküler orijinli olup uterusun en alt kısmını oluşturur. Silindirik ya da konik şekilde yaklaşık 3-4 cm uzunlukta ve 1 ila 3 cm genişliktedir (5).

Porsiyo vajinalis ve porsiyo supravajinalis olmak üzere iki bölümden oluşur. Porsiyo vajinalis; serviksin vajinaya doğru uzanan ve vajinal fornikslerle çevrili kısmı iken; porsiyo supravajinalis posterior peritonla ve gevşek yağlı bağ doku ile çevrili kısmıdır (6).

Servikal kanal; uterin kavite ile vajen lümeni arasında uzanım göstererek bu iki bölgeyi birbirine bağlar. Porsiyo vajinalisin vajene açıldığı yere external os; porsiyo supravajinalisin uterin kaviteye açıldığı yere ise internal os adı verilir. Servikal kanal içerisinde uzanan mukoza endoservikstir, yaklaşık 3,5-4 cm uzunluğunda olup eksternal os endoserviks ile ektoserviksin birleşim noktasıdır. Endoservikal kanal mukozası plika palmatae denilen kıvrımlı yapıdadır ve mukus sekrete eden kolumnar hücrelerin yüzeyini arttırır (5).

Serviksin kanlanması internal iliak arterden köken alan uterin arterin servikal ve vajinal dalları ile olmaktadır. Servikal dallar; serviks saat 3 ve 9 hizalarında seyreder. Venöz damarlar ise arterlerle paralel seyreder ve hipogastrik venöz pleksusa dökülür (5-7).

Serviksin ön ve ön-yan duvarlarındaki drenajı sağlayan lenfatik damarlar; uterin arterin yanındaki lenf nodlarına, sonra eksternal iliak lenf nodlarına oradan da paraaortik lenf nodlarına dökülürler. Arka ve arka-yan duvarın drenajını sağlayan lenfatik damarlar ise internal iliak lenf noduna oradan da paraaortik lenf noduna dökülür. Serviksin arka kısmı ayrıca obturator ve presekral lenf nodlarına drene olur (5).

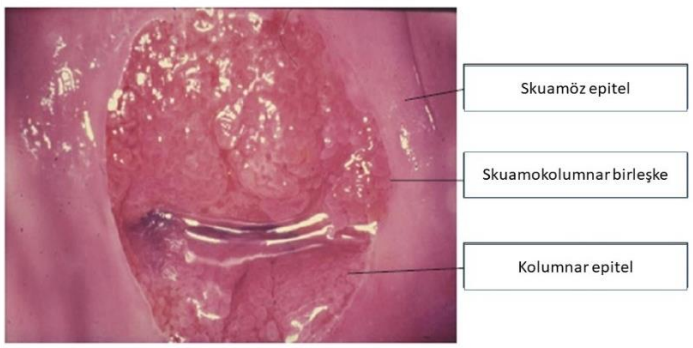
Endoserviks zengin bir nöral innervasyona sahip iken ektoserviks zayıf bir nöral innervasyona sahiptir. Bu sebeple; servikal biyopsi, elektrokoagülasyon ve kriyoterapi işlemleri lokal anesteziye ihtiyaç duyulmadan uygulanabilir. Endoserviks, sakral 2-3 ten köken alan parasempatik sinirlerle uyarılır. Dolayısıyla dilatasyon küretaj gibi işlemlerde vazovagal refleks görülebilir (5, 6).

2.1.2 Serviksin Histopatolojisi

Ektoserviks ya da porsiyo vajinalis serviks çok katlı non keratinize yassı epitelle döşelidir. Bazal, parabazal, intermediate ve süperfisyal olmak üzere 4 tabakadan oluşur. Bazal tabaka; bazal membran üzerinde tek sıra halinde yerleşmiş immatür tek çekirdekli hücrelerden oluşur. Parabazal tabakada yer alan hücreler; bazal tabakadakilere benzer fakat nükleositoplazmik oranı daha düşük hücrelerdir. İntermediate tabakadaki hücreler daha geniş sitoplazmalı hücreler olup glikojen içerir. Süperfisyal tabakada ise hücreler genişlemiş, uzamış, piknotik nukleuslu ve eozinifilik sitoplazmalıdır (5).

Östrojen hormonu skuamöz epitelin matürasyonu, proliferasyonu ve deskuamasyonundan sorumludur. Bu nedenle postmenopozal kadınlarda hücreler parabazal seviyeden fazla matüre olamaz ve buna bağlı olarak epiderm incelir ve atrofikleşir (5, 7).

Endoservikal kanal, kolumnar epitelle döşelidir ve bir bazal membran üzerine yerleşmiştir. Kolumnar epitel, kanala doğru ara ara protrüde olarak papiller bir yapıda olmasını sağlar. En aşağı kısımda skuamöz epitelle karşılaştığı yere skuamokolumnar bilekşe adı verilir (Şekil 1). Orijinal skuamokolumnar bileşke; intrauterin hayatta kolumnar epitelle orijinal skuamöz epitel arasında yer alır. Çocukluk çağında ve menarş öncesinde orijinal skuamokolumnar bileşke eksternal osa yakın yerleşimli olup, puberteden sonra ve reprodüktif dönem boyunca östrojen etkisine bağlı olarak serviksin genişlemesi ve servikal kanalın uzamasıyla endoserviksten ektoservikse doğru ilerler bu durum ektopi olarak isimlendirilir (5).



Şekil 1: Skuamokolumnar Bileşke (6)

Eversiyone olan kolumnar epitel vajenin asidik pH sı ile karşılaştığında skuamöz metaplaziye uğrar ve yeni skuamokolumnar bileşke, metaplastik skuamöz metaplazi ile ektoserviksteki kolumnar epitel arasında oluşur. Orijinal skuamokolumnar bileşke ve yeni skuamokolumnar bileşke arasındaki bölge transformasyon zonu (TZ) olarak tanımlanır (5, 7).

2.2 HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ

HPV, dünya genelinde hem kadın hem erkeklerde cinsel yolla bulaşan hastalıkların en yaygın sebebidir ve kadınların %80'i hayatının bir noktasında bu virüsle karşılaşmaktadır (6). Papovaviridae ailesinden olup; 55 nm çapında, zarfsız bir virüstür. İkozahedral, 72 adet kapsomerden oluşan bir kapsiti mevcuttur. HPV, çift sarmallı sirküler DNA yapısındadır ve genom fonksiyonel olarak üç bölgeden oluşur. Birinci bölge, kodlanmayan uzun kontrol bölgesi olup virüsün varyasyonlarıyla ilişkilidir. İkinci bölge erken proteinlerin kodlandığı bölgedir ve E1, E2, E4, E6 ve E7 proteinlerini içerir. Virüsün replikasyonu ve onkojenitesinden sorumludur. Üçüncü bölge ise viral kapsid için yapısal proteinler olan L1 ve L2'nin kodlandığı bölgedir (8, 9).

HPV'nin 200'den fazla genotipi olup derinin bazal membranını ya da mukozayı tutmasına göre kutanöz ya da mukozal tip olarak ayrılır. Servikal kanser ya da pekanseröz lezyonlara neden olan HPV tipleri ise düşük ve yüksek riskli olarak gruplandırılır (8).

Düşük riskli HPV tipleri: HPV 6, 11, 42, 43, 44

Yüksek riskli HPV tipleri: HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70

HPV, servikal skuamöz hücreli kanserlerin %99.7'sinde izole edilmiş ve vakaların %50 sinde HPV tip 16'ya rastlanırken, %25-30'unda HPV tip 18, 31 ve 45 bulunmuştur (8).

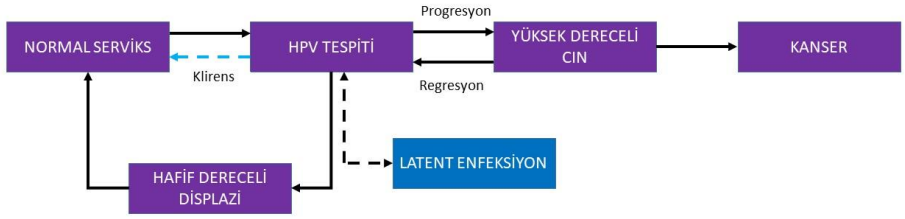
HPV, konak hücre içerisinde E6 ve E7 transkripsiyonuna başlayarak tümör süpresör genleri, siklinleri ve siklin bağımlı kinazları inaktive eder. Yüksek riskli HPV tiplerinde E6'nın p53'e ve E7'nin pRB'ye afinitesi daha fazladır ve bu da hücrelerin proliferasyon hızında ve genomik instabilitesinde artmaya neden olur. Bunun sonucu olarak daha çok DNA hasarı gelişir ve mutasyonlar kanser hücrelerinin gelişmesine sebep olur. Enfekte hücreler geniş ve genellikle poligonal, içinde sitoplazmik vakuollü, küçülmüş nukleuslu koilositlere dönüşürler (8, 9).

Cinsel yolla bulaşan HPV enfeksiyonu üç farklı yol izleyebilir. Bunlardan ilki anogenital siğillerdir. Genellikle HPV-6 ve HPV-11 ile ilişkilidir ve semptom vermezler. 3-4 ay içerisinde kendiliğinden geçebildiği gibi sayısı ve büyüklüğü artabilir. Tedavi seçenekleri arasında ablasyon, eksizyon ya da topikal ajanlar yer alır (8).

İkinci yol; latent ya da inaktif enfeksiyon gelişmesidir ve sitolojinin normal olduğu görülür. HPV DNA pozitif bulunan kadınların %10 unda servikal epitelin sitolojisi normaldir (8, 10).

Üçüncü yol ise aktif enfeksiyon durumudur ve yüksek riskli HPV tipleri penil, üretral, vajinal, servikal, vulvar neoplazilere neden olabilir. Onkojenik HPV tipleri immatür skuamöz hücrelere yani transformasyon zonuna afinite gösterirler (8, 10).

Yeni edinilen HPV enfeksiyonlarının %90'ı 1 ila 2 yıl içerisinde kendiliğinden kaybolur ve buna viral klirens denir fakat bu durum aynı zamanda immün sistemin enfeksiyon üzerine baskısı ile latent enfeksiyon anlamına da gelebilir (10). %10 kadar HPV pozitifliği 1 yıl kadar sonrasında da tespit edilir ve servikal prekanseröz progresyona sebep olabilir (11, 12) (Şekil 2).



Şekil 2: HPV Enfeksiyonun Seyri, CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi (12)

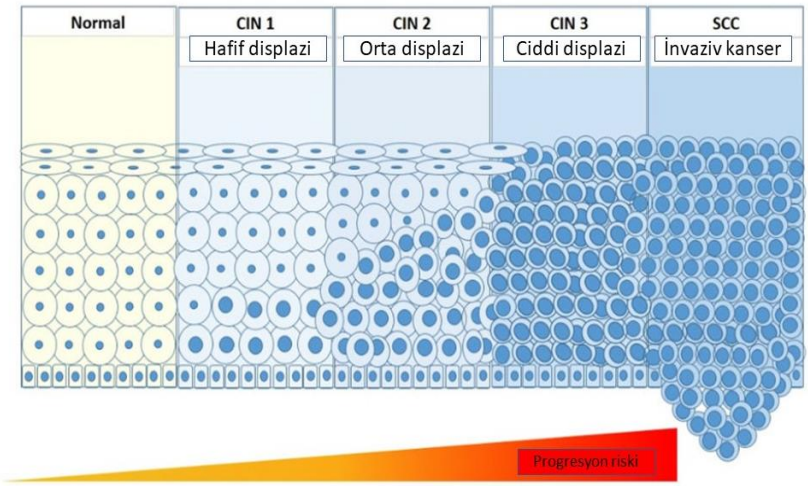
2.3 SERVİKAL PREKANSERÖZ LEZYONLAR

Neredeyse tüm serviks kanseri olgularına persiste HPV enfeksiyonu sebep olmaktadır ve yaygın görülen bir virüs olmasına rağmen çoğu kadında serviks kanseri gelişmemektedir (6).

