



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

NORMAL VE ASC-US SİTOLOJİSİ SAPTANAN KIRK YAŞ VE  
ÜZERİ KADINLARDA YÜKSEK RİSK HPV SIKLIĞI VE  
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI

Dr. V. Ali MERCAN  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Saffet DİLEK

MERSİN- 2012



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

NORMAL VE ASC-US SİTOLOJİSİ SAPTANAN KIRK YAŞ VE  
ÜZERİ KADINLARDA YÜKSEK RİSK HPV SIKLIĞI VE  
HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI

Dr. V. Ali MERCAN  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Saffet DİLEK

Bu tez, BAP-TF CTB(VAM) 2011-4 TU kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

MERSİN- 2012

## TEŐEKKÜR

Mesleki anlamda gelişimimde büyük katkıları olan, tez çalışmalarımnda her zaman desteklerini sunan, asistanı olmaktan her zaman onur duyduğum Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Saffet Dilek' e teőekkür ederim.

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gürkan Yazıcı'ya, eğitimime katkı sunan tüm hocalarıma, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerime ve personelime teőekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen Hocam Doç.Dr.Umut Dilek'e, Sevgili Abim Yard. Doç. Dr. Hüseyin Durukan'a teőekkür ederim.

Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım, eşkıdemlim dünyanın en temiz kalpli insanı Dr. Emel Dilekçi' ye teőekkür ederim.

Tez çalışmalarımnda ki yardımlarından dolayı Sayın Yard. Doç. Dr. Seda Tezcan'a teőekkür ederim.

Bu süreçte desteğini her zaman yanımda hissettiğim hayattaki en büyük şansım dediğim sevgili eşim şermin Mercan'a ve hayatımıza renk katan sevgili kızım Ilgın'a teőekkür ederim.

Son olarak, benim bu günlere gelebilmem için büyük sıkıntılar çekmiş olan desteklerini her zaman hissettiğim aileme teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	5
İNGİLİZCE ÖZET .....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	9
Serviks Kanseri.....	9
Serviks Kanserlerinin Patolojik Özellikleri.....	10
Serviks Kanserinin Evrelemesi .....	11
Serviks Kanserinin Oluşumu .....	12
Servikal Lezyon Tanı Tarama Yöntemleri.....	17
Sitolojik Yöntemler .....	17
Visüel Yöntemler.....	23
Diğer Yöntemler.....	24
Klinikte HPV DNA Testinin Kullanımı.....	25
Servikal HPV Enfeksiyonu.....	33
Viral Yapı.....	35
Patogenez.....	36
HPV'nin Doğal Seyri.....	39
Kolposkopi .....	43
ASC-US Yönetimi.....	47
MATERYAL VE METOD.....	56
BULGULAR.....	60
TARTIŞMA .....	71
SONUÇ VE ÖNERİLER .....	81
KAYNAKLAR.....	84
KISALTMALAR DİZİNİ .....	97
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	98
TABLolar DİZİNİ.....	99

## ÖZET

Küresel olarak, serviks kanserleri meme kanserlerinden sonra en sık görülen ikinci malignitedir. Servikal kanser ve preinvaziv lezyonların oluşumu için persiste YR-HPV enfeksiyonunu mutlak gereklidir. 30 yıl içinde tarama yöntemleri sayesinde servikal kanserden ölüm oranları % 50 nin üzerinde azalmıştır. Sitolojik taramanın sık tekrarlama zorunluluğu ve düşük sensitivitesi dezavantajlarıdır. ASC-US, sitolojik anormallikler içerisinde % 4.5' lere varan oranlarda raporlanan bir sonuçtur. 40 yaş üzeri ASC-US saptanan kadınların yönetimi özel önem arz etmektedir.

Bu amaçla Mersin Üniversitesi Sağlık ve Uygulama Hastanesi K.H.D Polikliniğine Ocak 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında başvuran 40 yaş ve üzeri ASCUS tanısı konmuş 47 hasta ile, sitolojik anormallik saptanmayan 40 yaş ve üzeri 47 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara HPV PCR ile HPV DNA bakıldı ve genotiplendirilmesi yapıldı. HPV DNA(+) olgulara kolposkopik biyopsi ve ECC yapıldı. Tüm çalışma grubunda 29/94(%30.8) oranında HPV-DNA(+)'liği saptandı. 15/94 (%15.9) oranında YR-HPV (tip 16,31,45,62) olduğu belirlendi.Tüm çalışma grubunda DR-HPV %14.9 oranında saptandı. Sitolojisi normal grupta YR-HPV % 10.5, ASC-US grubunda %21.2 oranında saptandı. En yüksek saptanan YR-HPV tiplerinin tip 16(%53.3) ve 31(%33.3) olduğu, DR-HPV tiplerinden ise en sık tip 6 (%64) saptandı. Biyopsi sonuçlarında 19/22(%86.3) oranında CIN saptandı. Bunların büyük çoğunluğu 17/19 (%89.4)'u CIN1 lezyonuydu. Bir olguda 1/19(%5.2) CIN2, bir olguda 1/19 (%5.2) CIN3 lezyonu saptandı. CIN2 olgusunda tip 31, CIN3 olgusunda ise tip 16 saptandı. CIN1 olgularının %52.9 oranında YR-HPV tip 16 ve 31 ile ilişkili olduğu görüldü. CIN1- YR- HPV ilişkisine bakıldığında %64.7 oranında YR-HPV tipleri ile ilişkili olduğu görüldü.

Servikal sitolojik taramanın yüksek yalancı negatiflik oranı, servikal kanserin 40 yaş üzerinde ve 60'lı yaşlarda pik yapması ve mortal seyretmesi, YR-HPV(-)' liğinin uzun dönem servikal kanser öncül lezyonlarının dışlanmasına ve arama tarama intervallerinin genişletilmesine olanak sağladığı düşünülürse, premenapoz ve postmenapozal dönemde YR-HPV DNA taramasının daha yararlı olacağı kanaatine varılmıştır. Ancak HPV-DNA testinin standardize edilmesinin gerekliliğide ortadadır.

**Anahtar Kelimeler:** ASC-US; Genotip; HPV DNA testi; Servikal İntraepitelyal Neoplazi; Servikal Kanser Tarama; Sitoloji; Human Papillomavirus.

## ABSTRACT

Globally, cervical cancer is the second most common malignancy after breast cancer. Persistent HR-HPV infection is essential for development of cervical cancer and preinvasive lesions. With screening methods, cervical cancer mortality is decreased by over 50% within 30 years. The disadvantages of cytologic screening are low sensitivity and need for frequent repeat. ASC-US is reported in about 4.5 percent of cervical screening tests. Management of ASCUS women aged over 40 is identified as being of particular importance. Among 40 years and elder patients who admitted to Mersin University Obstetrics and Gynecology Policlinic, 47 patients diagnosed with ASCUS and 47 patients with no cytologic abnormality were included in our study. All patients were performed HPV-DNA test with PCR method. HPV DNA (+) patients were performed colposcopic biopsy and ECC thereafter. Among the 94 patients, the incidence of HPV-DNA positivity was 29/94(%30.8). Detection rate of HR-HPV (types 16,31,45,62) was 15/94 (%15.9). In total, LR-HPV detection rate was 14.9%. Among the patients with normal cytology HR-HPV incidence was 10.5% and with ASC-US cytology HR-HPV incidence was 21.2%. The most frequently observed HR-HPV types were type 16 and type 31 (%53.3 and %33.3 respectively); and LR-HPV type was type 6 (64%). In biopsy results, CIN was detected in 19/22(86.3%). The majority of them (89.4%) were CIN-1. CIN-2 was observed in one patient, and CIN-3 was observed in one patient. HPV type 31 was detected in the case with CIN-2 and HPV type 16 was detected in the case with CIN-3. Among cases of CIN-1, 52.9% were found to be associated with HR-HPV types 16, and 31. It is found that 64.7% of CIN-1 cases were associated with HR-HPV types.

Especially, when we consider high false negative rate of cervical cytology screening, peaking of cervical cancer over 40 years and around 60 years, and excluding preinvasive lesions and lengtening the interval between screening tests with negative HR-HPV results. Our results indicate that HR-HPV DNA screening is more beneficial in premenapozal and postmenapozal period. However, the necessity of standardization of HPV-DNA testing is obvious.

**Key Words:** ASC-US, Genotype , HPV DNA test, Cervical intraepithelial neoplasia, Cervical cancer screening, Cytology, Human papillomavirus

## GİRİŞ VE AMAÇ

Küresel olarak, serviks kanserleri meme kanserlerinden sonra kadınlarda en sık görülen ikinci malignitedir. Olguların çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde görülmekte ve kanserden ölümlerin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde uygulanan ulusal kanser arama ve tarama faaliyetleri sonucu, bu kanserden ölüm oranı önemli ölçüde azaltılmıştır. Servikal kanser taramasında etkinliği gösterilmiş en önemli test servikal sitolojik taramadır. Ancak bu testin sensitivitesi düşük olup sık tekrarlama zorunluluğu vardır. Servikal kanser taramasında temel espiri; hastalığı uzun yıllar devam eden ve tedavi edilebilir hastalık olan premalign dönemde yakalamaktır. Servikal sitolojik taramanın sensitivitesinin düşüklüğü, sık tekrarlama zorunluluğu gibi mahsurlarını gidermek amacı ile yeni tarama testleri araştırılmaya başlanmıştır. Human Papilloma Virus (HPV) onkojenik tipleri ile bu kanser ve öncülerinin ilişkisinin saptanması son otuz yılda olmuştur. Servikal kanser ve prekürsör lezyonlarında onkojenik HPV tiplerinden en az birinin saptanma oranı % 99.7 olarak bildirilmiştir. Bu sebep-sonuç ilişkisi yüksek risk HPV DNA testlerinin bir arama tarama testi olarak kullanılıp kullanılamayacağına araştırılması sonucunu doğurmuştur. Bugün varılan sonuç HPV DNA testi ile taramanın sensitiviteyi önemli ölçüde arttıracığı ancak spesifiteyi azaltacağı şeklindedir. Ayrıca bu test ile tarama intervallerinin, negatif olgularda beş yıla kadar uzatılabileceği bildirilmektedir ve HPV testinin primer serviks kanseri taramasında kullanılabileceği öngörülmektedir.

Bugüne kadar 100 den fazla HPV tipi belirtilmiştir. Bunlardan 40 tanesi genital kanalı enfekte edebilmektedir. Yapılan çalışmalar servikal kanser oluşumu için onbeş onkojenik veya yüksek risk HPV tiplerinden birisi ile servikal HPV enfeksiyonunun gerekli olduğunu ancak bunun tek başına yeterli olmadığını göstermiştir. En sık görülen onkojenik tipler HPV 16-18 (%70) dir.

Servikal HPV enfeksiyonu ilk cinsel aktivasyonu takiben görülmekte, 25-30 yaş altında yüksek prevalansa ulaşmakta, otuzlu yaşlardan sonra viral temizlenme ile sıklığı azalmaktadır(% 3-10). Otuzlu yaşlardan sonra saptanan onkojenik HPV tipinin bilinmeyen nedenlerle persiste olan enfeksiyon olduğu kabul edilmektedir. Persiste enfeksiyon ile servikal kanser ve öncül lezyonlarının (CIN2+) ilişkisi güçlü kabul

edilmektedir. Bu nedenle, otuz yaş üzeri kadınlarda HPV testinin primer taramada kullanılması daha anlamlı görülmüştür.

Önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler (ASC-US) The Bethesda sitolojik klasifikasyonunda belirtilen sitolojik anormallikler içerisinde % 4.5' lere varan oranlarda raporlanan bir sonuçtur. Bu sitolojik anormalliğin yönetimi halen tartışmalıdır. Yönetiminde kadının yaşı, gebelik, adolesan gibi durumlar göz önüne alınmaktadır. Ancak otuz yaş ve üzeri kadınlarda, hem kolposkopi, hem altı aylık aralarla sitolojik tekrarlama, hemde HPV DNA testi primer yaklaşım olarak önerilmektedir. Ancak servikal kanserin sık görüldüğü 40 yaş ve üzeri kadınlarda ASC-US sitolojisi saptanan kadınların yönetimi özel önem arz etmektedir. Diğer yandan bu yaşlar servikal HPV enfeksiyonunun pik yaptığı ikinci yaş aralığını oluşturmaktadır. Ülkemizde HPV enfeksiyonu ve subtipleri ile ilgili çeşitli çalışmalar sık olmasa da yapılmıştır. Ancak yukarıda önemi belirlenen yaş aralığında özellikle yapılmış bir çalışma yoktur.

Biz çalışmamızda, 40 yaş ve üzeri kadınlarda, ASC-US sitolojisi raporlanan veya normal sitoloji bildirilen iki grup kadında, HPV prevalansını belirlemeyi amaçladık. Özellikle yüksek risk HPV saptanan ASC- US'lu ve normal sitolojili kadınlarda kolposkopi ve servikal biyopsi yaparak test pozitif farklı iki gruptaki histopatolojik bulguları karşılaştırmayı hedefledik. Çalışmadan beklentimiz bu yaş grubunda primer servikal kanser ve öncüllerinin belirlenmesinde ilk yaklaşımın yüksek risk HPV testi olup olmayacağını belirlenmesidir.



## GENEL BİLGİLER

### SERVİKS KANSERLERİ

Servikal kanser etkin tarama programları sayesinde Amerika Birleşik Devletler'inde corpus ve over kanserleri arkasında jinekolojik kanserler arasında 3. sırada görülür. Küresel olarak en sık görülen kanserlerden biridir, her yıl 490.000 yeni vaka ortaya çıkmakta ve 275.000 ölüm meydana gelmektedir<sup>2</sup>. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre kadınlarda servikal kanser en sık görülen sekizinci kanserdir<sup>3</sup>. Ülkemizde 8 ilde yapılan bir çalışmada serviks kanseri görülme sıklığı 100,000'de 4.76 olarak bildirilmiştir<sup>4,5</sup>. Servikal kanser, üçüncü dünya ülkelerinde sağlık kaynaklarının sınırlı olması nedeniyle önemli bir ölüm sebebi olarak devam etmektedir. Çünkü servikal kanser; artan jinekolojistler ve diğer primer koruyucu sağlık çalışanlarının kadınlarda düzenli taramalar yapması, diagnostik prosedürler, ve risk faktörlerinin bilinmesi nedeniyle preinvaziv hastalık aşamasında tedavi edilebilmektedir.

İnvaziv servikal kanser, uzun preinvaziv döneme sahip olması, servikal sitolojik tarama veya diğer tarama yöntemlerinin düzenli olarak kullanılması ve preinvaziv lezyonların efektif olarak tedavi edilebilmesi nedeniyle önlenabilir bir hastalıktır. 20. yüzyılın ortalarında kanserden ölümlerin önemli bir nedeni olan servikal kanser , servikal sitolojik taramanın kullanıma girmesiyle birlikte günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde kanserden ölümlerin en sık 14. sebebi haline gelmiştir<sup>6</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında 11270 yeni servikal kanser vakası meydana gelmiş ve bunların 4070 ölmüştür. Son 30 yıl içinde servikal kanserden ölüm oranları % 50 nin üzerinde azalmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde tarama programları yerleşmiş olmakla birlikte kadınlarda servikal kanser gelişen vakaların % 30' unda hiç pap test yapılmadığı tahmin edilmektedir. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde %60' a yaklaşmaktadır. Servikal kanser bimodal dağılım göstermektedir. 35 ve 39 yaşları arası ve 60-64 yaşları arası pik yapmaktadır.

Serviks kanserini seksüel geçişli önlenabilir bir hastalık olarak tanımlamak yanlış olmaz. Çünkü mevcut epidemiyolojik veriler servikal kanserin seksüel geçişli hastalık şeklinde davrandığını düşündürmektedir. Çok eşli kadınlarda, erken yaşta seksüel ilişkiye başlamış kadınlarda, hayat kadınlarında, seksüel geçişli hastalık geçirenlerde, yaşam boyu sık seksüel ilişkiye giren kadınlarda, anal-oral seks

alışkanlığı olan kadınlarda servikal neoplazinin daha sık olması bu hipotezi desteklemektedir.

Günümüzde servikal kanser-HPV ilişkisi kanıtlanmış durumdadır, bu ilişki sigara- akciğer kanseri ilişkisinden daha güçlü bir ilişkidir. Özellikle YR-HPV tipleri ile olan enfeksiyon servikal kanser riskini belirgin arttırmaktadır. HPV tip 16 servikal kanserlerde en sık saptanan HPV tipidir ve % 55-60 oranında saptanmaktadır. HPV tip 18 ikinci sıklıkta (% 10-15) saptanmaktadır. Yaklaşık olarak 10 diğer HPV tipi servikal kanserin kalan %25-35'lik kısmında saptanmaktadır. HPV 18 glandüler kanserlerde, adenokarsinomda , adenoskuamoz karsinomda skuamoz karsinomdan daha sık oranda tespit edilmektedir<sup>7</sup>. Sigara bir kofaktör olabilir ve immun sistem defektleri bazı hastalarda servikal kanser gelişiminde rol alıyor gibi görünmektedir<sup>8</sup>.

### **Serviks Kanserlerinin Patolojik Özellikleri:**

Dünya sağlık örgütü serviks kanserlerini 3 ana histolojik tip altında toplamıştır. Olguların yaklaşık % 70-80'i skuamoz hücre kanserlerinden oluşur.

#### Dünya Sağlık Örgütünün serviks uteri kanseri sınıflaması

##### A. Skuamoz Kanserler

1. Mikroinvaziv skuamoz kanser
2. İnvaziv skuamoz kanser
3. Verruköz kanser
4. Kondilomatoz kanser

##### B. Adenokanser

1. Müsinöz adenokanser
2. Endometrioid tip adenokanser
3. Clear cell kanser
4. Seröz adenokanser
5. Minimal deviasyonlu adenokanser
6. Villoglandüler adenokanser
7. Mesonefrik kanser

##### C. Diğer Kanserler

1. Adenoskuamoz kanser
2. Camsı hücreli kanser
3. Küçük hücreli kanser
4. Adenoid kistik kanser
5. Mukoepidermoid kanser

Skuamoz serviks kanseri hemen daima değişim bölgesinde (transformasyon zonu ) metaplastik olayların anormal gelişim göstermesi ile başlayan CIN1, CIN2, CIN3, ve mikroinvaziv kanser gibi lezyon ile devam eden bir sürecin sonunda meydana gelir.

**Serviks Kanserinin Evrelemesi:** Bütün invaziv kanserlerin klinik olarak evrenmesi zorunludur. Servikal kanserler için en yaygın kullanılan evreleme sistemi International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından geliştirilmiştir. Temelde tümör büyüklüğü ve hastalığın pelvisteki yayılımını esas alan bir klinik evreleme sistemidir. Kanserin büyüklüğü ve yaygınlığı klinik olarak bir çok inceleme ile değerlendirilerek, hastalık evreleri I'den IV'e kadar kategorize edilmiştir.

Evre I: Tümör kesinlikle servikte sınırlıdır. Evre IA1 ve IA2 tanısı tercihen konizasyonla çıkarılan, tüm lezyonu kapsayan dokunun mikroskopik incelemesiyle konur.

Evre IA: Tümör sadece mikroskopik olarak görülebilir.

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

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

Evre IB: Servikse sınırlı klinik lezyonlar veya Evre IA'dan büyük preklinik lezyonlar. Bütün belirgin lezyonlar yüzeysel yayılım olsa dahi Evre IB kanserlerdir.

Evre IB1: 4 cm'den büyük olmayan klinik lezyonlar.

Evre IB2: 4 cm'den büyük klinik lezyonlar.

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

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

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

Evre III: Tümör pelvik duvara kadar ulaşmıştır. Rektal muayenede tümörle pelvis duvarı arasında serbest aralık yoktur. Tümör vajen alt 1/3'ünü tutmuştur. Hastalarda hidronefroz ve/veya böbrek yetmezliği bulguları vardır.

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

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

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

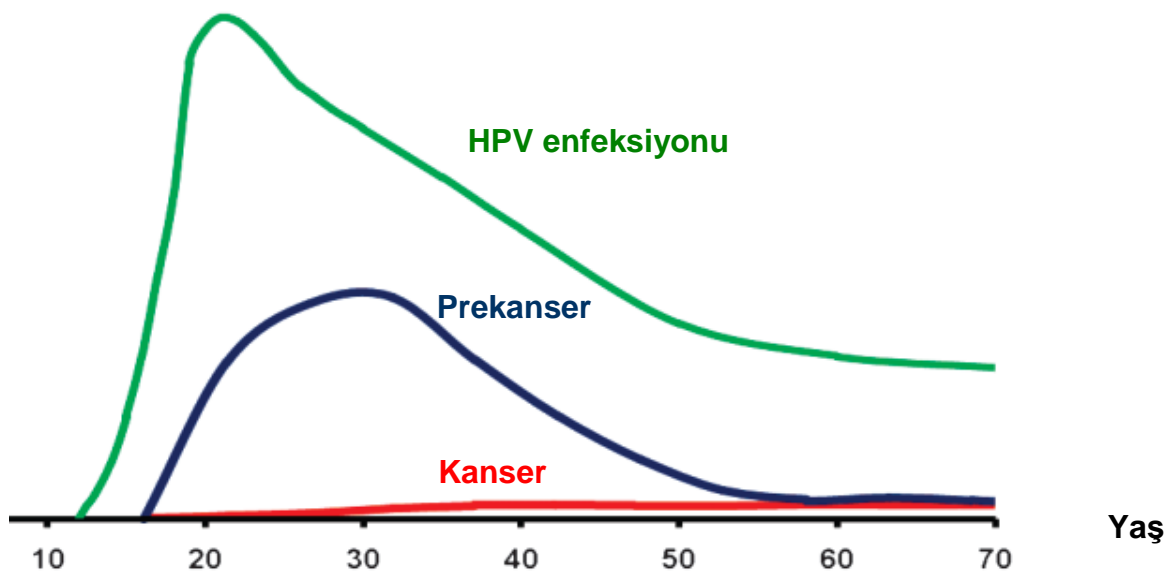
Evre IVA: Tümörün komşu pelvik organlara yayılımı vardır.

Evre IVB: Uzak organlara yayılım mevcuttur

## SERVİKS KANSERİNİN OLUŞUMU

Serviksin preinvaziv hastalığı terimi ilk kez 1947 yılında tanımlanmıştır. Galvin Jones ve Te Linde 1952 yılındaki yayınlarında karsinoma in situ'nun doğal seyrine ilişkin gözlemlerini yayınlamışlardır. Servikal epitelde açık bir şekilde tanınabilen preinvaziv neoplastik bir değişiklik olması kavramı, servikal kanserin gelişiminin ve doğal seyrinin anlaşılmasında önemli bir atılımdır. Aynı zamanda servikal sitolojideki eş zamanlı gelişme bu kavramın klinik olarak kullanımını sağlayan bir tekniğin gelişmesine olanak sağlamıştır. Toplu olarak servikal intraepitelyal neoplazi olarak bilinen bu preinvaziv epitelyal değişiklikler yakınma oluşturmadıklarından ve inspeksiyon veya palpasyonla tanınmaları olası olmadığından, servikal sitoloji ile tanınabildikleri gösterilmeden önce klinisyen için çok yararlı değildi.

