



T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SERVİKAL HPV PERSİSTANSI OLAN OLGULARDA ANAL HPV
VARLIĞININ SAPTANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN: DR. MERT ERDEMİR

DANIŞMAN:

PROF. DR. ÖMER TOLGA GÜLER

DENİZLİ 2024



T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**SERVİKAL HPV PERSİSTANSI OLAN OLGULARDA ANAL HPV
VARLIĞININ SAPTANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN: DR. MERT ERDEMİR

DANIŞMAN:

PROF. DR. ÖMER TOLGA GÜLER

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 01/10/2022 tarih ve 2022TIPF031 nolu kararı ile desteklenmiştir

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜRLER

‘Servikal HPV persistansı olan olgularda anal HPV varlığının saptanması’ konusunda beni tez yapmaya yönlendiren ve konuyla ilgili bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm, tezimin planlanmasında, çalışmalarımın yapılmasında ve tezimin yazımı aşamasında bana sürekli destek olan ve önerilerde bulunan kıymetli hocam Prof. Dr. Ömer Tolga GÜLER’e teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında rahat ve huzurlu bir eğitim ortamı sağlayan, asistanlığımın başından itibaren bilgi ve tecrübesiyle yoluma ışık tutan, uygun çalışma ve araştırma imkânı sağlayan, her konuda destekleyen, değerli görüş ve önerilerde bulunan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Veysel Fenkçi’ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübeleriyle bana devamlı yol gösterici olan, deneyimlerinden yararlandığım, her zaman arkamda duran, birlikte çalıştığım değerli hocalarım Prof. Dr. Babür KALELİ, Prof. Dr. Erkan ALATAŞ, Prof. Dr. Özer ÖZTEKİN, Doç. Dr. Cihan KABUKÇU, Doç. Dr. Derya KILIÇ, Doç. Dr. Ümit ÇABUŞ, Doç. Dr. Özlem Koşar CAN, Doç. Dr. Soner GÖK’e gönülden saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince değerli katkılarda bulunan, yazılma sürecinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve asistanlık sürem boyunca birlikte keyifle çalıştığım başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm personel, ebe, hemşire ve hekim arkadaşlarıma en içten şekilde teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve destekleyen aileme teşekkür ederim. Tez çalışmalarım ve yazım sürecinde desteğini hiç esirgemeyen, motivasyon kaynağım olan eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kadınlarda Anogenital Sistem.....	3
2.1.1. Serviksin Anatomisi, Fizyolojisi Ve Histolojisi	3
2.1.2. Anal Kanalın Anatomisi, Fizyolojisi Ve Histolojisi.....	9
2.2. Hpv Ve Servikal Karsinogenez	12
2.2.1. Papillomavirüsler ve Human Papilloma Virus (HPV).....	12
2.2.2. HPV ve Kanser Epidemiyolojisi.....	13
2.2.3. HPV Onkojenite ve Patofizyolojisi.....	22
2.2.4. HPV ile İlişkili Servikal Lezyonlar	33
2.2.5. HPV ile ilişkili Anal Kanal Lezyonları.....	42
2.2.6. HPV ile İlişkili Lezyonların Tarama ve Aşılama ları	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	70
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: Amerikan Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi/The Advisory Committee on Immunization Practices
ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Akademisi/American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	: Amerikan Kanser Derneği/ American Cancer Society
AGC	: Atipik glandüler hücreler
AIN	: Anal intraepitelyal neoplazi
AIS	: Adenokarsinoma in situ
APC	: Antijen sunan hücreler/ Antigen presenting cell
ASC	: Atipik skuamöz hücreler
ASCC	: Anal skuamöz hücreli kanser
ASCCP	: Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği/ The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	: Atipik skuamöz hücreler- yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı
ASC-US	: Atipik skuamöz hücreler- önemi belirlenemeyen
CD	: İmmün hücre yüzey belirteci/Cluster of Differentiation
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi/Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIS	: Karsinoma insitu
CTL	: Sitotoksik T hücreler
DES	: Dietilstilbestrol
EGF	: Epidermal growth faktör
EGFR	: Epidermal growth faktör reseptörü
HGAIN	: High grade anal intraepitelyal neoplazi
HGSIL	: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HPV	: Human Papilloma Virüs ok
HR-HPV	: Yüksek riskli HPV/ High Risk HPV
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
IARC	: Uluslararası Kanser Ajansı/ International Agency for Research on Cancer

IFCPC	: Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu/ The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
IOC	: Institut Catala d'Oncologia
KETEM	: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi
LAST	: The Lower Anogenital Squamos Terminology
LEEP	: Loop diathermy excision (Loop Electrosurgical Excision Procedure)
LGSIL	: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
LGAIN	: Low grade anal intraepitelyal lezyon
KPNC	: Kaiser Permanente Northern California
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi/Major histocompatibility complex
MMP	: Matriks metalloproteinaz
M.Ö.	: Milattan Önce
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü/National Cancer Institute
Pap test	: Papanicolaou smear testi
PV	: Papillomavirüsler
RB	: Retinoblatom
SKB/ SCJ	: Skuamokolumnar bileşke/Squamocolumnar junction ok
SKK	: Skuamöz hücreli karsinom
USPSTF	: Amerikan Koruyucu Hizmetler Çalışma Grubu/ United States Preventive Services Task Force
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.	Ektoserviks, endoservikal kanal ve açıklıkları4
Şekil 2.	Transformasyon zonu oluşumunun şematize edilmiş görüntüsü.5
Şekil 3.	Transformasyonu zonunun mikroskopik görüntüsü.....5
Şekil 4.	A) Ektoservikal epitelin, endoservikal alanla birleştiği yerin doku kesiti, Skuakolumnar bileşke okla gösterilmekte. B) Aynı bölgenin sitokeratin 7 (CK7) ile immünofloresan boyanması gösterilmekte. Skuakolumnar bileşke yoğun bir şekilde boyamakta6
Şekil 5.	Transformasyon zonunun ve skuakolumnar bileşkeyle birlikte doku kesiti üzerindeki görüntüsü6
Şekil 6.	Skvamöz epitel tabakaları7
Şekil 7.	Ektoserviks ve vajinada bulunan çok katlı yassı epitel8
Şekil 8.	Endoservikal kanaldaki kolumnar epitel8
Şekil 9.	Skuakolumnar bileşke9
Şekil 10.	Anal Kanal Anatomisi10
Şekil 11.	Anal kanal transformasyon zonu şematize görüntüsü.....11
Şekil 12.	Kadınlarda yaş gruplarına göre değişkenlik gösteren HPV prevalanslarının grafikleri15
Şekil 13.	2012 yılında HPV ilişkili ortaya çıkan kanser oranı16
Şekil 14.	Servikal sitolojisi normal olan kadınlarda, Dünya genelinde ve bölgelere göre HPV prevalansının yaşa göre dağılımı.....19
Şekil 15.	HPV enfeksiyonundan serviks kanserine ilerleyen sürecin yaşlarla birlikte kavramsal modeli.....21
Şekil 16.	HPV16'nın genom diyagramı23
Şekil 17.	HPV replikasyonunda rol oynayan proteinler ve fonksiyonları.....25
Şekil 18.	Yüksek riskli HPV tiplerinde E6 ve E7'nin hücre yaşam döngüsüne etkileri26
Şekil 19.	HPV'nin yaşam döngüsü.....27
Şekil 20.	HPV'nin dokuya girdikten sonra replikasyonun şematize hali28
Şekil 21.	Hannahan ve ark. 2022 yılı kanser belirteçleri.....30
Şekil 22.	Yüksek riskli HPV gruplarının kanser belirteçleri üzerinden etkileri.....31
Şekil 23.	HPV enfeksiyonunun doğal bağışık ile kontrolü33

Şekil 24.	HPV'nin hücre içerisinde meydana getirdiği değişiklikler.....	37
Şekil 25.	İlk sırada HPV'nin sitolojik yaptığı değişiklikler, ikinci sırada dokuda yapmış olduğu değişiklikler, üçüncü sırada dokuda yaptığı değişikliklerin şematize hali görülmektedir	38
Şekil 26.	CIN lezyonlarına yaklaşımın yıllar içerisindeki değişimi.....	39
Şekil 27.	ASCCP'nin 2019 kılavuzunda risk odaklı hasta yönetim kılavuzu	41
Şekil 28.	Hastaların ilk başvuru anındaki kontrol biyopsi sonuçları.....	55
Şekil 29.	Çalışmaya katılan hastalarda saptanan anal HPV varlığı.....	56
Şekil 30.	Hastaların son kontrollerinde alınan sonuçların HPV tiplerine göre dağılımı.....	56

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. 2012’de HPV’ye bağlı olarak gelişen yeni kanser vaka sayısı.....	13
Tablo 2. Yüksek ve Düşük riskli HPV tiplerinde moleküler farklılıklar	29
Tablo 3. Lezyonların birbirleriyle ilişkileri.....	35
Tablo 4. Servikal İntraepitelyal Lezyonların Regresyon ve Progresyon Oranları .	35
Tablo 5. Yüksek gelirli ve düşük gelirli bölgelerdeki serviks kanseri tarama stratejileri	47
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri	53
Tablo 7. Hastaların ilk başvuru zamanındaki ve son kontrol zamanındaki servikal HPV tipleri	54
Tablo 8. Yaş, VKİ, ilk cinsel ilişki yaşı, ilk gebelik yaşı, toplam cinsel yaşam süresi, parite değişkenleri ile anal HPV saptanması arasındaki ilişki.....	57
Tablo 9. Hastaların menopoz durumlarıyla anal HPV ilişkisi	57
Tablo 10. Aktif sigara içiciliğiyle anal HPV ilişkisi	58
Tablo 11. Pasif sigara içiciliğiyle anal HPV ilişkisi	58
Tablo 12. DM tanısı ile anal HPV ilişkisi	58
Tablo 13. RİA kullanımıyla anal HPV ilişkisi	59
Tablo 14. Oral kontraseptif (OKS)kullanımıyla anal HPV ilişkisi	59
Tablo 15. Anal HPV pozitifliği ile CIN varlığı ve derecesi arasındaki ilişki	60
Tablo 16. Servikal HPV persistansıyla anal HPV ilişkisi.....	61
Tablo 17. Anal HPV varlığı için Lojistik Regresyon Analizi.....	61

ÖZET

Servikal HPV Persistansı Olan Olgularda Anal HPV Varlığının Saptanması

Dr. Mert Erdemir

HPV enfeksiyonu günümüzde yaygın olarak görülmektedir. HPV enfeksiyonunun persiste etmesi başta serviks kanseri olmak üzere birçok kanser gelişimine neden olmaktadır. Genellikle skuamöz hücreli kanserlere sebebiyet verir ve vücudun farklı bölgelerinde kansere neden olabilir. Bu bölgelerin başında anal kanal gelmektedir. Anal kanalın intraepitelyal lezyonları ve anal kanal skuamöz hücreli kanserlerin sayısında artış mevcuttur. Her iki patolojinin gelişiminde HPV etkin rol oynar. Serviks kanserinde, HPV bazlı bir tarama programı aktifken anal kanal kanserlerinde böyle bir tarama yapılmamaktadır. Bu sağlık probleminin önümüzdeki yıllarda artacağı ve buna yönelik tedbirlerin alınması gerektiği düşünülmektedir. Belirlenebilecek riskli popülasyon grubunu öncelikli olarak taramak ana hedeflerden biridir. Bu amaca istinaden bu çalışmada, anal HPV varlığı açısından risk grubu belirleyebilmeyi hedefledik.

Çalışma kapsamında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine servikal HPV enfeksiyonuyla başvuran hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastaların geçmişte servikal HPV enfeksiyonu nedeniyle kolposkopileri yapılmış ve gerekli hastalardan biyopsiler alınmıştır. Takiplerine kliniğimizde devam edilmiştir. Çalışma kapsamında kliniğimizde servikal HPV enfeksiyonu pozitif saptanan 286 hasta incelenmiş ve bu hastaların geçmişe yönelik histopatoloji sonuçları, servikal HPV enfeksiyon öyküleri değerlendirilmiştir. Hastalar servikal HPV enfeksiyonu persistansı olma durumlarına göre gruplandırılmışlardır. Çalışma kapsamında güncel servikal HPV sonuçları, anal HPV sonuçları ve hastaların demografik verileri incelenmiştir. Ek olarak kriter olarak kabul edilebilecek risk faktörleri açısından da hastalar değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların anal HPV örnekleriyle birlikte servikal HPV örnekleri de alınmıştır. Hastaların hepsinde HPV öyküsü mevcuttur. 286 hastanın çalışma öncesindeki servikal HPV öykülerine bakıldığında 142 örnekte (%49,7) HPV tip 16 pozitif iken; 36 örnekte (%12,6) HPV tip 18, 176 örnekte (%61,5) other hr-HPV tipleri pozitifdir. Bu hastaların son servikal HPV'leri değerlendirildiğinde 27 örnekte (%9,4) HPV tip 16, 4 örnekte (%1,4) HPV tip 18, 58 örnekte (%20,3) other hr-HPV

saptanmıştır. Birden çok HPV tipi saptanan örnekler olduğu için yüzdeler %100 olmamaktadır. Servikal HPV enfeksiyonundaki bu azalmanın hastaların takip ve tedavilerinin düzenli olması ve HPV enfeksiyonunun olağan regresyon seyrinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

286 hastanın anal HPV örnekleri değerlendirildiğinde, alınan 9 örnekte (%3,1) alınan örneğin yetersiz gelmesinden dolayı okuma yapılamamıştır. Geri kalan 277 hastanın 70'inde (%24,5) anal HPV varlığı saptanmış olup 207 hastada (%75,5) anal HPV varlığı saptanmamıştır. Anal HPV tiplerine baktığımızda, 21 örnekte (%30) HPV 16; 6 örnekte (%18,6) HPV 18, 51 örnekte (%72,9) other hr-HPV varlığı tespit edilmiştir. Hastaların menopozal durumu, aktif veya pasif sigara içicilikleri, diyabetes mellitus (DM) tanısı olup olmadığı, oral kontraseptif kullanım öyküsü olup olmaması ve servikal intraepitelyal lezyon (CIN) mevcudiyetiyle anal HPV varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Rahim içi araç (RİA) kullanım öyküsü olan hastalarda anal HPV varlığı istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır ($p=0,036$). Servikal HPV persistansı açısından değerlendirildiğinde ise, servikal HPV persistansı olan hastalarda anal HPV varlığının daha yüksek bir şekilde görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,001$). RİA kullanım öyküsü ve servikal HPV persistansı için lojistik regresyon analizi yapılmıştır ve RİA kullanım öyküsü bağımsız risk faktörü olmaktan çıkmıştır. Servikal HPV persistansı ise anlamlılığını korumuştur ve odds oranı 2,9 %95 güven aralığı 1,6-5,1 şeklinde çıkmıştır.

Anal HPV enfeksiyon sayıları beklenenden daha yüksektir. Enfeksiyonun varlığıyla ilgili risk altında olan belirli bir popülasyon tespit edilememiştir. Pozitif saptanan HPV tiplerine ve hastaların öykülerine bakıldığında da azımsanmayacak şekilde servikal ve anal kanaldaki HPV tiplerinin farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu da kişinin servikal HPV sonucu ne olursa olsun, anal kanalda yüksek riskli HPV tipi açısından riskinin olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sonucunda RİA kullanım öyküsü ve servikal HPV persistansı olan hastalar daha riskli görünseler de mekanizmaların belirlenmesi ve sonucumuzun doğruluğunun teyit edilmesi açısından amacına uygun geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: HPV, persistan enfeksiyon, anal HPV, kanser taraması, prevalans, genitoanal kanser

SUMMARY

Detection of Anal HPV Presence in Cases with Cervical HPV Persistence

Dr. Mert Erdemir

HPV infection is common today. Persistence of HPV infection causes the development of many cancers, especially cervical cancer. It usually causes squamous cell cancers and can cause cancer in different parts of the body. One of these areas is the anal canal. There is an increase in the number of intraepithelial lesions of the anal canal and anal canal squamous cell cancers. HPV plays an active role in the development of both pathologies. While an HPV-based screening program is active in cervical cancer, such screening is not performed in anal canal cancers. It is thought that this health problem will increase in the coming years and measures should be taken for this. One of the main goals is to prioritize the risky population group that can be identified. For this purpose, in this study, we aimed to determine the risk group in terms of the presence of anal HPV.

Within the scope of the study, patients who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics Clinic with cervical HPV infection were evaluated. Colposcopies were performed in these patients in the past due to cervical HPV infection, and biopsies were taken when necessary. Follow-up continued in our clinic. Within the scope of the study, 286 patients with positive cervical HPV infection were examined in our clinic, and the historical histopathology results and cervical HPV infection history of these patients were evaluated. Patients were grouped according to their persistence of cervical HPV infection. Within the scope of the study, current cervical HPV results, anal HPV results and demographic data of the patients were examined. Additionally, patients were evaluated in terms of risk factors that could be considered criteria.

Cervical HPV samples were also taken along with anal HPV samples of the patients participating in the study. All patients had a history of HPV. When looking at the cervical HPV history of 286 patients before the study, HPV type 16 was positive in 142 samples (49.7%); HPV type 18 was positive in 36 samples (12.6%), and other hr-HPV types were positive in 176 samples (61.5%). When the final cervical HPVs of these patients were evaluated, HPV type 16 was detected in 27 samples (9.4%), HPV type 18 was detected in 4 samples (1.4%), and other hr-HPV was detected in 58 samples (20.3%). Since there are samples in which more than one HPV type is detected, the percentages are not 100%.

It is thought that this decrease in cervical HPV infection is due to regular follow-up and treatment of patients and the normal regression course of HPV infection.

When anal HPV samples of 286 patients were evaluated, readings could not be made in 9 samples (3.1%) due to insufficient sample size. The presence of anal HPV was detected in 70 of the remaining 277 patients (24.5%), and the presence of anal HPV was not detected in 207 patients (75.5%). When we look at anal HPV types, HPV 16 in 21 samples (30%); The presence of HPV 18 was detected in 6 samples (18.6%) and other hr-HPV was detected in 51 samples (72.9%). No statistically significant difference was found between the patients' menopausal status, active or passive smoking, whether they were diagnosed with diabetes mellitus (DM), whether they had a history of oral contraceptive use, and the presence of cervical intraepithelial lesion (CIN) and the presence of anal HPV. The presence of anal HPV was statistically significantly higher in patients with a history of intrauterine device (IUD) use ($p=0.036$). When evaluated in terms of cervical HPV persistence, it was concluded that the presence of anal HPV was more common in patients with cervical HPV persistence ($p<0,001$). Logistic regression analysis was performed for IUD use history and cervical HPV persistence, and IUD use history was no longer an independent risk factor. Cervical HPV persistence remained significant and the odds ratio was 2.9 and the 95% confidence interval was 1.6-5.1.

Anal HPV infection numbers are higher than expected. No specific population at risk from the presence of infection has been identified. When the HPV types detected positive and the patients' stories were examined, it was seen that the HPV types in the cervical and anal canals differed significantly. This shows that regardless of the person's cervical HPV result, there is a risk of high-risk HPV type in the anal canal. As a result of our study, although patients with a history of IUD use and cervical HPV persistence appear to be at higher risk, large-scale studies are needed to determine the mechanisms and confirm the accuracy of our results.

Keywords: HPV, Persistent Infection, Anal HPV, Cancer Screening, Prevalence, Genitoanal Cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir DNA virüsü olan HPV'nin, 8000 baz çifti içeren zarfsız, doku spesifik insanlara özgü yaklaşık 400'den fazla tipi mevcuttur. Her HPV tipinin kendine özgü bir genomik yapısı vardır. Yapılarına göre ve özelliklerine göre farklı dokularda, farklı enfeksiyonlar oluşturabilirler. HPV'ler persistan enfeksiyonlara sebep olarak, dokuda prekanseröz lezyon ve invaziv kanser oluşumuna sebep olabilirler. Onkojenik özellikte olan 12 adet HPV tipi tespit edilmiştir (1). Dünyada en çok serviks kanserine neden olsalar da serviks kanseri haricinde anal kanal, vajina, vulva, penis, orofarenks, oral kavite ve larenkste de kanser yapabilirler. HPV tip 16 ve HPV tip 18 serviks kanserlerinin yaklaşık %70'inden, serviks dışı HPV ilişkili kanserlerin büyük çoğunluğundan sorumludur. Yüksek riskli HPV tipleri, Dünyadaki bütün kanserlerin %5'inden sorumlu tutulmaktadır. Yılda 700,000'den fazla HPV ilişkili kanser tanısı konup bunların 400,000'inde kansere bağlı ölüm gerçekleşmektedir (2). Düşük sosyoekonomik düzeyde olan ülkelerde en sık serviks kanseri görülürken, yüksek sosyoekonomik düzeyde olan ülkelerde serviks kanserinin gelişmemiş ülkelere göre daha az rastlandığı, HPV ile ilişkili diğer kanserlerin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu sonuç bizlere serviks kanserinin aşılama, tarama ve tedavi programlarını geniş kitlelere yayabilen ülkelerde ciddi oranda azalma sağlayabileceğini göstermektedir. Serviks kanserinin tarama programı vardır, bu sayede önlenebilir veya sayıları azaltılabilir. Hangi hasta grubunun ne kadar risk altında olduğunun bilinmesi gerekmektedir. Bu kapsamda tarama programları sadece serviks kanseriyle sınırlı olmayıp, HPV ilişkili diğer kanser türlerinde de uygulanmalıdır. Türkiye verilerine baktığımızda, 2020 yılında Gültekin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada genel popülasyonda 4,000,000 kadın taranmış olup HPV enfeksiyon sıklığı %4,39 olarak tespit edilmiştir. En sık görünen tipler sırasıyla HPV16, HPV51, HPV31 olmuştur (3). 2023 yılında IARC'ın yayınlamış olduğu serviks kanseri için Türkiye verilerinde yıllık insidansı 2,500 olarak tespit edilmiştir. Tüm yaştaki kadınlara bakıldığında kadın kanserleri arasında 12. Sırada, 15-44 yaş aralığına bakıldığında 5. sırada yer almaktadır. Yılda 1,245 serviks kanseri vakası ölümle sonuçlanmaktadır (4). Ülkemizde tarama programlarının hedef hastalığı servikal kanserlerdir. Serviks kanseri ve HPV açısından aşılama ve tarama programları istikrarlı bir şekilde yürütülmeye çalışılsa da istenen sonuçlar henüz elde edilememiştir.

Tarama programlarının uygulanmadığı ülkelerde, serviks kanseri önemli bir sağlık problemi olarak devam etmektedir. İlk cinsel ilişki yaşının küçük olması, yüksek parite,

ırk, düşük sosyoekonomik düzey, sigara içimi gibi farklı risk faktörleri mevcuttur. Türk popülasyonu üzerine yapılan bir çalışmada servikal HPV varlığının, anal kanalda HPV varlığıyla yüksek oranda bağlantılı olduğu gösterilmiştir (5). Bu çalışmada beklenmedik bir şekilde yüksek riskli servikal HPV tipleri bulundurmeyen hastalarda; anal kanalda HPV incelemesi yapıldığında, anal kanalda yüksek riskli HPV tiplerinin tespit edildiği bildirilmiştir. Bu durum servikal HPV pozitifliği olsa da olmasa da anal kanalda HPV varlığının incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Servikte aktif HPV enfeksiyonu olan veya geçmişte yüksek riskli HPV varlığı öyküsü olan hastalarda, yüksek riskli HPV varlığını anal kanalda erken dönemde saptamak, anal kanal skuamöz hücreli kanserlerinin önlenmesinde fayda sağlayacaktır. Anal skuamöz hücreli kanserlerin sıklığı son yıllarda artış göstermektedir ve %80'inden HPV sorumludur. Serviks kanserinde olduğu gibi, anal kanal kanserlerinde de HPV tip 16 bu kanserlerin %66'ından sorumludur.

Anal kanalda HPV varlığı sadece direkt seksüel ilişkiyle açıklanamaz. Otoinokülasyonun da anal kanalda HPV varlığında büyük oranda etki ettiği düşünülmektedir. Bu da tüm kadınların cinsel ilişki paterninden bağımsız olarak risk altında olduğunu göstermektedir. Servikte persiste HPV enfeksiyonunun bir kaynağının da anal kanaldaki aktif HPV enfeksiyonu olabileceği değerlendirilmelidir. Her 2 bölge de birbiri için kaynak görevi görebilir. Bu yüzden serviks ve anal kanaldaki HPV enfeksiyonu varlığı birlikte ele alınmalıdır. Yüksek riskli HPV tiplerinden biriyle enfekte olmuş ve buna bağlı servikal displazisi olan kadınlar aynı zamanda anal intraepitelyal neoplazi (AIN) ve anal kanser için yüksek risk taşımaktadır (6). HPV baz alınarak yapılan serviks kanseri taramalarının benzerinin yüksek risk barındıran kişilerde anal kanal için de yapılabileceği ve bunun sonucunda anal skuamöz hücreli karsinom gelişiminde azalma sağlanması hedeflenmektedir. Ancak hangi kişilerin risk grubu içerisinde olduğuyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amaçlarından biri, anal kanal HPV enfeksiyonlarının hangi popülasyonda ve risk faktörü barındıran kişilerde yüksek olduğunu tespit edip, bu hastaların düzenli aralıklarla tarama programına alınmasını sağlamaktır. Tarama programlarının efektif bir şekilde işlemesiyle birlikte invaziv kansere dönüşüm oranlarının düşürülmesi hedeflenmektedir. Bunun için de risk altında bulunun doğru popülasyonu taramak kritiktir.

2. GENEL BİLGİLER

Kadın alt genital sistemi serviks, vajina ve vulvayı içermektedir. Anüs ve genital organları da kapsayan bölge anogenital bölge olarak adlandırılır.

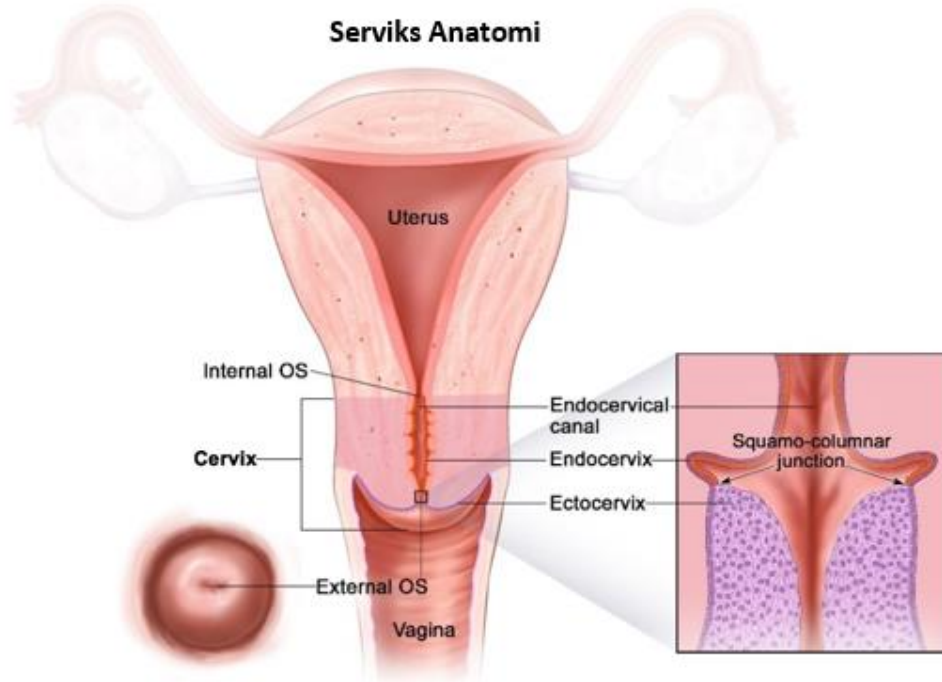
2.1. KADINLARDA ANOGENİTAL SİSTEM

2.1.1. Serviksin Anatomisi, Fizyolojisi ve Histolojisi

Serviks, uterusun fibromusküler olan alt bölümüdür. Proksimalinde endometrial kavite olan, distalinde vajina olan, aralarında kanal görevi olan bir yapıdır. 3-4 cm uzunluğunda, 2,5 cm çapındadır. Vajina kısmında kalan bölümüne ekzoserviks denir. Dış bükey pürüzsüz bir yüzeyi vardır. Yuvarlak veya yatay kesi şeklinde eksternal os denen bir giriş noktası bulunur. Eksternal os, spekulum ile muayene sırasında gözlenir. Bu giriş noktası endoservikal kanal olarak devam eder. Endoservikal kanal 2-3 cm uzunluğundadır. Proksimalinde internal os ile endometrial kaviteye açılmaktadır (7). Serviks anatomisi Şekil-1'de gösterilmektedir. Vajinal duvarın periferde serviksle birleşme yerine portio vajinalis (vajina içerisinde kalan bölüm), serviksin 2/3 üst kısımda kalan bölümüne ise portio supravajinalis ismi verilir. Portio supravajinalisin ön ve arka olmak üzere 2 yüzü ve 2 yan kenarı vardır. Ön yüzü mesanenin arka yüzüyle komşuluk yapar, aralarında fibröz bağ dokusu vardır. Arka yüzünde kas lifleri vardır ve bu lifler sacrum ve rektuma uzanır. Portio supravajinalis, yan kenarlarının 1,5 cm uzağında üreterlerle komşuluk yapar. Lateralde kardinal ligaman tarafından, posteriorda uterosakral ligaman tarafından desteklenir (8).

Serviksin boyutları ve şekli yaşa, pariteye, hormonal duruma göre değişkenlik gösterir. Doğum yapmış kadınlarda hacimli görünür, eksternal os geniş ve enlemesine yarıktır. Nulliparlarda ise sirküler bir açıklık şeklindedir. Pleksus yapıları oluşturan vasküler ağ, lenfatikler ve sinirler serviks stromasında buluşur. Beslenmesi internal iliyak arterden köken alan uterin arterin servikal ve vajinal dallarıyla olur. Uterin arterin dalları, serviksin lateralinden saat 3 ve 9 hizasından aşağıya inerler. Uterin arter parametrium içerisinde üreteri çarpazlayarak, serviksin 2 cm ön tarafına doğru uzanır. Venler arterlerle birlikte seyrederler ve hipogastrik pleksusa drene olurlar. Lenf drenajı; common iliyak, internal iliyak, eksternal iliyak, parametriyal ve obturator lenf nodlarına olur. Hipogastrik sinir

tarafından inerve edilir. Endoservikte yoğun sinir uçları mevcutken, ekzoservikte bulunmaz. Ekzoservikte yapılacak işlemler; biyopsi, koagülasyon, kriyoterapi gibi ağrı açısından tolere edilebilir düzeydedir. Doğum yapan kadınlarda, doğum sırasında endoservikal kanalın hasarlanması nedeniyle daha az tepki oluşur. Endoservikal kanalda bol miktarda sempatik ve parasempatik liflerin olması nedeniyle, dilatasyon küretaj gibi işlemlerde vazovagal reaksiyonlar gelişebilir.

