



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

HPV POZİTİFLİĞİ BULUNAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Huri Niğar ŞAHPAZ KURŞUN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kadir GÜZİN**

KAHRAMANMARAŞ-2020



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

HPV POZİTİFLİĞİ BULUNAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Huri Nigar ŞAHPAZ KURŞUN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kadir GÜZİN**

KAHRAMANMARAŞ-2020

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(Tez Onay Formu)

Arş. Gör. Dr.Huri Nigar ŞAHPAZ KURŞUN tarafından hazırlanan "HPV Pozitif Hastaların Değerlendirilmesi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof.Dr. Kadir GÜZİN

Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 15.11/2020 tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı		Anabilim Dalı	İmza:
Başkan	Prof. Dr. Kadir GÜZİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv.	
Üye	Doç. Dr. Bülent KÖSTÜ	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv.	
Üye	Prof.Dr. Özcan BALAT	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (Gaziantep Üniversitesi)	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Tarih: 15.11/2020

Prof. Dr. Bekir KURŞUNCU
Dekan

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Dr. Huri Niğar ŞAHPAZ KURŞUN



Bu çalışma tarafından desteklenmiştir.
Proje No:

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm, bilgisini ve tecrübelerini her zaman cömertçe aktaran, eğitimime büyük katkı sunan ayrıca tez çalışmamın tamamlanmasında yardımını esirgemeyen ve bu tezi oluşturabilmemde büyük emeği olan, hekimlik adına her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Kadir Güzin'e

Uzmanlık eğitimime değerli katkılarını sunan hocalarım Prof.Dr Hakan Kıran, Prof.Dr. Neşe Yücel, Prof.Dr. Deniz Cemgil Arıkan, Doç. Dr. Murat Bakacak, Doç. Dr Alev ÖZER, Doç. Dr. Bülent Köstü, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Tok, Yrd. Doç. Dr. Uğurkan Erkıyran, Yrd. Doç. Dr. Selim Karaküçük'e

Tez çalışmamın istatistiksel verilerinin değerlendirilmesinde bilgi ve deneyimlerini özveriyle paylaşan Yrd. Doç. Dr. Adem Doğaner'e

Tüm hayatım boyunca her alanda benden maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen canım annem ve babama, gerek TUS a hazırlık süresince gerekse asistanlık eğitimim boyunca hayatımı kolaylaştırmak, her zaman bana destek olmak için elinden geleni yapan geniş aileme, asistanlık eğitiminin her aşamasında en az benim kadar emeği bulunan, sevgili eşim Ziya'ya, zorlu asistanlık eğitimimde yaşlarının ötesinde büyük bir olgunlukla bana destek olan hayatımın en kıymetli parçaları canım kızım Zeynep Sude'ye ve canım oğlum Muhammed Göktuğ'a

Birlikte çalışmaktan her zaman çok zevk aldığım, tezimin hazırlanma sürecinde de bana destek olan asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Huri Niğar ŞAHPAZ KURŞUN

HPV POZİTİFLİĞİ BULUNAN OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Huri Niğar ŞAHPAZ KURŞUN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

OCAK- 2020

ÖZET

Amaç: HPV pozitif olguların smear, kolposkopi ve konizasyon sonuçları karşılaştırılarak; sadece HPV 16 ve 18 değil, diğer HPV türlerinin de anormal smear sonucu olmaksızın, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi ve/veya karsinoma yol açma potansiyelleri değerlendirildi. Böylelikle serviks kanseri taramasında HPV 16 ve 18 dışındaki yüksek riskli HPV tiplerinin belirlenerek uygun tarama ve tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, 18/09/2019-01/01/2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na bağlı polikliniklere başvuran HPV pozitif hastalar dahil edildi. Hastalara smear ve kolposkopik değerlendirme yapıldı. Endikasyon konulan hastalara konizasyon yapıldı. Daha önceden serviks kanseri tanısı olmayan, ya da önceki servikal intraepitelyal neoplazi tanısı nedeniyle servikal ablasyon veya konizasyon gibi prosedürleri geçirmeyen, ağır immün yetmezliği olmayan kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan bütün hastalara kolposkopik muayene yapıldı. Hastalardan detaylı anamnez alınarak özgeçmiş, cinsel partner sayısı, ilk koit yaşı, OKS kullanımı gibi serviks kanseri için risk oluşturan faktörler sorgulandı. Vakaların gravida, parite, abort ve yaşayan çocuk sayıları not edildi. Sigara içme, eğitim durumları, aylık gelir durumları, çalışma durumları sorgulandı ve not edildi. Kolposkopik muayene ve konizasyon sonucu alınan biyopsi materyalleri hastanemiz patoloji laboratuvarında çalışıldı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması $44,02\pm 9,42$ olarak saptanmıştır. Vakalardaki tek eşlilik oranı %91 olarak bulunmuştur. Vakaların ilk koit yaşına bakıldığında %51,8'inin 18 ve altı yaşlarda olduğu saptanmıştır. Ortalama gravida $4,06\pm 2,27$, parite $3,25\pm 1,77$, abort

0,81±1,22, yaşayan sayısı 3,18±1,68 olarak saptanmıştır. Ayrıca vakaların %16,6'sı OKS kullanmaktadır. Kolposkopi grubundaki vakaların %63,9'unun sonucu CIN1 ve altı, %35,4'ünün CIN2 ve üstü, %0,7'sinin ise malign olarak tespit edilmiştir. HPV türlerine göre vakalar sınıflandırıldığında; %46,2 oranında HPV 16 ve 18, %53,8 oranında da diğer HPV türleri tespit edildi. Konizasyon grubunda ise %2,5 oranında malignite, %21,3 oranında CIN2 ve üstü (59 vaka), %11,2 oranında (31 vaka) CIN1 ve altı saptandı. HPV 16 en yüksek oranda 30-39 yaş arası vakalarda saptanmış olup yaş dağılımı ile HPV ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (%33,7, 34 vaka, p<0,05). HPV 18 de en yüksek oranda 30-39 yaş arası vakalarda (%7,9, 8 vaka, p<0,05) saptandı. Diğer HPV türleri en yüksek oranda 50-60 yaşları arasında saptandı. HPV 16 ile enfekte bireylerde patolojik smear sonucu en yüksek oranda saptandı (%44,6, p<0,05). Kolposkopi sonuçlarında CIN2 ve üstü lezyon görülme oranı en yüksek olarak HPV 16 ile enfekte vakalarda görüldü (%43,9, p<0,05). Kolposkopi sonucunda maligniteye rastlanan hastaların %50'sinin HPV 16, %50'sinin HPV 18 ile enfekte olduğu saptandı (p<0,05). Diğer HPV tipleri nedeni ile malignite gelişenlerde; bir hastada HPV 31, diğer hastada ise HPV 45 ve 58 pozitif saptandı. Konizasyon sonuçlarında; benign smear sonucu olan ve HPV 16 ve 18 tiplendirmeye sahip grupta %2,7, diğer tiplendirmeye sahip grupta %1,7 oranında maligniteye rastlanmıştır. Yine konizasyon sonuçlarında; patolojik smear sonucuna sahip, HPV tip 16 ve 18 ile enfekte grupta malignite oranı %6,5, CIN2 ve üstü sonuç %54,3 olarak saptanmış ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Konizasyon sonuçlarında toplam 7 hastada maligniteye rastlanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak özellikle HPV 16 baskın olmakla birlikte, HPV 18 ve diğer yüksek riskli HPV genotipleri (HPV 31, 45, 58) de CIN2 veya üzeri lezyonlar ve servikal kanser açısından risk oluşturmaktadır. HPV 16 ve 18 dışında HPV 31, 45 ve 58 varlığında da kolposkopik ve konizasyonla hastaların değerlendirmesi servikal kanser tespitinde önemli yer tutmaktadır. HPV 16'nın malignite potansiyeli yüksek olup, benign sitoloji saptanan hastaların dahi dikkatli takip edilmesi, konizasyon gibi daha agresif bir tanı yönteminin kullanımında, şüphe eşliğinin düşük tutulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: HPV, Serviks, Kanser, Kolposkopi

Sayfa Adedi: 65

Danışman: Prof. Dr. Kadir GÜZİN

EVALUATION OF CASES WITH HPV POSITIVITY

(Specialization Thesis in Medicine)

Huri Niğar ŞAHPAZ M.D.

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

January -2020

ABSTRACT

Aim: In this study, by comparing smear, colposcopy and conization results of HPV positive cases, the potentials of not only HPV 16 and 18, but also other HPV types, leading to high-grade cervical intraepithelial neoplasia and / or carcinoma were evaluated. Thus, it was aimed to identify high-risk HPV types other than HPV 16 and 18 in cervical cancer screening and contribute to the development of appropriate screening and treatment protocols.

Material and method: Patients who evaluated as HPV positive, admitted to the outpatient clinics of the Kahramanmaraş Sütçü Imam University Health Practice and Research Hospital the Department of Gynecology and Obstetrics, 18/09/2019-01/01/2020 were included in our study. Smears and colposcopic evaluation were performed on the patients. In case of indication, conization was performed on the patients. Female patients without previous diagnosis of cervical cancer, or who did not undergo procedures such as cervical ablation or conization due to previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia, were included in the study. Colposcopic examination was performed on all patients included in the study. By taking detailed anamnesis from the patients, the factors that pose risk for cervical cancer such as, number of sexual partners, age of first coit and use of oral contraceptives were noted. Cases' gravida, parity, abortion and living children numbers were noted. Smoking, educational status, monthly income status, employment status were questioned and noted. Biopsy materials taken as a result of colposcopic examination and conization were studied in the pathology laboratory of our hospital.

Results: The average age of the participants was 44,02±9,42. The single parity rate in the cases was found to be 91%. Considering the first coit age of the cases, 51.8% of the cases

were found to be 18 and under. The mean gravida was $4,06 \pm 2,27$, the parity was $3,25 \pm 1,77$, the abortion was 0.81 ± 1.22 , and the number of living children was 3.18 ± 1.68 . 16.6% of cases use oral contraceptives. The results of 63,9% of the cases in the colposcopy group were CIN1 and below, 35.4% of them were CIN2 and above, and 0.7% of them were malignant. When the cases are classified according to HPV types; 46% HPV 16 and 18, 54% other HPV types were detected. In the conization group, 2.5% malignancy, 21.3% CIN2 and above (59 cases), 11.2% (31 cases) CIN1 and below were detected. HPV 16 was found in the highest rate in 30-39 years of age and the relationship between age distribution and HPV was found statistically significant (33,7%, 34 cases, $p < 0.05$). HPV 18 was also highest in cases 30-39 years old (7.9%). Other HPV types were highest among the ages 50-60. Pathological smear result was highest in individuals infected with HPV 16 (44.6%, $p < 0.05$). In the colposcopy results, the rate of lesions with CIN2 and above was highest in cases infected with HPV 16 (43.9%, $p < 0.05$). As a result of colposcopy, 50% of patients with malignancy were infected with HPV 16 and 50% with HPV 18 ($p < 0.05$). Those who develop malignancy due to other HPV types; HPV 31 was positive in one patient, and HPV 45 and 58 were positive in the other. In the results of conization; Malignancy was found as 2.7% in the group with HPV 16 and 18 typing and 1.7% in the other type with a benign smear result. Again in the results of conization; In the group infected with HPV types 16 and 18 with a pathological smear result, the malignancy rate was 6.5%, CIN2 and above were 54.3%, and the results were found statistically significant ($p < 0.05$). As a result of conizations, a total of 7 patients had malignancy.

Conclusion: As a result, although HPV 16 is predominant, HPV 18 and other high-risk HPV genotypes (HPV 31, 45, 58) also pose a risk for CIN2 or higher lesions and cervical cancer. Apart from HPV 16 and 18, the evaluation of patients with colposcopic and conization also has an important place in the detection of cervical cancer in the presence of HPV 31, 45 and 58. HPV 16 has a high malignancy potential, and even patients with benign cytology should be carefully monitored and the threshold of suspicion should be kept low in the use of a more aggressive diagnostic method such as conization.

Keywords: HPV, Cervix, Cancer, Colposcopy

Page Number: 65

Advisor: Prof. Dr. Kadir GÜZİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
EKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Human Papillomavirüs	3
2.2. Human Papillomavirüs Replikasyon Döngüsü	3
2.3. Human Papillomavirüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri	3
2.4. Genotipler ve doku yönelimi	4
2.4.1. Kütanöz.....	4
2.4.2. Anogenital Epitel	4
2.4.2.1. Genital siğiller (Kondiloma akuminatum).....	4
2.4.2.2. Skuamoz intraepitelyal lezyonlar ve/veya vajen, vulva, serviks, anüs veya penis kanserleri.....	5
2.4.3. Diğer mukozal yüzeyley	5
2.5. Kadınlarda HPV ilişkili hastalıklar	5
2.5.1. Serviks kanseri	5
2.5.2. Vulva ve vajina kanserleri	7
2.6. Hem kadın hem erkeklerde görülen HPV ilişkili hastalıklar.....	7
2.6.1. Genital olmayan siğiller	7
2.6.2. Genital siğiller.....	8
2.6.3. Anal kanser	8
2.6.4. Orofarengeal kanser	8
2.6.5. Rekürren respiratuvar papillamatozis.....	8
2.6.6. Diğer kütanöz hastalıklar.....	9
2.7. Erkeklerde görülen HPV ilişkili hastalıklar.....	9
2.7.1. Penil kanser ve öncül lezyonlar	9
2.8. HPV'ün tespit edilmesi	9

2.9. Anogenital enfeksiyon epidemiyolojisi.....	10
2.10. Genital enfeksiyonlar	10
2.11. Anal enfeksiyonlar	11
2.12. Enfeksiyon için risk faktörleri	11
2.13. HPV aşısının etkisi.....	12
2.14. Orofarengeal enfeksiyon epidemiyolojisi.....	13
2.15. HIV ve HPV ilişkisi	13
2.16. Servikal HPV taraması	13
2.16.1. Tarama için yapılan testler.....	14
2.16.2. Taramaya ne kadar devam edilmeli?.....	17
2.17. Kolposkopi.....	18
2.18. Konizasyon	20
3. MATERYAL ve METOD	21
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	21
3.2. Sosyodemografik Özellikler ve Klinik Öykü	21
3.3. Laboratuvar Değerlendirmesi	21
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	33
KAYNAKÇA	34
EKLER.....	48

