

T. C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D.

**KOLPOSKOPİK İNCELEMESİ YAPILAN HASTALARIN
SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. OZAN ÇETİNAY

DANIŞMANI

DOÇ. DR. ÖMER TOLGA GÜLER

DENİZLİ 2017

T. C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D.

**KOLPOSKOPİK İNCELEMESİ YAPILAN HASTALARIN
SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. OZAN ÇETİNAY

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ÖMER TOLGA GÜLER

DENİZLİ 2017

TEZ ONAYI

Doç. Dr. Ömer Tolga GÜLER danışmanlığında Dr. Ozan ÇETİNAY tarafından yapılan “**Kolposkopik İncelemesi Yapılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Parametrelerinin Değerlendirilmesi**” başlıklı tez çalışması 10/05/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

BAŞKAN: Doç. Dr. Ömer Tolga GÜLER.....

ÜYE: Prof.Dr. İ. Veysel FENKÇİ.....

ÜYE: Doç.Dr. Mine KANAT PEKTAŞ.....

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../ .../2017

Prof.Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada, her türlü desteğini aldığım, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, araştırmalarımın ve tezin her aşamasında büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ömer Tolga GÜLER'e;

Pamukkale Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, beni her zaman destekleyen ve mesleğimi bana sevdiren bölüm hocalarımız sayın Prof. Dr. İ. Veysel FENKÇİ'ye, Prof. Dr. N. Başak YILDIRIM'a, Prof. Dr. Babür KALELİ'ye, Prof. Dr. Erkan ALATAŞ'a, Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN'e, Doç. Dr. Ömer Tolga GÜLER'e Yrd. Doç. Dr. Cihan KABUKÇU'ya, ve Yrd. Doç. Dr. Derya KILIÇ SAKARYA'ya ;

Bölümde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım, Dr. Onur TÜRKMEN'e Dr. Habibe Radiye ERTÜR'e, Dr. Gizem ONUŞ'a, Dr. Nilhan ÖZTÜRK'e, Dr. Alp Koray KİNTER'e, Dr. Esra POTA'ya, Dr. Rifat ŞENER'e, Dr. Ertan YURDTAŞ'a, Dr. Ayhan ATIGAN'a ve Dr. Şükriye KÜTÜK'e;

Her zaman yanımda hissettiğim, varlığıyla bana güç veren annem Fatma ÇETİNAY'a, babam Adnan ÇETİNAY'a;

Tüm hocalarıma, mesai arkadaşlarıma, katkıları olan herkese ayrı ayrı yürekten teşekkür ederim.

Dr. Ozan Çetinay
DENİZLİ, 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
SERVİKS ANATOMİSİ.....	2
SERVİKS HİSTOLOJİSİ.....	2
SERVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI	5
Servikal İntraepitelyal neoplazi	5
Human Papillomavirüs	7
SERVİKSİN MALİGN LEZYONLARI	11
İnvaziv serviks kanseri	11
SERVİKAL LEZYONLARDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ.....	15
GEREÇ VE YÖNTEM	17
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR	33
KAYNAKLAR	34

KISALTMALAR

ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (önemi belirlenemeyen anormal yassı epitel hücreleri)

ASC-H: Atypical Squamous Cells-can not exclude HSIL (yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı anormal yassı epitel hücreleri)

CIN: Cervical Intraepitelial Neoplasia (servikal intraepitelyal neoplazi)

CIS: Carcinoma In Situ (karsinoma in situ)

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

FDA: Food and Drug Administration (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi)

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

HPV: Human Papillomavirus

HSIL: High-grade Squamous Intraepitelial Lesions (yüksek dereceli yassı epitel lezyonları)

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure (loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü)

LSIL: Low-grade Squamous Intraepitelial Lesions (düşük dereceli yassı epitel lezyonları)

PAP: Papanicolaou

RB: Retinoblastoma

SKB: Skuamokolumnar Bileşke

VBP: Virüs Benzeri Partiküller

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 : Servikal Epitel Katmanları	3
Şekil 2 : Endoserviks ve Ektoserviks Epiteli	4
Şekil 3 : Transformasyon Zonu	4
Şekil 4 : Servikal İntraepitelyal Lezyonlarda Histolojik ve Sitolojik Tanımlamalar .	6
Şekil 5 : Human Papillomavirüs Genomu	8
Şekil 6: Servikal Kanserde FİGO Evrelemesi	14
Şekil 7: Hastaların Başvuru Sırasındaki Pap Smear Sonuçlarının Dağılımı	20
Şekil 8: Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı	21
Şekil 9: Başvuru Sırasındaki HPV Tiplerinin Saptandığı Olgu Sayılarının Dağılımı	22
Şekil 10: Başvuru Sırasındaki HPV Tiplemede, HPV 16 ve veya 18 Pozitif Olan ve Olmayan Hastaların Dağılımı.....	23
Şekil 11: Başvuru Sırasında HPV 16 ve veya 18 Pozitif Olan Hastalardaki Pap Smear Sonuçlarının Dağılımı.....	25
Şekil 12: Başvuru Sırasında HPV 16-18'den Farklı Tipler Olan Hastalardaki Pap Smear Sonuçlarının Dağılımı.....	25
Şekil 13: Başvuru Sırasında HPV 16 ve veya 18 Pozitif Olan Hastalardaki Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı.....	26
Şekil 14: HPV 16-18'den Farklı Tipler Olan Hastalardaki Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı	27
Şekil 15: Kolposkopik Biyopside Yüksek Dereceli Lezyon Saptanan Olguların Başvuru Sırasındaki HPV Durumu	28

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Hastaların Başvuru Sırasındaki Pap Smear Sonuçları	19
Tablo 2: Hastaların Kolposkopik Biyopsi Sonuçları	20
Tablo 3: Başvuru Sırasındaki HPV Tiplerinin Saptandığı Olgu Sayıları	22
Tablo 4: Başvuru Sırasındaki HPV Tiplemesinde, HPV 16 ve veya 18 Pozitif Olan ve Olmayan Hastalar	23
Tablo 5: Başvuru Sırasında Hastalarda Saptanan HPV Tipleri ile Hastaların Yaşı, Menopoz Varlığı ve Poskoital Kanama Şikayeti Arasındaki İlişki	24
Tablo 6: Başvuru Sırasındaki HPV Tipleri ile Servikal Sitoloji Arasındaki İlişki ..	24
Tablo 7: Başvuru Sırasındaki HPV Tipleri ile Kolposkopik Biyopsi Sonuçları Arasındaki İlişki	26
Tablo 8: Kolposkopik Biyopside Yüksek Dereceli Lezyon Saptanan Olguların Başvuru Sırasındaki Pap Smear Sonuçları	28

ÖZET

Kolposkopik İncelemesi Yapılan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Dr. Ozan ÇETİNAY

Servikal kanser, gelişmekte olan tarama ve tedavi yöntemlerine rağmen, halen dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Etkin tarama yöntemi bulunmayan bölgelerde ise tüm kadın kanserleri arasında ikinci sıradadır. Human papillomavirüs (HPV) servikal kanser gelişiminde merkezi bir noktadadır. Bu nedenle bir çok ülke tarama programları içerisine HPV testini de entegre etmeyi planlamaktadır. Ülkemizde son yıllarda servikal kanser taramasında önemli bir atılım yapılmış ve geniş sayıda kadınlara ulaşılmaya başlanmıştır. Bu tarama programı içerisinde hem Papanicolaou (Pap) smear testi hem de HPV testi beraber kullanılmaktadır. Tarama sonucu riskli çıkan hastalar ise kolposkopi için ileri merkezlere refere edilmektedirler. Bu refere edilen hastaların sonraki bulguları ile ilgili veriler tarama programının takibi ve modifikasyonları için oldukça önem arz etmektedir. Bu çalışmada ulusal servikal kanser tarama programı neticesinde yüksek riskli bulunarak kolposkopi için refere edilen toplam 80 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalara kolposkopi yapılmış olup anormal kolposkopi bulguları izlenen olgulardan biyopsi alınmıştır. Bu biyopsi sonuçlarına göre tüm olguların %31,3'ünde yüksek dereceli lezyon izlenmiştir. Yakalanan invaziv kanser vakası olmamıştır. Hastalarda başvuru sırasında en çok izlenen HPV tipleri sırası ile diğer olarak kodlanan tipler, 16, 18, 58, 31 ve 68 olarak kayıt edilmiştir. Toplamda 51 (%63,75) HPV pozitifliğinde 16 ve 18'den farklı tipler bulunmuştur. Dikkat çekici olarak histopatolojide yüksek dereceli lezyon çıkma oranı, HPV 16 ve veya 18 pozitif olan grup ile bunların dışındaki tiplerin pozitif olduğu grup karşılaştırıldığında birbirlerine yakın olarak izlenmiştir (sırası ile %34,4 ve %29,4). Nihai tanısı yüksek dereceli lezyon olan hastalardan %28'inin başvuru sırasındaki Pap smear sonucu normal, %20'sinin ASC-US olduğu göze çarpmıştır. Servikal kanser tarama programındaki sonuçlar ile kesin histopatolojik tanı arasında ilişki bulunmaktadır. Ancak taramada saptanan düşük dereceli bulguların ve HPV 16-18 dışındaki tiplerin de belirgin bir oranda yüksek dereceli lezyonlar ile birlikte olabileceği gözlenmektedir. Bu nedenle

tarama testi pozitif olarak saptanan olgulardaki akış şemasının belirlenmesi için ulusal verilerimiz oldukça önemlidir. Bu kapsamdaki veriler biriktikçe tarama pozitif olan hastalarda yüksek dereceli lezyon varlığı ve mevcut lezyonların klinik seyri açısından daha hassas risk faktörlerinin belirlenmesi mümkün olabilir. Bu sonuçlar ayrıca gelecekte olası bir HPV aşılama programının planlanması için de gereklidir. Bu amaçla geniş serili ve uzun süreli takip sonuçlarını içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: servikal kanser, kolposkopi, humanpapilloma virüs

SUMMARY

Evaluation Of The Sociodemographic And Clinic Parameters Of The Patients Undergoing Colposcopic Examination

Dr. Ozan ÇETİNAY

Cervical cancer is still one of the leading causes of morbidity and mortality among women worldwide despite enhancing screening and treatment modalities. In areas lacking effective screening programs, it is the second most common cancer in women. Humanpapilloma virus (HPV) has a pivotal role in the pathogenesis of the disease. Several countries therefore plan to implement HPV testing in to screening programs. Turkey achieved notable success in cervical cancer screening during the last decade. Turkey has been combining HPV testing along with Papanicolaou smear test in its national program. Screen positive cases have been referred to colposcopy. Evaluation of these cases along with their presentation and follow-up data has crucial importance for monitoring and modifying the screening program. In this study we have evaluated 80 cases referred to our colposcopy unit for being screen positive in screening program. All cases undergone colposcopy and biopsy was obtained when needed. Among all biopsies, 31.3% was found to have high-grade lesions. No invasive cancer was detected. The most common HPV types during presentation were as follows; 16, 18, 58, 31 and 68. Totally 51 (%63.75%) cases were found to be have HPV infection other than HPV 16 and/or 18. When the cases with HPV 16-18 and the ones without HPV 16-18 were compared, both groups were found to have similar rates of high-grade lesion on histopathology (34.4% vs. %29.4). Regarding the cases with definitive high-grade lesion diagnosis, 28% and 20% were found to have normal cytology result and ASC-US respectively. Results of the cervical screening program in some degree correlate with the histopathological diagnosis. However, there are also several cases presenting with low-grade cytological abnormalities or HPV types other than 16-18, whom turned out to have high-grade lesions. Therefore, national data is very important to specify the optimal management options for the screen positive patients. More sensitive prognostic factors may be clarified by means of the accumulating data. Such data is also very important for

planning a HPV vaccination program. There is a need for large and prospective studies involving the long-term results of these patients.