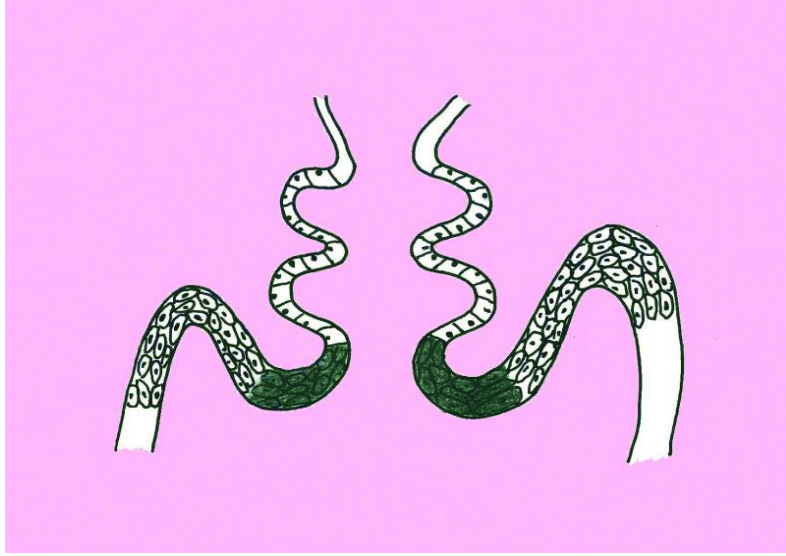


Şekil 1. Ektoserviks, endoservikal kanal ve açıklıkları

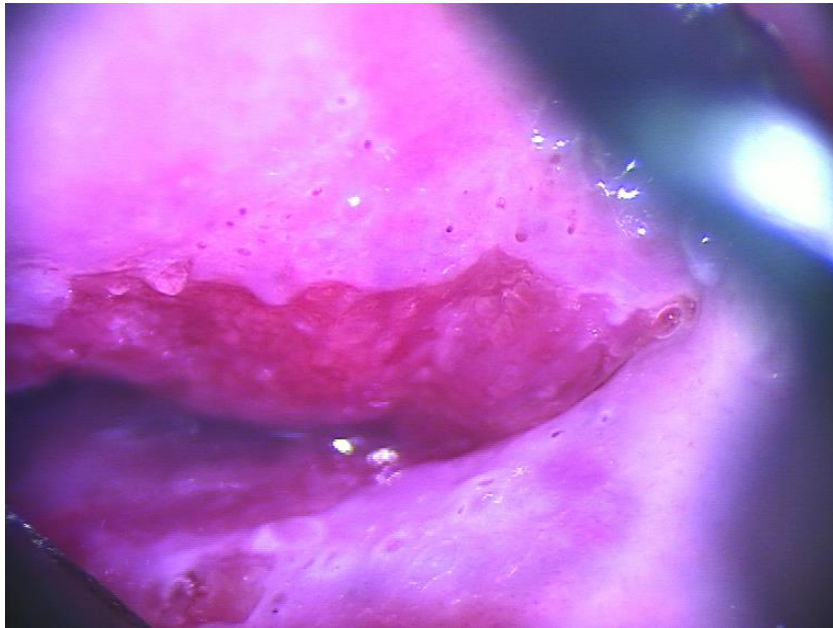
Serviks, vajinayla endometrium arasındaki bağlantıyı oluşturur. Fertilizasyon sırasında spermin geçişi buradan olur ve servikte salgılanan berrak mukus geçişi kolaylaştırır. Servikal mukus hormon bağımlı değişiklik göstermektedir. Menstrüel siklusun 8. gününden ovulasyon zamanına kadar östrojen artışı vardır. Östrojen artışı, servikal mukusun artmasına vizkozitenin düşmesine neden olur. Bu da spermin serviksten geçişini kolaylaştırmaktadır. Ovulasyon sonrasında servikal mukusun akışkanlığı düşer. Serviksin vajinayla bağ kurduğu yer eksternal ostur. Menstrüel kanamanın akışına izin vermek için eksternal os az miktarda açılır.

Alt genital kanal, embriyolojik olarak intrauterin (IU) 6-7. haftalarda müllerian kanalın birleşmesiyle meydana gelir. Aşağıda ürogenital sinüs ile invajinasyon yaparak birleşir. Serviks ve vajinanın köken aldığı müllerian kanal kolumnar epitelle döşelidir.

İntrauterin 16. haftada vajen ve serviksin kolumnar epiteli skuamöz metaplazi ile skuamöz epitele dönüşmeye başlar. Bu dönemde oluşan skuakolumnar bileşkeye orijinal skuakolumnar bileşke adı verilir. Ergenlik dönemi sonrası ve üreme döneminde östrojen etkisi altında serviks şişer, büyür ve endoservikal kanala doğru uzar. Buna ektropiyon adı verilir. Dokunun travma, hormonlar, pH değişiklikleri, vajinal enfeksiyonlar gibi etkenlerle uyarılmasıyla birlikte, yanıt olarak skuamöz metaplazi oluşur. Bu yeni oluşan sınıra da fizyolojik skuakolumnar bileşke adı verilir. Şekil 2 ve 3'te gösterilmektedir.

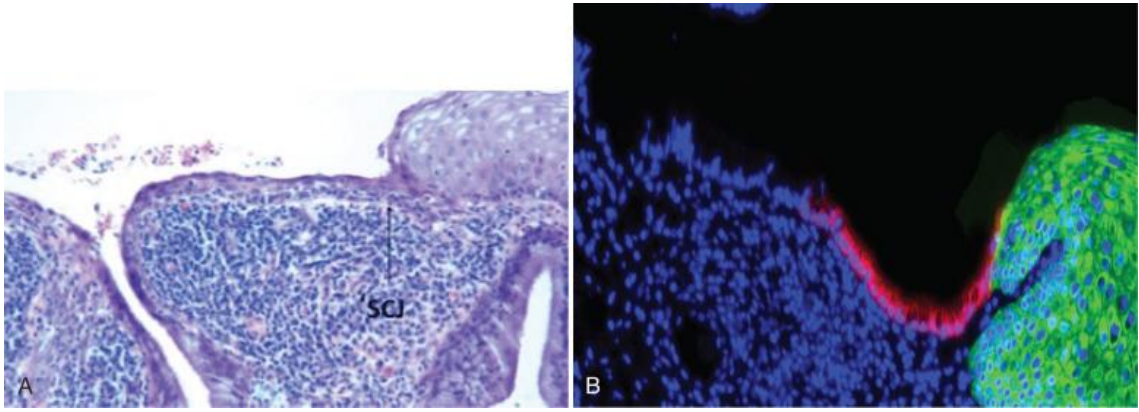


Şekil 2. Transformasyon zonu oluşumunun şematize edilmiş görüntüsü.

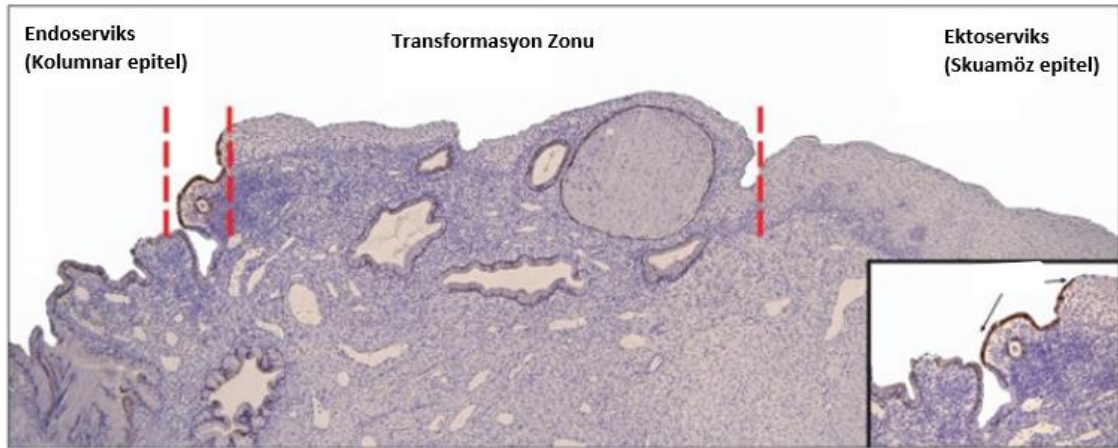


Şekil 3. Transformasyonu zonunun mikroskobik görüntüsü

Orijinal skuakolumnar bileşke ile (IU 16. Haftada oluşan) fizyolojik skuakolumnar bileşke (menarş sonrası değişimi hızlanan) arasında değişim bölgesine transformasyon zonu adı verilir. Prekanseroz lezyonların %90'ının bu bölgede olduğu bilinmektedir (9). Özetlemek gerekirse, ektoserviks yassı epitelle kaplıdır. Serviks iç yüzeyi ise kolumnar epitelle kaplıdır. Bu epitellerin birbirleri arasında dönüşüm gerçekleştirdiği alan skuakolumnar bileşke olarak adlandırılmakta ve lezyonların büyük çoğunluğu burada ortaya çıkmaktadır. Şekil-4 ve 5'te geçiş zonları gösterilmektedir.



Şekil 4. A) Ektoservikal epitelin, endoservikal alanla birleştiği yerin doku kesiti, Skuakolumnar bileşke okla gösterilmekte. B) Aynı bölgenin sitokeratin 7 (CK7) ile immüno Floresan boyanması gösterilmekte. Skuakolumnar bileşke yoğun bir şekilde boyamakta (10).

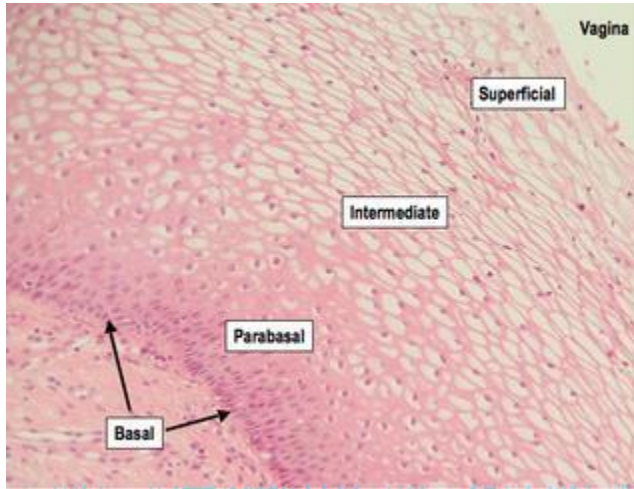


Şekil 5. Transformasyon zonunun ve skuakolumnar bileşkeyle birlikte doku kesiti üzerindeki görüntüsü (10).

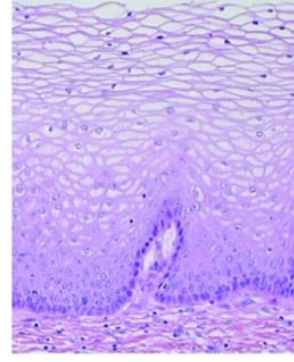
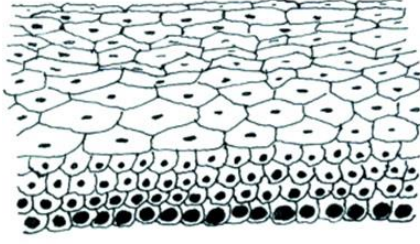
Serviks büyük çoğunluğu ve vajinanın tamamı çok katlı yassı epitelle çevrilidir. Bu doku glikojen içerdiği için Lugolu alır ve onunla boyanır. Çıplak gözle bakıldığında

ise düz ve hafif pembe olarak görünür. Gebelikle beraber damarlanması artar ve mavimsi bir renk alır. Yassı epitelin en alt tabakası büyük ve koyu boyanan çekirdeklere sahiptir. Sitoplazma miktarı azdır ve bazal membrana bağlıdır (Şekil 6). Çok katlı yassı epitel superfisyal, intermediate, parabazal ve bazal tabaka olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır. HPV'nin enfeksiyonun oluşması sırasında bu katmanlar arasında dolaşım göstermektedir. (Şekil-7)

- **Bazal Tabaka:** En altta bulunan, aktif mitoz gerçekleştiren, epitel rejenerasyonundan sorumlu olan tabakadır. Diğer tabaklar bazal tabakanın farklılaşmasıyla birlikte oluşur. HPV'nin giriş yaptığı yerdir. Bu tabakadaki hücreler iri çekirdekleri ve az sitoplazmaları vardır. Tek sıralı silindirik bir şekilde dizilirler.
- **Parabazal Tabaka:** Hücrelerin çekirdekleri iridir. Çok sıralı polihedral hücreler mevcuttur. Tabaka içerisinde keratin iplikler vardır.
- **Intermediate tabaka:** Bazal tabakadaki hücrelerin aksine, küçük çekirdekli, bol sitoplazmalı hücrelerden meydana gelir.
- **Süperfisyal tabaka:** İçi glikojenle dolu geniş bir sitoplazma, çok küçük çekirdeği olan hücrelerden meydana gelir. 7-8 sıra yassı hücrelerden oluşur. Bu tabakadaki hücreler Pap testinin değerlendirilmesi sırasında gözlenen hücrelerdir.

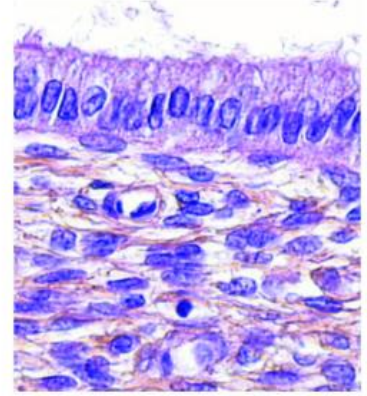


Şekil 6. Skuamöz epitel tabakaları



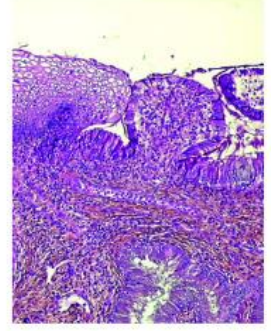
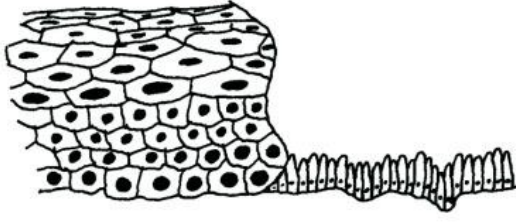
Şekil 7. Ektoserviks ve vajinada bulunan çok katlı yassı epitel.

Endoservikal kanal, kolumnar epitelle kaplıdır. Bazal membrana yakın, koyu boyanan çekirdekleri olan uzun hücrelerin tek katlı tabakası şeklinde görülür. Tek katlı olmasından dolayı serviksin çok katlı yassı epiteline göre daha düşük bir yüksekliğe sahiptir (Şekil 8). Görsel muayenede, ince kırmızımsı bir renkte görünebilir.



Şekil 8. Endoservikal kanaldaki kolumnar epitel

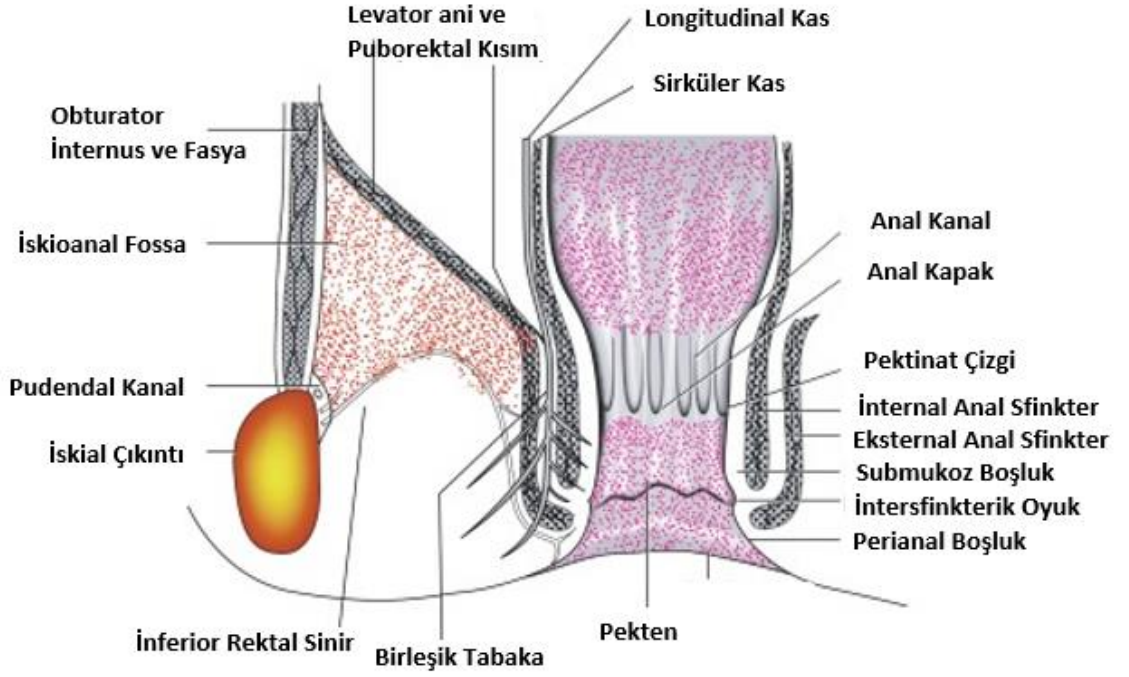
Kolumnar epitel, endoservikal kanalda düz bir yüzey oluşturmaz, kanalın lümenine doğru çıkıntılar yaparak kıvrımlar oluşturur. Servikal stromanın içerisine invajinasyon oluşturarak, endoservikal bezlerin oluşumuna neden olur. Bu oluşumların lokalize aşırı büyümesi sonucu servikal polipler meydana gelir. Çok katlı yassı epitelin ve tek katlı kolumnar epitelin birleştikleri alana skuakolumnar bileşke adı verilir. Bu alanın konumu, açıklığı dış uyarılara bağlı olduğu için değişiklik gösterir (Şekil-9)(11).



Şekil 9. Skuakolumnar bileşke

2.1.2. Anal Kanalın Anatomisi, Fizyolojisi ve Histolojisi

Anal kanal 2,5-3,5 cm uzunluğundadır ve barsağın terminal kısmıdır. Rektal ampullanın daraldığı yerden başlar ve anüsün sonunda biter. İç ve dış anal sfinkterler tarafından çevrilidir. İç anal sfinkter anal kanalın üst 2/3'lük kısmını çevreler ve inkontinansı önlemek için kasılı haldedir. Rektal ampullanın gayta veya gazla genişlemesi durumunda geçici olarak gevşer. Gaz gayta deşarjının olması için istemli olarak kontrol edilen dış anal sfinkterin ve puborektalis kasının kasılması gereklidir. Anal kanal kalınlaşmış sirküler kas liflerinden bir halka ile çevrilidir. Bu lifler rektumun sirküler düz kas tabakasının devamı niteliğinde olup internal anal sfinkteri meydana getirir. Alt ucu çizgili kas demetleriyle çevrili olup, eksternal anal sfinkteri meydana getirir. Dış anal sfinkter, iç anal sfinkterin alt kısmında biter. Aralarındaki elle hissedilebilen boşluğa intersfinkterik oluk adı verilir ve bu alan anal kanalın distal kısmını gösterir. Anal kanal anatomisi şekil-10'da gösterilmektedir.

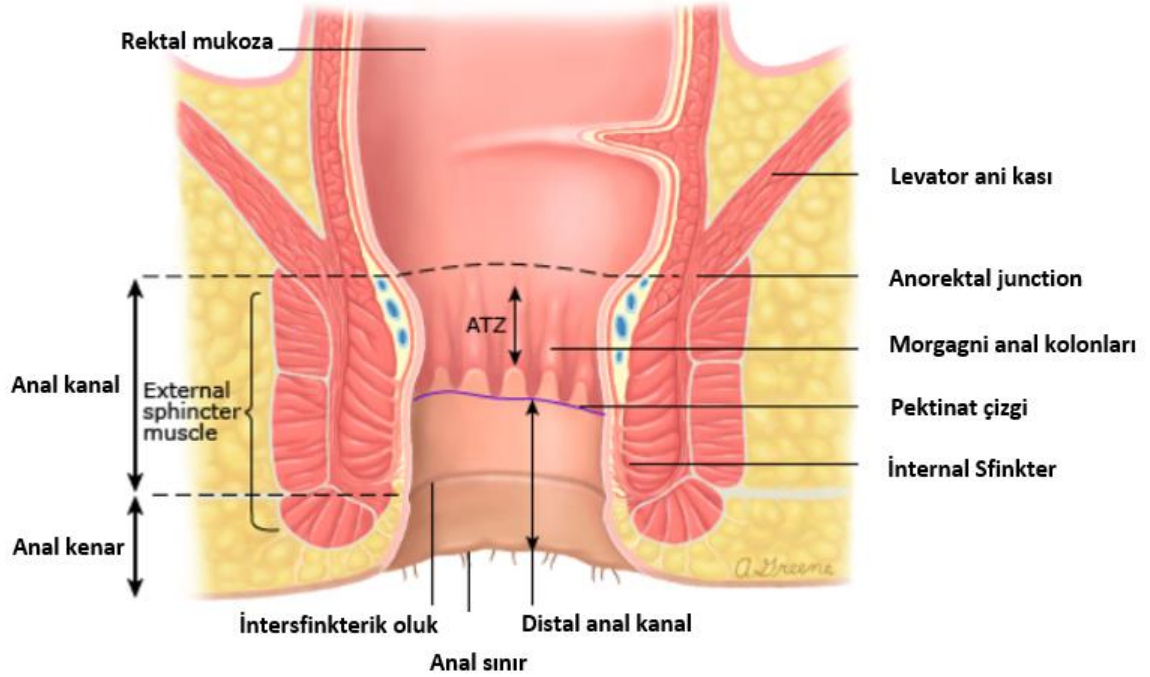


Şekil 10. Anal Kanal Anatomisi

Anal kanalda skuakolumnar bileşke anal kanalın proksimal kısmında bulunur. Rektumun kolumnar epitelinin, anal skuamöz epitele dönüştüğü yerdir. Anal intraepitelyal neoplaziler ve HPV enfeksiyonları, rektal kolumnar epitle, anal skuamöz epitelin birleşim noktası olan anal transformasyon zonunda meydana gelirler. Bu geçiş bölgesi açısından serviksle benzerlik göstermektedir (12). Anal transformasyon zonu, proksimalde skuakolumnar bileşkeyle, distalde pektinat çizgi seviyesine kadar olan mesafeyle sınırlanır.

Anal kapakların üst sınırı embriyolojik olarak arka barsak (hindgut)'tan, alt sınırı proctodeumdan köken alır. Bu iki birleşim noktasında anorektal bileşkenin mukozası çok katlı yassı epitele dönüşür ve pektinat çizgi olarak adlandırılır. Pektinat çizgi anal kanalın iç kısmında anal valfler tarafından oluşturulmuş düzensiz bir çizgi gibidir ve anal kanalı proksimal distal olarak ayırır. Proksimal ve distal kısımlar arteriyel beslenme, sinirsel inervasyon ve lenfatik drenaj açısından farklılık gösterir. Pektinat çizginin üst kısmında kalan alanların kanlanması superior ve middle rektal arterler tarafından sağlanmaktayken, pektinat çizginin altında kalan kısım 2 adet inferior rektal arter tarafından beslenir. Venöz drenaj submukozada yerleşik bir damar pleksusu tarafından sağlanır. Artmış karın içi basıncın olduğu durumlarda (gebelik, pelvik kitle, kronik konstipasyon, asit) bu pleksus dilate olabilir ve rektal kanama veya ağrılı hemoroid oluşumuyla semptomatik hale gelebilir. Pektinat çizginin üstünde visseral inervasyon inferior hipogastrik pleksustan

sağlanır. Sempatik lifler iç anal sfinkterin tonusundan sorumludur. Parasempatik lifler ise iç anal sfinkterin tonusunu inhibe eder ve gayta deşarjı için gerekli olan peristaltik kasılmayı tetikler. Pektinat çizginin üstünde anal kanal sadece gerilmeye duyarlıdır. Pektinat çizginin altında somatik inervasyon pudendal sinirin dalları olan inferior rektal sinirlerden gelir. Anal kanalın bu kısmı ağrı dokunma ve sıcaklığa duyarlıdır. (Şekil-11)



Şekil 11. Anal kanal transformasyon zonu şematize görüntüsü (13)

Fekal kontinans başlıca, puborektalis kası ve internal-eksternal sfinkterlerle sağlanır. Puborektalis kası pelvik diyaframın içindeki anal hiatusu çevreler ve rektumun arkasında hamak oluşturur. Eksternal anal sfinkter, levator ani seviyesinin altında terminal anal kanalı çevreler. Günümüzde artan veriler hem eksternal sfinkterin hem de levator ani kasının fekal kontinans açısından önemli olduğunu ve çok sayıda travmaların pelvik taban işlev bozukluğuna neden olduğunu kanıtlamaktadır.

Yapılmış olan bir MR çalışmasında vajinal doğum yapmış ve eksternal sfinkter hasarı almış kadınların %19,1'inde ve sfinkter hasarı almamış kadınların %3,5'inde levator ani hasasının görüldüğü raporlanmıştır. Doğum eylemi çekmeden sezeryan ile doğum yapan kadınlarda ise levator ani hasarı izlenmemiştir. Eksternal ani hasarı olan kadınlar arasında, majör levator ani hasarı olan kadınlarda fekal inkontinans daha sık izlenmiştir. Başka çalışmalara göre internal anal sfinkter kalınlaşması yaşla birlikte artmakta ve eksternal anal sfinkterin incilmesiyle seyreden sıkma basıncı düşüklüğü

fekal inkontinans ile korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada yaş tek başına fekal inkontinans için belirleyici faktör olmamıştır.

2.2. HPV VE SERVİKAL KARSİNOGENEZ

2.2.1. Papillomavirüsler ve Human Papilloma Virus (HPV)

Papillomavirüsler; bir DNA virüs grubu olup, hayvanların deri ve mukozasında enfeksiyon yapmaktadırlar. Bu virüsler, çoğunlukla fiziksel temas yoluyla bulaşır belirgin bir hastalık yapmazlar. Bugüne kadar 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Bunlar aralarında alfa, beta, gamma, mu ve nu olarak kategorize edilmişlerdir. İnsan vücudundaki tutulum alanları HPV türlerinin cins ve özelliklerine göre şekillenmektedir. Düşük riskli HPV tipleri (6,11,40,42,43,44 ve 54) genital siğillerle ilişkilidir (14). Beta ve Gamma cinslerindeki HPV türleri çoğunlukla çocukluk döneminde düşük viral yükte birlikte deri enfeksiyonlarıyla birlikte seyrederek. Mu cinsindeki HPV'ler daha çok el ve ayak tabanlarında derin siğil yapmalarıyla karakterizelerdir (15).

Human papillomavirüs (HPV), dünyada en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyon olup, sürekli HPV enfeksiyonu serviks kanseri ve genital siğiller riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (16). Dünya geneline bakıldığında HPV tüm kanserlerin yaklaşık %4,5'undan sorumludur (2). HPV'le ilişkili tümörler olarak; serviks, anal kanal, vajina, penis, orofarenks, vulva, oral kavite ve larinks tümörleri sayılabilir (17).

HPV, Papillomavirüsler (PV'ler) grubuna dahil olan çift iplikli bir DNA virüsüdür (18). Papillomavirüsler (PV'ler), omurgalıların epitel hücrelerine afiniteye sahiptir ve bu hücrelerde yaptıkları enfeksiyon sonucunda burada neoplazilere (tümör oluşumlarına) neden olabilirler (19). Ancak her enfeksiyon kanser ile sonuçlanmaz. Örneğin 50 yaşına kadar kadınların yaklaşık %80'inin enfeksiyon kapmış olduğunu gösterilmiş olup bunların çok az bir kısmında kanser gelişimi gündeme gelecektir (20).

Bugüne kadar elde edilen veriler doğrultusunda HPV en önemli insan karsinojenlerinden biri olarak gösterilmektedir (21). Belgelendirilmiş 448 HPV tipinden yalnızca 12'si kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır. HPV tiplerinin çoğu kansere neden olmaz (1). İnsanlarda hastalık ve servikste premalign/malign lezyonlar yapan HPV tipleri alfa grubunun içerisinde yer alırlar. Grup 1 Karsinojenler (High Risk (HR) HPV) içerisinde bulunan HPV16, HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 Alpha-9'da; HPV18, HPV

39, HPV45 ve HPV 59 Alpha-7'de; HPV 51 Alpha-5'te; ve HPV56 Alpha-6'da olarak sınıflandırılırlar. HPV68 Alpha-7 grubunda muhtemel karsinojen olarak sınıflandırılır. Bunların haricindeki HPV tiplerinin karsinojenik olması nadiren gözlenir (22). Bu gruplardaki yüksek riskli HPV tipleri cinsel yolla bulaşırlar ve genellikle immün sistem aracılığıyla %80'i 3 yıl içerisinde etkisiz hale getirilirler. Sadece yaklaşık %3'ü 7 yıl içerisinde serviksin premalign/ malign lezyonlarına dönüşür (23). Kanserleşme yolunda ilerleyen HPV enfeksiyonları, enfeksiyonun persiste etmesinden kaynaklıdır (24).

Servikal kanserlerin %70'inden HPV16 ve HPV 18 sorumludur. Bunlar arasından servikal kanser oluşturma oranına bakıldığında; servikal kanserlerin %60'ını oluşturarak HPV16 en onkojenik tip olarak öne çıkmaktadır (25). HPV'nin karsinojen olma sürecindeki genetik varyantları ayırt etmek konusunda güçlükler mevcuttur. Bunun en önemli nedeni yaygın HPV genom dizilerinin eksikliğidir, genomların olması durumunda da veri yorumlaması kompleks hale gelebilir (26). HPV tiplerinin kanserojen olmalarıyla genetik benzerlikleri arasında kuvvetli bir ilişki yoktur. HPV18 ve HPV16 yüksek derecede kanserojenlerdir ancak genomları birbirinden oldukça farklıdır ve HPV 18 genellikle bazal lezyonlara neden olur. Benzer bir şekilde; HPV 31 ve HPV 35 genetik olarak HPV 16'ya benzemektedirler ancak HPV 16'ya göre karsinojen olma özellikleri oldukça düşüktür.

2.2.2. HPV ve Kanser Epidemiyolojisi

HPV, birçok dokuda kanser gelişimine neden olabilmektedir. Bu kanserlerin sıklıkları arasında servikal kanserler açık ara öndedir (27). Servikal kanserler en sık 50-59 yaş aralığında görülür. HPV ile servikal kanser arasındaki ilişki, sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiye çok daha kuvvetlidir (28). Serviks kanseri Dünya genelinde kadınlar arasında dördüncü en sık görülen ve ölüme sonuçlanan kanser türüdür. 2012 yılında yapılan bir çalışmada, 600.000 invaziv kansere HPV'nin sebebiyet verdiği görülmüştür. Bunların 500.000'den fazlasının invaziv serviks kanseri olduğu tespit edilmiştir ve 250.000 ölüme neden olmuştur. Erkeklerde ise bu oran oldukça düşüktür. (<%1). Serviksin HPV'ye karşı yüksek oranda duyarlılığı vardır ve HPV bu dokuda karsinogenez özelliğini rahatlıkla gösterir (29). 2012 yılında HPV'ye bağlı gelişen kanser sayıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

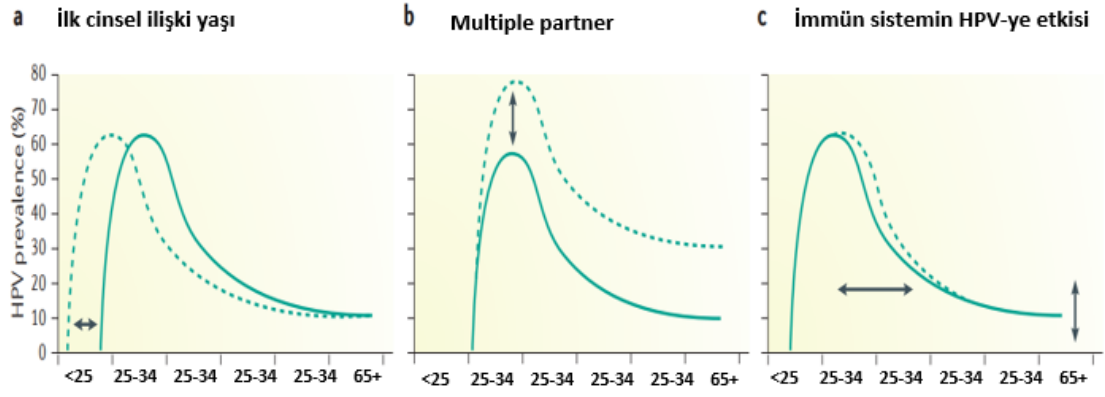
Tablo 1. 2012'de HPV'ye bağlı olarak gelişen yeni kanser vaka sayısı

Kanser Türü	Yeni Vakalar	HPV'ye Bağlı Gelişen Vakalar	Vaka Gelişim Oranı	Erkek Hastada Gelişen Vakalar	Kadın Hastada Gelişen Vakalar
Serviks	528.000	528.000	100	-	528.000
Anüs	40.000	35.000	88	17.000	18.000
Vagina ve Vulva	49.000	20.000	41	-	20.000
Penis	26.000	13.000	51	13.000	-
Orofarenks	96.000	29.000	31	24.000	6.000
Oral Kavite ve Larenks	358.000	9.000	2.4	7.000	2.000
Total	1.097.000	634.000	58	61.000	574.00

HPV direkt temas yoluyla bulaşır. En yaygın bulaşma şekli vajinal ve anal ilişki olarak kabul edilse de virgino olduğunu beyan eden kişilerde de enfeksiyon gözlenmiştir (30). Enfeksiyonların çoğu cinsel aktif olunan ilk yıllar içerisinde oluşmaktadır. 603 üniversite öğrencisini kapsayan bir çalışmada, HPV enfeksiyonlarının yaklaşık %40'ının ilk 2 yılda oluştuğu görülmüştür (31). HPV enfeksiyonunun oluşma riskini artıran etkenlerin en başında çoklu cinsel partnerin varlığı yer alır. Yapılan birçok çalışma bunu desteklemektedir. Cinsel partner sayısında artış olan kişilerde, HPV enfeksiyonu da daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Şekil-12'de yaşlara göre değişimler gösterilmektedir.