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Genel popülasyon için servikal kanser tarama metotları	14
Tablo 2. ACOG, ASCCP, USPSTF servikal kanser taraması için önerileri	15
Tablo 3. Servikal kanser tarama sonuçlarına göre hasta yönetimi.....	16
Tablo 3. Sosyodemografik bulgular	23
Tablo 4. Laboratuvar ve patoloji sonuçları.....	24
Tablo 5. Yaşa göre HPV ve türlerinin dağılımı	25
Tablo 6. Yaş gruplarına göre HPV16 ve 18 ile diğer HPV tiplerinin dağılımı	25
Tablo 7. HPV tiplerinin Smear sonuçlarıyla kıyaslanması.....	26
Tablo 8. HPV tiplerinin kolposkopi sonuçlarıyla kıyaslanması	26
Tablo 9. Kolposkopi, Smear ve HPV tiplendirme sonuçlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 10. HPV tipleri ile Smear sonuçlarının kıyaslanması.....	28
Tablo 11. HPV tipleri ile kolposkopi sonuçlarının kıyaslanması	28
Tablo 12. HPV tiplerine göre Smear ve kolposkopi sonuçlarının kıyaslanması	29
Tablo 13. HPV tiplerine göre Smear ve kolposkopi sonuçlarının kıyaslanması	29
Tablo 14. Smear, HPV tipi ve konizasyon gruplarının kıyaslanması	30
Tablo 15. Smear, HPV tipi ve konizasyon gruplarının kıyaslanması	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Yüksek riskli HPV genotip taraması sonuçlarına göre hasta yönetimi (127).....	17
Şekil 2. Normal serviksin kolposkopik görünümü (136).....	19
Şekil 3. Kolposkopide invazif kanser görüntüsü (136).....	20
Şekil 4 . Konizasyon (10).....	20



EKLER DİZİNİ

EK-1. Etik Kurulu Karar Formu	48
EK-2. İntihal Raporu	50



KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Abort
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACS	: The American Cancer Society
AGC	: Atipik glandüler hücreler
ASC-H	: HSIL'in ekarte edilemediği atipik skuamoz hücreler
ASC-US	: Önemi belirsiz atipik skuamoz hücreler
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASCP	: The American Society for Clinical Pathology
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazm
G	: Gravida
HIV	: Human immunodeficiency virus
HPV	: Human papillomavirüs
HSIL	: Yüksek seviye skuamoz intraepitelyal lezyon
LSIL	: Düşük seviye skuamoz intraepitelyal lezyon
OKS	: Oral kontraseptif
P	: Parite
USPSTF	: U.S. Preventive Services Task Force
Y	: Yaşayan

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Papilloma virüsler çift zincirli DNA yapısında olup papillomavirüs ailesindedirler (1). Bu virüsler türe özel olmakla beraber, bu aileden olan human papillomavirüsler (HPV) sadece insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır (1).

Genital ve servikal HPV enfeksiyonları primer olarak cinsel temasla yayılmaktadır (2). Genital HPV enfeksiyonunu öngörmeye kullanılacak en önemli bilgi cinsel ilişki öyküsüdür (2). Kadın ve erkekler için HPV enfeksiyonu riski önemli ölçüde, cinsel partner sayıları ile bağdaştırılabilir (3,4). HPV'nin servikal karsinomla bağlantılı olduğunu gösteren birçok kanıt bulunmaktadır (1).

Servikal kanser dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen 4. kanser tipi olup yılda 430.000 invazif servikal karsinom tanısı konulmakta ve yılda 260.000 servikal kanser ilişkili ölüm gerçekleşmektedir (5). Neredeyse servikal kanser vakalarının tamamı HPV enfeksiyonlarının neden olduğu bildirilmekle birlikte, HPV 16 vakaların %50'sinden HPV 18 de %20'sinden sorumlu tutulmaktadır (6). HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58'nde %19 oranında servikal kansere neden olduğu belirtilmektedir (7).

Serviksin değerlendirilmesinde smear, sitoloji, bileşik test, kolposkopik muayene ve konizasyon yöntemleri gibi çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Servikal kanser taramasına 21 yaşında başlanması önerilmektedir (8). 21-29 yaş arası kadınlar 3 yılda bir sadece sitoloji ile değerlendirilebilir (8). 30-65 yaş arası kadınlara birleşik test 5 yılda bir uygulanabilir veya 3 yılda bir sadece sitoloji ile tarama yapılabilir (8). Serviks, vajina veya vulvada malign veya premalign bir lezyondan şüphe edildiğinde, postkoital vajinal kanama durumunda kolposkopik değerlendirme yapılması gerekmektedir (9). Serviksin konizasyonu, köşeli silindir veya koni şeklinde serviksten bir parçanın, transformasyon alanını ve endoservikal kanalın tamamını veya bir kısmını içerecek şekilde çıkarılmasını tanımlayan biyopsi yöntemidir (10). Skuamöz veya glandüler intraepitelyal lezyonların kesin tanısını koyma, mikro invazif karsinomların ekartasyonu, servikal intraepitelyal neoplazinin konservatif tedavisi gibi amaçlarla kullanılmaktadır (10).

Bizim çalışmamızda HPV pozitif olguların smear, kolposkopi ve konizasyon sonuçları karşılaştırılarak; sadece HPV 16 ve 18 değil, diğer HPV türlerinin de anormal smear sonucu olmaksızın, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi ve/veya karsinoma yol açma potansiyelleri değerlendirildi. Böylelikle serviks kanseri taramasında

HPV 16 ve 18 dışındaki yüksek riskli HPV tiplerinin belirlenerek uygun tarama ve tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflendi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Human Papillomavirüs

Papilloma virüsler çift zincirli DNA yapısındadırlar ve papillomavirüs ailesindedirler (1). Bu virüsler türe özeldirler ve bu aileden olan human papillomavirüsler (HPV) sadece insanlarda enfeksiyon oluştururlar (1). HPV'nin 200'den fazla tipi mevcut olup, tuttukları dokuya göre kütanöz ve mukozal olarak alt gruplara ayrılırlar (1).

2.2. Human Papillomavirüs Replikasyon Döngüsü

HPV'ler küçük, zarfsız, kapsit adı verilen bir protein katmanı ile çevrili, 8 kilobaz ağırlığında olan ve 8 gen kodlayan dairesel bir genoma sahip virüslerdir (11). L1 ve L2 adında iki yapısal protein içerirler (12). L1 proteini bir hücre kültür sisteminde rekombinan olarak üretilmekte, viral genom olmasa dahi bir virüs benzeri partikül (VLP) olarak davranabilmektedir (1). Bu noktadan hareketle L1 VLP'ü, HPV aşılarında bir immünojen olarak kullanılmaktadır (1). L2 ise HPV'nin enfektivitesini sağlayan minör kapsit proteinidir (11,12).

Virüsün replikasyon döngüsü tamamen epitelyal farklılaşmaya bağlıdır (örneğin keratinosit maturasyonu) (1). Bazal kök hücrelerde ilk enfeksiyon gelişmesi, epiteldeki mikroskobik kopukluklar sonucunda gerçekleşmektedir (13,14). Doku spesifik heparan sülfat proteoglikanları sayesinde HPV virüsleri, bazal kök hücreye tutunup enfeksiyona neden olmaktadır (15,16).

Skuamoz keratinosit farklılaşmasındaki her seviyede spesifik gen ürünleri kopyalanmaktadır (13). En yüzeysel seviyede L1, L2 ve E4 genleri kopyalanarak HPV genomunun paketleneyeceği viral kapsit oluşturulur (1). Bu kısa yaşam süresine sahip hücrelerin deskuamasyonu ile enfeksiyöz HPV virüsleri salınır ve yeni bir döngü başlar (1).

2.3. Human Papillomavirüs Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Kanserojenik HPV genotipleri de dahil olmak üzere çoğu HPV enfeksiyonu tipik olarak 1 yılda iyileşir (17,18). Çoğalma dönemindeki servikal HPV enfeksiyonu döneminde, tarama ile düşük düzey sitolojik anormallikler tespit edilebilir ancak bunlar geçicidir (1). Buna rağmen 1 yıldan daha uzun sürebilen kanserojen HPV enfeksiyonları, tamamı kalıcı

enfeksiyon sürecine girmese bile, prekanseröz ve kanseröz lezyon gelişme olasılığını arttırmaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sitolojik olarak tespit edilebilen prekanseröz ve kanseröz lezyonlar ortalama cinsellik başlangıcından 10 yıl sonra görülmeye başlamaktadır (19).

HPV latent döneme girebilen bir virüstür (20,21). Ek olarak, HIV enfeksiyonu olan veya yaşlı olan kadınlar gibi bazı popülasyonlarda servikal viral reaktivasyon gelişebilmektedir (22,23). Buna rağmen HPV enfeksiyonlarının ne kadarının latent olabildiği ve yeniden ortaya çıkan HPV enfeksiyonlarının önemli bir kanser riski taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir (1).

2.4. Genotipler ve doku yönelimi

Farklı HPV tiplerinin vücudun farklı bölgelerini enfekte etme eğilimi mevcut olup bunlar farklı hastalıklara neden olmaktadır (1).

2.4.1. Kütanöz

Belirli HPV tiplerinin kütanöz epitel tutma eğilimleri vardır ve plantar siğillere, yaygın siğillere (genellikle et, balık ve kümes hayvanlarına temas edenlerde görülür), yassı siğillere ve kasap siğillerine neden olurlar (24). Ayak tabanı ve yaygın siğillere neden olabilen HPV tipleri tip 1,2 ve 4'tür (1). Yassı siğiller genellikle tip 3 ve 10 nedeni ile gelişmekle birlikte kasap siğilleri tip 7 ve 2 kaynaklı gelişmektedir (25).

2.4.2. Anogenital Epitel

Anogenital keratinize deri ve mukoz membran enfeksiyonlarını neden olan HPV tipleri de mevcuttur (1). Anogenital enfeksiyon genellikle penis, skrotum, perine bölgesi, anal kanal, perianal bölge, vajinal giriş vulva ve servikte gelişebilmektedir (1). Genital bölgeyi enfekte edebilen 40'ın üzerinde HPV genotipi mevcuttur (1). Anogenital hastalıklar HPV tipine göre farklılık gösterir (1);

2.4.2.1. Genital siğiller (Kondiloma akuminatum)

Bunlar iyi huylu anogenital siğiller olup genellikle HPV tip 6 ve 11 nedeniyle gelişmektedirler (26,27).

2.4.2.2. Skuamoz intraepitelyal lezyonlar ve/veya vajen, vulva, serviks, anüs veya penis kanserleri

Yaklaşık olarak kanserle ilişkili 15 HPV tipi mevcuttur ve bunlar yüksek riskli, kanserojenik veya kanserle ilişkili olarak bilinirler (28). HPV 16 bu grubun en yaygın olarak görülen üyesi olup kansere ilerleme riski en yüksek olanıdır (29,30). Onkojenik HPV'ün kadın genital yollarını enfekte edebilmesi için bir servikal transformasyon yoluna ihtiyacı yoktur. Sonuç olarak vajinadaki onkolojik HPV alt gruplarının prevalansı, histerektomi yapılan ve yapılmayan kadınlarda farklılık göstermemektedir (31). Benzer olarak HPV anal kanalda, sadece anal transformasyon alanını enfekte etmemekte, anal sınırın keratinize derisi ve perianal bölge gibi daha distal yerleri de tutabilmektedir (32,33).

2.4.3. Diğer mukozal yüzeyler

HPV tip 16 oral mukozayı da enfekte edebilmekte ve oral kavitenin skuamoz hücre kanserine neden olabilmektedir (1). Respiratuvar mukozanın HPV tip 6 ve 11 tarafından enfeksiyonu da özellikle genç çocuklarda ve süt çocuklarında daha sık olmakla birlikte, görülebilmektedir (26).

2.5. Kadınlarda HPV ilişkili hastalıklar

2.5.1. Serviks kanseri

Servikal kanser dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen 4. kanser tipi olup yılda 430.000 invazif servikal karsinom tanısı konulmakta ve yılda 260.000 servikal kanser ilişkili ölüm gerçekleşmektedir (5). HPV'ün servikal karsinomla bağlantılı olduğunu gösteren birçok kanıt mevcuttur (1). Neredeyse servikal kanser vakalarının tamamı HPV enfeksiyonlarına atfolunabilmekle birlikte, HPV 16 vakaların %50'sinden HPV 18 de %20'sinden sorumlu tutulmaktadır (6). HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58'nde %19 oranında servikal kansere neden olduğu belirtilmektedir (7).

İnsan vücut dokularında lezyona sebep olabilen yüksek riskli HPV genotipleri arasında; tip 16, 18, 26,31, 33, 35, 39, 45, 51, 53,56, 58, 59, 66, 68, 73 ve 82 sayılabilir (34). Bu genotipler lezyona sebep oldukları bölgelerde epitelyal displaziye ve kansere neden olabilmektedir (34). Serviks, hem düşük hem de yüksek riskli HPV genotiplerinin saptanabildiği dokulardandır (35). Servikte skuamo-kolumnar bileşkede bulunan ve hormonal değişikliklere bağlı olarak metaplazik değişiklikler gösteren hücreler HPV'ün

tropizm gösterdiği alanlardır (35). HPV bir DNA virüsü olup, enfekte ettiği hücrenin DNA'sına entegre olarak çoğalmaktadır (35). Bu yolla hücre p16 kontrolünü yitirmekte ve sınırsız bir bölünme döngüsüne girilmekte, bunun sonucunda da kanserojen etkinlik baş göstermektedir (35).

Serviks kanseri için erken tanıda etkinliği kanıtlanmış Pap Smear testinin amacı; transformasyon zonundaki hücrelerde gerçekleşen histomorfolojik değişiklikleri erken saptamaktır (36). Pap Smear testi muayene ile semptom ve bulgular oluşmadan önce servikal premalign lezyonları tespit edebilmektedir (36). Bu yöntemle 1950'den beri ABD'de serviks kanseri görülme sıklığında %75 oranında azalma sağlandığı bildirilmektedir (37).