Servikal kanser hemen oluşmamakta yıllar gerektiren bir gelişim süresine ihtiyaç duymaktadır. HPV insidansın en yüksek saptandığı yaş 20'li yaşlardır, CIN 3 saptama insidansının en yüksek olduğu yaş 30'lu yaşlardır, servikal kanser insidansının en yüksek olduğu yaş 40'lı yaşlardır. Servikal kanser gelişiminde öncelikle servikal intraepitelyal neoplazi olarak adlandırılan prekanseröz lezyonlar oluşmaktadır.



**Şekil 1:** Servikal Kanser, Prekanseröz Lezyon ve HPV Enfeksiyonun Yaşlara Göre Prevelansı.

## **Terminoloji :**

1956 yılında Reagan ve Hamonic sitolojik atipi, artmış mitotik aktivite ve polarite kaybı ile karakterize servikal epitelyal anormalliklere displazi terimini kullanmıştır. Bu bazoid değişiklikler sadece epitelin bazal üçte bir tabakasını içeriyorsa hafif displazi olarak belirtilmiştir. Servikal epitelin 2/3' üne uzanan değişiklikler orta displazi ve epitelin üçte ikisinden fazlasını içeren lezyona ciddi displazi denilmiştir. 1961 yılında yapılan ilk uluslararası toplantı olan, Uluslararası Eksfoliatif Sitoloji Kongresi'nde: "İnvazyon yokluğunda yüzeyi döşeyen epitelde tam tabaka boyunca diferansiyasyon göstermeyen lezyonlar karsinoma in situ olarak kabul edilecektir" görüşü kabul edilmiştir. Aynı toplantıda displazi yüzey ve bezlerde skuamoz epitelin tüm diğer diferansiyasyon bozuklukları olarak tanımlanmıştır.

Papanicolaou tarafından kullanılan orijinal sitolojik sınıflandırma " sınıf 1 " in normal, benign olduğu ve " sınıf 5 " in invaziv kanser açısından şüpheli olduğunu ifade eden dört ya da beş basamaklı " sınıf " adlandırmasını kullanmaktaydı. Bu terminoloji zamanla hafif, orta, ciddi displazi ve karsinoma in situ histolojik terimleri ile yer değiştirdi. Zaman içinde histopatologların ve sitopatologların ciddi displazi ve karsinoma in situ arasında kesin ve tekrarlanabilir ayırım yapamadıkları ortaya çıkmıştır. Ayrıca, klinisyenlerin her iki lezyonda da tedavi şekilleri benzerdir. Bu yüzden 1976 yılında Richart ciddi displazi ve karsinoma in situ kategorilerini bir araya toplayan servikal intraepitelyal neoplazi CIN 3 terimini önerdi. Servikal intraepitelyal neoplazi, derece 1 (CIN1) hafif displazi ile aynı tanımlamadır ve CIN2 orta displaziye benzerdir. Fakat, CIN3 ciddi displazi ile karsinoma in situ'yu bir araya kombine etmiştir ve böylece 4 kategori olan sınıflandırma üçe inmiştir.

CIN'i değerlendirmede önemli olan histolojik özellikler şunlardır:

### 1- Diferansiyasyon (Matürasyon , Stratifikasyon)

a-Varlığı veya yokluğu

b-Diferansiyasyon gösteren epitelin oranı

### 2- Nükleer anormallikler

a-Nükleositoplazma oranı

b-Hiperkromazi

c-Nükleer pleomorfizm ve anizokaryozis

### 3- Mitotik aktivite

a-Mitoz sayısı

b-Epiteldeki seviyesi

c-Anormal konfigürasyon

**CIN 1** : Hafif nükleer atipi olabilmesine rağmen çok katlı yassı epitelin üst 2/3'lük kısmının hücreleri normal matürasyon gösterir. Bazal 1/3'lük kısımda ise nükleer anormallikler daha belirgin olup hafif derecededir. Mitoz bulunur fakat çok sayıda değildir. Epitelin 1/3'ünde sınırlıdır, anormal mitoz yapıları nadirdir.

**CIN 2** : Nükleer atipi yüzeye kadar izlenebilmesine rağmen epitelin üst yarısı matürdür. Nükleer anormallikler CIN I 'den daha belirgindir. Mitozlar bazal 2/3 ' de mevcuttur ve anormal formları görülebilir.

**CIN 3** : Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitozlar sıktır.

Human Papilloma Virüs(HPV)'nin servikal neoplazideki rolü kanıtlandıkça ve aynı gözlemci için sitolojik tanıların değişikliklerinin ortaya çıkması ve sitolojik tanıların tekrarlanabilirliğinin olmaması yüzünden terminolojide yeni bir değişikliğe gidildi. Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 1991 yılında Bethesda 'da yapılan iki geniş toplantıda Bethesda Sistemi tanıtıldı ve yayınlandı. Bethesda sistemi sıklıkla koilositoz olarak ifade edilen HPV' ye bağlı değişiklikleri ve hafif displazi yada CIN 1 olarak ifade edilen lezyonları düşük dereceli squamoz intraepitelyal lezyon (LGSIL) kategorisi altında topladı. Daha ciddi lezyonlar olan orta ve ciddi displazi olan CIN 2 ve CIN3 yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HGSIL) olarak birleştirildi. Reaktif değişikliklere bağlanmayacak kadar belirgin olan ancak kalitatif yada kantitatif olarak " squamoz intraepitelyal lezyon" tanısı alamayacak kadar belirgin olmayan Pap testi sonuçları atipik squamoz hücreler (ASC) olarak sınıflandırıldı. Bu örnekler daha ileri olarak önemi belirlenemeyen (ASCUS) yada yüksek dereceli lezyonun dışlanamadığı (ASC-H) sonuçlar olarak ikiye ayrıldı. Bu son belirtilen sınıflandırma ile glandüler anormalliklerin özgül tanısına yönelik yeni eklemeler Bethesta 2001 revizyonunda bulunmaktadır(Tablo 1).

Bethesta sistemi sitolojik tanılarda kullanılmak üzere tasarlanmış olmasına rağmen artan oranda histolojik ve doku tanısında da kullanılmaktadır.

**Tablo 1:** Bethesda Klasifikasyonu 2001.

➤ <b>SPESİMEN TİPİ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konvansiyonel, Likit bazlı, v.s.</li></ul>
➤ <b>SPESİMEN YETERLİLİĞİ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Değerlendirmek için yeterli (endoservikal transformasyon zonunun komponentlerinin varlığı/yokluğu ve/ veya diğer kalite indikatörleri; kan, inflamasyon, v.s.)</li><li>• Değerlendirmek için yetersiz</li><li>• Örnek işleme konulmadı / reddedildi (sebebi)</li><li>• Örnek işleme konuldu-incelendi ancak epitel anormalliklerini değerlendirmek için yetersiz (sebebi)</li></ul>
➤ <b>GENEL KATEGORİZASYON (Opsiyonel)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İntraepitelyal lezyon veya malignansi açısından negatif</li><li>• Epitelyal hücre anormallikleri (squamous/glandüler) (sonuç/yoruma bak)</li><li>• Diğer ( ≥ 40 yaş kadında endometrial hücreler görülmesi, v.s.) (sonuç/yoruma bak)</li></ul>
➤ <b>OTOMATİK GÖZDEN GEÇİRME</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Otomatik cihazla inceleme yapıldıysa cihazı ve sonucu belirt</li></ul>
➤ <b>YARDIMCI TESTLER</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Test metodunun kısa bir tanımı</li></ul>
➤ <b>YORUM / SONUÇ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İntraepitelyal Lezyon/Malignansi Açısından Negatif<ul style="list-style-type: none"><li>• Organizmalar<ul style="list-style-type: none"><li>• Trichomonas vaginalis</li><li>• Morfoljik olarak kandidayı andıran fungal organizmalar</li><li>• Bakteriyel vajinozis lehine değişen vajinal flora</li><li>• Actinomycesle uyumlu bakteriyel morfoloji</li><li>• Herpes simplex ile uyumlu hücresel değişiklikler</li></ul></li><li>• Diğer non-neoplastik bulgular<ul style="list-style-type: none"><li>• Reaktif hücresel değişiklikler</li><li>• İnflamasyon</li><li>• Radyasyon</li><li>• RİA</li><li>• Histerektomi sonrası glandüler hücre durumu</li><li>• Atrofi</li></ul></li></ul></li><li>• Epitelyal Hücre Anomalileri<ul style="list-style-type: none"><li>• Skuamöz hücre anomalileri<ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik skuamöz hücreler ( ASC )<ul style="list-style-type: none"><li>- ASC – US</li><li>- ASC – H</li></ul></li><li>• Low-grade skuamöz intraepitelyal lezyon ( LSIL )<ul style="list-style-type: none"><li>- HPV / Hafifi displazi / CIN I</li></ul></li><li>• High-grade skuamöz intraepitelyal lezyon ( HSIL )<ul style="list-style-type: none"><li>- CIN II / CIN III / CIS</li></ul></li><li>• Skuamöz hücreli karsinom</li></ul></li><li>• Glandüler hücre anomalileri<ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik glandüler hücreler ( AGC )<ul style="list-style-type: none"><li>- Endoservikal hücreler ( NOS veya açıklayıcı bilgi )</li><li>- Endometriyal hücreler ( NOS veya açıklayıcı bilgi )</li><li>- Glandüler hücreler ( NOS veya açıklayıcı bilgi )</li></ul></li><li>• Atipik glandüler hücreler ( AGC ) – Favor neoplazi<ul style="list-style-type: none"><li>-Endoservikal hücreler ( Favor neoplazi )</li><li>-Glandüler hücreler ( Favor neoplazi )</li></ul></li><li>• Endoservikal adenokarsinoma in situ</li><li>• Adenokarsinoma<ul style="list-style-type: none"><li>- Endoservikal</li><li>- Endometriyal</li><li>- Ekstrauterin</li><li>- Başka şekilde belirtilmeyenler</li></ul></li></ul></li></ul></li></ul>

Son zamanlarda yayınlanmış çalışmalar HPV tip 16 ve HPV tip 18 in servikal neoplazi gelişimindeki önemini vurgulamaktadır. Bu iki virus tipi servikal kanserlerin önemli bir kısmında yüksek oranda saptanmaktadır (sırasıyla %60 ve %10). Ek çalışmalar göstermiştir ki HPV-16 ve HPV-18 ile infekte kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN-3) ya da kanser gelişimi için büyük bir risk artışı mevcuttur. Khan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HPV tip 16 (+) olan hastalarda 10 yıllık takipte CIN3 ve üzeri lezyon gelişmesindeki kumulatif risk %17.2, HPV tip 18 (+) hastalarda risk % 13.6 iken bu risk tip 16 ve 18 dışında YR-HPV(+) hastalarda %3 olarak belirtilmiştir. ALTS çalışmasında ASCUS +HPV tip 16(+) saptanan hastalarda 2 yıllık takipte CIN3 ve üzeri lezyon için kumulatif risk %35.2 iken, tip 16 dışındaki YR-HPV(+) saptanan hastalarda bu risk % 8.4 olarak belirtilmiştir<sup>66</sup>.

CIN2/3 saptanan hastalardaki HPV genotiplerinin sıklığının araştırıldığı Fransa'dan bir çalışmada HPV 16 62%, tip31 15% ve tip 33 12% oranında saptanırken HPV18 4% oranında saptanmıştır.<sup>9</sup> Meksika'da 1213 karsinoma in situ hasta üzerine yapılan başka bir çalışmada en sık görülen HPV genotipleri; HPV16 (% 56.3) ve HPV31 (% 12.6) iken, HPV18 dördüncü (% 5.9) sıklıkta gözlenmiştir. Yine Tayvan'da 1086 CIN2/3 lezyonu olan hasta üzerinde HPV DNA pozitifliğinin araştırıldığı bir çalışmada %91.6 oranında HPV DNA(+) saptanmıştır. Önde gelen HPV genotipleri sırasıyla, HPV16 (% 24), HPV52 (% 20), HPV58 (% 20), HPV33 (% 13), HPV31 (% 8) ve HPV18 (% 4.6) saptanmıştır<sup>10</sup>.

2012 yılında Venezuela'da 329 hasta üzerinde CIN lezyonları ve invaziv kanser olgularında HPV genotiplerinin dağılımının araştırıldığı kesitsel bir çalışmada HPV invaziv servikal kanserde %98.9 oranında pozitif saptanmıştır. CIN3 lezyonlarında 95.3% ve CIN2 lezyonlarında 92.8% oranında HPV DNA saptanmıştır. İnvaziv servikal kanser ve CIN3 lezyonlarında saptanan en sık tipler sırasıyla HPV16, 18, 31, ve 33 iken CIN2 lezyonlarında ki en sık tipler HPV 16, 31, 51, 52, ve 18'dir. HPV16 tek bir enfeksiyon olarak CIN2'ye sahip olanlara göre CIN3 lezyonlarında daha sık olarak tespit edilmiştir (46.7% ye 68.6% . P = 0.002)<sup>11</sup>.



## SERVİKAL LEZYON TANI TARAMA YÖNTEMLERİ

### Sitolojik yöntemler

- PAPS
- Sıvı bazlı teknikler
- Kompüterize teknikler (AutoPap-Papnet)

### Visüel Yöntemler

- Asetik asit testi
- Spektroskopi
- Speculoskopi
- Servikografi
- Kolposkopi

### Diğer

- HPV testleri
- Polarprobe

### Sitolojik Yöntemler:

• **Pap Test:** Pap smear testi dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanan sitolojik bir tarama testidir. Bu sitolojik tarama testi ile henüz semptomatik hale gelmemiş olan preinvazif ve erken invazif servikal lezyonların saptanarak serviks kanserine bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması sağlanır. Test ilk kez 1928 yılında George Papanicolaou tarafından tanımlandığı için onun adına ithafen Pap smear şeklinde adlandırılır. Tüm kanserler içerisinde en iyi tarama testidir. 1950'den beri servikal kanser insidansını %79, mortaliteyi %70 oranında azaltmıştır. Tanı koydurmaz. Displazi ve kanser için riski belirler<sup>12</sup>.

Papanicolaou smear tarama programının en önemli sınırlaması sensitivitesinin düşük olmasıdır. Meta-analizler göstermiştir ki tek bir pap testin CIN 2 ve üzeri lezyon veya servikal kanseri saptamadaki sensitivitesi % 50 dir. Yakın zamanda yayınlanan 94 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde servikal sitolojinin sensitivitesi %30-87, spesifitesi % 87-%100 olarak belirtilmiştir<sup>13</sup>. Mart 2003'te Amerikan Jin.&Obst. Dergisinde yayınlanan iki büyük meta-analizin sonuçlarına göre konvansiyonel pap test sensitivitesinin yaklaşık %51, spesifitesinin ise %90 olduğu belirtilmiştir<sup>14</sup>. Bu tek bir testin birçok kadında servikal lezyonu saptayamayacağını göstermektedir. Bu sınırlı duyarlılığa rağmen arka arkaya yapılan üç test de negatifse hastada servikal anormallik olma şansı %1 'den azdır<sup>15</sup>.

HSIL için % 15-30, servikal kanser için % 50 yanlış(-)'lik oranı mevcuttur. Yapılan bir çalışmada servikal kanser veya HSIL olgularının %14-40'da tanıdan önceki 2 yıl içinde yanlış(-) sonuçların olduğu gösterilmiştir. Yanlış(-) sonuçların % 70'nin örnekleme aşamasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Diğer nedenler, preparat hazırlama-yorumlama aşamalarında gelişebilir.

Gay ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, örnekleme hatalarının %70 ile en sık görülen doğru olmayan sonuç nedeni olduğu gösterilmiştir. Yanlış negatif smear sonuçlarının, örnek alırken gelişen nedenleri lezyonun servikal kanalın içine doğru yerleşmesi, tekniğe uygun alışıdaki yetersizlik, anormal hücrelerden örnek alınsa bile bunu lamele aktarırken hücrelerin smear çubuğundan cama aktarılamaması, fiksasyon ve etiketlemedeki yanlışlıklar ve inflamasyondur<sup>16</sup>.

Hataya sebep olan bir başka nokta da sitolojinin güvenilirliğinin tümör invazyonu ile korele olmasıdır. 1 mm invazyon halinde sitolojinin yakalamaansı %14 iken, invazyon 3 mm olduğunda %88'e çıkmaktadır. Yani asıl tanı için gereksinim olan evrelerde atlamaansı yüksektir<sup>17</sup>.

Servikal kanser arama tarama yöntemleriyle ilgili çeşitli organizasyonların en son önerileri tablo 2'de özetlenmiştir. Servikal kanser 20 yaş öncesi kadınlarda sık görülmez. Bu yaş grubunda servikal kanser taramasında yanlış pozitiflik oranı diğer yaş gruplarından daha fazladır. YR-HPV enfeksiyonu, sitolojik ve histolojik anormallikler bu yaş grubunda yüksek oranda regrese olur. Bu nedenlerden dolayı 20 yaş ve daha genç kadınlarda servikal kanser taraması önerilmemektedir. İngiltere'de 4012 invaziv kanserli hasta üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında 25 yaş ve altında yapılan servikal tarama yöntemlerinin servikal kanser tanı insidansının azaltılmasıyla ilişkili olmadığını saptamışlardır<sup>18</sup>. Genel olarak 21 yaş altında servikal kanserin nadir görülmesi ve arama tarama yöntemlerinin servikal kanser insidansını azaltmadığının gösterilmiş olması nedeniyle tarama önerilmez. 21-29 yaş aralığında HPV prevalansı yüksek olduğu ve çoğu HPV enfeksiyonu spontan gerilediği için bu yaş grubunda HPV-DNA testinin yeri yoktur. Otuz yaş üstü hastalarda taramada HPV testinin kullanılması tarama intervallerinin uzatılmasına imkan sağlar. Benign nedenlerle histerektomi yapılmış hastalarda tarama önerilmez.

Türkiye'de 2009 yılında 33 merkezde 140.334 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada servikal sitolojik anormallik insidansı % 1.8 olarak bulunmuştur. ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC prevalansı sırasıyla %1.07, %0.07, %0.3, %0.17 ve %0.08 olarak bulunmuştur<sup>19</sup>.

**Tablo 2:** Servikal Kanser Taramasında Çeşitli Organizasyonların Önerileri.

Organizasyon	Taramaya başlama yaşı	Taramanın sonlandırılması	Önerilen tarama testi ve frekansı		Benign Histerektomi Sonrası
			21-29 yaş	Yaş >30	
ACS/ASCCP/ASCP (2012)	21	65	Sitoloji her 3 yılda bir	Co-testing HPV ve sitoloji her 5 yılda (önerilen)	Önerilmez
				Sitoloji her 3 yılda bir (makul)	
USPSTF (2012)	21	65	Sitoloji her 3 yılda bir	Sitoloji her 3 yılda bir	Önerilmez
				Alternatif: Co-testing HPV ve sitoloji her 5 yılda	
ACOG (2009)	21	65 - 70	Sitoloji her 2 yılda bir	Sitoloji her 3 yılda bir, 3 negatif sitolojiden sonra	Önerilmez
				Alternatif: Co-testing HPV ve sitoloji her 3 yıldan daha sık olmamak üzere	

## **Taramayla İlgili ACOG 2009 Önerileri<sup>20</sup> :**

- Tarama 21 yaşında başlamalıdır.
- 21-29 yaş aralığında sitolojik tarama her 2 yılda bir önerilmektedir.
- 30 yaş üstü, 3 sitolojik tarama negatif olan, CIN 2 CIN3 hikayesi olmayan, HIV ile enfekte olmayan, İmmun defisiti olmayan, İn utero DES maruziyeti olmayan hastalarda 3 yıllık intervallerle sitolojik tarama önerilir.
- Likit baz sitoloji ve konvansiyonel sitolojinin her ikisinde taramada kullanılabilir.
- Benign endikasyonlarla histerektomi yapılan ve CIN hikayesi olmayan hastalarda sitolojik tarama önerilmez
- Co testing, sitoloji ve HPV testinin birlikte kullanımı 30 yaş üzeri hastalarda önerilebilir. Test negatif hastalarda bir sonraki tarama en az 3 yıl sonra önerilir.
- Seksüel aktif adolesanlar seksüel geçişli hastalıklar açısından taranmalı ve güvenli seks ve kontraseptif kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.
- Sırayla 3 sitolojik tarama negatif olan veya son 10 yıl içinde sitolojik anormallik saptanmayan kadınlarda tarama 65-70 yaşlarında sonlandırılabilir.
- CIN2, CIN3 nedeniyle geçmişte tedavi alan kadınlar veya kanser rekürrensi, persistansı riski taşıyan kadınlarda yıllık tarama en erken 20 yıl sonra sonlandırılabilir.

### **• Sıvı Bazlı Sitolojik Teknikler:**

Servikal sitolojideki yalancı negatiflik oranlarını azaltmak için hem örnek toplanmasındaki kaliteyi artırmak hem de yorumlamadaki hataları azaltmak için çalışmalar yapılmıştır. Geçen on yıllar içerisinde FDA tarafından birçok sıvı bazlı teknoloji onay almıştır.

Bu metodlar klasik papanicolaou smear toplanmasından bir çok farklıklar içermektedir. Klinisyen skuamo-kolumnar bileşke ve ektoserviksin transformasyon bölgesinden spatül ve fırça ile örnek aldıktan sonra örnekler fiksativ solüsyonu ile dolu bir şişeye daldırılmakta ve cam lam üzerine hücrelerin yayılmasından ziyade hücreler şişe içindeki fiksatife toplanmaktadır. Lam yerine sitoloji laboratuvarına fiksativ ile dolu şişe etiketlenerek gönderilmektedir. Laboratuvarında bir makine tarafından 40,000 epitelyal hücre ince bir tabaka halinde lama yayılarak hazırlanmaktadır. Hazırlanan preparat klasik Papanicolaou boyası ile boyanmakta ve sitolojist ya da sitopatolojistler tarafından değerlendirilmektedir. Birçok çalışmada sıvı bazlı bu teknik sayesinde daha çok tanısal servikal hücrenin toplandığı ve örnekten hazırlanan preparatlarda hücre kümeleşmesi, kan ve yangısal değişikliklere bağlı

artefaktların daha az olduğu gösterilmiştir. Böylece daha iyi örnek hazırlanmakta ve daha iyi yorum yapılması sağlanmaktadır. Likit ortamdan yararlanılarak hazırlanan bu yöntemlerin Thin-prep, Autocyteprep gibi çeşitleri vardır. Konvansiyonel sitoloji ile lam üzerine hücrelerin yalnızca %10-20'sini aktarabildiğimiz halde, likit baz sitoloji ile hücrelerin %80-90'ını likit ortama aktarabiliyoruz. İlave olarak likit baz teknoloji ile havada kurumunun önüne de geçilmiş olmaktadır.