Keywords: Cervical cancer; colposcopy, humanpapilloma virus

GİRİŞ

Servikal kanser, önceleri yüksek insidansa sahip bir hastalık olarak kabul edilmiş olsa da son yıllarda servikal kanser tarama testlerinin uygulanmasıyla insidansının düştüğü belirtilmektedir (1). Preinvaziv lezyonların sonucunda oluştuğu düşünülen servikal kanserde tarama testleri bu anlamda önemlidir ve önerilen aralıklarla yapılması gereklidir.

1950'lerde Papanicolaou (Pap) smear testinin uygulanmasından sonra invaziv serviks kanserinin görülme sıklığında ve mortalitesinde ciddi bir azalma olmuştur (2). Alt genital epitelin invaziv olmayan squamöz epitelyal lezyonları intraepitelyal neoplazi olarak adlandırılır (3). Bu lezyonların kesin tanısının konulabilmesi için histopatolojik değerlendirme yapılması gereklidir. Bu değerlendirmede lezyon epitel tabakanın alt 1/3'ü ile sınırlı ise buna CIN I (Servikal intraepitelyal neoplazi) ismi verilir (4). Benzer şekilde kademeli olarak olarak CIN II ve CIN III'de adlandırılır. Güncel servikal sitoloji terminolojisi 2001 yılında Bethesda'da tanımlanmıştır (5). Buna göre Bethesda Sistemi'nde, premalign skuamöz lezyonlar önemi belirgin olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS), ekarte edilemeyen yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASC-H), düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır. CIN I'deki histolojik değişiklikler LSIL, CIN II ve CIN III'deki histolojik değişiklikler HSIL olarak adlandırılır.

Gelişmekte olan tarama ve tedavi yöntemlerine rağmen, servikal kanser, halen dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Geçen yüzyılda kansere bağlı ölümlerin başında gelen serviks kanseri, günümüzde de bu konuda ikinci sırada yer almaktadır (6).

GENEL BİLGİLER

SERVİKS ANATOMİSİ

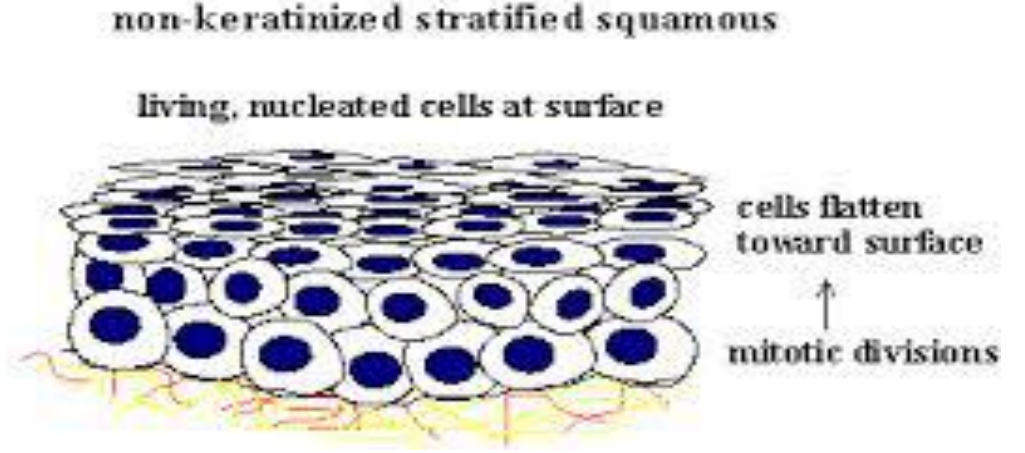
Uterusun yaklaşık 1/3 alt kesimini oluşturan serviks yetişkin bir kadında yaklaşık 2-4 cm uzunluğunda olan bir organdır. Anatomik olarak vajina içersindeki bölümü portio vaginalis, üst kısımda kalan bölümü ise portio supravaginalis olarak adlandırılır (7). Supravajinal bölümü çok sayıda lif ve düz kas içermektedir. Portio vaginalis bölümü çoğunlukla fibröz ve kollajen dokudan oluşmakla birlikte az miktarda düz kas içerir.

Ön tarafta mesaneden yağ dokusu ile ayrılan serviks yanlarda broad ligament ve parametrium ile bağlıdır. Endoservikal kanalın vajene açılan bölümüne eksternal os, yukarıda uterus ile devam eden üst sınırına ise internal os denir.

Serviksin beslenmesi, uterin arterin dalları olan servikal ve vajinal arterlerce sağlanır. Venler arterlere paralel seyrederek hipogastrik venöz ağa drene olur. Serviksin lenfatik drenajı common, internal ve eksternal iliak, obturator ve parailiak lenf düğümlerine sağlanır. Sınırlarını ise hipogastrik pleksustan alır.

SERVİKS HİSTOLOJİSİ

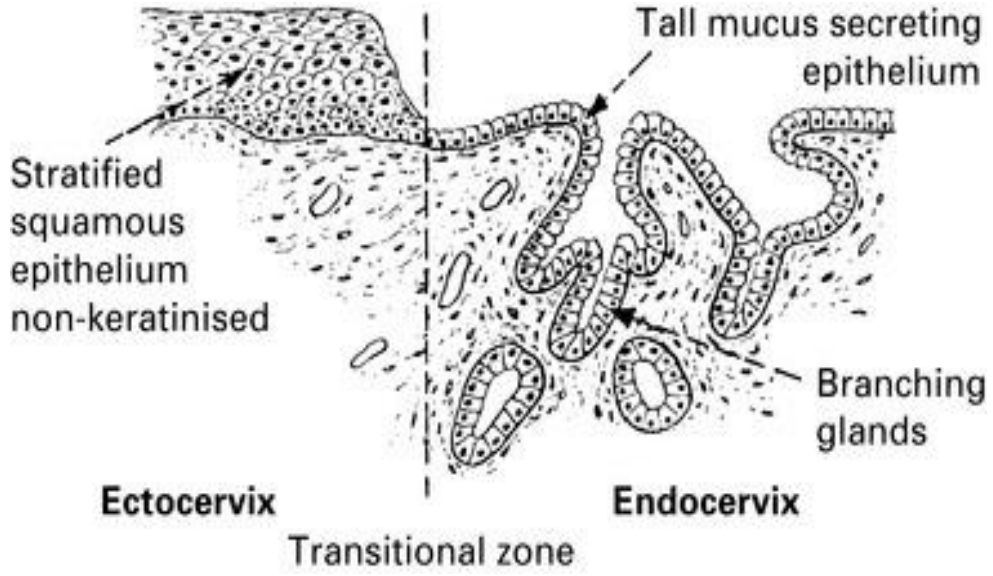
Ektoserviks, östrojene duyarlı nonkeratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir ve bu nedenle soluk pembe renklidir. Non-keratinize çok katlı yassı epitel; bazal, parabazal, intermedier ve yüzeysel hücrelerden oluşan 4 tabakadan meydana gelir. Bazal tabaka; büyük çekirdekli ve az miktarda sitoplazmaya sahip olup ince bir bazal membran üzerine oturur, tek sıralıdır ve aktif mitoz bu katta gerçekleşir. Parabazal tabaka; iri çekirdekli, çok sıralı polihedral hücrelerden oluşur. Intermediate tabaka; bol sitoplazmalı, vakuollü ve yassılaşılmaya başlamış hücrelerin sıralanmasıyla meydana gelmektedir. Yüzeysel tabaka ise glikojenden zengin, bol sitoplazmalı, küçük çekirdekli, yassılaşılmış keratinize hücrelerden oluşur. Çekirdekleri piknotik olan bu hücrelerin yüzeyden ayrılıp dökülenleri Pap smear testinin temelini oluşturur. Östrojen maruziyeti yüzeysel tabakanın kalınlığını ve hücrelerin glikojen içeriğini artırır. Yüzeysel tabakaya doğru gittikçe hücrelerin çekirdek boyutunda küçülme, sitoplazma miktarlarında artış ve protein miktarlarında azalış gözlenir.



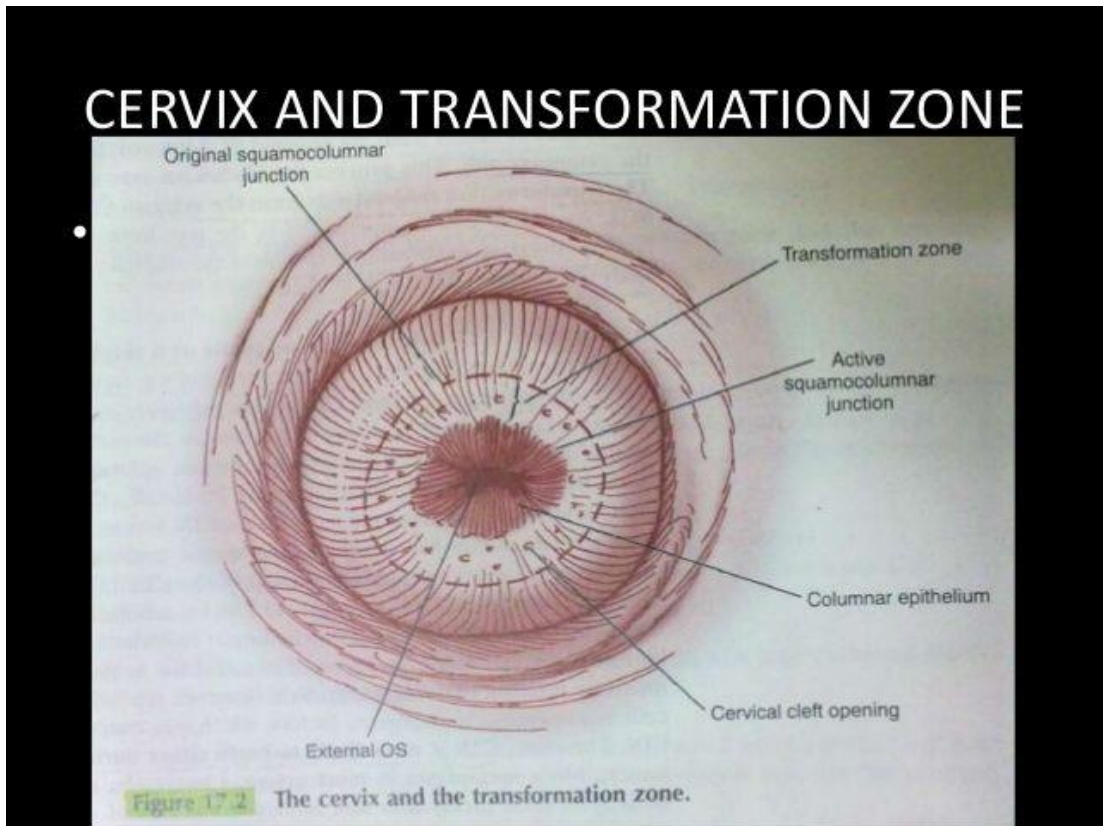
Şekil-1: Servikal Epitel Katmanları

Endoserviks ise stromaya yaklaşık 0,5 cm'lik invajinasyonlar oluşturan ve mukus salgılayan basit kolumnar epitel ile döşelidir. Stromadaki zengin damar ağları ve tek sıra olması nedeniyle kırmızı renkte görülür. Endoserviks epiteli ile ektoserviks epitelinin birleştiği kısma skuamokolumnar bileşke (SKB) adı verilir. Skuamokolumnar bileşkenin yeri, hormonal durum ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Yenidoğanlarda SKB ektoservikstedir; doğurganlık döneminde ve gebelik sonrasında internal osa yaklaşır ve postmenopozal dönemde endoservikal kanalın içine doğru ilerlemiş durumdadır.