Risk faktörleri arasında erken cinsel ilişki yaşı, çoklu partner, yüksek riskli partner, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve HPV ilişkili vulvar ya da vajinal displazi varlığı önde gelenlerdir. Sigara kullanımı ise adenokarsinomdan ziyade skuamöz hücreli karsinom gelişiminden sorumludur (6).

HPV, transformasyon zonunda, bazal hücreleri enfekte ederek servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gelişimine neden olur. Bu lezyonlarda bazal hücre proliferasyonu, nüklear genişleme, anormal mitoz gibi özellikler izlenmektedir (13). Atipik hücrelerin epitelde yer aldıkları tabakalara göre CIN 1, 2, 3 olarak derecelendirilir (6) (Şekil 3).

CIN 1; hafif dereceli displazide, atipik hücreler epitelin bazal membrana yakın olan alt 1/3'ünde izlenir ve sıklıkla haftalar aylar içerisinde spontan regrese olur. CIN 2; orta dereceli displazide; atipik hücreler epitelin alt 2/3'ünde izlenir ve %40 olgu tedavi uygulanmadan spontan regrese olabilir. CIN 3; ağır displazi ya da karsinoma in situda, atipik hücreler epitelin 2/3'ünden fazlasında izlenir ve invaziv karsinom prekürsörüdür. CIN 3 lezyonlarda tedavi önerilmektedir, fakat her üç olgudan biri spontan regrese olmaktadır (6).



Şekil 3: Servikal İntraepitelyal Neoplazi Sınıflandırması, SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom (14)

2001 Bethesda sistemine göre sitolojik bulgular, skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) ve histolojik bulgular ise servikal intraepielyal neoplazi (CIN) olarak tanımlanmaktadır (15) (Şekil 4). 2012'de Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) ve Amerika Patologlar Derneği HPV'ye bağlı gelişen alt anogenital skuamöz lezyonlarının terminoloji standardizasyon projesi (LAST) kapsamında CIN 1 lezyonlar skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) olarak tanımlamaktadır. CIN 2 lezyonlar, immünhistokimyasal boyamada p16 negatif ise düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), p16 pozitif ise ya da CIN 3 lezyon ise yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak isimlendirilmektedir (16).

BETHESDA SİSTEMİ	SİTOLOJİ/ HİSTOLOJİ
NILM	Malignite/ İntraepitelyal lezyon negatif
ASCUS	Atipik skuamöz hücreler (önemi bilinmeyen)
ASC-H	Atipik skuamöz hücreler (HSIL'in dışlanamadığı)
LSIL	Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (CIN 1)
HSIL	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (CIN 2, CIN 3, karsinoma in situ)
SCC	Skuamöz hücreli karsinom
GLANDÜLER HÜCRELER	Endometrial/ Endoservikal/ Sınıflandırılamamış
AIS	Adenokarsinoma in situ
ADENOKARSİNOM	Endometrial/ Endoservikal/ Ekstrauterin/ Sınıflandırılmamış

Şekil 4: Bethesda Sistemi (17)

CIN 1 lezyonlar yaklaşık %60 oranda geriler ve %1'inden invaziv karsinom gelişmektedir. CIN 2 lezyonlar %40 ve CIN 3 lezyonlar %33 oranında geriler. CIN 2 lezyonların %5'inden ve CIN 3 lezyonların %12'sinden invaziv karsinom gelişmektedir (18).

Adenokarsinom ise servikal kanserin 2. en yaygın görülen şeklidir ve vakaların %10'unu oluşturmaktadır. Adenokarsinoma in situ ve glandüler lezyonlar vakaların yarısında multifokal olarak bulunmaktadır ve %90'dan fazla onkojenik HPV birlikteliği adenokarsinoma in situya eşlik etmektedir (18).

2.4 SERVİKS KANSERİNDE TARAMA

Servikal kanser tarama programı bazı basamaklardan oluşur. Bu basamaklar ise; hedef yaş aralığındaki nüfusun taranmasını, prekanser açısından riskli olan kadınların kolposkopiye yönlendirilmesini ve önceden preinvaziv kanser tanısı almış kadınların tedavisini içerir (19).

Tarama testlerinin temelinde preinvaziv ya da invaziv lezyonların saptanması yer almaktadır. Düşük gelirli ülkelerde asetik asitle vizüel inspeksiyon en ucuz ve en basit yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin spesifitesi %82 ve sensitivitesi %84 olarak bulunmuştur (20).

Papanicolau (Pap) smear ya da sıvı bazlı servikal sitoloji testleri 60 yıldan fazladır servikal kanser taramasında kullanılmakta olup basit ve düşük maliyetli yöntemlerdir (20, 21). Servikal sitoloji testlerinin sensitivitesi %78 spesifitesi ise %68 olarak bulunmuştur (20). Konvansiyonel smear ve sıvı bazlı servikal sitoloji testleri arasında CIN 2 ve üzeri lezyonlar değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifisite açısından anlamlı fark izlenmemektedir (22).

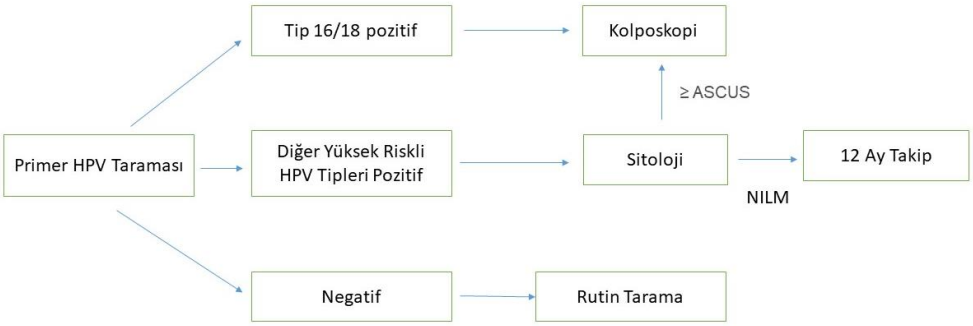
Serviks kanserinde tarama; yıllar içerisinde hastalığın doğal seyrinin anlaşılmasıyla yüksek riskli HPV tiplerinin taranmasına evrilmiştir (21). HPV enfeksiyonu çoğunlukla zaman içerisinde regrese olurken, bir kısmı da persistans göstererek servikal kansere dönüşebilen CIN grade 2 ya da 3 lezyonlara neden olmaktadır (23). CIN 3 lezyonların yaklaşık %30 ‘u, 30 yıldan daha uzun bir sürede invaziv karsinoma dönüşmektedir. Bu yavaş progresyon tarama testleriyle bu lezyonların daha erken tanınmasına ve dolayısıyla tedavi edilmesine imkan vermektedir (23). ATHENA çalışmasına göre; primer HPV taramasının sitolojiyle taramaya kıyasla, 25 yaş ve üzeri kadınlarda CIN 3 ve üzeri lezyonlarda %28,3 duyarlılık artışı sağlandığı bulunmuştur (24).

HPV testi açısından 3 farklı tarama stratejisi geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, anormal sitoloji sonuçlarının hangisinin kolposkopiye refere edileceğini belirleyen bir refleks test olarak kullanılmasıdır. Bu strateji özellikle yüksek HPV prevalansı olan popülasyonlar için uygundur. İkincisi ise öncelikli olarak HPV testi yapılması ve pozitiflik durumunda sitoloji ya da kolposkopiyle hastaların değerlendirilmesine dayanır ve düşük HPV prevalansı olan popülasyonlarda kullanılması uygundur. Üçüncü strateji ise şu anda yaygın olarak kullanılan HPV testi ve sitolojinin beraber değerlendirilmesidir (20, 22).

Amerikan Kanser Topluluğu (ACS), 25 yaş ve altında tarama yapılmamasını, 25-65 yaş arası kadınlarda 5 yılda bir kotest (HPV testi ve servikal sitoloji) ya da 3 yılda bir tek başına servikal sitoloji ile tarama yapılmasını önermektedir. 65 yaş ve üzeri kadınlarda ise son 10 yılda ardışık 2 adet HPV testi negatifliği, 2 adet kotest negatifliği ya da 3 adet sitoloji negatifliği sağlanırsa tarama sonlandırılır (21).

Histerektomi sonrasında eğer serviks tamamen çıkarılmış ve son 25 yıl içerisinde CIN 2 ya da daha üzeri bir lezyon gelişmemişse veya servikal kanser saptanmamış ise tarama yapmaya gerek yoktur (21). HPV aşılı hastalarda tarama aşısı olmayan hastalarla aynı şekilde yapılmalıdır (21).

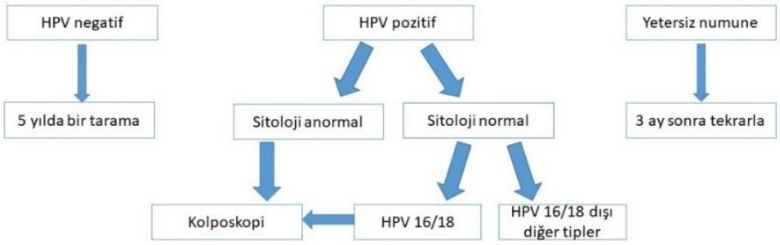
Servikal sitoloji sonucu ASC-US ve LSIL olan hastalara mutlaka HPV testi ile tarama yapılmalı ve HPV testi pozitifliği durumunda kolposkopiye refere edilmelidir (Şekil 5).



Şekil 5: Primer HPV Bazlı Servikal Kanser Taraması, ABD (19)

(NILM: Negatif İntraepitelyal Lezyon/Malignite, ASCUS: Atipik Skuamöz Hücreler; Önemi Bilinmeyen, HPV: Human Papilloma Virus)

Ülkemizde de 2014 yılında sitoloji bazlı taramadan primer HPV bazlı taramaya geçilmiş olup tarama programı Şekil 6'da gösterildiği gibidir.



Şekil 6: Ülkemizde Primer HPV Bazlı Tarama Programı

(HPV: Human Papilloma Virus)

2.5 HUMAN PAPİLLOMA VİRUS ENFEKSİYONUNDA KULLANILAN MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

Primer HPV taraması; WHO, ACOG gibi pek çok uluslararası ve ulusal organizasyonlar tarafından önerilmektedir. HPV testlerinin teknik detaylarını anlamak, primer HPV bazlı tarama yapabilmek için oldukça önemlidir çünkü klinik olarak onaylanmış testleri seçmek gerekmektedir (25).

Hybrid Capture 2 (QIAGEN, Hilden, Almanya), sitoloji sonucu ASCUS olan hastalarda refleks test olarak kullanılmasına, FDA tarafından onay verilen ilk testtir. Ardından Cervista test (Hologic, Madison, WI, ABD), APTIMA (Gen-Probe, San Diego, CA, ABD) ve Roche Cobas 4800 HPV testi (Roche, Branchburg, NJ, ABD) olmak üzere üç yöntem kotest için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (25, 26).

Şu anda primer HPV taramasında 25 yaş ve üzeri kadınlarda kullanılan, FDA onaylı tek test Roche Cobas 4800 HPV testidir (Roche, Branchburg, NJ, ABD) (25).