#### Avantajları:

- Yüksek oranda alkol ihtiva eder ve daha az hücre artığı içerir. Taze kanı ortadan kaldırır, mikrobiyolojik elemanları öldürür.
- Tüm spesmeni elde etmeye olanak verir.
- Klinik çalışmalar daha fazla oranda diagnostik anomalilerin saptandığı ve daha az oranda yetersiz smear elde edildiğini göstermektedir.
- Camın hazırlanmasından sonra geriye kalan sıvı HPV, gonore, klamidya yönünden değerlendirilebilir
- Yanlış negatiflik oranını azaltır. Thin prepteki artmış sensitivitenin en önemli nedeni LGSIL tanısında sağlanan artıştır. ASC-US oranında azalma sağlar.

#### Dezavantajları ise:

- Konvansiyonel sitolojiye göre spesifitesi daha azdır.
- Değerlendirilmesi ek eğitim gerektirir.
- Labaratuvar aşaması daha uzundur.
- Glandüler hücreleri belirlemek daha zordur.
- Maliyeti 8-10 dolar kadar daha yüksektir<sup>20</sup>.

Wilbur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan birinde 3218 hastadan alınan tek sitolojik örnekler gruplara ayrılmıştır. Bir gruba konvansiyonel smear, diğerine Thin prep uygulanmıştır. Yayınlanmış yalancı negatif sonuçlar konvansiyonel pap smear için %15, Thin prep için %4'tür<sup>21</sup>.

ABD'de Sağlık Bakımı ve Araştırma Kalite Kuruluşu, ilgili literatürleri derlemiş ve şu sonuca varmıştır: Thin prep için konvansiyonel sitoloji ile karşılaştırıldığında relatif gerçek pozitiflik oranı:1.3 ve relatif yalancı pozitiflik oranı: 1.12 'dir. Bu durum Thin prep için daha yüksek duyarlılık ve daha az özgüllükle sonuçlanmaktadır<sup>15</sup>.

25- 34 yaş aralığında hastalar üzerinde yapılan geniş randomize kontrollü bir İtalyan çalışmasında, sıvı bazlı sitolojinin sensitivitesinin konvansiyonel sitolojiden farklı olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>22</sup>.

Amerika Birleşik Devletlerinde 2003 yılında yapılan bir çalışmada kadın doğum uzmanlarının yaklaşık % 90 'ının likid baz sitoloji kullandıkları saptanmıştır<sup>23</sup>.

Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki; likit bazlı sitoloji tarama yöntemi, sitolojik taramanın düşük sensitivitesini düzeltmemekte, sitolojik tarama dışında ek bir tarama yönteminin gerekliliğini ortadan kaldırmamaktadır.

- **Kompüterize Teknikler(AutoPap-Papnet):**

İki farklı kompüterize teknik FDA'dan onay almıştır. Autopap ve Papnet. Nükleustaki nükleik asidin akrinin oranla boyanması kuvvetine göre slaytlar seçilir<sup>24</sup>. Bu teknik daha çok sito-teknoloji tarayıcıları tarafından okunan ve normal denilen lamaların kalite kontrolü için kullanılmaktadır. Primer tarama denemesinde **AutoPap sistemi** servikal sitolojiyi derecelendirmek için kullanılmış ve sonuçlar klasik tarama ile karşılaştırılmıştır. Bilgisayar, belli özellikleri dikkate alarak preparatları derecelendirmiş ve %25'in altında skor alanlar normal kabul edilerek tekrar değerlendirilmeye alınmamıştır. Kalan %75 manuel olarak değerlendirilmiş ve bilgisayar çok şüpheli olan %'i tanımlamak için tekrar kullanılmıştır ve tekrar manuel tarama yapılmıştır. Bu çalışmada 25.000'den fazla preparat değerlendirilmiştir. HSIL ve daha yüksek dereceli lezyon olan 70 olgunun, bilgisayar destekli kolda 68'i (invaziv kanseri içerecek şekilde) ve klasik tarama kolunda 65'i tanınmıştır. Her iki kol arasında istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır<sup>24</sup>.

**Autopap 300 QC tarama sistemi**, bir diğer kompüterize tekniktir. Primer taramada ve manuel olarak sonucu (-) olan smearlerin taranmasında kullanılmaktadır. Wertlake'in J. Rep. Med'de 1999'da yayınlanan bir çalışmasında manuel olarak (-) olan smearler arasında HSIL oranını 5.2 kat, LSIL oranını 2 kat fazla bulmuştur<sup>25</sup>.

**PapNet tarama sistemi**, kalite kontrol için yeniden taramada kullanılır. Lamda manuel değerlendirme için anormal hücre bölgelerini seçer. Pahalıdır. Yalnız (-) lik oranını belirgin azalttığı söylenmiştir<sup>26</sup>.

Bilgisayar destekli sistem sıvı bazlı, ince tabaka preparatlar kullanıldığında zemin daha temiz olacağından ve daha az küme yapan hücre grupları olacağından sonuçlar daha yararlı çıkmaktadır<sup>15</sup>. Kompüterize tarama teknikleri + LBP ile sensitivite ve hasta grubu yakalama oranlarının %98'lere çıktığı belirtilmiştir<sup>25</sup>. Bilgisayar destekli sistemin maliyeti daha yüksek gibi görülsede 24 saat kesintisiz hizmet verebileceği ve sito-teknikerlerin primer taramada daha az iş yapacağı düşünülürse avantajlı görülmektedir.

ACOG komite kararıyla bu tekniklerdeki yüksek maliyet ve LGSIL olarak tanımlanmış hasta sayısındaki artışın bir sorun olduğunu belirtmiştir. Bu tekniklerden herhangi birinin invaziv servikal kanser insidansını azaltıp azaltmadığı yada sağ kalım oranlarını arttırıp arttırmadığına dair geniş çaplı prospektif bir çalışma yapılmamıştır. Bu sebeple günümüzde standart uygulamaya girememişlerdir<sup>27</sup>. Kompüterize tarama tekniklerinde konvansiyonel slayt yaymaları kullanılabilceği gibi aynı zamanda sıvı bazlı yayma sistemleri de birlikte kullanılabilir.

### **Visüel Yöntemler:**

#### **• Asetik Asit Testleri ( VIA/VIAM ):**

%3-5 asetik asit uygulanmasından sonra serviksin çıplak gözle incelenmesidir. Asetowhite alan görülmesi pozitif test sonucunu vermektedir<sup>28</sup>. Basit ve ucuz bir test olduğu için düşük sosyoekonomik seviyelerdeki ülkelerde pap smeare bir alternatiftir<sup>29</sup>. Sensitivitesi %70-80'lerde fakat spesifitesi (%50-70) düşüktür<sup>30</sup>. Pap smeare sensitivite %44, spesifite %90 kabul edilirken, VIA'nın sensitivitesi %77 spesifitesi %64 olarak kabul edilir<sup>29</sup>.

#### **• Spektroskopi :**

Spektroskopi basitçe servikal dokuya gönderilen ve geri gelen ışığın değerlendirilmesidir. Bu muayene sırasında asetik asit kullanılmaz. Yansıyan ışığa göre dokular, normal veya hastalıklı olarak değerlendirilir. Anormal doku ışığı çok daha değişik yansıtacaktır. Hastalıklı dokuda hemoglobun konsantrasyonu, mukozal kalınlaşma, kapiller perfüzyon, nükleer oran, gibi değişiklikler hastalıkla ilgili optik bir imza oluşturacaktır. Bu teknoloji gelişme halindedir. Sensitivite oranları % 62-92 arasındadır<sup>17</sup>.

#### **• Speculoskopi**

Serviks yüzeyine %3-5 'lik asetik asit sürüldükten sonra özel bir ışık kaynağı(ve büyütme-opsiyonel) kullanılarak dokusal değişiklikler değerlendirilir. Kolposkopiden daha spesifik ancak daha az sensitiftir<sup>17</sup>.

#### **• Servikografi**

Serviks yüzeyine seyreltilmiş asetik asit sürüldükten sonra serviksin yüksek kalitede fotoğrafları çekilir ve uzmanlar tarafından yorumlanır. Sensitivitesi % 50, spesifitesi %88'dir.

Hastaları geri çağırma gereksinimi vardır. Avantajı ise ucuz ve kolay bir yöntem olmasıdır<sup>17</sup>. 1176 hasta üzerinde servikografi ve pap smearin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, pap test (-) servikografi(+) olan 15 vakada CIN1 saptanırken, 1 vakada CIN2, 1 vakada CIN3, 1 vakada servikal kanser saptanırken, servikografiyle 3 vakada yanlış pozitiflik saptanmıştır. Çalışmanın sonuç bölümünde servikografi için pap smear için tamamlayıcı bir tarama yöntemi olabileceği yorumu yapılmıştır<sup>31</sup>.

### **Diğer Servikal Tarama Yöntemleri:**

#### **• Polar Probe:**

Servikal taramaya optik elektronik bir yaklaşımdır. 1990'larda bulunmuştur. Sistem mobil bir cihazdan oluşmaktadır. Dokulara düşük voltajlı elektrik veren prob ektoservikte gezdirilerek uygulanır. Yansıyan elektrik akımı, kaydedilen elektriksel değişikliğin, daha önce tanımlanan normal ve anormal doku değişikliklerinin saklandığı bilgi bankasıyla karşılaştırılır. Sonuçta o sırada hastanın takibi ve tedavisine de karar verilebilir. Sitolojiden sisteme geçiş ve primer tarama cihazı olarak kullanılabilirliği tartışılmaktadır<sup>32</sup>. LGSIL için %85 ve HGSIL için %90, invaziv karsinom için %99 doğruluk oranları belirtilmiştir<sup>25</sup>.

#### **• HPV Tanı Testleri:**

1)Kültür Metodları: Bu yöntemler deney bazındadır. HPV ile enfekte keratositlerin tespitini sağlayan kollajen kültür sistemi ve atimik fare transplantasyon sistemi gibi metodlardır.

2)İmmünolojik Metodlar: Deneysel HPV enfeksiyonlarında, viral enfeksiyonu nötralize edecek antikorların hayvan modellerinde saptanmasıdır.

3)Moleküler Tespit Yöntemleri: Bunlar, filtre hibridizasyon(Southern Blood, Dot Blood), Polymerase Chain Reaction(PCR), ligaz zincir reaksiyonu ve solüsyon hibridizasyon metotlarıdır. Birbirine göre avantaj ve dezavantajları vardır<sup>17</sup>.

#### **Hybrid Capture Testi:**

Hibrid yakalama ve Dallanmış (ayrılmış) DNA yaklaşımlarını içerir. *Hibrid Yakalama(hibrid capture)* tekniği nükleik asit hedeflerini doğrudan belirler. Bunu yaparken de hedef amplifikasyon yöntemleriyle karşılaştırılabilir oranda duyarlılık sağlayan sinyal amplifikasyonu kullanır. İki tipi vardır. *Hibrid Yakalama Tüp(HCT)* ve *Hibrid Yakalama II (HCII)*. HCT tip16,18,31,33,35,45,51,52,56 yüksek riskli HPV tiplerini belirler. Mayıs 1995'te FDA onayı almıştır. HCII testi ise daha yeni bir testtir



ve Mart 1999'da FDA onayı almıştır. HCT'deki tiplere ek olarak 39,58,59,68'i de tanıyabilir. Spesifik RNA kokteyl probu ve DNA hibritleri içerir. Spesmen, Digene servikal örnekleyici (Digene servikal fırça ve transport mediumu) yada süpürge tipi örnekleyici ile ve CytyPreserv Syt solüsyonu ile toplanır. Eğer kolposkopi yapılacaksa asetik asit yada iyot solüsyonu uygulamadan önce alınmalıdır. Bu çözelti DNA'nın salınımını ve denatürasyonunu sağlar. Salınan DNA , DNA RNA hibridleri oluşturmak üzere spesifik RNA problemleri ile birleştirilir. Oluşan DNA -RNA hibridleri, bu hibridler için spesifik antikorlarla kaplı yüzeyin üzerinde yakalanır. Yakalanan hibridlerin bağlandığı antikorlara alkali fosfataz ile bağlı antikor parçaları ile karıştırılır . Bu reaksiyonlarda bir ışık ürünü oluşur ve bu ışık da relatif ışık birimlerinde (RLU) ölçülür. Bilinmeyen RLU kontrol HPV DNA'nın ürünüyle karşılaştırılır ve sonuç 1.0 yada daha fazla ise pozitif olarak verilir. Örnek başına 5000 viral kopya veya 1 pikogram HPV DNA belirleyebilir.

Basit bir tekniktir. Hızlı sonuç verir. HC2, 13 yüksek riskli HPV DNA'yı saptayan bir testtir. Sonuçları yüksek riskli ve düşük riskli olarak verir. HPV tiplerini ayrı ayrı saptayamaz. Düşük riskli HPV tipleriyle yanlış pozitif sonuçlar verebilir.

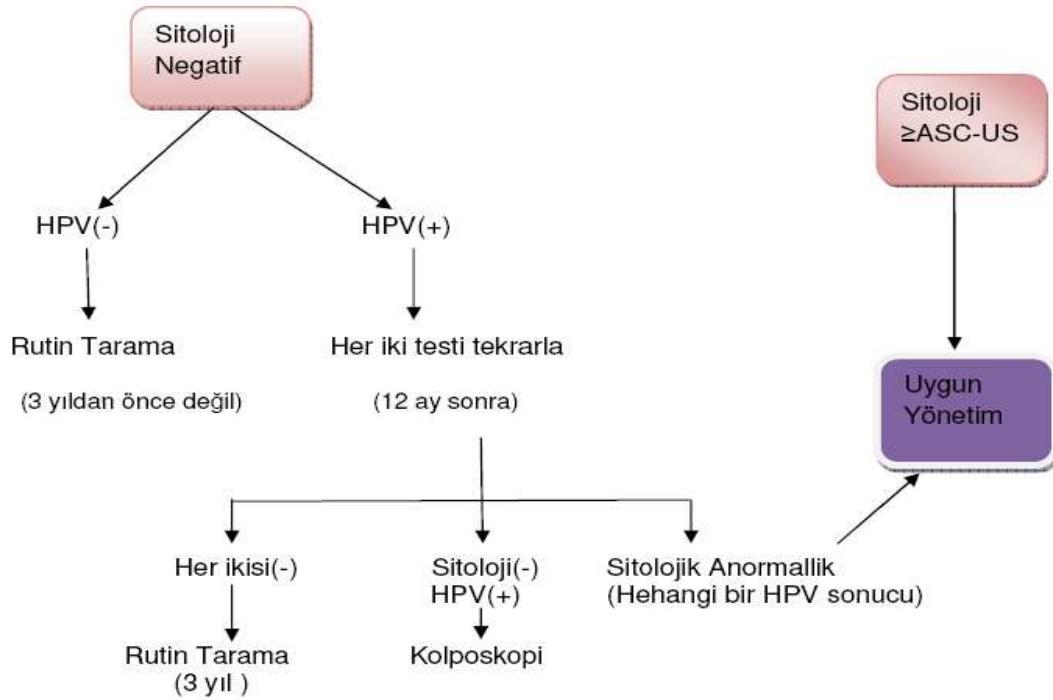
#### PCR(Polimeraz Chain Reaction):

Amplifikasyon tekniğidir. Bir genin hedef sekansından DNA parçalarının çoğaltıldığı bir prosedürdür. En sık olarak L1 geni amplifiye edilir. Üç adımlı bir yöntemdir. Katalist ve enzimlerini içeren kimyasal maddeler termal sıklusa sokulur. PCR ve HC2'nin kullanıldığı klinik olarak kanser olan vakaların incelenildiği ALTS çalışmasında PCR için sensitivite %87,4, spesifite %55 'ken HC2 için bu oranlar %92.5 ve %51.1'dir<sup>33</sup>. Bazı yayınlarda ise PCR sensitivitesi %95,HC2 ise %90 civarında belirtilmiştir<sup>17</sup>. Yanlış pozitif sonuçlar daha önceden kalan DNA parçacıklarıyla etkileşim nedeniyle olabilir. Bütün mukozal HPV tiplerini belirleyebilir.

#### Klinikte HPV kullanımı:

FDA, 2003' te 30 yaşının üstündeki kadınlarda servikal tarama için servikal sitoloji ile HPV DNA testinin kombinasyonunu onaylamıştır. Günümüzde HPV testi 30 yaş ve üzeri ASC-US lu hastaların, postmenapozal LSIL'li hastaların menajmanında ve 30 yaş üstü hastaların primer taramasında kullanılabilir. Ayrıca biyopsi sonucu CIN 1 olarak değerlendirilen veya primer sitolojik tanısı ASC-US, ASC-H, LSIL, veya atypical glandular cells olarak değerlendirilen fakat kolposkopi negatif olan olgularda ve tedavi edilmiş CIN2, CIN3 lezyonlarının takibinde de kullanılabilir(ACOG 2009).

Günümüzde HPV testinin yüksek sensitivitesi ispat edilmiş durumdadır. HPV testi invaziv servikal kanser ve öncül lezyonlarının gelişme riskini sitoloji ve kolposkopik anormalliklere göre daha iyi ve uzun süreli belirler. Sekil 2’de HPV ve pap testlerinin birlikte kullanımı şematize edilmiştir. Co testing, sitoloji ve HPV testinin birlikte kullanımı 30 yaş ve üzeri kadınlarda uygun görülen bir tarama testidir. 30 yaş üzeri kadınlarda negatif sitoloji ve negatif HPV testi varlığında takip eden 4-6 yıl içinde CIN2 ve üzeri lezyon görülme riski çok düşüktür. Bu nedenle 30 yaş üzeri düşük riskli kadınlarda servikal sitoloji ve HPV testinin negatif olduğu durumlarda en erken tarama 3 yıl sonra önerilmektedir(ACOG 2009). Yedi Avrupa ülkesinde 24.295 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada ko-testing, servikal sitoloji ve HPV testinin kullanıldığı grupla, sadece sitoloji uygulanan grup karşılaştırılmıştır. HPV ve sitoloji negatif olan grupta 6 yıllık takipte CIN3 ve üzeri lezyon riski %0.28 olarak saptanmıştır. Bu risk takipte sadece sitoloji negatif olan gruptan daha düşüktür(%0.97). Bu geniş multidisipliner çalışma 6 yıllık aralarla yapılan co-testin 3 yıllık aralarla yapılan sitolojiye göre daha iyi koruma sağladığını göstermektedir<sup>34</sup>. Tablo3’ de HPV Test, sitoloji ve her ikisinin birlikte kullanımının sensitivite ve spesifitesi gösterilmiştir. Her iki testte negatifse hastaya üç yıl içinde tekrar test yapılmaz. İki kez negatif test sonucunun negatif prediktif değeri %99’u aşar<sup>35</sup>.



**Şekil 2:** 30 Yaş ve Üzeri Kadınlarda Servikal Sitoloji ve HPV DNA'nın Birlikte Kullanımı.

Prospektif çalışmalar sitoloji ve HPV' nin ikisi de negatifse bu kadınların izleyen 3 yıl içinde 2/1000'inde CIN2 yada daha yüksek gradeli lezyon gelişebileceğini göstermiştir<sup>36</sup>.

**Tablo 3:** 30 yaş ve Üzerindeki Kadınlarda CIN2 İçin Servikal Sitoloji ve HPV 'nin Performansı<sup>34</sup>.

			Sensitivite			Spesifite			
Populasyon	No	%CIN2	Pap	HPV	Birlikte	Pap	HPV	Birlikte	Kombinasyonun NPD'si
Almanya	7592	1.01	33.8	85.7	93.5	98.7	96.7	95.7	0.999
Güney Afrika	2925	3.56	74.0	84.9	87.0	87.9	81.8	78.2	0.998
Meksika	6115	1.41	57.0	94.2	97.2	98.8	94.0	93.5	1.000
İngiltere	10358	0.9	72.2	96.9	100.0	98.7	93.4	93.2	1.000
Kostarika*	6176	1.75	80.4	86.3	92.2	94.5	94.4	90.3	0.998
Çin*	1936	4.34	94.0	97.6	100.0	77.8	84.8	69.5	1.000
İsviçre*	13842	0.59	58.7	97.0	100.0	94.8	92.4	90.9	1.0000
İtalya**	32638	0.39	74.0	97.3	?	96.9	93.5	89.4	?

\*:Çalışmalar likit-baz sitoloji ile yapılmıştır.\*\*:Çalışma 35 yaşın üzerindeki kadınlarda ve likit baz sitoloji ile yapılmıştır. NPD: Negatif prediktif değer.

ACS 30 yaşının üzerinde HPV DNA testinin, konvansiyonel pap veya likit baz sitolojiyle birlikte 3 yıllık aralarla tarama yapılabileceğini önermektedir. ASCCP 'ye göre HPV DNA + Pap smear 30 yaşının üstündeki kadınlarda CIN2 sensitivitesi için iyi bir göstergedir. HPV DNA testi primer taramada sitolojik taramadan daha sensitif bir testtir ve CIN3 ve servikal kanser için uzun bir negatif öngörü değeri sunmaktadır.

Düşük riskli HPV DNA saptamanın klinik olarak çok büyük değeri yoktur, bunlar genellikle genital siğiller ve dış genital kanalın bening lezyonlarından sorumludur<sup>37</sup>. Yüksek riskli HPV' lere bakıldığında sitolojiden daha duyarlıdır. Fakat unutulmaması gereken HPV enfeksiyonlarının büyük kısmının geçici olduğudur. Prevalansın en yüksek olduğu yaşlar 20-24 yaş arasındır, bundan sonra prevalans 35 yaşına kadar düşmektedir. 35-50 yaşları arasında sabittir ve 50' den sonra tekrar azalmaktadır. Başlangıçta HPV enfeksiyonu saptanan hastalar izlendiğinde virüs

temizlenmesi 12 ayda %50 kadar olabilmekte ve 18 ay sonunda yaklaşık olarak bu oran %75 olmaktadır. Bu virüs temizlenmesi 30 yaşın üzerindeki hastaların üçte birinde meydana gelirken 24 yaş altında 2/3 oranında meydana gelmektedir. Düşük riskli HPV tiplerinin temizlenmesi ise çok daha yüksek oranda olmaktadır. İkinci kontrolde bu oran 3/4' tür<sup>38</sup>. Bu sebeplerle HPV testi 30 yaş ve üzerindeki hastalarda CIN 2 ve üzeri lezyonların saptanmasında yardımcı olabilir<sup>39</sup>. Genç erişkinlerde HPV prevalansı fazlayken ilerleyen yaşlarda prevalansı %5-10' a kadar düşer. Yüksek riskli HPV DNA mevcudiyetinde bile enfeksiyonun yarı ömrü 8-10 aydır. En az 12 ay ara ile iki kere yapılan testin pozitif gelmesi ile persistan HPV enfeksiyonu düşünülür. HPV pozitif gelen hastaları sitolojiyle 6-12 ayda bir izlemek gerekir.

Taramada kullanılıp kullanılmayacağı hakkında bir çok çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların bir çoğu Bethesda 2001'i forse eden çalışmalardır. Bunlardan biri Kaiser vakfının düzenlediği vakıf ile aynı adı taşıyan *Kaiser Çalışması*'dir. ASCUS sonuçlarında high-grade lezyon tespit sensitivitesinde HPV testi ile sitolojik takip yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmadır. 46009 kadın taranmış ve 995 tanesinde ASCUS, 973 tanesine HPV ve histoloji bakılmış. Histolojik olarak 65 vakada HSIL veya kanser saptanmıştır. Bunlarda HPV(+)'liği %89.2 bulunmuştur. Tekrar PAP testte %76.2'de anormallik görülmüştür. Hem HPV testte, hem de tekrar sitolojide kolposkopi referansı benzer bulunmuştur (~%39). Yani HSIL ve üzeri lezyonlar için HPV sensitivitesi ~%90, tekrar PAP'ta ise ~%76 bulunmuştur<sup>40</sup>.