Puberte döneminde artan östrojen skuamöz epitelin glikojen içeriğini artırır ve üreme çağında glikojenle beslenen ve laktobasil adı verilen bakterileri vajinal florada baskın hale getirir. Laktobasiller, laktik asit salgılayarak ph değerini azaltır. Azalan ph ve östrojen hormonunun etkisi ile kolumnar epiteldeki farklılaşmamış depo hücreleri zamanla skuamöz epitele farklılaşır. Bu duruma, skuamöz metaplazi denir. Bir başka ifadeyle, ektoservikte kolumnar epitel yerini skuamöz epitele bırakır ve bunun sonucunda SKB yavaş yavaş eksternal osa doğru kaymaya başlar. Bu, tamamiyle selim ve doğal bir süreçtir. Orijinal SKB ile yeni oluşan SKB arasındaki bölüme transformasyon zonu adı verilir ve bu bölgede yoğun metaplazik aktivite mevcuttur (8). Dolayısıyla, transformasyon zonundaki immatür depo hücreleri humanpapillomavirüs (HPV) ve karsinojen etkisi sonucunda neoplazi geliştirmeye yatkındır. Transformasyon zonu, tüm servikal neoplazilerin geliştiği bölgedir.



Şekil-2 : Endoserviks ve Ektoserviks Epiteli



Şekil 3: Transformasyon Zonu

SEVİKSİN PREMALİGN LEZYONLARI

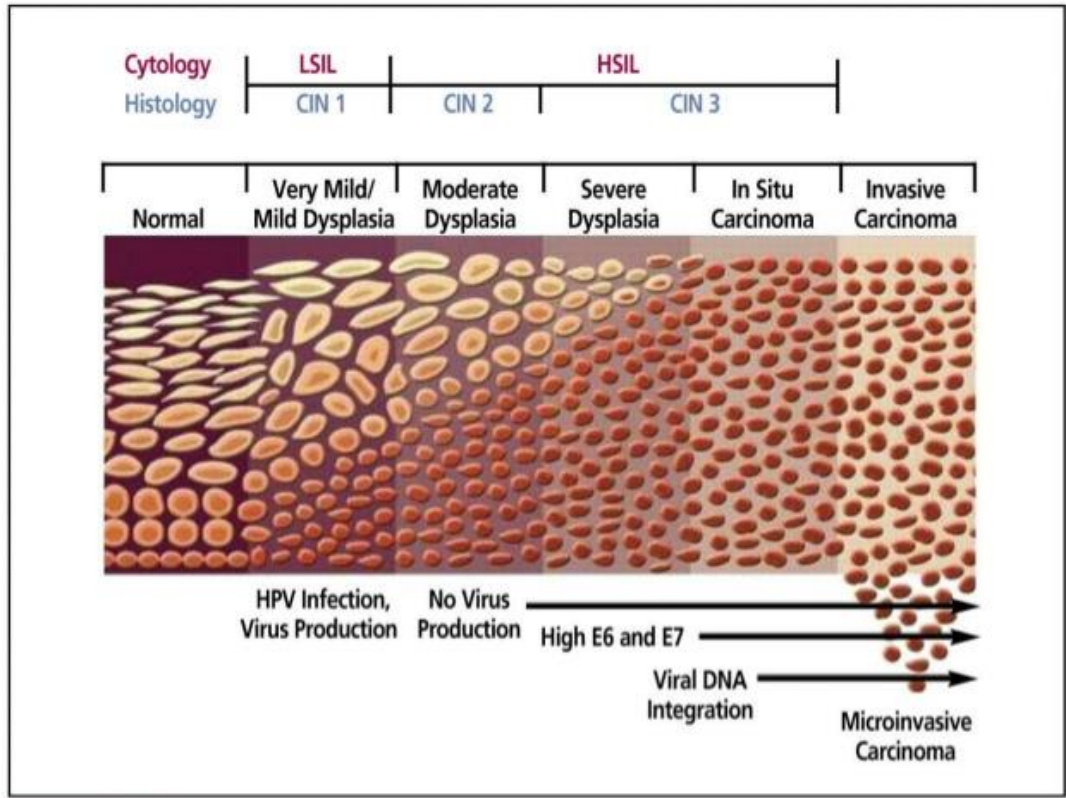
Servikal İntraepitelyal Neoplazi

Birleşik devletlerde yapılan yıllık taramalarda Pap smear testlerinin %7'sinde epitelyal anormallik saptanmakta ve bunların yaklaşık yarısında histolojik olarak herhangi bir derecede intraepitelyal neoplazi izlenmektedir (9). Tarama testleri ve kolposkopik yöntemleri için tanısal duyarlılığın az olması nedeniyle gerçek CIN sıklığı yalnızca tahmin edilebilir.

Displazi terimi, yüzey epitelindeki minör anormalliklerden epitelin hemen hemen tüm kalınlığının farklılaşmamış neoplastik hücrelerle kaplanmasına kadar olan bir dizi değişikliği tanımlar. Displastik hücrelerdeki mitoz beklenenden fazladır. Büyük çekirdekli ve koyu renkli olan displastik hücreler pleomorfizm gösterir (10).

1968 yılında, Richart ve Barron, displazi sınıflamasını servikal intraepitelyal neoplazi olarak tek ortak kategoriye almıştır. Bu tanımlamaya göre, lezyon epitel tabakanın alt 1/3'ü ile sınırlı ise buna CIN I, alt 2/3'ünde ise CIN II, epitelin tamamına yakınına ya da tamamını içeriyorsa CIN III olarak adlandırılır (4). Lezyon epitelin tamamını kaplıyorsa karsinoma in situ (CIS) olarak da adlandırılabilir. Sonraki çalışmalar, bu lezyonların tedavi edilmediği takdirde servikal kansere ilerleme eğilimi olduğunu göstermiştir. Bugün ise erken evredeki olan lezyonların çoğu kendi kendine gerilediği bilinmektedir (11).

Güncel servikal sitoloji terminolojisi 2001 yılında Bethesda sınıflandırması olarak tanımlanmıştır (5). Bethesda Sistemi'nde, premalign skuamöz lezyonlar, önemi belirsiz atipik yassı hücreler (ASCUS), yüksek dereceli lezyonların dışlanamadığı atipik yassı hücreler (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL) olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır. CIN I'deki histolojik değişiklikler LSIL olarak isimlendirilirken CIN II ve CIN III'deki histolojik değişiklikler HSIL olarak adlandırılır.



Şekil-4 : Servikal İntraepitelyal Lezyonlarda Histolojik ve Sitolojik Tanımlamalar

ASCUS en sık karşılaşılan sitolojik anormalliktir ve bu terim tam olarak kriterleri karşılayamayan ancak intraepitelyal bir lezyonu düşündüren hücreler için kullanılır. İleri değerlendirmede ise reflex HP DNA testi, kolposkopi yada 6 ay arayla sitoloji tekrarı yapılması önerilir (12).

ASCH high-grade lezyonların dışlamadığı ancak HSIL sitoloji için gerekli kriterleri karşılamayan hücreleri kapsamaktadır ve ileri değerlendirmede kolposkopi yapılmalıdır (12).

LSIL ise CIN I'in karşılığıdır ve %15-30 oranında CIN II ve CIN III riski taşımaktadır (13). Hastalarda kolposkopi endikasyonu vardır (R12).

HSIL invaziv kanser için yüksek risk taşımaktadır ve CIN II ve CIN III'e karşılık gelir (14). Yönetiminde kolposkopi ve loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) önerilir.

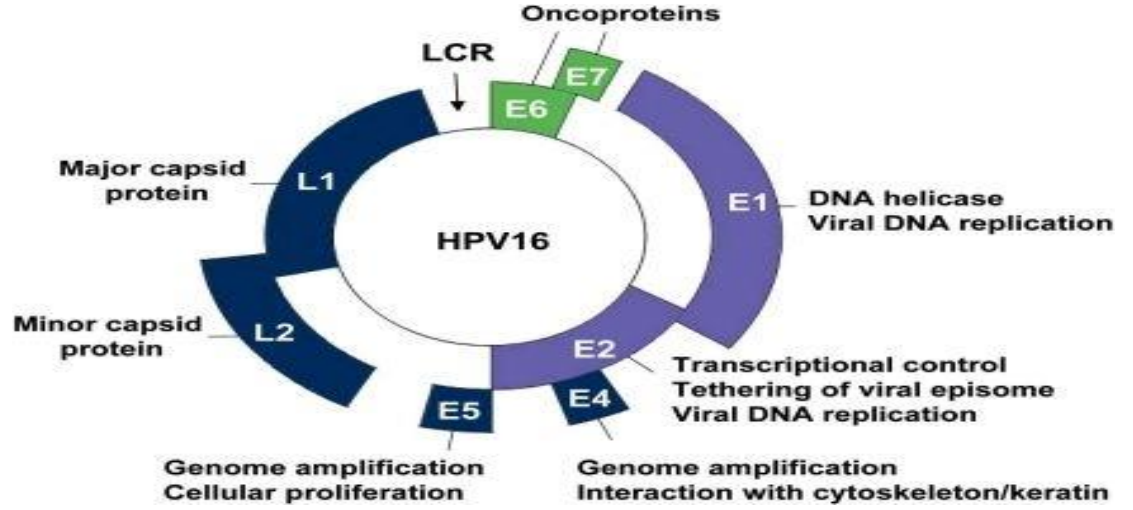
CIN ve servikal kanser için bir çok risk faktörü mevcuttur ve bunlardan en önemlisi ve başta geleni HPV'dir. Yüzün üzerinde HPV alt tipi saptanmış olup bunlardan yaklaşık olarak 40'ı anogenital epitele spesifiktir. Düşük riskli HPV tipleri (tip 6 ve 11) genellikle genital siğillere ve subklinik enfeksiyonlara neden olmaktadır ve onkojenite göstermez yada çok nadirdir. Yüksek riskli olan HPV tipleri (tip16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) CIN ve servikal kanser ile yakından ilişkilidir ve tüm dünyada servikal kanserlerin %95'den sorumlu olduğu bildirilmiştir (15-16-17).

Human Papillomavirüs

HPV zarfsız, 50 nm çapında, protein bir kapsidi olan, bir çift sarmal Deoxiribo Nükleik Asit (DNA) içeren bir virüstür. HPV genetik benzerliklerine ve türe olan özgüllüklerine göre tiplere ve subtiplere ayrılır (18). Diğer birçok virüsün aksine HPV virüsleri, antijenik yapılarından çok DNA yapısına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılmaktadır (19-20). Genetik olarak 130 adet farklı HPV tipi tanımlanmış olup insan papilloma virüsleri cinsel yolla bulaşan virüslerin başında gelir (21). HPV genomu 6 adet Erken (early=E) bölge, uzun kontrol bölgesi (long control region=LCR)ve 2 adet geç (Late=L) bölge olmak üzere 3 bölgeye ayrılır ve toplamda 9 adet açık okuma bölgesi (Open reading frame=ORF) içerir (22). Erken genler (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) DNA bakımı, replikasyonu ve transkripsiyonunu yönetir. Geç genler (L1 ve L2) sırasıyla majör ve minör kapsid proteinlerini kodlar (23). Son yıllarda keşfedilen E3 ve E8 de aynı bölgede oluşmakta olup, E2 bölgesinin delesyonu sırasında ortaya çıktığı düşünülmektedir (24-25). E1 proteini viral DNA replikasyonu için önemli olan helikaz aktivitesine sahiptir. E2 proteini erken bölgenin transkripsiyonunu baskılayan ve arttıran 2 adet protein kodlar (25). HPV DNA integrasyonu sırasında E2'de meydana gelen kırılma E2'nin E6 ve E7 genleri üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırarak virüsün onkogenleri olan E6 ve E7 gen ürünlerinde artışa neden olur. Ancak E6 ve E7 proteinlerinin üretimi için integrasyon şart değildir (26).