İlk koitus yaşının erken olması ve evlenme yaşının küçük olması HPV enfeksiyonu ardından servikal kanser gelişimi riskini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada 16 yaşından küçük bir yaşta evlenen kadınlarda, 20 yaşından sonra evlenen kadınlara göre servikal kanser gelişme oranı yaklaşık %50 oranda daha fazladır (32). Kondomlar, bulaş riskini azaltabilir ancak HPV enfeksiyonunun bulaşması açısından %100 koruyucu değildir.

HPV enfeksiyonunun gelişmesinde cinsel partner sayısı ve ilk koitus yaşının erken olması haricinde risk faktörleri de mevcuttur. Diğer risk faktörleri arasında kişinin 30 yaşından büyük olması, doğum yapmış olması (multipariteli olması), ilk cinsel ilişki yaşının erken olması, immün supresyon yaratacak durumların olması, sigara kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı sayılabilir (33). Ek olarak; HPV varlığıyla birlikte Herpes Simpleks Virüs (HSV-2) ve Chlamidya Trachomatis enfeksiyonlarının var olması, olmayanlara göre servikal kanser gelişme riskini artırmaktadır (34).



Şekil 12. Kadınlarda yaş gruplarına göre değişkenlik gösteren HPV prevalanslarının grafikleri

(A) İlk cinsel ilişkiye girme yaşıyla, HPV prevalansı paralellik göstermekte. B) Eş zamanlı partner sayısı arttıkça, HPV prevalansı artmakta C) Mevcut partnerin aynı kalması, immün yanıt, servikal kanser tarama programlarıyla birlikte HPV prevalansının seyri)

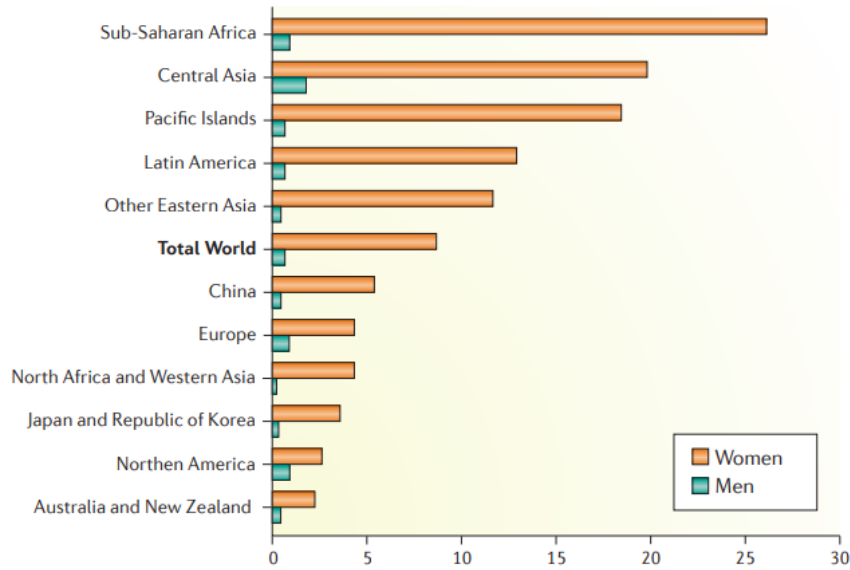
Oral kontraseptiflerin servikal kanserleri nasıl artırdığına yönelik henüz kesin kabul gören bir mekanizma mevcut değildir. HPV pozitifliği olan hastaların OKS kullanmaları durumunda enfeksiyonun servikal kansere ilerleme riskinin 2 kat arttığı düşünülmektedir ve bu risk artışı OKS'yi bıraktıktan 10 yıl sonra normale döner (35).

Sigara içimi skuamöz hücreli kanserle direkt olarak ilişkilidir. Sigara içiminin vücutta yarattığı stres durumu, Serbest Oksijen Radikallerinin artışı, vücuttaki detoksifikasyondan sorumlu enzimi kodlanmasında görev alan GST genotipindeki polimorfizmi ile onkojenik HPV enfeksiyonunun artmasına ve immün sistemin enfeksiyona yanıt verememesine sebep olur. HPV pozitifliğiyle sigara ilişkisini araştıran bir çalışmada, servikal hücrelerin sigarada bulunan benzopiren ile karşılaşması sonucu hücredeki HPV sentezini artırdığı görülmüştür (36).

Yapılan bazı çalışmalarda HPV enfeksiyonu ve servikal kanserli hastalarda, bu hastaların bazı besin gıda ve ilaç kullanımlarında benzerlik olduğu tespit edilmiştir. Folat düzeyi düşük olan hastalarda HPV16 enfeksiyonunun gelişmesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (37). Vitamin A (Retinol) düzeyi düşük olan kadınların, yüksek olanlara göre servikal kanser progresyonunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (38). Dietilstilbestrol (DES) kullanımı olan hastalarda vajen ve serviks kanseri daha sık görülmüştür (39).

HPV ilişkili servikal kanser gelişiminde, ülkelerin gelir düzeyleri ve buldukları

coğrafi bölgeler de önemli bir rol oynamaktadır. Bu farklılığın oluşmasında mevcut bölgedeki HPV prevalansı ve kanser tarama programlarının düzgün uygulanması rol oynamaktadır (40). Gelişmekte olan ülkelerde ve az gelişmiş ülkelerde servikal kanser oranları çok daha yüksektir. Bu oran yaklaşık %84'ü bulmaktadır (yılıda 445.000 kadın). Bu ülkelerde görülme sıklığı açısından meme kanserinden sonra ikinci sırada yer alır (41). Oranın bu ülkelerde yüksek olmasının altında düşük sosyoekonomik seviyede olan kişilerin önleyici sağlık hizmetleriyle ilgili bilgilerinin ve ulaşımının yetersiz olması, taramaların yetersiz veya kalitesiz yapılması, beslenme şekillerinin daha sağlıksız olması yatmaktadır (Şekil 13) (42). Gelişmiş ülkelerde; toplumun bilinç düzeyi, sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylığı ve aşılama programlarının sağlıklı işlemeyle birlikte serviks kanseri tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturur.



Şekil 13. 2012 yılında HPV ilişkili ortaya çıkan kanser oranı (15)

Dünya geneline bakıldığında yaşa standardize edilmiş 100.000 kadın değerlendirildiğinde, serviks kanseri oluşma insidans oranı 14, mortalite oranı 6,8 olarak tespit edilmiştir. Bu veriye ülkeler ve bölgeler açısından bakıldığında serviks kanseri insidans oranı Doğu Afrika'da 42,7 iken Batı Asya'da 4,4'dür. Mortalite oranı ise Avusturalya'da 1,5 iken, Doğu Afrika'da 27,6 olarak karşımıza çıkmaktadır (43, 44).

Anogenital kanserler açısından değerlendirildiğinde, bu kanserler servikal kansere göre daha az yaygındır ve veriler sadece yüksek gelirli ülkelerde sağlıklı olarak rapor

edilmektedir. Serviks kanserinin neredeyse tamamına, skuamöz anal kanserlerin yaklaşık %90'ına HPV neden olmaktadır. Vulva ve penis kanserinde bu oranlar çok daha düşüktür (yaklaşık <%50). Bunun nedeni; vulva ve penis kanserlerinde kanserleşmeye neden olabilecek kronik inflamasyon gibi daha sık görülebilen nedenlerin var olmasıdır (45).

HPV enfeksiyonlarının %80'ine yakını immün sistem tarafından 2-3 sene içerisinde baskılanır. HPV'ye maruz kalan her kişide enfeksiyon oluşmaz ve enfeksiyonun kronikleşmesinde ve persiste etmesinde, baskılanamaması önemli bir rol oynar. HPV vücuda girdiğinde immün sistemde minimal bir inflamasyon oluşumunu uyarır ve bu persiste enfeksiyon oluşmasının önüne geçilmesinde önemli bir rol oynar (46). Farklı risk faktörleri olduğu gibi kişide immün süpresyon yaratacak bir durumun olması enfeksiyonun seyrini değiştirebilir. Bu bağlamda; organ transplant alıcıları ve CD4 sayısı düşük, HIV enfeksiyonu olan kadınlar servikal HPV persistansı açısından daha yüksek riske sahiplerdir.

Orofarenks kanserlerinde oluşma şekline göre kanserler 2 alt tip arasında sınıflandırılmaktadır. Bunlardan biri sigara ve alkol kullanımına bağlı olarak gelişen tip bir diğeri ise HPV'yle bağlı gelişen tip olarak nitelendirilmektedir. Ülkelerin gelişmişlik düzeyleriyle, HPV ilişkili orofarenks kanser oranları birbiriyle paralel seyretmektedir. Bunun nedeni olarak da yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerdeki tütün içme oranlarının son 20 yılda düşmesi ve HPV enfeksiyon oranlarının artması gösterilmektedir (47).

Her bölgede olduğu gibi orofarenks kanserlerinde ve lezyonlarında oral HPV prevalansı incelenen popülasyona göre farklılık göstermektedir ve erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir. Yapılan 2 farklı meta-analizde 4581 ve 3762 sağlıklı birey üzerine inceleme yapılmıştır. İlk meta-analizde oral HPV prevalansı %4,5, ikinci yapılan meta-analizde %7,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda bildirilen sonuçlarda, örneklemelerin farklılık gösterdiği bilinmektedir (48, 49). ABD'de yapılan bir çalışmada ise; genel popülasyondaki HPV prevalansı %6,9 olarak tespit edilmiştir ve erkeklerle kadınlar arasında önemli bir fark mevcuttur. Sadece erkekler değerlendirildiğinde oran %10,1 iken, kadınlarda bu oran %3,6 olarak karşımıza çıkmaktadır (50). Oral HPV16 prevalansı (%1,3), servikal ve anogenital sistemle oranladığımızda çok daha düşük olarak karşımıza çıkmaktadır.

HPV enfeksiyonlarının latent kalması ile vücuttan tam olarak temizlenmiş olması arasındaki ayrımı net yapabilmek mümkün değildir. Bugün için elimizde olan testler bu veriyi göstermekte yeterli değildir. Daha önce HPV DNA testi negatif bir hastanın sonucunun tekrar pozitif saptanmış olması; bize yeni bir HPV enfeksiyonunu veya latent

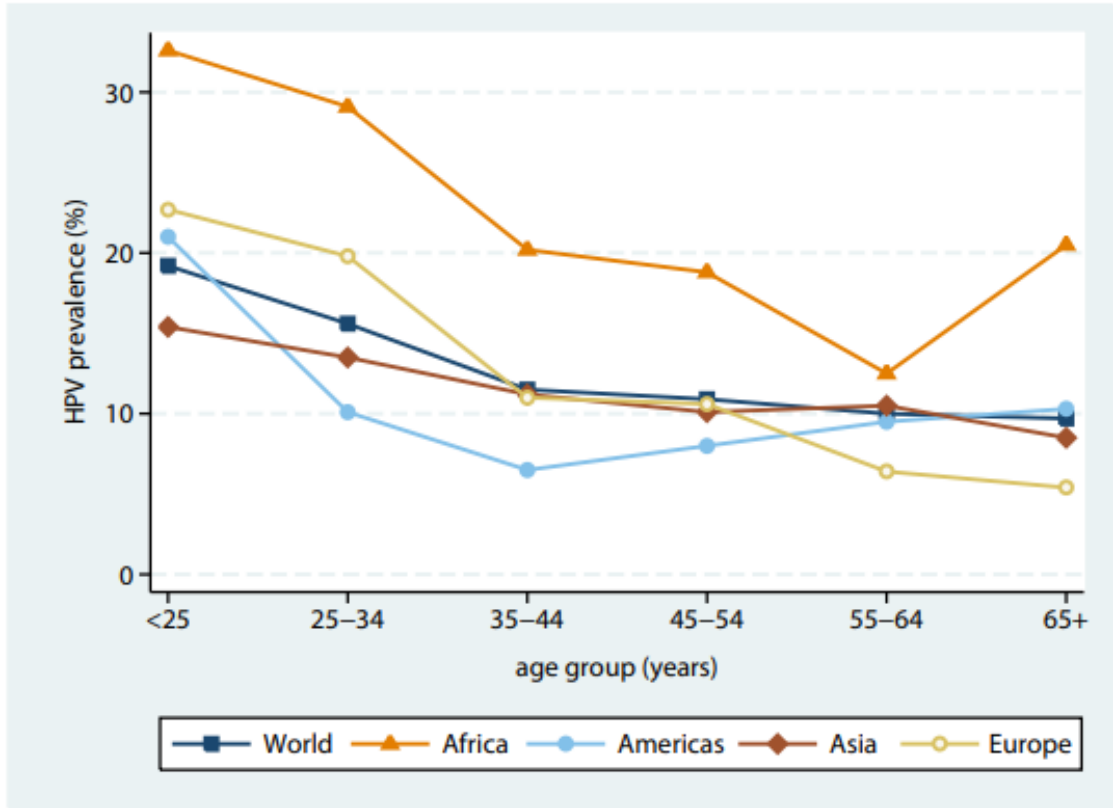
bir enfeksiyonun re-aktive olmasını gösterebilir. Latent enfeksiyonun tekrar ortaya çıkma ihtimalinin yaşla birlikte arttığı tahmin edilmektedir. Bu görüşün altında da yaş ilerledikçe yeni cinsel partner sayısının azalması, kişinin immün sisteminin daha zayıf olması yatar. Tüm bu öngörüler belirli yaş popülasyonunda gözlenen yaşlılıkta HPV prevalansının ikinci kez artış oranlarını açıklamaya yardımcı olabilir. Latent enfeksiyonların re-aktive olmasının servikal kanser gelişimiyle ilişkisinin kuvvetli olmadığı düşünülmektedir.

Prevalans; kelime anlamı olarak belirlenmiş bir nüfusta, belirli bir zaman dilimi içerisinde çalışma kapsamında yer alan belirli bir hastalığa sahip tüm olguların oranıdır. Hastalığın toplum içerisindeki yaygınlığı olarak değerlendirilebilir. Belirlenen nüfusta hasta sayısının, risk altındaki nüfusun sayısına bölünmesiyle belirlenir. İnsidans, prevalanstan farklı bir kavramdır, belirli bir nüfusta belirli bir zamanda yeni gelişen vaka sayısını ifade eder.

HPV prevalansı, her hastalıkta olduğu gibi bölgesel, ülkesel olarak farklılık göstermektedir. Bunun bilinmesi bölgedeki kişilerin risk belirlenmesinin yapılması ve yönetiminin ona göre yapılması açısından kritiktir. Mevcut bölgedeki prevalansın yüksek olması HPV'nin kişiler arasında yaygınlığının da daha yüksek olması sonucunu doğurmaktadır ve bu da bulaş riskini doğrudan artıran bir etkidir.

Servikal sitolojilerin, servikal premalign lezyonların, servikal malign lezyonların, anogenital lezyonların ve kanserlerin, orofarenks lezyonlarının ve kanserlerinin HPV'yle ilişkili olduğu bilinmektedir. Her organın ve lezyonun HPV'yle ilişkisi değişkenlik göstermektedir. Aradaki bağlamın bilinmesi, hastanın içerisinde bulunduğu riskin belirlenmesi açısından kritiktir. Bu konudaki en güncel veriler Institut Catala d'Oncologia (IOC)/ HPV ve Kanser Hakkında Bilgi Merkezi (IARC) tarafından yapılan sistematik incelemeler ve meta-analizlere dayanmaktadır (4).

Normal servikal sitolojisi olan kişilerde, HPV enfeksiyonunun küresel prevalansı %11,7 olarak tahmin edilmektedir. Prevalansın arttığı yerler arasında Afrika ve Okyanusya bulunmaktadır (Şekil 14). Bu hastalarda enfeksiyonun %70-90 arası asemptomatik seyrederek ve 1-2 yıl içerisinde kendiliğinden gerileme eğilimindedir.



Şekil 14. Servikal sitolojisi normal olan kadınlarda, Dünya genelinde ve bölgelere göre HPV prevalansının yaşa göre dağılımı (51)

HPV en sık genç kadınlarda görülür. 25 yaşın altındaki kadınlarda pik yapmaktadır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte özellikle Avrupa ve Amerika’da HPV prevalansının düştüğü bilinmektedir. Bu düşüş Afrika ve Asya’da diğer bölgeler kadar belirgin değildir. Batı Afrika ve Güney Amerika’nın bazı bölgelerinde yaşlı kadınlarda ikinci bir pik gözlenir. Bunun altında da latent enfeksiyonun re-aktive olmasının yattığı düşünülmektedir (51). HPV tipleri açısından global bir değerlendirme yapıldığında, normal servikal sitolojisi olan kadınlarda en sık görülen yüksek riskli HPV tipi HPV16’dır (%3,2) ve bu bağlamda en onkojenik tip olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sıralama HPV18 (%1,4), HPV52 (%0,9), HPV31 (%0,8) ve HPV58(%0,7) şeklinde ilerlemektedir. Bu oranlar değerlendirilirken verilerin global anlamda ortaya çıkarıldığı, bölgesel farklılıkların olabileceği bilinmelidir (4, 51). (Şekil-15)

Servikal prekanseröz lezyonu olan kadınlarda HPV ilişkisi daha kuvvetlidir ve bu verilerle desteklenmektedir. ASCUS lezyonlarının %52,5’inde, düşük dereceli servikal lezyonların (düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LG-SIL) ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN1)) %74,8’inde, yüksek dereceli servikal lezyonların (yüksek

dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSIL) ve CIN2/CIN3)) %88,9'unda HPV tespit edilmiştir. HPV 16 düşük dereceli servikal lezyonların %19,3'ünde, yüksek dereceli servikal lezyonların %45,1'inde tespit edilmiştir ve bu anlamda en sık görülen tip olmaktadır.

Normal servikal sitolojiyle kıyaslandığında, servikal prekanseröz lezyonlarda özellikle HPV16, HPV18, HPV45'in prevalansının bu denli artmış olması, HPV'nin karsinojenik potansiyelini ve etkisini gözler önüne sermektedir (52).

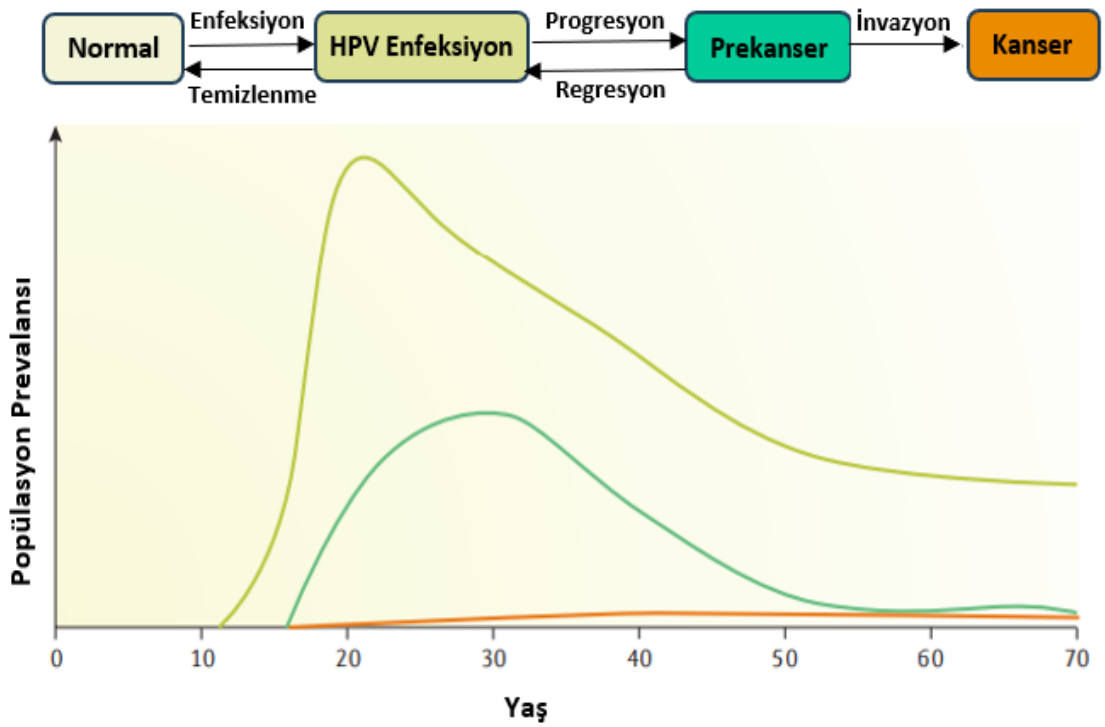
HPV enfeksiyonlarının sadece servikal lezyonlara değil, anogenital ve oral lezyonlara da neden olduğu bilinmektedir. Bu lezyonların HPV ile olan ilişkisi, servikal lezyonlar kadar yüksek değildir ve konuyla ilgili servikal lezyonlar kadar çok çalışma bulunmamaktadır. Ancak HPV enfeksiyonlarının yol açabileceği ve öngörülebilir riskler açısından HPV'nin anogenital ve oral kanaldaki prevalanslarının bilinmesinin faydası vardır.

Erkeklerdeki HPV enfeksiyonu prevalansı kadınlara göre daha yüksektir ancak persistans çok daha düşük ihtimaldedir. Kadınlarda HPV yaşa göre değişkenlik daha fazla gösterirken, erkeklerde bu değişkenlik daha minimal seviyededir. Numune alım tekniğinin farklı olması, örneklenen anatomik bölgenin farklı olması ve incelenen popülasyonların değişkenliği nedeniyle net veri elde etmek daha güçtür çalışmalara göre farklılık göstermektedir (53). Anatomik olarak değerlendirildiğinde ise erkeklerde HPV en sık penis bölgesinde, en düşük ise üretra bölgesinde bulunmaktadır.

Anal HPV enfeksiyonu değerlendirildiğinde, her iki cinsiyette de enfeksiyon sıkça tespit edilir. Görülme sıklıkları cinsiyet ve cinsel yönelime göre değişkenlik göstermektedir. HIV pozitif olan ve erkek-erkek ilişkisi olan kişilerde anal HPV prevalansı en yüksek seviyededir. Erkek-erkek cinsel ilişkisi olan kişilerde anal HPV prevalansı (58,8) iken bu veri kadınlardaki anal HPV prevalansının (%30,7)'nin yaklaşık 2 katıdır. Kadınlara ilişkisi olan erkeklerde ise bu oran (%14,2) olarak tespit edilmiştir ve bu oran kadınların anal HPV prevalans oranının yaklaşık yarısına denk gelmektedir. Kadınlarda eş zamanlı servikal ve anal HPV düzeylerini gösteren çalışmalarda HPV prevalansları arasında korelasyon tespit edilmiştir ve aynı şekilde yaşla birlikte bu oran düşmektedir (12, 53).

2012 yılında yapılan bir çalışmada yeni gelişmiş kanser vakalarının %4,5'inin HPV ilişkili olduğunu, bu oranın o yıl içerisinde enfeksiyona bağlı gelişen kanserlerin %29,5'ine denk geldiğini ve bu vakaların %80'inden fazlasının serviks kanseri olduğunu bilmekteyiz (27). 2015 yılında ICO/IARC HPV ve Kanser Bilgi Merkezi tarafından

güncellenen meta-analizlerde, serviks kanserlerinde HPV16 dünya genelinde en yaygın görülen genotip olma özelliğini %60,6 oranında görülerek korumaktadır. Afrika Bölgesinde HPV16 açısından bu oran %49 iken, Avrupa’da 58,8’dir. HPV16’yı görülme sıklığı açısından sırasıyla HPV18 ve HPV45 takip etmektedir. HPV16 %61,7’lik oranla en sık skuamöz hücreli karsinomda (SKK)’da %50 oran ile adenokarsinomlarda tespit edilmektedir. HPV 18, skuamöz hücreli karsinomlarda %8,3 oranında, adenokarsinomlarda %32,3 tespit edilir. Bu oran HPV45 için skuamöz hücreli karsinomlarda %5,4 iken adenokarsinomlarda %11,9’dur (54).



Şekil 15. HPV enfeksiyonundan serviks kanserine ilerleyen sürecin yaşlarla birlikte kavramsal modeli (15)

HPV enfeksiyonlarının serviks kanseri haricinde anogenital bölgede de (vulva, vajen, penis, anüs) kanseri yaptığı da bilinmektedir. Bu bölgelerin kanserlerinin oranı servikal kanser oranına göre çok daha düşüktür. Yapılan bir çalışmada, Dünya genelinde 115.000 anogenital bölge kanseri tespit edilmiş olup, bunların 68.500’ü HPV enfeksiyonuyla ilişkilidir. Erkeklerde 17.000 anal kanalda, 13.000 peniste olmak üzere toplam 30.000 adet kanser tanısı konmuştur. Kadınlarda ise 18.000 anal kanalda, 8.500 vulvada, 12.000 vajinada olmak üzere toplam 38.500 vakaya teşhis konmuştur (2, 27). Anogenital kanserler genellikle skuamöz hücreli karsinomlardır.

Anogenital kanserler içerisinde özellikle anal kanal kanserlerinin insidansında bir artış gözlemlenmektedir. Bunun sebebi olarak da HPV'ye maruziyeti artıran cinsel davranış değişkenlikler gibi risk faktörleri gösterilmektedir (55). Bu kanserlerin HPV'yle olan bağlantısına bakıldığında; anal kanal kanser vakalarının %88'i, penil kanser vakalarının %51'i, vajinal kanser vakalarının %78'i, vulvar kanser vakalarının %15 ile %48 arasında değişen sıklıkta ilişkileri olduğu görülmüştür (27).

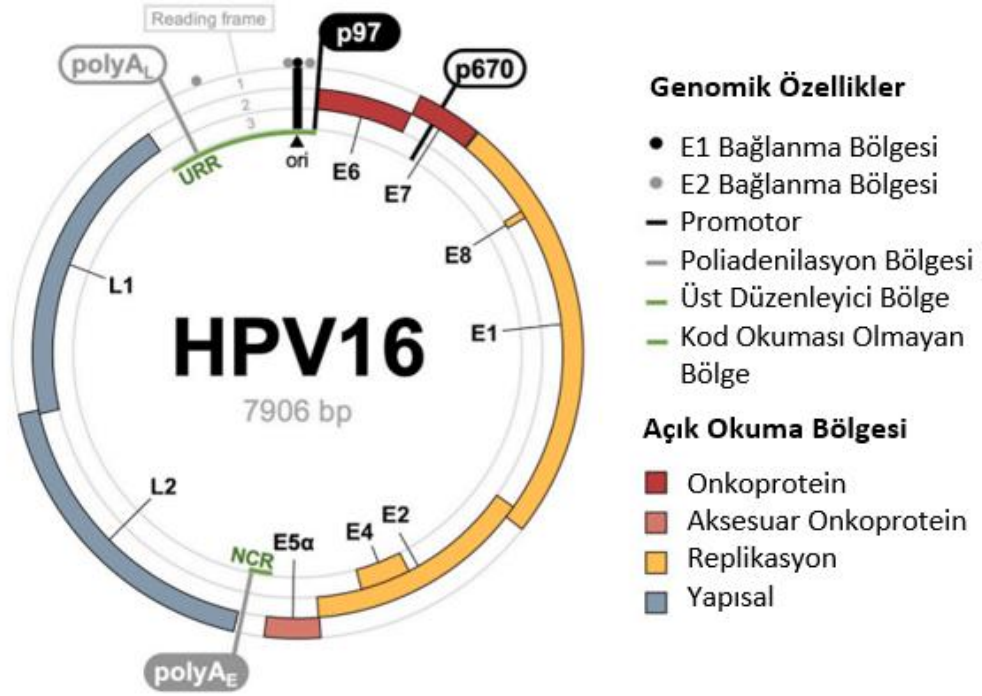
Serviks kanserinde olduğu gibi anogenital kanserlerde de HPV16'nın görülme sıklığı olarak belirgin üstünlüğü mevcuttur. Hatta anal kanal gibi bazı bölgelerde servikal kanser ilişkisinden daha yüksek tespit edildiği de görülmüştür. Servikal kanserlerde HPV16 görülme oranı %60,6 iken, anal kanal kanserlerinin %71,4'ünde tespit edilmiştir. Vajinal kanserlerde %43,6, vulvar kanserlerde %19,4, penil kanserlerde %22,8 olarak belirtilmektedir (4).

Bahsedilen tüm bu verilerin ışığında HPV enfeksiyonunun varlığı, tespiti ve yönetimi daha da kritik bir hal almıştır. HPV enfeksiyonlarının sıklığı arttıkça, insan sağlığına etkileri daha sık gözlenmektedir. Son yıllardaki HPV ilişkili kanserlerin sayısının artması HPV enfeksiyonlarının tespitini ve takibinin mutlaka daha sistematik bir şekilde yapılması gerektiğini gözler önüne sermiştir. HPV ilişkili enfeksiyonların ve bunlara bağlı olarak kanserlerin artması küresel anlamda bu konunun üzerine düşülmesi gerektiğini açıkça göstermektedir.

2.2.3. HPV Onkojenite ve Patofizyolojisi

Papillomavirüsler tip fark etmeksizin ortak bir genom organizasyonunu paylaşmaktadırlar. Yaşam döngüleri ve ardından enfeksiyon oluşturma süreçleri farklılaşan bir epitelyal hücreye enfekte olmaya dayanır. Virüs partikülleri L1 gen ürününün 360 kopyasından oluşan, 8000 baz çiftine sahip olan, çift sarmallı dairesel bir DNA içeren, zarf içermeyen, ikosahedral bir kapsid tarafından oluşturulmaktadır (56). L2 proteinleri de kapsidi DNA içeriğine bağlar; sayıları daha az ve değişkendir (57). Papillomavirüs genomlarında sekiz veya dokuz adet açık okuma çerçevesi vardır. Enfeksiyon sonrası yaşam döngüsü kompleks bir mRNA aktivasyon döngüsü üzerinden kontrol edilir. Bu döngüde rol alan belirli kodlayıcılar vardır. Bunları erken açık okuyucular ve geç açık okuyucular olarak nitelendirebiliriz. Erken açık okuyucular daha çok virüsün replikasyonu ve enfeksiyonun başlangıç aşamasında rol almaktadırlar.