Kaiser çalışmasına benzer bir çalışmada 8554 kadın incelenmiş, PAP testin high-grade lezyon sensitivitesi %77, HPV (HCII) testin ki ise %88.4 bulunmuştur<sup>41</sup>.

Son yıllarda yapılan en önemli çalışmalardan biri de *HART Çalışması*'dir (HPV Addition to Routine Testing). Çalışmanın amacı, 'rutin testlere HPV eklensin mi?, eklenecekse kombine mi kullanılsın tek mi?' sorularına yanıt bulmaktır. 30-60 yaş arasında minimal anormal bulguları olan (borderline sitolojisi olan [ASC, LSIL] veya HPV(+) ve sitolojisi negatif olan) 11085 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Hemen kolposkopi veya 12 ay boyunca HPV, sitoloji, kolposkopi ile hastalar takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda özet olarak : Taramaya HPV eklenmesinin HSIL tesbitinde daha sensitif olduğu, kolposkopiye referasyon oranlarını azalttığı, takip uyumunun kolposkopi ile aynı olduğu (tek HPV'de %72, tek kolposkopide %73) HPV'ye sitoloji eklenmesinin , tek HPV bakılmasından daha cost-efektif olduğu, tek başına HPV'nin aşırı tedaviye yol açabileceği ve maliyeti arttıracığı belirtilmiştir<sup>42</sup>.

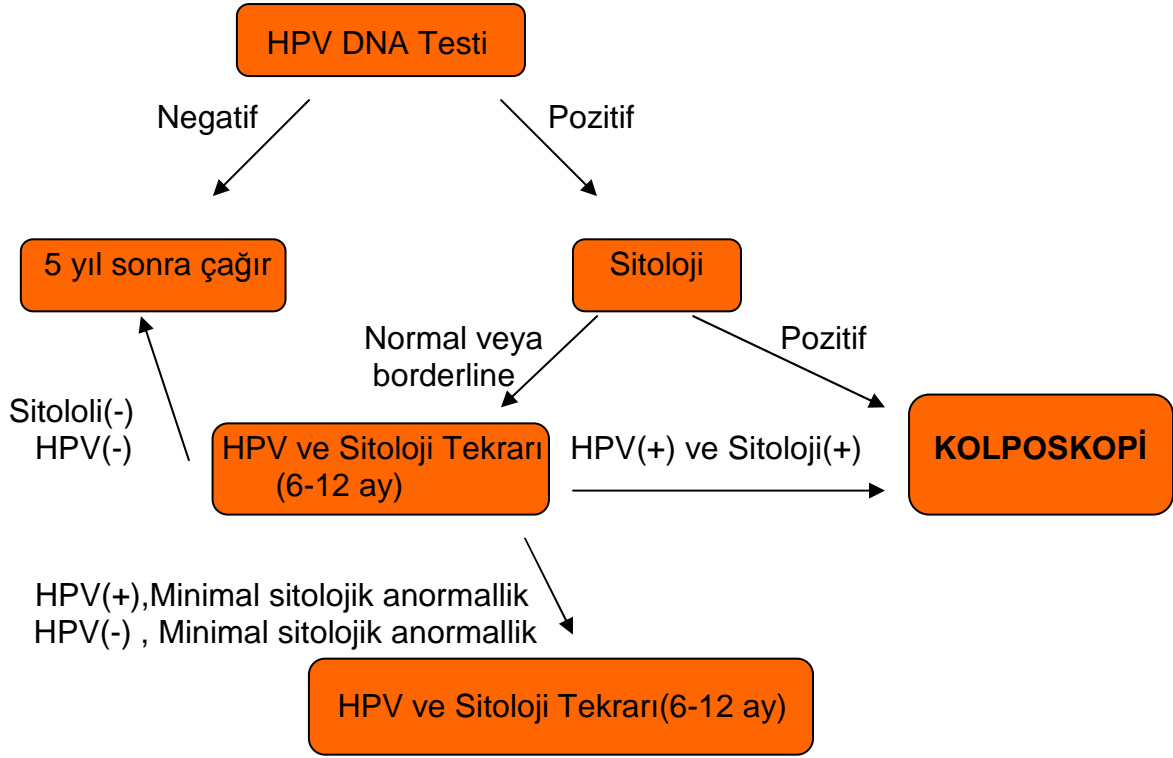
Wright TC Jr'ın bir çalışmasında HPV testin tek başına uygulanmasının takipte daha maliyetli olduğu sonucuna varılmıştır<sup>43</sup>.

Yine Wright'ın bir başka çalışmasında sitoloji ile birlikte HPV'nin  $\geq 30$  yaş kadınlarda tarama aralıklarını bir yıldan 3 veya daha uzun aralıklara çıkarabileceği belirtilmiştir. 20 yaş altında bakılmasının regresyona uğrayacak latent HPV infeksiyonlarından dolayı ve bunların yüksek riske dahil edilerek aşırı tedaviye yol açabileceğinden dolayı lüzumsuz olduğu belirtilmiştir<sup>44</sup>.

#### **Primer Taramada HPV:**

Birçok meta-analiz göstermiştir ki; yüksek dereceli lezyonların tanısında HPV testi sitolojiye göre daha sensitif ama daha az spesifiktir. Gelecekte primer taramada HPV DNA testi sitolojinin yerini alabilir. 2007 yılında Mayrand ve arkadaşları 10.000'in üzerinde kadında, primer taramada HPV ve konvansiyonel sitolojiyi karşılaştırmışlar ve HPV testinin daha sensitif olduğu sonucuna varmışlardır(%94.6 ya %55.4)<sup>45</sup>. Cuzik ve arkadaşlarının HC2 yöntemiyle HPV nin primer taramada kullanılabilirliğiyle ilgili yaptığı bir meta-analizde; CIN2, CIN3 ve kanserin % 90'ın üzerinde saptanabildiği, tek başına sitolojik taramaya göre % 25 daha sensitif olmasına rağmen %6 daha az spesifik olduğu belirtilmiştir. HPV DNA testi CIN3 ve üzeri lezyonları saptamada sitolojiden % 32 daha fazla sensitif bir testtir.(Cuzick et.all. 2008). Araştırmacılar HPV spesifitesinin düşük olmasının transient enfeksiyonla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Cuzik ve arkadaşları tek negatif HPV testinden sonra CIN gelişimi için uzun bir interval dönemi gerektiğini belirtmişlerdir(3-6 yıl). HPV (-) ise CIN 2 ve üzeri lezyon saptanma oranı 0.01% ve 0.42% 'dir<sup>46</sup>.

Primer taramada ilk önce daha sensitif test olan HPV testi yapılır. Daha sonra HPV (+)'liği varlığında yönetimi belirlemek için daha spesifik olan sitolojik inceleme yapılır. HPV(+) olup sitoloji negatif olan olguların yönetimi tartışmalıdır. The HART ve POBASCAM çalışmaları bu olgularda 1 yıl sonra HPV ve sitolojinin birlikte kullanımının güvenli bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Her iki test negatifse rutin taramaya dönülür, her iki testin pozitif olması durumunda hasta kolposkopiye refere edilir. Primer taramada HPV kullanımı yönteminde taramaya ne zaman başlanacağı ve tarama intervalleri tartışmalı bir konudur. Primer taramada HPV testinin kullanımı şekil 3'te şematize edilmiştir.



**Şekil 3:** Primer Taramada HPV.

### Tanıda HPV:

Düşük gradeli preinvaziv lezyonların tanısında HPV testinin kabul edilebilir olduğu, yüksek gradeli preinvaziv lezyonların ve kanserin tanısında kolposkopi şart olduğundan ve zaten HPV (+)'liği çok yüksek olduğundan HPV testi gerekli görülmemektedir. Ancak jinekoloğa gitmekten çekinen kadınların yoğun olduğu yerlerde 'self-collected HPV testinin' tanıda kullanılabilir olduğu da belirtilmektedir. Self-collected testte hasta HPV testini kendisi uygulamakta ve bunun başarısının jinekolog tarafından yapılan teste yakın olduğu, hatta iddialı bir çalışmada eşit olduğu söylenmektedir. Tablo 4'te çeşitli çalışmalarda self- collected HPV testi ile jinekolog tarafından yapılan HPV ve sitolojik taramanın sensitivite oranları karşılaştırılmıştır. Bütün çalışmalarla ortak baktığımız zaman jinekoloğa gitmekten çekinen ülkemiz gibi ülkelerde bunun halen tarama testi olarak kullanılabileceği net olarak görülmektedir.

**Tablo 4:** Tanıda Self-Collected HPV Testi.

OTÖR	HSIL SENSİVİTESİ		
	Self-collected HPV Test	Jinekolog HPV	Jinekolog PAP
<b>Nobbenhuis MA</b>	%88	%93	%78
<b>Sellors JW</b>	%86	%98	-
<b>Wright TC Jr</b>	%66	%84	%68
<b>Hilemanns P</b>	%93	%93	-

**Yönetimde HPV:**

ASC yönetiminde 3 seçenekten biri konumundadır. ALTS (ASCUS-LSIL Triage Study) 'National Cancer İnstitue (NCI)' tarafından organize ve finanse edilen randomize bir çalışmadır. 1996-2001 yılları arasındaki çalışmada 2 yıl boyunca 6 ayda bir takip uygulanmıştır. Çalışmada 3488 ASCUS, 1572 LSIL vakası yer almıştır. Direkt kolposkopi, PAP tekrarı, HPV testi seçenekleri olgulara randomize olarak uygulanmıştır. Kolposkopi sensitivitesi 100 kabul edildiğinde HPV %96 bulunmuştur.

**Tablo 5:** ALTS Çalışması.

	Sensivite	Kolposkopi Referasyon	%PPV	%NPV
<b>Kolposkopi</b>	100	-	11	100
<b>HPV</b>	96	56	20	99
<b>ASCUS</b>				
<b>Sitoloji</b>	85	59	17	96
<b>LSIL</b>				
<b>Sitoloji</b>	59	26	26	94
<b>HSIL</b>				
<b>Sitoloji</b>	35	7	58	92

### HPV ile takibin avantajları :

- NPV $\geq$ %99 (hastalık yok dendiğinde gerçekten olmama durumu)
- High grade CIN tesbitinde sensitivitesi  $\geq$  %95
- Kolposkopi referansında %50 azalma
- Kolposkopi spesifitesinde artış
- LBP ile kullanıldığında aşılama için refleks testin kullanılabilmesi<sup>47</sup>

### Dezavantajı ise :

- Henüz yaygın olmaması<sup>47</sup>
- Ülkemizde maliyetinin yüksek olması

2006 yılında yayımlanan bir meta-analizde 20 çalışma değerlendirilmiş ve HPV testinin ASC-US triyajındaki yeri araştırılmıştır. Sonuç olarak; HPV testinin ASC-US lu hastalarda CIN2 ve üzeri lezyon saptama sensitivitesi % 92.5, CIN 3 ve üzeri lezyon saptama sensitivitesi %95.6 olarak saptanmıştır (spesifite %62, %59)<sup>48</sup>.

### **CIN Tedavisi Sonrası Takipte HPV'nin Yeri :**

2004'te yayınlanan ve CIN tedavisi sonrası HPV test ile PAP testi karşılaştıran bir çalışmada pre-operatif HPV(+)’liği %82.2 bulunmuştur. Post-operatif dönemde tedavi başarılı olarak uygulanan olgularda HPV %84.2(-), %15.8 (+) bulunmuş. Tersine başarısız tedavi uygulananlarda HPV %17.2 (-) bulunurken, HPV (+)’liği %82.2 olarak tamamen tedavi öncesi oranla aynı bulunmuştur. Kontrol smear ile karşılaştırıldığında takipte HPV'nin %28-42 daha iyi belirleyici olduğu belirtilmiştir<sup>49</sup>.



**Tablo 6:** Çeşitli Servikal Kanser Tarama Yöntemlerinin Karşılaştırılması<sup>50</sup>.

Tarama Testi	Sensitivite	Spesifite	Karakteristik
Sitoloji	(44–78%)	(91–96%)	Laboratuvar,altyapı eğitim gereksinimi
HPV DNA testi	(66–100%)	(61–96%)	Objektif , sağlıklı değerlendirme, laboratuvar,altyapı gereksinimi pahalı bir test
VIA	(67–79%)	(49–86%)	Teknoloji gereksinimi az ucuz, hızlı tedavi
VIAM	(62–73%)	(86–87%)	imkanı sunar
VILI	(78–98%)	(73–93%)	
Kolposkopi	(44–77%)	(85–90%)	Oldukça pahalı

VIA: visual inspection with acetic acid; VIAM: magnified visual inspection with acetic acid; VILI: visual inspection with Lugol's iodine.

### SERVİKAL HPV ENFEKSİYONU

Genital human papilloma virus (HPV) enfeksiyonu A.B.D'de en yaygın cinsel yolla bulaşan hastalıktır. Her yıl yaklaşık 6.2 milyon kişinin yeni enfeksiyona yakalandığı tahmin edilmektedir. Dünya genelinde sıklığı 1.4% ile 25.6% arasında olduğu belirtilmektedir<sup>51</sup>. Ülkemizde sınırlı sayıda hasta ile daha önce yapılan çalışmalarda HPV prevalansının 2% ile 6% arasında olduğu belirtilmiştir<sup>52,53</sup>. Enfeksiyonların çoğu klinik semptomlara yol açmaz ve kendi kendini sınırlar, ancak onkojenik tipler ile oluşan enfeksiyonlar kadınlarda servikal kansere neden olabilir. Serviks kanseri-HPV ilişkisi ilk olarak 1980'lerin başında alman virologist Herold Zun Hausen tarafından belirlenmiş, zamanla daha iyi anlaşılmıştır.

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlardaki kansere bağlı ölümler içerisinde meme kanserinden sonra ikinci sıklıktadır<sup>54</sup>. Neredeyse tamamında(%99.7) HPV DNA izole edilmektedir<sup>55,56</sup>. Viral DNA yüksek gradeli servikal intraepitelyal lezyonlarda %70-90, LGSIL'da ise %20-50 oranında saptanmaktadır<sup>54</sup>. ASCUS yada AGUS' ta ise %20-40 oranında görülebilmektedir<sup>36</sup>.

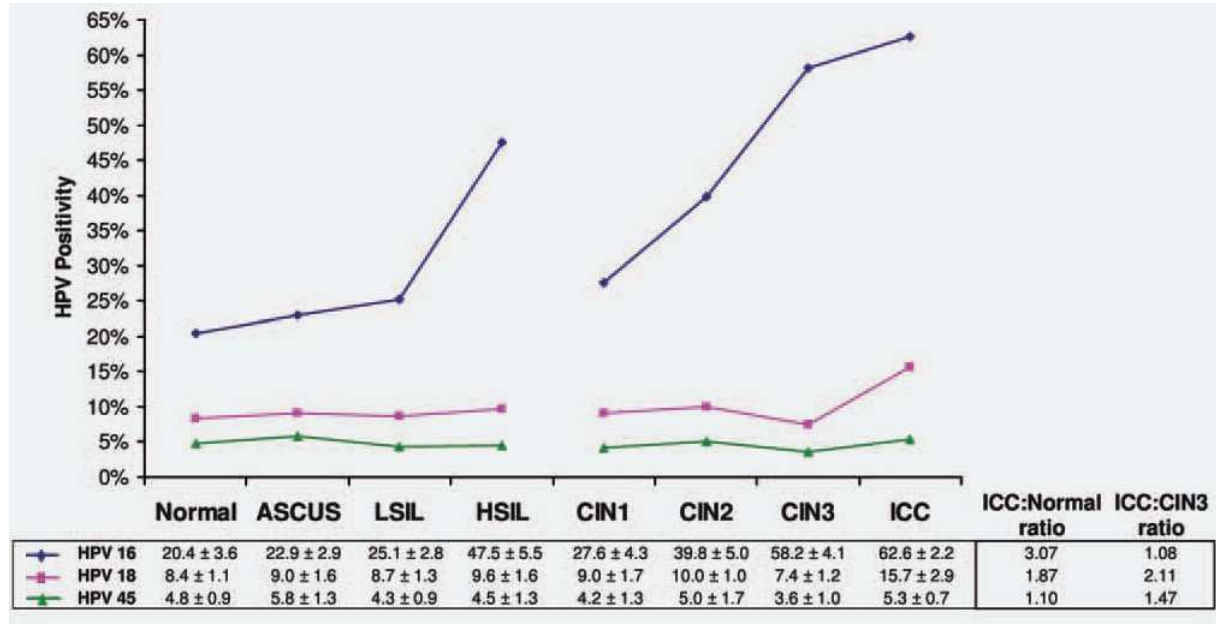
Human Papilloma Virus (HPV) papovaridea ailesinden bir DNA virüsüdür. HPV küçük, sirküler, çift sarmallı bir DNA virüsü olup, 200'den fazla tipi tanımlanmış ve bunlardan 40 tanesinin genital kanalı enfekte ettiği bilinmektedir<sup>57</sup>. Papilloma virüsler sıkı sarmallanmış, yaklaşık 8000 baz çifti uzunluğunda çift sarmal DNA molekülü içerirler. Tam virion merkezde DNA çekirdeği ve çevresinde 45-55 nm çapında protein kapsidden oluşur. Kapsid ikozahedral şekildedir. İnsanları enfekte eden ve yüzey antijenlerine göre sınıflandırılan birçok virüsün aksine papillomavirüsler DNA baz çifti sekanslarına göre sınıflandırılırlar. Yakınlığın derecesi hibridizasyon homologluğunun derecesi ile belirlenir. İnsan papillomavirüsleri sadece epitelyotropik organizmalardır ve epitelin hasarına bağlı sekonder etki olarak destek yapılarında değişiklikler oluştururlar. HPV deri ve mukoz membranları da içeren tüm epitelyal yüzeyleri enfekte eder. Enfekte epitelyum, enfekte alanda epitel proliferasyonu, değişik derecelerde epitel kalınlaşması ve papillomatöz ile karakterizedir. Mukozal HPV tipleri iki gruba ayrılmıştır: düşük riskli ve yüksek riskli gruplar tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7:** HPV Genotiplerinin Risk Gruplarına Göre Dağılımı.

Yüksek Riskli Genotipler
Yaygın Tipler : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82
Düşük Riskli Genotipler
Yaygın Tipler : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81

Düşük riskli gruplar benign anogenital kondiloma ve düşük grade skuamoz intraepitelyal lezyonlara yol açarken, yüksek riskli gruplar anogenital kanserleri oluşturmakta ve servikal kanserlerin %99.7'sinde saptanmaktadır. Onkojenik HPV tipleri içinde 16 ve 18 servikal intraepitelyal neoplazilerin (CIN) %52'sinden ve servikal kanserlerin ise %77'sinden sorumlu iken, HPV 6 ve 11 ise anogenital kondilomların %90'ından sorumludur<sup>58</sup>. 2012 yılında Guan ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanalizde sitolojisi normal vakalarda HPV tip 16 prevalansı % 20.4, ASC-US lu vakalarda %22.9 olarak saptanmıştır. Servikal lezyonun derecesi ilerledikçe HPV tip 16 prevalansıda artmaktadır. Sırasıyla CIN1'de 27.6% , CIN2'de 39.8% , CIN3'de 58.2% , invaziv skuamoz karsinomda 62.6% HPV tip 16

saptanmıştır<sup>59</sup>. Şekil 4'te HPV tip 16, tip 18 ve tip 45'in servikal lezyonun derecesine göre prevalansı özetlenmiştir<sup>59</sup>.



**Şekil 4:** Hastalığın Derecesi ile HPV Tip 16,18 ve 45 Pozitiflik Oranları<sup>59</sup>.

### Viral Yapı :

HPV viral yapısı zarfsız, protein kapsid ile içerdiği çift sirküler viral genomdan ibarettir. HPV 8 gene sahiptir ve bunlar “open reading frame” (ORF) olarak bilinir. Bunlar fonksiyonel viral proteinleri kodlar. Bu genom 3 bölgeye ayrılır .Viral genom, transformasyon ve replikasyondan sorumlu erken (E1-E7 okuma proteini), kapsid proteinlerini sentez eden geç ( L1-L2 ) ve replikasyonun orijin aldığı, transformasyon ve replikasyonun kontrol edildiği kodlama yapmayan bölge (noncoding region: NCR veya longcoding region=LCR) olmak üzere üç farklı bölgeden oluşmaktadır. HPV genom ve fonksiyonları tablo 8’de özetlenmiştir.

L1 tarafından kodlanan protein, kapsidde bulunan başlıca proteindir ve papillomavirusler arasında oldukça korunmuş ve her HPV tipinde benzer olan proteindir. Diğer yandan, L2 tarafından kodlanan protein değişik HPV tipleri arasında çok farklıdır ve HPV tipleri arasındaki antijenite farklılığını ortaya çıkarır. Geç bölgede transkribe olan tüm proteinler hücre kökenli transkripsiyonel proteinler tarafından düzenlenir ve sadece terminal matürasyon gösteren skuamöz epitelyal hücrelerde üretilir. L1 ve L2 tarafından kodlanan kapsid proteinlerinin miktarı epitelyum terminal matürasyonu ile yüksek oranda korelasyon gösterir. Kondülom gibi iyi diferansiye

HPV tarafından oluşturulan lezyonlar L1 ve L2 tarafından kodlanan proteinlerden zengindir; buna karşın, yüksek dereceli CIN lezyonları gibi oldukça az diferansiye olan lezyonlarda çok az miktarda kapsid proteinleri bulunur. Tanımlamaya göre yeni HPV tipinin E6 ve E7'nin nükleotid sekansları bilinen HPV tiplerinin aynı sekansları ile %98'den fazla homolog olamaz. %90-98 arası benzerlikte protipe uyan subgruba dahil edilir.