Kanser gelişiminde önemli olan E6 ve E7 proteinleri sırasıyla tümör supresör gen ürünleri olan p53 ve retinoblastoma (RB) proteinine bağlanıp bunların

fonksiyonlarını inhibe ederek hücre proliferasyonunda artışa neden olur (27). E5 proteini enfeksiyonun erken evresinde önemlidir ve hücre büyümesinde önemli olan epidermal büyüme faktör reseptörü, trombositleri aktive edici büyüme faktör reseptörü ve koloni uyarıcı faktör-1 reseptörü ile bir kompleks oluşturarak etki eder (28).



Şekil-5 : Human Papillomavirüs Genomu

Genel popülasyonda en sık karşılaşılan HPV tipleri (HPV tip 16, 18, 31, 45) aynı zamanda servikal kanserlerde de sıklıkla görülür (29). HPV tipleri içinde en fazla karsinojen olanı HPV 16'dır ve dünyada CIN III (%45) ve serviks kanserlerinde (%50) en fazla görülen HPV tipidir (30, 31). İkinci sırada yer alan HPV 18 ise serviks skuamoz hücreli karsinomların %13'ünde görülmektedir. Bu oran servikal adenokarsinomda ve adenoskuamoz karsinomda HPV 18 için %37'ye kadar çıkmaktadır (31).

HPV cinsel yolla bulaşmaktadır ancak cilt çatlaklarından, kontamine yüzeylerden ve doğum kanalından bulaş görülmektedir (32-33). HPV virüsünün cinsel ilişki sırasında oluşan epitel mikroabrazyonları ile bazal hücrelere ulaştığı kabul edilmektedir. Dolayısı ile yüksek riskli HPV servikal enfeksiyonu için tam bir vajinal ilişkinin olması gerekir. Nadiren vajinal tampon kullanımı ya da parmakla penetrasyon gibi bulaş yolları bildirilmiştir ancak bunların çoğunda saptanan HPV tipleri onkojenik değildir (34). Oral-genital ya da el-genital geçiş olasıdır ancak daha

nadir görülür (35). Aynı şekilde doğum sırasında yenidoğana vertikal geçiş de nadir görülmektedir. Enfeksiyon multifokal olduğu yani genital epitelde birden fazla noktada yerleştiği bilinmektedir (36). Enfeksiyonun alındığı yaş ve cinsel partner sayısı bulaşmada ve malignensi gelişimi açısından önemlidir (37). Erken yaşta cinsel ilişki ve cinsel partner sayısının fazlalığı riski arttırır.

HPV'nin tanısında sitoloji, histoloji ve kolposkopi önemlidir ancak sadece enfeksiyondan kuşkulandırmayı sağlar (38). Kesin tanı; polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR), nükleik asit amplifikasyon testi ve in situ hibridizasyon gibi tekniklerle HPV DNA'sının saptanması sayesinde konulur (39). Şuan Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış iki teknik bulunmaktadır. Digene HC2 HR-HPV DNA testinde, 13 onkojenik HPV tipinin belirlenmesi amacıyla RNA problemlerinin karışımı kullanılır. Diğer Cervista HPV HR testinde ise HPV 66 virüsü de eklenerek 14 HPV tipi belirlenebilir ve DNA amplifikasyon yöntemi kullanılmaktadır.

Bu testler HPV tiplerinin olup olmadığını belirler ancak bu onkojenik HPV tiplerinden hangi tip olduğunu saptayamazlar. Cervista HPV 16/18 isimli farklı bir test bu testlerin pozitif olduğu durumlarda HPV 16 ve 18'in varlığını doğrulamak amacıyla kullanılabilir.

HPV enfeksiyonunun önlenmesinde ilk cinsel ilişkiyi geciktirme ve partner sayısının azaltılması önemlidir. Erkek kondom kullanımının diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar kadar etkili olmadığı öne sürülmüştür fakat yapılan çalışmalarda yine kondom kullanımı HPV enfeksiyonu oranlarının önemli oranda azalttığı belirtilmiştir (35).

İnsan papilloma virüsü epitelyumda bulunduğu için konak immün sistemi ile minimal iletişindedir. Bu sebeple de immün cevap genel olarak kısa süreli ve geçicidir. İnsan papilloma virüsünde, virüs benzeri partiküllerinin (VBP) keşfedilmesi profilaktik aşuların ilk jenerasyonu oluşturmuştur (40). Günümüzde FDA tarafından onaylı 2 adet profilaktik aşı mevcuttur. Profilaktik aşular primer enfeksiyonu ve devamında neoplazi gelişimini önleme amacıyla kullanılır. HPV L1 kapsid proteininin rekombinant teknoloji ile sentetik olarak üretilmesi temeline dayanır ve humoral antikor üretimini sağlar. Elde edilen virüs benzeri partiküller oldukça

immünojeniktir fakat viral DNA içermediği için infeksiyöz değildir (41). Sonuç olarak doğal yolla oluşan enfeksiyona karşı daha güçlü bir immün yanıt oluşur (42) (43). VBP'ler ile gerçek virüsler elektron mikroskopunda birbirlerinden ayırt edilememektedir.

Kuadrivalan aşı; kadınlarda genital siğiller, servikal intraepitelyal neoplazi, vulvar ve vajinal intraepitelyal neoplazi, in situ adenokarsinoma ve servikal kanser ile ilişkili HPV 6, 11, 16, 18'in önlenmesi için üretilmiştir. Bivalan aşı ise HPV 16 ve 18'e karşı geliştirilmiş olup servikal kanser ve prekürsör lezyonları engellemeye yöneliktir. Her ikisi de aşısındaki antijene verilen immün yanıtı güçlendiren ek adjuvan madde içermektedir. 6 aylık süre içerisinde intramuskuler 3 doz şeklinde yapılması önerilir. Her iki aşıda güvenlidir ve iyi tolere edilmektedir (44-45). Aşı ilk cinsel ilişkiden önce uygulandığında etkinliği daha yüksek olduğu bilinmektedir ancak geçmişte cinsel ilişki yada HPV ile ilişkili hastalık olması aşı uygulanması ile ilgili kontraendikasyon oluşturmaz. Aşı 9-26 yaş arası kadınlara mümkünse ilk cinsel ilişkide önce uygulanması belirtilmektedir (46). Aşılamadan önce rutin olarak HPV testinin yapılması önerilmemektedir (47). Bu aşılar servikal kanserlerin ancak %70'ini önlemektedir. Diğer onkojenik tipteki HPV tiplerinin neden olduğu servikal kanserleri önlemede yetersiz olmalarından ötürü aşı uygulanması servikal kanser taraması gerekliliğini ortadan kaldırmamaktadır.

Birçok çalışmanın sonuçları incelendiğinde, HPV VBP aşılarının yüksek oranda immünojenik olduğu, ayrıca yüksek antikor titrelerine sebep oldukları, persistan HPV enfeksiyonu ve ilişkili klinik hastalığın azaltılmasında etkili oldukları bildirilmiştir. Aynı zamanda, bivalan aşı ile antikor titrelerinin süresi daha uzun olduğu belirtilmektedir (48). Faz II çalışmalarında bivalan aşı, plasebo ile kontrol edildiğinde, serokonversiyon oranı 1000 kat ve doğal enfeksiyondan 80-100 kat daha yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir (48). Persistan enfeksiyonlar için etkinlik %100 ve sitolojik anormallikler için ise %93 olarak belirtilmektedir. Faz III çalışmalarında ise, kuadrivalan aşının etkinliği persistan enfeksiyonlar için %90 olarak gösterilmiştir (49).

Terapötik aşılar ise daha önceden meydana gelmiş bir enfeksiyonun ortadan kaldırılması ve malign hastalığın gelişmesi yönünden koruyucu etki oluşturma

amaçlı geliştirilmektedir (15). E6 ve E7 gen ürünleri kullanılmaktadır. Ancak güncel araştırmalar bu aşuların başarı şansının düşük olduğunu belirtmektedir.

SERVİKSİN MALİGN LEZYONLARI

İnvaziv serviks kanseri

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

Serviks kanseri yaygın bir kanserdir. Kadınlardaki tüm maligniteler içinde 3. Sırada yer almaktadır (50). Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla çok fazla sayıda görülür. Bu eşitsizlik Pap smear testinin düzenli olarak alınması ve servikal tarama programlarının uygulanmasındaki başarıyı göstermektedir.

En sık 50-59 yaşları arasında görülür. Serviks kanserlerinin risk faktörleri arasında en önemli olanı HPV'dir. İlk cinsel ilişki yaşının erken olması, cinsel partner sayısının fazla olması, nedeni bilinmemekle beraber sigara kullanımı riski arttıran faktörlerdendir. Bununla birlikte doğum sayısının fazla olması ve OKS kullanımı da serviks kanser riskini arttırdığı belirtilmektedir (51-52).

Gelişmekte olan ülkelerde serviks kanseri tanısı alan hastaların %85'inin gelişteki evresi FİGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelemesine göre Evre III ve Evre IV'tür (53). Gelişmiş ülkelerde ise tarama testleri daha iyi yapılabildiğinden genelde CIS iken veya mikroinvaziv dönemde tespit edilerek tedavi edilebilmektedir.

Serviks kanserli hastalarda en sık rastlanan semptom vajinal kanamadır. Genellikle postkoital kanama şeklindedir ancak düzensiz veya postmenopozal kanama şeklinde de olabilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda bel ağrısı, alt abdominal ağrı, alt ekstremitede ödem, obstrüktif üropati, barsak obstrüksiyonu, ciddi anemiye bağlı nefes darlığı ve kaşeksi görülebilmektedir (54).

Serviks kanserinin en sık iki histolojik tipi skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Baskın tip olan skuamöz hücreli karsinom serviks kanserlerinin %75'ini oluşturmaktadır. Ancak son yıllarda adenokarsinom sıklığında artış ve skuamöz hücreli karsinom sıklığında ise azalma mevcuttur (55). Bu değişim muhtemelen servikal lezyonlar için tarama yöntemlerinin ve HPV testlerinin uygulanmasının yaygınlaşması ile ilgilidir.

Skuamoz hücreli serviks kanserlerinin en iyi prognozlu olanı büyük hücreli keratinize olmayan tipi iken, en kötü prognoza sahip olanı küçük hücreli kanser tipleridir (54)

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

Evre I

Tümör kesinlikle servikte sınırlıdır. Uterus korpusuna yayılım dikkate alınmamalıdır. Evre IA1 ve IA2 tanısı tercihan konizasyonla çıkarılan, tüm lezyonu kapsayan dokunun mikroskopik incelemesiyle konur.

Evre IA: Tümör sadece mikroskopik olarak görülebilir.

Evre IA1: Stromal invazyon 3 mm den küçük ve tümör 7 mm den geniş değildir.

Evre IA2: Stromal invazyon 3 - 5 mm arasında ve tümör 7 mm den geniş değildir.

Evre IB: Servikse sınırlı klinik lezyonlar veya Evre IA'dan büyük preklinal lezyonlar.

Bütün gros lezyonlar yüzeysel invazyon olsa dahi Evre IB kanserlerdir.

Evre IB1: 4 cm den küçük klinik lezyonlar.

Evre IB2: 4 cm den büyük klinik lezyonlar.