Genel olarak servikal intraepitelyal lezyonlar hafif, orta ve ciddi displazi (CIN 1, 2 ve 3) şeklinde sınıflandırılmaktadır (38). Bunları lezyonlar ilerleme gösterdikçe bir sonraki basamak olan invazif karsinoma neden olmaktadır (38). Servikal epitelin HPV ile enfeksiyonu geçici bir viral proliferasyon şeklinde seyredebileceği gibi, prekanseröz bir lezyona ilerleyici şekilde de olabilmektedir (38). Bu prekanseröz ilerlemede E6 ve E7 adlı iki viral protein rol almaktadır (38). Viral protein E6 epitel hücrelerindeki p53'e bağlanarak normal fonksiyon görmesini engellemekte; böylelikle hücre apoptozu gerçekleşmemektedir (38). Viral protein E7 ise epitel hücrelerindeki pRb proteinine bağlanmakta ve DNA replikasyonunu destekleyen transkripsiyon faktörü E2F salınımına neden olmaktadır (38). Yüksek riskli HPV genotiplerinde E6 ve E7 proteinlerinin p53 ve pRb proteinlerine afinitesi yüksektir (38). Bunların dışında, konak genomuna olan viral entegrasyon neticesinde viral protein E2'nin bozulması da hücre döngüsünde aksaklıklara neden olmakta ve E6 ve E7'nin ekspresyonu bu yolla artmaktadır (39,40).

HPV'ün neden olduğu neoplastik değişiklikler, invazif kanser gelişmeden önce servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) şeklinde kendini göstermektedir (35). CIN 1 olarak başladıktan sonra CIN 2 ve CIN 3 şeklinde hastalık ilerleme göstermektedir. Genel itibarı ile CIN seviyesi ne kadar yüksek ise invazif kanser gelişme olasılığı o derecede artmaktadır (35). Bu sınıflandırma yöntemi; CIN-I için düşük dereceli skuamöz intraepitelyal neoplazi (LSIL), CIN-II ve CIN-III için yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HSIL) olmak üzere iki grupta sınıflandırılarak klinik ve patolojik olarak basitleştirilmiştir (35). CIN 1 histolojik olarak LSIL tanımına karşılık gelmekle birlikte, epitel bölgenin alt 1/3'ünde maturasyon kaybı görülen lezyonlar ve HPV'ün displazi olmadan sitopatik etki gösterdiği anlamına gelmektedir (38). CIN 2 ve CIN 3 histolojik

olarak HSIL tanımına karşılık gelmekte ve orta seviye displaziden başlayıp karsinoma in situ'ya kadar giden lezyon değişikliklerini tariflemektedir (38). CIN 2, CIN 1 ve CIN 3'ten harmanlanmış özellikler göstermekte ve lezyon karakteristiğinde morfolojik olarak tam ayırım yapılamamaktadır (38). LSIL saptanan hastalar açısından klinik takip tavsiye edilirken, HSIL saptanan hasta grubu için daha agresif davranılıp girişimsel müdahale seçeneğinin ön planda uygulanması önerilmektedir (41).

2.5.2. Vulva ve vajina kanserleri

Vulvar ve vajinal kanserler yaygın görülmezler (1). Servikal kanserden farklı olarak dış genital organların kanserlerinin tümüne yakınında etken HPV enfeksiyonu değildir (1). HPV enfeksiyonu vulvar kanserlerde %29-43 arası, vulvar intraepitelyal neoplazilerde %87, vajinal kanserlerde %70, vajinal intraepitelyal neoplazilerde %69-%100 arası oranlarda etken olarak bildirilmiştir (1,42). HPV tip 16 ve 18; HPV pozitif vulvar kanserlerde %35-77 arası, HPV pozitif prekanseröz vulvar lezyonlarda %75-80, HPV pozitif vajinal kanser ve prekanseröz vajinal lezyonlarda %60 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (43,44).

Dış genitalyanın HPV negatif kanserlerinin aksine HPV pozitif kanserleri daha genç yaşlarda görülmekte birlikte keratinizasyondan ziyade bazaloid patolojik özellik gösterirler, p53 mutasyonu yoktur ve seksüel risk faktörleri ile ilişkilidirler (45,46). HPV ilişkili vajinal kanserlerde de benzer özellikler mevcuttur (47,48).

2.6. Hem kadın hem erkeklerde görülen HPV ilişkili hastalıklar

2.6.1. Genital olmayan siğiller

Bu tür HPV enfeksiyonları cilt yüzeyinden, cilt yüzeyine yayılarak genel popülasyon içerisinde dağılırlar (1). Pik insidansa 12-16 yaşlar arasında ulaşan HPV enfeksiyonları çocukların %10'unda görülmektedir (49). Genital olmayan siğiller sadece çocuklara özgü bir durum olmayıp yetişkinlerde de %3,5 oranında görülmektedir (26). Tüm kütanöz siğiller arasında yaygın siğiller %71, plantar siğiller %34 ve yassı siğiller %4 oranlarında görülmektedirler (25). Kütanöz siğillerin yayılımında yakın kişisel temas önemli rol oynamaktadır (25).

2.6.2. Genital siğiller

Seksüel olarak aktif bireyler arasında yapılan çalışmalara göre genital siğiller ABD’de %1, İskandinav ülkelerinde ise %10 oranında prevelansa sahiptir (1,50). PİK prevelans 17-33 yaşlar arası olmakla birlikte pİK insidans ise 20-24 yaşlar arası görülmektedir (1). HPV tip 6 ve 11 genital siğillerin %90’ından sorumludur (1). Çocuklarda anogenital siğiller tipik olarak yaygın siğillerden izole edilen HPV tip 1 ve 2 ile ilişkilidir (1).

2.6.3. Anal kanser

Anal kanser dünya çapında pek sık görülmesine de ABD gibi gelişmiş ülkelerde insidansı artma eğilimindedir (5,51). Anal kanser ve prekanseröz anal lezyonların (örneğin anal intraepitelyal neoplazi seviye 2 ve 3) %90’ından HPV tip 16 ve 18 sorumlu tutulmaktadır (52,53). Kadınlarda anal kanser erkeklere nispeten daha sık görülmekle birlikte HIV enfekte erkeklerle cinsel partner olan erkeklerde insidans daha yüksektir (54,55).

2.6.4. Orofarengeal kanser

HPV enfeksiyonları baş ve boynun skuamoz hücreli karsinomlarının patogeneğinde rol almaktadır (1). Penil ve vulvar kanserlerde olduğu gibi orofarengeal kanserler iki geniş kategoride sınıflandırılırlar; HPV ilişkili olan ve HPV ilişkili olmayanlar şeklinde (1). HPV ilişkili orofarengeal kanserler primer olarak orofarenkste, dil kökünde ve tonsillerde görülürler (56,57). Aynı zamanda HPV’ün larenks kanseri ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (58).

HPV ilişkili orofarengeal kanserler, HPV ilişkili olmayanlara kıyasla daha genç yaşlarda görülmekle birlikte seksüel risk faktörleri ile de ilişkilidirler (59,60). Buna zıt olarak HPV ilişkili olmayan orofarengeal kanserler primer olarak sigara ve alkolle bağlantılı olup sıklıkla p53 mutasyonu söz konusudur (1). ABD’nde HPV ilişkili orofarengeal kanser insidansı artma eğiliminde olup HPV ilişkili olmayan orofarengeal kanser insidansı ise azalmaktadır (51,60). Yapılan bir çalışmada orofarengeal kanser riskinin seksüel davranışlar, orofarengeal HPV enfeksiyonu ve HPV 16 sero-pozitifliği ile arttığı vurgulanmaktadır (56).

2.6.5. Rekürren respiratuvar papillamatozis

Çocuklarda görülen en yaygın iyi huylu larenks tümörü olup, HPV ile enfekte bir anneden doğan bebeklerin, doğum kanalından geçerken enfekte olduğu bildirilmektedir (61). Genellikle bu duruma sebep HPV 6 ve 11’dir. İnsidansı kesin bilinmemekle birlikte

ABD’nde çocuklarda 100.000’de 4,5, yetişkinlerde ise 100.000’de 1,8 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (1). Benign olmasına rağmen, siğiller larenkste tıkanıklığa yol açıp mortal seyredebileceği için hastalarda birden çok ablatif prosedür gereksinimi olabilmektedir (61,62). Nadir de olsa papillomatöz lezyonlar agresif şekilde büyüyüp akciğere yayılabilir ve malign transformasyon görülebilmektedir (1).

2.6.6. Diğer kütanöz hastalıklar

Bowen hastalığı yüksek kademe intraepitelyal neoplazinin bir formu olup hem genital hem de genital bölge dışı formları vardır (63). El ve ayak parmaklarında, avuç içinde, ayakta ve genital mukozada olabilmektedir (1). Bu lezyonlardan genellikle tip 16, 18, 31, 32, 34 ve diğer HPV tipleri izole edilebilmektedir (24,29,63).

Epidermadisplazia verrukiformis nadir görülen, otozomal resesif kalıtıldığı düşünülen bir durum olup erken çocukluk döneminde HPV’nin tetiklediği siğil benzeri lezyonlarla karakterizedir (1). Yetişkin dönemde bu çocukların güneş gören deri yüzeylerinde %50 oranında malign transformasyon gelişebilmektedir (1). Bu bireylerin lezyonlarından farklı türlü HPV tipleri izole edilebilse de, maligniteye dönüşüme en yakınları HPV tip 5 ve 8’dir (64).

2.7. Erkeklerde görülen HPV ilişkili hastalıklar

2.7.1. Penil kanser ve öncül lezyonlar

Penil kanser dünyada nadir görülmekle birlikte Afrika’nın, Güney Amerika’nın ve Asya’nın bazı bölgelerinde erkek kanserlerinin %10’una tekabül etmektedir (5). Servikal kanserden farklı olarak, dış genitelyanın kanserlerinin tamamı HPV ilişkili değildir (1). HPV tip 16 ve 18 tüm penil kanserlerinin %35-40’ından, HPV pozitif penil kanserlerinse %70-80’inden sorumlu tutulmaktadır (65). HPV pozitif penil kanserler, HPV negatiflerin aksine daha genç yaşta ortaya çıkarlar, p53 mutasyonu yoktur, patolojisi keratinizasyon yerine bazaloid şekilde olup seksüel risk faktörleri ile ilişkilidirler (45,46).

2.8. HPV’ün tespit edilmesi

HPV’ün tespiti için klinikte kullanılacak testler, servikal kanser taraması için alınan servikal örnekler ve orofarengeal kanser biyopsi örnekleri ile sınırlıdır (1). Diğer vücut bölgelerinin (vajinal, penil, anal sürüntü, oral örneklem) HPV testleri bazı ülkelerde

surveyans ve araştırma amaçlı kullanılmakla birlikte, rutin kullanıma girmemiştir (1). ABD’nde FDA (Food and Drug Administration) onaylı, orofarengeal, anal veya erkek genital örneklerle çalışan klinik bir test yoktur (1). Benzer şekilde FDA onaylı herhangi bir serolojik veya kan testi de bulunmamaktadır (1).

2.9. Anogenital enfeksiyon epidemiyolojisi

Tüm dünyada en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyon anogenital HPV enfeksiyonudur (1). Tüm diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar gibi, HPV enfeksiyonunun pik prevalansı cinsel yaşamın başlangıcından sonraki ilk 10 yılda görülür (1). Çoğu batı ülkesinde bu 15-25 yaş arasına tekabül etmektedir (1). Cinsel olarak aktif kadın ve erkeklerin %80’inin hayatlarında en az bir kez HPV’e maruz kaldıkları tahmin edilmektedir (66). Bazı uzmanlar aşağıdaki sebeplerden dolayı cinsel olarak aktif her kişinin HPV enfeksiyonu geçirdiğine inanmaktadırlar;

- Çoğu HPV enfeksiyonu geçici olup HPV testleri zamanında iyileşmiş olması (17,67)
- Vajina da dahil olmak üzere alt genital yolu enfekte edebilen 40’tan fazla HPV tipinin olması (14,15,68,69)

2.10. Genital enfeksiyonlar

ABD’nde anogenital HPV enfeksiyonları daha çok cinsel yönden aktif genç bayanlar arasında yaygın olmakla birlikte tahmin edilen prevalans 20 milyon enfeksiyon, yıllık insidans ise 5,5 milyon enfeksiyon olarak bildirilmektedir (70,71). HPV aşısının kullanılmaya başlanması ile birlikte HPV prevalansı ve insidansı azalmaktadır (1).

Kadınlarda HPV enfeksiyonunun tipi ve döngüsünde ırksal farklılıklar görülebilir (72,73). ABD’nde yapılan bir çalışmada beyaz ve siyah ırktan kadınlarda HPV insidansı aynı saptansa da, siyahi kadınlarda riskli HPV tiplerinin insidansının biraz yüksek olduğu, saptanmıştır (72). Yüksek riskli HPV enfeksiyonundan 2 yıl sonrasında yapılan değerlendirmede de siyahi kadınlarda enfeksiyonun kalıcılık oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (1). Bu bulgular ABD’nde siyahi kadınlarda daha fazla oranda servikal kanser görülme nedenlerinden bir kısmını açıklamaktadır (1).

Normal servikal sitolojiye sahip 150.000 kadının dahil edildiği bir meta-analiz raporuna göre tüm dünyadaki HPV enfeksiyonu noktasal prevalansının yaklaşık %10

olduğu bildirilmiştir (74). Dünya çapında en yüksek prevelans %22 ile Afrika bölgesinden kadınlarda saptanmıştır (1).

2014 yılında yayımlanan Türkiye kanser istatistikleri verilerinde Türkiye’de serviks kanseri görülme sıklığı %2 olarak verilmiştir (75). Türkiye’de toplam HPV tip 16 ve 18 için prevelans %4,7, serviks kanserinde HPV prevelansı %67,6 olarak bildirilmiştir (75).

2.11. Anal enfeksiyonlar

Kadınlarda anal HPV enfeksiyonları açısından yapılan çalışmalar, bu enfeksiyonların düşünülenden daha yaygın olduğunu bildirmektedir (76,77). HIV ile enfekte olan, seks işçisi olan veya damar içi madde kullanan gibi yüksek riskli kadınlarda anal HPV enfeksiyonunun servikal HPV enfeksiyonundan daha yaygın görüldüğü bildirilmektedir (78,79). Düşük riskli kadınlarda anal HPV enfeksiyonu prevelans ve insidansının servikal HPV enfeksiyonu ile benzer olduğu bildirilmektedir (80,81). Vulvar veya servikal yüksek seviye skuamoz intraepitelyal lezyon veya kanser hikayesi olan kadınlarda anal HPV enfeksiyonu riski artmıştır (82). Kadınlarda anal HPV enfeksiyonlarının sıklığına rağmen bu enfeksiyonların çoğu geçicidir (83,84).