**Tablo 8:** HPV Genom ve Fonksiyonları.

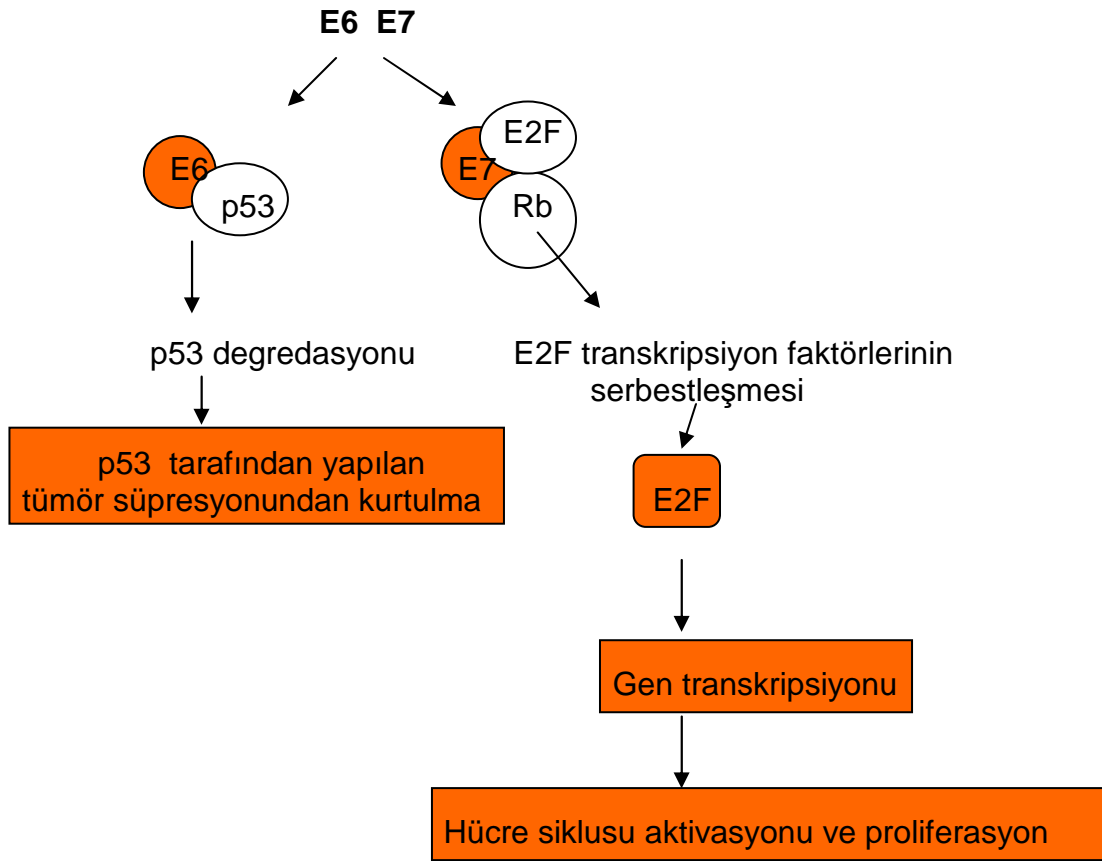
Open reading frame	Fonksiyonu
E1	Viral replikasyon
E2	Viral transkripsiyon ve replikasyon regülasyonu
E4	Sitoskeletal proteinlerle etkileşim
E5	MHC-class 1 proteinlerinin "down" regülasyonu
E6	Onkoprotein; tümör supresör protein P53'e bağlanır
E7	Onkoprotein; tümör supresör protein retinoblastoma bağlanır
L1	Majör viral kapsid protein
L2	Minör viral kapsid protein

**Patogenez :**

HPV akut enfeksiyonun başlangıcında transformasyon zonundaki skuamoz metaplazik epitelyal hücreleri enfekte eder. Skuamoz metaplazi adolesanlarda ve erken adult dönemde aktiftir. Enfeksiyon L1 ve L2 kapsid proteinlerin konakçı hücre reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. İnfeksiyonun başlayabilmesi için epitel yüzeyinde travma ile yüzeyin bozulması gerekir. Diğer pek çok virus gibi HPV 16 ve

33 konak hücreye, hücre yüzeyindeki *heparan sülfat* aracılığıyla tutunur. HPV tutunmasında ikincil bir reseptör veya stabilize edici proteoglikanlar da rol oynayabilir.

HPV deri ve mukozadaki mikro yarıklar yoluyla skuamöz epitelyumun bazal hücrelerine ulaşır genomunu bu hücrelerin nükleusunda epizomal forma sokar ve "rolling circle" ( yuvarlanan çember ) replikasyon modeli ile nükleusta çoğalır. E1 proteini viral DNA replikasyonu, E2 proteini ise hem viral replikasyon hem de transkripsiyonun kontrolü için gereklidir. Bu proteinler HPV genomunun bazal hücrelerin nükleusunda epizomal halde kalmasını ve replikasyonunun devamını sağlar. E1 ve E2 kompleks oluşturarak LCR2 'deki replikasyon orijinine bağlanır ve DNA replikasyonunu başlatır. E1 proteininin helikaz aktivitesi vardır. E2 proteini ayrıca E6 ve E7 genlerinin ekspresyonunu baskılar. HPV' nin sadece bir sarmalı transkribe edilir. E4 proteini hücreye şeklini veren sitoskeletona bağlanarak yapısını bozar. E5 proteini hücre membranındaki üreme faktör reseptörlerine bağlanarak hücre proliferasyonunu stimüle eder. E6 ve E7 proteinleri hücreleri transforme edici proteinlerdir. Hücrelerin transformasyonu viral DNA konak hücre genomuna entegre olduğunda gerçekleşir. Sadece YR-HPV tiplerinin genomları konak hücre DNA'sına entegre olur. Oysa DR-HPV tiplerinin genomu benign ve düşük grade lezyonlarda hücre nükleusunda epizomal DNA olarak yani selim lezyonlarda viral genom her zaman ekstrakromozomal epizom olarak bulunur. HPV DNA'nın entegrasyonu sırasında normalde viral onkogenleri baskılayan E2 proteininin geninde ( E2 ORF'unda ) bozulma meydana gelir ve viral onkoproteinler olan E6 ve E7 aktive olur ve daha stabil olarak eksprese edilirler. E6 proteini, tümör supresör protein P53'ün fonksiyonunu inhibe eder. Böylece hücrelerin genetik stabilitesinin korunamaması ve apoptozisin inhibe olması sonucunda hücrelerin transformasyon riski artar. Ayrıca E6'nın telomerazı aktive etmesi de hücrelerin sürekli proliferasyonuna neden olur. E7 ise diğer bir tümör supresör protein olan retinoblastoma ( Rb )'yı inaktive eder. E7 diğer tümör supresör proteinler olan p107 ve p130 ile de birleşir. Normal hücrelerde Rb, hücrenin E2F transkripsiyon bağlarına bağlanır. Böylece E2F, hücrenin S fazına ilerlemesinden sorumlu genlerin promotorlarına bağlanamaz ve transkripsiyon baskılanır. E7'nin Rb'ye bağlanması ile E2F serbest kalır ve hücre siklusunun devamı için gerekli proteinler sentez edilir ve hücreler sürekli çoğalır. Düşük risk HPV tiplerinin E6 ve E7 proteinleri p53 ve Rb'yi inaktive etmez. HPV bağımlı onkogenез şekil 5 'te özetlenmiştir.



**Şekil 5:** HPV Bağımlı Onkogenez.

Viral genom nükleusta persiste olur ve hücrelerin mitozu ile diğer yeni hücelere aktarılır. Replikasyonun erken dönemlerinde E6 ve E7 parabazal hücrelerce eksprese edilir. İki geç protein olan virionların toplanması ve DNA paketlemesinden sorumlu L1 ve L2'nin ekspresyonu ise oldukça geç ve matür skuamoz epitelyumda olur. Üretimin son basamağı olan enfekte virion oluşumu için enfekte epitelyal hücrelerin terminal farklılaşması gereklidir. Enfekte virüslerin salınımı ise epitelyal hücrelerin döngüsü içindeki son basamak olan deskuamasyon sırasında oluşur. Sonuçta HPV enfeksiyonunun devamı kesinlikle epitelyal hücrelerin farklılaşma sürecine bağlıdır. Virus ilk olarak bazal keratinositleri enfekte eder, fakat yüksek orandaki viral proteinlerin ekspresyonu farklılaşmış epitelyal hücrelerde olur. Enfeksiyonun ilk aşamasında hücre başına 50- 100 kopya replikasyonu olurken, enfekte hücrelerin farklılaşmaya başlaması ile hücre başına en az 1000 ile birlikte aşırı E6, E7 ve geç proteinler üretilmeye başlanır. E6 ve E7 proteinlerinin ekspresyonu yüksek "grade"li lezyonlara progresle artış gösterdiğinden, terapötik aşular için çok iyi bir hedeftir. Bu süreçler non-litik olduğundan bu sırada inflamatuvar

süreçlerde çok az bir etkilenme olur. Sonuçta HPV konakçı immün sistemden pratik olarak gözükmez bir şekilde çok uzun bir süre kalır. HPV' nin prodüktif infeksiyonu yüzeysel tabakalarda sitoplazmik vakuolizasyon, perinükleer halo ve genellikle büyük, hiperkromatik nükleus ile karakterize " koilostoz " denilen sitopatik etki oluşturur. Koilostoz, boşluk anlamına gelen koilos kelimesinden gelir. HPV replikasyonu bazal tabaka hariç epidermin diğer tabakalarında aşırı proliferasyona yol açar ve hücrelerde hiperplazi ( akantoz ) ve hiperkeratoz oluşur.

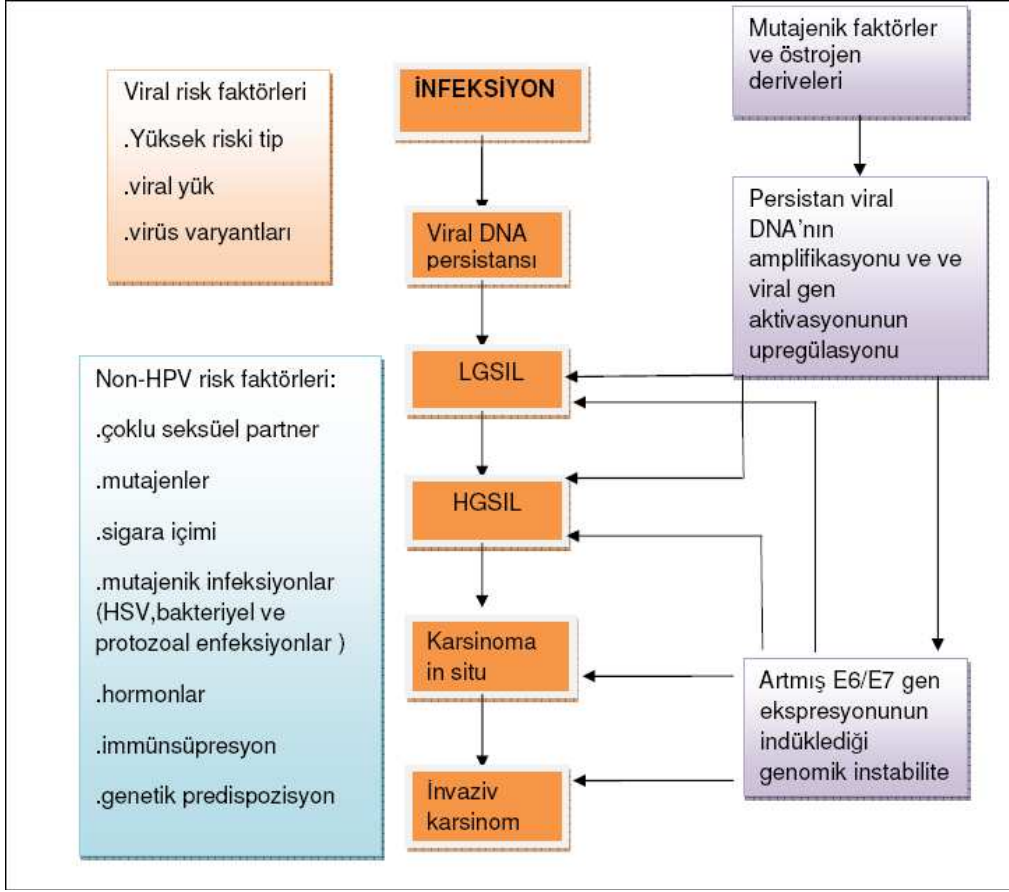
### **HPV nin Doğal Seyri :**

HPV' nin insanda onkogenik süreci tetikleyen ciddi mekanizmalara sahip ve dünyada son derece yaygın olmasına rağmen, HPV infeksiyonu genellikle lokal olarak kalır ve spontan olarak geriler. HPV epiteli enfekte edebilmek için skuamokolumnar bölgedeki bazal ve parabazal hücrelere ulaşmalıdır. Aynı zamanda bu olay transformasyon bölgesinde metaplazik skuamöz epitelin immatür bazal yada parabazal hücrelerden oluştuğu immatür kısımlarında ortaya çıkar. Mitotik olarak aktif olan hücre enfekte olduğunda virüs hücre içinde latent formda kalır ve DNA nükleusta yer alırken replikasyon sadece normal hücre siklusu ile eş zamanlı oluşur. Bu duruma *latent enfeksiyon* denir. Bunlar morfolojik olarak normal hücrelerdir. Tam virion üretilmediğinden latent enfeksiyonu olanlar enfeksiyonu başkalarına bulaştırmazlar ve sadece HPV DNA hibridizasyonu gibi yöntemlerle saptanırlar. Çoğu kadında ilk ortaya çıkan HPV enfeksiyonu hiçbir tedaviye gerek kalmadan normal konakçı immünolojik savunma mekanizmaları sayesinde kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak tam bilinmeyen nedenlerle bazı bireylerde latent papillomavirüsler hücre siklusundan bağımsız olarak replikasyona başlamakta ve çok miktarda virion ortaya çıkmaktadır. Bu döneme *prodüktif viral dönem* denir. Bu dönemde viral replikasyon başlıca intermediyat ve süperfisyal hücrelerde ortaya çıkmakta ve en fazla viral yük terminal diferansiye hücrelerde bulunmaktadır. Viral replikasyonun erken genler tarafından kontrol edilmesine rağmen epitelyal hücreler diferansiye oldukça konak epitel hücreleri tarafından diferansiyasyon spesifik transkripsiyonel faktörler üretilmekte ve viral DNA'yı çevreleyecek kapsid proteinleri sentez edilmektedir. Virusun vücuttan eradikasyonu, tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre eden YR HPV tiplerinde ( Tip16 ve18 ) eradikasyon uzun sürmektedir. Hastaların % 10'unda persistan infeksiyon görülür ve bu olgularda invaziv servikal kanser gelişmesi 15-20 yıllık bir süreci kapsamaktadır. Sekiz aydan daha uzun sürede HPV DNA'nın tespiti persistan infeksiyonun göstergesidir.

HPV'nin temizlenmesi için hem "innate", hem de adaptif immünite gereklidir. "Innate" immün sistem inflamasyon ve kemotaksis ile patojenin tanımlanması için kompleks bir cevap oluşturarak, adaptif immün sisteme bir köprü gibi işlev görür. "Innate" immün sistemdeki en önemli özellik ise özellikle dendritik hücre ve makrofajlarda bulunan patojen ve ilişkili moleküler paternleri tanıyan "Tool-like" reseptörlerin (TLRs) olmasıdır. TLR aktivasyonu ile sonuçlanan "innate" immün sistem mekanizması sitokinler (interferonlar; IFN alfa, beta), inflamasyon başlatıcılar (interlökinler) ve kemotaksis ile oluşur. Hücrel immün sistemin HPV kontrolündeki yeri immünitesi baskılanmış kişilerdeki HPV enfeksiyonunun persistansının gözlemlenmesinden elde edilmiştir. HPV ve ilişkili hastalıklarda E6 ve E7'ye karşı CD4 ve CD8 T-hücre cevabının HPV kontrolündeki yeri açıktır. T-regulatuvar immün sistemin azalması lezyonun progresyonu ile sonuçlanır. E6 ve E7'nin entegrasyonu bu onkoproteinlerin ekspresyonunu başlattığından, E7 ve E7'ye karşı immün sistem etkisi entegrasyonu durdurarak, HPV kontrolünü sağlayacaktır. Son zamanlarda dikkatler çeşitli görevleri olan E2, E4, E5 ve L1/L2 proteinlerine karşı oluşan hücre-bağımlı cevaplar üzerine yoğunlaşmıştır. HPV ile enfekte olan kişilerin hepsinde tespit edilebilir düzeyde antikor cevabı yoktur. HPV latent, non-litik enfeksiyon oluşturduğundan ve viremi fazı olmadığından dolayı HPV'na karşı antikorlar HPV DNA tespitinden 8 -18 ay kadar uzun süre sonra ve düşük düzeyde gelişir. Üstelik HPV ile enfekte keratinositlerin yüzeylerinde az miktarda HPV antijeni sunmaları da virusun immun cevaptan kaçmasında rol alır.

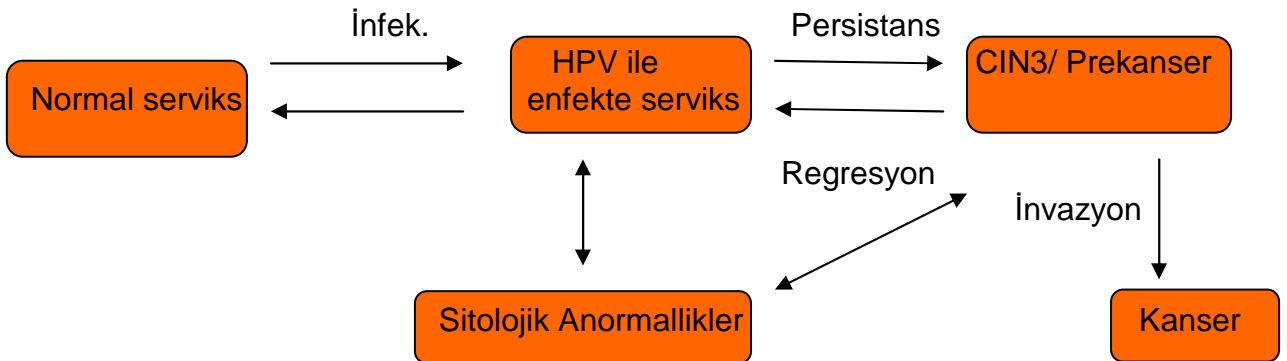
Buna karşılık servikal kanser gelişmesi için HPV enfeksiyonu gerekli fakat tek başına yetersiz bir sebeptir. Sigara, cinsel aktivitenin erken yaşta başlaması, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, immün yetmezlik, multiparite, çok sayıda cinsel partner olması ve diğer cinsel yolla geçen enfeksiyonların varlığı gibi kofaktörler karsinogenezde rol alır. HPV ve kofaktörlerinin servikal karsinogenezdeki etkileri şekil 6'da özetlenmiştir.





**Şekil 6:** HPV ve Kofaktörlerin Malign Transformasyona Yol Açması.

Servikal kanserin gelişimi için yüksek risk HPV enfeksiyonu mutlak gereklidir. HPV enfeksiyonunun servikal kansere progresyonu 4 aşamada gerçekleşir. Bulaşma, akut HPV enfeksiyonu, persistan HPV enfeksiyonu ve prekanseröz değişiklikler ve invaziv serviks kanseri<sup>60</sup>.



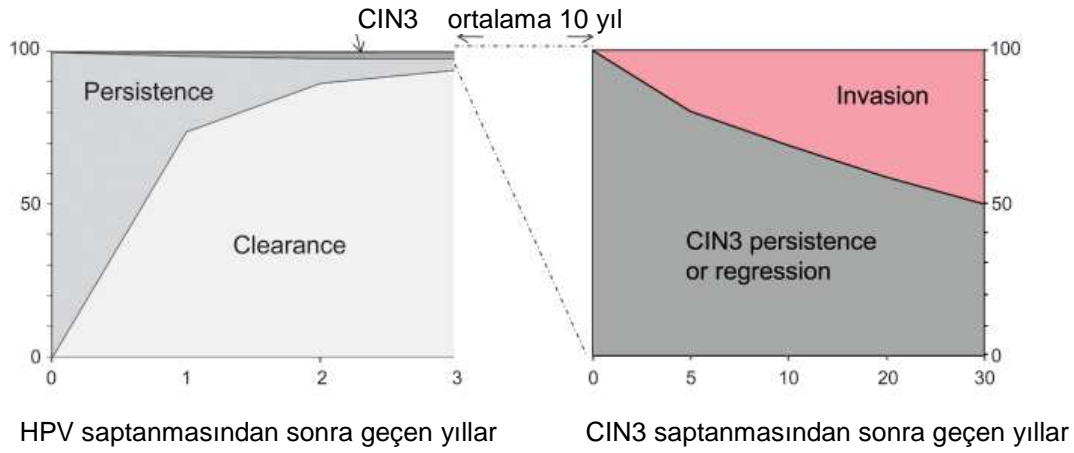
**Şekil 7:** HPV nin Doğal Seyri.

HPV bulaşı cinsel ilişki sırasında cilt teması ile oluşur. HPV enfeksiyonu için riskli grup birden çok cinsel partnere sahip olmak, ilk cinsel ilişki yaşının küçük olması ve seksüel partnerin hpv (+) olmasıdır. HPV prevalansı gençlerde ve 20' li yaşlardaki kadınlarda yüksektir ve yaşla birlikte prevalans azalır. Bir çalışmada 9557 hastada, 14-19 yaş aralığında HPV prevalansı % 35, 50-65 yaş aralığında prevalans % 6 olarak bildirilmiştir<sup>61</sup>. 49665 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada yüksek riskli HPV prevalansının en yüksek olduğu yaş grubu genç yaş grubunda olmasına rağmen CIN 3 ve üzeri lezyon insidansının en yüksek olduğu yaş grubu 25-29 yaş, prevalansın en yüksek olduğu yaş grubu 35-39 yaş grubu olarak belirtilmiştir<sup>62</sup>. 65-69 yaş grubundaki CIN 3 ve üzeri lezyon insidansı, 15-19 yaş grubu ile benzer bulunmuştur<sup>62</sup>. Adolesanlarda HPV daha sık saptanmasına rağmen, 21 yaş altında servikal kanser insidansı % 0.1'dir<sup>63</sup>.

Afrikanlı kadınlar üzerinde HPV prevalansının araştırıldığı bir çalışmada YR-HPV prevalansı %12.5, sitolojisi normal olan hastalardaki YR-HPV prevalansı % 8.7 olarak belirtilmiştir. Prevalans 35 yaş altı hastalarda yüksek bulunurken (%18), ilerleyen yaşla birlikte prevalansın azaldığı saptanmıştır. YR-HPV enfeksiyonunu riskinin sigara içenlerde, çok eşlilerde, oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>64</sup>.