Evre II

Tümör serviksi aşmış, fakat pelvis duvarına ulaşmamıştır. Vajen tutulumu olabilir ancak alt 1/3'e ulaşmamıştır.

Evre IIA: Belirgin parametrial infiltrasyon yok. Vajenin üst 2/3'üne kadar tutulum.

Evre IIB: Belirgin parametrial infiltrasyon vardır, ancak pelvis yan duvarına ulaşmamıştır.

Evre III

Tümör pelvik duvara kadar ulaşmıştır. Rektal muayenede tümörle pelvis duvarı arasında serbest aralık yoktur. Tümör vajen alt 1/3 ünü infiltre etmiştir. Hastalarda hidronefroz ve/veya nonfonksiyone böbrek bulguları vardır.

Evre IIIA: Pelvis duvarına ulaşmamıştır, fakat vajen alt 1/3'ü infiltredir.

Evre IIIB: Tümör pelvis duvarına ulaşmış veya hidronefroz veya nonfonksiyone böbrek vardır.

Evre IV

Tümör gerçek pelvisi aşmış veya klinik olarak mesane ve/veya rektum mukozası tutulumu vardır.

Evre IVA: Tümörün komsu pelvik organlara yayılımı.

Evre IVB: Uzak organlara yayılım.

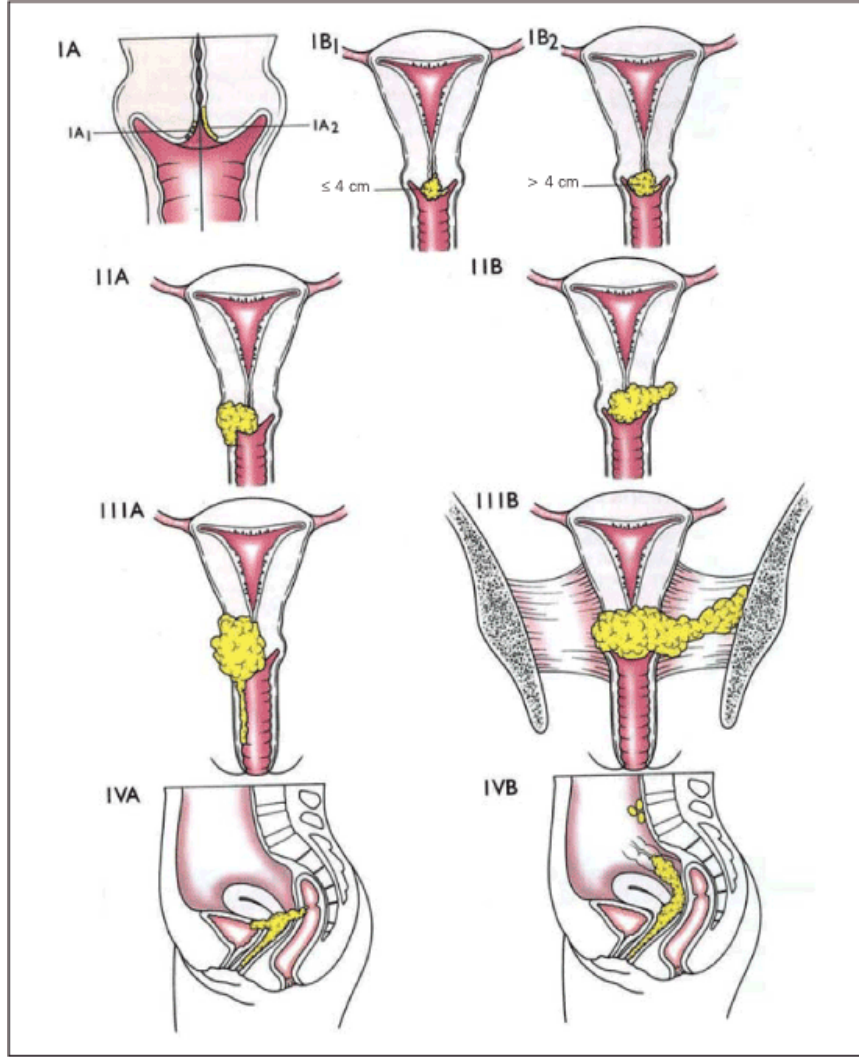


Figure 1. Staging of uterine cervix carcinoma according to FIGO⁽³⁾.

Şekil-6: Servikal Kanserde FIGO Evrelemesi

SERVİKAL LEZYONLARDA KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

Servikal patolojileri taramada sitoloji halen ilk sırada gelmektedir. Servikal lezyonlar açısından bir tarama yöntemi olan Pap smear testi serviks ve vajen epitelinde dökülen normal hücreler ve hastalık nedeni ile değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Sitolojik örnekler vajinal forniks, ektoserviks ve endoserviksten alınmalıdır. Sitoloji sadece bir tarama testidir dolayısıyla mevcut hastalığın kanıtı için kolposkopi, histoloji gibi yöntemlerle ihtiyaç vardır.

Klasik yöntemin sensitivite ve spesifitesini artırmak için geliştirilmiş yöntemlerden biriside thin prep yöntemidir. Smear klasik tarzda alınır ve lam üzerine yaymak yerine, hücre örneği içeren smear çubuğu, özel bir koruyucu sıvı solüsyonu içine daldırılır. Alınan sitolojik örneğin özel bir sıvı ortamında toplanmasına dayanan bir yöntemdir. Thin prep yönteminin avantajı uniform dağılmış kan, mukus ve inflamatuvar hücrelerden temizlenmiş bir hücre preparatı sağlamasıdır.

Tarama testleri sonucu preinvaziv lezyon şüphesi olan hastalar kolposkopiye yönlendirilir.

Kolposkopinin kelime anlamı vajina içine bakmaktır (colpo ve scope). Kolposkop, serviksin daha kolay ve detaylı incelenmesi amacıyla Hans Hinselmann tarafından 1925 yılında icat edilmiştir. Hinselmann ve arkadaşları kolposkopi ile çok sayıda hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda servikal lezyonlardaki atipik değişiklikleri saptamışlardır. Ancak geliştirdikleri terminoloji ve bunların patolojik bulgularla olan ilişkisi kolay anlaşılacağı için o dönemde popüler olmamıştır. 1960'ların sonu, 1970'lerin başlarında kolposkopi ile ilgili terminolojinin genişletilerek değiştirilmesi ile serviks, vajina, vulva, perine, hatta penis ve skrotumdaki lezyonların tanı ve izlenmesinde kolposkopi, giderek artan ölçülerde kullanıma girmiştir (56).

Sitoloji ve kolposkopi birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi pozitif sitolojik bulguların lokasyonunun saptanması, bu alanlardan biyopsi alınması ve tedavi planlanması amacıyla uygulanır.

Kolposkop; parlak ışıktta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. Servikal kolposkopinin amacı; vajende, ektoservikste, transformasyon zonunda ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz servikal lezyonların varlığının araştırılması ve anormal Pap smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir.

Tekrarlayan ASC-US veya yüksek riskli HPV ile birlikte ASC-US raporlanmış smear, altı ay arayla 2 kez LSIL ya da hafif diskaryoz yani sınırdaki değişikliklerin olduğu smear varlığında, HSIL, smearda glandüler lezyon, özellikle şiddetli glandüler atipi, adenokarsinoma in situ varlığında, invaziv kanser şüphesi olan smear varlığında, metroraji veya postkoital kanama, daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmiş genital kanser hikayesi varlığında kolposkopi endikedir.

Kolposkopi işleminden önce, Hasta rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem incelendikten sonra, serviksi tamamen ortaya koyacak tarzda spekulum vajinaya yerleştirilir. Serviks incelenir, gerekli görülür ise smear tekrarlanır. Sonrasında iki farklı teknik ile incelemeye devam edilir. Klasik veya uzun kolposkopi tekniği; ilk tanımlanan ve en çok kullanılan tekniktir. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir. Mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra, %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir. Ardından serviks ve üst vajina tekrar incelenir. Bu aşamadan sonra serviks ve üst vajinaya Schiller solüsyonu (lugol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu, anormal epitel hücrelerini glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen, iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller pozitif), iyodu tutan, koyu kahverengi boyanan bölgeler ise iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir. Başka bir teknik salin tekniğinde ise; asetik asit ve Schiller solüsyonunun subepitelial damar yapısını gizlemesi nedeni ile servikse asetik asit yerine tuzlu su uygulanmakta, yeşil filtre kullanımı ile de kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiş olup, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine servikal kanser tarama programı sonucu pozitif olduğu için refere edilerek kolposkopik değerlendirmesi yapılan hastaların dosyaları incelenmiştir. Hastaların başvuru sırasındaki klinik özellikleri ve bulguları, kolposkopi sonuçları, sosyodemografik özellikleri hasta dosyaları değerlendirilerek derlenmiştir. Çalışma kapsamında 01 Ocak 2015 – 01 Ocak 2016 tarihleri arasındaki dosyalar taranmıştır. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Komitesi'nden 19 sayılı toplantı kararı ile Etik Kurul izni alınmıştır.

Hastaların dosya bilgilerine hastane arşivinden ve elektronik veritabanından ulaşılmıştır

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Pozitif servikal kanser tarama testi sonucu nedeni ile kliniğimizde kolposkopik değerlendirmesi yapılan hastalardan kolposkopik değerlendirmesi tamamlanmış hastalar.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Kolposkopik muayenenin tamamlanamamış olması.
- Daha önceden bilinen servikal displazi ve veya bu amaçla gerçekleştirilmiş cerrahi girişim öyküsü.
- Dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar

Bu kriterler kapsamında toplam 80 hasta belirlenmiş ve analiz için bilgileri değerlendirilmiştir.

Nicel sürekli değişkenlerin (yaş gibi) tanımsal değerleri standart tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle incelenmiştir (aritmetik ortalama, standart sapma, medyan gibi). Kategorik değişkenler (varlık sıklıkları) frekansları ve toplam içindeki yüzdeleri ile birlikte verilmiştir. Nicel ölçümlerin değerlendirilmesi, verilerin dağılım özelliklerine göre, “Student’s t test” veya “Wilcoxon signed rank test” kullanılarak

yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin kıyaslamaları, olgu dağılımlarının durumuna göre Chi-square ya da Fischer's Exact Test ile yapılmıştır.

BULGULAR

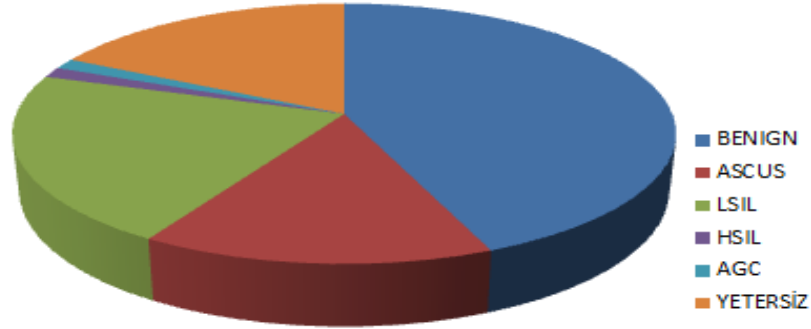
Çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na kolposkopik değerlendirme için refere edilen toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 30 ile 60 arasında değişmektedir. Çalışma grubunun ortalama yaşı 45,0 ($\pm 9,2$) olarak izlenmiştir.