2.12. Enfeksiyon için risk faktörleri

Genital ve servikal HPV enfeksiyonları primer olarak genital-genital veya anal-genital temasla bulaşmaktadır (2). Genital HPV enfeksiyonunun en önemli tahmin unsuru cinsel ilişkidir (2). Kadın ve erkekler için HPV enfeksiyonu riski önemli lde, cinsel partner sayıları ile ilişkilidir (3,4). Diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklardaki gibi, HPV için de; yeni bir cinsel partner, uzun süredir birlikte olunan bir partnere oranla çok daha güçlü bir risk faktörüdür (3,85).

Hem vajinal hem de anal cinsel ilişkiler HPV enfeksiyonu için majör risk faktrleridirler (2). Viral geçiş için vajinal münasebet şart olmamakla birlikte (85), hiç cinsel münasebette bulunmamış kızlarda HPV enfeksiyonu prevelansı çok daha düşüktür (86). Anal HPV enfeksiyonları için, tuvalet sonrası nden arkaya doğru yapılan kurulama işlemi de genital enfeksiyonun anal bölgeye yayılımına neden olabilmektedir (87). Heteroseksüel iftlerde kadından erkeğe HPV enfeksiyon geçiş oranı, erkekten kadına geçiş oranına göre daha yüksektir (88). Her iki yöne doğru bulaş da, tipik olarak asemptomatiktir (50,89).

Kadınlar arasında yapılan çeşitli çalışmalarda, anti-HPV antikorlarının bulunması daha önce geçirilmiş HPV enfeksiyonuna işaret etmekle birlikte aynı tip ile tekrar enfekte olma olasılığını azaltmaktadır (özellikle HPV tip 16) (90,91). Fakat bu imünite korumasının kapsamı ve süresi tam olarak bilinmemekte ve çoğu kadında enfeksiyon sonrası bu antikorlar oluşmamaktadır (92,93).

Uygun şekilde kondom kullanımı HPV enfeksiyon riskini azaltmaktadır (94). Buna rağmen virüs cilt-cilt teması ile de bulaş gösterebildiği için kondomlar HPV geçişini tamamen önlememektedir (1). Doğum kontrolü amacıyla intrauterin cihaz kullanımı servikal kanser riskini azaltsa da, HPV enfeksiyonu edinilmesiyle veya enfeksiyondan temizlenilmesiyle herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır (95).

1990 ile 2006 yılları arasında yapılan bir derlemede erkekler arasındaki HPV prevalansı %1 ile %73 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (89). Demografik gruplar arasındaki tutarlı bulgulara göre, cinsel aktivite artışı ile yüksek riskli HPV genotipleri arasında ilişki bulunmaktadır (1). ABD’nde 2013-2014 yıllarında yapılan bir çalışmaya göre de erkeklerde penil sürüntü sonuçlarına göre HPV tüm tiplerinin prevalansı %45, yüksek riskli HPV tiplerinin prevalansı %25 olarak bildirilmiştir (96). Ancak hayat boyu HPV geçirme riski daha yüksek olarak tahmin edilmektedir (1).

Erkeklerde HPV enfeksiyonu için bildirilmiş risk faktörleri arasında HIV enfeksiyonu, mevcut veya eski cinsel davranış biçimleri, cinsel partner sayısı, kondom kullanılmaması, daha önce geçirilen cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olması, ırk, etnisite ve sünnet durumu sayılabilir (97,98). Çeşitli çalışmalarda sünnet olmamış erkeklerde HPV’den temizlenme hızı daha yavaş olduğu gösterilmiştir (99). Ayrıca bir meta-analiz sonucunda da sünnet olmuş erkeklerin daha az olasılıkla HPV enfeksiyonuna yakalandığı bildirilmektedir (1). Risk faktörleri arasında erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunma da sayılabilir çünkü bu kişilerde anogenital HPV enfeksiyonu geçirme riski daha yüksektir (97,100,101). Ayrıca HIV enfeksiyonu olan erkekler arasında anal HPV enfeksiyonu prevalansı da yüksek olarak nitelenmektedir (1).

2.13. HPV aşısının etkisi

Birçok ülkede rutin HPV aşılması adöloşanlara ve genç yetişkinlere önerilmektedir (1). Ayrıca birçok çalışmada HPV aşısının yürürlüğe girmesi ile HPV ilişkili hastalıkların HPV enfeksiyonlarının insidansı ve prevalansında azalma görülmüştür (102,103). Örneğin

ABD’nde yapılmış bir çalışmada kadınların servikal örneklemelerinden HPV 6, 11, 16 ve 18 prevelansı aşı öncesinde (2003-2006 arası) ve sonrasında (2011-2013 arası) bakılmış; 14-19 yaş arasında HPV prevelansında %11,5’ten 3,3’e düşüş, 20-24 yaşlar arasında %18,5’ten %7,2’ ye düşüş görülmüştür (104). Bu gözlem suboptimal aşılama durumunda yapılmış, çalışma esnasında adölesan kızlarda en az bir doz aşılama oranının %55 olduğu tahmin edilmiştir (104). Aşı yapılmamış gruplarda da, aşı tipine uygun HPV enfeksiyonu sıklığının azaldığı belirtilmiştir (105,106).

2.14. Orofarengeal enfeksiyon epidemiyolojisi

Orofarengeal HPV prevelansı ve insidansı anogenital enfeksiyona oranla daha düşüktür (107,108). HPV ilişkili orofarengeal kanseri olanlar cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde; erkeklerde orofarengeal HPV enfeksiyonu daha sık görülmektedir (1). Orofarengeal HPV prevelansı ilerlemiş yaşla, sigara-marhuana içimiyle ve cinsel partner sayısının fazla olmasıyla (oral seks ve açık ağızla öpüşme) ilişkilidir (1).

2.15. HIV ve HPV ilişkisi

Çeşitli çalışmalar HPV enfeksiyonunun HIV pozitif kişilerde daha yaygın görüldüğünü bildirmektedir (109,110). Ayrıca birden çok HPV ile enfekte olma durumu HIV pozitif hastalarda daha sık görülmektedir (1). Ayrıca HPV enfeksiyonunun kendisi de HIV enfeksiyonu kapma riskini arttırmaktadır ancak bu durumun mekanizması hakkında kesinleşmiş bilgi bulunmamaktadır (1).

2.16. Servikal HPV taraması

Servikal kanser taramasına 21 yaşında başlanması önerilmektedir (8). HIV ile enfekte kadınlar hariç, 21 yaş altındaki kadınlarda tarama yapılmamalıdır (111) (Tablo 1). Buna sebep olarak 21 yaş altında servikal kanser riskinin oldukça düşük olması ve tarama yapmanın etkinliğine yönelik yeteri kadar veri olmaması belirtilmektedir (112,113). 20 yaş altında servikal kanser görülme sıklığı %0,1 olarak bildirilmektedir (114). Birleşik krallık ve ABD’nde yapılan çalışmalar 20 yaş ve altında tarama yapılmasının bu yaş grubu için servikal kanser sıklığını düşürmediği yönündedir (112,115). Ayrıca taramanın erken yaşta başlanması anksiyete ve morbiditeye neden olmakta, takip prosedürlerinin gereksiz yere aşırı kullanımı sonucu ekstra masraf doğurmaktadır (8).

Genç kadınlarda HPV enfeksiyonu genellikle vajinal cinsel ilişki başlangıcından (116,117) veya diğer cinsel aktivitelerden (118) kısa süre sonra görülmektedir. Yaklaşık olarak tüm vakalar bağışıklık sistemi tarafından neoplastik değişimler yaşanmadan 1-2 yıl içerisinde temizlenmektedir (119,120).

Tablo 1. Genel popülasyon için servikal kanser tarama metotları (8)

Popülasyon	Önerilen tarama metodu	Değerlendirme
21 yaş altı kadınlar	Taramaya gerek yok	
21-29 yaş arası kadınlar	3 yılda bir sitoloji	
30-65 yaş arası kadınlar	5 yılda bir birleşik test 3 yılda bir sitoloji de yapılabilir	Tek başına HPV testi ile tarama önerilmemektedir
65 yaş üstü kadınlar	Yeterli sayıda negatif test sonucu varsa taramaya gerek yok	CIN 2, CIN 3 veya adenokarsinoma in situ hikayesi olan kadınlar, uygun hastalık yönetimi veya spontan regresyon sonrası 20 yıl boyunca, yaşa uygun tarama yöntemleri ile değerlendirilmelidir
Total histerektomi yapılan kadınlar	Taramaya gerek yok	Son 20 yılda CIN 2, CIN 3 veya adenokarsinoma in situ hikayesi olmayan ve serviksi olmayan kadınlar için geçerlidir
HPV'e karşı aşılanan kadınlar	Yaşa özel öneriler geçerlidir (aşılammış kadınlar gibi)	

2.16.1. Tarama için yapılan testler

21-29 yaş arası kadınlar 3 yılda bir sadece sitoloji bakılarak test edilmesi önerilmektedir (8). 30 yaş altında birleşik test uygulanmamalıdır (8). 30-65 yaş arası kadınlara sitoloji ile beraber HPV testi uygulaması (birleşik test) 5 yılda bir uygulanabilir veya 3 yılda bir sadece sitoloji bakılabilir (8). Yıllık tarama uygulanmamalıdır (8). Sıvı bazlı ve servikal sitoloji alınması için konvansiyonel metotlar tarama için kabul edilebilir yöntemlerdir (111). HPV testi servikal sitolojiden daha sensitif olsa da spesifitesi daha düşüktür (121). 2011'de yayınlanmış ACS, ASCCP, ASCP ve USPSTF rehberlerinde birleşik testin 30 yaş altı kadınlarda kullanılmaması önerilmekte, buna sebep olarak ise yüksek riskli HPV

enfeksiyonu prevalansı ve bu yaş grubundaki cinsel aktif kadınlarda düşük servikal kanser insidansı olduğu belirtilmektedir (111,122). 30 yaş altında uygulanacak birleşik test genellikle, kanserojen potansiyeli olmayan geçici HPV enfeksiyonlarını saptamaktadır (8). 30 yaş ve üzeri, servikal sitoloji sonucu ve HPV test sonucu negatif olan bir kadında, takip eden 4-6 yılda CIN 2 ve CIN 3 gelişme riskinin, aşırı derecede düşük olduğu belirtilmektedir (123).

Tek başına yapılan sitolojik değerlendirmeyle, serviksin adenokarsinomunu tespit etmek, serviks skuamoz kanserini tespiti göre daha zordur (124). Bu noktadan hareketle, birleşik test yapılması serviks adenokarsinomu ve öncül lezyonlarının tespiti için daha avantajlıdır (125,126). Ayrıca birleşik testin CIN 3 tespiti için sensitivitesi tek başına sitoloji yapılmasından daha yüksektir (111,123). Buna rağmen 3 yılda bir yapılan sitoloji testi ile kanser insidansında azalma sağlandığı gösterilmiştir (8). Buradan hareketle, 65 yaşına kadar, 3 yılda bir sadece sitoloji ile tarama yapılması kabul edilen bir tarama yöntemi olmayı sürdürmektedir (8). Bununla birlikte 5 yılda bir yapılan birleşik test ile de kanser sıklığı azalmakta ve yanında daha az tarama ve takibinde daha az kolposkopik prosedür gereksinimini getirmektedir (8). Çeşitli otorite kuruluşların tarama için önerileri Tablo 2’ de özetlenmiştir.

Tablo 2. ACOG, ASCCP, USPSTF servikal kanser taraması için önerileri (127)

	ACOG	ASCCP	USPSTF
Sadece Pap	Her 3 yılda bir	Her 3 yılda bir	Her 3 yılda bir
Birleşik test	30-65 yaş arasında her 5 yılda bir	30-65 yaş arasında her 5 yılda bir	30-65 yaş arasında her 5 yılda bir
Sadece yüksek riskli HPV	>25 yaş, her 3 yılda bir	>25 yaş, her 3 yılda bir	30-65 yaş arasında her 5 yılda bir

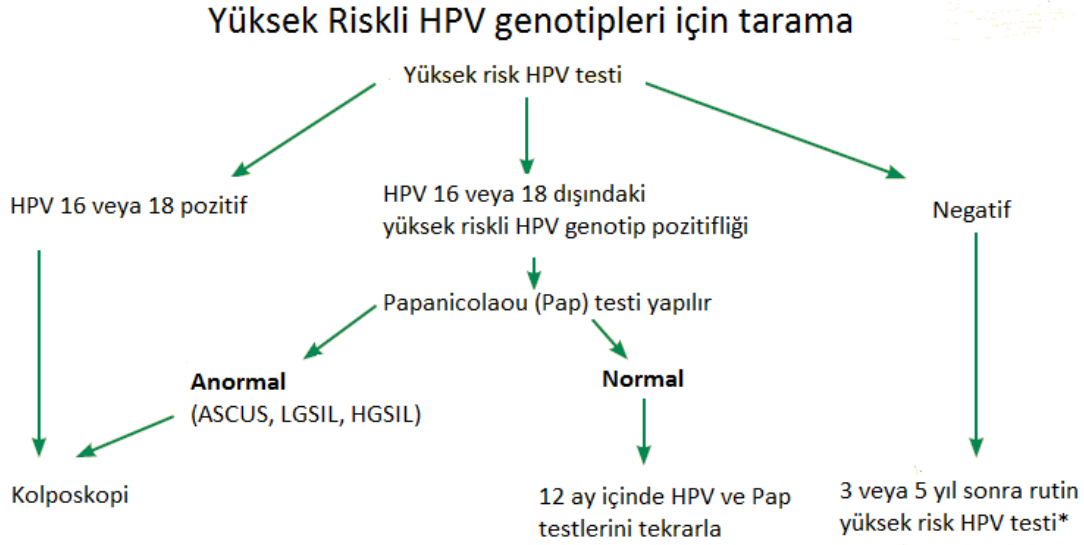
ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists; ASCCP = American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; USPSTF = US Preventive Services Task Force

Servikal kanser tarama sonuçlarına göre hasta yönetimi ile ilgili yaklaşımlar Tablo 3’ de (8) ve Şekil 1’de (127) verilmiştir.