HPV DNA'nın saptanmasında, temelde üç farklı nükleik asit hibridizasyon yöntemi kullanılmaktadır (27).

Direk nükleik asit prob yöntemleri: HPV'nin genomik analizinde erken dönemlerde kullanılan altın standart yöntem southern blot hibridizasyondur. In-situ hibridizasyon (ISH), dot-blot hibridizasyon (DBH) ve floresans in situ hibridizasyon (FISH) diğer direk prob yöntemleri arasındadır. Bu yöntemin dezavantajları arasında düşük sensitivite, uzun test çalışma süresi ve daha fazla miktarda saflaştırılmış DNA'ya ihtiyaç duyulması olarak sayılabilir (27, 28).

Sinyal amplifikasyon tesleri: Hybrid Capture 2 (QIAGEN, Hilden, Almanya), radyoaktif olmayan, kemilüminesans yöntemle yüksek karmaşıklıkta test yapabilen ve çoğu laboratuvarda kullanılan bir yöntemdir (27).

Bu test sadece yüksek riskli (tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) ve düşük riskli (tip 6, 11, 42, 43, 44) HPV tiplerinden en az birinin varlığını belirleyebilir fakat genotipi belirleyememektedir (28). Kolay uygulanabilir oluşu bu yöntemin önemli bir özelliği olup birçok ülkede ve Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezlerinde (KETEM)'de tarama için kullanılan test budur.

Hedef amplifikasyon testleri: Polimeraz zincir reaksiyonu olarak da bilinen tüm DNA analiz teknikleri içerisinde en hassas olan yöntemdir. Bu teknoloji virüsün tespitinde, viral yükün belirlenmesinde, DNA sekansları ve mutasyon analizlerinde kullanılabilir (28).

Tablo 1: Human Papilloma Virus Testleri

TEST	**DNA/RNA BAZLI**	**HPV TİPLERİ**	**SONUÇ**
Hybrid Capture 2 (QIAGEN, Hilden, Almanya)	DNA	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	13 farklı tipin birleştirilmiş sonucunu verir.
Cervista test (Hologic, Madison, WI, ABD)	DNA	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	14 farklı tipin birleştirilmiş sonucunu verir.
Roche Cobas 4800 HPV testi (Roche, Branchburg, NJ, ABD)	DNA	16, 18 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16 ve 18 için spesifik, diğer 12 tip için birleştirilmiş sonuç verir. Primer HPV bazlı taramada FDA onaylı tek testtir.
Aptima HPV assay (Gen-Probe, San Diego, CA, USA)	mRNA	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	14 tipin E6 ve E7 proteinlerinin mRNA transkriptlerini saptar ve birleştirilmiş sonuç verir.

2.6 HUMAN PAPİLLOMA VİRUS AŞISI

HPV hem kadınlarda hem erkeklerde anogenital ve üst solunum yolu kanserlerine neden olmakla birlikte bunların içinde en sık servikal kansere sebep olmaktadır (29).

HPV enfeksiyonu sonrası antikor oluşumu kişinin immün yanıtına ve HPV tipine göre değişmekle beraber yaklaşık 8-12 ay içinde gerçekleşir (30). HPV enfeksiyonu mukozanın epitel tabakasında sınırlı olduğu için güçlü bir immün yanıt oluşturmaz (30, 31). Doğal enfeksiyonla kadınların %70-80'i düşük titrede antikor oluştururken erkeklerin sadece birkaçı antikor oluşturabilir (30).

HPV için üç adet aşı geliştirilmiş olup bunlar bivalan, quadrivalan ve nonavalan aşılardır (29, 30). Bu aşılar rekombinant DNA aşılarıdır ve HPV tipine göre virüsun kapsit proteini (L1) baz alınarak üretilir (29).

Bivalan aşı; en sık görülen ve serviks kanseri için yüksek riskli HPV tip 16 ve tip 18'e yönelik üretilmiştir. Quadrivalan aşı HPV tip 16 ve 18'in yanı sıra anogenital siğillere neden olan HPV tip 6 ve 11'e yönelik; nonavalan aşı ise HPV tip 6, 11, 16, 18 yanı sıra 31, 33, 45, 52 ve 58'e yönelik üretilmiştir (29, 30).

Aşının 3. dozu uygulandıktan yaklaşık 4 hafta sonra antikor oluşumu pik düzeye gelir ve 18 ay sonra plato çizerek stabilleşir (30). Kız çocuklarında aşılamaya 9 yaşından itibaren başlanabilir. İkili ve dörtlü aşıların doz ve uygulaması aynı olup her doz 0,5 ml ve intramusküler özellikle deltoide uygulanması önerilir. İkinci doz ilk dozdan bir ya da iki ay sonra, üçüncü doz ise ilk dozdan altı ay sonra uygulanmalıdır (32).

2.7 KOLPOSKOPİ

Kolposkopi; serviks, vajina ya da anüsün çeşitli büyütmelerde lensler kullanılarak incelenmesine dayanan bir tanısal prosedür olup, servikal prekanseröz lezyonların taranması ve tedavisinde dolayısıyla servikal kanserin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (3).

Kolposkopik değerlendirmede malign ya da premalign lezyonların kontür, renk ve vasküler paternleri tanımlanır (33). 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. Kolposkopi esnasında muayene için gerekli solüsyonlar (asetik asit vb.) ve biyopsi enstrümanlarından faydalanılır (34, 35).

Kolposkopiye başlanmadan önce hastaların anamnezi dikkatlice alınmalı ve anamnezde obstetrik ve jinekolojik öyküsü, immunsupresyon, sigara kullanımı, antikoagülan kullanımı, önceki servikal sitoloji ve HPV test sonuçları, önceki servikal, vulvar ya da vajinal biyopsi sonuçları, alt genital trakt kanser ya da prekanser öyküsü, kondilom öyküsü ile serviks, vajen ve vulva için uygulanan tedaviler sorgulanmalıdır (35).

Pap smear testinde displazi ya da kanser varlığı, atipik glandüler hücre varlığı, Pap smear testi normal olmasına rağmen postkoital kanama gibi endişe veren bir öykü varlığı, atipik Pap smear testi ile yüksek risk HPV varlığı, intrauterin dietilstilbesterol maruziyeti gibi durumlarda ve yüksek riskli hastalar ya da önceden tedavi edilmiş servikal lezyonu olan hastalar için kolposkopi endikedir (35, 36).

Kolposkopinin kesin bir kontrendikasyonu olmamakla beraber akut inflamatuvar servisit, aşırı adet kanaması gibi geçici kontrendikasyon durumları mevcuttur (35).

Öncelikle serviks ve vajen parlak ışık altında herhangi bir solüsyon uygulanmadan incelenmelidir. Erozyon, ülserasyon, lökoplaki, pigmente lezyon varlığı, ekzofitik kitle varlığı değerlendirilmelidir (35).

Kolposkopi tekniğinde tüm serviks özellikle skuamokolumnar bileşke ve transformasyon zonu öncelikli değerlendirilir.

Ardından çeşitli solüsyonlar kullanılarak anormal gözlenen alanlar açığa çıkarılır. %3-5 asetik asit servikse uygulanarak 30-60 saniye beklenir. Asidik solüsyon hücreleri dehidrate eder ve metaplastik hücreler, displastik hücreler ya da HPV ile enfekte hücreler görece daha dens ve geniş nukleusları olduğundan beyaz renkte gözlemlenir. Buna asetobeyaz değişiklik adı verilir (35, 36).

Kullanılan bir başka solüsyon dilüe Lugol ya da Schiller solüsyonudur. Lugol iyodin 5 gram iyot içerir. Glikojen depolayan hücreler iyodu absorbe eder ve koyu kahverengi bir renk alır. Kolumnar ya da glandüler hücreler, yüksek dereceli lezyonlar ve birçok düşük dereceli lezyon glikojen depolamadıkları için iyodini absorbe etmez ve sarı renkte kalırlar (35, 36).

2.7.1 KOLPOSKOPİK BULGULAR

ASCCP önerilerine göre kolposkopik genel değerlendirmede skuamokolumnar bileşkenin ve transformasyon zonunun görülüp görülemediğine bakılır. Normal kolposkopik bulgular; orijinal skuamöz epitel, kolumnar epitel, transformasyon zonudur (37).

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 (37).

Kolumnar epitel 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 (37).

Transformasyon zonu (TZ), orijinal skuamöz epitelle kolumnar epitel arasındaki zondur (37). Farklı matürasyon seviyelerinde asetik asitle hafif beyaz lekelenme görülebilir ya da lugol ile kısmen kahverengi boyanabilir (37). Transformasyon zonu için 3 sınıflama mevcuttur. TZ tip 1, tamamen ektoservikal ve tamamı görülebilir. TZ tip 2'nin endoservikal komponenti de mevcuttur ve zonun tamamı görülebilir. TZ tip 3'te endoservikal komponent vardır fakat zonun tamamı görülemez (33, 35, 37).

Anormal Kolposkopik Bulgular:

Kolposkopi terminolojisi ile ilgili ASCCP ve Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) arasında birtakım farklılıklar mevcuttur (Tablo 2).

Tablo 2: 2017 ASCCP ile 2011 IFCPC Terminolojisi Arasındaki Farklar (32)

	ASCCP	IFCPC
Serviks görünürlüğü	Tamamen görünen/ Görünmeyen	Yeterli/ Yetersiz
SKB görünürlüğü	Tamamen görünen/ Görünmeyen	Tam/Kısmen/Görünmeyen
TZ tip	Kullanılmıyor	TZ tip 1, 2, 3
Anormal bulgular	Düşük dereceli/ Yüksek dereceli bulgular	Grade 1 (majör)/ Grade 2 (minör)

SKB: Skuamokolumnar Bileşke, ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, IFCCP: International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy, TZ: Transformasyon Zonu

Asetobeyaz Epitel: Dilüe asetik asit solüsyonunun servikse uygulanmasını takiben dens ve hızlı beyazlaşan yerler ciddi lezyon varlığını göstermektedir (37).

Punktuasyon: Kapiller görünümün olduğu fokal bir kolposkopik patern olup, ince punktuasyon daha düşük dereceli lezyon, kalın punktuasyon yüksek dereceli lezyon varlığını göstermektedir (37).

Mozaik Patern: Yeni damar oluşumunun izlendiği dikdörtgen 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 (37) (Şekil 6).



Şekil 7: Serviks Saat 12 Hizasında Dens Asetobeyaz Alan ve Mozaik Patern, TZ 1 (38)

Atipik Damarlanma: Kan damarlarının mozaik patern, punktuasyon gibi ya da normal epiteldeki gibi düzgün dallanmasının olmadığı; virgül, tirbuşon ya da spagetti formunda olması durumunda görülen fokal anormal bir kolposkopi bulgusudur (37).

İyodin Negatifliği: Matür skuamöz epitel glikojen içerdiği için Lugol solüsyonu uygulandığında koyu kahverengi bir renk alır. İyodin negatif alanlar immatür metaplazi, servikal intraepitelyal neoplazi ya da atrofi ile ilişkili olabilir (37). Tamamen iyodin negatifliğiyle beraber kuvvetli asetobeyaz tutulum yüksek dereceli lezyon göstergesidir (37) (Tablo 3).