Hastalardan başvuru sırasındaki Pap smear sonuçları değerlendirildiğinde 17'sinde LSIL (n=17, %21,3), 1'inde HSIL (n=1, %1,3), 12'sinde ASCUS (n=12, %15,0) izlenmiştir. Hastaların başvuru sırasındaki Pap smear sonuçları Tablo 1 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların Başvuru Sırasındaki Pap Smear Sonuçları

PAP smear sonuçları	n	%
BENIGN	35	43,8
ASCUS	12	15,0
LSIL	17	21,3
HSIL	1	1,3
AGC	1	1,3
YETERSİZ	14	17,5
TOTAL	80	100

ASC-US: Önemi Belirlenmemiş Atipik Skuamoz Hücre, **AGC:** Atipik Glandüler Hücre **LSIL:** Düşük Dereceli İntraepitelial Lezyon, **HSIL:** Yüksek Dereceli İntraepitelial Lezyon

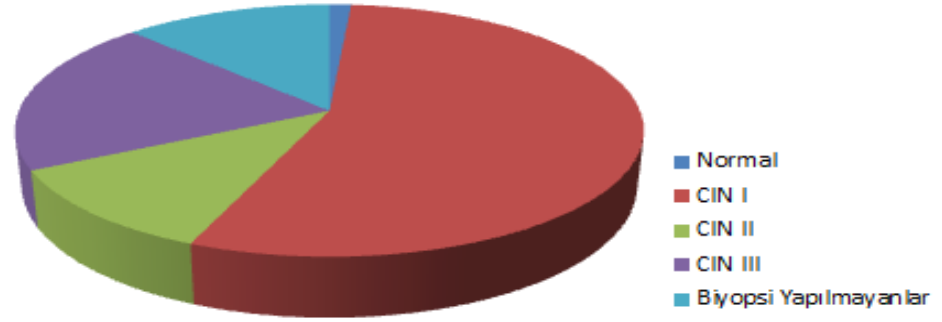


Şekil 7: Hastaların Başvuru Sırasındaki Pap Smear Sonuçlarının Dağılımı

Tüm hastalara kolposkopi yapılmış olup, hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde bir hastada normal (n=1, %1,3), 44 hastada CIN 1 (n=44, %55,0), 9 hastada CIN II (n=9, %11,3), 16 hastada CIN III (n=16, %20,0) saptandığı görülmüştür. Hastalardan 10 tanesinde kolposkopik değerlendirme yeterli olduğu ve anormal bulgu izlenmediği için biyopsi yapılmamıştır. Kolposkopik biyopsi sonuçları ve bu sonuçların çalışmaya dahil edilen hasta sayısı arasındaki oranları Tablo 2 ve Şekil 8’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların Kolposkopik Biyopsi Sonuçları

Biyopsi sonuçları	n	%
Normal	1	1,3
CIN 1	44	55,0
CIN 2	9	11,3
CIN 3	16	20,0
Biyopsi yapılmayanlar	10	12,5
Toplam	80	100,0



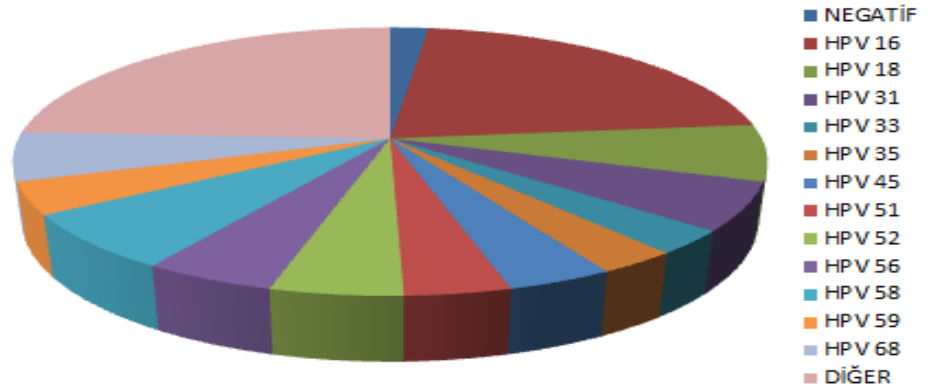
Şekil 8: Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı

HPV tiplerinin hastalara göre dağılımına bakıldığında, HPV 16 tipi 22 hastada (n=22, %21,35); HPV 18, 7 hastada (n=7, %6,8); HPV 31, 6 hastada (n=6, %5,8); HPV 33, 3 hastada (n=3, %2,9); HPV 35, 3 hastada (n=3, %2,9); HPV 45, 4 hastada (n=4, %3,9); HPV 51, 4 hastada (n=4, %3,9); HPV 52, 5 hastada (n=5, %4,9); HPV 56, 5 hastada (n=5, %4,9); HPV 58, 7 hastada (n=7, %6,8); HPV 59, 4 hastada (n=4, %3,9); HPV 68, 6 hastada (n=6, %5,8), diğer olarak kodlanan HPV tipleri ise 25 hastada (n=25, %24,2) izlenmiştir. Bu analizde her HPV tipinin kaç hastada görüldüğü temel alındığından ve hastaların bir kısmında birden çok tip aynı anda izlenebildiğinden, toplamda olgu sayısından daha fazla HPV tipi görüldüğü göz önüne alınmalıdır. Bu analize göre bizim grubumuzda en sık izlenen 6 HPV tipi sırası ile diğer olarak kodlanan tipler, 16, 18, 58, 31 ve 68 olarak bulunmuştur. HPV tiplerinin hastalara göre dağılımı Tablo 3 ve Şekil 9’da gösterilmiştir.

Tablo 3: Başvuru Sırasındaki HPV Tiplerinin Saptandığı Olgu Sayıları

HPV sonucu	n	%
NEGATİF	2	1,94
HPV 16	22	21,35
HPV 18	7	6,79
HPV 31	6	5,82
HPV 33	3	2,91
HPV 35	3	2,91
HPV 45	4	3,88
HPV 51	4	3,88
HPV 52	5	4,85
HPV 56	5	4,85
HPV 58	7	6,79
HPV 59	4	3,88
HPV 68	6	5,82
DİĞER	25	24,27
TOPLAM	103	100

HPV: human papillomavirüs



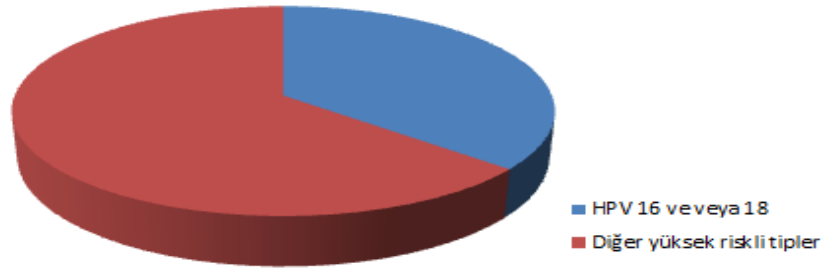
Şekil 9: Başvuru Sırasındaki HPV Tiplerinin Saptandığı Olgu Sayılarının Dağılımı

Başvuru sırasında hastaların 29'unda HPV 16 ve veya 18, 51'inde ise 16-18'den farklı HPV tipleri izlenmiş olup Tablo 4 ve Şekil 10'da gösterilmiştir. Bu anlamda olguların büyük çoğunluğunun (%63.75) HPV 16-18'den farklı tipler ile prezente olduğu saptanmıştır.

Tablo 4: Başvuru Sırasındaki HPV Tiplemesinde, HPV 16 ve veya 18 Pozitif Olan ve Olmayan Hastalar

HPV tipi	n	%
HPV 16 ve veya 18	29	36,25
HPV16-18'den farklı tipler	51	63,75

HPV: human papillomavirüs



Şekil 10: Başvuru Sırasındaki HPV Tiplemesinde, HPV 16 ve veya 18 Pozitif Olan ve Olmayan Hastaların Dağılımı

Çalışmaya katılan hastalarda saptanan HPV tipleri ile hastaların yaşı, menopoz varlığı ve postkoital kanama şikayeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,75$, $p=0,40$, $p=0,62$). Olguların HPV tipleri ile yaşları, menopoz varlığı ve postkoital kanama şikayeti arasındaki ilişki Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Başvuru Sırasında Hastalarda Saptanan HPV Tipleri ile Hastaların Yaşı, Menopoz Varlığı ve Postkoital Kanama Şikayeti Arasındaki İlişki

Hasta özellikleri	HPV 16 ve veya 18 (n=29)	HPV 16-18'den farklı tipler (n=51)	P değeri
Yaş Ortalama (±SD)	45,5 (±9,9)	44.8 (±8,9)	0,75
Menopoz varlığı N (%)	13 (%44,8)	18 (%35,3)	0,40
Postkoital kanama N (%)	4 (%13,8)	7(%13,7)	0,62

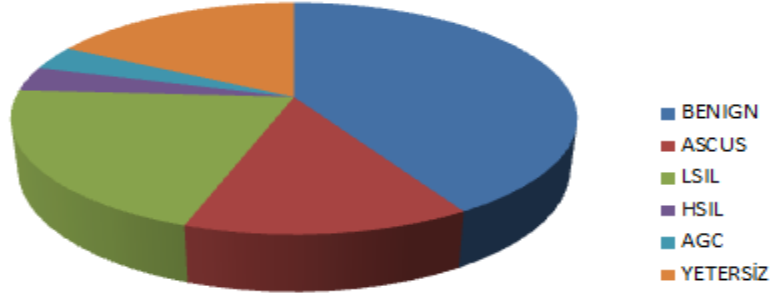
SD: Standart Deviasyon

Hastalardaki HPV tipleri ile başvuru sırasındaki servikal sitolojileri kıyaslandığında ise benzer şekilde istatistiksel anlamda bir fark saptanmamıştır (p=0,60) (Tablo 6). HPV 16 ve veya 18 ile prezente olan hastalar ile bunlar dışındaki tipler açısından pozitif olan hastaların başvuru sırasındaki Pap smear sonuçları açısından dağılım Şekil 11 ve 12'de gösterilmiştir.

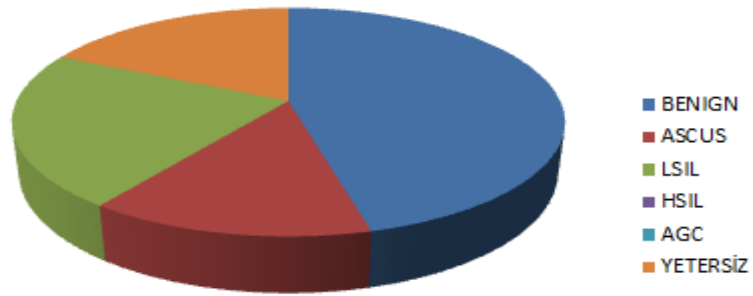
Tablo 6: Başvuru Sırasındaki HPV Tipleri ile Servikal Sitoloji Arasındaki İlişki

Smear sonucu	HPV 16 ve veya 18 (n=29)		HPV 16-18'den farklı tipler (n=51)	
	n	%	n	%
BENIGN	12	41,4	23	45,1
ASCUS	4	13,8	8	15,7
LSIL	6	20,7	11	21,6
HSIL	1	3,4	0	0,0
AGC	1	3,4	0	0,0
YETERSİZ	5	17,2	9	17,6
TOTAL	29	100	51	100

ASC-US: Önemi Belirlenmemiş Atipik Skuamoz Hücre, **AGC:** Atipik Glandüler Hücre **LSIL:** Düşük Dereceli İntraepitelial Lezyon, **HSIL:** Yüksek Dereceli İntraepitelial Lezyon



Şekil 11: Başvuru Sırasında HPV 16 ve veya 18 Pozitif Olan Hastalardaki Pap Smear Sonuçlarının Dağılımı



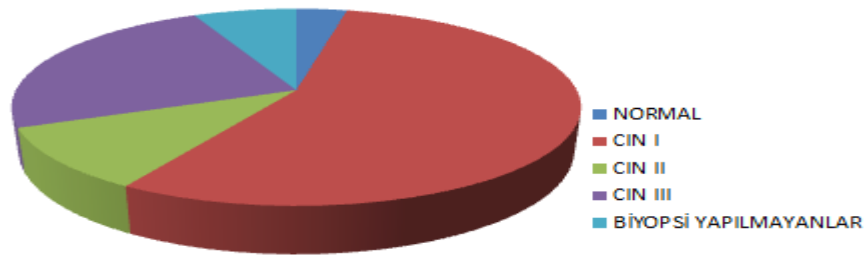
Şekil 12: Başvuru Sırasında HPV 16-18'den Farklı Tipler Olan Hastalardaki Pap Smear Sonuçlarının Dağılımı.