Tablo 3. Servikal kanser tarama sonuçlarına göre hasta yönetimi (8)

Tarama yöntemi	Sonuç	Hasta yönetimi
Sadece sitoloji taraması	Sitoloji negatif ASC-US* sitoloji ve refleks HPV negatif Tüm diğer sonuçlar	3 yıl içinde tekrar tarama 3 yıl içinde birleşik test ASCCP** rehberlerine göre yaklaşım
Birleşik test	Sitoloji negatif, HPV negatif ASC-US* sitoloji, HPV negatif Sitoloji negatif, HPV pozitif Tüm diğer sonuçlar	5 yıl içinde tekrar tarama 3 yıl içinde tekrar tarama Seçenek 1: birleşik test ile 12 aylık takip Seçenek 2: HPV 16 veya HPV 18 genotipleri için test yapılır <ul style="list-style-type: none">• Sonuçlar pozitifse kolposkopi• Sonuçlar negatifse birleşik test ile 12 aylık takip ASCCP** rehberlerine göre yaklaşım

*ASC-US = Önemi belirsiz atipik skuamoz hücreler; ** ASCCP = American Society for Colposcopy and Cervical Pathology



* Zaman aralığı rehberlere göre değişiklik göstermektedir

ASCUS = Önemi belirsiz atipik skuamoz hücreler; HGSIL= Yüksek seviye skuamoz intraepitelyal lezyon;
LGSIL = Düşük seviye skuamoz intraepitelyal lezyon

Şekil 1 Yüksek riskli HPV genotip taraması sonuçlarına göre hasta yönetimi (127).

2.16.2. Taramaya ne kadar devam edilmeli?

Önceki test sonuçlarında yeteri kadar negatif sonucu olan ve CIN 2 veya daha yüksek lezyon hikayesi olmayan kadınlarda 65 yaşından sonra taramaya devam edilmemelidir (8). Yeterli sayıda negatif sonuçtan kasıt, sırasıyla yapılan 3 sitolojik değerlendirmenin sonucunun negatif olması veya en son test son 5 yıl içinde yapılmak kaydı ile son 10 yılda yapılan iki birleşik test sonucunun negatif olmasıdır (8). CIN 2, CIN 3 veya adenokarsinoma in situ saptanan kadınlarda, spontan regresyon veya CIN 2, CIN 3 veya adenokarsinoma in situ'nun uygun yönetimi sonrasında, 65 yaşını geçse dahi 20 yıl taramaya devam edilmelidir (8).

Serviksin de çıkarıldığı total histerektomi yapılan, CIN 2 veya daha yüksek seviye lezyonu hiç olmamış kadınlarda, rutin sitoloji taraması ve HPV testine devam edilmemeli veya herhangi bir sebeple yeniden başlanmamalıdır (8). Primer vajinal kanser jinekolojik malignitelerin en nadir görülenidir (128). Total histerektomi yapılmış ve CIN 2 veya daha yüksek seviye lezyon hikayesi olmayan kadınlarda vajinal kanser riski oldukça düşüktür (8). Fakat histerektomi öncesi yüksek seviye servikal intraepitelyal lezyonu olan kadınlarda, serviksin çıkarılmasından yıllar sonra da olsa, vajinal bölgede rekürren intraepitelyal neoplazi veya karsinom gelişme riski mevcuttur (129,130). Histerektomi yapılmış, son 20 yılda CIN 2 veya daha yüksek seviye lezyonu olan veya herhangi bir

noktada servikal kanseri olan hastalarda taramaya devam edilmelidir (8). Bu popülasyonda HPV testinin etkinliği tam olarak net değildir (8). Halen serviksi olan ve CIN 2 veya daha yüksek seviye lezyon hikayesi olan kadınlarda taramaya 20 yıl daha devam edilmesi önerilmektedir (131).

2.17. Kolposkopi

Kolposkopi kelime olarak (kolpo: vajina; skop: bakmak) vajina içine bakmak anlamına gelmektedir (9). İlk olarak Hans Hinselman tarafından servikal kanser taraması amacı ile 1925 yılında Almanya’da kullanılmıştır (132). Hinselman endofitik veya ekzofitik serviks lezyonlarının servikal kanser prekürsörleri olabileceğini düşünmüş, bu dokuların büyütülerek incelenmesinin kanserin öncül lezyonlarının aydınlatılabileceğini ve böylelikle invazif hastalık gelişmeden ve yayılmadan önce etkili tedavinin yapılabileceğini düşünmüştür (9).

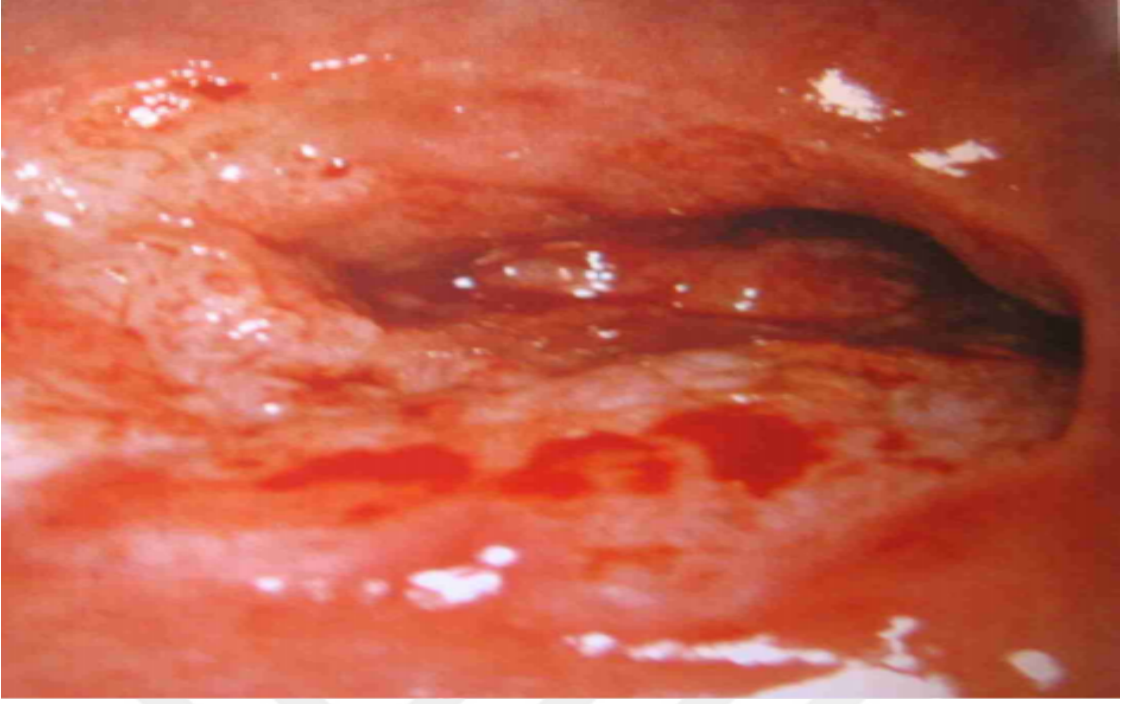
1920 yılında Dr. George Papanicolaou vajinal ve servikal sitoloji hakkındaki araştırmasına başlamıştır (9). Herbert Traut ile işbirliği içerisinde çalışarak “Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear” yazısını 1943’te yayınlamıştır (133). Bununla birlikte ABD’nde Papanicolaou testi servikal kanser ve öncüllerini tespit etmede primer tarama testi olmuştur (9). 1960’lara kadar ABD’nde kolposkopi bilinmemektedir (9). Kullanıma başlandıktan sonra ise, anormal servikal sitolojik bulguları olan kadınlarda teyit edici bir araç olarak görülmüştür (9). Hali hazırda premalign veya malign servikal lezyonları olan kadınlarda kullanılan en etkin takip yöntemi olarak, dünya çapında kabul görmektedir (9).

Serviks, vajina veya vulvada malign veya premalign bir lezyondan şüphe edildiğinde kolposkopik değerlendirme endikedir (9). Diğer bir endikasyon ise postkoital vajinal kanamadır (9). Bu semptom genel olarak vajinal veya servikal travma sonucu gelişse de, aynı zamanda servikal kanserin de bir işareti olabilmektedir (9). Ayrıca servikal değerlendirme amaçlı alınan sitolojik sınıflandırma örnekleri, doku örneklerinin histolojik değerlendirmesine imkan tanımamakla birlikte, hasta yönetiminin histolojik tanıya göre yapılması belirtilmektedir (134). Epiteyal servikal kanser açısından düşük risk sınıfında yer alan kadınlarda, bu düşük risk barındıran lezyonlar spontan olarak gerilese de, olası HSIL lezyon kalıntılarının değerlendirilmesi açısından, bu kadınlara da kolposkopi önerilmektedir (9). Sitolojik değerlendirme sonucunda invazif hastalık riski düşük saptanan, hali hazırda hamile olan kadınlarda ise kolposkopi doğuma kadar ertelenmelidir (135).



Şekil 2: Normal serviksin kolposkopik görünümü (136)

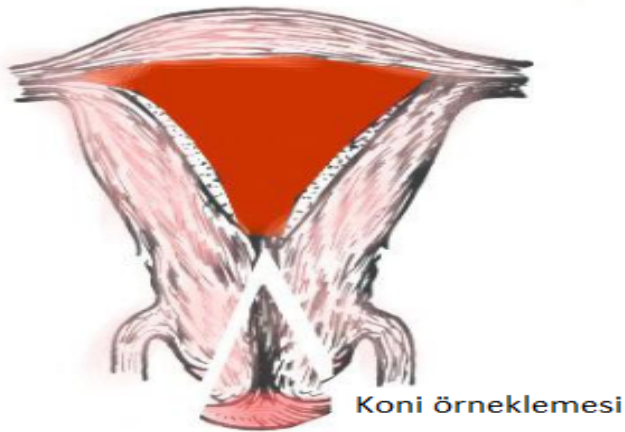
Özetle intraepitelyal anormallik saptanmayan hastalarda rutin sitolojik taramaya devam edilmelidir (9). Sitolojik değerlendirme sonucunda ASC-H (HSIL'in ekarte edilemediği atipik skuamoz hücreler), LSIL, HSIL ve skuamoz hücreli kanser saptanan hastalarda, kolposkopik değerlendirme ve anormal bölgelerden biyopsi alınması önerilmektedir (9). ASC-US saptanan kadınlarda kolposkopik değerlendirme opsiyoneldir (9). AGC (atipik glandüler hücreler) saptanan kadınlarda ise sitolojik değerlendirme veya HPV testinin endoservikal veya endometriyal anormallikleri tespit etmede yeterli sensitivitesi olmadığı için kolposkopi, endometriyal ve endoservikal değerlendirme önerilmekte, ek olarak HPV testi yapılması vurgulanmaktadır (9). Normal ve invazif kanser odağını gösteren kolposkopik görüntülere örnekler şekil 2 ve 3'te verilmiştir (136).



Şekil 3: Kolposkopide invazif kanser görüntüsü (136)

2.18. Konizasyon

Serviksin konizasyonu, köşeli silindir veya koni şeklinde serviksten bir parçanın, transformasyon alanını ve endoservikal kanalın tamamını veya bir kısmını içerecek şekilde çıkarılmasını tanımlayan biyopsi yöntemidir (Şekil 4) (10). Skuamoz veya glandüler intraepitelyal lezyonların kesin tanısını koyma, mikro invazif karsinomların ekartasyonu, CIN'nin konservatif tedavisi gibi amaçlarla kullanılmaktadır (10).



Şekil 4 : Konizasyon (10)

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza, 18/09/2019-01/01/2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na bağlı polikliniklere başvuran HPV pozitif hastalar dahil edildi. Öncesinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 18/09/2019 tarih ve 09 numaralı etik kurulu onayı (Ek 1) alındı ve sonrasında çalışma prospektif olarak başlatıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı. HPV pozitif olguların smear, kolposkopi ve konizasyon sonuçları karşılaştırılarak; sadece HPV 16 ve 18 değil, diğer HPV türlerinin de anormal smear sonucu olmaksızın, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi ve/veya karsinoma yol açma potansiyelleri değerlendirildi. Böylelikle serviks kanseri taramasında HPV 16 ve 18 dışındaki yüksek riskli HPV tiplerinin belirlenerek uygun tarama ve tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlanması hedeflendi. Power analizi yapılan çalışmamızda 276 hastanın HPV genotipi ve sitolojisi bakıldı, 178 hastaya kolposkopi yapıldı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Daha önceden serviks kanseri tanısı olmayan, ya da önceki servikal intraepitelyal neoplazi tanısı nedeniyle servikal ablasyon veya konizasyon gibi prosedürleri geçirmeyen, ağır immün yetmezliği olmayan kadın hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2. Sosyodemografik Özellikler ve Klinik Öykü

Çalışmaya alınan bütün hastalara kolposkopik muayene yapıldı. Hastalardan detaylı anamnez alınarak özgeçmiş, cinsel partner sayısı, ilk koit yaşı, OKS kullanımı gibi serviks kanseri için risk oluşturan faktörler sorgulandı. Vakaların gravida, parite, abort ve yaşayan çocuk sayıları not edildi. Sigara içme, eğitim durumları, aylık gelir durumları, çalışma durumları sorgulandı ve not edildi.

3.3. Laboratuvar Değerlendirmesi

Kolposkopik muayene ve konizasyon sonucu alınan biyopsi materyalleri hastanemiz patoloji laboratuvarında çalışıldı. HPV tiplendirmesi için KETEM sonuçları kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. kategorik değişkenler arasındaki dağılım ilişkisi Kikare testi ve Exact testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistik parametreleri oran (%) ve frekanslar (n) ile ifade edilmiştir. verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 programından yararlanılmıştır.