Genellikle, virüsün hücre içerisinde çoğalmasından sorumlulardır. Geç açık okuyucular ise virüs partiküllerinin oluşumundan ve enfeksiyonun ileri safhalarında rol alan proteinlerle ilişkililerdir. Bunlar, virüsün hücre içerisinde çoğalmasını ve yeni viral partiküllerin oluşmasından sorumlulardır. (Şekil-16)



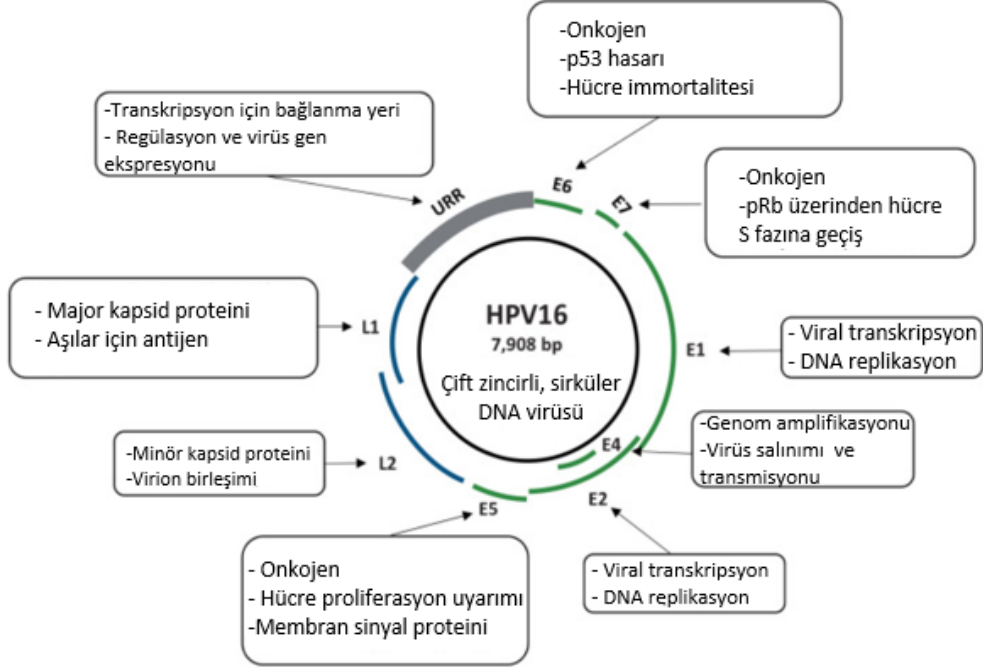
Şekil 16. HPV16'nın genom diyagramı (58)

Her 2 okuyucu da farklı promotorlar tarafından uyarılır. HPV'deki erken açık okuyucular E1, E2, E4, E5, E6, E7 proteinleri olarak kabul edilmektedir ve başlarındaki 'E' harfi early anlamında yani erken anlamını taşır. Geç açık okuyucular ise L1 ve L2 proteini olarak kabul edilir ve başlarındaki 'L' harfi late anlamında yani geç anlamını taşır. Bu proteinleri temel ve yardımcı proteinler olarak da ayırmak mümkündür. E1, E2, L1 ve L2 temel proteinleri oluştururlar. E1 ve E2 daha çok virüsün replikasyonunda görev alırken diğer temel proteinler olan L1 ve L2 virüs oluşumunda rol alırlar. Bu proteinlere temel denmesinin nedeni, papillomavirüsler arasında yüksek derecede korunmuşlardır ve çok farklılık göstermezler. Bunlara karşılık yardımcı proteinler olarak nitelendirilen (E4, E5, E6, E7) her tipteki işlevsel özellikleri bakımından farklılık gösterirler. Bu proteinlerin işlenişi ve farklı kodlanmaları HPV tipinin farklı hastalıklara neden olmasına, tiplerin düşük/yüksek risk olarak ayrışmasına neden olur. Yüksek riskli HPV grubu ve düşük riskli HPV grubu arasından özellikle E6 ve E7'nin kodlanması ve genetik ekspresyonu

açısından farklılıklar mevcuttur (59).

HPV'nin enfeksiyon oluşmasında ve yaşam döngüsünün devam etmesinde her proteinin kendine has bir görevi vardır. Proteinleri ve bunların hücre döngüsündeki görevlerini özetlemek gerekirse:

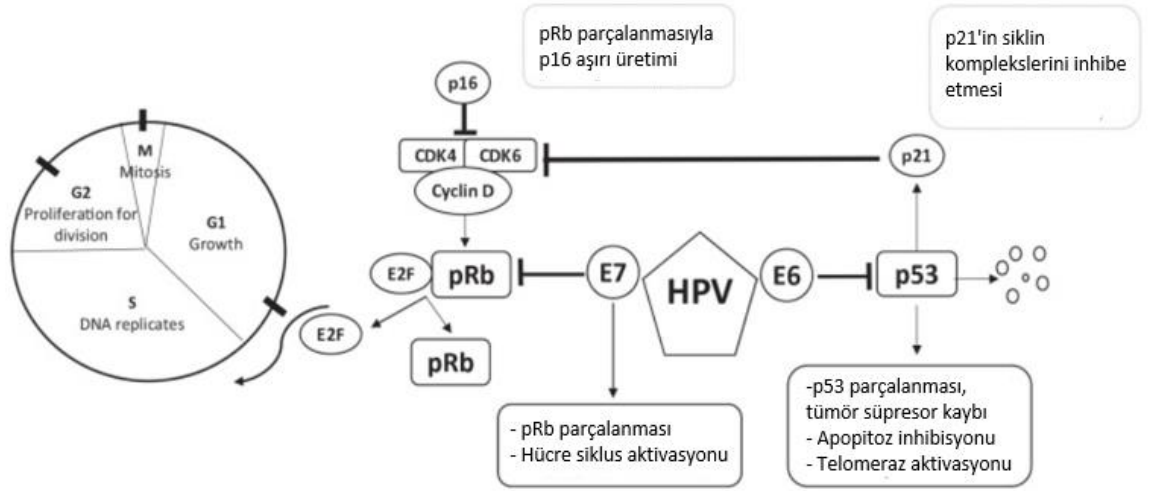
- E6 ve E7: Bu proteinler temel onkojenik proteinlerdir. E6 onkojenitesini, tümör süpresör gen olan p53'ü inaktif etmesi üzerinden, E7 ise yine tümör süpresör gen olan pRB'yi inaktif etmesi üzerinden gösterir (60). Farklı mekanizmalarla hücrel farklılaştırmayı geciktirmek, DNA replikasyonunu sağlamak ve konak immün sistemden korunmak gibi işlevleri de vardır (61). Bu proteinlerin bu fonksiyonlarıyla birlikte serviks kanseri gelişmesi yönünde ciddi rolleri vardır.
- E5: Bu protein, virüsün onkojen özelliğini göstermesi için yardımcı bir onkoproteindir. Major histocompatibility complex (MHC) ekspresyonunu azaltır ve Sitotoksik (CD8+) T hücrelerine protein sunumunu bozar. Bu sayede konak immün sisteminden kaçışta rol oynar (62). E5 α , E5 β , E5 γ , E5 δ şeklinde dört farklı gruba ayrılır. Özellikle E5 α onkojenitesi yüksek HPV tiplerinde bulunur.
- E1 ve E2: Temel viral proteinler olarak görev alırlar. E1 özellikle replikasyonda görev alır. E2 virüsün ana kromozomlarına bağlanmasında rol alır ve virüsün yaşam döngüsünün belirli dönemlerinde E6 ve E7'ye dönüşür (63). İmmün sistemden kaçma noktasında da rolü vardır.
- E4: Konağın üst epitelindeki hücrel keratini bozarak virüs sentezine ve salınımına yardımcı olmaktadır. Sayısal olarak en yüksek bulunan proteinlerden biridir (64). Koruyucu proteini yoktur, E1'e bağlanarak hareket eder.
- L1 ve L2: L1 major kapsid proteinidir ve viral partikül başına 360 kopyasız mevcuttur. Virüsün konak hücreye bağlanmasından ve girişinden sorumludur. HPV tipleri arasında en korunmuş protein olarak çıkar. Bu özelliğiyle HPV tiplerini tanımlamak için kullanılır. Aşılar L1 proteini üzerinden etki göstererek bağışıklığı sağlarlar. L2 minör kapsid proteinidir. Virüs dokuya enfekte olduktan sonra, viral genomları çekirdeğe ulaştırır. Bahsedilen proteinlerin işlevleri Şekil 17'de özetlenmiştir.



Şekil 17. HPV replikasyonunda rol oynayan proteinler ve fonksiyonları

HPV'nin yapısında bulunan tüm proteinlerin yaşam döngüsünde mutlak rolü vardır. İncelememiz ve irdelememiz gereken, virüsün onkojenik özelliklerinin ortaya çıkmasındaki ana faktörler olan E6 ve E7 proteinleridir. Bu proteinler farklı mekanizmalarla virüsün dokuda onkojenik özelliğini göstermesini sağlarlar. E6'nın p53'ü inhibe ettiğini, E7'nin ise retinoblastom (RB)'yi inhibe ettiğini bilmekteyiz. E6/E7 kompleksi bu faaliyetlerle; kromozomal instabiliteye neden olması, apoptotik sinyal yollarının inhibisyonu ve telomeraz aktivitesinin artması gibi birçok onkojenik etkiye neden olmaktadır (65). p53, normal koşullarda hücrede p21 aracılığıyla hücre döngüsünün kontrol noktalarına etki ederek hücrelerin olağan dışı büyümelerinin önüne geçer. E6, p53'ü devre dışı bırakarak, hücrenin mitoz döngüsünün uyarılmasına ve apoptozun inhibe edilmesine neden olur.

E7 RB'ye bağlanır ve parçalanmasına neden olur. Parçalanmış olan RB, E2F'nin aktifleşmesine sebebiyet verir (66). E2F'nin aktifleşmesi hücre döngüsünün G1/S kontrol noktasının fonksiyonunu yerine getirememesine ve hücre döngüsünün S fazına geçilerek devam etmesine yol açar. Bu sayede kontrolsüz hücre çoğalması ve viral replikasyon başlamış olur. Virüs konak replikasyon faktörlerine ulaşmak için hücreyi S fazına sürükler. RB'nin parçalanmasının bir diğer sonucu p16 ekspresyonunun artmasıdır ve p16 RB'ü devre dışı bırakarak kontrolsüz hücre bölünmesinin önünü açar (67). E6 ve E7 proteininin hücre döngüsüne etki mekanizması Şekil 18'de özetlenmektedir.

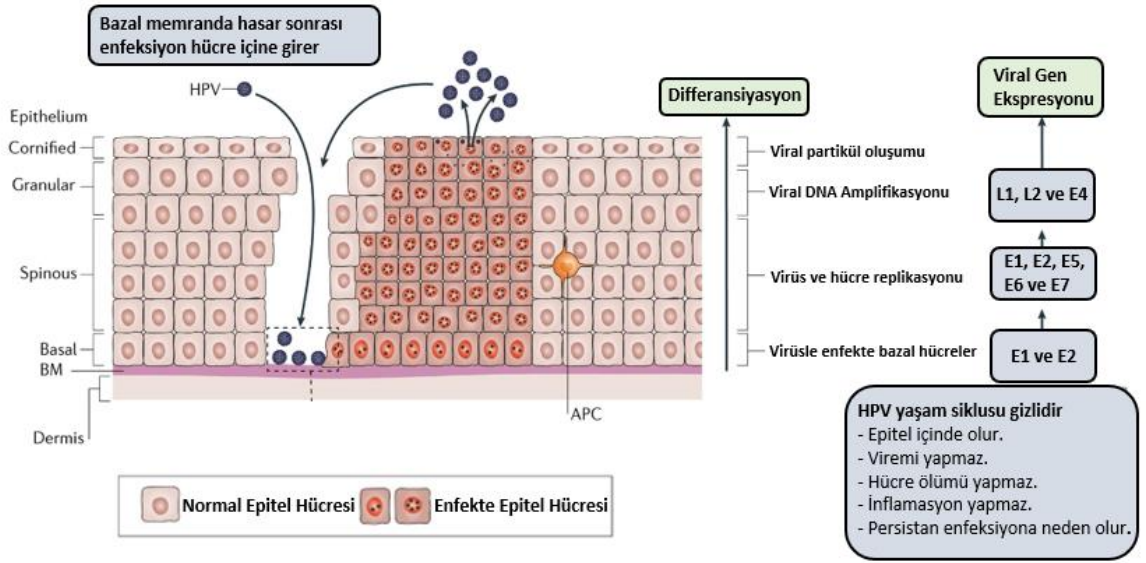


Şekil 18. Yüksek riskli HPV tiplerinde E6 ve E7'nin hücre yaşam döngüsüne etkileri (68)

HPV enfeksiyonunun konak hücrelerine girdiğinde enfeksiyonu nasıl oluşturduğu ve hangi mekanizmalarla kanser yolağına ilerlediğinin bilinmesi önemlidir. Bu mekanizmaların bilinmesi sayesinde öncelikle aşı gibi önleyici sağlık hizmeti sunma imkânı sağlanmaktadır. Ardından medikal veya cerrahi tedavi süreçler gündeme gelmektedir. Tüm bu mekanizmalar bu nedenlerden dolayı bilinmelidir.

HPV enfeksiyonu intraepitelyal olarak ilerler. Bu yüzden konak vücudunda viremi tablosu başlangıç aşamasında oluşmaz. Buna bağlı olarak hücre ölümü de gözlenmemektedir. Dolayısıyla, viral replikasyon süreci inflamasyon oluşturmadığı için immün sistemden kaçış için bir yoldur. Skuamöz epitelin antijen sunan hücrelerine Langerhans hücreleri adı verilir. Enfeksiyon döngüsünün büyük bir kısmında inflamasyon oluşmadığı için sitokin salınımı gerçekleşmez, dolayısıyla Langerhans hücreleri aktive olamaz. Antijen spesifik yanıtlar başlamaz ve efektör hücreler bölgeye çekilemez (15).

HPV'nin yüksek riskli veya düşük riskli hangi tipi olursa olsun, virüsün replikasyonunu sağlayabilmesi için epiteli zarar görmüş bir bazal tabakaya erişmesi gerekmektedir (Şekil 19)(69). Enfeksiyonun kalıcı olması için başlangıçta enfekte olduğu hücrenin uzun ömürlü epitelyal kök hücre veya kök benzeri bir hücre olması ve bölünebilir olması gerekmektedir (64). Hücrenin bazal tabakasında heparan sülfat proteoglikana ve/ veya Laminin 5' bağlanır ve bundan L1 kapsid proteini sorumludur (70). Bu bağlanma viral kapasite konformasyonel değişikliklere neden olur ve daha fazla L2 aracılığıyla bağlanmayı tetikler.

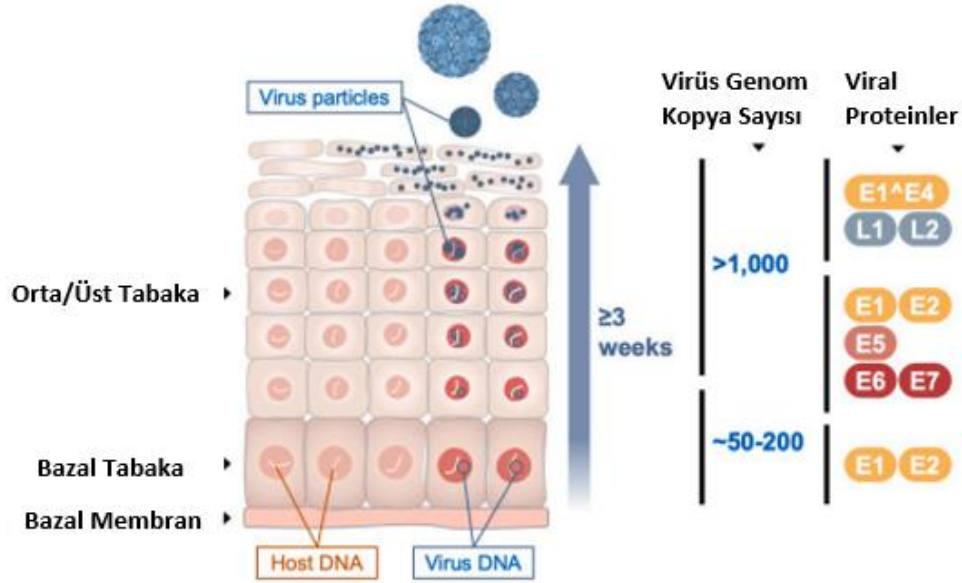


Şekil 19. HPV'nin yaşam döngüsü (71)

Virion hücre çekirdeğine yerleşir ve replikasyonuna başlar. HPV başlangıçta enfekte ettiği rezerv hücre setinde belirli sayıda bir kopya sayısını korur (yaklaşık 50-200 kopya). Bu replikasyondan E1 proteini ve E2 proteini sorumludur. Bazal tabakadaki gen ekspresyonunun düşük kalması, virüsün immün sistem tarafından fark edilmemesine olanak sağlar (63). E6 ve E7 proteinleri yüksek bir kopya sayısına ulaşana kadar, E1 ve E2 proteinlerini sürekli replikasyon yönünde uyarırlar. Keratinosit diferansiyasyonu ile birlikte viral genom üst epitel tabakalarına doğru ilerler. Her basamakta yeni gen ekspresyonları meydana gelir. Yani; virüs bazal tabaka hasarı olduğunda oradaki hücelere giriş yapıp, dokunun bölünmesi devam ettikçe üst epitel tabakalarına ilerlemiş olur. Enfekte bazal hücreler bölündükçe ve sayıları arttıkça parabazal tabakaya girmeye başlarlar. Viral genom amplifikasyonu orta epitel tabakalarında meydana gelir. Viral salınım ise epitelin üst katmanlarında olmaktadır (72, 73). Kardeş hücreler epitel yüzeyine ulaştıkça, gen ekspresyonları tamamlanmaya başlayınca genom kopya sayıları 103'ten fazla olmaya başlar ve viral partiküller oluşur (71, 74, 75). E4 proteini, yüksek sayıdaki genom kopyalarını paketlemek ve L1- L2 proteiniyle birlikte salınımı sağlamak üzere uyarılır. E4 proteini sitokeratin filamanlarını parçalar ve virionlar dışarıya atılır (56).

Vireminin bu şekilde intraepitelyal olarak oluşma sürecinde, hücre ölümü ve inflamasyon olmaması virüsü konak immün sistemi tarafından görünmez hale getirir. Bu da persistans enfeksiyonların oluşmasının önünü açar. Virüsün hareket yönü alt hücrelerden üst hücelere olacaktır. Bu nedenle komşu bazal hücrelerde viral

genom bulunsa da viral partiküller bulunmamaktadır (75). Viral replikasyon Şekil 20’de özetlenmektedir.



Şekil 20. HPV’nin dokuya girdikten sonra replikasyonun şematize hali (58)

Yüksek riskli HPV tipleriyle, düşük riskli HPV tiplerinin viral replikasyon süreçlerinde bazı farklılıklar vardır. Yüksek riskli (HR) HPV tipleri bazal ve parabazal hücre tabakalarındaki hücre çoğalmasını çok ciddi oranda artırabilirler. E6 ve E7 proteinlerinin aktivitesinin bu tiplerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu yüksek aktivite sayesinde, hücresel çoğalma epitel tabakasının orta kısımlarına uzamakta dolayısıyla hücre bölünmesinin artışı gözlenmektedir. Ek olarak bu tiplerde enfekte bazal hücrelerin normal hücrelere temas duyarlılığının daha düşük olduğu ve hücresel farklılaşmanın inhibe olduğu görülmüştür (76). Yüksek ve düşük riskli HPV tiplerindeki moleküler farklılıklar Tablo 2’de gösterilmiştir.

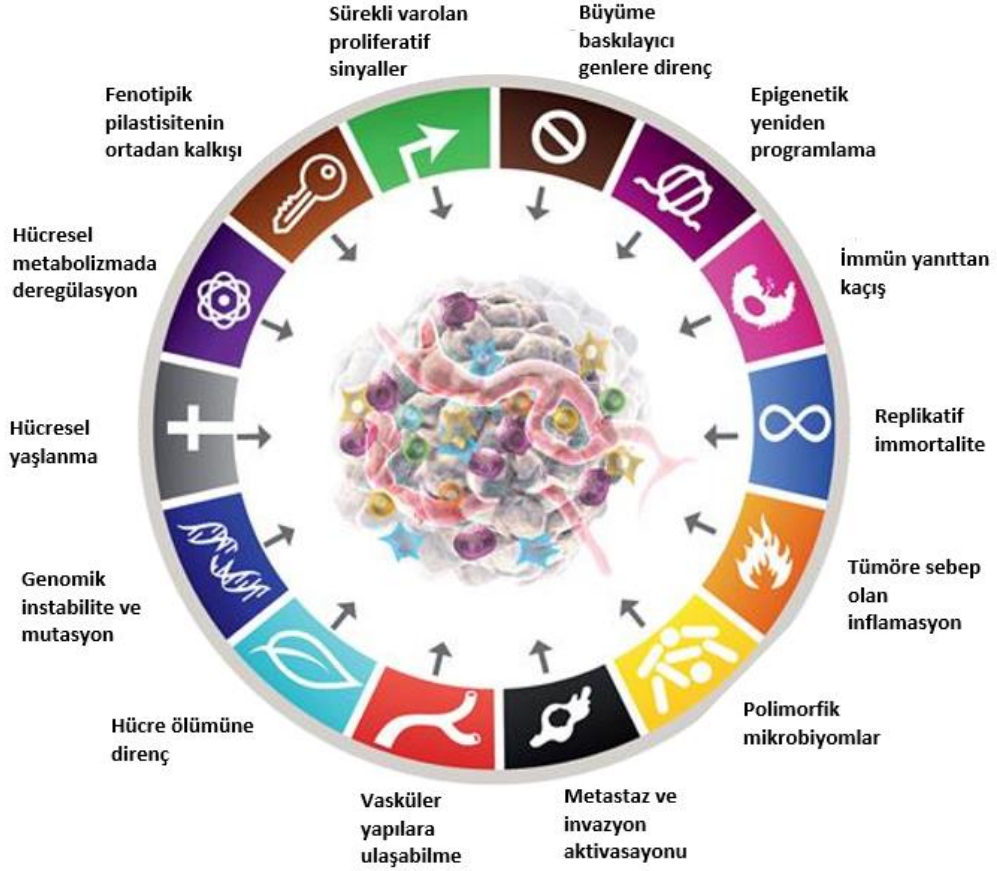
Tablo 2. Yüksek ve Düşük riskli HPV tiplerinde moleküler farklılıklar

Fonksiyon	Yüksek Riskli HPV'ler	Düşük Riskli HPV'ler
E6 proteini		
Gen Kodlanması	Tam uzunlukta kodlanır ve mevcuttur.	Kodlanma yok veya minimaldir.
Bağlanma ve Parçalanma Ubikuitin Ligaz Bağlanması	P53'e kuvvetli bağlanır E6AP aracılığıyla etkileşim	P53'e zayıf bağlanır E6AP aracılığıyla etkileşim
P53 transaktivasyon ve asetilasyonu	İnhibe eder	İnhibe eder
Apoptoz	İnhibe eder	Bilinmiyor
Büyümenin Durması	DNA hasarıyla inhibe eder	Normal şekilde devam eder
Keratinosit Diferansiasyonu	İnhibe eder	Bilinmiyor
İnterferon Yanıtı	İnhibe eder	Zayıf inhibisyon yapar
Sinyal yolunun modülasyonu	AKT, WNT, Notch ve mTORC1	Bilinmiyor
Telomeraz	Aktive eder	Aktive etmez
MYC	Aktive eder	Aktive etmez
E7 Proteini		
Bağlanma ve Parçalanma	pRB, p107, p130	Parçalanma yok
Bağlanma (parçalama olmadan)	E2F kuvvetli bağlanma	pRB ve E2F zayıf bağlanır
Hücre siklusuna giriş ve DNA sentezi	Tetikler	Tetikler
Genom İnstabilitesi	Tetikler	Tetiklemez
STAT1 Fonksiyonu	Baskılar	Baskılamaz
Hücre ölümsüzlüğü ve Transformasyonu	Rolü oynar	Rol Oynamaz
Sinyal Yolu Modülasyonu	AKT	Bilinmiyor
Viral Genom	Evet	Evet
Amplifikasyonu		

Hannahan ve arkadaşları; 2022 yılında kanser işaretçilerini 14 temel mekanizmaya dayandırmışlardır. Bu 14 mekanizmadan birinin veya birçoğunun birlikte olmasıyla bir dokuda tümör gelişebileceğini belirtmişlerdir. Bu 14 mekanizma: (Şekil-21)

- Hücresel yaşlanma
- Genomik instabilite
- Hücre ölümüne direnç
- Hücresel metabolizmada deregülasyon
- Fenotipik plastisitenin ortadan kalkışı
- Sürekli var olan proliferatif sinyaller
- Büyüme baskılayıcı genlere karşı direnç
- Epigenetik yeniden programlama
- İmmün yanıtta kaçış

- Replikatif immortalite
- Tümör destekleyen inflamasyon
- Polimorfik mikrobiyomlar
- Metastaz ve invazyon aktivasyonu
- Vasküler yapıya ulaşabilmesidir (77).



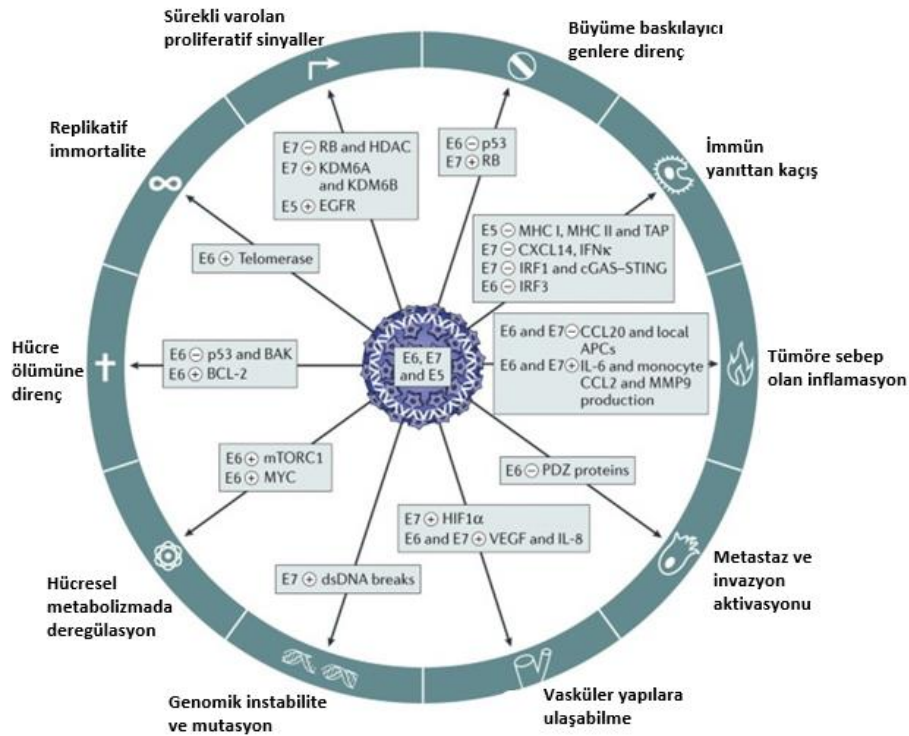
Şekil 21. Hannahan ve ark. 2022 yılı kanser belirteçleri (77))

Yukarıda bahsedilmiş olan kanser belirteçlerinin HPV'le olan ilişkisine baktığımızda, HPV'nin belirteçlerin neredeyse tamamına etki ettiği görülmektedir. Konuyla ilgili çalışma 2018 yılında Roden ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (71). 2018 yılında mevcutta toplamda 10 kanser belirteci mevcuttu. Bu yüzden bu çalışma 10 kanser belirtecini göstererek hazırlanmıştır. E6, E7 ve E5 proteinleri kanserleşme yolunda etkileri belirgindir (Şekil 22). Bu tabloya göre HPV kanserleşmedeki etkilerini:

- Sürekli var olan proliferatif sinyallerin oluşmasında E5'in EGFR'yi aktive etmesi E7'nin RB'ü inhiye etmesi üzerinden
- Büyüme baskılayıcı genlere karşı direnç oluşmasında: E7'nin RB aktive etmesi,

E6'nin p53'ü inhibe etmesi üzerinden

- İmmün yanıtta kaçış noktasında E5'in MHC'leri ve TAP'ı inhibe etmesi, E6'nın IRF3'ü inhibe etmesi ve E7'nin Cxcl14 ve IRF 1 inhibe etmesi üzerinden
- Tümör destekleyici inflamasyon olmasında E6 ve E7 proteininin CCL20 ve lokal APC salınımını inhibe etmesi, IL-6 ve monositlerle birlikte CCL2 ve MMP9 üretimi üzerinden
- Metastaz ve invazyon aktivasyonu yolunda ilerlemesinde E6 proteininin PDZ'yi inhibe etmesi üzerinden
- Vasküler yapıya ulaşabilmesinde E6'nın VEGF ve IL-8 üzerinden, E7 proteininin HIF1 üzerinden
- Genom instabilitesi ve mutasyonunda E7 proteini dsDNA'yı kırması üzerinden
- Hücre metabolizmasında deregülasyonda: E6 proteini mTOR ve myc'yi aktive etmesi üzerinden
- Hücre ölümüne dirençte: E6 proteini; p53 ve BAK'ı inhibe edip, bcl-2'yi aktive etmesi üzerinden
- Replikatif immortalite oluşmasında: E6 proteini telomerez üzerinden etki gösterir.



Şekil 22. Yüksek riskli HPV gruplarının kanser belirteçleri üzerinden etkileri (71)

HPV'nin onkojenik özelliklerden, dokudaki replikasyon süreçlerden, tiplerin arasındaki farklılıklardan, proteinlerinin özelliklerinden bahsettik. HPV'nin konak hücrede ve dokuda oluşturduğu reaksiyonlar her enfeksiyonun persiste edip kanserojen etki gösterecekmiş gibi gözükse de immün sistemin bu enfeksiyonlara mutlak bir yanıt oluşturmaktadır. Hatta genellikle bu yanıt daha kuvvetli olur ve HPV enfeksiyonları yüksek oranda ilk 2 yıl içerisinde regrese olmaktadır.

Virüsün, konağın epitel hücrelerine alınması birkaç saat içerisinde gerçekleşir. Bu zaman aralığı aşının veya doğal yollarla oluşturulan nötralize edici antikorların etkisini göstermesini sağlar.

Doğal bağışıklık yanıtının oluşmasında:

1) Lokal antijen sunan hücreler (APC'ler)'in aktifleşmesiyle birlikte hasar tespiti yapılır.

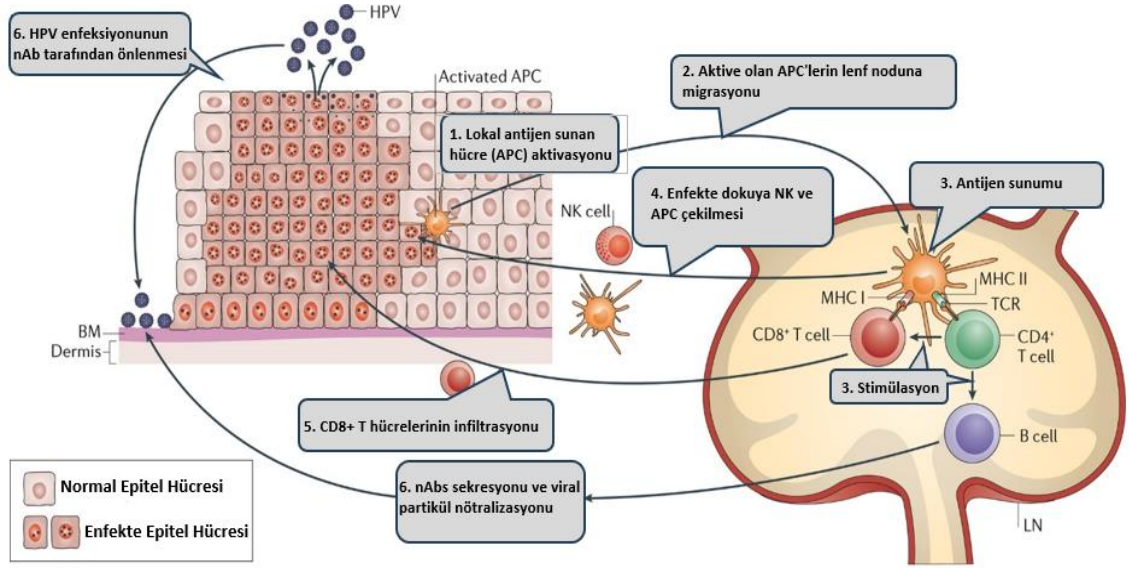
2) Pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasıyla birlikte viral antijenin lenf noduna migrasyonu sağlanır.

3) APC'ler lenf noduna ulaştığında, antijen spesifik CD4+ T hücrelerini uyarır. Bunlar CD8+ T hücrelerinin aktive olmasına neden olur. Veya B hücrelerinde nötralize edici antikorların üretimini sağlarlar.

4) Eş zamanlı olarak doğal bağışıklık (antijen spesifik olmayan NK hücreleri) da interferon salınımıyla birlikte aktive olur. Bu durum bölgede APC'lerin artmasını da sağlar.

5) Bölgedeki iltihabi durum ve enfekte hücreler CD8+ T hücrelerini alana çeker. Bu hücreler enfekte dokuyu hedef alır.