Başvuru sırasındaki HPV tipi ile (16 ve veya 18 olanlar ve bunlar dışındakiler) kolposkopik biyopsi sonuçlarının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (p=0,50) (Tablo 7). Her iki grupta da CIN 3 saptanma oranı azımsanamayacak şekilde yüksek olmakla birlikte (%24.1 ve %17.6) birbirlerine istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. HPV 16 ve veya 18 ile prezente olan hastalar ile bunlar dışındaki tipler açısından pozitif olan hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları açısından dağılımı Şekil 13 ve 14'te gösterilmiştir.

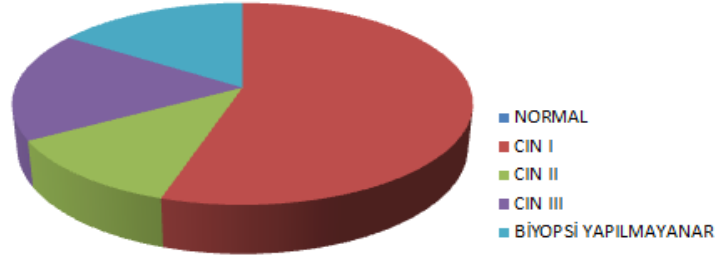
Tablo 7: Başvuru Sırasındaki HPV Tipleri ile Kolposkopik Biyopsi Sonuçları Arasındaki İlişki

Smear sonucu	HPV 16 ve veya 18 (n=29)		Diğer yüksek riskli tipler (n=51)	
	n	%	n	%
NORMAL	1	3,4	0	0,0
CIN I	16	55,2	28	54,9
CIN II	3	10,3	6	11,8
CIN III	7	24,1	9	17,6
BİYOPSİ YAPILMAYANLAR	2	6,9	8	15,7
TOTAL	29	100,0	51	100,0

CIN: Servikal İntraepitelyal Lezyon



Şekil 13: Başvuru Sırasında HPV 16 ve veya 18 Pozitif Olan Hastalardaki Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı

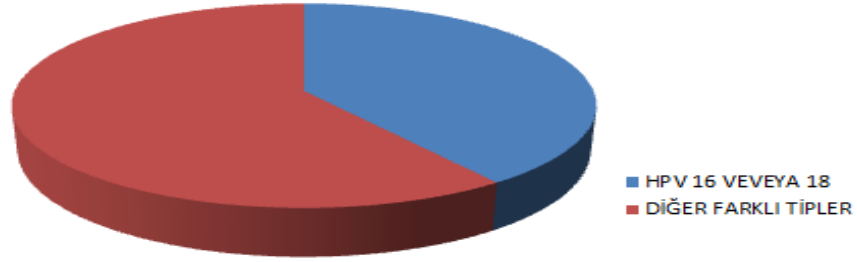


Şekil 14: HPV 16-18'den Farklı Tipler Olan Hastalardaki Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı

Hastaların başvuru sırasındaki Pap smear sonuçları ile kolposkopik biyopsi sonuçları 3 ana grupta değerlendirilmiştir; BENIGN, ASC-US ve LSIL ile prezente olanlar. Bu değerlendirmeye göre kolposkopik biyopside düşük dereceli lezyon ve yüksek dereceli lezyon çıkma oranları sırası ile BENIGN grup için %68,6 ve %20; ASCUS grubu için %41,7 ve %41,6; LSIL grubu için ise %52,9 ve %29,4 olarak izlenmiştir. Bunun yanında kolposkopik biyopside yüksek dereceli lezyon saptanan olgular (n=25) ayrıca daha detaylı olarak incelenmiştir. Bu analize göre nihai tanısı yüksek dereceli lezyon olan hastalardan %28'inin başvuru sırasındaki Pap smear sonucu normal, %20'sinin ASC-US olduğu göze çarpmaktadır. Yine ilginç olarak yüksek dereceli lezyon tanısı alan hastaların başvuru sırasındaki HPV tipleri incelendiğinde, 10 olguda HPV 16 ve veya 18 bulunurken, 15 hastada ise bunlar dışındaki tipler saptandığı anlaşılmıştır. Bu bulgular Tablo 8 ve Şekil 15'te özetlenmiştir.

Tablo 8: Kolposkopik Biyopside Yüksek Dereceli Lezyon Saptanan Olguların Başvuru Sırasındaki Pap Smear Sonuçları

Smear sonucu	n	%
BENİGN	7	28,0
ASCUS	5	20,0
LSIL	5	20,0
HSIL	1	4,0
AGC	1	4,0
YETERSİZ	6	24,0
TOTAL	25	100,0



Şekil 15: Kolposkopik Biyopside Yüksek Dereceli Lezyon Saptanan Olguların Başvuru Sırasındaki HPV Durumu

Başvuru sırasında ASC-US saptanan toplamda 12 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların olgu bazında değerlendirmesi yapıldığında, 2 olguda kolposkopik muayene normal izlenmiştir. Beş olguda düşük dereceli lezyon saptanmakla birlikte kalan 5 hastada ise yüksek dereceli lezyon tanısı konulmuştur. İlginç olarak yüksek dereceli lezyon saptanan bu 5 olgunun iki tanesinde başvuru sırasında HPV 16 ve veya 18 pozitif iken, bir olguda HPV 59 ve kalan iki hastada ise ‘diğer’ olarak kodlanan tipler izlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada ulusal servikal kanser tarama programı neticesinde yüksek riskli bulunarak kolposkopi için refere edilen toplam 80 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalara kolposkopi yapılmış olup anormal kolposkopi bulguları izlenen olgulardan biyopsi alınmıştır. Bu biyopsi sonuçlarına göre tüm olguların %31,3'ünde yüksek dereceli lezyon izlenmiştir. Yakalanan invaziv kanser vakası olmamıştır. Hastalarda başvuru sırasında en çok izlenen HPV tipleri sırası ile diğer olarak kodlanan tipler, 16, 18, 58, 31 ve 68 olarak kayıt edilmiştir. Toplamda 51 (%63,75) HPV pozitifliğinde 16 ve 18'den farklı tipler bulunmuştur. Dikkat çekici olarak histopatolojide yüksek dereceli lezyon çıkma oranı, HPV 16 ve veya 18 pozitif olan grup ile bunların dışındaki tiplerin pozitif olduğu grupta birbirlerine yakın olarak izlenmiştir (sırası ile %34.4 ve %29.4). Nihai tanısı yüksek dereceli lezyon olan hastalardan %28'inin başvuru sırasındaki Pap smear sonucu normal, %20'sinin ASC-US olduğu göze çarpmıştır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar Human Papillomavirüs'ün preinvaziv servikal lezyonlar ve serviks kanseri için en önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile HPV tarama testleri ile bu lezyonların erken tanısı hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından oldukça önemlidir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda en sık görülen HPV tipi Diğer Yüksek Riskli HPV tipleri olmakla beraber HPV 16 ikinci sırada yer almaktadır. HPV 16 ve veya 18 ile Diğer Yüksek Riskli HPV tipleri smear ve kolposkopi sonuçları açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmemiştir. HPV 16 ve veya 18 olan sadece bir hastada HSİL izlenmiştir. CIN III görülme sıklığı HPV 16 ve veya 18 pozitif olan grupta %24,1 iken Diğer Yüksek Riskli Tipler açısından pozitif olanlarda %17,6 olarak görülmüştür. Ortalama yaş, menapoz durumu ve postkoital kanama açısından diğer tiplerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1921 kadının dahil edildiği bir çalışmada HPV prevalansı %27 olarak saptanmıştır. 312 adolesan kadının dahil edildiği diğer başka bir çalışmada ise HPV prevalansı % 64 olarak saptanmıştır (57). Amerika çalışmasında tüm HPV tipleri arasında HPV 16 ve veya 18 %23 oranında görülmüş

olup en sık 20-24 yaş arası kadınlarda izlenmiştir (58). Bizim yüksek riskli popülasyonumuzda ise HPV 16 ve veya 18 pozitifliğinin, tüm onkojenik tipler arasındaki oranı % 36,2 olarak tespit edilmiştir.. Bu bulgular özellikle ileri tedavi gereken bu grupta dokümente edildiği için önemli bir bilgidir. Çünkü gerek tarama gerekse de önleme stratejileri ile hedeflenen grup bu olacaktır. Dolayısı ile bizim çalışmamızda bu bilginin teyit edilmesi, Türk popülasyonu için gerekli bir veri olarak kayda düşecektir.

Daha az gelişmiş bir ülke olan Uganda'da yapılan bir çalışmada ise ilginç olarak ortalama yaşları 12-24 olan 1275 kadın değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki oldukça genç popülasyonda HPV prevalansı %74,6 kadar yüksek saptanmıştır. Yüksek riskli HPV tipleri %51 oranında görülmüş olup en sık sırasıyla HPV 52, 51, 16 ve 18 izlenmiştir (59). Bizim popülasyonumuzda ise analiz edilen tüm hastalar 30 yaş üzerindedir. Bunun nedeni Sağlık Bakanlığının uygulamakta olduğu tarama programı standartlarıdır. Türkiyeden yapılan geniş serili diğer bir çalışmada Dursun ve ark. Jinekoloji polikliniğine başvuran göreceli olarak bizim popülasyonumuzun yaş grubuna benzeyen hastalarda HPV prevalansı %25 olarak bildirmişlerdir (60). Beklenildiği şekilde, araştırmacılar bu çalışmalarında, 30 yaş altı grupta HPV prevalansının daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

HPV enfeksiyonu olan CIN tanısı almış 118 hasta üzerinde Gonzalez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Bethesda sistemi ile kolposkopik punch biyopsi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. LSIL'li 82 olguda (%98.5); HPV için uyum %100, CINI için uyum %97 tespit edilmiştir. HSIL'li 36 olguda (%92); CIN II için uyum %84, CIN III için uyum %100 tespit edilmiştir. İlişkinin hassasiyeti %93, pozitif prediktif değer %96 ve negatif prediktif değer %98 olarak bulunmuştur (61). İlginç olarak bizim çalışmamızda biyopsi tanısı yüksek dereceli lezyon olan hastalardan %28'inin başvuru sırasındaki Pap smear sonucu normal, %20'sinin ASC-US olduğu göze çarpmıştır.