4. BULGULAR

Tablo 3'te çalışmaya dahil edilenlerin sosyodemografik özellikleri gösterilmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $44,02 \pm 9,42$ olarak saptanmıştır. Eğitim durumlarına göre sınıflandırıldığında vakaların %16,8'i okuryazar değil, %59,2'si ilkokul mezunu, %7,1'i ortaokul mezunu, %8,2'si lise mezunu, %8,7'si üniversite mezunu olarak saptanmıştır. Vakaların %85,3'ü ev hanımıdır. Vakaların aylık gelir durumuna göre sınıflandırılmasında; %49,7'sinin aylık geliri 1000-2000 TL arasında, %38,7'sinin geliri 2000-3000 TL arasında, %11,6'sının aylık geliri de 3000 TL ve üzerinde yer almaktadır. Vakaların %1,6'sı hiç doğum yapmamıştır. Vakalardaki tek eşlilik oranı %91 olarak bulunmuştur. Vakaların koit yaşına bakıldığında %51,8'inin 18 ve altı yaşlarda olduğu saptanmıştır. Vakalarda sigara içme oranı %25,4 olarak belirlenmiştir. Ayrıca %16,6'sı OKS kullanmaktadır. Ortalama gravida $4,06 \pm 2,27$, parite $3,25 \pm 1,77$, abort $0,81 \pm 1,22$, yaşayan sayısı $3,18 \pm 1,68$ olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Sosyodemografik bulgular

		Ort	SD	n	%
Yaş		44,02	9,42		
Eğitim	Okuryazar değil			31	16,8%
	İlkokul			109	59,2%
	Ortaokul			13	7,1%
	Lise			15	8,2%
	Üniversite			16	8,7%
Meslek	Ev hanımı			163	85,3%
	Çalışan			28	14,7%
Gelir düzeyi	1000-2000 TL			90	49,7%
	2000-3000 TL			70	38,7%
	3000 TL ve üzeri			21	11,6%
Doğum	Doğum yapmayan			4	1,6%
	Doğum yapan			243	98,4%
Partner	Tek eşli			223	91,0%
	Çok eşli			22	9,0%
Koit yaşı	18 ve altı			103	51,8%
	19 ve üstü			96	48,2%
Sigara	İçmeyen			173	74,6%
	İçen			59	25,4%
OKS	Kullanmıyor			186	83,4%
	Kullanıyor			37	16,6%
G		4,06	2,27		
P		3,25	1,77		
A		,81	1,22		
Y		3,18	1,68		

OKS: Oral kontraseptif, G: Gravida, P: Parite, A: Abort, Y: Yaşayan çocuk sayısı

Tablo 4’te vakaların gruplarına göre laboratuvar ve patoloji sonuçları verilmiştir. Kolposkopi grubundaki vakaların %63,9’inin sonucu CIN1 ve altı, %35,4’sinin CIN2 ve üstü, %0,7’inin ise malign olarak tespit edilmiştir. HPV türlerine göre vakalar sınıflandırıldığında; %46,2 oranında HPV 16 ve 18, %53,8 oranında da diğer HPV türleri tespit edildi. Konizasyon grubunda ise %2,5 oranında malignite (7 vaka), %21,3 oranında CIN2 ve üstü (59 vaka), %11,2 oranında (31 vaka) CIN1 ve altı saptanırken, %65,0 vakada konizasyona gerek duyulmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Laboratuvar ve patoloji sonuçları

		n	%
Kolposkopi grup	CIN 1 ve altı	177	63,9
	CIN 2 ve ustü	98	35,4
	malign	2	0,7
HPV grup	16 ve 18 içeren	128	46,2
	Diğerleri	149	53,8
Konizasyon grup	konizasyona gerek görülmedi	180	65,0
	CIN 1 ve altı	31	11,2
	CIN 2 ve üstü	59	21,3
	Malign	7	2,5

Tablo 5’te HPV türlerinin yaşa göre dağılım verileri sunulmuştur. HPV 16 en yüksek oranda 30-39 yaş arası vakalarda saptanmış olup yaş dağılımı ile HPV ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (%33,7, 34 vaka, $p<0,05$) (Tablo 5). HPV 18 en yüksek oranda 30-39 yaş arası vakalarda (%7,9), HPV 16-18 60 yaş ve üzerinde (%6,3), HPV 16 ve diğer tipler 40-49 yaş arasında (%13,7), HPV 18 ve diğer tipler 30-39 yaş arasında (%4,0), HPV 16-18 ve diğer tipler 40-49 yaşlar arasında (%2,9) görüldüğü saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Yaşa göre HPV ve türlerinin dağılımı

		Yaş								p
		30-39		40-49		50-60		60 üzeri		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
HPV	16	34	33,7	25	24,5	6	10,3	5	31,3	0,030*
	18	8	7,9	3	2,9	4	6,9	1	6,3	
	16-18	0	0,0	2	2,0	3	5,2	1	6,3	
	16 ve diğer	5	5,0	14	13,7	4	6,9	2	12,5	
	18 ve diğer	4	4,0	3	2,9	1	1,7	0	0,0	
	Sadece diğerleri	50	49,5	52	51,0	40	69,0	7	43,8	
	16-18- diğer	0	0,0	3	2,9	0	0,0	0	0,0	

Kikare testi; Exact test; $\alpha:0,05$; *Yaş dağılımı ile HPV ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 6’da yaş gruplarına göre HPV16 ve 18 ile diğer HPV tiplerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre HPV 16 ve 18 saptanma oranı 60 yaş üzerinde en yüksek oranda saptanmıştır. Diğer HPV tipleri 50-60 yaş arasında en yüksek oranda saptanmış olup dağılımda istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Yaş gruplarına göre HPV16 ve 18 ile diğer HPV tiplerinin dağılımı

		Yaş grupları								p
		30-39		40-49		50-60		60 üzeri		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
HPV grup	16 ve 18 içeren	51	50,5	50	49,0	18	31,0	9	56,3	0,069
	Diğerleri	50	49,5	52	51,0	40	69,0	7	43,8	

Kikare testi;Exact test; $\alpha:0,05$

Tablo 7’de smear sonuçları ile HPV tiplerinin kıyaslaması görülmektedir. Buna göre sadece HPV 16 ve 18 dışındaki tiplerle enfekte bireylerde smear sonucunun benign olma oranı diğer gruplara göre belirgin yüksek saptanmıştır (%61,1). Patolojik sonuçlar açısından bakıldığında ise HPV 16 ile enfekte olan vakalarda bu oran %44,6 ile en yüksek oranda saptanmış, arkasından %37,8 ile sadece diğer HPV tipleri ile enfekte olan vakalar gelmektedir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. HPV tiplerinin Smear sonuçlarıyla kıyaslanması

		Smear grupları						p
		benign		Patolojik		Yetersiz		
		n	%	n	%	n	%	
HPV grup	16	34	17,6	33	44,6	3	30,0	p<0,001*
	18	8	4,1	6	8,1	2	20,0	
	16-18	3	1,6	3	4,1	0	0,0	
	16 ve diğer	22	11,4	1	1,4	2	20,0	
	18 ve diğer	6	3,1	2	2,7	0	0,0	
	Sadece diğerleri	118	61,1	28	37,8	3	30,0	
	16-18- diğer	2	1,0	1	1,4	0	0,0	

Kikare testi; Exact test; α :0,05

Tablo 8’de HPV tiplerinin kolposkopi sonuçlarıyla kıyaslanması verilmiştir. Buna göre kolposkopi sonucu CIN1 ve altı olma durumu en yüksek oranda sadece diğer HPV tipleri ile enfekte olan vakalarda saptanmıştır (%65,0). CIN2 ve üstü sonuçlar ise en yüksek oranda HPV 16 ile enfekte olan vakalarda saptanmıştır (%43,9). Malignite saptanan vakaların %50’sinde HPV 16 kalan %50’sinde ise HPV 18 saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. HPV tiplerinin kolposkopi sonuçlarıyla kıyaslanması

		Kolposkopi grupları						p
		CIN 1 ve altı		CIN 2 ve üstü		malign		
		n	%	n	%	n	%	
HPV grup	16	26	14,7	43	43,9	1	50,0	p<0,001*
	18	13	7,3	2	2,0	1	50,0	
	16-18	3	1,7	3	3,1	0	0,0	
	16 ve diğer	16	9,0	9	9,2	0	0,0	
	18 ve diğer	4	2,3	4	4,1	0	0,0	
	Sadece diğerleri	115	65,0	34	34,7	0	0,0	
	16-18- diğer	0	0,0	3	3,1	0	0,0	

Kikare testi; Exact test; α :0,05

Tablo 9’da kolposkopi, Smear ve HPV tiplendirme sonuçlarının karşılaştırılmaları değerlendirilmiştir. Buna göre malignite saptanan 2 hastadan birinin HPV tip 16 ile enfekte olduğu, smear sonucu benign olarak değerlendirildiği saptanmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer hastanın ise HPV tip 18 ile enfekte saptandığı, smear sonucunun patolojik olarak değerlendirildiği belirlenmiş olup sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 9. Kolposkopi, Smear ve HPV tiplendirme sonuçlarının karşılaştırılması

				Kolposkopi grupları						p
				CIN 1 ve altı		CIN 2 ve üstü		malign		
				n	%	n	%	n	%	
HPV grup	16	Smear grup	Benign	19	73,1	14	32,6	1	100,0	0,005*
			Patolojik	5	19,2	28	65,1	0	0,0	
			Yetersiz	2	7,7	1	2,3	0	0,0	
	18	Smear grup	Benign	7	53,8	1	50,0	0	0,0	0,684
			Patolojik	4	30,8	1	50,0	1	100,0	
			Yetersiz	2	15,4	0	0,0	0	0,0	
	16-18	Smear grup	Benign	2	66,7	1	33,3	0	0,0	0,414
			Patolojik	1	33,3	2	66,7	0	0,0	
			Yetersiz	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	16 ve diğer	Smear grup	Benign	15	93,8	7	77,8	0	0,0	0,117
			Patolojik	1	6,3	0	0,0	0	0,0	
			Yetersiz	0	0,0	2	22,2	0	0,0	
	18 ve diğer	Smear grup	Benign	3	75,0	3	75,0	0	0,0	1,000
			Patolojik	1	25,0	1	25,0	0	0,0	
			Yetersiz	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Sadece diğerleri	Smear grup	Benign	95	82,6	23	67,6	0	0,0	0,167
			Patolojik	18	15,7	10	29,4	0	0,0	
			Yetersiz	2	1,7	1	2,9	0	0,0	
16-18- diğer	Smear grup	Benign	0	0,0	2	66,7	0	0,0	-	
		Patolojik	0	0,0	1	33,3	0	0,0		
		Yetersiz	0	0,0	0	0,0	0	0,0		

Kikare testi; Exact test; $\alpha:0,05$

Tablo 10’da HPV tipleri ile Smear sonuçlarının kıyaslanması verilmiş olup HPV 16 ve 18 içeren vakalarda benign smear sonucu %58,6, patolojik sonuç %35,9 olarak saptanmıştır. Diğer HPV tipleri için ise sonuçlar %79,2 oranında benign, %18,8 oranında

patolojik sonuç saptanmış olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. HPV tipleri ile Smear sonuçlarının kıyaslanması

		HPV grup				p
		16 ve 18 içeren		Diğerleri		
		n	%	n	%	
Smear grup	Benign	75	58,6	118	79,2	$p<0,001^*$
	Patolojik	46	35,9	28	18,8	
	Yetersiz	7	5,5	3	2,0	

Kikare testi; Exact test; $\alpha:0,05$

Tablo 11’de HPV tipleri ile kolposkopi sonuçlarının kıyaslanma verileri değerlendirilmektedir. HPV 16 ve 18 içeren grupta malign olma oranı %2,0, CIN2 ve üstü sonuçlar %50 ve CIN1 ve altı sonuçlar %48,4 oranında görülmektedir. HPV 16 ve 18 dışındaki tiplerde ise malignite görülme oranı CIN2 ve üstü %22,8, CIN1 ve altı kolposkopi sonucu ise %77,2 oranında görülmekte ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmektedir ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. HPV tipleri ile kolposkopi sonuçlarının kıyaslanması

		HPV grupları				p
		16 ve 18 içeren		Diğerleri		
		n	%	n	%	
Kolposkopi grup	CIN 1 ve altı	62	48,4	115	77,2	$p<0,001^*$
	CIN 2 ve üstü	64	50,0	34	22,8	
	Malign	2	1,6	0	0,0	

Tablo 12 ve 13’de HPV tiplerine göre Smear ve kolposkopi sonuçlarının kıyaslanması verilmiştir. Buna göre smear sonucu benign olanların %38,9’u HPV 16 ve 18, %61,1’i diğer HPV tiplerinden köken almaktadır. Smear sonucu patolojik olanların %62,2’si HPV 16 ve 18, %37,8’i diğer HPV tiplerinden köken almaktadır. Kolposkopi sonuçlarında ise CIN1 ve altı sonuç görülme oranı HPV 16 ve 18’de %35,0 iken, diğer HPV tiplerinde %65 olarak değerlendirilmiştir. CIN2 ve üstü sonuçlar ise HPV 16 ve 18’de %65,3, diğer tiplerde %34,7 oranında görülmektedir. Malignite sonuçlarının ise

tamamı HPV tip 16 ve 18 ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 12, 13). Kolposkopi sonucunda toplam 2 hastada malignite saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 12. HPV tiplerine göre Smear ve kolposkopi sonuçlarının kıyaslanması

		HPV grupları			
		16 ve 18 içeren		Diğerleri	
		n	%	n	%
Smear grup	Benign	75	38,9	118	61,1
	Patolojik	46	62,2	28	37,8
	Yetersiz	7	70,0	3	30,0
Kolposkopi grup	CIN 1 ve altı	62	35,0	115	65,0
	CIN 2 ve üstü	64	65,3	34	34,7
	malign	2	100,0	0	0,0

Tablo 13. HPV tiplerine göre Smear ve kolposkopi sonuçlarının kıyaslanması

				Kolposkopi grupları						p	
				CIN 1 ve altı		CIN 2 ve üstü		malign			
				n	%	n	%	n	%		
Smear grup	benign	HPV grup	16 ve 18 içeren	46	32,6	28	54,9	1	100,0	0,009*	
			Diğerleri	95	67,4	23	45,1	0	0,0		
	Patolojik	HPV grup	16 ve 18 içeren	12	40,0	33	76,7	1	100,0		0,005*
			Diğerleri	18	60,0	10	23,3	0	0,0		
	Yetersiz	HPV grup	16 ve 18 içeren	4	66,7	3	75,0	0	0,0		0,778
			Diğerleri	2	33,3	1	25,0	0	0,0		

Tablo 14 ve 15’te smear, HPV tip ve konizasyon sonuçlarının kıyaslanması ile ilgili veriler değerlendirilmiştir. Benign smear sonucu olan ve HPV tip 16 ve 18 tiplendirmeye sahip grupta %2,7, diğer tiplendirmeye sahip grupta %1,7 oranında maligniteye rastlanmıştır. Diğer HPV tipleri nedeni ile malignite gelişenlerde; bir hastada HPV 31,

diğer hastada ise HPV 45 ve 58 pozitif saptandı. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15). Patolojik smear sonucuna sahip, HPV tip 16 ve 18 ile enfekte grupta malignite oranı %6,5, CIN2 ve üstü sonuç %54,3 olarak saptanmış ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 14). Konizasyon sonucunda toplam 7 hastada maligniteye rastlanmıştır (Tablo 15).