6) Plazma hücreleri, nötralize edici antikorları (nAbs) salgılar. nAbs'lar enfekte hücreleri değil sadece viral partikülleri hedef alabilirler. Enfeksiyonu tedavi edemezler ancak enfeksiyonun yayılımını durdurabilirler. Bahsedilen antikor yanıtlarının ortaya çıkması aylar sürebilir. Tespit edilen antikor seviyeleri, aynı virüsle tekrar enfekte olunması durumunda enfeksiyonu durdurmaya yetmeyebilirler. Uzun süreli bağışıklığın oluşması için hücre aracılı bağışıklık gelişmelidir. nAbs'ların etkileri daha sınırlıdır (71). (Şekil-23)



Şekil 23. HPV enfeksiyonunun doğal bağışık ile kontrolü (71)

2.2.4. HPV ile İlişkili Servikal Lezyonlar

1842 yılında, Rigoni-Stem servikal kanserlerin evli kadınlarda ortaya çıktığını, Katolik olmalarından dolayı bekar olan rahibelerde hiç görülmediğini belirtmiştir. Servikal kanserin cinsel ilişkiyle bağlantılı olduğu teorisi ilk olarak o zamanlarda ortaya atılmıştır. Zaman ilerledikçe kanserin gelişmesinde farklı risk faktörlerin de olması gerektiği tespit edilmiştir.

1940'lı yılların başında servikal patolojilere bağlı yapılan PAP smear testinde, meydana gelen hücresel değişikliklere koilositoz denmiştir. Bundan sonraki süreçlerde servikal hastalıklar ve kanserler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. 1980 yılında de zur Hausen, HPV'yi servikal onkogeneze etyolojik olarak tespit etmiştir ve bu çalışması ona 2008'de Nobel Ödülü kazandırmıştır. HPV'nin servikal lezyonlarla olan ilişkisi daha net olarak tanımlandıktan sonra çalışmalar HPV'nin onkogeneze sürecini anlamak, servikal kanserlerle ilişkisini detaylandırmak ve tarama çalışmalarının farklılaşmasıyla ilerlemiştir.

1941 yılında, Amerika'da George Papanicolaou ve Herbert Trout tarafından geliştirilmiş olan servikal sitoloji tekniğiyle beraber, 1927 yılında Almanya'da Hans Hinselmann tarafından geliştirilen kolposkopinin birlikte değerlendirilip kullanılması; prekanseröz servikal lezyonların invaziv kansere dönüşmeden önce tespiti ve müdahalesini sağlamıştır. Servikal sitolojiyle çalışmalarıyla birlikte risk grubundaki

kadınlar belirlenip, kolposkopiyle lezyonlar belirlenebilmiştir. Tüm bu gelişmelerle birlikte günümüzden son 50 yıla bakıldığında Amerika’da servikal kansere bağlı olan ölümler %70 oranında azalmıştır.

1956 yılında, Reagen ve Hamonic displazi terimini kullanmışlardır. Displazi; sitolojik atipi, mitotik aktivitede artış, polarizasyonun kaybolması gibi servikal epitelyal anormallikleri tanımlamada kullanılmıştır. Displazik değişiklikleri hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirmiştir. Karsinoma in situ (CIS) ile şiddetli displazi arasında ayırımı yetersizlik olmasından dolayı ve şiddetli displazinin aslında premalign lezyon olmasından dolayı 1969 yılında Ralph Richart CIN kavramından bahsetmiştir. Epitelin undifferansiye hücrelerle değiştirildiği oranla ilgili olan bu kavramlar CIN I, CIN II, CIN III olarak gruplanmış ve servikal epitelde gelişmiş olan bazaloid değişikliklerin alt, orta ve üst segmentlerine uzanım gösterdiği anlamını taşımaktadır.

Bethesda sistemi; ilk kez 1988 yılında ortaya atılmıştır. 1991 yılında güncelleme gelmiş olup, 2001 yılında revizyon yapılmıştır. 2012 yılında Darragh ve arkadaşları tarafından sitolojik ve histolojik evrelemeyle ilgili değişiklik önerilmiştir. Amerikada Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) kullanılmaktadır. Bu terminolojiye göre; CIN I ve HPV’nin neden olduğu diğer değişikliklere düşük evre intraepitelyal skuamöz değişiklikler (LSIL), CIN III’ün sebep oldukları da yüksek evre intraepitelyal skuamöz değişiklikler (HSIL) adı verilmiştir. CIN II özelliğinde olan lezyonların zaman zaman spontan regrese olması, zaman zaman premalign lezyon gibi hareket etmesinden dolayı ek bir moleküler test ihtiyacı doğmuştur. Bunun için de p16 kullanılmaktadır. P16 birçok HPV enfeksiyonunda kanser belirteci olmadan boyandığı için spesifik değildir. LSIL-HSIL ayrımı yapılırken güvenilir bir biyobelirteç net olarak tespit edilememiştir, p16 bu anlamda HSIL’ın bir prediktifi olarak nitelendirilmektedir. LAST’a göre baktığımızda histolojik olarak CIN I, LSIL olarak, CIN II ve CIN III HGSIL olarak kategorize edilir. Bu sistemler ve kavramlar, lezyonun gelecekteki kanser riskini tahmin etmek için geliştirilmişlerdir.

Sitolojik taramalar için Papanicolaou (Pap) sınıflandırması yapılmaktadır. I’den V’e doğru servikal sitolojinin gittikçe farklılık göstermesine dayanır. Bu farklılık değerlendirilirken, kaybedilmiş sitoplazmik olgunlaşma derecesi, anormal mitotik figürler, çekirdek şekil ve boyutundaki değişiklikler göz önüne alınır. Pap-smear testinde hücresel değişiklikler saptanan ancak tanı için yetersiz olan LSIL lezyonları, atipik skuamöz değişiklikler önemi belirlenmemiş (ASC-US), ileri seviye lezyon dışlanamamış atipik skuamöz değişiklikler (ASC-H) olarak ayrılmışlardır. Kanser olmayan glandüler

anormallikler atipik glandüler hücreler (AGC) ve adenokarsinoma in situ (AIS) olarak ayrılırlar. Lezyonların yapmış olduğu değişikliklerle ilgili histolojik moleküler ve sitolojik sınıflandırma özeti Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Lezyonların birbirleriyle ilişkileri (15)

Histoloji		Sitoloji			Moleküler
CIN	LAST	Pap	WHO	Bethesda	
Normal	Normal	I	Negatif	NILM	Normal Serviks
CIN1	LSIL	II	Skvamöz Atipi	ASC-US	HPS Enfeksiyonu
CIN2	LSIL	III	Hafif	LSIL	
	HSIL	III D	Orta	HSIL	
CIN3	HSIL	IV	Şiddetli	HSIL	
Kanser	Kanser	V	Kanser	Kanser	Kanser

Servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN)'lerde lezyonlar kendiliğinden regrese olabilirlerken, invaziv kansere de ilerlemeye gösterebilirler. Lezyonların regresyon ve progresyon oranları Tablo 4'de gösterilmiştir. Yönetimin optimize edilmesinin amacı gereksiz fazla tedavi(over-treatment) uygulayıp buna bağlı morbiditelerin önüne geçmek ve riskli lezyonların da tedavisini ve takibini sağlamaktır. Doğru hastaya doğru tedavi veya takip protokolünü uygulamak bu noktada önem arz etmektedir.

Tablo 4. Servikal İntraepitelyal Lezyonların Regresyon ve Progresyon Oranları (78)

Histolojik Lezyon	Regresyon Oranı	Lezyon Değişmeden Persiste Etme Oranı	CIN III'e Progresyonu	Skvamöz Karsinoma Progresyonu
CIN I	%60	%20-30	%5-10	%1
CIN II	%40	%40	%15-20	%5
CIN III	%33			%10-12

Kişinin CIN lezyonunun invaziv kansere dönüşme olasılığı, büyük oranda yaşına ve CIN lezyonunun derecesine bağlıdır. 25 yaşın altındaki kişilerin lezyonunun kanserleşme oranı oldukça düşüktür ve lezyonun ve HPV enfeksiyonunun takibi daha ön planda önerilmektedir. 2012 yılında Amerika'da 40 yaşın altındaki kadınlarda serviks kanserinin görülme sıklığı yaş aralıkları açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre servikal kanserlerin %78'i 30-39 yaş aralığında, %21'i 20-29 yaş aralığında, %1'i 20 yaş altındaki kadınlarda tespit edilmiştir (79). Bu veriler, yönetimin yaşa göre yapılmasını

desteklemektedir.

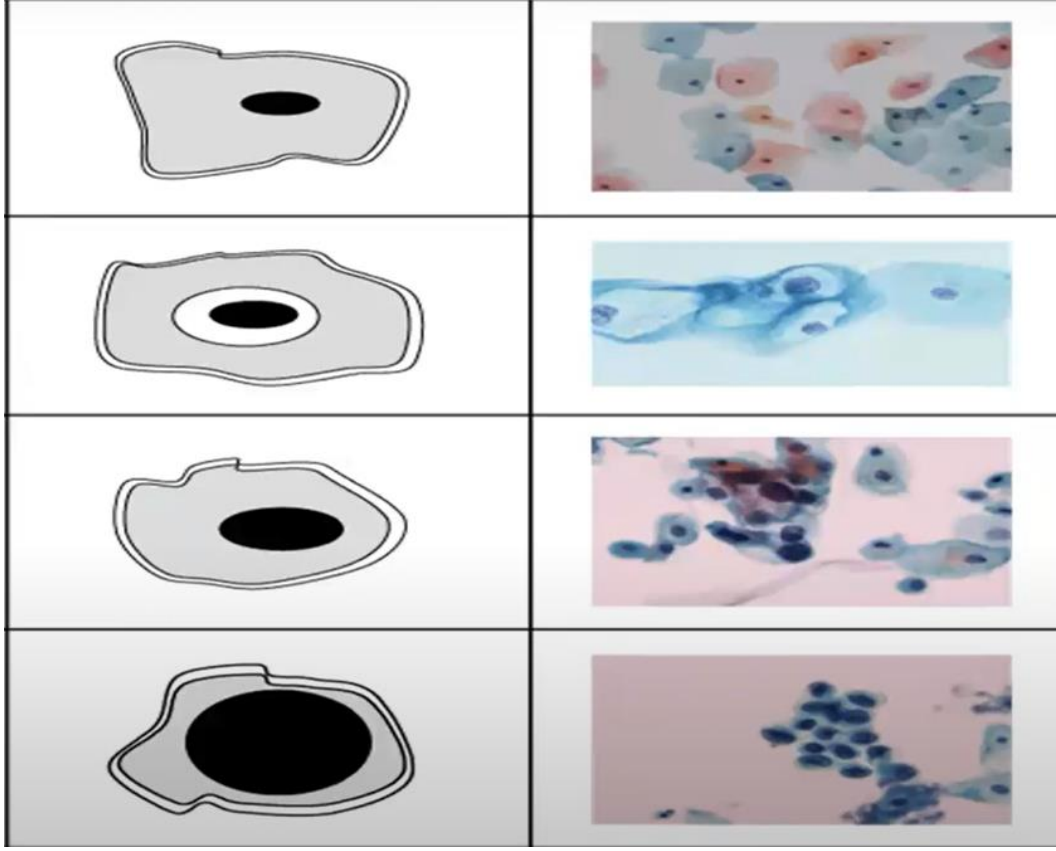
CIN 1 lezyonu olan hastalarda da takip seçeneğine daha sık başvurulur. Hastanın obstetrik öyküsü, yaşı, aile planlamasının durumu da göz önüne alındığı takip seçeneği CIN 2 lezyonu olan hastalar için de mevcuttur ancak CIN 3 lezyonu olanlara mutlaka tedavi önerilmektedir.

CIN 1'in ortalama görülme yaşı 29,2 olarak tespit edilmiştir. CIN 1 lezyonu olan bu hastalar 6 ay sonra tekrar incelendiğinde, %49 oranında regresyon saptanmıştır. İncelenen lezyonların %35'i CIN 1 olarak devam etmiş olup sadece %7'si yüksek dereceli lezyona dönüşmüştür (80). Regresyon saptanan hastaların, 12 aylık takiplerinde hastaların %80'inde lezyon saptanmamıştır. 6. Ayda CIN1 lezyonu devam eden hastaların 12 aylık takiplerinde lezyonlarının %50'sinin regrese olduğu görülmüştür. %46'lık bir kesimde düşük dereceli lezyonlar devam etmiş, %4'ünde yüksek dereceli lezyon geliştiği tespit edilmiştir.

CIN 2 lezyonu olan hastaların tedavi edilmemesi durumunda dahi en az yarısının regrese olacağı bilinmektedir. 36 çalışmayı kapsayan, 3160 hastayı içerisinde bulunduran bir meta-analizde; 24 ayda lezyonların %50'sinde regresyon, %50'sinde lezyonun devamı, %18'inde CIN 3'e dönüşüm görülmüştür (81). Farklı bir retrospektif çalışmada, takip veya eksize edilen 27.500 CIN 2'li hasta incelenmiş olup, 20 yıllık takipte 104 hastada invaziv serviks kanseri gelişmiştir (82). Bu hastalar arasında; takip edilen hastalardaki kanser riski %2,75 iken, eksizyon prosedürü uygulanan hastalarda bu oran %0,89 olarak tespit edildi.

CIN 3 lezyonu olan hastalarda spontan regresyon oranı %32- %47 arasında değişmektedir. Lezyonların tedavi edilmemesi durumunda ise %12- %40 arasında invaziv kansere dönüşme oranları vardır. CIN 3 lezyonu saptanan 736 kişilik bir çalışmada; hastaların 143'üne yakın takip uygulanmış ancak tedavi verilmemiş, 593 hastaya ise gerekli tedavi uygulanmıştır. Tedavi görmemiş hastalarda 10 yılda %20 oranında kanser gelişimi görülürken, bu oran tedavi görmüş hastalarda %0,3 olarak tespit edilmiştir. 30 yıllık takipleri incelendiğinde ise; bu oran tedavi görmeyenlerde %31' çıkmış olup, tedavi gören hastalarda %0,7 olarak tespit edilmiştir (83).

HPV enfeksiyonu, sitolojik ve histolojik incelemelerde hücre içerisinde değişikliklere neden olur. Lezyon ilerledikçe çekirdek büyümesi, multinükleer hiperkromazi ve perinükleer sitoplazmik halo gibi hücresel değişiklikler meydana gelir. Hücresel değişikliklerin şematize görüntüsü ve mikroskopik görüntüleri Şekil 24'de gösterilmiştir.



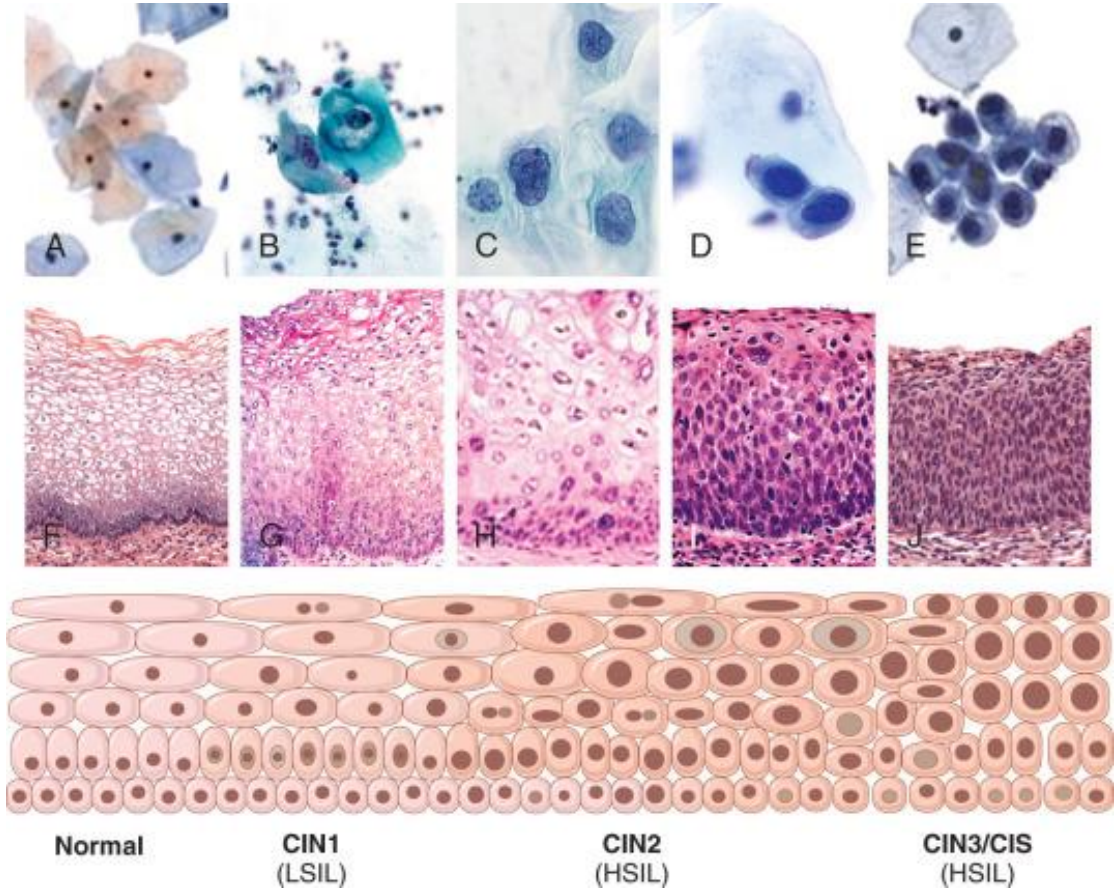
Şekil 24. HPV'nin hücre içerisinde meydana getirdiği değişiklikler

(1. Görselde normal bir keratinosit görünmekte. 2. görselde HPV'nin etkisinin başlamasıyla beraber koilositoz denen perinükleer halo oluşumu meydana gelmeye başlar. 3. Görselde HPV enfeksiyonunun ilerlemesi ve persiste enfeksiyonun olmasıyla orta derecede diskaryoz oluşmaya başlar. Nükleus boyutlarında artış, sitoplazma boyutlarında azalma gözlenir. Nükleus/sitoplazma oranı artar. 4. Görselde yüksek derece diskaryoz gözlenmektedir. Çekirdek hücrenin büyük çoğunluğunu kaplamakta.)

CIN 1 lezyonlarında çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmında hücreler olağan matürasyon göstermektedir. Bazal 1/3'lük kısımda ise hafif nükleer atipi olabilir. Yüksek sayıda olmayan mitoz mevcuttur.

CIN 2 lezyonlarında çok katlı yassı epitelin üst yarısı matür durumdadır, üst 1/3'lük kısım etkilenmemiştir. Nükleer atipi gözlenebilir. Bazal tabakanın 2/3'ünde mitoz görülebilir.

CIN 3 lezyonlarında çok katlı yassı epitel tabakasının neredeyse tamamı etkilenmiştir veya sadece üst 1/3'lük kısımda hücreler olağan matürasyon gösterir. Çok sayıda mitoz vardır ve epitelin her yerinde gözlenir. (Şekil-25)

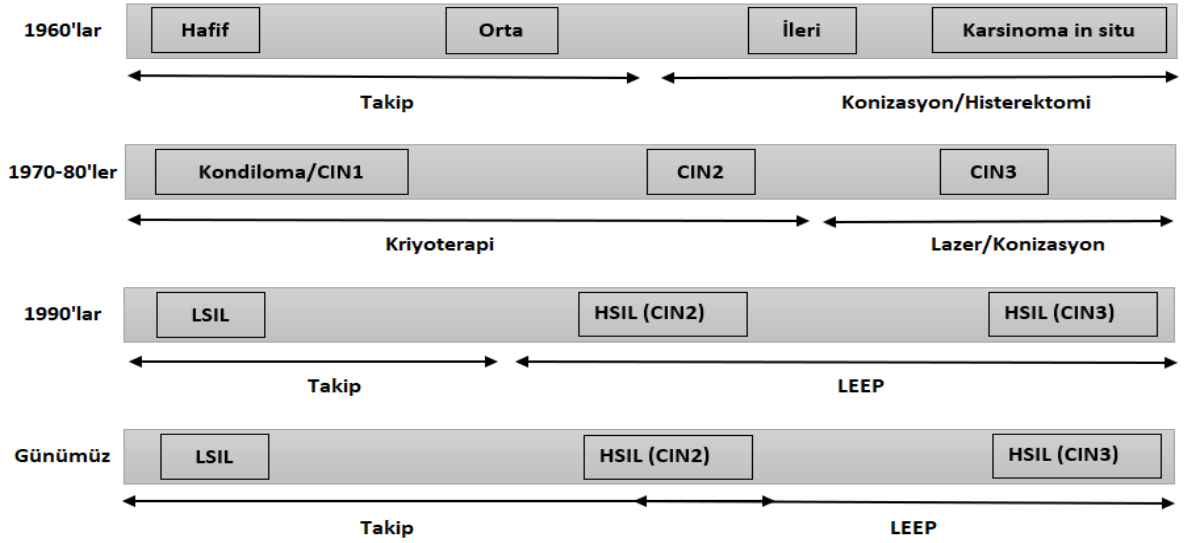


Şekil 25. İlk sırada HPV'nin sitolojik yaptığı değişiklikler, ikinci sırada dokuda yapmış olduğu değişiklikler, üçüncü sırada dokuda yaptığı değişikliklerin şematize hali görülmektedir (10)

HPV'nin prekanseröz lezyon oluşturması ve ardından kansere ilerlemesi için, gerekli hüresel değişiklikleri yapması gerekmektedir ve bu hüresel değişikliklerin oluşması yılları alır. HPV enfeksiyonları 4 yıldan daha uzun bir süredir devam ediyorsa, onun gerileme şansı çok düşüktür (84). Persiste eden ve kalıcı enfeksiyonu olan kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi lezyonları gelişebilmektedir.

1960'lı yıllardan günümüze CIN lezyonlarına karşı yaklaşımlar oldukça değişmiştir. Yapılan her işlemin komplikasyonu olabileceği, fertilizasyon beklentisinde olan kadınlarda HPV enfeksiyonu olması gibi etkenlerden dolayı yaklaşım yıllar içerisinde minimal invaziv bir yaklaşım şeklinde olmuştur. Bu yaklaşımların gelişmesinde konuyla ilgili uzun dönem araştırmaların, HPV enfeksiyonun takibinin yapılmasının katkısı olmuştur. 1970-1980'li yıllarda kriyoterapi ve lazer ablasyonun yoğun kullanımıyla birlikte, displazinin ayırımı net olarak yapılamıyordu. Bu ayırımın yapılamaması özellikle ileri derece lezyonlu hastaların takiplerinde probleme neden oluyordu. 1990'lı yıllarda lezyonların displastik açıdan ayrımlarının önemi ortaya

çıktıkça, kriyoterapi ve lazer ablasyon gibi tedavi seçenekleri yerini LEEP gibi eksizyonel prosedürlere bıraktı. LEEP ile lezyonların aralarındaki displazi farkları, yönetim şekilleri daha belirgin olmaya başladı. Zaman geçtikçe, tarama programları ve aşı programları daha etkin kullanılmaya başlandıkça girişimsel müdahaleler yerlerini gözleme bırakmaya başlamıştır (10). Şekil-26'da özetlenmiştir.



Şekil 26. CIN lezyonlarına yaklaşımın yıllar içerisindeki değişimi

Günümüzde lezyonlara yaklaşımlar 2019 yılında ASCCP'nin çıkardığı kılavuzla birlikte optimize edilmeye çalışılmıştır. Yaklaşımlar 25 yaşın altındaki ve üstündeki kişilere göre değişiklik göstermektedir. Bu kılavuza göre;

- CIN 1 lezyonunu takiben LSIL, ASC-US, intraepitelyal lezyonu veya malignite için negatif sitolojisi olan (NILM), HPV'si pozitif olan hastalar serviks kanseri gelişimi açısından düşük riskli grupta oldukları için yıllık HPV kontrolüyle birlikte gözlem önerilir (85). 100.000'in üzerinde hastayı kapsayan kohort çalışmasında kolposkopik biyopsilerde CIN 1 lezyonu saptanan HPV pozitifliği olan hastaların takiple izlemlerinde, 10 yıllık takiplerinde LSIL lezyonun CIN 3'e dönme riski 1 yıllık, %0,7; 5 yıllık %2,3 olarak çıkmıştır. ASC-US'u olan, HPV pozitifliği olan hastalarda CIN 3'e dönme riski 1 yıl için %0,5; 5 yıl için %2,6 olarak tespit edilmiştir. İntraepitel lezyon veya malignite için negatif sitolojisi olan hastalarda CIN 3 gelişme riski 1 yıl için %0,7; 5 yıl için %2,8 olarak tespit edilmiştir (86).
- CIN 1 lezyonunu takiben, ASC-H veya HSIL gelişen hastalarda endişe edilen nokta, yapılan kolposkopik biyopside gözden kaçırılmış yüksek dereceli lezyon olmasıdır. Aynı kohort çalışmasında; CIN 1'i olan hastalar 10 yıl boyunca gözlemlendi. ASC-H lezyonu olan hastaların CIN 3'e ilerleme ihtimali 1 yılda %1,4 iken, 5 yıllık riski %5,6

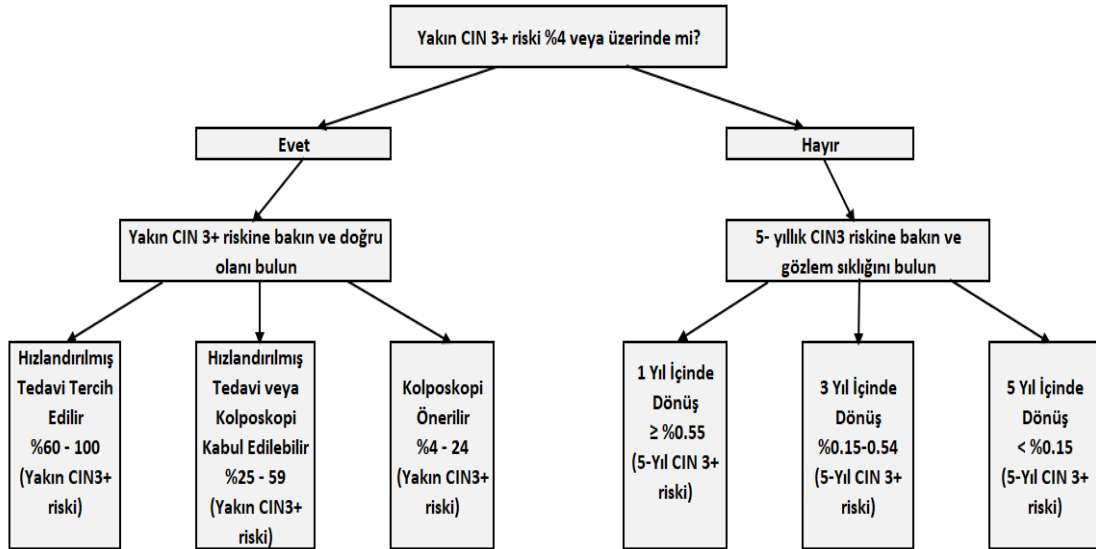
olarak tespit edildi. HSIL'i olan hastalarda ise 1 yılda CIN 3'e ilerleme riski %3,9; 5 yıl içerisinde ilerleme riski %6,5 olarak tespit edildi (86). Bu veriler doğrultusunda HSIL'i olan hastalarda daha agresif bir yönetim önerilmektedir. Eksizyonel işlem uygulanması veya gözlem tercihi, hastanın takiplerine uyumu, doğum planlamaları göz önüne alınarak yapılmalıdır. Gözlem seçeneğinde yıllık HPV ve kolposkopi takibi yapılır, sonuçlar negatifse gözleme devam edilir.

- CIN 1 lezyonunun 2 yıl boyunca CIN 1 olarak persiste etmesi durumunda, lezyonun CIN 3'e ilerleme riski düşüktür. Aynı kohort çalışmasında hastaların %48'inde HPV pozitifliğinin devam ettiği, bu hastaların da %90'ından daha fazlasının takip sitolojisinin LSIL veya daha düşük dereceli geldiği görülmüştür (86). İki ardışık kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 gelen hastaları inceleyen 126 hastayı kapsayan farklı bir çalışmada bu hastalarda loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP) uygulanmış ve hastaların %87'sinde CIN 1 veya intraepitelyal lezyon negatif bulunmuştur. Sadece %13'lük bir kısımda CIN 2 saptanmıştır (87). Bu veriler de yıllık kolposkopi ve HPV testi ile gözlem seçeneğini ön plana çıkarmaktadır.
- CIN 2 ve CIN 3 lezyonu olan hastalarda, lezyonun ilerleme riski yüksek olduğu için tedavi önerilmektedir. Tedavi modalitelerine karar verirken, hastanın yaşına, doğum planlamasına, gebelik durumuna, tedaviye uyumuna bakılarak hareket edilmelidir. 25 yaşın üstünde ve gebeliği olmayan kadınlarda; tedavi önerilir.

Gözlemlenilen hastalar, risklerle ilgili bilgilendirilmeli ve 6 ayda 1 olacak şekilde kolposkopi ve HPV değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedavi planlandığında eksizyonel prosedürler (LEEP, soğuk konizasyon,) önerilmektedir. Ablasyon (kriyoterapi, lazer ile ablasyon) bir alternatif olarak kabul edilebilir ancak, lezyonların ayrımının yapılabilmesi açısından eksizyonel prosedürler daha ön planda tercih edilmektedir. Histerektomi bu hastalar için 1. Seçenek tedavi olarak kabul edilemez (85).

2023 yılında yayınlanan bir çalışmada, 2019 ASCCP'nin yönetim kılavuzuna öneriler ve güncellemelerde bulunulmuştur. CIN 2 yönetiminde de yeni önerilerden bahsedilmiştir. Buna göre; gebelik beklentisi olan ve işlemlerle ilgili endişeler taşıyan hastalarda, skuakolumnar bileşkenin tam olarak görüldüğü ve endoservikal örneklemede CIN 2 veya altında bir lezyon tespit edilmesi durumunda gözlem veya tedavinin her ikisi de kabul edilmektedir (88). Histolojik olarak HSIL olan lezyon CIN 2 olarak net belirlenemiyorsa 2019 yılında mutlak tedavi önerilirken, 2023 yılındaki öneride gözlemin de kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda gözlem sıklığı artırılmalı ve 6 ayda 1 olacak şekilde 2 yıl mutlak gözlem yapılmalıdır.

2019 yılında Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği (ASCCP) tarafından yayınlanan kılavuzun önceki yaklaşımlardan farklılıkları mevcuttu. Bu kılavuzla beraber hastaların önceki sonuçlarının riskleri nasıl etkilendiğine ve hastada belirlenmiş olan diğer risk faktörleri de göz önünde bulundurulurak yönetim şekli önerisinde bulunulmuştur. Buna dayanarak, daha yüksek risk altındaki hastalar için daha sık izlem, kolposkopi ve tedavi önerilirken; daha düşük risk altında bulunan hastalar için kolposkopinin ötelenmesi, izlem aralıklarının arasının açılması gibi seçenekler de devreye girmiş oldu. Bu kılavuzla birlikte Kaiser Permanente Northern California (KPNC)'de 1,5 milyon hastayı içeren prospektif, hastaların mevcut test sonuçları ve tarama öykülerini de içerisinde kapsayarak risk tahmin tabloları ortaya konmuştur. Bu hazırlanmış olan tablolara göre, kişinin sonuçlarıyla birlikte hastanın lezyonunun CIN 3'e ilerleme riskinin oranı verilmiştir. Bunu otomatik hesaplamak adına ASCCP'nin web sitesinden ulaşılabilecek bir program geliştirilmiştir. Program içerisine hastayla ilgili veriler girildikten sonra, program risk oranı vermektedir ve buna göre tedavi yönetim akışı planlanmalıdır. Ertilenmiş kolposkopi ve hızlandırılmış tedavi (kolposkopi olmadan tedavi) seçeneklerinin kapsamı eski yaklaşımlara göre daha geniş tutulmuştur (86). Kılavuz Şekil-27'de gösterilmektedir.



Şekil 27. Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği'nin 2019 kılavuzunda risk odaklı hasta yönetim kılavuzu

Risk %4'ten büyükse kolposkopi veya tedavi yolu izlenir. Anlık risk %4'ten küçükse hastaların takiplerinde, 1,3 veya 5 yıl içerisinde CIN 3 gelişme riski değerlendirilerek takip sıklığı belirlenir. Tablo bizlere bu yıllar içerisinde CIN 3 gelişme riskini göstermektedir (86).