HPV enfeksiyonu normal ve anormal sitolojiye sahip hastalarda büyük oranda regrese olmaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri ile persistan enfeksiyon preinvaziv yüksek dereceli lezyonlar ve invaziv kanser için artmış insidans ile ilişkilidir. Çoğu HPV enfeksiyonları geçicidir, % 70 1 yıl içinde, % 91 2 yıl içinde geçer. YR-HPV persistansının uzun sürmesi, HPV nin temizlenmesi olasılığını düşürmektedir ve daha olasılıkla preinvaziv ve invaziv hastalığa ilerlemektedir. Düşük dereceli lezyonların yüksek dereceli lezyonlara göre gerileme ihtimali daha yüksektir. Tahminlere göre hafif displazilerin % 60 gerilemekte, % 10 şiddetli displaziye ilerlemekte, % 1 invaziv kansere ilerlemektedir. Buna karşılık CIN3 lezyonlarının %33 regrese olmakta % 12 invaziv kansere progrese olmaktadır. Şekil 8'de karsinogenik HPV persistansı ve CIN3 persistansı şematize edilmiştir. 16-23 yaş aralığında anormal sitoloji hikayesi olmayan 1203 hasta üzerinde yapılan 4 yıllık prospektif bir çalışmada HPV 16-18 enfeksiyonunun %93 oranında 36 ayda temizlendiği belirtilmiştir<sup>65</sup>. 18 yaş ve üzeri ASC-US veya LSIL saptanan 4504 kadında yapılan prospektif bir çalışmada HPV enfeksiyonunun 24 ayda % 91 oranında temizlendiği izlenmiştir<sup>66</sup>. 18-22 yaş aralığında 187 LSIL li hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada 1 ve 3 yıllık

takipte sırasıyla %61 ve %91 oranında sitoloji negatif saptanmıştır. Sadece % 3 vaka CIN3' e ilerlemiştir<sup>67</sup>. Adolesanlarda yapılan histolojik olarak CIN 2 saptanan 2 daha küçük çalışmada 18 aylık ve 3 yıllık takipte lezyonun sırasıyla % 65 ve %75 oranında regrese olduğu izlenmiştir<sup>68,69</sup>. HPV prevalansı yaşla azalmakla beraber, HPV persistansı riski yaşla birlikte artmaktadır<sup>66</sup>. HPV nin persiste ettiği hastalar servikal kanser gelişimi için artmış riske sahiptir. Bir yıl veya 2 yıl HPV persistansında, özellikle tip 16 genotipinde takip eden yıllarda CIN3 ve üzeri lezyon gelişme riski%20-30 dur<sup>70</sup>. Tedavi edilmemiş CIN3 lezyonu 30 yıl içerisinde % 30 invaziv kansere ilerlemektedir<sup>71</sup>. Bu nedenle HPV testi 30 yaş ve üzeri hastalarda HPV persistansını saptamada klinik olarak daha değerlidir.



**Şekil 8:** Karsinojenik HPV persistansı, CIN3 persistansı<sup>71</sup>.

## KOLPOSKOPİ

Kolposkopi, serviksi 6 ila 40 kez büyütüp incelemek için dizayn edilmiş bir mikroskoptur. İlk kez 1925 yılında Hinsalman tarafından servikal kanserin erken teşhisini sağlamak için geliştirilmiştir. Yıllarla birlikte öncelikle Almanya ,daha sonrada 1960 lı yıllarda İngiltere literatürüne girmiştir. Servikal sitolojinin jinekopatolojiye girmesiyle birlikte değerini kaybettiği düşünülse de, kolposkopi sitolojinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur.

Pap testi servikal kanser ve prekürsörlerinin tanısında en kost-efektif tarama testidir. Ancak pap testi sadece daha ileri diagnostik prosedürlere ihtiyacı olan hastaları normallerden ayırmaya yarayan bir yöntemdir. Sitolojisi anormal olan hastaların kolposkopik değerlendirilmesi yapılmalı ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Kolposkopi bir tanı tekniği olarak değil, doktorun histolojik tanıyı önceden tahmin etmesine yarayan ikinci bir tarama testi gibidir. Tanıda altın standart

histolojidir ve tek kesin tanı testidir. Kolposkopi konizasyon gereksinimini belirgin olarak azaltmıştır. Ancak kolposkopi pahalı, zaman alan ve deneyim gerektiren bir tekniktir.

Servikal kolposkopinin amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir.

Kolposkopik inceleme için 2 teknik kullanılmaktadır. Bunlar salin tekniği ve klasik kolposkopidir.

### **Klasik Kolposkopi:**

Klasik kolposkopide hasta litotomiye alındıktan sonra serviks ve üst vajen 6-16 lık büyütme ile incelenir. Servikal sitoloji alınacaksa servikte kanamaya neden olmayacak şekilde bu safhada alınmalıdır. Serviksdeki mukuslar kuru yada serum fizyolojik pamukla nazikçe uzaklaştırılmalıdır. Daha sonra aşağıdaki işlemlere geçilir.

### **Asetik Asit Testi:**

% 3-5'lik asetik asit solüsyonu bir pamukla servikse uygulanır. Asetik asidin yaklaşık 5 saniye kadar kalması yeterlidir. Bu solüsyon özellikle kolumnar ve anormal epitelin şişmesine neden olur. Normal epitelyum subepitelyal kapiller paterne bağlı pembe renkli görünür. Anormal epitel ise beyaz şekilde görülür(Asetowhite) ki bu normal epitelden keskin bir demarkasyon hattı ile ayrıldığı için kolayca fark edilebilir. Asetik asidin etkisi nükleer protein varlığına bağlıdır. Yüksek nükleer dansite ve yüksek protein kontrasyonları varlığında ,doku koagülasyonuna neden olduğu için ışığın epitelden geçişine engel olur. Subepitelyal kapiller patern görülemediği için de beyaz renkli bir görünüm izlenir. Asetik asidin etkisi yaklaşık 30-40 saniye sürer. Serviks %5 solüsyona % 3'den daha hızlı cevap verir ve etkisi daha uzun olur. Tekrar uygulamalarda asetowhite alan tekrar görünür.

### **Schiller İyot Testi:**

Bu testin altında yatan mantık normal matür skuamoz epitelin glikojen bakımından zengin olması, buna rağmen anormal epitelin glikojen bakımından fakir yada yoksun olmasıdır. Bu nedenle schiller solüsyonu uygulanması sonrası normal epitel koyu kahverengi-siyah arasında boyanır ki kolumnar epitel yada anormal skuamoz epitel boyanmadan kalır. Boyanma olmuyorsa Schiller testi (+) , boyanma oluyorsa schiller testi (-) olarak değerlendirilir. Premenapozal kadınlarda glikojen içeren vajen epiteli iyot tutar ve koyu kahverengi boyanır. Postmenapozal dönemde

ise vajen noktalı kahverengi serviks ise açık kahverengi boyanır. Schille iyot testinde yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Özellikle immatür metaplazi ve konjenital transformasyon zonu varlığında yanılgılar olabilir.

### **Salin Tekniği :**

Asetik asit ve schiller testinin kullanılmasıyla özellikle serviksin damarsal yapılarının değerlendirilmesi güç olmaktadır. Salin tekniği Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiştir. Bu teknik ile serviks normal serum fizyolojik ile yıkanır. Subepitelyal damarsal yapıların değerlendirilmesi için serviks büyük büyütmede, yeşil ışık filtresi kullanılarak inceleme yapılır. Kırmızı kapiller siyah olarak görülür. Bu teknik damarsal yapıların görülmesi ve yorumlanması bakımından oldukça deneyim gerektirmesine rağmen ,altta yatan histolojik paterni tahmin etme açısından asetik asit testine göre daha güvenilirdir.

Serviksin premalign lezyonlarının kolposkopik morfolojisi bir takım faktörlere bağlıdır. Bunlar:

- 1)Epitelyum kalınlığı (hücre sayısı ve maturasyona bağlı)
- 4)Yüzey şekillerindeki değişiklikler
- 3)Kan damarlarının şekillerindeki değişiklikler.

Kolposkopide izlenen pozitif bulgular aşağıda anlatılmıştır.

**Asetowhite Değişiklikler :** Kolposkopinin en önemli bulgusudur. Tüm servikal displaziler, keratin ile kaplı olmadığı müddetçe değişik derecelerde asetowhite değişiklikler gösterirler. Fakat CIN haricinde de bazı durumlarda bu değişiklikler görülebilir ve bunların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kolposkopik inceleme ile her zaman ayırım yapılamayabilir ki bu anormal bölgelerin tümünden biyopsi alınmalıdır.

Asetowhite değişikliklerin görüldüğü durumlar :

- 1) CIN
- 2 ) HPV enfeksiyonu
- 3) CIN+ HPV
- 4) İmmatür skuamoz metaplazi
- 5) İyileşen yada rejenerasyon gösteren epitelyum
- 6) Konjenital transformasyon zonu
- 7) İnflamasyon
- 8) Adenokarsinoma/adenokarsinoma insitu
- 9) İnvaziv skuamoz hücreli karsinom

### Anormal Epitelin Vasküler Paterni:

Punktüasyon (Noktalanma): Dilate, elonge olmuş ve irregüler olarak sonlanan saç tokası tarzındaki damarlanmaya bağlı noktalanmadır. Genellikle düzgün sınırlıdır ve normal epitelyum ile aralarında keskin bir demarkasyon hattı mevcuttur. Punktüasyon özellikle inflamatuvar değişikliklere bağlı da gelişebilir. Önemli bir nokta ,inflamasyonda patern diffüzdür, kapiller damarlar birbirine daha yakındır ve normal epitel ile anormal epitelyum arasında demarkasyon hattı bulunmaz. Punktüasyondaki damarlar, normal epiteldeki kapillere göre daha genişçe dağılmışlardır ve yüzeye daha yakın oldukları için daha kolay ve belirgin görünürler.

Mozaisizm: Kapiller damarla yüzeye paralel olarak yerleşmişlerdir ve mozaik yada kaldırım taşı paterninde izlenirler. Mozaik patern, küçük, geniş, düzenli yada düzensiz şekilde olabilir.

Atipik Damarlanma: Bu damarlar terminal damarlardır. Büyüklük yerleşim ve yapı bakımından irregülerdirler. Düzenli bir patern yoktur.

İnterkapiller Mesafe: Normal skuamoz epitelde interkapiller mesafe ortalama 100 mikrometre dir. Lezyonun displazi derecesi arttıkça interkapiller mesafede artmaktadır.

Yüzey Konturu: Normal skuamoz epitelin yüzeyi düzdür. Çoğu displazi lezyonunun da yüzeyi düzdür. Fakat bazen irregülerite olabilir. Kolumnar epitelyum ise villöz görünümde dir

Demarkasyon Hattı: Normal skuamoz epitelyum ile anormal skuamoz epitelyum arasında belirgin bir demarkasyon hattı mevcuttur. Bu hat enfeksiyon olgularında daha yaygın ve dağınıktır. Benzer şekilde skuamoz epitelde normal kolumnar epitelyum arasında keskin bir demarkasyon hattı izlenir.

Lökoplaki: Lökoplaki, asetowhite epitelyum ve vasküler anomalilerde normal skuamoz epitelde görüldüğüne göre daha fazla görülür. Keratoza bağlı gelişir ve kolposkopide izlenebilir. Lökoplaki beyaz olarak görülür ve asetik asit uygulanırsa renk değişikliği izlenmez. Lökoplakilerin çevresi genelde düzensizdir. Bazı durumlarda altta yatan epitelin özelliğini gizlediği için sorun olabilmektedir.

Kolposkopik incelemenin yeterli olabilmesi için yeni skuamokolumnar bileşkenin ve atipik epitelin tüm yaygınlığının görülmesi gerekir. Yeni skuamokolumnar bileşke tam olarak görülemez yada lezyon sınırları tespit edilemez

ise kolposkopi yetersiz olarak kabul edilir. Yetersiz kolposkopik bulguların premenapozal hastalarda sıklığı %12-15 arasındadır, menapozdan sonra bu oranlarda artış gözlenir.

Kolposkopi ile erken invaziv lezyonlar tespit edilebilir. Çoğu olgularda yüksek dereceli lezyonlar düşük dereceli lezyonlardan ayrılabilir.

## ASCUS YÖNETİMİ

Servikal sitoloji prelinik kanser ve prekanseröz lezyon olma riskini belirler. Anormal servikal sitoloji altta yatan histopatoloji tam olarak yansıtmaz. Burada unutulmaması gereken Bethesda 2001'de kabul edilen LSIL ve HSIL kavramının sitoloji için geçerli olduğudur. Sitolojik LSIL, histolojik CIN1 'e karşılık değildir. Yada sitolojik HSIL, histolojik CIN 2/3 'e karşılık değildir. Anormal servikal sitoloji sıklığı tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9:** Anormal Servikal Sitoloji Sıklığı (ACOG Practise Bülten 2008).

Anormal sitoloji	Sıklık (%)
ASC-US	4.5
LSIL	1.6
HSIL	0.5
AGC	0.3

### Atipik Skuamöz Hücreler(ASC):

ASC sınıfı gerçekten bilinmeyen öneme sahip olan anormal hücrelerin varlığının bildirildiği test sonuçları ile sınırlıdır. Benign, reaktif, doku onarımına bağlı değişiklikler Bethesda sınıflamasına göre normal kabul edilmelidir ve bu nedenle ASC sınıflamasına dahil edilmezler. ASC tanısı servikal tarama programlarında saptanan en sık sitolojik anormalliktir. Servikal tarama testlerinde % 5 olarak raporlanmaktadır<sup>73</sup>. ASC(Atipik skuamöz hücreler ) başlığı altında, ASC-US ve ASC-H olarak malign potansiyel varlığının ayrımı yapılarak rapor edilir.

ASC-US: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler

ASC-H: HSIL dışlanamayan atipik skuamöz hücreler

ASC servikal intraepitelyal neoplazi riskini belirten 1 milyon smearin incelendiği bir çalışmanın sonuçları ;

- Yüksek risk HPV DNA saptanan ASC-US vakalarında CIN 2 ve üzeri lezyon saptanma oranı %15, invaziv kanser saptanma oranı %0.2
- ASC-H sitolojisinde CIN 2 ve üzeri lezyon saptanma oranı %38, servikal kanser % 2.7 . Yüksek risk HPV saptanan olgularda CIN 2 ve üzeri lezyon oranı (%50), HPV(-) olan olgulardan (%11) daha yüksektir. ( Servikal kanser oranı sırasıyla %2.2, % 1)<sup>74</sup>

**ASC-US** : Adından da anlaşılacağı gibi sitoloğun tanımı tam olarak belirleyemediği durumları tarif etmektedir. Tanım olarak reaktif değişiklikler ile SIL arasında olan hücre anomalileri olarak karşımıza çıkar. ASC-US sitoloji kriterleri aşağıda gösterilmiştir:

1. Nükleer genişleme , normal intermedier skuamoz hücre nükleuslarının 2.5-3 katı arasında ve nükleer/sitoplazma oranı hafifçe büyümüş.
2. Nükleer büyüklük ve şekil bakımından varyasyon, binükleasyon görülebilir.
3. Hafif hiperkromazi –kromatin granülaritesi değişir.
4. Nükleer çevre düzgün ve regülerdir. Limitli irregülerite görülebilir.

1992 NCI çalışmasına göre bir sitoloji kliniğinde ASCUS tanısı alan olgular toplam smearlerin % 5' ini geçmemelidir. Bir patoloji laboratuvarında ASC-US sonucu LSIL'den 2, en fazla 3 kat fazla görülmelidir. Sitoloji laboratuvarlarında bu değer kalite kontrolü için kullanılmaktadır<sup>75</sup>.

PAP testi sonucu ASC-US saptanan olguların takibinde amaç, daha ileri lezyonlar olan CIN2 ve CIN 3 lezyonlarının saptanmasıdır. Unutulmaması gereken konulardan biride benzer sitolojik anormalliklerin bazı spesiyal gruplarda riskleri farklıdır (2006 Consensus Guideline). Spesiyal gruplar adolesanlar, gebeler, menapozal hastalar ve immunsuprese hastalardır. Adolesanlarda cinsel aktif hastaların %57 si HPV ile enfektedir<sup>67</sup>. Adolesanlarda HPV enfeksiyonları 8 ayda, en geç 24 ayda iyileşir. Çoğunluğu persistan değil reenfeksiyondur. HPV ye bağlı sitopatoloji çoğunlukla spontan iyileşir. Bu popülasyonda triaj amaçlı HPV testinin yeri yoktur.

ASC-US sitolojili hastalarda uygulanacak yaklaşım seçenekleri şu şekildedir;

1. PAP testin 4-6 ayda bir tekrarlanması ve anormal bulgu saptandığı takdirde kolposkopi uygulanması.
2. Hemen kolposkopi uygulanması.



### 3. HPV testi uygulanması.

**Refleks HPV Testi:** Pozitif veya negatif HPV testi sonucu yüksek riskli HPV tipleri için kullanılır.

- Pozitif HPV test : 30 yaş üzerinde kolposkopiye refere edilir.

- Negatif HPV test:

- 30-65 yaş: Sitoloji ve HPV testi ile 5 yıla kadar izlem

HPV negatif ASC-US çoğunlukla maturasyondaki bir anormallik veya atrofi, inflamasyon gibi hücresel değişikliklerle ilişkilidir.

**Persistan HPV-negatif ASC-US:** Genellikle inflamasyon ve atrofiyle ilişkilidir. Pelvik muayenesi normal olan, postkoital kanama, anormal uterin kanama gibi semptomları olmayan hastalar yıllık smear takibiyle takip edilmelidir.

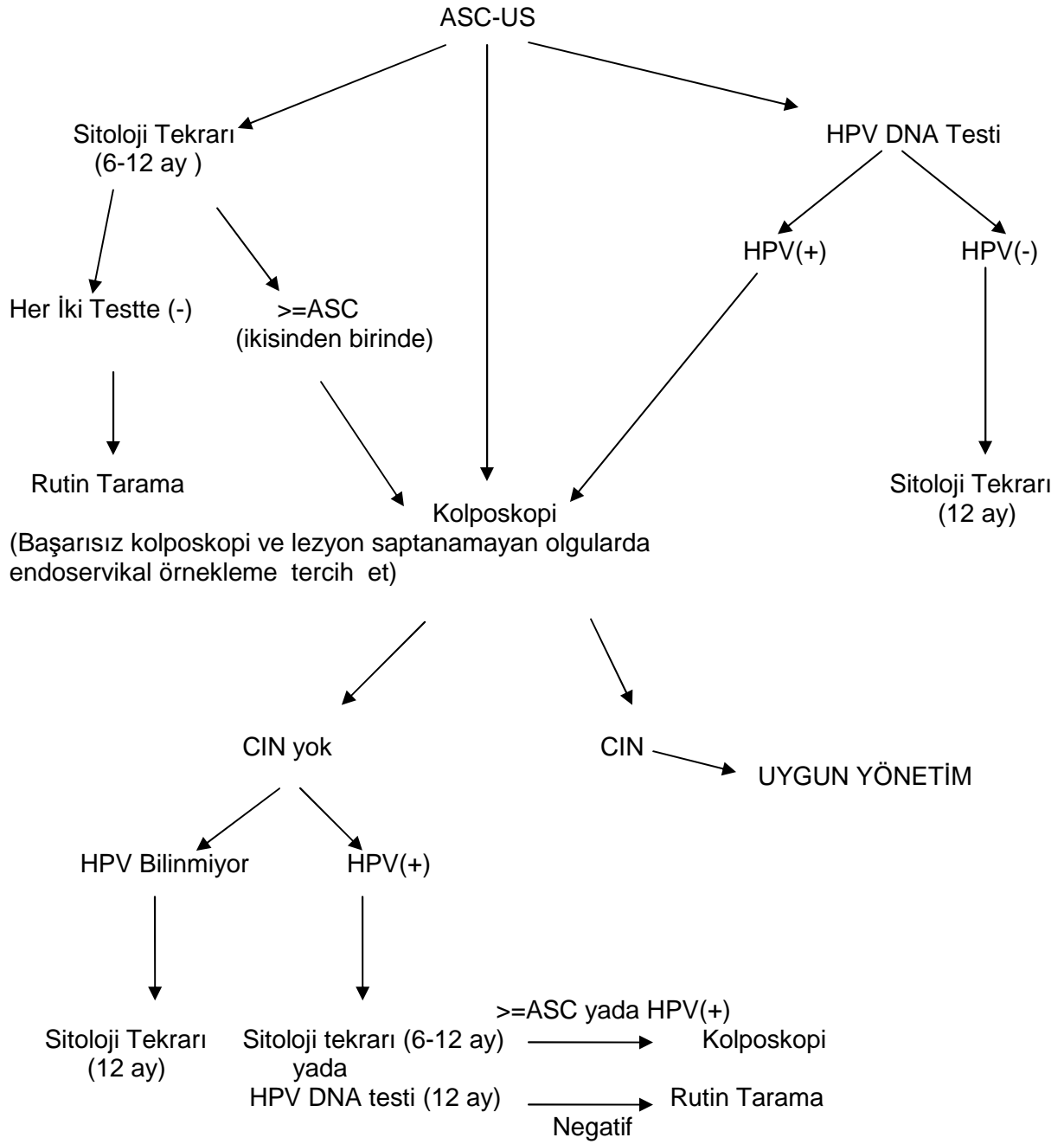
**Sitoloji Tekrarı:** Sitoloji tekrarı 6-12 aylık aralarla yapılır ve normale rutin taramaya geçilir. İkinci bir anormal smear sonucunda kolposkopik biyopsi yapılır. Tek bir sitoloji almak kayda değer bir sitolojik anormalliğin atlanmasına neden olabilir(%15-33). İnter ve intraobserver değişkenlikte göz önüne alındığında smear tekrarı gereği doğmaktadır.

**Kolposkopi:** Overdiagnosis ve overtreatmenta neden olabilmekle birlikte hemen kolposkopi seçeneği de ASC-US yönetiminde önerilen yöntemlerden biridir.

#### **Kolposkopik Biyopsi Sonrası Yönetim :**

- o Biyopsi sonucu CIN 2, 3 ise uygun yönetim
- o Kolposkopik biyopsi sonucu normal (En fazla CIN 1 ) ve HPV negatif ise veya test uygulanmamışsa sitoloji tekrarı 12 ay sonra önerilmektedir<sup>76,77</sup>.
- o Kolposkopik biyopsi sonucu en fazla CIN1 ve HPV (+) ise takip eden 2 yıl içerisinde % 10-12 oranında CIN 2,3 saptanma riski mevcuttur<sup>78</sup>. Bu nedenle bu hastaların yakın takibi önemlidir. Bu hastalarda 6-12 aylık aralarla sitoloji tekrarı veya 12 ay aralarla HPV DNA testi önerilmektedir. HPV testi (+) ise veya sitoloji tekrarında ASC veya üzeri lezyon saptanırsa hastalar kolposkopik biyopsiye yönlendirilmelidir. 2 normal sitoloji veya tek negatif HPV testi varlığında rutin taramaya geçilebilir<sup>76,77</sup>.

Bu yaklaşımların CIN 2,3 saptama oranları sitolojide %88 , YR-HPV testinde %92, kolposkopi %60 olarak tanımlanmıştır. Sık görüldüğü için CIN 2 ,3 olgularının yarısında anormal sitoloji ASC-US tur.



**Sekil 9:** ASC-US Yönetimi.

ASC-US yönetiminde amaç hangi hastaların kolposkopiye yönlendirileceğinin öngörülmesidir. Çünkü kolposkopi pahalı bir tetkiktir ve hastalarda anksiyeteye neden olmaktadır. Sitoloji tekrarına göre YR-HPV testi CIN3 ve üzeri lezyonları saptamada daha yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir.

**Tablo 10:** Çeşitli Çalışmalarda ,HPV(-) ,HPV(+) ve ASC-US'lu Hastalarda CIN 2/3 ve Üzeri Lezyon Saptanma Oranları.

	HPV(+)	HPV(-)	ASCUS Total Risk
<b>Cox 1995</b>	%17(14/81)	%0.74(1/136)	%6.9(15/217)
<b>Manos 1999</b>	%15(45/300)	%1.2(6/498)	%6.4(51/801)
<b>ALTS 2001</b>	%20.1(136/651)	%1.1(6/541)	%11.9(142/1192)

2006 yılında ASCPP'nin yayınladığı konsensus raporuna göre bu üç yaklaşımda uygulanabilir olarak kabul edilmiştir<sup>76</sup>. ASCCP rehberine göre ASC-US sonucu likit-baz sitoloji ile elde edilmişse YR-HPV DNA için likit-baz spesmeninde kalan rezidü hücrelerde YR-HPV DNA aranabilir. Bu hastanın HPV testi istenmesi için tekrar çağırılmasını da gerektirmez. *Reflex HPV testi* dediğimiz bu değerlendirme kost-efektiftir, kolaydır ve %44-69 hastayı kolposkopiye gitmekten kurtarır. Eğer konvansiyonel sitoloji ile smear alındıysa hastadan HPV DNA testi istemek uygundur. Bu hastalardan YR-HPV DNA pozitif olanlar doğrudan kolposkopiye yönlendirilir. Bu hastalarda CIN2 /CIN3 yada daha kötü bir histolojik sonuç çıkma olasılığı çok düşüktür<sup>76,79</sup>.