Tablo 14. Smear, HPV tipi ve konizasyon gruplarının kıyaslanması

			Konizasyon grup								P
			konizasyona gerek görülmedi		CIN 1 ve altı		CIN 2 ve üstü		Malign		
			N	%	N	%	N	%	N	%	
Smear grup	benign	16 ve 18 içeren	48	64,0	11	14,7	14	18,7	2	2,7	0,088
		Diğerleri	95	80,5	9	7,6	12	10,2	2	1,7	
	Patolojik	16 ve 18 içeren	14	30,4	4	8,7	25	54,3	3	6,5	0,004*
		Diğerleri	17	60,7	6	21,4	5	17,9	0	0,0	
	Yetersiz	16 ve 18 içeren	4	57,1	1	14,3	2	28,6	0	0,0	0,788
		Diğerleri	2	66,7	0	0,0	1	33,3	0	0,0	

Tablo 15. Smear, HPV tipi ve konizasyon gruplarının kıyaslanması

				Konizasyon grupları								p
				Konizasyona gerek görülmedi		CIN 1 ve altı		CIN 2 ve üstü		Malign		
				n	%	n	%	n	%	n	%	
Smear grup	benign	HPV grup	16 ve 18 içeren	48	33,6	11	55,0	14	53,8	2	50,0	0,088
			Diğerleri	95	66,4	9	45,0	12	46,2	2	50,0	
	Patolojik	HPV grup	16 ve 18 içeren	14	45,2	4	40,0	25	83,3	3	100,0	0,004*
			Diğerleri	17	54,8	6	60,0	5	16,7	0	0,0	
	Yetersiz	HPV grup	16 ve 18 içeren	4	66,7	1	100,0	2	66,7	0	0,0	0,788
			Diğerleri	2	33,3	0	0,0	1	33,3	0	0,0	

5. TARTIŞMA

Yaklaşık olarak kanserle ilişkili 15 HPV tipi mevcuttur ve bunlar yüksek riskli, kanserojenik veya kanserle ilişkili olarak bilinirler (28). HPV 16 bu grubun en yaygın olarak görülen üyesi olup kansere ilerleme riski en yüksek olanıdır (29,30). Servikal kanser dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen 4. kanser tipi olup yılda 430.000 invazif servikal karsinom tanısı konulmakta ve yılda 260.000 servikal kanser ilişkili ölüm gerçekleşmektedir (5). HPV'ün servikal karsinomla bağlantılı olduğunu gösteren birçok kanıt mevcuttur (1). Neredeyse servikal kanser vakalarının tamamı HPV enfeksiyonlarına atfolunabilmektedir (6).

Çalışmamızda kolposkopi sonucunda 2 hastada malignite saptanmışken, konizasyon sonucunda 5 hastada daha malignite saptanmıştır. Servikal kolposkopi ile saptanamayan anormal hücreler konizasyon yöntemi ile tespit edilebilmektedir (137). Shen K ve arkadaşlarının (138) yapmış olduğu bir çalışmada %59,3 oranında konizasyon ve kolposkopi sonuçlarında farklılıklar olduğunu saptanmıştır. Sonuçlarımız, endikasyon varlığında, kolposkopik değerlendirme sonrası konizasyonla biyopsi yöntemine başvurulmasının malignite tespiti açısından gerekliliğini teyit eder niteliktedir.

Aghakhani ve arkadaşlarının (139) yapmış olduğu bir çalışmada HPV 16 ve 18 en sık 26-30 yaşlar arasında görüldüğü saptanmıştır. Newall ve arkadaşlarının (140) Avustralya'da 1523 kadını dahil ederek yapmış oldukları bir çalışmada; HPV 16 ve 18'in en sık 30-39 yaşlardaki kadınlarda tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmamız sonucunda vardığımız sonuçlarda ise; HPV 16 ve 18'in 30-39 yaşları arasında en en sık görüldüğü saptanmıştır. Diğer HPV tipleri ise 50-60 yaş arasında en yüksek oranda saptanmış olup dağılımda istatistiksel olarak anlam saptanmıştır ($p<0,05$).

İnsan vücut dokularında lezyona sebep olabilen yüksek riskli HPV genotipleri arasında; tip 16, 18, 26,31, 33, 35, 39, 45, 51, 53,56, 58, 59, 66, 68, 73 ve 82 sayılabilir (34). HPV 16 servikal kanser vakalarının %50'sinden HPV 18 de %20'sinden sorumlu tutulmaktadır (6). De Sanjose ve arkadaşlarının (7) 14.249 kadından alınan örneklerle yapmış olduğu bir çalışmada HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58'nde servikal kanserlerde %19 oranında etken olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada HPV 16 ve 18'in invazif servikal kanserlerin %71'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (7). Bizim çalışmamızda da bu verilerle aynı doğrultuda olmak üzere; diğer HPV tipleri nedeni ile malignite gelişen bir hastada HPV 31, diğer hastada ise HPV 45 ve 58 pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda HPV

tip 16 ve 18'de smear sonuçlarının patolojik olma olasılığı diğer HPV tiplerine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca HPV 16 ile enfekte bireylerde smear sonucu benign olsa da malignite gelişebilmekte olduğu görülmüştür. Bu hastaların takibinin aksatılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak; smear sonuçlarına bakıldığında patolojik olma potansiyeli en yüksek tip HPV 16, kolposkopi sonuçlarına göre de maligniteye neden olma potansiyeli en yüksek tipler HPV tip 16 ve 18 olarak belirlenmiştir.

Ding ve arkadaşlarının (141) yapmış olduğu bir çalışmada; kolposkopik değerlendirme sonrasında, HPV 16'nın HSIL ve üzeri lezyonlarla önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak, kolposkopi sonucunda HPV 16 ve 18'de CIN2 ve üstü sonuçların diğer tiplere oranla daha sık görüldüğü saptanmıştır. Sigurdsson ve arkadaşlarının (142) İzlanda'da yapmış oldukları bir çalışmada da; HPV 16 ve 18'in CIN2 ve üzeri lezyon ve servikal kanser gelişiminde önde gelen HPV tiplerinden oldukları belirtilmiştir. Yine bu doğrultuda çalışmamızın kolposkopi sonuçlarında; smear sonucu patolojik veya benign olan HPV 16 ve 18 hastalarında; malignite ve CIN2 ve üstü sonuç çıkma oranı diğer HPV tiplerine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Li ve arkadaşlarının (143) yapmış olduğu bir çalışmada; 238 HSIL ve üzeri lezyonu olan kadının konizasyonu sonucunda en sık rastlanan HPV genotipinin HPV 16 (%46,2) olduğu, ondan sonra da sırasıyla HPV 58 (%26,5) ve HPV 52'nin (%16,9) geldiği bildirilmiştir. Bu genotiplerin tamamı yüksek riskli HPV genotipleri olarak nitelendirilmektedirler (7,34). Literatüre paralel olarak bizim çalışmamızda da; konizasyon sonucunda smear sonucu patolojik olan, HPV 16 ve 18 hastalarında; malignite ve CIN2 veya üstü sonuç çıkma oranı diğer HPV tiplerine göre anlamlı derecede yüksektir.

Sonuç olarak özellikle HPV 16 baskın olmakla birlikte, HPV 18 ve diğer yüksek riskli HPV genotipleri (HPV 31, 45, 58) de CIN2 veya üzeri lezyonlar ve servikal kanser açısından risk oluşturmaktadır. HPV 16 ve 18 dışında HPV 31, 45 ve 58 varlığında da kolposkopik ve konizasyonla hastaların değerlendirmesi servikal kanser tespitinde önemli yer tutmaktadır. HPV 16'nın malignite potansiyeli yüksek olup, benign sitoloji saptanan hastaların dahi dikkatli takip edilmesi, konizasyon gibi daha agresif bir tanı yönteminin kullanımında, şüphe eşliğinin düşük tutulması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Kolposkopi sonucunda 3 hastada malignite saptanmışken, konizasyon sonucunda 4 hastada daha malignite saptanmıştır.
2. HPV 16 ve 18'in 30-39 yaşları arasında en sık görüldüğü saptanmıştır. Diğer HPV tipleri ise 50-60 yaş arasında en yüksek oranda saptanmış olup dağılımda istatistiksel olarak anlam saptanmıştır.
3. Smear sonuçlarında patolojik olma potansiyeli en yüksek tip HPV 16'dır.
4. Kolposkopi sonuçlarına göre malignite saptanma potansiyeli en yüksek HPV tipleri HPV tip 16 ve 18'dir.
5. HPV 16 ile enfekte bireylerde smear sonucu benign olsa da malignite gelişebilmektedir. Bu hastaların takibinin aksatılmaması gerekir.
6. HPV tip 16 ve 18'de smear sonuçlarının patolojik olma olasılığı diğer HPV tiplerine göre daha yüksektir.
7. Kolposkopi sonucuna göre HPV 16 ve 18'de CIN2 ve üstü sonuçlar diğer tiplere oranla daha sık görülmektedir.
8. Kolposkopi sonucunda smear sonucu patolojik olan HPV 16 ve 18 hastalarında; malignite ve CIN2 ve üstü sonuç çıkma oranı diğer HPV tiplerine göre anlamlı derecede yüksektir.
9. Kolposkopi sonucunda smear sonucu benign olan, HPV 16 ve 18 hastalarında; malignite ve CIN2 ve üstü sonuç çıkma oranı diğer HPV tiplerine göre anlamlı derecede yüksektir.
10. Konizasyon sonucunda smear sonucu patolojik olan, HPV 16 ve 18 hastalarında; malignite ve CIN2 veya üstü sonuç çıkma oranı diğer HPV tiplerine göre anlamlı derecede yüksektir.
11. HPV 31,45,58 pozitif hastalarda smear sonucu negatif olsada kolposkopik değerlendirme açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Joel M Palefsky, MD. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Jun 13, 2018.). .
2. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S3/52. .
3. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995. .
4. Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:997. .
5. Bruni L BRLAGea. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world: Summary report. December 15, 2016. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (Accessed on April 13, 2017). .
6. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11:1048. .
7. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012; 7:38. .
8. David Chelmow MD, Practice Bulletin, Cervical Cancer Screening and Prevention, *Obstetrics&Gynecology*, Vol:127 No.1, January 2016. .
9. Stephen A Metz MP. Medscape. [Online].; 2018 [cited 2019 11 23. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/265097-overview>.
10. Nyirjesy I M. Medscape. [Online].; 2019 [cited 2019 Nov 26. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/270156-overview>.
11. Yang R, Yutzy WH 4th, Viscidi RP, Roden RB. Interaction of L2 with beta-actin directs intracellular transport of papillomavirus and infection. *J Biol Chem* 2003;

278:12546. .

12. Yang R, Day PM, Yutzy WH 4th, et al. Cell surface-binding motifs of L2 that facilitate papillomavirus infection. *J Virol* 2003; 77:3531. .
13. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:525. .
14. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006; 116:1167. .
15. Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, et al. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. *J Virol* 2009; 83:2067. .
16. Selinka HC, Florin L, Patel HD, et al. Inhibition of transfer to secondary receptors by heparan sulfate-binding drug or antibody induces noninfectious uptake of human papillomavirus. *J Virol* 2007; 81:10970. .
17. Plummer M, Smith-McCrea PE. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007; 195:1582. .
18. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:513. .
19. Castle PE, Fetterman B, Akhtar I, et al. Age-appropriate use of human papillomavirus vaccines in the U.S. *Gynecol Oncol* 2009; 114:365. .
20. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, et al. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res* 2012; 72:6183. .
21. Maglennon GA, Doorbar J. The biology of papillomavirus latency. *Open Virol J* 2012; 6:190. .
22. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, et al. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation

- in older women. *Cancer Res* 2012; 72:6183. .
23. Theiler RN, Farr SL, Karon JM, et al. High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1150. .
 24. Carr J, Gyorfi T. Human papillomavirus. Epidemiology, transmission, and pathogenesis. *Clin Lab Med* 2000; 20:235. .
 25. Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2000. p.1630. .
 26. Beutner KR. Nongenital human papillomavirus infections. *Clin Lab Med* 2000; 20:423. .
 27. von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76:162. .
 28. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890. .
 29. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164:1017. .
 30. Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:206. .
 31. Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 2004; 190:458. .
 32. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1120. .
 33. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS* 2013; 27:545. .

34. Gülçin Alp Avcı GB. İnsan Papilloma Virüsü Human Papillomavirus. Kafkas J Med Sci 2013; 3(3): 136-144.. .
35. ALTUN, Eren, et al. HPV-DNA Alt Tiplerinin Smear ve Kolposkopik Biyopsi Sonuçlarının Korelasyonunun Değerlendirilmesi. Van Tıp Derg, 2018, 25: 472-76. .
36. Karabulutlu Ö, Pasinlioğlu T. The study of the knowledge levels and awareness of the academicians who are not in the field of health in relation to cervical cancer. Kafkas J Med Sci 2016; 6(3): 175-180. .
37. Yeşil C, Önder S, Boynukalm K, Ergül Ö, Fırat P, Kuzey GM. Correlation between cytological and histopathological diagnosis in premalignant lesions of the cervix. Turk Patoloji Derg 2010; 26(1): 38-43. .
38. Maniar, K, Wei, J, Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228) 2017; DOI 10.3843/GLOWM.10230. .
39. BURD, Eileen M. Human papillomavirus and cervical cancer. Clinical microbiology reviews, 2003, 16.1: 1-17. .
40. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. Journal of Clinical Virology. 2005;32, Supplement(0):7-15. .
41. Özgür Çoban, Hüseyin Durukan, Talat Umut Kutlu Dilek Ad, Dilek S. Determination of recurrent/residual CIN-II and CIN-III after leep. Cytology or HPV-DNA? Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2016; 47(4): 101-105. .
42. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine 2012; 30 Suppl 5:F12. .
43. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. Eur J Cancer 2013; 49:3450. .
44. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. Int J Cancer 2009; 124:1626. .
45. Hoevenaars BM, van der Avoort IA, de Wilde PC, et al. A panel of p16(INK4A), MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar

- squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123:2767. .
46. Chaux A, Cubilla AL. The role of human papillomavirus infection in the pathogenesis of penile squamous cell carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29:67. .
 47. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009; 113:917. .
 48. Bibby DC, Grimble RF. Effects of urethane, ambient temperature and injection route on rat body temperature and metabolism due to endotoxins. *J Physiol* 1988; 405:547. .
 49. Allen AL, Siegfried EC. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:365. .
 50. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3. .
 51. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175. .
 52. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124:2375. .
 53. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2015; 136:98. .
 54. Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, et al. Screening for Anal Cancer in Women. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:S27. .
 55. Palefsky JM. Human papillomavirus-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals: incidence and prevention in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin HIV AIDS* 2017; 12:26. .
 56. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1944. .