Tablo 3: Kolposkopik Bulguların Sınıflandırılması (38)	
Grade 1 (minör)/Düşük derece bulgular	Zayıf asetobeyaz boyanma Düzgün kontürlü mozaik patern ya da punktuasyon
Grade 2 (majör)/ Yüksek derece bulgular	Dens asetobeyaz boyanma Kaba mozaik patern ya da kaba punktuasyon Gland ağızlarının belirginleşmesi Sınır içinde sınır bulgusu, tepe bulgusu Hızlı asetik asit reaksiyonu
Spesifik olmayan bulgular	Lökoplaki (keratozis, hiperkeratozis) Lugol (Schiller) testi
İnvaziv karsinom şüphesi olan bulgular	Atipik damarlanma Düzensiz yüzey, ekzofitik lezyon, nekroz
Diğer bulgular	Konjenital TZ, kondilom, polip, inflamasyon, önceden geçirilmiş servikal operasyona bağlı değişiklikler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2015- Eylül 2020 tarihleri arasında T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kolposkopi Kliniği'ne başvurmuş; HPV16/18 testi pozitif olan kolposkopik bulguları normal olan ve biyopsi sonucu benign olan hastalar değerlendirildi. Hastaların bilgileri retrospektif olarak; hastane bilgi yönetim sistemi, arşivdeki dosya taramaları ve kolposkopi polikliniği protokol defteri incelenerek elde edildi.

Çalışmaya; normal kolposkopik bulgusu olanlar, kolposkopik biyopsi sonucu benign olanlar, sitoloji kolposkopi uyumsuzluğu bulunmayanlar ve takip süresinde 1 yılı dolduran hastalar dahil edildi. Kolposkopik biyopsi sonucuna göre eksizyonel işlem önerilen hastalar, sekonder malignite gelişmiş olanlar, gebeler, histerektomi geçirmiş hastalar, daha önceden servikal prekanser ve kanser tedavisi alıp takibe alınanlar, vulvar ya da vajinal hastalıklar nedeniyle kolposkopi yapılanlar, immünsüpresif tedavi alan ya da immünsüpresif hastalığı olan hastalar ve takibe kolpokopi kliniğimize gelmeyen hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmamız için SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan 23.06.2021 tarihinde düzenlenen 08/28 no'lu karar ile ve Etik Kurulu'ndan 07.07.2021 tarihinde düzenlenen 2021/77 numaralı karar ile onay alınmıştır.

Çalışmada hastaların yaş, obstetrik öyküsü, sigara içiciliği, kolposkopi endikasyonu, servikal sitoloji ve HPV testi sonuçları, geçirilmiş servikal işlem öyküsü (prekanseröz lezyon nedeniyle yapılanlar hariç), kolposkopi bulguları, kolposkopik biyopsi sonuçları sorgulanmıştır. Hastaların 1. yıldaki servikal sitoloji ve HPV testi sonuçları, kontrol kolposkopi yapılmışsa bulguları, kolposkopik biyopsi sonuçları, yapılan eksizyonel girişimler, eksizyonel girişimler sonrası patoloji sonuçları, ek tedavi gerekliliği değerlendirilmiştir.

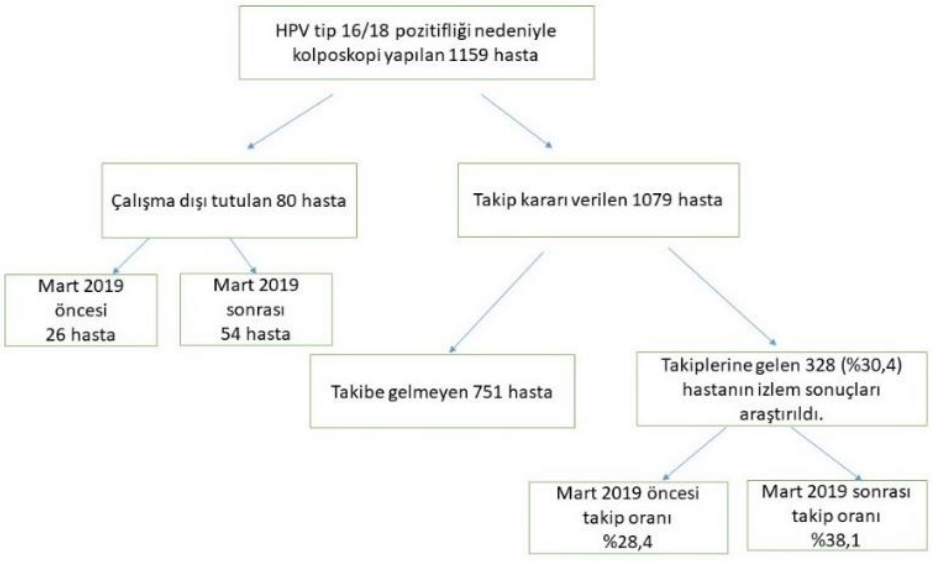
Tüm olgular için LEICA CLS 150 XC (ALMANYA) marka kolposkop kullanıldı. Orijinal skuamöz epitel, kolumnar epitel, transformasyon zonu normal bulgular olarak kaydedilirken diğer bulgular düşük dereceli (grade 1-minör) lezyonlar, yüksek dereceli (grade 2-majör) lezyonlar olarak kaydedildi.

Zayıf asetobeyaz boyanma, düzgün kontürlü mozaik patern ya da punktuasyon düşük dereceli (grade 1-minör) lezyonlar olarak tanımlandı. Dens asetobeyaz boyanma, kaba mozaik patern ya da kaba punktuasyon, gland ağızlarının belirginleşmesi, sınır içinde sınır bulgusu, tepe bulgusu ve hızlı asetik asit reaksiyonu yüksek dereceli (grade 2-majör) lezyonlar olarak tanımlandı.

Veriler bilgisayar ortamında düzenlenerek istatistiksel analizlerde SPSS.25 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ değeri kabul edilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin tamamlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Kikare/Fisher exact analizi ile, HPV persistansı durumunu öngören değişkenleri belirlemek amacıyla ise lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilecek hastaları belirlemek amacıyla Ocak 2015- Eylül 2020 tarihleri arasında kolposkopi kliniğimize başvuran 1159 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş ve 751 hastanın bir yıl sonunda kliniğimize takip için başvurmadığı görülmüştür. Takibe gelmeyen hastaların yaş ortalaması 43 ± 8,48 idi ve bu hastaların %25,9'u menopozda idi. Hastaların kliniğimizde takip olma oranı %30,4 olarak belirlenmiştir. Takip oranları Covid pandemisi öncesi ve sonrası olarak da değerlendirilmiş olup Mart 2019 öncesi takip oranı %28,4, Mart 2019 sonrası ise %38,1 olarak bulunmuştur. Covid pandemisi döneminde takip oranının öncesi döneme göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca takibe gelen hastaların yaş ortalaması takibe gelmeyenlerden fazla olup bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



Şekil 8: Çalışma Akış Şeması

Tablo 4: Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Özellikleri		
	N=328	**%**
Yaş		
30 yaş ve altı	10	3
30-39 yaş	107	32,6
40-49 yaş	114	34,8
50 yaş ve üzeri	97	29,6
Gravida		
0	28	8,5
1	42	12,8
2	78	23,8
3 ve üzeri	161	49,1
Bilinmiyor	19	5,8
Parite		
0	33	10,1
1	55	16,8
2	123	37,5
3 ve üzeri	98	29,9
Bilinmiyor	19	5,8
Doğum şekli		
Doğum yapmamış	32	9,8
Vajinal	88	26,8
Sezaryen	24	7,3
Vajinal ve sezaryen	1	0,3
Bilinmiyor	183	55,8
Geçirilmiş servikal işlem (Kriyoterapi/Koterizasyon öyküsü)		
Var	36	11
Yok	279	85,1
Bilinmiyor	13	4
Sigara kullanımı		
Kullanan	99	30,2
Kullanmayan	215	65,5
Bilinmiyor	14	4,3
Menopozda	105	32
Menopozda değil	223	68

Hastanemiz kolposkopi kliniğinde takibe alınan 328 kadının verileri incelenmiş olup, hastaların yaş aralığı 25 ile 65 arasında değişmektedir ve ortalama yaş 44,32 ± 9,3 olarak bulunmuştur. Tablo 4'te görüldüğü üzere çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğu 40-49 yaş aralığındaydı. Hastaların %49,1'nin paritesi 3 ve üzerindeydi. Hastaların %85,1'inde geçirilmiş servikal işlem öyküsü (kriyoterapi ya da koterizasyon işlemi) yoktu. Hastaların %65,5'i sigara kullanmıyordu ve %68'i menopozda değildi.

Hastaların kolposkopiye refere edildikleri ilk zamanda HPV tiplerinin dağılımları tekli (sadece 16/18 pozitifliği) ve çoklu (diğer tiplerle birlikte pozitifliği) şeklinde incelenmiş olup Tablo 5'te gösterilmiştir. Hastaların %54'ünde tek başına HPV tip 16 pozitifliği izlenmiştir.

Tablo 5: Hastaların İlk Kolposkopik Değerlendirme Öncesindeki HPV Tipi Dağılımı

	Tekli		**Çoklu**		**Toplam**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
HPV 16	177	70,2	75	29,8	252	100
HPV 18	40	69	18	31	58	100
HPV 16 ve 18	12	66,7	6	33,3	18	100
Toplam	229	69,9	99	30,1	328	100

Hastaların ilk kolposkopik değerlendirme öncesinde servikal sitoloji sonuçlarının dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir. Sitoloji sonuçlarının %50'si NILM, %34,5'i ise yetersiz olarak raporlanmıştır.

Tablo 6: Hastaların İlk Kolposkopik Değerlendirme Öncesindeki Servikal Sitoloji Sonuçlarının Dağılımı

	N	%
Yetersiz sitoloji	113	34,5
NILM	164	50
ASCUS	35	10,7
LSIL	16	4,8
Toplam	328	100

NILM: Negatif İntraepitelyal Lezyon ya da Malignite, ASCUS: Atipik Skuamöz Hücreler (Önemi bilinmeyen), LSIL: Düşük dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

İlk kolposkopik değerlendirme sonucunda hastaların %42,7'sinde transformasyon zonu (TZ) tip 1, %29,9'unda tip 2, %27,5'inde tip 3 olarak izlenmiştir. Tablo 7'de görüldüğü üzere hastaların %45,7'sinde düşük dereceli kolposkopik bulgular saptanırken, %36,6'sında normal kolposkopik bulgular saptanmıştır.

Tablo 7: Hastaların İlk Kolposkopik Değerlendirmelerinde İzlenen Bulgular

	N	%
Normal bulgular	120	36,6
Düşük dereceli (Grade 1-minör) bulgular	150	45,7
Yüksek dereceli (Grade 2-majör) bulgular	58	17,7
Toplam	328	100

Hastaların ilk kolposkopik değerlendirmesi sonucunda uygulanan tanısal işlemler tablo 8'de gösterilmektedir. Hastaların %21,7'sine herhangi bir işlem uygulanmamıştı. %15,9'undan sadece servikal biyopsi alınmış, %28'ine sadece endoservikal küretaj uygulanmıştı, %33,2'sinden hem servikal biyopsi alınmış hem de bu hastalara endoservikal küretaj (ECC) uygulanmıştı. Hastaların %1,2'sine ise endoservikal küretaj ve LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) uygulanmıştı.

Tablo 8: İlk Kolposkopik Değerlendirme Esnasında Uygulanan Tanısal İşlemler

	N	**%**
Servikal biyopsi	52	15,9
ECC	92	28
Servikal biyopsi ve ECC	109	33,2
ECC ve LEEP	4	1,2
İşlem uygulanmamış	71	21,7
Toplam	328	100

ECC: Endoservikal küretaj, LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

İlk kolposkopik değerlendirme sonrası alınan tüm biyopsilerin patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 9'da gösterildiği gibidir.