De Villiers'e göre normal sitolojiye sahip tüm yaşlardaki kadınların %9'unda HPV DNA (+) dir. Eğer 5 yıl içinde bu test tekrarlanırsa bu oran %26'ya çıkmaktadır. Asıl oran muhtemelen daha yüksektir çünkü bu çalışmadaki tekniğin duyarlılığı düşüktür (filtre in situ hibridizasyon) (62). Bizim çalışmamız farklı bir

dizaynda olduğundan bu analizi yapamamakla birlikte, smear sonucu benign olan toplamda 35 hastanın (%43.75) HPV pozitif olduğu için refere edildiği anlaşılmaktadır. De Villiers ve ark.'larının sonucu açısından bizim popülasyonumuzun prospektif değerlendirmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fallani ve arkadaşları ASCUS ve SIL sitolojik tanılı olguların kolposkopi altında yapılan biyopsi histolojilerini karşılaştırmışlardır. 584 kadının 358'i ASCUS, 226'sı LSIL tanısı almıştır. ASCUS'lu olguların biyopsisinde %36.3 CIN I, %15.7 CIN II-III ve İnsitu Ca, 1 olguda İnvazif Ca tespit etmişlerdir. LSIL'li olguların % 67.7'si CIN I, %20.8 CIN II-III ve İnsitu Ca, 2 olguda da İnvazif Ca tespit etmişlerdir. ıkan sonuçlara göre ASCUS ve LSIL sitolojik tanılı hastaların tümüne kolposkopik inceleme tavsiye etmişlerdir (63). Bizim alışmamızda ise smear sonucu ASCUS çıkan hastaların biyopsisinde %42 CIN I, %8,3 CIN II, %33,3 CIN III ve % 17 yetersiz olarak sonuçlanmıştır. LSIL'li hastalarımızda ise %53 CIN I, %6 CIN II, %23 CIN III ve %18 yetersiz olarak saptanmıştır.

Türkiye'de Eren ve arkadaşları tarafından 2013 yılında 61 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada smear sonucu normal olarak raporlanan hastalarda %36, HSIL izlenen hastalarda %87,5, LSIL izlenen hastalarda %50 ve ASC-US izlenen hastalarda %11,1 oranında HPV DNA saptanmıştır. En sık rastlanan tipler HPV 16 ve 18'dir (64). Bizim alışmamızda ise smear sonucu LSİL olan hastaların sadece 2'sinde HPV DNA saptanmamış olup geri kalan tüm hastalarda HPV DNA pozitif ve yüksek riskli olarak görülmüştür. Smear sonucu normal olan hastaların %34,3'ünde, ASCUS olanların %33,3'ünde, LSİL olanların %35,3'ünde ve HSİL olanların ise %100'ünde HPV 16 ve veya 18 pozitif saptanmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada Montz ve arkadaşları ASCUS ya da LSIL smear sonucu olan 632 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastalar her 3 ayda bir kolposkopi ve smear tekrarı ile 9 ay takip edilmişler ve hastaların %19'unda ilk kolposkopide orta ve ağır displazi ile karşılaşmıştır. ASCUS grubunda %46,2'si aynı kalırken, %53,8'i normale dönmüş ve hiç ilerleme görülmemiştir. LSIL grubunda ise %18,2'si aynı kalırken, %78,3'ü normale dönmüş ve % 3,4'ü ilerlemiştir (65). Bizim alışmamızda ise ASCUS ve LSİL smear sonucu olan hastaların yapılan biyopsilerinde %34,4'ünde

orta ve ağır displazi izlenmiştir. ASCUS gurubunda %8,3 oranında CIN II saptanırken %33,3 oranında CIN III izlenmiştir. LSIL olan hastalarda ise CIN II oranı %5,9 iken CIN III oranı %23,5 olarak saptanmıştır. Bu yüksek oranlar, bizim çalışma grubumuzun hali hazırda yüksek riskli olması ile açıklanabilir.

SONUÇLAR

Servikal kanser tarama programı neticesinde kolposkopi için refere edilen hastaların sosyodemografik özellikleri ve Pap smear ve HPV testi sonuçları oldukça değişken olabilmektedir. Bu grup hastalarda HPV tipleri içerisinde tip 16, 18 ve 31 dışında tip 58 ve 68 de önemli bir yer tutmaktadır. Olguların büyük çoğunluğunda ise aslında tip 16-18 dışındaki HPV tipleri pozitif saptanmaktadır. Genel anlamda olguların HPV tipleri ile yaşları, menopoz varlığı ve postkoital kanama şikayeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bizim grubumuzda olduğu gibi başvuru sırasındaki HPV tipi ile (16 ve veya 18 olanlar ve bunlar dışındakilerin pozitif olduğu grup) kolposkopik biyopsi sonuçlarının şiddeti arasında genel geçer bir ilişki bulunmayabilir. Her iki grupta da yüksek dereceli lezyonlar ile karşılaşma ihtimali azımsanamayacak şekilde yüksektir. Bu nedenle kolposkopi öncesi Pap smear sonucunun ASCUS olması ve HPV tipinin de diğer az görülen tipler şeklinde olması, yüksek dereceli lezyon ekartasyonu için kesinlikle bir kriter olarak değerlendirilmemelidir. Bizim sonuçlarımız bölgesel olguları içerdiğinden farklı coğrafi alanlarda da konfirme edilmesi gerekmektedir. Benzer sonuçların ulusal çapta ve uzun takip süreli şekilde birikmesi ile servikal kanser tarama programında modifikasyonlar yapılması gündeme gelebilir.

KAYNAKLAR

1. Kasting ML, Wilson S, Zollinger TW, Dixon BE, Stupiansky NW, Zimet GD. Differences in cervical cancer screening knowledge, practices, and beliefs: An examination of survey responses. *Prev Med Rep.* 2016 Dec 21;5:169-174.
2. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C; American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002 Nov-Dec;52(6):342-62
3. Bogani G, Martinelli F, Ditto A, Taverna F, Lombardo C, Signorelli M, Chiappa V ve ark. Human papillomavirus (HPV) persistence and HPV 31 predict the risk of recurrence in high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Dec 23;210:157-165.
4. Sasaki Y, Iwanari O, Arakawa I, Moriya T, Mikami Y, Iihara K, Konno R. Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Dec 16.
5. Mukhopadhyay S, Ray S, Dhar S, Bandyopadhyay R, Sinha SK. Evaluation of the category high-grade squamous intraepithelial lesion in The Bethesda System for reporting cervical cytology. *J Cytol.* 2013 Jan;30(1):33-5
6. Atasü T, Aydınlı K. Jinekoloji ve obstetrik pratiğinde kolposkopi. *Jinekolojik Onkoloji*, 13:211, 1996.
7. Lock JA, Jones H.W. Te Linde's Operative Gynecology Dokuzuncu Basım(Türkçe basım). 2005; Bölüm 45-46,sf:1231-1254.
8. Anderson MC1, Brown CL, Buckley CH, Fox H, Jenkins D, Lowe DG, Manners BT, Melcher DH, Robertson AJ, Wells M. Current views on cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol.* 1991 Dec;44(12):969-78.
9. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 May;124(5):672-81.

10. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology, *JAMA* 2002; 24;287:2114-9.

11. Nooij LS, Kagié MJ. 'See and treat' approach for high-grade squamous intraepithelial cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):22-5.

12. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):346-55.

13. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 1;92(5):397-402.

14. Kinney WK1, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol.* 1998 Jun;91(6):973-6.

15. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Apr;55(4):244-65.

16. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol.* 1992 Mar;79(3):328-37.

17. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, et al.; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):518-27.

18. de Villiers EM1, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17-27.
19. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:342-50.
20. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
21. Sonnex C. Human papillomavirus infection with particular reference to genital disease. *J Clin Pathol* 1998;51:643
22. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2 Suppl):S5-10.
23. Ramael M, Gudleviciene Z, Didziapetriene J. Natural history and biological behaviour of human papillomavirus: implications for cervical cancer screening. *ACTA Med Lituanica* 2004; 11: 1-7.
24. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci* 2006; 11: 2286–302
25. Motoyama S, Ladines-Llave, Luis Villanueva S et al. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci* 2004; 50: 9-19.
26. Fehrmann F, Laimonis LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22: 5201–7.
27. McCance DJ. Human papillomaviruses. *Am Infect Dis Clin North* 1994; 8:751-6
28. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006;110: 525-41.

- 29.** Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, Balmaceda I, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 15;92(6):464-74.
- 30.** Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Morales J, Guillen D, Alfaro M, Hutchinson M, Wright TC, Solomon D, Chen Z, Schussler J, Castle PE, Burk RD. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005 Jun 20;337(1):76-84.
- 31.** Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007 Aug 1;121(3):621-32.
- 32.** Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1456-60.
- 33.** Milde-Langosch K, Riethdorf S, Löning T, et al. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Arch* 2000; 437: 227-33.
- 34.** Rylander E, Ruusuvaara L, Almströmer MW, Evander M, Wadell G. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol.* 1994 May;83(5 Pt 1):735-7
- 35.** Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):218-26. Erratum in: *Am J Epidemiol.* 2003 May 1;157(9):858.
- 36.** Spitzer M, Krumholz BA, Seltzer VL. The multicentric nature of disease related to human papillomavirus infection of the female lower genital tract. *Obstet Gynecol.* 1989 Mar;73(3 Pt 1):303-7.

- 37.** Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. Understanding the origin of cervical cancer. In: Prediville W, Davies P. editors. *The Health Professional's HPV Handbook*. UK: Taylor and Francis Group; 2004: 41-54
- 38.** Carter JJ1, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 2000 Jun;181(6):1911-9. Epub 2000 May 31.
- 39.** Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol*. 2005 Mar;32 Suppl 1:S43-51.
- 40.** Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papilloma virus based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008; 26: 29-41.
- 41.** Stanley M1, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/106-13. Epub 2006 Jun 23.
- 42.** Stanley M1. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S16-22.
- 43.** Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006 Jul 7;24(27-28):5571-83. Epub 2006 May 15.
- 44.** Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, et al.; HPV Vaccine Study group.. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.

45. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):18-27. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1425.

46. Chan PK, Chang AR, Yu MY, et al. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies. *Int J Cancer* 2010;126:297-301.

47. ACOG Committee opinion no. 467: human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol.* 2010 Sep;116(3):800-3

48. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 37–48.

49. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247–55.

50. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893-917

51. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, et al.; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002 Mar 30;359(9312):1093-101

52. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, et al.; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group.. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002 Mar 30;359(9312):1085-92.

53. Cronje HS. Screening for cervical cancer in a developing countries. *Int J Gynecol and Obstet* 2004;84:101-8.

54. Disaia JP, Creasman TW. *Clinical Gynecologic Oncology* 7th Edition. Philadelphia: Elsevier 2007

55. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Borras J, Parkin DM International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma.. *Int J Cancer*. 2000 May 1;86(3):429-35

56. Bozkurt S, Atası T, Aydınlı K ; *Jinekolojik Onkoloji*; 1999; ikinci baskı, sayfa:177-189, 239-260.

57. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004;189:46.

58. Markowitz LE, Stenberg M, Dunne EF, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009; 200:1059.

59. Banura C, Franceschi S, Doorn LJ, et al. Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. *J Infect Dis* 2008;197:555.

60. Dursun P1, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, Özat M, ve ark. HPV types in Turkey: multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkish gynecologic oncology group centers. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29(3):210-6.

61. Gonzalez Sanchez JL,Perez Guerrero C, Celorio Aguilera G, Chavez Barambila J, Rios Montiel FA.(Cytologic correlation between the Bethesda system and colposcopic biopsy) *Ginecol Obstet Mex*. 1998 Aug; 66: 330-4.

62. de Villiers EM, Wagner D, Schneider A et al: Human papilloma virus DNA in women without and with cytologic abnormalities: Results of a 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* 44:33, 1992

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

64. Eren H, Özgüneş N, Bayram Y ve ark. Serviksin prekanseröz lezyonlarında Human Papilloma Virus (HPV) tiplerinin belirlenmesi. *Van Tıp Dergisi* 2013;20:70-5.

65. Montz FJ1, Monk BJ, Fowler JM, Nguyen L. Natural history of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol.* 1992 Sep;80(3 Pt 1):385-8.