ALTS adı verilen prospektif randomize bir çalışmada yukarıda bahsedilen yaklaşım seçenekleri karşılaştırılmıştır. ASC-US veya LSIL saptanan hastalar randomize olarak 3 ayrı çalışma grubuna ayrılmıştır: 1. Hemen kolposkopi yapılanlar; 2. HPV testi uygulanan grup ; 3. Pap testi tekrarlanarak konservatif tedavi uygulanan grup. Hemen kolposkopi uygulanan 1163 hastadan % 14.3 ünde CIN 1, %16.1 oranında CIN 2, %3.5 oranında CIN 3 tespit edilmiştir. Sonuç olarak ASC-US' lu hastaların %75 inde kolposkopi (-) bulunmuş, bu gruba dahil olan hastalarda ya hiç biyopsi yapılmamış ,yada uygulanan biyopsi(-) bulunmuştur. HPV testi sonuçları, %56 oranında (+) bulunmuş ve kolposkopi uygulanan 494 kadında CIN 1 oranı %22.5, CIN 2 oranı %11.9, CIN 3 oranı %15.6 saptanmıştır. HPV testinin CIN 2 ve CIN 3 tespit etmedeki duyarlılığı sırasıyla %95.9 ve 96.3 olarak bulunmuştur.

Konservatif olarak takip edilen grupta yalnız birkez takip smear alındı. Pozitif ASCUS ve daha ileri bulgular cut-off olarak kullanıldığında kolposkopiye refere edilen hasta sayısı %58.6' ydı. CIN2 için sensitivite %85 ve CIN3 için %85.3' tü. LSIL cut-off olarak alındığında %26.2 hasta refere edildi. CIN2 ve CIN3 için sensitivite %64 olarak bulundu. HSIL cut-off olarak kullanıldığında ise refere edilen hasta oranı %6.9 'du. Sensitivite %44'e düştü.

ALTS çalışmasından elde edilen çıkarım, HPV triyajının CIN 2 ve CIN 3 lezyonların tanımlanmasında yüksek ölçüde duyarlı olduğu ve kolposkopi uygulanması planlanan kadın sayısını neredeyse yarıya kadar düşürdüğüdür. Bu randomize çalışmada CIN 3 ve üzeri lezyonları saptamada HPV DNA testinin sensitivitesinin, hemen kolposkopi yapılan gruptan daha yüksek olduğu saptanmıştır(sırasıyla%72 , % 54)<sup>65</sup>. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>80,81</sup>. HPV testi ASC-US lu hastalarda ilk yaklaşımda kullanılabilir uygun bir yöntem gibi gözükmektedir.

ASC-US'lu hastalarda HPV prevelansının araştırıldığı 1125 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada YR-HPV prevelansı 21.7% olarak saptanmış ve YR-HPV(+) olan vakalarda servikal intraepitelyal neoplazi sıklığı % 47.8 olarak saptanırken, YR-HPV(-) olan olgularda CIN sıklığı 4.7% olarak raporlanmıştır. ASC-US + YR-HPV(+) olgularda CIN 2/3 %5.1, CIN1 %43.6 oranında görülmüştür<sup>82</sup>. ASC-US'lu 50 yaş üstü hastalarda yapılan bir başka çalışmada YR-HPV prevelansı % 14.3 olarak saptanmış ve ASC-US + YR-HPV(+) olan olgularda CIN sıklığı %41.5 saptanmıştır.

Yine yakın zamanda yapılan bir ATHENA çalışmasında 1578 ASC-US'lu hastada YR-HPV prevelansı % 32.6 olarak saptanmıştır. HPV tip 16 ,% 8.2, tip 18 %2.9, diğer yüksek riskli tipler %21.4 oranında pozitif saptanmıştır. 40 yaş ve üzeri ASC-US lu hastalarda YR-HPV prevelansı %15.1 olarak saptanmıştır. ASC-US lu hastaların kolposkopik biyopsi sonuçları CIN1, CIN2, CIN3 için sırasıyla 10.0% (158/1,578), 2.2% (34/1,578), ve 2.9% (46/1,578) dur. İnvaziv servikal kanser veya adenokarsinoma in situ saptanmamıştır. HPV tip 16-18, CIN(-) olgularda %8, CIN1 de %18, CIN2 de % 44 ,CIN3 te % 61 oranında saptanmıştır. ASC-US lu hastalarda YR-HPV DNA testinin CIN2 ve üzeri lezyonları saptamadaki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 87.2 ve %71.1, CIN3 ve üzeri lezyonları saptamadaki sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 91.3 ve %70 olarak saptanmıştır<sup>84</sup>.

HPV prevalansı bölgesel ve servikal hastalık derecesine göre farklılıklar göstermektedir. Tablo 11'de yakın zamanda yapılan, HPV nin servikal hastalık derecesi ve bölgelere göre prevalansının araştırıldığı meta-analiz sonuçları özetlenmiştir<sup>59</sup>.

**Tablo 11:** Çeşitli Çalışmalarda, HPV'nin Servikal Hastalık Derecesi ve Bölgelere Göre Prevalansı<sup>59</sup>.

	Normal sitoloji (çalışma =147)		ASCUS (çalışma= 66)		CIN1 (çalışma= 81)		CIN2 (çalışma= 66)		CIN3 (çalışma 81)	
	Test, N	HPV, N (%)	Test, N	HPV, N (%)	Test, N	HPV, N (%)	Test N	HPV, N (%)	Test, N	HPV, N (%)
Afrika (çalışma =35)	10,174	2,221 (22)	567	198 (35)	49	25 (51)	35	31 (89)	53	44 (83)
Doğu Asya (çalışma = 97)	50,863	6,313 (12)	598	298 (50)	3,033	2,152 (71)	1,505	1,258 (84)	2,166	1,907 (88)
Batı/Orta Asya (çalışma = 30)	11,959	977 (8)	300	120 (40)	36	15 (42)	19	15 (79)	19	15 (79)
Avrupa (çalışma =144)	154,782	14,636 (9)	8,137	4,013 (49)	3,783	2,882 (76)	1,355	1,165 (86)	4,451	4,181 (94)
Kuzey Amerika (çalışma = 54)	14,500	3,057 (21)	2,440	1,757 (72)	2,728	2,127 (78)	975	901 (92)	3,225	3,121 (97)
Güney/Orta Amerika (çalışma = 69)	22,062	5,201 (24)	941	424 (45)	1,180	718 (61)	513	405 (79)	1,061	900 (85)
Avustralya (çalışma = 9)	2,271	749 (33)	0	–	234	187 (80)	352	293 (83)	643	585 (91)
Toplam (çalışma = 423)	266,611	33,154 (12)	12,983	6,810 (52)	11,04 3	8,106 (73)	4,754	4,068 (86)	11,61 8	10,75 3 (93)

Başka bir çalışmada sitolojisi ASC-US olan 493 hasta 3 yıllık takibe alınmış ve YR-HPV testinin CIN 2 ve üzeri lezyonları saptamadaki etkinliğine bakılmıştır. YR-HPV prevalansı % 48.3 olarak saptanmış 3 yıllık takipte hastaların % 45.5 inde CIN saptanmazken, % 15.5 inde YR-HPV(+) liği devam etmiş ve % 14.4 ünde de CIN2 ve üzeri lezyon saptanmıştır. Diğer taraftan HPV-DNA(-) olan grupta %91 inde CIN saptanmazken 1 vakada CIN2 (%0.4) saptanmıştır. YR-HPV testinin CIN2 saptamadaki sensitivitesi % 97.2, CIN3 saptamadaki sensitivitesi % 100 dür. Spesifite CIN2 ve üzeri lezyonlar için % 68.3 olarak belirtilmiş, CIN2 ve üzeri lezyonları saptamada YR-HPV testinin negatif prediktif değeri % 99.6 olarak saptanmıştır<sup>85</sup>.

İtalya'da ASC-US saptanan 749 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bu üç yöntemin yüksek grade servikal intraepitelyal neoplazi saptama sensitivite ve spesifiteleri karşılaştırılmıştır. HPV testi %93.1 sensitivite ve % 78.6 spesifite ile en iyi performansı göstermiştir. 35 yaş altı kadınlarda pap testin spesifitesi(%65), HPV

spesifitesinden(%60.4) daha yüksek bulunmuştur (tablo12). ASC-US lu hastalarda HPV genotiplerinin dağılımına bakıldığında hastaların % 75 inde yüksek risk HPV genotipi saptanmıştır ve en sık saptanan tip, tip 16 dir(%27.6)(tablo 13)<sup>86</sup>

**Tablo 12:** ASC-US'lu Hastalarda Çeşitli Tarama Yöntemlerinin Yaş Gruplarına Göre Sensitivite ve Spesifitesi<sup>86</sup>.

	Sensitivite % (95% CI)	Spesifite % (95% CI)	PPV % (95% CI)
Pap test	74.1 (70.9–77.3)	72.3 (69.0–75.6)	9.5 (7.3–11.6)
<35 yaş	66.7 (60.0–73.3)	65.5 (58.8–72.3)	14.1 (9.2–19.0)
>35 yaş	83.3 (80.1–86.5)	74.7 (70.9–78.4)	7.1 (4.9–9.3)
Kolposkopi	79.3 (76.4–82.2)	67.6 (64.2–71.0)	9.1 (7.0–11.1)
<35 yaş	81.2 (75.8–86.7)	54.4 (47.5–61.4)	13.7 (8.9–18.5)
>35 yaş	76.9 (73.4–80.5)	72.1 (68.3–75.8)	6.3 (4.2–8.3)
HPV testi	93.1 (91.3)	78.6 (75.7)	14.9 (12.4–17.5)
<35 yaş	7.5 (82.9)	60.4 (53.6)	16.3 (11.1–21.4)
>35 yaş	100 (100)	84.8 (81.8)	13.7 (10.8–16.6)
HPV+ Pap	100 (100)	62.5 (58.9)	9.4 (7.3)
<35 yaş	100 (100)	50.3 (43.2)	14.6 (9.6)
>35 yaş	100 (100)	66.7 (62.6)	6.6 (4.4)

**Tablo 13:** ASC-US' lu Hastalarda HPV Genotiplerinin Dağılımı.<sup>86</sup>

HPV grup	HPV tipi	Sayı	%
YRHPV	16	45	27.6
YRHPV	31	21	12.9
YRHPV	18	13	8
YRHPV	33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (diğer yüksek risk)	44	27
DRHPV	6, 11, 26, 42, 53, 54, 61, 62, 66, 68, 70, 81, 82, 84 (düşük ve tiplendiril.)	40	24.5
Toplam		163	100%

178 ASC-US lu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada YR-HPV prevalansı %51 olarak saptanırken, HPV tip 16 % 27 , tip 18 % 3 sıklıkta saptanmıştır<sup>87</sup>.

Adolesanlarda refleks HPV testi yapılırsa %80 oranında HPV DNA saptanacaktır. Bu nedenle bu yaş grubunda sitoloji tekrarı daha uygun bir yaklaşımdır (ACOG Practice Bulletin 2009).

Ülkemizde sitolojik anormallik olmayan hastalarda ki HPV prevalansı ve genotiplerinin dağılımıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Sitolojisi negatif olan hastalarda yapılan bir çalışmada HPV prevalansı % 20 olarak raporlanmıştır, bu oran 40 yaş üstü hastalarda %18 dir. Bu oran ASC-US grubunda %22 olarak raporlanmıştır. Sitolojisi normal olan grupta en sık görülen tipler sırasıyla, HPV 16 (36%), HPV 6 (22%) ve HPV 18 (13%) dir. Sitolojik anormalliği olan grupta en sık görülen HPV tipleri sırasıyla HPV 16 (35%), HPV6 (19%) ve HPV18 (8%)<sup>88</sup>.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada pap smear sonucuna göre önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler tespit edilen grupla, pap smear sonucuna göre sitolojik anormallik saptanmayan 40 yaş ve üzeri hastalarda HPV-DNA pozitifliği ve yüksek risk düşük risk HPV genotiplerinin dağılımının belirlenmesi, kolposkopik biyopsi sonuçlarıyla ilişkisi ve çeşitli risk faktörleriyle olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla Mersin Üniversitesi Sağlık ve Uygulaması Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine Ocak 2011- Nisan 2012 tarihler arasında başvuran 40 yaş ve üzeri ASCUS tanısı konmuş 47 hasta ile, benzer özelliklerde servikal smear sonuçlarında sitolojik anormallik saptanmayan 40 yaş ve üzeri 47 hasta tekrar kliniğe çağrılarak, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Histerektomi olmamış, gebe olmayan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Hastalardan Thin-prep yöntemi ile mikrobiyolojik inceleme için örnek alındı. Vakaların tümüne yaş, meslek, gebelik sayısı, ekonomik durum, koit yaşı, partner sayısı, kondom-OKS-kullanımı, menopoz durumu, düzenli smear takibi, eğitim durumu, sigara kullanım öyküsü, kronik hastalık varlığı, immunsupresif ilaç kullanımı hakkında sorular içeren anket uygulandı. Yaş: 40-50, 51-60, >61 ; Meslek: evhanımı, çalışan; Ekonomik Durum: vakaların aylık gelirlerine göre iyi, orta, kötü; Parite : primipar ,multipar ,nullipar ; Koit Yaşı: evlenme yaşı dikkate alınarak <20yaş, >20yaş; Partner Sayısı: evlilik sayıları da gözönüne alınarak tek, multipartner; Menopoz: menopozda, menopozda değil; Kondom Kullanımı: kısa süreli(≤1yıl), uzun süreli(>1yıl), yok; OKS Kullanım Öyküsü: kısa süreli(≤1yıl), uzun süreli(>1yıl), yok; Smear Takibi: yılda bir, iki yılda bir, iki-beş yılda bir, yok; Sigara Kullanımı: yoğun-uzun süre, yoğun-kısa süre, az-uzun süre, az-kısa süre (yoğun: >10 tane/gün, az: ≤10 tane/gün, uzun süre: ≥2 yıl, kısa süre: <2 yıl) Eğitim Durumu: okuma-yazma yok, ilkokul- ortaokul,lise , üniversite ve üzeri ;kronik hastalık : var , yok ;immunsupresif ilaç kullanımı : evet , hayır olarak değerlendirildi.

**Sitolojik tanı** : Tüm hastalarımızın smearleri konvansiyonel yöntemle hastanemiz patoloji laboratuvarunda Bethesda 2001 sistemi ile değerlendirilmiştir. HPV enfeksiyonu saptanan hastalara kolposkopi eşliğinde biyopsi yapıldı.



### **Servikal HPV için örnek alma**

Hastalardan muayene esnasında servikal HPV DNA'nın saptanması için "Female Swab Specimen Collection Kiti" kullanılarak sürüntü örnekleri alındı

1) Transport kitinin içinden çıkan ilk eküvyon (swab) ile serviksteki mukus ve/veya kan silindi.

2) İkinci eküvyon endoservikal kanal içinde (1/2-1 cm) 10-30 saniye 360 derece döndürülerek örnek alındı ve vagen mukozasına değdirilmeden çekilip taşıyıcı besiyerini içeren tüpe yerleştirildi. Tüpün bittiği yerden eküvyon kırılarak kapağı kapatıldı. Örnekler alındıktan 15-30 dakika içinde Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. laboratuvarına gönderildi.

### **Servikal sürüntü örneklerinden DNA izolasyonu:**

Moleküler laboratuvarına ulaştırılan servikal örneklerden önce DNA izolasyonu yapıldı. Servikal sürüntü örneklerinden DNA saflaştırılması; modifiye klasik fenol-kloroform ve kloroform yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

#### *DNA ekstraksiyonun yapılışı*

- 1.5 ml'lik steril eppendorf tüpüne, 100 µl serum örneği konuldu.
- Serum örneği üzerine 300 µl lysis tamponu (10mM Tris/HCl pH 8.0; 5mM EDTA, % 0.5 SDS) + 1 µl Proteinaz-K (100mg/ml) ilave edip vortekslendi.
- Bu karışım, 56°C'lik su banyosunda bir gece boyunca inkübe edildi.
- Bu karışım üzerine 800 µl fenol-kloroform ilave edildi. İyice alt üst edip +4°C'de 30 dakika bekletildi.
- Bu süre içinde tüpler zaman zaman alt üst edilerek karıştırıldı.
- Tüpler 12.000 xg'de 15 dakika santrifüj edildi.
- Süpernatant kısmı (üstteki berrak kısım) alınarak yeni steril bir tüpe aktarıldı.
- Yeni tüpe alınan süpernatant üzerine, süpernatantın 2 katı hacimde olacak şekilde kloroform ilave edildi. Alt üst ederek +4°C'de 30 dakika bekletildi.
- Bu süre içinde tüpler zaman zaman alt üst edilerek karıştırıldı.
- Tüpler 12.000 xg'de 15 dakika santrifüj edildi.
- Süpernatant kısmı alınıp yeni steril bir tüpe aktarıldı.
- Süpernatant üzerine 1 ml soğuk absolüt etanol ilave edildi.
- Yavaşça alt üst edip -20°C'de gece boyunca bekletildi.
- Ertesi gün tüpler 12.000 xg'de 15 dakika santrifüj edildi.

- Tüpün dibindeki nükleik asit pellet kısmına zarar vermeden üst kısmı dikkatlice uzaklaştırıldı.
- Tüpler temiz kağıt havlular üzerine ters olarak koyarak 10 dakika bekletilerek kurutuldu.
- Pellet 20 µl steril distile su ile yavaş hareketlerle pipetaj yaparak çözdürüldü.
- Hazırlanan ekstrakt çalışılincaya kadar -20°C'de saklandı.

### HPV-PCR amplifikasyonu

Bu amaçla HPV genomunun MY11 ve GP6+ konsensus primerleri amplifikasyonu gerçekleştirildi. İnsan selüler DNA'sının varlığının kontrolü amacıyla, iyi korunmuş bir bölge olan GAPD-H'a özgü primerler ile PCR amplifikasyonu gerçekleştirildi (Tablo 14).

PZR'da amplifiye edilen gen bölgelerinin uzunluğunu saptamak için agaroz jel elektroforez tekniği kullanıldı. Hazırlanan jelde yürütülen DNA'ların uzunlukları, büyüklükleri belli (100–1000 bç) DNA fragmentleri ihtiva eden moleküler ağırlık standartı ile kıyaslanarak saptandı.

**Tablo 14:** HPV Konsensus Primerleri.

Primerler*	Hedef bölge uzunluğu (bp)	Anneling derecesi (T)	5'-3'dizi
HPV Konsensus Primeri			
MY11	192	45	GCMC AGGGWC AT AAYAATGG
GP6+			GAAAAAT AACTGT AAATC AT ATTC
GAPDHF	136	60	GGC AGC AGC AAGC ATTCCT
GAPDHR			GCCCAACACCCCCAGTCA

### **HPV genotiplendirilmesi:**

HPV genotiplendirilmesi için, konsensus primerler ile amplifiye edilen bölgenin dizi analizi yapıldı. PCR ile elde edilen spesifik diziler, işaretli dideoksinükleotidleri içeren "Bigdye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit" (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) kullanarak, sense ve antisense zinciri MY11 ve GP6+ primerleri ile, "Cycle Sequence" PCR'ı yapıldı. Daha sonra, ABI PRISM 3130XL Genetic Analyzer" (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) otomatize DNA dizi analizi cihazında reaksiyon ürünlerinin elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Kromatografi şeklinde elde edilen dizi analizi verileri, CLUSTALX, GENEDOC ve MEGA 3.1 gibi çoklu sekans analiz programları ile analiz edildi.

### **Kolposkopik Muayene:**

HPV DNA (+) olan 29 hastanın 22 si kolposkopiyle değerlendirildi. Her hasta öncelikle en düşük büyütmede izlendi. Sonra yeşil filtre ile ve daha büyük büyütmelemlerle de hastalar değerlendirildi. Asetik asit uygulamasına ek olarak lugol solüsyonu her hastaya uygulandı. Kolposkopide daha önce belirtilen kriterlere göre anormal bir alan gözleendiğinde kolposkopik biyopsi alındı. Lezyon görülmeyen hastalardan dört kadın (3,6,9,12) servikal biyopsi örnekleri alındı. İşlem sonunda tüm hastalara endoservikal küretaj uygulandı. Kolposkopik değerlendirme aynı kişi tarafından yapıldı. Kolposkopik biyopsi örnekleri hastanemiz patoloji laboratuvarında aynı kişi tarafından değerlendirildi.

### **Bilgi Analizi:**

İstatistik analiz: Veriler SPSS 17 paket programına girildikten sonra sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edildi. Sürekli ölçümler için gruplar arasındaki farklılıklar Student t veya Mann Whitney U testine göre test edildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak normal dağılıp dağılmadığına göre ortalama ve standart sapma değerleri ya da minimum, maksimum, medyan ve % 25-75 yüzdeler verildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için ise Pearson ki-kare testi veya Likelihood ratio ki-kare testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak  $p < 0.05$  alındı.

## BULGULAR

2011-2012 yılları arasında, bir yıllık zaman diliminde, fırsatçı servikal sitolojik tarama yapılan kırk yaş ve üzeri 94 kadın çalışma kapsamına alındı ve tüm çalışma grubunu oluşturdu. Bunlardan 47 tanesi servikal sitoloji sonucu pre-malign ve malign servikal sitolojik tarama yönünden negatif olarak raporlanan kadınlardı ve bu gruba sitoloji negatif çalışma grubu adı verildi. Diğer 47 kadından oluşan grubun ise servikal sitolojik tarama sonucu ASCUS olarak raporlanmıştı ve bu grup ASCUS sitoloji grubu olarak adlandırıldı. Tüm çalışma grubu ile ASCUS ve negatif sitoloji grupları hasta karakteristikleri yönünden karşılaştırıldığında aşağıdaki bulgular elde edildi.

Tüm çalışma grubunun (n=94) yaş ortalaması  $48.4 \pm 6.2$  (40-66) arasında değişiyordu. Sitolojisi negatif olan 47 kadının yaş ortalaması  $48.6 \pm 6.5$  (40-66) iken sitolojisi ASCUS olan 47 kadının yaş ortalaması  $48.1 \pm 6.0$  (40-62) bulundu. Tüm grubun ve sitolojisi negatif olan grup ve ASCUS sitolojisi saptanan grubun yaş ortalaması ve dağılım genişliği yönünden istatistiksel açıdan farklı olmadığı görüldü. Olgular meslek veya çalışan kadın olup olmamalarına göre karşılaştırıldığında tüm gruplarda ev hanımı olanların daha yüksek oranda, çalışan kadınların ise daha az oranda olduğu belirlendi(Tablo 15).