Tablo 9: İlk Kolposkopik Değerlendirmede Alınan Biyopsilerin Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

	N	**%**
Benign	240	93,3
LSIL	17	6,7
Toplam	257	100

LSIL: Düşük dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon

Hastaların 12. aydaki servikal sitoloji ve HPV testlerinin dağılımı Tablo 10'daki gibidir.

Tablo 10: Hastaların 12. aydaki Sitoloji ve HPV Testi Sonuçlarının Dağılımı

	N=328	%
Servikal sitoloji		
Yetersiz sitoloji	2	0,6
NILM	304	92,7
ASCUS	13	4
ASC-H	2	0,6
LSIL	4	1,2
HSIL	2	0,6
AGC-NOS	1	0,3
HPV testi		
Negatif	224	68,3
HPV 16	34	10,4
HPV 18	5	1,5
HPV 16 ve 18	1	0,3
HPV diğer tip	64	19,5

NILM: Negatif İntraepitelyal Lezyon ya da Malignite, ASCUS: Atipik Skuamöz Hücreler (Önemi bilinmeyen), ASC-H: Atipik Skuamöz Hücreler (HSIL'ın dışlanamadığı) LSIL: Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon, HSIL: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon, AGC-NOS: Atipik Glandüler Hücreler (Sınıflandırılmamış)

Çalışmaya dahil olan 328 hastanın %35'ine 12. aydaki kontrolünde tekrar kolposkopi yapılmış olup bu hastaların kolposkopi endikasyonları ile servikal sitoloji ve HPV testlerinin dağılımı tablo 11 ve 12'de verilmiştir.

Tablo 11: Kolposkopi Tekrarı Yapılan Hastalarda Endikasyonların Dağılımı

	N	**%**
Anormal Sitoloji	3	2,6
HPV Pozitifliği		
• HPV Persistansı	27	23,5
• HPV Diğer Tip Pozitifliği	33	28,7
Anormal Sitoloji ve HPV Pozitifliği	17	14,8
Diğer *	35	30,4
Toplam	115	100

*Şüpheli servikal görünüm ya da postkoital kanama vb. nedenlerle kolposkopi yapılan hastalar

Tablo 12: Kolposkopi Tekrarı Yapılan 115 Hastada Servikal Sitoloji ve HPV Tiplerinin Dağılımları

12. Aydaki HPV	Negatif		HPV 16		HPV 18		HPV 16 ve 18		Diğer		Toplam	
12. Aydaki Sitoloji	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Yetersiz sitoloji	0	0	2	100	0	0	0	0	0	0	2	100
NILM	35	37,6	21	22,6	3	3,2	1	1,1	33	35,5	93	100
ASC-US	1	9,1	3	27,3	2	18,2	0	0	5	45,5	11	100
ASC-H	0	0	1	50	0	0	0	0	1	50	2	100
LSIL	1	25	2	50	0	0	0	0	1	25	4	100
HSIL	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50	2	100
AGC-NOS	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	1	100
Toplam	38	33	30	26,1	5	4,3	1	0,9	41	35,7	115	100

NILM: Negatif İntraepitelyal Lezyon ya da Malignite, ASCUS: Atipik Skuamöz Hücreler (Önemi bilinmeyen), ASC-H: Atipik Skuamöz Hücreler (HSIL'ın dışlanamadığı) LSIL: Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon, HSIL: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon, AGC-NOS: Atipik Glandüler Hücreler (Sınıflandırılmamış)

Kolposkopi tekrarı yapılan hastalarda gözlenen bulgular Tablo 13'te gösterildiği gibidir. Birinci yıl sonunda tekrar kolposkopi yapılanların %21,7'sinde normal bulgular, %61,7'sinde düşük dereceli lezyon bulguları ve %16,5'inde yüksek dereceli lezyon bulguları saptandı. Hastaların %22,6'sında TZ tip 1, %21,7'sinde TZ tip 2 ve %13'ünde TZ tip 3 izlendi.

Tablo 13: Kolposkopi Tekrarı Yapılan 115 Hastada Saptanan Bulgular		
	N	**%**
Normal bulgular	25	21,74
Düşük dereceli (Grade 1- minör) bulgular	71	61,73
Yüksek dereceli (Grade 2-majör) bulgular	19	16,53
Toplam	115	100

Tablo 14'te gösterildiği üzere kolposkopi tekrarı yapılan hastaların %47,8'ine herhangi bir tanısal işlem uygulanmadı.

Tablo 14: Kolposkopi Tekrarı Yapılan 115 Hastada Yapılan Tanısal İşlemlerin Dağılımı

	N	**%**
Servikal biyopsi	18	15,7
ECC	12	10,4
Servikal biyopsi ve ECC	29	25,2
ECC ve LEEP	1	0,9
LEEP	2	1,8
İşlem uygulanmamış	53	46
Toplam	115	100

ECC: Endoservikal küretaj, LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

Kolposkopi tekrarı yapılıp tanısal işlem uygulanan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Kolposkopi Tekrarı Yapılıp Tanısal İşlem Uygulanan 62 Hastanın Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

	N	**%**
Benign	52	83,9
LSIL/CIN 1	5	8,1
HSIL/CIN 2	1	1,6
SIL	3	4,8
Adenokarsinoma in situ	1	1,6
Toplam	62	100

LSIL: Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon, HSIL: Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon, CIN: Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Kolposkopi tekrarı yapılan 7 hastaya konizasyon yapılmış olup bu hastaların yaş, ilk ve 12. aydaki servikal sitolojileri, ilk ve 12. aydaki HPV testi sonuçları, kolposkopik bulguları ve biyopsi sonuçları ile ek cerrahi işlem uygulandıysa patoloji sonuçları Tablo 16'da gösterilmiştir. Hastaların konizasyon endikasyonlarına bakıldığında anormal sitoloji ve/ veya HPV pozitifliği olduğu görülmüştür. Ancak iki hastada sitoloji- kolposkopi uyumsuzluğu nedeniyle konizasyon yapılmıştır.

Tablo 16: Konizasyon Yapılan Hastaların Özellikleri

Yaş	**İlk sitoloji**	**İlk HPV testi**	**12. ay sitoloji**	**12. ay HPV testi**	**12. ay Kolposkopik Bulgusu**	**12. ay Kolposkopik Biyopsi Sonucu**	**Konizasyon Sonrası Patoloji Sonucu**	**Ek Cerrahi İşlem**	**Ek Cerrahi İşlem Patoloji Sonucu**
47	Yetersiz sitoloji	Tip 16 pozitif	ASCUS	Negatif	Düşük dereceli lezyon	SIL	HSIL; cerrahi sınır pozitif	Histerektomi	HSIL; cerrahi sınır negatif
49	Yetersiz sitoloji	Tip 16 pozitif	AGC-NOS	Tip 16 pozitif	Yüksek dereceli lezyon	Adenokarsinoma in situ	Adenokarsinoma in situ	Histerektomi	Adenokarsinoma in situ
36	NILM	Tip 16 pozitif	ASCUS	Diğer tip pozitif	Yüksek dereceli lezyon	SIL	HSIL; cerrahi sınır pozitif	LEEP	HSIL; cerrahi sınır negatif
53	Yetersiz sitoloji	Tip 16 pozitif	NILM	Tip 16 pozitif	Yüksek dereceli lezyon	Benign	Benign	Yok	Yok
48	Yetersiz sitoloji	Tip 16 pozitif	LSIL	Tip 16 pozitif	Düşük dereceli lezyon	SIL	Benign	Yok	Yok
57	Yetersiz sitoloji	Tip 16 pozitif	ASC-H	Diğer tip pozitif	Düşük dereceli lezyon	Benign	Benign	Yok	Yok
38	NILM	Tip 16 pozitif	NILM	Tip 18 pozitif	Düşük dereceli lezyon	HSIL(CIN 2)	Benign	Yok	Yok

Kolposkopi tekrarı yapılma durumu ile hastaların diğer medikal özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; geçirilmiş servikal işlem öyküsü olan hastaların %25'ine, sigara kullanmayan hastaların %21,4'üne, menopoz döneminde olan hastaların %22,3'üne tekrar kolposkopi yapıldığı görülmektedir. Geçirilmiş servikal işlem öyküsü ve menopoz döneminde olan hastalarda kolposkopi tekrarı yapılma oranı daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

İlk HPV testi sonuçlarına göre HPV tip 16 pozitifliği olan 252 hastanın 1 yıl sonraki HPV testi sonuçları değerlendirildiğinde, %66,7'sinin HPV testi negatif, %11,9'unun testi HPV tip 16 pozitif, 2 hastanın HPV tip 18, %20,6'sının HPV diğer tip pozitif olduğu bulundu.

İlk HPV testi sonuçlarına göre HPV tip 18 pozitifliği olan 58 hastanın 1 yıl sonraki HPV testi sonuçları değerlendirildiğinde, %75,9'unun testi HPV negatif, %5,2'sinin testi HPV tip 16 pozitif, 2 hastanın HPV tip 18 ve %15,5'inin HPV diğer tip pozitif olduğu bulundu.

İlk HPV testi sonuçlarına göre HPV tip 16 ve tip 18 pozitifliği olan 18 hastanın 1 yıl sonraki HPV testi sonuçları değerlendirildiğinde, %66,7'sinin HPV testi negatif, 1 hastanın testi HPV tip 16, 1 hastanın testi HPV tip 18 pozitif, 1 hastanın testi HPV tip 16 ve tip 18 pozitif, 1 hastanın testi HPV tip 16 ve diğer tip pozitif, 3 hastanın ise testi diğer tip HPV pozitif idi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar değerlendirildiğinde Tablo 17'de görüldüğü gibi bir yıl sonunda HPV tip 16'nın aynı genotipte persistansı %11,9, aynı genotipte klirensi %66,7 olarak bulunmuştur. Bununla beraber HPV tip 18'in aynı genotipte persistansı %3,4 ve aynı genotipte klirensi %75,9 olarak bulunmuştur.

Tablo 17: İlk HPV Testi Sonuçları ile Bir Yıl Sonraki HPV Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Bir Yıl Sonraki HPV Tipi N (%)					
		Negatif	**HPV 16**	**HPV 18**	**HPV 16 ve 18**	**Diğer tip**	**Toplam**
		N (%)	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**
İLK HPV TESTİ	**HPV 16**	168 (66,7)	30 (11,9)	2 (0,8)	0 (0)	52 (20,6)	252 (100)
	HPV 18	44 (75,9)	3 (5,2)	2 (3,4)	0 (0)	9 (15,5)	58 (100)
	HPV 16 ve 18	12 (66,7)	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	3 (16,7)	18 (100)
	Toplam	224 (68,3)	34 (10,3)	5 (1,5)	1 (0,3)	64 (19,6)	328 (100)

HPV persistansını öngören parametreleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmış olup yaş, parite, menopoz, sigara kullanımı, geçirilmiş servikal işlem öyküsünün persistansı öngöremediği bulunmuştur.

Tablo 18'de görüldüğü üzere sigara kullananlarda HPV persistansı sigara kullanmayanlara göre daha yüksek oranda olsa da bu fark anlamlı değildir (p= 0,321). Menopozda olan ve olmayan hastalarda persistans eşit oranda bulunmuştur. Son olarak geçirilmiş servikal işlem öyküsü olmayan hastalarda persistans daha yüksek oranda olsa da bu fark anlamlı bulunmamıştır (p= 0,587).