57. Mork J, Lie AK, Glattre E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344:1125. .
58. Li X, Gao L, Li H, et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2013; 207:479. .
59. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:407. .
60. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29:4294. .
61. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008; 118:1236. .
62. Yuan H, Myers S, Wang J, et al. Use of reprogrammed cells to identify therapy for respiratory papillomatosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1220. .
63. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:462. .
64. Karrer S, Szeimies RM, Abels C, et al. Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140:935. .
65. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009; 20:449. .
66. <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm> (Accessed on April 27, 2012). .
67. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17. .
68. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; :35. .
69. Carrington M, Wang S, Martin MP, et al. Hierarchy of resistance to cervical neoplasia mediated by combinations of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen loci. *J Exp Med* 2005; 201:1069. .

70. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008; 197:279. .
71. Widdice LE, Brown DR, Bernstein DI, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in young women receiving the first quadrivalent vaccine dose. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:774. .
72. Banister CE, Messersmith AR, Cai B, et al. Disparity in the persistence of high-risk human papillomavirus genotypes between African American and European American women of college age. *J Infect Dis* 2015; 211:100. .
73. Liu G, Unger ER, Hariri S, et al. Prevalence of 9-Valent Human Papillomavirus Types by Race/Ethnicity in the Prevacine Era, United States, 2003-2006. *Sex Transm Dis* 2016; 43:633. .
74. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453. .
75. Selçuk K.A, Yanikkerem E. Serviks Kanseri ve Human Papillomavirüs (HPV) Prevalansı ile HPV Aşı Programları. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi* 2018, 4 (2); 40-55. .
76. Beachler DC, D'Souza G, Sugar EA, et al. Natural history of anal vs oral HPV infection in HIV-infected men and women. *J Infect Dis* 2013; 208:330. .
77. Gaisa M, Ita-Nagy F, Sigel K, et al. High Rates of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Infected Women Who Do Not Meet Screening Guidelines. *Clin Infect Dis* 2017; 64:289. .
78. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIVnegative women. *J Infect Dis* 2001; 183:383. .
79. Kojic EM, Conley L, Bush T, et al. Prevalence and Incidence of Anal and Cervical High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Types Covered by Current HPV Vaccines Among HIV-Infected Women in the SUN Study. *J Infect Dis* 2018; 217:1544. .
80. Lin C, Slama J, Gonzalez P, et al. Cervical determinants of anal HPV infection and

- highgrade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:880. .
81. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis* 2010; 201:1331. .
 82. Santoso JT, Long M, Crigger M, et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2010; 116:578. .
 83. Shvetsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, et al. Duration and clearance of anal human papillomavirus (HPV) infection among women: the Hawaii HPV cohort study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:536. .
 84. Moscicki AB, Ma Y, Farhat S, et al. Natural history of anal human papillomavirus infection in heterosexual women and risks associated with persistence. *Clin Infect Dis* 2014; 58:804. .
 85. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157:218. .
 86. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Transm Dis* 1995; 22:119. .
 87. Simpson S Jr, Blomfield P, Cornall A, et al. Front-to-back & dabbing wiping behaviour posttoilet associated with anal neoplasia & HR-HPV carriage in women with previous HPVmediated gynaecological neoplasia. *Cancer Epidemiol* 2016; 42:124. .
 88. Nyitray AG, Lin HY, Fulp WJ, et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. *J Infect Dis* 2014; 209:1007. .
 89. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194:1044. .
 90. Wilson L, Pawlita M, Castle PE, et al. Seroprevalence of 8 oncogenic human

- papillomavirüs genotypes and acquired immunity against reinfection. *J Infect Dis* 2014; 210:448. .
91. Safaeian M CXHAea. Risk of HPV-16/18 Infections and Associated Cervical Abnormalities in Women Seropositive for Naturally Acquired Antibodies: Pooled Analysis Based on Control Arms of Two Large Clinical Trials. *J Infect Dis* 2018; 218:84. .
 92. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181:1911. .
 93. Franceschi S, Baussano I. Naturally acquired immunity against human papillomavirüs (HPV): why it matters in the HPV vaccine era. *J Infect Dis* 2014; 210:507. .
 94. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354:2645. .
 95. Averbach SH, Ma Y, Smith-McCune K, et al. The effect of intrauterine devices on acquisition and clearance of human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:386.e1. .
 96. US Department of Health and Human Services. Prevalence of HPV in adults aged 18–69: United States, 2011–2014. NCHS Data brief. No 80. April 2017. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db280.pdf> (Accessed on April 13, 2017). .
 97. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:487. .
 98. Liu M, Liu F, Pan Y, et al. Viral Load in the Natural History of Human Papillomavirus Infection Among Men in Rural China: A Population-based Prospective Study. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1861. .
 99. Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, et al. Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men. *J Infect Dis* 2010; 201:1340. .
 100. Goldstone S, Palefsky JM, Giuliano AR, et al. Prevalence of and risk factors for human papillomavirus (HPV) infection among HIV-seronegative men who have sex

- with men. *J Infect Dis* 2011; 203:66. .
101. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis* 2004; 190:2070. .
 102. Machalek DA, Chow EP, Garland SM, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program. *J Infect Dis* 2017; 215:202. .
 103. Kahn JA, Widdice LE, Ding L, et al. Substantial Decline in Vaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) Among Vaccinated Young Women During the First 8 Years After HPV Vaccine Introduction in a Community. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1281. .
 104. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Among Females After Vaccine Introduction-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2014. *J Infect Dis* 2017; 216:594. .
 105. Feiring B, Laake I, Christiansen IK, et al. Substantial Decline in Prevalence of Vaccine-Type and Nonvaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) in Vaccinated and Unvaccinated Girls 5 Years After Implementing HPV Vaccine in Norway. *J Infect Dis* 2018; 218:1900. .
 106. Spinner C, Ding L, Bernstein DI, et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. *Pediatrics* 2019; 143. .
 107. Steinau M, Hariri S, Gillison ML, et al. Prevalence of cervical and oral human papillomavirus infections among US women. *J Infect Dis* 2014; 209:1739. .
 108. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral Human Papillomavirus Infection: Differences in Prevalence Between Sexes and Concordance With Genital Human Papillomavirus Infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med* 2017; 167:714. .
 109. Mbulawa ZZ, Marais DJ, Johnson LF, et al. Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women. *J Infect Dis* 2012; 206:15. .
 110. Blitz S BJRJea. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic

- findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2013; 208:454. .
111. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147–72
 112. Barnholtz-Sloan J, Patel N, Rollison D, Kortepeter K, MacKinnon J, Giuliano A. Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity. *Cancer Causes Control* 2009;20:1129–38. .
 113. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:73–80. .
 114. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al, editors. SEER cancer statistics review, 1975-2012. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2015. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012. Retrieved September 2, 2015. .
 115. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data [published erratum appears in *BMJ* 2009;339:b3115]. *BMJ* 2009;339:b2968. .
 116. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831–6. .
 117. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students [published erratum appears in *Am J Epidemiol* 2003;157:858]. *Am J Epidemiol* 2003;157:218–26. .
 118. Addressing health risks of noncoital sexual activity. Committee Opinion No. 582. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:1378–82. .

119. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S3/42–51. .
120. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:709–15. .
121. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S3/78–89. .
122. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA, et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 86. AHRQ Publication No.11-05156- EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099/pdf/Bookshelf_NBK66099.pdf. Retrieved September 4, 2015
123. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical Cancer screening. Joint European Cohort Study. *BMJ* 2008; 337:a1754. .
124. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer [published erratum appears in *Int J Cancer* 2007; 120:2525]. *Int J Cancer* 2007;120:885–91
125. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice [published erratum appears in *Lancet Oncol* 2011;12:722]. *Lancet Oncol* 2011;12:663–72. .
126. Anttila A, Kallio M, Hämäläinen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology

- triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804. .
127. SALINA ZHANG, B. S.; BATUR, Pelin; NCMP, CCD. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2019, 86.3: 173. .
 128. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5–29. .
 129. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Papadimitriou A, Giannikos L. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:188–91. .
 130. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:93–9. .
 131. Massad LS EMHWKHKWSMea. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical Cancer screening tests and cancer precursors. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S1–27. .
 132. Noller K, Wagner A Jr. Colposcopy. Sciarra JL, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. Vol 1. .
 133. Papanicolaou G, Traut H. *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear*. New York, NY: Commonwealth Fund; 1943. [Online].
 134. García-Arteaga JD, Kybic J, Li W. Automatic colposcopy video tissue classification using higher order entropy-based image registration. *Comput Biol Med*. 2011 Oct. 41(10):960-70. [Medline]. [Online].
 135. Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Oct. 25(5):653-65. [Medline]. [Online].
 136. BURGHARDT, Erich; PICKEL, Hellmuth; GIRARDI, Frank. *Colposcopy, cervical pathology: textbook and atlas*. Thieme, 1998. In.
 137. Staff H. UWHealth. [Online].; 2020 [cited 2020 Ocak 17. Available from:






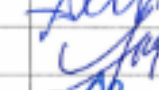

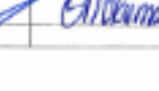






<https://www.uwhealth.org/health/topic/surgicaldetail/cone-biopsy-conization-for-abnormal-cervical-cell-changes/hw27835.html>.

138. Shen K, Lang J, Huang H. [Evaluation of cervical conization in diagnosis and management of cervical intraepithelial neoplasia]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2001 May;36(5):264-6. Chinese. PubMed PMID: 11783372. .
139. Aghakhani A M S S S B Z F B M B A R A. Gender and age-specific seroprevalence of human papillomavirus 16 and 18 in general population in Tehran, Iran. *Med Microbiol Immunol*. 2017 Apr;206(2):105-110. doi: 10.1007/s00430-016-0487-5. Epub 2016 Nov 17. PubMed PMID: 27858157. .
140. Newall AT B J Q H M P B J G L E M E J B J F N M C. Population seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in men, women, and children in Australia. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 1;46(11):1647-55. doi: 10.1086/587895. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15;47(2):302. PubMed PMID: 18444790. .
141. Ding Z, Li Y, Chen A, Song M, Zhang Y. Punch biopsy guided by both Colposcopy and HR-HPV status is more efficient for identification of immediate high-grade squamous intraepithelial lesion or worse among HPV-infected women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Dec;207:32-36. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.10.005. Epub 2016 Oct 23. PubMed PMID: 27816739
142. Sigurdsson K, Taddeo FJ, Benediktsdottir KR, Olafsdottir K, Sigvaldason H, Oddsson K, Rafnar T. HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer*. 2007 Dec 15;121(12):2682-7. PubMed PMID: 17724723. .
143. Li N, Zuo J, Huang Y, An J, Yao H, Li X, Zhang R, Li B, Zhang X, Guo H, Wu L. The role of HPV genotyping testing in follow-up of high grade squamous intraepithelial lesion after treatment. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2015 Apr;50(4):258-62. Chinese. PubMed PMID:26080936. .

EKLER

EK-1. Etik Kurulu Karar Formu

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGE/BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil					
		BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	yok							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	yok							
	DİĞER:	Biyopsi Dilekçesi, Başvuru Formu, Üzgeçmişler, BGGF							
KARAR BELGELERİ	Karar No: 49	Tarih: 18/09/2019	Oturum: 2019/17						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dosyası ile ilgili belgeler araştırılmış/algılanmış olup, amaç, yaklaşımlar ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunan olup araştırmanın/çalışmanın ilgili kurum dosyasında ilgili için merkezlerde gerçekleştirilmesi için etik ve bilimsel olarak bulunmuş olup topluma katkıları için etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. KHK Hızca, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yürürlükte bulunan yasal mevzuatın uygulanması için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ							
Unvanı/Adı/Soyadı	Fonksiyon Alanı	Kurumu	Çağrı		Araştırma ile ilgili		Sesim *	İmza	
BASKAN Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ	Araştırma ve Yürütme AD	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mustafa GÖNCE Üye	Neşriyat	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Alihan Çelikkaya AYRAN Etiler Yürütme	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Enay ACBAYAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İBRAHİM FİZİL Üye	İç Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Vahit VERİTÜRKAN Üye	Neşriyat	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şahin BİLAL Üye	Rafik Üçerler, Sağlık Hizmetleri	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Selma YARLAR Üye	Neşriyat	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Şengül ALTINTAŞ AYRAN Biyokimya ve Mikrobiyoloji Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe BİRANER Üye	Biyoimünoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin İBRAHİM DOKUMACI Üye	Neşriyat	İzmir Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Mehmet KARATUTLU Üye	Yükseköğretim	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
İbrahim ÖZKAN YAMAN Üye	Mikrobiyoloji	Sakarya	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Öğr. Üyesi HÜSEYİN DOKUMACI Üye	Mikrobiyoloji	Sakarya	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunmayan

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, istisnasız her alanda etik kurulu üyesi imza atamaz.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kliniğimize Başvuran HPV Pozitifliği Bulunan Olguların Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	277

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aşağı Yerleşkesi 46000 K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	etik@ksu.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Kadir GÜZİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alabilir kişi)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
	- Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma - Rutin nusiyene, atetik, tahli ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasını her sayfaya önce atmalıdır.

EK-2. İntihal Raporu

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 11-Şub-2020 13:17 +04

NUMARA: 1255383760

Kelime Sayısı: 9499

Gönderildi: 1

Benzerlik Endeksi		Kaynağa göre Benzerlik	
%5	Internet Sources:	%3	
	Yayınlar:	%3	
	Öğrenci Ödevleri:	%4	

Nigar hpv4 Nigar Şahbaz tarafından

< 1% match (yayınlar)

[KAYA¹, Cantürk, ÜSTÜ², Yusuf, ÖZYÖRÜK, Esra, AYDEMİR, Önder, ŞİMŞEK, Çiğdem and ŞAHİN, Ayşe Demirci. "Sağlık Çalışanlarının Kansere Taramaları Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi", Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, 2017.](#)

< 1% match (25-Ara-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University on 2018-12-25](#)

< 1% match (05-Kas-2019 tarihli internet)

https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/zhang_hpv.pdf

< 1% match (17-Oca-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Dicle University on 2017-01-17](#)

< 1% match (07-May-2019 tarihli internet)

<http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11630/4025/Pakize%20Ogur.Tez..pdf?isAllowed=y&sequence=1>

< 1% match (29-May-2015 tarihli internet)

<http://www.bagimlilikdergisi.net/upload/dergi/sayi/files/mak1.pdf>

< 1% match (08-Ağu-2018 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi on 2018-08-08](#)