2.2.5. HPV ile ilişkili Anal Kanal Lezyonları

Anal kanserin ve lezyonların kesin patogenezi servikal kanserler kadar netleşmemiş olsa da HPV enfeksiyonlarının anal kanal kanser ve lezyonlarıyla yüksek derecede ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Enfeksiyonu oluşturan risk faktörleri benzerlik göstermektedir. Ek olarak erkeklerde cinsel yönelimlerin çeşitlilik göstermesi, HPV- HIV gibi enfeksiyonların artışa yol açması nedeniyle son zamanlarda anal kanal lezyonlarında artış görülmektedir. Artan bu oranlar anal kanal için tarama programlarının gelişmesi gerektiğine işaret etmektedir. Anal kanalda HPV enfeksiyonu oranı en yüksek HIV (+) erkek-erkek ilişkisi olan hastalarda görülmektedir. Bu hasta grubunda %90'dan fazla anal HPV enfeksiyonu olduğu ve çoklu HPV tipi pozitifliği olduğu gösterilmiştir (89). HIV ile enfekte olmayan, erkek-kadın ilişkilerinde bu oranlar çok daha düşüktür. Kadınlarda anal HPV'nin seyriyle ilgili veriler sınırlıdır ve beklenmedik bir şekilde tüm yaş gruplarında anal HPV enfeksiyonu oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir (90). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, yüksek HIV enfeksiyonu riski taşıyan HIV enfekte ve HIV enfekte olmayan kadınların arasında karşılaştırma yapıldığında, anal HPV enfeksiyonunun bu popülasyon grubunda, servikal HPV enfeksiyonundan daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (91). HIV enfeksiyonlu kişilerde, anal kanalda yüksek riskli HPV varlığı, HIV enfeksiyonu olmayan kişilere göre oldukça yüksektir. Bunun, mevcut hasta popülasyonundaki enfeksiyon insidansının yüksekliğiyle ve enfeksiyona immün yanıtın azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (12).

Anal kanserler, serviks kanserine göre daha nadir görünmektedir ve genel nüfus değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklere göre daha sık görünür. Anal skuamöz hücreli kanser (ASCC)'nin insidans oranı, yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 1'dir (92, 93). İnsidansı 1970'li yıllardan sonra yılda %2'lik bir artış göstermektedir (94). 60'lı yaşlarda pik yapar. Anal skuamöz hücreli kanserlerin (ASSC) %80'inden HPV sorumludur. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'ye göre HPV ilişkili ASCC'lerin %66'sından HPV16 sorumlu iken, %6'sından HPV18 sorumludur (95).

HPV enfeksiyonunun kadınlarda temel olarak reseptif anal ilişki yoluyla bulaştığı görüşü savunulmuştur (96). Ancak ardından yapılan çalışmalarda enfeksiyonun bulaşma yolunun anal ilişkiyle ilintili veya ilintisiz bir şekilde olabileceği görülmüştür. Bu yüzden, anal kanalda HPV enfeksiyonu taramasını sadece anal ilişki içinde bulunan kadınlarda değil, HPV enfeksiyonu açısından riski olan tüm kadınlarda bunu uygulamak daha doğru olacaktır (5). Hawaii'de sağlıklı kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, servikal HPV enfeksiyonu oranı %29 iken, anal kanal HPV enfeksiyonu oranı %27 şeklinde tespit

edilmiş olup birbirine çok yakın seyretmiştir. HPV tipleri incelendiğinde ise, tiplerin ortaklık gösterdiği görülmüştür. Bu da ortak bir kaynaktan (serviks veya anal kanal) bir diğerine geçiş olduğu tezini kuvvetlendirmektedir (97). Sadece anal ilişkisi olanları anal kanal HPV enfeksiyonuyla ilişkilendirmek sağlıklı görünmemektedir. Farklı bir çalışmada hastaların anal kanal HPV takipleri yapıldığında ise, enfeksiyonun 1 yıl içerisinde hastaların %58'inde gerilediği görülmüştür (90).

Anal kanal HPV enfeksiyonlarında 2 geçiş şekli üzerinde durulmaktadır. Bunlardan biri direkt transmisyon iken, diğeri ise oto-inokülasyondur. Cinsel ilişkiyle bulaşma yollarını değerlendiren dört çalışmanın biri haricinde, erkekten kadına servikal veya anal HPV enfeksiyonunun bulaşma oranının, kadından erkeğe bulaşma oranından çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (98). Vajinal ilişkiden hemen sonra alınan HPV pozitif saptanan örneklerin, gerçek aktif HPV enfeksiyonunu temsil etmeyeceği düşünülmektedir. Bu saptamanın daha çok hastanın eşinden birikim veya kontaminasyon olarak nitelendirilmesi gerekmektedir (99). Yapılan farklı çalışmalarda, hastanın rutin takibi sonrasında 24 saat içerisinde girilen cinsel ilişkilerde HPV daha yüksek oranda görülmüştür ve bu yanıltıcı olabilmektedir. Aynı şekilde cinsel ilişkiye girildikten sonra bakılan HPV enfeksiyonlarında da oran yüksek çıkmıştır. Bu da aktif enfeksiyonu göstermemektedir. Cinsel ilişki sonrasındaki 48 saat içerisinde alınan vajinal sürüntülerde erkek DNA'sı yüksek tespit edilmiştir. 3. Günün sonunda erkek DNA oranı azalmaktadır ve o günden sonra yapılan incelemelerde gerçek HPV enfeksiyonunun tespiti daha doğru olacaktır. Direkt ilişkiyle bulaş noktasında, bulaştırıcının viral yükünün yüksek olması da önemlidir, viral yükü yüksek olan kişilerin enfeksiyonu bulaştırma ihtimali daha yüksek olarak tespit edilmiştir (100).

Servikal ve anal kanaldaki enfeksiyon geçişinin kanıtlanması zor olsa da öngörüler ve bulgular her 2 bölgenin de birbiri için kaynak olabileceği yönündedir. Birbirleri arasındaki enfeksiyon geçişinin oto-inokülasyon şeklinde olduğu varsayılmaktadır. Oto-inokülasyon, virüsün ciltteki komşu bölgelere atlayabilmesi anlamına gelir. Bu geçişi, o bölgedeki kontaminasyon veya latent enfeksiyondan ayırmak bugün için mümkün görünmemektedir. Anal ilişkisi olan kadınlar anal kanal HPV enfeksiyonu açısından daha yüksek risk altındadır. Daha yüksek risk altında kabul edilmelerine rağmen, kadınlarda anal ilişkinin yüksek riskli HPV enfeksiyonu geliştirmesi mutlak bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Anal ilişkisi olmayan birçok kadında da yüksek riskli HPV enfeksiyonu saptanmaktadır ve bu bize geçişin oto-inokülasyonla da olduğunu göstermektedir (101). Goodman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; anal ve servikal

HPV enfeksiyonlarının birbiri ardına gelişmesinin yaygın görülen bir durum olduğu gösterilmiştir. Aynı genotipteki HPV ile servikal enfeksiyon sonrası anal kanalda enfeksiyon gelişmesinin rölatif risk oranı 20.5, anal kanal enfeksiyonu sonrası servikal enfeksiyon gelişme rölatif risk oranı ise 8 olarak tespit edilmiştir (102). Bu şekilde bulaşın dışında, penetrasyon olmadan cinsel ilişki ve parmaklar aracılığıyla bulaş gibi yollar da tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada, erkeklerde ve kadınlarda el veya parmak uçlarındaki HPV tiplerinin genital bölgedekilerle aynı olduğu görülmüştür (103). Parmaklardaki enfeksiyon büyük ihtimalle aktif enfeksiyon olmayıp genital bölgedeki enfeksiyonun DNA birikimi olsa da bu oto-inokülasyonla geçişi açısından göz ardı edilmemelidir. El ve parmakların yanı sıra, San Francisco’da yapılmış olan bir çalışmada, heteroseksüel çiftler için, ilişki sırasında genital bölgelerle yakınlığı açısından skrotumun pasif temas aracılığıyla, penetrasyon olmadan bulaşta rol alabildiği gösterilmiştir. Skrotumun penil enfeksiyonlar için rezervuar veya kaynak olabildiği, daha sonra partnerler arasında temasla geçişte rol alabildiği düşünülmektedir (104).

2013 yılında Güler ve arkadaşlarının Türk kadınlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, servikal HPV enfeksiyonu olan 106 kadın incelendiğinde, bu hastalarda %51.9’unda anal HPV pozitifliği saptanmıştır. Servikal enfeksiyonlarda en sık görülen HPV tipleri sırasıyla 16,6,39 iken; anal örneklerde sırasıyla 16,6,44 gözlenmiştir. Anal HPV’si pozitif çıkan hastalardaki risk faktörleri gruplandırıldığında; 30 yaşından büyük olan hastalar, cinsel ilişki yaşı 18’den küçük olanlar, yaşam boyu seks partner sayısı 3’ün üstünde olanlar, oral kontraseptif, sigara kullanımı olanlar, genital siğili olanlar ve anal ilişkisi olanlar daha yüksek risk altında bulunmuştur (5).

Anal kanaldaki transformasyon zonundaki persistan HPV enfeksiyonlar, bölgede displaziye neden olur. Buradaki displastik değişikliklerin düşük derecelisine low-grade intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek derecelisine high-grade SIL (HSIL) adı verilir. LSIL sitolojiler tipik olarak, bazal hücrelerin anormal çekirdeklerinin olması, nükleus/sitoplazma oranının artması ve bu değişikliklerin epitelin üçte birinden daha az bir kısmında ortaya çıkmasıyla tanınır. Yapılan birçok çalışmada, servikal sitolojiye kıyasla anal sitolojinin duyarlılığının ve özgüllüğünün çok daha düşük olduğu saptanmıştır (105). Anoskopl transformasyon zonu gözlemlenebilir ve şüpheli yerlerden biyopsiler alınır. Histolojik olarak anal intraepitelyal lezyon (AIN) olarak isimlendirilip, AIN1-2-3- olarak sınıflandırılırlar. AIN 1, low grade anal intraepitelyal lezyon (LGAIN) olarak adlandırılırken, AIN 2 ve AIN 3 high grade (HGAIN) olarak adlandırılır. HGAIN’ler anal skuamöz hücreli kanserin (ASCC)’nin prekürsörü olarak kabul edilir.

Histolojik olarak CIN'e benzeyen anorektal intraepitelyal neoplazi (AIN)'ın HIV enfeksiyonu olmayan kişilerdeki doğal seyriyle ilgili veriler kısıtlıdır. HGAIN varlığı çeşitli popülasyonlarda anal HPV varlığıyla paralellik gösterir. En yüksek saptandığı popülasyon HIV pozitif erkek-erkek cinsel ilişkisi olanlardır, ardından HIV negatif erkek-erkek ilişkisi olan grup gelir. San Francisco'da yapılan bu çalışmada, HIV (+) erkek-erkek ilişkisi olanlarda AIN prevalansı %57, HGAIN prevalansı %43 olarak saptanmıştır (106). HIV negatif erkek-erkek cinsel ilişkisi olanlarda AIN prevalansı %35, HGAIN prevalansı %25 olarak saptanmıştır. Bu hastalar için risk faktörleri arasında anal HPV enfeksiyonu gösterilir. HPV, servikte en sık transformasyon zonunda enfeksiyon ve onkojenik etkisini gösterdiği gibi anal kanalda da transformasyon zonunda, epitel değişiminin olduğu alanda etkisini gösterir. Her 2 bölgedeki aktif metaplazi, virüsün bazal tabakadaki epitelyal hücrelere girmesine ve replikasyonunu devam ettirmesine olanak sağlar. Anal kanal içerisinde gelişen onkojenik süreçlerle ilgili yeterli veri servikste kadar kuvvetli değildir.

Anal kanaldaki HPV enfeksiyonu ve anal kansere ilerleme süreci arasında kuvvetli bir bağ olduğu için, taramalar ve buna yönelik tedavilerin uygulanması önleyici önlemlerin alınması açısından kritiktir. Kadınlarda AIN prevalansını gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar genellikle HIV+ kadınlar üzerine yapılmıştır. İmmün yetmezliği olmayan, CIN veya VIN veya VAIN lezyonu olan kadınlarda %12 oranında AIN, %8 oranında HGAIN saptanmıştır. Sadece CIN'le olan ilişkisi göz önüne alındığında; bu hastaların %17,4'ünde AIN, %4'ünde HGAIN saptanmıştır. Çalışmada bu oranların, AIN'in tespitinde sitolojik duyarlılığın yeterli olmamasından dolayı, gerçek prevalansında altında olduğu tahmin edilmektedir (107). HIV pozitif erkek-erkek cinsel ilişkisi olan hastalarda HGAIN çok yüksek oranda gözlenmektedir. HGAIN'in ASCC'ye ilerleme oranının, CIN3'ün servikal kansere ilerleme oranından çok daha düşük olduğu tahmin edilmektedir çünkü bu oran servikal lezyonlardaki kadar yüksek olsaydı karşımıza çok daha fazla sayıda ASCC çıkmalıydı (12). Bu bağlamda, HGAIN lezyonlarının kendiliğinden gerileme ihtimallerinin yaygın olduğunu söylemek mümkündür.

2.2.6. HPV ile İlişkili Lezyonların Tarama ve Aşılama

Etkin bir tarama programı uygulanabilmesi için, tarama programı uygulanacak hastalığın veya kanser türünün toplumda yüksek insidanda olması gerekmektedir. Genel popülasyon üzerinde yapılacak olan çalışmalarda, sıklığı yüksek olmayan gruplarda bu çalışmaları yapmak cost-efektif (maliyet etkin) olmamaktadır. Tarama programı, doğru

popülasyonda, doğru saptama oranında ve kabul edilebilir olmalıdır. Tarama sonucu pozitif çıkan kişiler için etkin bir müdahale yöntemi olmalıdır. Bu sayede saptanan pozitif tarama sonucunun toplum sağlığına faydası gözlenebilir. Bu müdahalenin ulaşılabilir olması, hastaya zarar vermeden uygulanabilir olması, hasta tarafından tolere edilebilir olması ve prekanseröz lezyonlar hakkında bilgi verici olması gerekmektedir. Serviks kanseri bu kriterlerin tamamını karşılamaktadır ve tarama programları serviks kanserini önlemede çok etkin rol almaktadır. Alınabilecek en iyi önlemlerden biri, sağlıklı bir tarama ve aşılama programının yürütülmesidir. HPV- anal kanal kanser ilişkisi değerlendirildiğinde, aşılamanın anal kanal kanserlerinin önlenmesinde de fayda sağlayacağı öngörülmektedir. Özellikle anal kanal kanseri açısından yüksek risk taşıyan popülasyonlarda tarama programlarının yaygınlaşması ve önlemlerin alınması artış oranı gösteren bu kanser tipinde mortalite ve morbidite oranlarının düşmesini sağlayacaktır. Serviks kanserinin yüksek oranda gözleendiği ülkelerde aşılama programları etkin olarak yapılamamaktadır. Aşılama programlarının etkin olduğu ülkelerde ise, aşılama programları yararlanamayan nesiller serviks kanserinden daha çok etkilenmektedir.

Tarama programlarının temel amacı, invaziv kanser gelişmeden önce, tedavi edilebilir prekanseröz lezyonları tespit etmek ve ona uygun yönetimi belirlemektir. Lezyonların yönetim şekli belirlenmesinde kansere bağlı mortalite ve morbiditeler azaltılırken, over-treatment yani gereksiz aşırı tedaviden komplikasyonlar nedeniyle kaçınılmalıdır. Risk grubundaki hastaları saptayıp, onların gerekli tetkiklere yönlendirilmesini içerir (serviks kanseri için kolposkopi ve biyopsi gibi).

Serviks kanseri açısından önleyici yaklaşımlar değerlendirildiğinde, birincil önleme ve ikincil önleme olarak 2 sınıfa ayrılabilir. Birincil önleme, HPV aşısıyla prekanseröz lezyon gelişiminin önüne geçerken, ikincil önleme tarama yöntemiyle prekanseröz lezyonları tespit edip, kansere dönüşüm olmadan tedavisini kapsar. Gelişmiş ülkelerde bu 2 metod uygulanarak, serviks kanser insidansı büyük oranda azalma göstermektedir (108, 109). Serviks kanseri tarama programlarında her biri farklı sosyo-ekonomik düzeydeki ülkeleri kapsayan 3 farklı yöntem üzerinde durulmaktadır. Bunlar; asetik asit altında direkt gözlem (VIA), sitoloji/ Pap smear testi ve HPV DNA testidir. Asetik asit altında direkt gözlem (VIA) yönteminde serviks yüzeyinin büyütme altında veya büyütmeden görünmesini esas alır. Bu yöntemin tarama için kullanılmasında duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olmadığı tespit edilmiştir. Kaynakları sınırlı olan ülkelerde tarama programı olarak uygulanabilmektedir (110). Gelişmiş ülkelerdeki tarama programları Pap smear testi ve HPV DNA üzerinden ilerlemektedir. Pap smear

testi sitoloji bazlı olup, serviksten alınan hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesiyle birlikte değerlendirilir. Dünyada hala en yaygın test olarak sitolojik inceleme kullanılsa da HPV DNA testi, asetik asit altında direkt gözlem ve Pap smear testine göre daha yüksek duyarlılıkta bulunmuştur (111, 112). Maliyet-etkinlik oranı da diğer testlere göre daha yüksektir. İyi bir serviks kanseri tarama programı içerisinde mutlaka HPV DNA testi olmalıdır. Pap-smearle birlikte ko-test olarak da tarama programlarının içine dahil edilebilmektedir. Pap smear testi tarama programlarındaki yerini HPV DNA testine bırakmaya başlamıştır (110). Tarama testi pozitif saptanan, özellikle HPV DNA testi pozitif saptanan hastalarda risk değerlendirmesi yapılması için ek bir triyaj uygulanması gerekmektedir. Bu triyaj değerlendirmesine göre hastalar kolposkopik biyopsiye veya tedaviye yönlendirilir. Trijaj, asetik asit altında görsel olarak, sitolojik incelemeyle ve moleküler incelemelerle gerçekleştirilebilir. Biyopsi olmaksızın, asetik asit altında görsel muayene prekanseröz lezyonlarla akut HPV enfeksiyonunu ayırt etmekte efektif değildir (113). Gelişmiş ülkelerde bu ayrımı yapmak için sitolojik incelemeler kullanılır. Moleküler olarak triyajda p16 ve Ki67 kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışma p16 ve Ki67 ile pozitif boyanan kadınların kolposkopiye yönlendirilmesini, negatif olan kadınların belirli aralıklarla takibe yönlendirilmesini önermektedir (113). Yüksek gelirli ve düşük gelirli bölgelerdeki serviks kanseri tarama stratejileri Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Yüksek gelirli ve düşük gelirli bölgelerdeki serviks kanseri tarama stratejileri

	Yüksek Kaynaklı Bölgeler			Düşük Kaynaklı Bölgeler	
	Sitoloji	HPV Testi	Ko-test	HPV Testi	Asetik asit altında gözlem (VIA)
Prekanseröz Lezyonlara Duyarlılık	Düşük	Yüksek	En yüksek	Yüksek	En düşük
Negatif Taramalarda Tekrar Aralığı	Kısa	Uzun	Uzun	Uzun	En kısa
Trijaj Gerekliliği	Şüpheli sitolojide	Tüm pozitif sonuçlarda	HPV pozitif, sitoloji negatif sonuçlarda	Bilgisayar destekli değerlendirme / E6 ve E7 tespiti	
Kesin Tanı	Kolposkopik Biyopsi				
Tedavi	Eksizyon			Ablatif tedavi	

Serviks kanseri tarama sıklığı ve yöntemi, 2023 yılında Amerikan Kadın Hastalıklar ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG)- Amerikan Kolposkopi ve Servikal

Patolojiler Derneği (ASCCP)-Amerikan Koruyucu ve Önleyici Hizmetler Çalışma Grubu (USPSTF) tarafından öneri halinde bildirilmiştir. Bu öneriye göre, Pap Smear testi 3 yılda 1, HPV DNA testi 5 yılda 1, ko-test 5 yılda 1 tekrarlanarak tarama uygulaması yapılması gerektiği belirtilmiştir. 21 yaşın altındaki kişilere herhangi bir tarama önerilmemektedir. 21-29 yaş arası kişilere pap-smear'le tarama önerilirken, 30-65 yaş arasındaki kişilere belirtilen aralıklarla pap smear veya HPV DNA veya ko-testle tarama önerilmektedir. 65 yaş üzerindeki kişilerde, son 10 yıl içerisinde 3 pap-smear testi veya 2 HPV DNA testi veya 2 ko-test negatifse ve hastalarda CIN 2-3 öyküsü yoksa tarama sonlandırılmalıdır. Histerektomili hastalarda da CIN2-3 öyküsü yoksa taramanın sonlandırılması önerilir (114). Bu önerilere ek olarak 2020 yılında Amerikan Kanser Birliği (ACS) 25 yaşın üstündeki kişilerde de HPV DNA ile tarama testinin yapılabileceği önerisinde bulunmuştur (115). Bu öneri güncel kılavuzlarda henüz yerini almamıştır. HIV pozitif olan hastalar, sistemik lupus eritamatozisi (SLE)'si olan hastalar, romatoid artiti olan hastalar, organ transplantasyonu geçirmiş olan hastalar gibi immün sistem yetmezliği olan hastalarda tarama aralığı ve yönetimi değişkenlik göstermektedir.

Pap-smear testiyle birlikte HPV DNA testinin uygulandığı ko-test sonrasında, riskli bulunan hastalar kolposkopik muayeneye yönlendirilirler. Servikal lezyonların değerlendirilmesinde, biyopsi alınmasında ve histolojik incelemenin yapılmasında kolposkopi çok etkin rol oynamaktadır. 1960'lı yıllarda serviks prekanseröz lezyonları tanımak için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hasta litotomi pozisyonunda hazırlandıktan sonra, eksternal osu görecekte şekilde spekulum takılır. Transformasyon zonu gözlenir. Asetik asit uygulanır ve 60-90 saniye beklenir. Şüpheli alanlar bu uygulama sonrası beyaz olarak gözlenir ve o alanlardan biyopsi alınır. Ardından hastaya glikojenden zengin olan Schiller solüsyonu uygulanır. Bu solüsyonla koyu boyanan hücreler enfekte olmayan hücreleri, glikojenden fakir olan buna bağlı açık renk boyanan hücreler anormal epitel hücrelerini gösterir.

Anogenital kanserinin gelişmesinde ve HPV enfeksiyonun azaltılmasında birincil önlem olarak HPV aşılı yer almaktadır. Aşılı, yüksek riskli HPV tiplerinin bulaşının önlenmesinde kritik bir role sahiptir. Cinsiyet fark etmeksizin, aşılıların uygulanması HPV enfeksiyonunun bulaşma zincirinin kırılması ve HPV endemisinin azalmasını sağlar. Tek doz aşının bile kanser gelişmesinin engellenmesinde, siğil insidansının azalmasında önemi çok yüksektir. HPV aşılı kronolojik sıraya göre Bivalan (2'li) tip 16 ve 18 için, Kuadrivalan (4'lü) tip 6-11-16-18 için, Nonvalan (9'lu) tip 6-11-16-18-31-33-45-52-58 için üretilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2030 yılı için HPV eliminasyon programı yayınlamıştır. Bu programla birlikte 2030 yılı için serviks kanserine bağlı mortaliteyi %30 azaltmayı hedeflemiştir. Bu kapsamda, kızların %90'ına 15 yaşa kadar tam doz HPV aşısı yapmayı, 35-45 yaş arasındaki kadınları iyi bir tarama programına sokmayı, tarama programlarında tespit edilen preinvaziv kanserlerin %90'ını tedavi etmeyi amaçlamıştır. Bu hedeflerin beklenen şekilde ilerlemesiyle birlikte 2090 yılında Dünya çapında HPV ilişkili kanserlerin elimine olması ümit edilmektedir (116).

2020 yılında ACOG tarafından yayınlanan komite görüşündeki önerilere bakarsak (117):

- 15 yaşın altında 2 doz aşı yeterli olmaktadır. Bu yaş grubunda aşı uygulaması, ilk uygulandığı zamanı 0. Ay olarak kabul edersek, ikinci dozu 6/12. Aylar şeklinde olmalıdır.
- Hedef aşılama grubu 11-12 yaşındaki kız erkek tüm çocuklardır. 9 yaşında aşılama başlanabilir.
- 15 yaşın üstünde 3 doz aşı yapılması gerekmektedir. Bu yaş grubunda aşı uygulaması ilk uygulandığı zamanı 0. Ay olarak kabul edersek, ikinci doz 2. Ayda, 3. Doz 6. Ayda uygulanacak şekilde olmalıdır.
- İmmün yetmezliği olan kişilerde yaştan bağımsız 3 doz uygulanmalıdır.
- Sağlık çalışanları mutlaka aşılanmalıdır.
- HPV aşısı yakalama dönemi olarak adlandırılan 13-26 yaş aralığında, kişinin cinsel aktivite durumu, daha önce HPV maruziyeti, cinsel yönelimi ne olursa olsun, bu yaş grubuna aşı yapılması önerilmektedir.
- 27-45 yaş aralığında hastanın durumu göz önüne alınarak bireysel karar verilmelidir. Bu yaş aralığında aşığı uygulamak güvenilirdir ancak faydası diğer yaş grupları kadar belirgin değildir. Özellikle tek eşli olmayan, cinsel yolla bulaşan hastalığı olan kişilerde önerilmektedir.
- 45 yaş üstünde aşının FDA lisansı bulunmamaktadır.
- Kuadrivalan (4'lü) aşıyla aşılanmış olan kişilerin, nonvalan (9'lu) aşıyla aşılanması önerilmemektedir.
- Aşılama öncesi rutin HPV DNA testi bakılması önerilmemektedir.
- HPV aşısının gebelik sırasında uygulanması önerilmemektedir ancak aşı öncesi gebelik testi değerlendirmesi de önerilmemektedir. Daha önce aşılanmamış olan 26 yaşın altında emziren kadınlara aşı uygulaması önerilmektedir.
- Cinsel istismar veya saldırı öyküsü olan çocuklar, mümkün olan en erken yaşta (9

yaş) aşılmalıdır.

Kuadrivalan (4'lü) aşının serviks kanseriyle olan ilişkisini tespit etmek için, 2006-2017 arasında İsveç'te yapılan bir çalışmada, 10-30 yaş arasındaki 1,672,983 kişinin HPV aşılama ve invaziv serviks kanseri gelişme riski değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, 4'lü aşı olmuş 19 kadında invaziv serviks kanseri gelişmişken, aşı olmamış 538 kadında serviks kanseri teşhis edilmiştir. Serviks kanserinin kümülatif insidansı 100,000 kişi başına 47 iken aşı olmayanlarda insidans 100,000 kişi başına 94 olarak tespit edilmiştir (118).

HPV nedeniyle taramada saptanan ve servikal lezyonları tedavi edilen hastaların takibinde anal HPV durumunun klinik önemiyle ilgili yeterli bilgi yoktu. Bu hastaların olası prognozları arasında servikal HPV enfeksiyonlarının devam etmesi olduğu gibi, servikal HPV enfeksiyonunun regrese olması da mümkündü. Ancak bu 2 hasta grubunu anal HPV açısından karşılaştıran ve bunların risk faktörlerini değerlendiren geniş serili çalışma yoktu. Bu konuyla ilgili çalışmaların literatüre katkı yapacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle biz bu çalışmada servikal HPV enfeksiyonu nedeniyle başvuran ve tedavisi yapılan hastalarda anal HPV varlığını ölçümlemeyi planladık. HPV persistansı olan veya olmayan hastaların anal HPV durumlarını karşılaştırarak risk grubu belirleyebilmeyi ve ne kadar risk altında olunabileceğini ölçmeyi amaçladık. Bununla birlikte anal HPV gelişiminde etken olabilecek diğer risk faktörlerini değerlendirdik.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kesitsel olgu kontrol çalışması olarak tasarlanmış olup, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine servikal HPV enfeksiyonu nedeniyle başvuran hasta grubundan oluşmuştur. Kliniğe bu şekilde başvuran hastalar, çalışmanın ana popülasyonu olmuştur. Bu hastalara servikal HPV enfeksiyonu nedeniyle kolposkopi yapılmış, varsa servikal lezyonları tedavi edilmiştir. Hastaların düzenli takipleri kliniğimizde yapılmış olup kontrol sırasında servikal HPV persistansı olan ve servikal HPV'si negatif olan grup 2 ana grup olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda anal HPV varlığı araştırılmıştır.