Tablo 18: HPV Persistans Durumu ile İlişkili Parametrelerin İncelenmesi

	Negatif		**Pozitif**		**Toplam**		**P**
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	
Sigara							0,321
Kullanmayan	115	65,3	61	34,7	176	100	
Kullanan	44	58,7	31	41,3	75	100	
Menopoz durumu							1,00
Yok	108	63,5	62	36,5	170	100	
Var	54	63,5	31	36,5	85	100	
Geçirilmiş servikal işlem öyküsü							0,587
Yok	138	62,7	82	37,3	220	100	
Var	21	67,7	10	32,3	31	100	

5. TARTIŞMA

Ülkemizde 2004 yılında servikal sitolojiyle popülasyon bazlı tarama yapılmış, fakat hem organize nüfus taraması hem de fırsatçı taramalara rağmen yıllık kapsama oranları %1-2 ile sınırlı kalmıştır (39).

Dünya genelinde servikal kanserlerin yaklaşık %57'sinden sadece HPV tip 16, %16'sından sadece HPV tip 18'in sorumlu olduğu bilinmektedir (40, 41). Tek başına HPV DNA taraması birincil olarak önerilmekte olup sitoloji ile birlikte tarama; anormal Pap smear sonuçlarının hangisinin kolposkopiye refere edileceğini belirlemek ve kolposkopi sonrası hastaların gözetimi ve yönetimi için uygulanmaktadır (42).

Ağustos 2014 tarihinden itibaren ise sitoloji bazlı taramadan primer HPV bazlı taramaya geçilmiş olup, KETEM'de, ASM'de, TSM'de, SHM'de ve kliniğimizde olduğu gibi KETEM temas noktalarında 30-65 yaş grubu kadınlara yüksek riskli HPV taraması yapılmaktadır. 2018 yılında yapılan bir tez çalışmasının verileri incelendiğinde; kadınların %84,8'inin serviks kanseri için taramada çoğunlukla sitoloji taraması olmak üzere HPV taramasından da haberdar olduğu bulunmuştur. Çalışmaya göre kadınların çoğunluğu tarama ile ilgili bilgiyi kadın doğum uzmanlarından almakta, aile hekimi ve KETEM'den tarama testini duyma oranı %15,2 olup oldukça düşük bulunmuştur (43).

Gültekin ve arkadaşlarının ülke genelinde bir milyon kadının primer HPV taramasına ait sonuçlarını ele aldıkları çalışmada, HPV bazlı taramanın prekanseröz servikal lezyonları belirlemek için yapılacak gereksiz kolposkopi uygulamalarının önüne geçtiği görülmüştür (44). Ülkemizdeki tarama programı çerçevesinde, ASCCP önerilerine benzer şekilde HPV tip 16/18 pozitifliği saptanan hastalar direk kolposkopiye refere edilmektedir (45). Kolposkopik bulguları normal olan ya da kolposkopik biyopsi sonuçları benign olan hastalar ise takibe alınmaktadır.

Çalışmamızda HPV 16/18 pozitifliği saptanarak kolposkopi yapılan ve kolposkopi sonucunda takip kararı verilen hastaların %30,4'ü kliniğimize tekrar başvurmuştur ve bu oran, genel itibariyle literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşüktür.

Hartz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; CIN1 nedeniyle kolposkopi yapılıp takibe alınan hastaların %37'si takiplerine uyum sağlamıştır (46).

Massad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; kolposkopi yapıldıktan sonra gözlem kararı verilen hastaların takibe uyumları değerlendirilmiş ve takip oranı %36 olarak bulunmuştur (47). Kolposkopi neticesinde CIN 2 ve üzeri lezyon tespit edilen hastalarda ve LEEP ya da konizasyon yapılan hastalarda takip oranları daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ileri yaş hastaların takiplere uyumunun gençlerden daha az olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda ise takibe gelen hastaların yaş ortalaması takibe gelmeyenlerden fazla olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Genç yaş grubunun takiplerini aksatmalarına düşük dereceli lezyonların ciddiyetinin anlaşılamamış olması veya çalışma hayatı nedeniyle hastaların kontrollerini aksatmaları sebep olabileceği gibi bu durumun daha detaylı araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda genel itibariyle takip oranı literatüre göre düşük saptanmış olup, sebep olan faktörlerin araştırılması ve buna yönelik önlemlerin alınması için daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak hastaların Covid 19 pandemisine göre takip oranı incelendiğindeyse Mart 2019 sonrası takip oranları, öncesi dönemdeki takip oranına göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Takip oranının bu şekilde artmış olmasının hastaların kendi sağlıkları için daha çok endişe duydukları bir dönemde takiplerini aksatmak istememeleri ve elbette 2014'ten bu yana HPV taraması, prekanseröz servikal lezyonlar ve serviks kanseri ile ilgili daha çok bilgilendirilmeleri olduğunu düşünmekteyiz.

Kolposkopi, hem servikal prekanseröz lezyonların tanımlanmasında hem de düşük dereceli lezyonlar saptandığında agresif tedaviyi önleme açısından değerlidir (32). Çalışmamızda hastaların %50'sinin ilk servikal sitoloji sonucu malignite negatif, %34,5'nin yetersiz sitoloji ve 15,5'inin sonucu ise anormal bulundu. Anormal sitolojiler arasında ise literatürle uyumlu şekilde en sık ASCUS görülmektedir (48-50).

Giray ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da bu çalışmaya benzer olarak; HPV tip 16 ve 18 pozitifliği nedeniyle kolposkopi yapılan hastaların %67,1'inde başlangıç servikal sitoloji sonucu malignite negatif, %32,9'unda anormal sitoloji sonuçları bulunmuştur (49).

Çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgulara göre HPV enfeksiyonundan sonraki 3 ay içerisinde sitolojik değişikliklerin görülebileceği ve bu değişikliklerin %90'ının 2 ila 3 yıl içerisinde gerileyeceği bilinmektedir (51-53). Fakat tarama esnasında saptanan HPV enfeksiyonlarının 6 ila 12 ay içerisinde HSIL sitoloji ya da CIN2/3'e ilerleyebileceği de unutulmamalıdır (54).

Çalışmada takibe alınan hastaların bir yıl sonunda yapılan kolposkopik biyopsi sonuçlarında bir hastada HSIL/CIN 2 ve bir hastada adenokarsinoma in situ saptanmış olup, konizasyon ve sonrasında histerektomi uygulanmıştır. Hastaların hiçbirinde malignite gelişmemiştir.

Bonde ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede, aynı genotipte HPV persistansının yüksek dereceli preinvaziv leyzon ve kanser açısından daha riskli olduğu belirtilmiştir (55). Yine aynı çalışmada HPV tip 16'nın daha fazla persiste ettiği ve prevalansının daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda HPV tip 16'nın aynı genotipte persistansı %11,9; HPV tip 18'in aynı genotipteki persistansı ise %3,4 olarak bulunmuştur. Bir yılın sonunda tiplendirmeden bağımsız olarak hastaların %68,3'ünde HPV negatif bulunmuştur. HPV tip 16'nın aynı genotipte klirensi %66,7 ve HPV tip 18'in aynı genotipte klirensi %75,9 olarak bulunmuştur.

PATRICIA (Papilloma Trial against Cancer In Young Adults) çalışmasında hem daha önceden persiste eden hem de insidental olarak saptanan HPV pozitifliği dahil edilerek klirens oranı verilmiştir. HPV klirensi birinci yılın sonunda %53, ikinci yıl sonunda %73 olarak bulunmuş ve HPV tip 16'nın klirensinin diğer HPV tiplerine göre daha az olduğu görülmüştür (56). Marks ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise CIN2/3 lezyonu olup HPV 16 pozitif kadınlarda bir yıllık takip sonrası HPV tip 16 persistansı %58, klirensi ise %42 olarak bulunmuştur (57).

Ramanakumar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sitoloji sonucu değerlendirmeye katılmaksızın sadece HPV klirensini değerlendirilmiş ve altı aylık bir takip süresince HPV tip 16 klirensi %30, HPV tip 18 klirensi ise %44 olarak bulunmuştur (58).

Trottier ve arkadaşları HPV tip 16/18'in en az altı aylık sürede insidansını %24, bunların da %63 ünün persiste ettiğini bulmuştur (54).

Giuliano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sitoloji sonuçları dikkate alınmaksızın HPV 16 için persistans %59,5 ve HPV 18 için persistans ise %80 olarak bulunmuştur (59).

Literatürdeki çalışmalara göre daha düşük persistans ve daha yüksek klirens oranı bulduk. Sadece düşük dereceli lezyon ve malignite negatif olguların değerlendirmeye alınmış olmasının buna neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca Giuliano ve arkadaşlarının çalışmasında da bahsedildiği gibi HPV enfeksiyonunun klirensi ile ilgili özellikle daha geniş yaş aralığında ve çeşitli risk faktörlerine sahip kadınların dahil edildiği daha fazla kohort çalışmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz (59).

Ciccarese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara kullanımının yüksek riskli HPV persistansıyla arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (60). Sigara kullanımı; yüksek riskli HPV enfeksiyonuna bağlı servikal lezyonların progresyonunda önemli bir risk faktörü olarak bilinse de çalışmamızda literatürden farklı olarak HPV persistansını öngöremediği bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda; sigara kullananlarda 12. ayda HPV pozitiflik oranı daha fazla olsa da bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Bu sonucu; çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunun, servikal sitoloji ya da kolposkopik biyopsi sonuçlarında yüksek dereceli lezyon olmaması ve eksizyonel prosedür uygulanmadan takip edilebilir hastalardan oluşması nedeniyle elde ettiğimizi düşünmekteyiz.

So ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50 yaş ve üzeri kadınlarda yüksek riskli HPV persistansının istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların menopozda olmasının da HPV persistansını arttırdığı bulunmuştur (61). Çalışmamızda menopozda olan hastalarda 12. ayda HPV pozitif olma oranı menopozda olmayan hastalara göre daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Parite de yaş gibi servikal kanser için risk faktörü olmasına rağmen; çalışmamızda olduğu gibi, Rizzuto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, HPV persistansı ile yaş ya da parite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (62).

Geçirilmiş servikal kriyoterapi ya da koterizasyon öyküsü durumunda yapılan kolposkopinin yetersiz olması ve yüksek dereceli lezyonların gözden kaçırılması olağandır. Çalışmamızda geçirilmiş servikal işlem öyküsü olan hastalara daha çok kontrol kolposkopi yapılmış olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda geçirilmiş servikal işlem öyküsünün 12. ayda HPV persistansını öngörmediği bulunmuştur.

Nazari ve arkadaşları, kriyoterapi yapılan ve yapılmayan hastalarda Pap smear ve kolposkopi sonuçlarını karşılaştırmış ve kriyoterapi uygulanan hastaların Pap smear ve kolposkopilerinin; servikal neoplazide tanısal değerinin daha düşük olduğunu fakat bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır (63).

Pirtea ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaşı 36 ve üzeri kadınlarda geçirilmiş servikal işlem sonrası HPV persistansının 36 yaş ve altı kadınlara oranla daha fazla olduğu görülmüştür(64).

Bütün çalışmalar ele alındığında literatürde daha fazla ve daha geniş hasta grubuyla yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışma grubumuzdaki hastaların kolposkopi kliniğimizde takip olma oranı genel itibariyle %30,4 olarak bulundu. Hastaların Covid 19 pandemisi öncesi takip oranı %28,4 iken Covid 19 pandemisi sonrası takip oranları %38,1 olarak bulunmuştur. Her ne kadar Covid 19 pandemisinden sonrasında önceki döneme göre takip oranı artmış olsa da genel itibariyle bu oran düşüktür.