Çalışmaya katılmayı ve örnek vermeyi kabul eden hastalardan Dakron swab ile HPV taraması ve tiplemesi için anal sürüntü örneği alındı. Anal örnekler, Dacron çubuklarının anal kanala yerleştirilmesi ve kibarca döndürülmesiyle toplandı. Çubuklar, uygun sıvı taşıma ortamına kondu ve mikrobiyoloji laboratuvarına incelenmek üzere gönderildi. Çalışmayla ilgili bilgisi olmayan bir teknisyen tüm laboratuvar prosedürlerini gerçekleştirdi. Üretici talimatlarına göre, DNA ekstraksiyonu "EZ1® Advanced XL Nucleic Acid Purification" cihazı (Qiagen Inc., Valencia, CA) kullanılarak yapıldı. Alınan örneklerden Roche Cobas 4800 PCR sistemi ile HPV DNA saptaması yapıldı. Amplifikasyon ve tespit, 14 yüksek riskli genotipin (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) tanımlanmasını sağlayan "HPV Genotipleri 14 Real-TM Quant" kiti (NLM, Settala MI, Italy) kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalar anal kanal problemleriyle ilgili olarak da muayene edildi. Ek olarak hastaların medikal ve sosyodemografik bilgileri not edildi. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Komitesi'nden 28.06.2022 tarih ve 10 sayılı toplantı kararıyla Etik Kurulu izni alınmıştır.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- ✓ 30-69 yaş arası kliniğimizde servikal HPV enfeksiyonu saptanan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- ✓ Bilinen immün sistem yetmezliği
- ✓ Gebelik durumu
- ✓ Bilinen gastrointestinal kanser öyküsü

3.2. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler, IBM İstatistiksel Ürün ve Hizmet Çözümleri (Sürüm 22, IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY) programı kullanılarak analiz edildi. Nicel sürekli değişkenlerin (yaş gibi) tanımsal değerleri standart tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle incelenmiştir. (Aritmetik ortalama, standart sapma, medyan). Kategorik değişkenler (varlık sıklıkları) frekansları ve toplum içindeki yüzdeleri ile verilmiştir. Nicel ölçümlerin değerlendirilmesi, verilerin dağılım özelliklerine göre “Student’s 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. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bağımsız ilişkileri tanımlamak için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında yapmış olduğumuz analize toplamda 286 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların ortalama gruplandırılmalarına baktığımızda; yaş 48,1 ±9,8 ; kilo 69,9± 12,1 ; vücut kitle indeksi (VKİ): 27,3±9,7 ; ilk cinsel ilişki yaşları 27,7 ±11,0 ; aktif cinsel yıl süresi 20,2 ±3,9 ; ilk gebelik yaşı 21,3 ±3,8 ; pariteleri 2,0 ±1,2; aralığında çıktı. 286 hastanın 185'i (%64,7) premenopozal, 101'i (%35,3) postmenopozal dönemdeydi. 200 hasta (%69,9) aktif sigara kullanmıyorken, 86 hasta (%30,1) aktif sigara içicisiydi. Hastaların 223'ü (%78) pasif sigara içiciliği yokken, 63'ü (%22) pasif sigara içicisiydi. 263 hastada (%92) diyabetes mellitus (DM) tanısı yokken, 23 hastada (%8) DM tanısı vardı. Hastaların 216'sında (%75,5) rahim içi araç (RİA) kullanım öyküsü yokken, 70'inde (%24,5) RİA kullanım öyküsü vardı. Oral kontraseptif (OK) kullanmayan 234 hasta (%81,8) mevcutken, hastaların 52 tanesinde (%18,2) OK kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların temel demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Yaş ortalaması (yıl)	48,1 ± 9,8
Kilo (kg)	69,9 ± 12,1
VKİ (kg/m²)	27,3 ± 9,7
İlk cinsel ilişki yaşı (yıl)	27,7 ± 11,0
Aktif cinsel yıl süresi	20,2 ± 3,9
İlk gebelik yaşı (yıl)	21,3 ± 3,8
Parite	2,0 ± 1,2
Menopoz durumu	
Premenopoz	185 (%64,7)
Postmenopoz	101 (%35,3)
Sigara içiciliği	
Kullanmıyor	200 (%69,9)
Mevcut içici	86 (%30,1)
Pasif sigara içiciliği	
Yok	223 (%78)
Var	63 (%22)
Diabet mellitus varlığı	
Yok	263 (%92)
Var	23 (%8)

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri (Devamı)

RİA kullanım öyküsü	
Yok	216 (%75,5)
Var	70 (%24,5)
OK kullanım öyküsü	
Yok	234 (81,8)
Var	52 (18,2)

VKİ: Vücut kitle indeksi, RİA: Rahim içi araç, OK: Oral kontraseptif

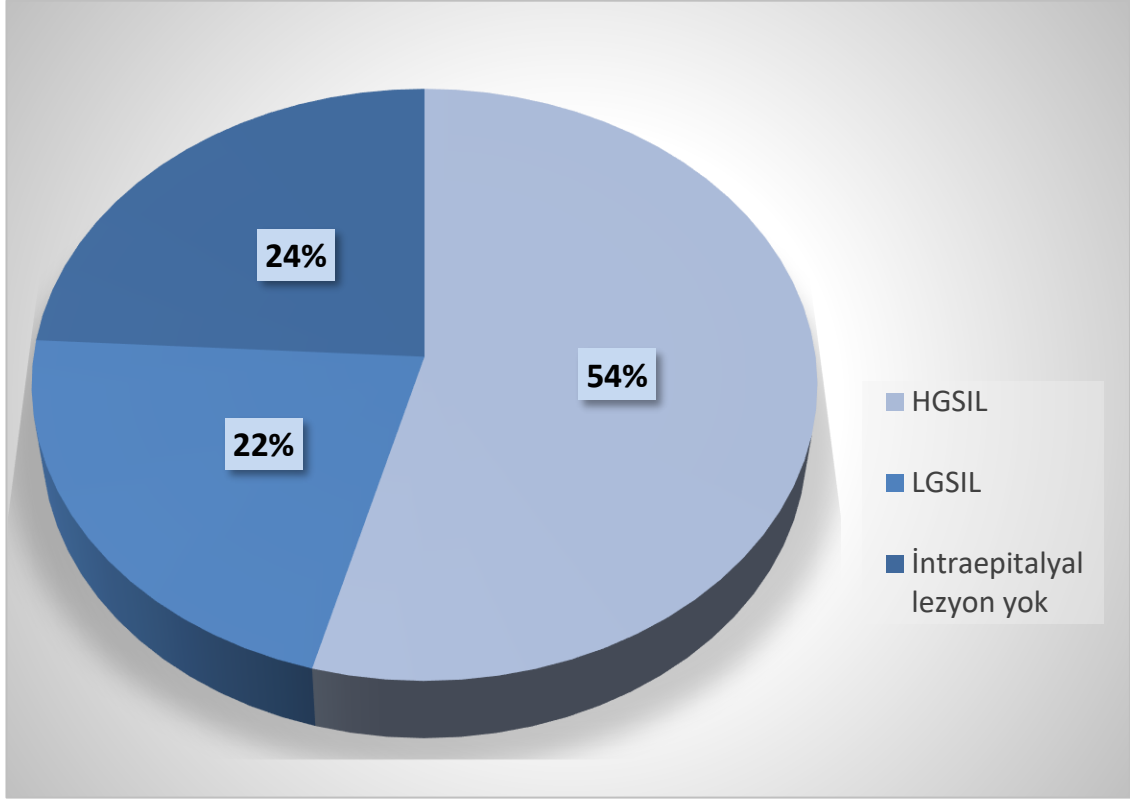
Hastaların ilk başvuru sırasındaki servikal HPV durumlarına bakıldığında, 142 (%49,7) örnekte HPV tip 16; 36 (%12,6) örnekte HPV tip 18; 176 (%61,5) örnekte other hr-HPV tipleri tespit edilmiştir. Aynı örnekte tespit edilen farklı genotipler, enfeksiyon sayısının hesaplanması için ayrı ayrı sayılmıştır. Bu nedenle ve yuvarlama nedeniyle yüzdeler %100'e eşit olmamaktadır. Hastaların 79 (%27,6) tanesinin çalışma sırasında yapılan kontrolünde servikal HPV pozitif olarak saptanmış iken, 207 (%72,4) tanesinde negatif olarak saptanmıştır. Hastaların anal HPV ile birlikte alınan son kontrol servikal HPV pozitifliklerine bakıldığında; 27 (%9,4) örnekte HPV tip 16, 4 (%1,4) örnekte HPV tip 18, 58 (%20,3) örnekte other hr-HPV tipleri pozitif saptanmıştır. Saptanmış olan bu pozitif servikal HPV içeriğinde de aynı örnekte birden çok HPV tipi pozitifliği saptanan vakalar olduğu unutulmamalıdır. Başvuru sırasındaki ve son kontrol zamanındaki örnek başına HPV durumları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların ilk başvuru zamanındaki ve son kontrol zamanındaki servikal HPV tipleri

	İlk başvurusu		Son kontrol	
	n	Saptanan HPV'e göre yüzdesi	n	Saptanan HPV'e göre yüzdesi
HPV tip 16	142	49,7	27	9,4
HPV tip 18	36	12,6	4	1,4
Other hr-HPV tipleri	176	61,5	58	20,3
HPV negatif	0	0	207	72,4
Toplam HPV pozitif saptanan	286	%100	89	27,6

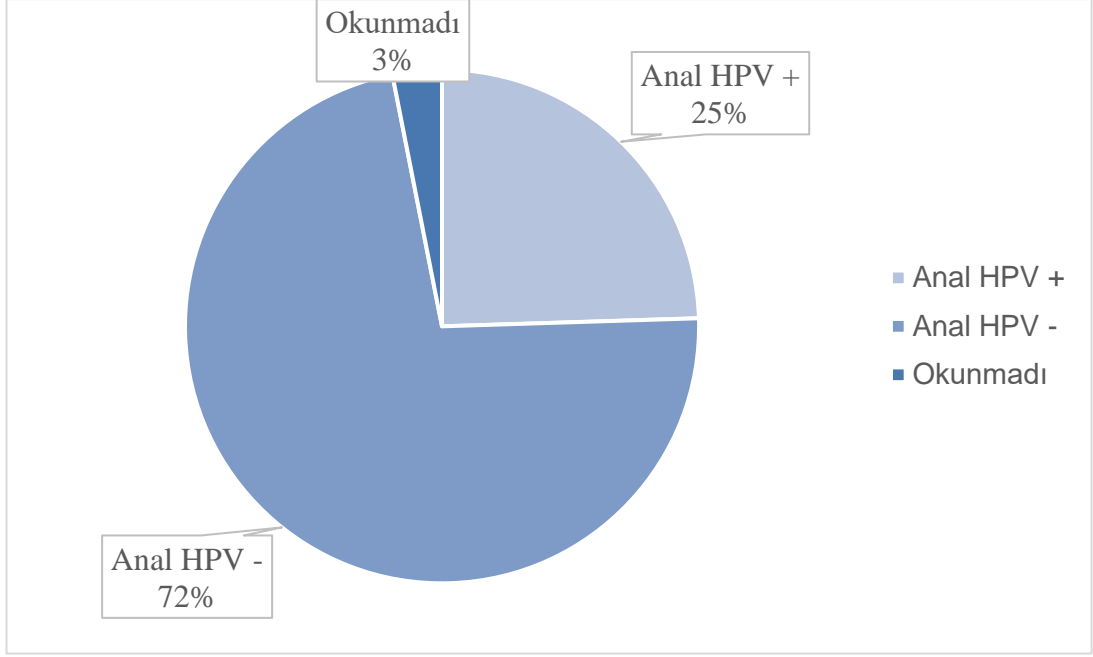
Hastaların ilk başvuru sırasında yapılan kolposkopilerinin histopatolojik sonuçları ayrıca değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların 155 (%54,2)'inde HGSIL; 62

(%21,7)'sinde LGSIL saptanırken, 69 (%24,1)'unda servikal intraepitelyal neoplazi saptanmamıştır. Servikal intraepitelyal neoplazilerin dağılımı Şekil 28'de gösterilmektedir.

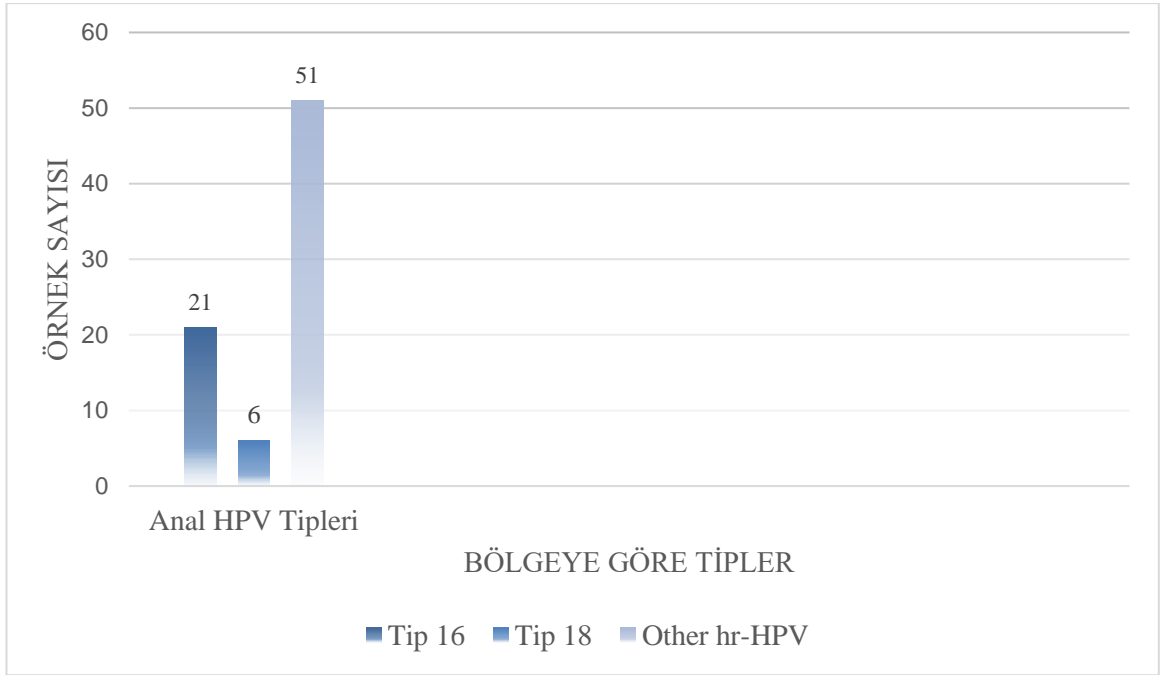


Şekil 28. Hastaların ilk başvuru anındaki kontrol biyopsi sonuçları

Çalışma sırasında kontrol servikal HPV örnekleme yanında 286 hastadan da anal kanal HPV analizi yapıldı. İncelenen 286 hasta örneğinin 9 (%3,1)'unda alınan örneğin yetersiz gelmesinden dolayı okuma yapılamadı. 207 hastada (%75,5) anal HPV negatif saptanırken, 70 hastanın örneğinde (%24,5) anal kanal HPV varlığı saptandı. Anal HPV saptanan hastalarda görülen HPV tipleri incelendiğinde 21 örnekte (%30) HPV 16; 6 örnekte (%18,6) HPV 18; 51 örnekte (%72,9) other hr-HPV tipleri tespit edildi. Aynı örnekte tespit edilen farklı genotipler, enfeksiyon sayısının hesaplanması için ayrı ayrı sayılmıştır. Bu nedenle yüzdeler %100'e eşit olmamaktadır (Şekil 29-30).



Şekil 29. Çalışmaya katılan hastalarda saptanan anal HPV varlığı



Şekil 30. Hastaların son kontrollerinde alınan sonuçların HPV tiplerine göre dağılımı

Anal kanalda HPV saptanma durumu hasta özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma esnasında anal örnek yetersiz gelip numunenin incelenemediği hastalar analiz dışı tutulmuştur. Hastalar yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), ilk cinsel ilişki yaşı, cinsel aktivite yılı, ilk gebelik yaşı ve parite gibi kriterler açısından karşılaştırılmıştır ve sonuçlar Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8. Yaş, VKİ, ilk cinsel ilişki yaşı, ilk gebelik yaşı, toplam cinsel yaşam süresi, parite değişkenleri ile anal HPV saptanması arasındaki ilişki

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
Yaş (yıl)	48,6 ± 9,9	46,9 ± 9,1	,209
VKİ (kg/m ²)	27,1 ± 4,9	27,6 ± 4,8	,486
İlk cinsel ilişki yaşı (yıl)	20,2 ± 3,8	20,2 ± 3,8	,850
İlk gebelik yaşı (yıl)	21,4 ± 3,7	21,1 ± 4,2	,583
Aktif cinsel yaşam süresi (yıl)	28,2 ± 11,2	26,6 ± 10,8	,314
Parite	2,1 ± 1,1	1,9 ± 1,2	,486

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Çalışmaya katılan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 277 hastanın 178(%64,3)'i premenopozal dönemde, 99 (%35,7)'u postmenopozal dönemdedi. Premenopozal dönemdeki hastaların 130'unda (%73) anal HPV negatif saptanmışken, 48'inde (%27) anal HPV pozitif saptanmıştır. Postmenopozal dönemdeki 99 hastanın 77'sinde (%77,8) anal HPV negatif saptanırken, 22'sinde (%22,2) anal HPV pozitif saptanmıştır. Aralarında istatistiki olarak fark bulunmamaktadır. Elde edilen veriler Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Hastaların menopoz durumlarıyla anal HPV ilişkisi

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
Premenapoz (n=178)	130 (%73)	48 (%27)	,384
Postmenapoz (n=99)	77 (%77,8)	22 (%22,2)	
Toplam	207 (%74,7)	70 (%25,3)	

Çalışmaya katılan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 277 hastanın 194'ü (%70) aktif sigara içmiyorken, 83'ü (%30) aktif olarak sigara içiyordu. Sigara içmeyen hastaların 145'inde (%74,7) anal HPV negatif saptanmışken, 49'unda (%25,3) anal HPV pozitif saptanmıştır. Sigara içen 83 hastanın 62'sinde (%74,7) anal HPV negatif saptanırken, 21'inde (%25,3) anal HPV pozitif saptanmıştır. Aralarında istatistiki olarak fark bulunmamaktadır. Elde edilen veriler Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10. Aktif sigara içiciliğiyle anal HPV ilişkisi

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
Aktif sigara içicisi değil (n=194)	145 (%74,7)	49 (%25,3)	,994
Aktif sigara içicisi (n=83)	62 (%74,7)	21 (25,3)	
Toplam	207 (%74,7)	70 (%25,3)	

Çalışmaya katılan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 277 hastanın 217'si (%78,3) pasif sigara içicisi değilken, 60'ı (%21,7) pasif sigara içicisiydi. Pasif sigara içiciliği kriteri olarak, hastaların kendilerinin sigara içmeyi, birlikte yaşadıkları yakınlarının kapalı ortamda yanlarında sigara içmeleri kabul edildi. Pasif sigara içicisi olmayan hastaların 158'inde (%72,8) anal HPV negatif saptanırken, 59'unda (%27,2) anal HPV pozitif saptanmıştır. Pasif sigara içicisi olan 60 hastanın 49'unda (%81,7) anal HPV negatif saptanırken, 11'inde (%18,3) anal HPV pozitif saptanmıştır. Aralarında istatistiki olarak fark bulunmamaktadır. Elde edilen veriler Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Pasif sigara içiciliğiyle anal HPV ilişkisi

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
Pasif sigara içicisi değil (n=217)	158 (%72,8)	59 (%27,2)	,162
Pasif sigara içicisi (n=60)	49 (%81,7)	11 (18,3)	
Toplam	207 (%74,7)	70 (%25,3)	

Çalışmaya katılan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 270 hastanın 254'ünde (%91,7) bilinen diyabetes mellitus (DM) tanısı yokken, hastaların 23'ünde (%8,3) bilinen DM tanısı vardı. DM tanısı olmayan hastaların 192'sinde (%75,6) anal HPV negatif saptanırken, 62'sinde (%24,4) anal HPV pozitif saptanmıştır. DM tanısı olan 23 hastanın 15'inde (%65,2) anal HPV negatif saptanırken, 8'inde (%11,4) anal HPV pozitif saptanmıştır. Aralarında istatistiki olarak fark bulunmamaktadır. Elde edilen veriler Tablo 12'de gösterilmektedir.

Tablo 12. DM tanısı ile anal HPV ilişkisi

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
DM tanısı yok (n=254)	192 (%75,6)	62 (%24,4)	,273
DM tanısı var (n=23)	15 (%65,2)	8 (34,8)	
Toplam	207 (%74,7)	70 (%25,3)	

DM: Diyabetes Mellitus

Çalışmaya katılan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 277 hastanın 208'inde (%75,1) rahim içi araç (RİA) kullanım öyküsü yokken, 69'unda (%24,9) RİA kullanım öyküsü vardır. Hayatlarının herhangi bir döneminde RİA kullanan hastalar, RİA kullanımını mevcut olarak kabul edilmişlerdir. RİA kullanımını olmayan hastaların 162'sinde (%77,9) anal HPV negatif saptanırken, 46'sında (%22,1) anal HPV pozitif saptanmıştır. RİA kullanımını olan 69 hastanın 45'inde (%65,2) anal HPV negatif saptanırken, 24'ünde (%34,8) anal HPV pozitif saptanmıştır. Elde edilen veriler Tablo 13'te gösterilmektedir.

Tablo 13. RİA kullanımıyla anal HPV ilişkisi

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
RİA kullanım öyküsü yok (n=208)	162 (%77,9)	46 (%22,1)	,036
RİA kullanım öyküsü var (n=69)	45 (%65,2)	24 (34,8)	
Toplam	207 (%74,7)	70 (%25,3)	

RİA: Rahim içi araç

Çalışmaya katılan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 277 hastanın 229'unda (%82,7) oral kontraseptif kullanım öyküsü yokken, 48'inde (%17,3) oral kontraseptif kullanım öyküsü vardır. Hayatlarının herhangi bir döneminde oral kontraseptif kullanan hastalar, oral kontraseptif kullanımını mevcut olarak kabul edilmişlerdir. Oral kontraseptif kullanımını olmayan hastaların 175'inde (%76,4) anal HPV negatif saptanırken, 54'ünde (%23,6) anal HPV pozitif saptanmıştır. Oral kontraseptif kullanımını olan 48 hastanın 32'sinde (%66,7) anal HPV negatif saptanırken, 16 hastada (%33,3) anal HPV pozitif saptanmıştır. Aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Elde edilen veriler Tablo 14'de gösterilmektedir.

Tablo 14. Oral kontraseptif (OKS)kullanımıyla anal HPV ilişkisi

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
OKS kullanım öyküsü yok(n=229)	175 (%76,4)	54 (%23,6)	,157
OKS kullanım öyküsü var (n=48)	32 (%66,7)	16 (33,3)	
Toplam	207 (%74,7)	70 (%25,3)	

OKS: Oral kontraseptif

Çalışmaya katılan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 277 hastada, servikal intraepitelyal lezyon (CIN) varlığı ve derecesi de analiz edilmiştir. Hastaların histopatolojik sonuçlarından, öykülerinde olan en yüksek dereceli lezyonlar kabul edilmiştir. 151 hastanın (%54,5) öyküsünde HGSIL bulunurken, 58 hastanın (%20,9) öyküsünde LGSIL mevcuttu. Çalışma içerisinde incelenen 68 hastada (%24,5) da intraepitelyal lezyon öyküsü saptanmadı. HGSIL lezyonu olan 151 hastaların 117'sinde (%77,5) anal HPV varlığı saptanmazken, 34 hastada (%22,5) anal HPV varlığı saptandı. LGSIL öyküsü olan 58 hastanın 46'sında (%79,3) anal HPV saptanmazken, 12 hastada (%20,7) anal HPV varlığı saptandı. Servikal intraepitelyal lezyon öyküsü olmayan 68 hastada ise 44'ünde (%64,7) anal HPV saptanmazken, 24'ünde (%34,3) anal HPV varlığı saptandı. Beklenenin aksine, servikal intraepitelyal lezyon derecesi arttıkça, anal HPV varlığının görülme sıklığında paralel bir artış gözlenmedi. Lezyonların dereceleriyle anal HPV varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Elde edilen veriler Tablo 15'te gösterilmektedir.

Tablo 15. Anal HPV pozitifliği ile CIN varlığı ve derecesi arasındaki ilişki

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
CIN öyküsü yok (n=68)	44 (%64,7)	24 (%35,3)	,088
LGSIL öyküsü (n=58)	46 (%79,3)	12 (%20,7)	
HGSIL öyküsü (n=151)	117 (%77,5)	34 (%22,5)	
Toplam	207 (%74,7)	70 (%25,3)	

CIN: Servikal intraepitelyal lezyon, LGSIL: Düşük dereceli intraepitelyal lezyon, HGSIL: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon

Çalışmaya katılan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 277 hastanın 199'unda (%71,8) servikal HPV persistansı yokken, 78'inde (%28,2) servikal HPV persistansı saptanmıştır. Hastaların hastanemizde ilk kontrol servikal HPV'leriyle birlikte, takiplerinde servikal HPV varlığı saptanan hastalar, persiste servikal HPV enfeksiyonu mevcut olarak kabul edilmişlerdir. HPV persistansı olmayan 161 (%80,9) hastada anal HPV negatif saptanırken, 38'inde (%19,1) anal HPV pozitif saptanmıştır. Servikal HPV persistansı olan 46 hastada (%59) anal HPV negatif saptanırken, 32 hastada (%41) anal HPV pozitif saptanmıştır. Aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. Elde edilen veriler Tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16. Servikal HPV persistansı ile anal HPV ilişkisi

	Anal HPV negatif	Anal HPV pozitif	P değeri
Servikal HPV persistansı yok (n=199)	161 (%80,9)	38 (%19,1)	<0,001
Servikal HPV persistansı var (n=78)	46 (%59,0)	32 (41,0)	
Toplam	207 (%74,7)	70 (%25,3)	

Univaryan analizde, anal HPV varlığıyla anlamlı saptanan 2 tane parametre bulunmuştur. Bunlardan bir tanesi RİA kullanım öyküsü, diğeri de servikal HPV persistansıdır. Bu 2 faktörü içeren multivaryan analiz (lojistik regresyon analizi) yapıldığında ise RİA kullanımının anlamlılığını kaybettiği ve servikal HPV persistansının, anal HPV pozitifliği için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bunun yanında servikal HPV persistansı olan hastalarda bu riskin çok daha yüksek olduğu (odds oranı: 2,9; %95 güvenlik aralığı 1,6-5,1; p değeri: 0) bulunmuştur. Elde edilen veriler Tablo 17’de gösterilmektedir.

Tablo 17. Anal HPV varlığı için Lojistik Regresyon Analizi

Parametreler	B	Standart Hata	Odds oranı	Odds oranı %95 güven aralığı	P değeri
Sabit	-1,608	,205	,200		<0,001
RİA kullanım öyküsü	,607	,312	1,934	,996- 3,379	,052
Servikal HPV Persistansı	1,069	,295	2,911	1,633- 5,188	<0,001

5. TARTIŞMA

Servikal HPV enfeksiyonu oldukça sık karşılaşılan bir kadın sağlığı problemi olmakla birlikte bu hastaların yönetiminde anal HPV enfeksiyonuna yönelik bir yönetim şeması ve takip tarama protokolü bulunmamaktadır. Bu eksikliğe istinaden bu çalışmamızda servikal HPV pozitif olanlarda anal HPV varlığını saptamayı amaçladık. Bilindiği üzere HPV enfeksiyonları serviks ve anal kanal kanserlerinde etkin rol oynamaktadır. Yüksek riskli (hr-HPV) tipleriyle enfekte olan kişilerin anal yüksek dereceli skuamöz intraepitel lezyonlara ve enfeksiyonun persiste edip ek risk faktörleriyle bir araya gelmesiyle anal kanal kanserlerine neden olduğu bilinmektedir. Hangi popülasyonun bu bağlamda risk altında olduğunu tespit etmek, oluşabilecek kanserlerin önlenmesi adına önemlidir. Bizim çalışmamızda, hastaların kontrol muayenesinde servikal HPV tekrarlanması yanında anal HPV testi de alındı. Toplamda 286 hasta analize dahil edildi. Hastalar demografik verilerine göre incelendi. Demografik veriler içerisinde; hastaların yaşları, kiloları, vücut kitle indeksleri (VKİ), ilk cinsel ilişki yaşları, aktif cinsel yıl süresi, ilk gebelik yaşları, pariteleri, menopoz durumları, aktif ve pasif sigara içicilikleri, diyabetes mellitus (DM) varlığı, rahim içi araç (RİA) kullanım öyküsü ve oral kontraseptif (OK) kullanım öyküsü gibi kriterler ele alındı.

Çalışma içerisinde incelenen demografik veriler, hastaların anal HPV ilişkileriyle birlikte değerlendirildi. Hernandez ve arkadaşlarının 2005 yılında Hawaii’de yapmış olduğu çalışmada (97) o bölgedeki popülasyona ait verilerde, anal ve servikal HPV enfeksiyonunun eş zamanlı olarak en sık genç kadınlarda görüldüğünü belirtmişlerdir. Enfeksiyonların eş zamanlı görülme ihtimali 50 yaşa kadar düzenli olarak azalmaktadır. Anal HPV enfeksiyonlarının, servikal HPV enfeksiyonlarından farklı olarak tüm yaş gruplarında daha sabit bir şekilde görüldüğünü belirtmekteledir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde, anal HPV negatif olan hastalarda yaş ortalaması ($48,6 \pm 9,9$); anal HPV’si pozitif saptananlarda ($46,9 \pm 9,1$) olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Hastaların menopoz durumu ele alındığında, premenopozal dönemdeki 178 hastanın 48’inde (%27) anal HPV pozitif saptanırken, postmenopozal dönemdeki 99 hastanın 22’sinde (%22,2) anal HPV pozitifliği görülmüştür. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu sonuçlar bizlere hastaların yaşlarının, menopoz durumlarının anal HPV açısından ek bir risk faktörü oluşturmadıklarını düşündürmektedir. Bu nedenle belli yaş grubunu anal HPV açısından az riskli olarak

kabul etmek doğru görünmemektedir.

İlk cinsel ilişkisini erken yaşta yaşayan ve paritesi yüksek olan kadınlar için HPV enfeksiyonunun daha sık görüldüğü bilinmektedir (33). Bu artışa sebebiyet veren etkenin ne olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Erken yaşta cinsel ilişkiye girenlerin, daha sık cinsel ilişkide bulunmaları dolayısıyla HPV maruziyetinin artışı görüşü mevcuttur. Doğumlar sırasında da servikte meydana gelen değişiklikler, travma maruziyeti yine servikal HPV'nin sık görülmesine sebebiyet vermiş olabilir. Ek olarak gebelikler sırasında yüksek oranda östrojene maruziyet olduğu için, bu durumun HPV replikasyonunu hızlandırdığı düşünülebilir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada (119), erken yaşta cinsel ilişkiye girmenin, hr-HPV enfeksiyonuyla enfekte olmayı ve serviks kanserini artırdığı vurgulanmıştır. Bu kriterleri anal HPV açısından değerlendirdiğimizde benzer artışın olabileceği varsayılabilir. Ancak, çalışma içerisinde değerlendirilen hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ), ilk cinsel ilişki yaşları, ilk gebelik yaşları, aktif cinsel yaşam süresi ve parite parametrelerinde anal HPV varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu kriterler içerisinde özellikle bir anal HPV taraması yapılacak popülasyon tespit edilememiştir. Bu da bahsedilen parametreler fark etmeksizin, her hastanın anal HPV açısından benzer riskte olduğunu göstermektedir.

Diyabetes mellitus (DM) tanısı olan hastaların, DM tanısı olmayanlara göre HPV testi ve serviks kanseri tarama programlarına uyumunun daha düşük olduğu tespit edilmiştir. DM tanısı olan hastalarda HPV enfeksiyonu olması açısından artmış risk bulunmadığı kabul edilmektedir (120). 2022 yılında Türkiye yapılan bir çalışmada ise; HPV 16 varlığı, ASCUS varlığı ve CIN 1 varlığı DM tanısı olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (121). Bizler de anal HPV varlığı ve DM arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bulgularımızda DM tanısı olmayan 254 hastanın 62'sinde (%24,4) anal HPV pozitif saptandı. DM tanısı olan 23 hastanın ise 8'inde (%34,8) anal HPV pozitifliği saptandı. Bu sonuçlar bize, anal HPV ile DM tanısı arasında önemli bir ilişki olmadığını gösterdi.

Sigara içiciliğinin CIN ve skuamöz hücreli kanserler için bir risk faktörü olarak kabul edildiğini bilmekteyiz. Sigaranın bunu HPV enfeksiyonuna yeterli immün yanıtın sağlanamaması üzerinden yaptığı kabul edilir. Langerhans hücrelerini azaltarak, lokal epitelyal immüniteyi azaltır ve persistan enfeksiyonu oluşmasını kolaylaştırır. 2009 yılında Xi ve arkadaşlarının HPV tip16 ve HPV tip 18'in sigarayla ilişkilerini değerlendirdiği bir çalışmaya (122) 1,050 kadın dahil olmuştur. Çalışmanın sonucunda, çalışma sırasında aktif sigara içen kadınlardaki viral yük, sigara içmeyenlere göre

istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Eski sigara içicilerini değerlendirdiklerinde, sigara içmeyenlere kıyasla viral yük açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının Türkiye’de yapmış oldukları bir çalışmada (123); aktif veya pasif sigara içicilerinde, sigara içmemiş veya bırakmış olan gruba göre daha fazla hr-HPV ile karşılaşmışlardır. Aktif sigara içiciliği HPV enfeksiyonu gelişimi açısından zaten bilinen bir risk faktörü olduğu için, özellikle pasif sigara içicilerinde de hr-HPV’le karşılaşma oranlarının yüksekliğinin altını çizmişlerdir. Biz de çalışmamızda, aktif sigara içiciliği ve pasif sigara içiciliğinin anal HPV gelişimi açısından risk faktörü olup olmayacağını değerlendirmek istedik. Aktif sigara içicisi olmayan 149 hastanın, 49’unda (%25,3) anal HPV pozitifliği saptanırken, aktif sigara içicisi olan 83 hastanın 21’inde (%25,3) anal HPV pozitifliği saptanmıştır. Pasif sigara içicisi olmayan 217 hastanın, 59’unda (%27,2) anal HPV pozitifliği saptanırken, pasif sigara içicisi 60 hastanın 11’inde(%18,3) anal HPV pozitifliği saptanmıştır. Her 2 parametre için de verilerin aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu veriler ışığında aktif ve pasif sigara içiciliğinin, anal HPV gelişimi açısından risk faktörü oluşturmadığını belirtebiliriz.

Oral kontraseptiflerin (OK) kullanan kişilerde, seksüel aktiviteden bağımsız bir şekilde CIN ve servikal kanser riskinin arttığı bilinmektedir (124, 125). Oral kontraseptiflerin buna nasıl sebep olduğuyla ilgili kesinleşmiş bir mekanizma olmamasına rağmen indükledikleri folik asit eksikliği ve mutajenlerin metabolizmasındaki değişikliklerle buna sebebiyet verdikleri düşünülmektedir. OK’lerin servikal ektropiyonu artırarak skuakolumnar bileşkenin HPV’ye maruziyetini artırdığı da tartışılan diğer mekanizmalardan biridir. İçeriklerindeki östrojen ve progesteron da HPV DNA transkripsiyonunu artırabilir. Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda hastaların OK kullanımıyla anal HPV ilişkisini değerlendirdik. OK kullanım öyküsü olmayan 229 hastanın, 54’ünde (%23,6) anal HPV pozitifliği saptanırken, OK kullanım öyküsü olan 48 hastanın 16’sında (%33,3) anal HPV pozitifliği mevcuttu. Bu sonuç bizlere anal HPV’nin OK kullanım öyküsüyle ilişkisi olmadığını göstermektedir.

Averbach ve arkadaşları 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada 17,559 kişiyi incelemişlerdir (126). Levonorgestrelli RİA kullanan kişilerde CIN 2 daha sık görülürken; CIN 3 riski artmamıştır. Bakırlı RİA kullanan kişilerde CIN 2 riski de CIN 3 riski de artmamış olarak tespit edilmiştir. Genele bakıldığında, RİA kullanımının CIN 2 riskini artırıp, CIN 3 riskini artırmadığı sonucuna varmışlardır. Bu fikre zıt olarak 2011 ve 2017 yılında yapılan 2 meta-analizde RİA’ların servikal kanserleri azalttığı fikri ortaya

atılmıştır (127, 128). Yapılan birçok farklı çalışmada da RİA kullanımıyla serviks kanseri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Türkiye’de yapılmış olan 801 kişiyi inceleyen bir çalışmada ise (123) RİA’lar dışındaki oral kontraseptiflerin daha yüksek oranda serviks kanseri gelişmesiyle ilişkili olduğu görülmüştür. Frega ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları HPV DNA varlığıyla RİA birlikteliğini inceleyen çalışmada (129) RİA kullanımı olanlar ve olmayanlar arasında fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. CIN lezyonları ve servikal kanserlerin birebir servikal HPV enfeksiyonuyla ilişkili oldukları bilindiği için biz de anal HPV varlığıyla RİA ilişkisini araştırmayı amaçladık. RİA kullanım öyküsü olmayan 208 hastanın, 46’sında (%22,1) anal HPV pozitif saptanırken, RİA kullanım öyküsü olan 69 hastanın 24’ünde (%34,8) anal HPV pozitifliği saptandı. Aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptandı. RİA kullanım öyküsü olan hastaların anal HPV varlığı açısından daha yüksek riskte oldukları kabul edilebilir. Ana hatları ile düşünüldüğünde bu durum RİA’nın mekanik etkisi ile olabileceği gibi RİA kullanımı ile değişen cinsel ilişki özellikleri ile de ilişkili olabilir. Ancak bunun mekanizmasını açıklayacak yeterli literatür bilgisi bulunmamakta ve bu konu hakkında geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

HPV’nin yüksek onkojenik tiplerinin olduğu bilinmektedir. 40’a yakın HPV tipi cinsel yolla bulaşıp, serviks ve anogenital bölgede enfeksiyonlara neden olmaktadır. HPV tiplerinden yaklaşık 15-20 tanesi yüksek riskli (hr-HPV) suşlardır ve persiste enfeksiyonlar oluşturarak invaziv skuamöz hücreli karsinomlarla ilişkililerdir. Anal kanalda kanser vakalarının %90’ından fazlası hr-HPV ile ilişkilidir ve en sık görülen HPV 16’dır (130). HPV 16 serviks kanserlerinde de en yüksek oranda görülen tiptir ve tek başına serviks kanserlerinin yaklaşık %70’inden sorumludur. Hr-HPV tipleri serviks kanser gelişiminin olmazsa olmaz bir parçasıdır ve serviks kanserlerinin %99,7’sinde tespit edilebilir (131). Bizim çalışmamızda, hastaların kliniğimizde uzun zamandır takipli olması nedeniyle, hastaların hepsinin kontrole başlandığı zamandaki ilk HPV sonuçları elimizde mevcuttu. Buna göre; 286 hastanın 142’sinde(%49,7) HPV tip 16; 36’sında (%12,6) HPV tip 18; 176’sında (%61,5) other hr- HPV pozitifliği mevcuttu. (Hastalarda birden çok HPV tipinin pozitif olması nedeniyle yüzdelik oranlar %100’e eşit olmamaktadır.) Hastaların anal HPV’yle birlikte alınan son servikal HPV incelemesinde hastaların 79’unda (%27,6) HPV pozitifliği saptanmıştır. Bu düşüşün nedeninin, hastaların tarafımızca düzenli olarak tedavilerinin uygulandığı, HPV’nin regresyon oranları olduğu düşünülmektedir. Son servikal HPV incelemesinde pozitif saptanan 79

hasta örneğinde toplamda 89 adet HPV tipi varlığı saptanmıştır. Genel çalışma grubu içerisindeki pozitiflik oranlarına baktığımızda, bunların 27 tanesini (%9,4) HPV tip 16, 4 tanesini HPV tip 18 (%1,4), 58 tanesini (%20,3) other hr-HPV tipleri oluşturuyordu.

Hawaii'de 2009 yılında Shevetsov ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma (90) anal kanserlerin HPV enfeksiyonuyla ilişkisini kabul edip, mevcut popülasyondaki riski araştırmayı amaçlamıştır. Bu doğrultuda cinsel aktif olan 431 kadının servikal ve anal kanal HPV örneklerini belirli aralıklarla incelemişlerdir. Çalışmaya dahil ettikleri 431 kadının, 414'ünde 1,2 yıl içerisinde anal HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların takibinde, anal HPV enfeksiyonunun %58'inin regrese olduğunu görmüşlerdir. Hr-HPV'lerin her 100 kadında ayda 9,2 oranla regrese olduğunu ve servikal ve anal kanal skuamöz kanserleri gelişimi açısından en yüksek riskli kabul edilen HPV tip 16 ve tip 18 için regrese olma sürelerini sırasıyla 132 ve 212 olarak ölçümlemişlerdir. Anal HPV regresyonunu geciktiren faktörler arasında vajinal/anal duş almak, uzun süreli tütün içimi ve anal seks varlığını saymışlardır. Çalışmamızda Hawaii'deki çalışma kadar HPV tiplerinin detaylı incelenmesi yapılmamıştır. İncelenen 286 hasta örneğinin 9'u (%3,1) alınan örneğin yetersiz gelmesinden dolayı analiz edilememiştir. 70 hastada (%24,5) anal HPV pozitif saptanırken, 207 hastada (%72,4) anal HPV negatif saptanmıştır. Anal HPV'si pozitif gelen 70 hasta HPV tipleri açısından değerlendirildiğinde: 21 hasta örneğinde (%30) HPV tip 16; 6 örnekte (%18,6) HPV tip 18; 51 örnekte (%72,9) other hr-HPV tipleri pozitif saptanmıştır. Bazı hastaların örneklerinde çoklu HPV tipi pozitifliği olması nedeniyle hasta sayısı ile pozitif çıkan örnek sayısı tam olarak örtüşmemektedir. Anal HPV varlığının beklenenden yüksek görülme sıklığı Shevetsov ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada dikkati çekmektedir. HPV enfeksiyonunun anal kanal kanseri gelişiminde etkin rol oynadığı da düşünüldüğünde tespit edilen ve risk altında olan popülasyon azımsanmayacak seviyededir. Bizim çalışmamızla ortak olan bir bulgusu ise; anal HPV enfeksiyon risk grubunu belli bir popülasyonla sınırlandıramamak olmuştur.

Brezilya'dan Koppe ve arkadaşları tarafından 2011 yılında bildirilen, daha çok histopatolojik sonuçlara odaklanan çalışmada (132) anal intraepitelyal neoplazinin (AIN) genital neoplazisi olanlarda daha yüksek oranda saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada anal HPV varlığı kriterler açısından incelenmemiştir ancak genital neoplazilerin kaynağının HPV enfeksiyonu olduğunu varsayarsak dolaylı olarak bir ilişki den bahsedilebilir. Kendi çalışmamızda anal HPV saptanan hastalarda AIN varlığını tespit etmeyi temel önceliklerimiz arasında olmadığı için kapsam içerisine almadık. Ancak

bununla ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Koppe ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada genital neoplazisi olan hastalarda AIN oranı %10,4 (%95 CI, %5,6-%17,3) saptanmışken, genital neoplazisi olmayanlarda %1,4 (%95 CI, %0,07-%6,5) olarak saptanmıştır. Popülasyondaki AIN prevalansı %6,6 olarak tespit edilmiştir. Benzer bir şekilde Jacyntho ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada (133), 184 genital skuamöz intraepitelyal lezyonu (GSIL) olan kadın incelenmiş olup, bu kişilerin %17,4'ünde anal skuamöz intraepitelyal lezyon(ASIL) saptanmıştır. 3-4 farklı lokasyonda GSIL olan hastalarda, ASIL 13,1 kat daha fazla görülmüştür. Bunlara ek olarak yüksek dereceli ASIL vakalarının tamamında servikal intrapitelyal lezyon varlığı da tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda CIN-AIN ilişkisi incelenmemiştir ancak yüksek dereceli CIN olan hastalarda anal HPV varlığı açısından ek bir risk saptanmamıştır. Bu hastalardaki anal HPV varlığı açısından risk normal popülasyonla aynı derecededir.

Hawaii'de 2005 yılında Hernandez ve arkadaşlarının yapılmış olduğu 2392 kadını kapsayan farklı bir çalışmada (97) servikal ve anal HPV birlikteliğiyle ilgili çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada servikal ve anal bölgedeki HPV enfeksiyonlarının birlikteliği ve birbirleriyle ilişkileri değerlendirilmiştir. Bu hastaların 1378'i anal örnek vermeyi, 2372'si servikal örnek vermeyi kabul etmişlerdir. Başlangıçta o popülasyonda anal HPV pozitifliği %27 iken (1,378 hastanın 372'si), servikal HPV pozitifliği %29 (2,372 hastanın 692'si) olarak saptanmıştır. Hastaların %13'ünde eş zamanlı servikal ve anal HPV enfeksiyon varlığı saptanmıştır. Servikal HPV enfeksiyon mevcudiyetinde, anal HPV enfeksiyon varlığının 3 kat arttığı görülmüştür ve anal kanalda saptanan HPV tiplerinin servikale kıyasla daha yüksek oranda onkojenik tipler içerdiği tespit edilmiştir. HPV tiplerinin eş zamanlı olarak anal ve servikal bölgede mevcudiyeti değerlendirildiğinde burada da bir benzerlikle karşılaşılmıştır. HPV tiplerinin bölgelerde eş zamanlı bulunması birbirleri açısından kaynak olmaları hipotezini kuvvetlendirmiştir. Bizim çalışmamızda da servikal HPV persistansı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde anal HPV varlığının artış gösterdiğini tespit ettik. Servikal HPV persistansı olmayan 199 hastanın 38'inde (%19,1) anal HPV pozitifliği saptanırken, servikal HPV persistansı olan 78 hastanın 32'sinde (%41,0) anal HPV pozitifliği saptandı. Lojistik regresyon analizi yapıldığında çıkan sonuç persiste servikal HPV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık 2,9 kat daha fazla anal HPV açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Anal HPV varlığını predikte edecek en önemli faktör servikal HPV persistansıdır. Ancak servikal HPV persistansı olmayan hastalarda da anal HPV olabileceği akıllarda tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda da Hernandez ve arkadaşlarının

yapmış olduğu çalışmada da bu verilerin çıkmış olması; servikal HPV persistansı olan hastaların, anal HPV açısından daha yüksek risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Kadınlarda, servikal ve anal HPV enfeksiyonu arasında korelasyon olduğu öngörülmektedir. Her 2 bölgenin de birbiri için potansiyel bir enfeksiyon rezervi olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. 2019 yılında Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistemik bir derlemede (134) 36 çalışma ve toplamda 13,427 kadın incelenmiştir. Bu derlemede özellikle anal kanalda HPV tip 16 varlığı, servikal histopatolojilerle ilişkilendirilmiştir. Ek olarak aynı çalışmada servikal kanseri ve HPV tip 16'sı olan kadınlarda anal HPV 16 prevalansı %44 olarak saptanmıştır. Bu oran HPV 16'nın onkojenitesi ve yayılım hızı göz önüne alındığında hem servikal kanserlere hem de anal kanal gibi farklı anogenital bölgelere yayılımının daha yüksek oranda olduğu tezini kuvvetlendirebilir. Anal HPV 16 varlığının anal kanal kanserleri açısından prediktif olduğunu düşündüğümüzde, çok yüksek orandaki bir hasta grubunun bu açıdan risk altında olduğunu söylemek mümkündür. Yine aynı çalışmanın farklı bir sonucu olarak da anal kanalda HSIL varlığının, servikal kanalda hr-HPV varlığıyla korelasyon gösterdiği sonucu elde edilmiştir. Saptanan tipler özelinde de benzerlik olması, bölgelerin birbirlerine rezerv olma tezini kuvvetlendirmektedir. Servikal HPV 16 pozitifliği olan 45 yaşın üstündeki kadınlarda HPV 16 pozitif anal HSIL olan hastaların prevalansı %23-25 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, 286 hastanın başlangıç kolposkopik biyopsi sonucu histopatolojik olarak incelendiğinde; 155'inde (%54,2) HGSIL, 62'sinde (%21,7) LGSIL saptanırken, 69 hastada (%24,1) servikal intraepitelyal lezyon saptanmamıştır. Lezyonlarla anal HPV ilişkisine baktığımızda, CIN öyküsü olmayan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 68 hastanın 24'ünde (%35,3) anal HPV pozitif saptanmış, LGSIL olan ve anal HPV sonucu değerlendirilebilen 58 hastanın 12'sinde (%20,7) anal kanal HPV pozitif saptanmış, HGSIL olan ve anal kanal HPV sonucu değerlendirilebilen 151 hastanın 70'inde (%22,5) anal kanal HPV pozitifliği saptanmıştır. Bu bizlere CIN öyküsü olan veya olmayan HPV enfeksiyonuyla karşılaşmış her kişinin benzer bir risk altında olduğunu düşündürmüştür ve olası tarama programlarını CIN derecesi açısından kısıtlandırmanın mümkün olmadığını düşündürmektedir. Ozgen ve arkadaşları 2023 yılında 301 hastayı inceleyen bir çalışma yapmıştır (135). Yapmış oldukları çalışmada hastaların 1. Yıl takiplerinde servikal örneklerde %47 oranında hr-HPV saptanmıştır. HPV enfeksiyonundaki bu regresyona rağmen, LSIL'i olan hasta grubunda anal HPV varlık oranı %42,5; HSIL'i olan hasta grubunda %39,6 olarak tespit edilmiştir. Servikal HPV enfeksiyonu olmayan HSIL grubunda ise anal HPV varlığı %29,6 olarak tespit

edilmiştir. Bu çalışma da ortaya sunmuş olduğumuz anal HPV varlığının CIN derecesiyle korelasyon göstermediği fikrini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızın güçlü tarafı, bu hastaların düzenli olarak takip edilen hastalar içerisinde seçilmiş olması, başlangıç servikal HPV bilgilerinin ve başlangıç kolposkopik biyopsi sonuçlarının elimizde olması ve bu hastaların takiplerinin eksiksiz ve tam bir şekilde kliniğimizde devam etmiş olmasıdır. Aynı şekilde bizim hasta seçim kriterlerimizin literatüre katkı sağlayacak bir diğer avantajı, gerçek dünyada karşılaşılan hasta ve hasta yönetimini temsil etmesidir. Hasta grubunun, HPV enfeksiyonu nedeniyle servikal kanser taramasında pozitif saptanıp kolposkopi ünitesine direkt olarak sevk edilen hastaların olmasına dayanarak bu görüşü belirtmekteyiz. Zaten bu hastaların baseline olarak anal HPV enfeksiyonu açısından daha riskli olduğu ve anal HPV enfeksiyonu için bir tarama programı geliştirilecekse ilk önce bu hastaların dahil edilmesi makul olan bir yaklaşım olduğu için bizim hasta çalışmamız gerçek dünya verisini oldukça yakın bir şekilde gösterecek olduğuna inanıyoruz.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu ise anal HPV enfeksiyonu saptanan hastalarda prospektif takibin verisinin henüz oluşmamış olmasıdır. Ama bununla ilgili hasta takipleriyle ilgili hata takip ve kayıtlarımız devam etmektedir. Bununla ilgili sonuçlar özellikle AIN sıklığına yönelik bulgular ortaya çıktıkça bunların da literatüre katkı yapılması açısından mutlaka sunulması faydalı olacaktır.

6. SONUÇ

HPV enfeksiyonları günümüzde yaygın olarak görünmektedir. Toplum içerisinde artan dolaşımı yayılımının hızlanmasına neden olmaktadır. Her ne kadar aşı çalışmaları dünya çapında devam etse de henüz istenen seviyeye gelememiştir. Bu yüzden tarama programları toplum sağlığı açısından hala kritik bir rol oynamaktadır ve bir süre daha rol oynayacağı düşünülmektedir. Serviks kanseri ve HPV taramalarının bugün yapılabiliyor olması serviks kanserinin toplum sağlığını daha az tehdit edici bir hale gelmesinde ciddi bir rol oynamıştır. Etkif tarama programlarını uygulamak, hastalıkların seyrini azaltmak açısından önemlidir. Anal kanal kanserinin de artış gösterdiği günümüzde, buna yönelik bir tarama programı oluşturulması aynı serviks kanserinde olduğu gibi önemli bir önleyici sağlık hizmeti sunulmasına öncülük edebilir. Verimli bir tarama programının uygulanabilmesi için, toplum içerisindeki risk grubunu belirlemek kritiktir. Bugüne kadar elde edilen veriler, özellikle servikal HPV'si olan hastalarda, anal HPV varlığını azımsamamak gerektiğini bize göstermektedir. Her toplumdaki HPV enfeksiyonu yayılımı farklıdır ve Türk toplumundaki anal HPV varlığıyla ilgili elde edilen veriler yeterli değildir. Bu veriler elde edilip gerekli analizler yapıldıktan sonra, taramalar ve hasta yönetimleri belirlenip geliştirilebilir.

Elde ettiğimiz bulgular ışığında bizim çalışmamız göstermektedir ki; servikal HPV enfeksiyonu olan hastalarda azımsanmayacak bir oranda anal HPV enfeksiyonu sıklığı vardır. Anal HPV enfeksiyonu servikal lezyonlar tedavi edildikten sonra da devam edebilmektedir. Anal HPV tipleriyle servikal HPV tipleri arasında direkt bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu servikal HPV enfeksiyonu tip 16 veya tip 18 dışı olan bir hastanın anal HPV taramasında tip 16 ve tip 18 gibi daha yüksek riskli bir tip bulundurabileceği anlamına gelir. Bizim çalışmamızın sonuçları anal HPV enfeksiyonunu predikte edebilecek güçlü bir prediktör marker olmadığını göstermektedir. Bunun anlamı aslında hastaları düşük risk kategorisine koymamızı yarayacak bir faktör elde edilemeyeceğidir. Bizim çalışmamızda RİA ve servikal HPV persistansı ile ilgili anlamlı bir sonuç bulunmakla birlikte logistik regresyon analizinde sadece HPV persistansının bağımsız olarak anal HPV varlığını predikte ettiği izlenmiştir. Bu sonucun diğer çalışmalarla birlikte konfirme edilmesi ve bunun patofizyolojik mekanizmasını açıklayabilecek bu amaca göre dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(D1):D499-D506.
2. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*. 2017;141(4):664-70.
3. Gultekin M, Dundar S, Keskinilic B, Turkyilmaz M, Ozgul N, Yuce K, et al. How to triage HPV positive cases: Results of four million females. *Gynecologic Oncology*. 2020;158(1):105-11.
4. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report 10 March 2023, <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>, (15.11.2023)
5. Guler T, Uygur D, Uncu M, Yayci E, Atacag T, Bas K, et al. Coexisting anal human papilloma virus infection in heterosexual women with cervical HPV infection. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;288:667-72.
6. Valari O, Koliopoulos G, Karakitsos P, Valasoulis G, Founta C, Godevenos D, et al. Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: predictors and clinical implications. *Gynecologic Oncology*. 2011;122(3):505-8.
7. Berek JS. *Berek & Novak's gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
8. Hoffman BL. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham F, Calver LE. *Chapter 10. Endometriosis. Williams Gynecology*. New York: McGraw-Hill; 2012.
9. Patnick J, Lancucki L. Cervical screening programme, England: 1997–98. *Journal of Medical Screening*. 1999;6(2):57-.
10. Crum CP, Meserve EE, Peters III WA. *Cervical squamous neoplasia. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*. Elsevier; 2018. p. 298-374.
11. Prendiville W, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and treatment of cervical precancer: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization*; 2017.
12. Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and anal cancer in HIV-infected individuals: a review. *Current HIV/AIDS Reports*. 2014;11:250-62.
13. Palefsky JM, Brickman C. Anal squamous intraepithelial lesions: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, screening, prevention, and treatment. 2022. <https://medilib.ir/uptodate/show/8032> (25.11.2023).
14. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):518-27.
15. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*.

2016;2(1):1-20.

16. Braaten KP, Laufer MR. Human papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2008;1(1):2.
17. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*. 2020;8(2):e180-e90.
18. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K, Zur Hausen H, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
19. van Regenmortel MH, Fauquet CM, Bishop DH, Carstens E, Estes M, Lemon S, et al. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses*. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Academic Press; 2000.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV infection Fact Sheet. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004.
21. IARC Working Group. A Review of Human Carcinogens. F. Chemical Agents and Related Occupations: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012.
22. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infectious Agents and Cancer*. 2009;4(1):1-8.
23. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinical Medicine*. 2020;22.
24. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(7):513-7.
25. Clifford G, Smith J, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2003;89(1):101-5.
26. Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K. Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics*. 2009;12(5-6):281-90.
27. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*. 2016;4(9):e609-e16.
28. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*. 2005;32:16-24.
29. Arsenide G, Phosphide I, Pentoxide V. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. IARC, Lyon, France.
30. Kjaer, SK. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:101-6.
31. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university

- students. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(3):218-26.
32. Hatch KD. *Handbook of colposcopy: diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infections*: Little, Brown Medical Division; 1989.
 33. Castellsagué X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *JNCI Monographs*. 2003;2003(31):20-8.
 34. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(21):1604-13.
 35. Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *The Lancet*. 2007;370(9599):1591-2.
 36. Alam S, Conway MJ, Chen H-S, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo [a] pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *Journal of Virology*. 2008;82(2):1053-8.
 37. Liu T, Soong S, Alvarez RD, Butterworth Jr CE. A longitudinal analysis of human papillomavirus 16 infection, nutritional status, and cervical dysplasia progression. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1995;4(4):373-80.
 38. DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG. *Clinical gynecologic oncology e-book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
 39. Attar E, Ata B. *Gomel'in Jinekolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul. 2007.
 40. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *British Journal of Cancer*. 2014;111(5):965-9.
 41. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I, Bray F. Cancer Today. Lyon, France: International agency for research on cancer. *Cancer Today*. 2016;3:235-48.
 42. dos Santos Silva I, Beral V. Socioeconomic differences in reproductive behaviour. *IARC Scientific Publications*. 1997(138):285-308.
 43. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version)* Lyon, IARC. 2013.
 44. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *European Journal of Cancer*. 2013;49(15):3262-73.
 45. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2009;124(7):1626-36.
 46. Rock JA, Jones HW, Te Linde RW. *Te Linde's Operative Gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
 47. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(36):4550.

48. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sexually Transmitted Diseases*. 2010; 37(6):386-91.
49. Wood ZC, Bain CJ, Smith DD, Whiteman DC, Antonsson A. Oral human papillomavirus infection incidence and clearance: a systematic review of the literature. *Journal of General Virology*. 2017;98(4):519-26.
50. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong Z-y, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012;307(7):693-703.
51. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(12):1789-99.
52. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, De Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *International Journal of Cancer*. 2012;131(10):2349-59.
53. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, et al. E UROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *International Journal of Cancer*. 2015;136(12):2752-60.
54. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(11): 1048-56.
55. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(3):924-38.
56. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30:F55-F70.
57. Capsid P. Arrangement of L2 within the. *J Virol*. 2008;82(11):5190.
58. Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Research*. 2023:200258.
59. Wise-Draper TM, Wells SI. Papillomavirus E6 and E7 proteins and their cellular targets. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2008;13(3):1003-17.
60. Vats A, Trejo-Cerro O, Thomas M, Banks L. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Research*. 2021;11:200213.
61. Krump NA, You J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(11):684-98.
62. Bravo IG, Alonso A. Mucosal human papillomaviruses encode four different E5 proteins whose chemistry and phylogeny correlate with malignant or benign growth. *Journal of Virology*. 2004;78(24):13613-26.
63. Sakakibara N, Chen D, McBride AA. Papillomaviruses use recombination-dependent replication to vegetatively amplify their genomes in differentiated cells. *PLoS Pathogens*. 2013;9(7):e1003321.
64. Doorbar J. The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*.

2013;445(1-2):80-98.

65. Klingelhutz AJ, Foster SA, McDougall JK. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature*. 1996;380(6569):79-82.
66. Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*. 1989;243(4893):934-7.
67. McLaughlin-Drubin ME, Park D, Munger K. Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(40):16175-80.
68. Taberna M, Mena M, Pavón M, Alemany L, Gillison M, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Annals of Oncology*. 2017; 28(10): 2386-98.
69. Pyeon D, Pearce SM, Lank SM, Ahlquist P, Lambert PF. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathogens*. 2009; 5(2):e1000318.
70. Guan J, Bywaters SM, Brendle SA, Ashley RE, Makhov AM, Conway JF, et al. Cryoelectron microscopy maps of human papillomavirus 16 reveal L2 densities and heparin binding site. *Structure*. 2017;25(2):253-63.
71. Roden R, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18(4):240-54.
72. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical Science*. 2006;110(5):525-41.
73. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology*. 2005;32:7-15.
74. Maglenon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology*. 2011;414(2):153-63.
75. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(2):215-22.
76. Isaacson Wechsler E, Wang Q, Roberts I, Pagliarulo E, Jackson D, Untersperger C, et al. Reconstruction of human papillomavirus type 16-mediated early-stage neoplasia implicates E6/E7 deregulation and the loss of contact inhibition in neoplastic progression. *Journal of Virology*. 2012;86(11):6358-64.
77. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*. 2022; 12(1): 31-46.
78. Sudenga SL, Shrestha S. Key considerations and current perspectives of epidemiological studies on human papillomavirus persistence, the intermediate phenotype to cervical cancer. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17(4):e216-e20.
79. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;120(5):1117.
80. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Research*. 2008;28(3B):1763-6.

81. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KA, Aaltonen R, Cárdenas J, Glazer-Livson S, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360.
82. Lycke KD, Kahlert J, Petersen LK, Damgaard RK, Cheung LC, Gravitt PE, et al. Untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and subsequent risk of cervical cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2023;383.
83. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2008; 9(5):425-34.
84. Kotloff KL, Wasserman SS, Russ K, Shapiro S, Daniel R, Brown W, et al. Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. *Sexually Transmitted Diseases*. 1998:243-50.
85. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020; 24(2):102.
86. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020;24(2):132.
87. Leung SOA, Vitonis A, Feldman S. Yield of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) among patients with and without known high-grade cervical dysplasia. *Gynecologic Oncology*. 2020;159:194.
88. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Updates Through 2023. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2024;28(1):3-6.
89. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 2012;30:F168-F74.
90. Shvetsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, et al. Duration and clearance of anal human papillomavirus (HPV) infection among women: the Hawaii HPV cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(5):536-46.
91. Moscicki A-B, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and-uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004; 190(1): 37-45.
92. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012;12(1):1-18.
93. Wu X, Watson M, Wilson R, Saraiya M, Cleveland JL, Markowitz L. Human papillomavirus-associated cancers-United States, 2004-2008. 2012.
94. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer*. 2004;101(2):281-8.

95. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *International Journal of Cancer*. 2009;124(10):2375-83.
96. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(11):843-9.
97. Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14(11):2550-6.
98. Burchell AN, Coutlée F, Tellier P-P, Hanley J, Franco EL. Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(11):1723-9.
99. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30:F24-F33.
100. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, et al. Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(5):612-20.
101. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, et al. Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV Cohort study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(7):957-66.
102. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;201(9):1331-9.
103. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi L-F, et al. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *The Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(8):1128-36.
104. Widdice LE, Breland DJ, Jonte J, Farhat S, Ma Y, Leonard AC, et al. Human papillomavirus concordance in heterosexual couples. *Journal of Adolescent Health*. 2010;47(2):151-9.
105. Cachay ER, Agmas W, Mathews WC. Relative accuracy of cervical and anal cytology for detection of high grade lesions by colposcope guided biopsy: A cut-point meta-analytic comparison. *PloS One*. 2012;7(7):e38956.
106. Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng S-C, Catania JA, Costa MD, Darragh TM, et al. Comparison of patient-and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(5):300-6.
107. Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(3):578-82.
108. Katz IT, Wright AA. Preventing cervical cancer in the developing world. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(11):1110-.

109. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low-and middle-income countries. *Annals of Global Health*. 2014;80(5):412-7.
110. Sharma J, Yennapu M, Priyanka Y. Screening Guidelines and Programs for Cervical Cancer Control in Countries of Different Economic Groups: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15(6).
111. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(16):1579-88.
112. Gravitt PE, Paul P, Katki HA, Vendantham H, Ramakrishna G, Sudula M, et al. Effectiveness of VIA, Pap, and HPV DNA testing in a cervical cancer screening program in a peri-urban community in Andhra Pradesh, India. *PloS One*. 2010; 5(10): e13711.
113. Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M, Health NIo. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstetrics & Gynecology*. 2008; 111(6):1279-84.
114. Marcus JZ, Cason P, Downs Jr LS, Einstein MH, Flowers L. The ASCCP Cervical Cancer Screening Task Force endorsement and opinion on the American Cancer Society updated cervical cancer screening guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2021;25(3):187-91.
115. Auguste P. Cervical cancer screening: updated guidelines from the American Cancer Society. *American Family Physician*. 2021;104(2):314-5.
116. Organization WH. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem: World Health Organization; 2020.
117. Eckert LON. Human papillomavirus vaccination ACOG committee opinion, number 809. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;136(2):E15-E21.
118. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(14):1340-8.
119. Shi N, Lu Q, Zhang J, Li L, Zhang J, Zhang F, et al. Analysis of risk factors for persistent infection of asymptomatic women with high-risk human papilloma virus. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017;13(6):1404-11.
120. Miller EA, Pinsky PF. Cervical cancer screening and predictors of screening by diabetes status. *Cancer Causes & Control*. 2022;33(10):1305-12.
121. Cakir AT, Sel G, Balci S, Harma M, Harma MI. Evaluation of HPV, smear and colposcopy results in patients with diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022;16(1):102335.
122. Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, Edelstein ZR, Meyers C, Ho J, et al. Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2009;18(12):3490-6.
123. Kayikcioglu F, Kucukyildiz IA, Gunes M, Özelci R, Dilbaz B, Dilbaz S. Relationship between contraceptive methods and human papillomavirus positivity. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;302:1407-12.
124. Epstein RJ. Hormonal contraception and cervical cancer. *The Lancet*. 2003; 361(9372):1915.

125. Ylitalo N, Sørensen P, Josefsson A, Frisch M, Sparén P, Pontén J, et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *International Journal of Cancer*. 1999;81(3):357-65.
126. Averbach S, Silverberg MJ, Leyden W, Smith-McCune K, Raine-Bennett T, Sawaya GF. Recent intrauterine device use and the risk of precancerous cervical lesions and cervical cancer. *Contraception*. 2018;98(2):130-4.
127. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):1023-31.
128. Cortessis VK, Barrett M, Wade NB, Enebish T, Perrigo JL, Tobin J, et al. Intrauterine device use and cervical cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;130(6):1226-36.
129. Frega A, Manzara F, Schimberni M, Guarino A, Catalano A, Bianchi P, et al. Human papilloma virus infection and cervical cytomorphological changing among intrauterine contraception users. *European Review For Medical & Pharmacological Sciences*. 2016;20(17).
130. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(2):198-206.
131. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*. 1999;189(1):12-9.
132. Koppe DC, Bandeira CB, Rosa MRD, Cambuzzi E, Meurer L, Fagundes RB. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia in women with genital neoplasia. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2011;54(4):442-5.
133. Jacyntho CM, Giraldo PC, Horta AA, Grandelle R, Gonçalves AK, Fonseca T, et al. Association between genital intraepithelial lesions and anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205(2):115. e1-. e5.
134. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, et al. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(8):880-91.
135. Ozgen U, Guler T, Kilic D, Gokakin A, Aykota M, Kaleli I, et al. Is the Anal Component of the Anogenital HPV-Related Disease Overlooked During the Surveillance of Patients Treated for Cervical Intraepithelial Neoplasia? *Cureus*. 2023;15(9).