Literatürde de çalışmamıza benzer sonuçlarla karşılaşılmış olup kolposkopi sonucunda düşük dereceli lezyon tanısı alanların takip düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ülke geneli tüm merkezlerin ulaşabileceği bir kolposkopik değerlendirme veri tabanı oluşturularak ve hem tarama programları ile ilgili hem de düşük ya da yüksek dereceli lezyonların takibi ile ilgili hastaların daha fazla bilgilendirilerek takip oranlarının arttırılabileceğini düşünmekteyiz.

Pandemi süresince birçok takip aksarken HPV tarama oranında artış olması hastaların sağlık açısından daha çok endişe duydukları bir dönemde takiplerini aksatmak istememiş olabileceklerini düşündürtmektedir. Konuyla ilgili daha geniş hasta grubu ve daha fazla merkez ile takibe uyumu etkileyen faktörler ve pandemi sürecinin daha detaylı araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bir yıl süre ile takibe gelen hastaların ortalama yaşı 44,32 ± 9,3 olarak bulundu. Takibe gelmeyen hastaların yaş ortalaması ise 43 ± 8,48 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastaların menopozda olup olmamasının ise takip oranı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı. Hastaların %49,1'nin paritesi 3 ve üzerindeydi. Hastaların %85,1'inde geçirilmiş servikal işlem öyküsü (kriyoterapi ya da koterizasyon) yoktu. Hastaların %65,5'i sigara kullanmıyordu ve %68'i menopozda değildi.

Çalışmada takibe alınan hastaların bir yıl sonunda yapılan kolposkopik değerlendirilmeleri sonucunda 7 (%2,1) hastaya konizasyon yapıldı ve 2 (%0,6) hastaya; (HSIL,cerrahi sınır pozitifliği ve adenokarsinoma in situ endikasyonlarıyla) histerektomi uygulandı. Bir yıllık takip sürecinin sonunda çalışmaya dahil olan hiçbir hastada malignite saptanmadı. Çalışmamıza göre bir yıllık takip süreci klavuzların da önerdiği şekliyle güvenlidir.

Çalışmamızda HPV tip 16'nın aynı genotipte klirensi %66,7, persistansı %11,9; HPV tip 18'in aynı genotipte klirensi %75,9, persistansı ise %3,4 olarak bulundu. Literatürdeki diğer çalışmalara göre değişiklikler gösterse de genel olarak daha düşük persistans ve daha yüksek klirens oranları elde ettik. Genel itibariyle bu konuyla ilgili heterojenite mevcut olup bu durumun çalışmaların akış şeması, ele aldıkları hasta grupları ve değerlendirdikleri parametrelerdeki farklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yaş, parite, sigara kullanımı, menopoz durumu ve geçirilmiş servikal işlem öyküsünün HPV persistansını öngörmediği bulundu. Bununla beraber 12. ayda HPV pozitifliği oranı menopozda olan hastalarla olmayanlara göre ve sigara kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kolposkopi kliniğimizin ülke çapında anormal tarama sonuçlarının yönlendirildiği refere bir merkez olması çalışmayı güçlü kılan bir özelliktir. Çalışmamız benzer çalışmalar incelendiğinde yeterli sayıda hastanın (n=328) dahil edildiği çalışmalardan biridir. Çalışmaya sadece ilk kolposkopik değerlendirmesi normal olan ya da kolposkopik biyopsi sonucu benign olan hastalar dahil edilmiş olup tek bir hasta grubu üzerinden bir yıl sonraki veriler tartışılarak öncelikle kliniğimiz bazında takibe uyumun yetersizliği göz önüne serilmiştir.

Çalışmamızın retrospektif olarak düzenlenmesi ve tek merkezi kapsaması en önemli kısıtlayıcı yönüdür. Hastanemiz veri tabanından elde edilebildiği kadarıyla hasta bilgilerine ulaşılabilmiştir. Hastaların bir kısmının başka merkezlerde takiplerine devam etmesi muhtemel olup tam olarak takip oranını saptamak mümkün olmamıştır.

KAYNAKLAR

1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.

2) Leeson SC, Alibegashvili T, Arbyn M, Bergeron C, Carriero C, Mergui JL et al. The future role for colposcopy in Europe. J Low Genit Tract Dis. 2014 Jan;18(1):70-8

3) Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013 Dec;40(4):731-57.

4) Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jun 26;109(26):10516-21.

5) Grover A, Pandey D. Anatomy and Physiology of Cervix. Colposcopy of Female Genital Tract: Springer; 2017. p. 3-16.

6) Nunziato JD, Valea FA. 3 Reproductive Anatomy. Comprehensive Gynecology. 2021:47.

7) Buy JN, Ghossain M. Embryology, Anatomy, and Histology of the Cervix. Gynecological Imaging: Springer; 2013. p. 649-52.

8) Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 2003 Jan;16(1):1-17.

9) Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: updates on an established relationship. Postgrad Med. 2008 Nov;120(4):7-13.

10) Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. New Microbiol. 2017 Apr;40(2):80-85

11) Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. Viruses. 2017 Sep 21;9(10):267.

12) Mitra A, Tzafetas M, Lyons D, Fotopoulou C, Paraskevaidis E, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. Br J Hosp Med (Lond). 2016 Aug 2;77(8):C118-23.

13) 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. 2002 Apr 24;287(16):2114-9.

14) O'Leary JJ, White C, Spillane C, Naik P, O'Brien R, Reynolds S, et al. Cervical screening: A new way forward (tests of risk and tests of disease). HRB Open Research. 2018;1(3):3.

15) Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, 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. Arch Pathol Lab Med. 2012 Oct;136(10):1266-97.

16) Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol. 2015 May;123(5):271-81.

17) Basu P, Taghavi K, Hu SY, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. Curr Probl Cancer. 2018 Mar-Apr;42(2):129-136.
18) Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2020 Sep;70(5):321-346.
19) Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. J Clin Virol. 2016 Mar;76 Suppl 1(Suppl 1):S49-S55.
20) 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 Cancer J Clin. 2012 May-Jun;62(3):147-72.
21) Sawaya GF, Smith-McCune K, Kuppermann M. Cervical Cancer Screening: More Choices in 2019. Jama. 2019;321(20):2018-9.
22) de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. Acta Cytol. 2019;63(2):159-168.
23) Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. BMJ (Clinical research ed). 2015;350:h2372.
24) Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol Oncol. 2015 Feb;136(2):189-97.
25) Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 May;65:98-108.
26) Barbieri D, Nocera M, Gallinella G, Gentilomi GA, Plazzi M, Costa S et al. Comparison of HPV sign genotyping test with INNO-LiPA HPV genotyping extra assay on histologic and cytologic cervical specimens. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Sep;74(1):43-8.
27) Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. Arch Pathol Lab Med. 2003 Aug;127(8):940-5.
28) van Doorn LJ, Kleter B, Quint WG. Molecular detection and genotyping of human papillomavirus. Expert Rev Mol Diagn. 2001 Nov;1(4):394-402.
29) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017 May 12;92(19):241-68.
30) Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin Microbiol Rev. 2012 Apr;25(2):215-22.
31) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 May 28;59(20):626-9. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Sep 17;59(36):1184.
32) Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. J Low Genit Tract Dis. 2017 Oct;21(4):223-229.

33) Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2012 Jul;120(1):166-72.
34) Smith T. Colposcopy. Nurs Stand. 2000 Oct 11-17;15(4):47-52; quiz 54-5.
35) Newkirk G. Colposcopic examination. Pfenninger and Fowler's Procedures for Primary Care 4th ed Philadelphia, PA: Elsevier. 2020.
36) Frank JE. The colposcopic examination. J Midwifery Womens Health. 2008 Sep-Oct;53(5):447-52.
37) Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F 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 Colposcopy. Obstet Gynecol. 2003 Jan;101(1):175-7.
38) Quaas J, Reich O, Frey Tirri B, Küppers V. Explanation and Use of the Colposcopy Terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013 Sep;73(9):904-907.
39) Gultekin M, Dundar S, Keskinkilic B, Turkyilmaz M, Ozgul N, Yuce K, Kara F. How to triage HPV positive cases: Results of four million females. Gynecol Oncol. 2020 Jul;158(1):105-111.
40) Welby S, Rosillon D, Feng Y, Borys D. Progression from human papillomavirus (HPV) infection to cervical lesion or clearance in women (18-25 years): Natural history study in the control arm subjects of AS04-HPV-16/18 vaccine efficacy study in China between 2008 and 2016. Expert Rev Vaccines. 2022 Mar;21(3):407-413.
41) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007;90:1-636.
42) Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. J Natl Cancer Inst. 2009 Dec 2;101(23):1612-23.
43) Genç G. 30-65 yaş arası kadınlarda human papilloma virus tarama testi farkındalığını değerlendirme ve test yaptırma oranlarını artırma çalışması. 2018.
44) Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. Int J Cancer. 2018 May 1;142(9):1952-1958.
45) Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):102-131.
46) Hartz LE, Fenaughty AM. Management choice and adherence to follow-up after colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia 1. Obstet Gynecol. 2001 Oct;98(4):674-9.

47) Massad LS, Meyer PM. Predicting compliance with follow-up recommendations after colposcopy among indigent urban women. Obstet Gynecol. 1999 Sep;94(3):371-6.
48) Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt M, Ağaçayak E, Özekinci S et al. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. Med Sci Monit. 2015 Dec 10;21:3860-7.
49) Giray B, Kabaca C, Uzun MG, Akis S, Purut YE, Peker EK et al. Is cervical cytology testing as a part of co-test unnecessary for HPV 16/18-infected women? A retrospective cohort study of 1647 women. Diagn Cytopathol. 2021 Feb;49(2):267-272.
50) Vijakururote L, Suprasert P, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Settakorn J, Rewsuwan S. Histologic Outcomes in HPV-Positive and Cervical Cytology-Negative Women - Screening Results in Northern Thailand. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(16):7271-5.
51) Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med. 1992 Oct 29;327(18):1272-8.
52) Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, Cuzick J, Szarewski A, Belinson JL et al. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017 Jan 17;166(2):118-127.
53) Adams AL, Eltoum I, Roberson J, Chen J, Connolly K, Chhieng DC. Negative colposcopic biopsy after positive human papilloma virus (HPV) DNA testing: false-positive HPV results or false-negative histologic findings? Am J Clin Pathol. 2006 Mar;125(3):413-8.
54) Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL et al. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Mar;18(3):854-62.
55) Bonde J, Bottari F, Iacobone AD, Cocuzza CE, Sandri MT, Bogliatto F et al. Human Papillomavirus Same Genotype Persistence and Risk: A Systematic Review. J Low Genit Tract Dis. 2021 Jan 1;25(1):27-37.
56) Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e79260.
57) Marks M, Gravitt PE, Utaipat U, Gupta SB, Liaw K, Kim E et al. Kinetics of DNA load predict HPV 16 viral clearance. J Clin Virol. 2011 May;51(1):44-9.
58) Ramanakumar AV, Goncalves O, Richardson H, Tellier P, Ferenczy A, Coutlée F et al. Human papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 45 DNA loads and HPV-16 integration in persistent and transient infections in young women. BMC Infect Dis. 2010 Nov 11;10:326.

59) Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. J Infect Dis. 2002 Aug 15;186(4):462-9.
60) Ciccarese G, Herzum A, Pastorino A, Dezzana M, Casazza S, Mavilia MG et al. Prevalence of genital HPV infection in STI and healthy populations and risk factors for viral persistence. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Apr;40(4):885-888.
61) So KA, Lee IH, Kim TJ, Lee KH. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion. Arch Gynecol Obstet. 2019 Jan;299(1):223-227.
62) Rizzuto I, Nalam M, Jiang J, Linder A, Rufford B. Risk factors for HPV persistence and cytology anomalies at follow-up after treatment for cervical dysplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2018 May;141(2):240-244.
63) Nazari Z, Torabizadeh G, Khalilian A, Ghadami S, Karimi-Zarchi M, Allahqoli L et al. Is cryotherapy effective in all women with low-grade cervical intraepithelial neoplasia? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Jun;25(12):4211-4218.
64) Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. BMC Surg. 2016 Oct 6;16(1):70.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	:
Doğum Tarihi	:
Uyruk	: T.C.
Medeni Hal	: Bekar
İletişim Adresi-Telefon	:
	-
Yabancı diller	: İngilizce (B2)
	Almanca (A2)
	İtalyanca (A2)

II- Eğitim

2018-	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH, Ankara
2009- 2015	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin
2012-2013	Seconda Universita Studi degli di Napoli, Napoli, İtalya
2009	İçel Anadolu Lisesi, Mersin
2005	Pirireis İlköğretim Okulu, Mersin

III- Mesleki Deneyimi

2018	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH, Ankara
2015-2017	Ardanuç İlçe Entegre Hastenesi, Acil Servis, Artvin

IV- Makaleler

1) Aksan A., Dilbaz B., Dilbaz S., Özdemir E.: The Factors Effected Intrauterin Device Dislocation Inserted After Legal Voluntery Termination of Pregnancy, Current Women's Health Reviews 2022; 18: e090322201962

V – Poster Sunumları

1) Özdemir E., Sarıkaya D., Öztürk B., Dilbaz B. 'A Case Report: Uterocornual Fistulae After Treatment of Ectopic Pregnancy by Salpingectomy'Poster Presentation. 9. Reproductive Medicine and Infertility Congress, TSRM,2021, Antalya TURKEY
2) Pay R. E., Özdemir E., Ertürk Aksakal S., Engin Üstün Y., Relationship Between Two Gynecological Pathologies With Similar Risk Factors, Adenomyosis and Ectopic Pregnancy, Tertiary Center Experiences, Poster Presantation, XIV. TAJEV Congress, 2022, Antalya TURKEY

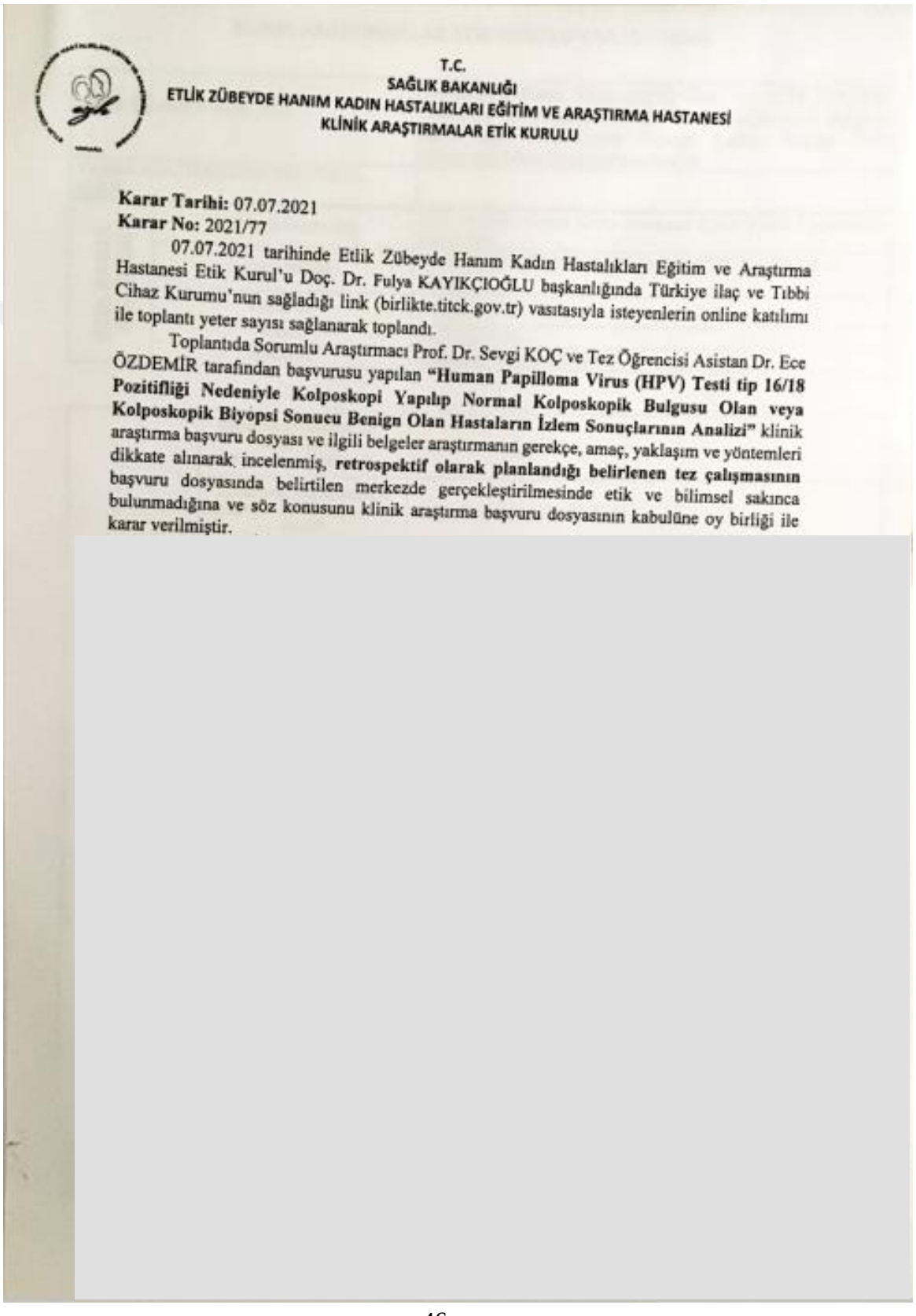
VI – Sözlü Sunumlar

1) Pay R. E., Özdemir E., Şahin B., Engin Üstün Y., Gebelik Dönemi Demir Eksikliği Anemisinde Ferrik Karboksimaltozun Etkinliği, Tersiyer Merkez Deneyimleri, 5. Karadeniz Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 2022, Samsun, TÜRKİYE

VII – Katıldığı Kurslar, Toplantılar

1) Laparoskopik Cerrahi Kursu, S.B.Ü. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Mayıs 2018, ANKARA
2) Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi, S.B.Ü. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Mayıs 2021, ANKARA
3) Neonatal Resüstasyon Programı, Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ekim 2021, ANKARA
4) Temel Obstetrik Ultrasonografi ve Fetal Ekokardiyografi Kursu, TJOD Ankara Şubesi, Kasım 2021, ANKARA

EKLER



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi: 07.07.2021
Karar No: 2021/77

07.07.2021 tarihinde Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU başkanlığında Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sağladığı link (birlikte.titck.gov.tr) vasıtasıyla isteyenlerin online katılımı ile toplantı yeter sayısı sağlanarak toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Sevgi KOÇ ve Tez Öğrencisi Asistan Dr. Ece ÖZDEMİR tarafından başvurusu yapılan **"Human Papilloma Virus (HPV) Testi tip 16/18 Pozitifliği Nedeniyle Kolposkopi Yapılıp Normal Kolposkopik Bulgusu Olan veya Kolposkopik Biyopsi Sonucu Benign Olan Hastaların İzlem Sonuçlarının Analizi"** klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **retrospektif olarak planlandığı belirlenen tez çalışmasının** başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Human Papilloma Virus (HPV) Testi tip 16/18 Pozitifliği Nedeniyle Kolposkopi Yapılıp Normal Kolposkopik Bulgusu Olan veya Kolposkopik Biyopsi Sonucu Benign Olan Hastaların İzlem Sonuçlarının Analizi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastanesi E.A.H Klinik Uygulamalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	YENİ ETLİK CADDESİ NO:55 KEÇİÖREN/ANKARA 06010
	TELEFON	0.312.5674000/4725
	FAKS	0312.3220184
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sevgi KOÇ	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH	
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Tez Öğrencisi Ece ÖZDEMİR	
	DESTEKLEYİCİ	Yoktur	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yoktur	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
		FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐
		FAZ 4	☐
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐
		İlaç dışı klinik araştırma	☐
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif dosya taraması	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Human Papilloma Virus (HPV) Testi tip 16/18 Pozitifliği Nedeniyle Kolposkopi Yapılıp Normal Kolposkopik Bulgusu Olan veya Kolposkopik Biyopsi Sonucu Benign Olan Hastaların İzlem Sonuçlarının Analizi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	Bulunmamaktadır.		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	Bulunmamaktadır.
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	YOK
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☒	1.Çalışma Özeti, 2.Klinik Araştırmalar Başvuru Formu 3.Görev Dağılımı 4.Hasta Takip Formu 5.Etik Kurul Başkanlığına Dilekçe 6.Klinik/ Kurum Amirinin Onayı 7.Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin Araştırmacılar Tarafından Okunduğuna Dair Taahhütname, 8. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunun Araştırmacılar Tarafından Okunduğuna Dair Taahhütname, 9.Araştırmacı Bilgilendirme Formu, 10.Araştırmanın Başka Etik Kurula Başvurusunun Bulunmadığına Dair Beyanı, 11.Özgeçmiş Formları

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2021/77**	**Tarih: 07.07.2021**

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **retrospektif olarak planlandığı belirlenen tez çalışmasının** başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Human Papilloma Virus (HPV) Testi tip 16/18 Pozitifl Nedeniyle Kolposkopi Yapılıp Normal Kolposkopik Bulgu Olan veya Kolposkopik Biyopsi Sonucu Benign Ol Hastaların İzlem Sonuçlarının Analizi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klini Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştır ilişk
Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU (Başkan)	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E☐	K☒	E☐
Prof. Dr. İstemi Han ÇELİK (Başkan Yardımcısı)	Neonatoloji	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. EAH	E☒	K☐	E☐
Prof. Dr. Berna DİLBAZ	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E☐	K☒	E☐
Prof. Dr. Salim ERKAYA	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E☒	K☐	E☐
Prof. Dr. Ali Turhan ÇAĞLAR	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E☒	K☐	E☐
Prof. Dr. Şevki ÇELEN (Bildirimler Sorumlu Üye)	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E☒	K☐	E☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER	Fizyoloji	Gazi Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı	E☐	K☒	E☐
Prof. Dr. Özlem EVLİYAOĞLU BOZKURT	Kadın Hast.ve Doğum	SBÜ Gülhane E.A.H.	E☐	K☒	E☐
Doç. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ	Farmakoloji/ Kadın Hast.ve Doğum	Özel Güven Hastanesi	E☒	K☐	E☐
Doç. Dr. Şadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ	Kadın Hast.ve Doğum	Özel Güven Hastanesi	E☐	K☒	E☐
Doç. Dr. Nükhet P.ERBAYDAR	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı	E☐	K☒	E☐
Oğuz YALIM	Sivil Üye	Yüksek Ziraat Mühendisi	E☒	K☐	E☐
Avukat/ Dr. Emine Neval YILMAZ	Avukat/ Genel Cerrahi Uzmanı	Ankara Barosu/ Serbest Avukat	E☐	K☒	E☐

*:Toplantıda Bulunma