**Tablo 15:** Olguların Mesleklerine Göre Dağılımı.

Çalışma grupları	Ev hanımı	Çalışan Kadın	p
Sitoloji negatif (n=47)	39/47(%83)	8/47(%17)	
Sitoloji ASCUS (n=47)	32/47(%68)	15/47(%22)	
Tüm çalışma grubu (n=94)	71/94(%75)	23/94(%24)	0.15

Olguların meslek gruplarına göre dağılımına bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Olgular eğitim durumu açısından değerlendirildiğinde, okuma yazma olmaması ve üniversite eğitimi alması dikkate alındığında ilkokul ve orta öğrenim görenlerin daha çoğunlukta olduğu dikkati çekmektedir. Olguların eğitim durumlarına göre dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16:** Olguların Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı.

Eğitim Durumu	Sitoloji Negatif(n=47)	Sitoloji ASCUS(n=47)	p
Okuma yazma yok	6/47(%12.8)	1/47(%2.1)	
İlkokul mezunu	15/47(%31.9)	18/47(%38)	
Orta okul mezunu	10/47(%21.3)	10/47(%21.3)	
Lise mezunu	9/47(%19)	12/47(%25.5)	
Üniversite mezunu	7/47(%15)	6/47(%12.8)	0.13

Olguların eğitim durumlarına göre bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Vakalar ekonomik durumları açısından incelendiğinde sitolojisi negatif olan ve ASCUS saptanan gruplarda, ekonomik durumu kötü olan hastaların %50 den fazla oranda olduğu bulundu. Ekonomik durumunu iyi olarak ifade eden hastalar ancak % 10 luk küçük bir grubu oluşturuyordu(Tablo17).

**Tablo 17:** Olguların Ekonomik Durumlarına Göre Dağılımı.

Ekonomik Durum	Sitoloji Negatif(n=47)	Sitoloji ASCUS(n=47)	p
İyi	27/47(%57.5)	25/47(%55.2)	
Kötü	5/47(%10.6)	6/47(%12.7)	
Orta	15/47(%31.9)	16/47(%34.1)	0.76

Olguların ekonomik durumlarına bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grupları ilk cinsel aktivite yaşı, yaşam boyu cinsel partner sayısı ve menapozal durumları açısından karşılaştırıldığında ilk cinsel aktivite yaşı ve cinsel partner sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmazken, menapozal durum açısından sitolojisi ASCUS olan hastaların daha fazla oranda menapozda olduğu saptanmıştır ve bu oran istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur(Tablo 18).

**Tablo 18:** Çalışma Gruplarının İlk Cinsel Aktivite Yaşı, Yaşam Boyu Cinsel Partner Sayısı ve Menapozal Durumlarına Göre Dağılımı.

Karakteristikler	Sitoloji Negatif(n=47)	Sitoloji ASCUS(n=47)	p
İlk cinsel ilişki yaşı	22,4±6.4 (14-49)	21,7 ± 4.9(16-35)	0,54
Cinsel Partner Sayısı			
Tek eşli	45/47(%95.7)	41/47(%87.2)	
Çok eşli	2/47(%4.2)	6/47(%12.7)	0.26
Menapozal Durum			
Premenapoz	26/47(%55.3)	16/47(%34)	
Menapoz	21/47(%44.6)	31/47(%65.9)	0.038

Geçmişte kullanılan kontrasepsiyon yöntemlerine göre olgular karşılaştırıldığında, her iki çalışma grubunda da herhangi bir korunma yöntemi kullanmayan hastaların çoğunlukta olduğu görüldü. Özellikle kondom kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı konusunda hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19:** Çalışma Gruplarının Geçmişte Kullandığı Kontrasepsiyon Yöntemlerine Göre Dağılımı.

Kontrasepsiyon Yöntemleri	Sitoloji Negatif (n=47)	Sitoloji ASCUS (n=47)	p
<b>Oral Kontraseptif</b>			
Yok	34/47(%72.3)	24/47(%51.2)	0.08
Kısa süreli	4/47(%8.5)	10/47(%21.2)	
Uzun süreli	9/47(%19.2)	13/47(%27.6)	
<b>Kondom Kullanımı</b>			
Yok	25/47(%53.2)	27/47(%57.4)	0.75
Kısa süreli	10/47(%21.2)	11/47(%23.4)	
Uzun süreli	12/47(%25.6)	9/47(%19.2)	

Sitoloji negatif veya ASCUS olarak belirlenen hasta grupları tütün kullanımı, parite ve geçmişte servikal sitolojik tarama sıklığı yönünden karşılaştırıldığında, her iki grup kadınlarda da tütün kullanım oranının az olduğu görüldü. Yine hastaların büyük çoğunluğunun multipar olduğu belirlendi. Sitolojik tarama sıklığı her iki grupta da benzer oranda bulunmaktadır. Bu parametreler açısından çalışma gruplarının değerlendirilmesi tablo 20’de gösterilmiştir.

**Tablo 20:** Çalışma Gruplarının Tütün Kullanımı, Parite ve Sitolojik Tarama Sıklığına Göre Dağılımı.

Karakteristikler	Sitoloji Negatif (n=47)	Sitoloji ASCUS (n=47)	p
<b>Tütün Kullanımı</b>			
Yok	32/47(%68.1)	32/47(%68.1)	
Az	6/47(%12.8)	3/47(%6.4)	
Yoğun	9/47(%19.1)	12/47(%25.5)	0.48
<b>Önceki Sitolojik Tarama</b>			
Yok	18/47(%38,3)	13/47(%27.7)	
Yıllık	12/47(%25,5)	23/47(%48.9)	
2 Yılda bir	4/47(%8,5)	1/47(%2.1)	
> 2yıl	13/47(%27,7)	10/47(%21.3)	0.08
<b>Parite</b>			
Nullipar	12/47(%25.5)	9/47(%19.1)	
Multipar	35/47(%74.5)	38/47(%80.9)	0.75

Tüm olgular YR-HPV ve DR-HPV tipleri pozitifliği yönünden değerlendirildiğinde 29/94(%30.8) oranında pozitiflik saptandı. Bunlarda 15/94(%15.9) oranında YR-HPV (tip 16,31,45,62) olduğu belirlendi. Tip 18 saptanmadı. Tüm çalışma grubunda DR-HPV saptanma oranı 14/94(%14.9) olarak saptandı. DR-HPV tipleri (6, 40, 54,70)'idi(tablo21).



**Tablo 21:** Tüm Çalışma Grubunda Saptanan HPV Tipleri.

YR-HPV Tipleri	Tüm Olgular (n=94)	DR-HPV Tipleri	Tüm Olgular (n=94)
Tip 16	8/94(%8.5)	Tip 6	9/94(%9.5)
Tip 31	5/94(%5.2)	Tip 40	1/94(%1.1)
Tip 45	1/94(%1.1)	Tip 54	3/94(%3.2)
Tip 62	1/94(%1.1)	Tip 70	1/94(%1.1)
Toplam	15/94(%15.9)		14/94(%14.9)

Tüm olgularda belirlenen YR ve DR-HPV tiplerinin görülme sıklığına bakıldığında en yüksek saptanan YR-HPV tiplerinin tip 16 ve 31 olduğu, sırasıyla 8/15(%53.3) ve 5/15(%33.3) oranında saptandığı görüldü. DR-HPV tiplerinden ise en sık görülen 9/14(%64) oranında bulunan tip 6 idi (tablo 22).

**Tablo 22:** HPV Pozitifliği Saptanan Tüm Olgularda YR ve DR-HPV Tiplerinin Görülme Sıklığı.

YR-HPV Tipleri	(+) YR-HPV (n=15)	DR-HPV Tipleri	(+) DR-HPV (n=14)
Tip 16	8/15(%53.3)	Tip 6	9/14(%64.4)
Tip 31	5/15(%33.3)	Tip 40	1/14(%7.1)
Tip 45	1/15(%6.7)	Tip 54	3/14(%21.4)
Tip 62	1/15(%6.7)	Tip 70	1/14(%7.1)
Toplam	15/15(%100)		14/14(%100)

YR-HPV pozitifliği bulunan 15 olgunun 5/47(%10.5) si sitoloji negatif olan çalışma grubunda, 10/47(%21) si sitolojisi ASCUS olan grupta belirlendi ve bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Sitolojisi negatif ve ASCUS sitolojisi belirlenen grupta YR-HPV tiplerinin dağılımı tablo 23'de gösterilmiştir.

**Tablo 23:** Sitolojisi Negatif ve ASCUS Saptanan Çalışma Gruplarında YR-HPV Görülme Sıklığı.

YR-HPV Tipleri	Sitoloji Negatif (n=47)	Sitolojisi ASCUS (n=47)	p
Tip 16	3/47(%6.3)	5/47(%10.6)	
Tip 31	1/47(%2.1)	4/47(%8.5)	
Tip 45	1/47(%2.1)	yok	
Tip 62	yok	1/47(%2.1)	0.39
Toplam	5/47(%10.5)	10/47 (%21.2)	

Sitolojisi negatif ve ASCUS olan çalışma grupları DR-HPV tiplerinin görülme oranları yönünden değerlendirildiğinde sitolojisi negatif grupta 8/47(%16.9) oranında DR-HPV saptanırken bu oran sitolojisi ASCUS olan grupta 6/47(%10.6)'idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. DR-HPV tiplerinin çalışma gruplarında görülme sıklığı tablo 24'de görülmektedir.

**Tablo 24:** Sitolojisi Negatif ve ASCUS Saptanan Çalışma Gruplarında DR-HPV Görülme Sıklığı.

DR-HPV Tipleri	Sitoloji Negatif (n=47)	Sitolojisi ASCUS (n=47)	p
Tip 6	6/47(%12.7)	3/47(%6.3)	
Tip 40	1/47(%2.1)	yok	
Tip 54	1/47(%2.1)	2/47(%4.2)	
Tip 70	yok	1/47(%2.1)	0.49
Toplam	8/47(%16.9)	6/47 (%10.6)	

HPV-DNA pozitifliği saptanan 29 hastanın 22 tanesine kolposkopik biyopsi yapıldı. Biyopsi sonuçlarına bakıldığında 19/22(%86.3) oranında servikal intraepitelyal neoplazi saptandı. Bunların büyük çoğunluğu, 17/19(%89.4)'u CIN1 lezyonuydu. Bir olguda 1/19(%5.2) CIN2, bir olguda 1/19(%5.2) CIN3 lezyonu saptandı. Sitolojisi(-) olan grupta 3 olguda kolposkopik biyopsi sonucunda CIN lezyonu saptanmadı. HPV-DNA(+) olgularda bulunan CIN olgularının sitolojisi(-) veya ASCUS olan çalışma gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında toplam CIN saptanan olgu sayısının ASCUS sitolojili çalışma grubunda((12/19) (%63.2)), sitolojisi negatif olan gruba göre((7/19)(%36.8)) belirgin olarak yüksek olduğu görüldü ve bu istatistiksel açıdan anlamlıydı.

**Tablo 25:** HPV Pozitifliği Saptanan Sitolojisi Negatif veya ASCUS olan Olgularda CIN Gradelerine Göre Dağılım.

CIN Grade	Sitoloji Negatif (n=10)	Sitolojisi ASCUS (n=12)	p
CIN(-)	3/10(%30)	yok	
CIN1	6/10(%60)	11/12(%91.6)	
CIN2	1/10(%10)	yok	
CIN3	yok	1/12(%8.4)	0.02
Toplam	7/10(%70)	12/12(%100)	

Yüksek gradeli CIN belirlenen hastalardaki YR-HPV tiplerine bakıldığında CIN2 olgusunda tip 31, CIN3 olgusunda ise tip 16 saptandığı görüldü. Biyopsi sonucunda belirlenen toplam 17 CIN1 olgusunun YR ve DR-HPV tipleri ile ilişkisine bakıldığında %52.9 oranında YR-HPV tip 16 ve 31 ile ilişkili olduğu görüldü. Tablo 26'da CIN1 olgularının YR ve DR-HPV tiplerine göre dağılımı verilmiştir. CIN1- YR-HPV ilişkisine bakıldığında %64.7 oranında YR-HPV tipleri ile ilişkili olduğu görüldü. Bu oran DR-HPV grubunda %29.4 'tü. Bu oran istatistiksel açıdan anlamlıydı(p=0.039).

**Tablo 26:** CIN1 Olgularının YR ve DR HPV Tiplerine Göre Dağılımı.

YR-HPV Tipleri	CIN1 (n=17)	DR-HPV Tipleri	CIN1
Tip 16	5/17(%29.4)	Tip 6	4/17(%17.6)
Tip 31	4/17(%23.5)	Tip 54	2/17(%11.7)
Tip 45	1/17(%5.8)		
Tip 62	1/17(%5.8)		
Toplam	11/17(%64.7)		6/17(%29.4)

Sitolojisi (-), HPV(+) olan olgularda HPV DNA testinin CIN1 ve CIN 2 için sensitivitesi % 100 ve spesifitesi %92.5, pozitif prediktif değeri %70 , negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır. Bu grupta YR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN2 için sensitivitesi %57.1 ve spesifitesi %97.5, pozitif prediktif değeri %80 , negatif prediktif değeri %92.8 olarak saptanmıştır. Yine bu grupta DR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN2 için sensitivitesi %42.5 ve spesifitesi %95 , pozitif prediktif değeri % 60 , Negatif prediktif değeri % 90.4 olarak saptanmıştır

Sitolojisi ASCUS olan grupta HPV DNA testinin CIN1 ve CIN3 için sensitivitesi %100 ve spesifitesi %100, pozitif prediktif değer %100 negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır. Bu grupta YR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN3 için

sensitivitesi %75 ve spesifitesi %100, pozitif prediktif değer % 100 negatif prediktif değer % 92.1 olarak saptanmıştır. Yine bu grupta DR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN3 için sensitivitesi %25 ve spesifitesi % 100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değeri %79.5 olarak değerlendirildi. Her iki grupta da CIN lezyonlarını saptamada HPV DNA testi YR-HPV ve DR-HPV testine göre daha sensitif ve spesifik bulundu.

Tüm alışma grubunda HPV-DNA(-)'liğinin, DR-HPV(+)'liğinin ve YR-HPV(+)'liğinin çeşitli risk faktörleriyle olan ilişkisi incelendiğinde meslek, ilk cinsel ilişki yaşı, sigara kullanımı, eğitim durumu, gelir durumu, cinsel partner sayısı, menapoz durumu açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (tablo27).

**Tablo 27:** HPV DNA (-) 'liğinin, DR-HPV (+)'liğinin ve YR-HPV (+) liğinin Çeşitli Risk Faktörleriyle Olan İlişkisi.

Karakteristikler		HPV-DNA(-)		DR-HPV (+)		YR-HPV(+)		p
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Meslek	Çalışan	14	21.5	2	15.4	7	46,7	0.89
	Ev Hanımı	51	78.5	11	84.6	8	53,3	
İlk cinsel ilişki yaşı	<20 yaş	31	47.7	8	61.5	6	40	0.51
	>20 yaş	34	52.3	5	38.5	9	60	
Sigara kullanım	Yok	47	72.3	7	53.8	10	66.7	0.58
	Az	6	9.2	1	7.7	2	13.3	
	Yoğun	12	18.5	5	38.5	3	20	
Sitoloji	ASCUS	31	47.7	6	46.4	10	66.7	0.38
	Sitoloji(-)	34	52.3	7	53.8	5	33.3	
Eğitim Durumu	Okur yazar değil	5	7.7	3	23.1	0	0	0.23
	İlköğretim	38	58.5	5	38.5	8	53.3	
	Lise	14	21.5	4	20	3	20	
	Üniversite	8	12.3	1	26.7	4	26.7	
Gelir Durumu	Kötü	36	55.4	7	53.8	8	53.3	0.88
	Orta	21	32.3	5	38.5	4	26.7	
	İyi	8	12.3	1	7.7	3	20	
Cinsel Partner	Tek Eşli	61	93.8	11	84.6	13	86.7	0.43
	Çok Eşli	4	6.2	2	15.4	2	13.3	
Menapoz Durumu	Menapoz	36	55.4	8	61.5	8	53.3	0.89
	Premenapoz	29	44.6	5	38.5	7	46.7	
OKS Kullanımı	Yok	35	53.8	10	76.9	12	80	0.17
	Kısa Süreli	11	16.9	2	15.4	1	6.7	
	Uzun Süreli	19	29.2	1	7.7	2	13.3	
Kondom Kullanımı	Yok	38	58.5	6	46.2	7	46.7	0.28
	Kısa Süreli	13	20	2	15.4	6	40	
	Uzun Süreli	14	21.5	5	38.5	2	13.3	
Biyopsi	CIN(-)	-	-	2	28,6	1	7.1	0.38
	CIN1	-	-	5	71.4	11	78.6	
	CIN2	-	-	-	-	1	7.1	
	CIN3	-	-	-	-	1	7.1	

## TARTIŞMA

Her yıl yaklaşık 6.2 milyon kişinin HPV ile enfeksiyona yakalandığı tahmin edilmektedir. Enfeksiyonların çoğu klinik semptomlara yol açmaz ve kendi kendini sınırlar, ancak onkojenik tipler ile oluşan enfeksiyonlar kadınlarda servikal kansere neden olabilir. Günümüzde HPV testi 30 yaş ve üzeri ASC-US lu hastaların, postmenapozal LSIL'li hastaların menanjmanında ve 30 yaş üstü hastaların primer taramasında kullanılabilir. Ayrıca biyopsi sonucu CIN 1 olarak değerlendirilen veya primer sitolojik tanısı ASC-US, ASC-H, LSIL, veya atypical glandular cells olarak değerlendirilen fakat kolposkopi negatif olan olgularda ve tedavi edilmiş CIN2, CIN3 lezyonlarının takibinde de kullanılabilir. (ACOG 2009). Günümüzde HPV testinin yüksek sensitivitesi ispat edilmiş durumdadır. HPV testi invaziv servikal kanser ve öncül lezyonlarının gelişme riskini sitoloji ve kolposkopik anormalliklere göre daha iyi ve uzun süreli belirlemektedir. Biz çalışmamızda, 40 yaş ve üzeri kadınlarda, ASC-US sitolojisi raporlanan veya normal sitoloji bildirilen iki grup kadında, HPV prevalansını ve yüksek risk HPV saptanan ASC-US'lu ve normal sitolojili kadınlarda kolposkopi ve servikal biyopsi yaparak test pozitif farklı iki gruptaki histopatolojik bulguları karşılaştırdık.

Schiffman ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada toplam 3488 ASCUS hastasında yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %50.6 olarak saptanmıştır<sup>72</sup>. 2005 yılında Kendall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 7334 ASCUS hastasında yüksek riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %34.1 olarak gösterilmiştir. 2005 yılında Michael Stany ve arkadaşlarının 40870 ASCUS' lu hastada yaptığı prevalans çalışmasında yüksek onkojenik riskli HPV enfeksiyonu sıklığı %40.8 olarak bulunmuştur<sup>89</sup>.

ALTS çalışmasında ASC-US lu hastalarda YR-HPV prevalansı % 48 olarak değerlendirilmiştir<sup>66</sup>. Benzer şekilde 2005 yılında yapılan bir metaanalizde prevalans %44.7 olarak bulunmuştur<sup>90</sup>.

Yakın zamanda 6 kıtada 147 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde normal sitolojiye sahip hastalarda HPV prevalansı % 12 (%8-%33) olarak bildirilmiştir. Aynı meta analizde ASCUS sitolojili hastalardaki HPV prevalansının

araştırıldığı 66 çalışmanın değerlendirilmesinde prevalans % 52 (% 35-%72) olarak saptanmıştır<sup>59</sup>.

Yine yakın zamanda yapılan bir ATHENA çalışmasında 1578 ASC-US'lu hastada YR-HPV prevalansı % 32.6 olarak saptanmıştır. 40 yaş ve üzeri ASC-US lu hastalarda YR-HPV prevalansı %15.1 olarak saptanmıştır<sup>84</sup>.

Yüksek prevalans bildiren çalışmalar yanında daha düşük prevalans bildiren çalışmalarda mevcuttur. Özellikle ileri yaştaki hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda düşük prevalans oranları bildirilmiştir. Sitolojisi ASC-US olan 1125 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada YR-HPV prevalansı 21.7% olarak saptanmıştır<sup>82</sup>.Yine ASC-US'lu 50 yaş üstü hastalarda yapılan bir başka çalışmada YR-HPV prevalansı % 14.3 olarak saptanmıştır<sup>83</sup>.

Sitolojisi negatif olan hastalarda ülkemizde yapılan bir çalışmada HPV prevalansı % 20 olarak raporlanmış, bu oran 40 yaş üstü hastalarda %18 dir. Bu oran ASC-US grubunda %22 olarak raporlanmıştır<sup>88</sup>. Güney ve ark'larının<sup>91</sup> HPV sıklığını araştırmak amacıyla İstanbul'da gebe kadınlarda yaptığı bir çalışmada ise Pap smear ile normal olarak değerlendirilen servikal örneklerde, PCR yöntemi ile HPV DNA sıklığı %9,5 olarak saptanmıştır. İç Anadolu bölgesini örnekleyen, 230 düşük riskli kadının çalışma grubunu oluşturduğu, HPV enfeksiyon sıklığını araştıran çalışmada ise HPV enfeksiyon sıklığı %6,1 olarak bulunmuştur<sup>92</sup>. Bu oran diğer ülkelerinkiyile kıyaslandığında;Bell ve arkadaşlarının Amerikan Indian toplumunda bulduğu %21.2 lik oran ve Li ve arkadaşlarının servikal sitolojisi normal olan Çin kadın popülasyonunda bulduğu %22 lik oranlardan mevcuttur .

Afrikalı kadınlar üzerinde HPV prevalansının araştırıldığı bir çalışmada YR-HPV prevalansı %12.5, sitolojisi normal olan hastalardaki YR-HPV prevalansı % 8.7 olarak belirtilmiştir. Prevalans 35 yaş altı hastalarda yüksek bulunurken (%18), ilerleyen yaşla birlikte prevalansın azaldığı saptanmıştır<sup>64</sup>.

Sitolojisi normal olan vakalarda çok daha yüksek prevalans bildiren çalışmalarda vardır . Fransa'dan yapılan bir çalışmada prevalans % 43 olarak bildirilmiştir<sup>93</sup>. 2006'da Allan Br. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1491 kadına PAP Smear yapılmış. Bu kadınlardan normal servikal sitolojiye sahip 1219 hastanın %10.9'da HPV DNA pozitif bulunmuş<sup>94</sup>.

Bizim yaptığımız çalışmada tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde HPV DNA (+) liği %30.8 oranında saptandı. Tüm çalışma grubunda YR-HPV DNA(+)'liği % 15.9, DR-HPV DNA(+)'liği %14.9 olarak değerlendirildi. Sitolojisi negatif olan grupta HPV



DNA (+)'liği % 27.6 , YR-HPV DNA(+) liği %10.5, DR-HPV DNA(+)'liği % 16.9 oranında saptandı. Sitolojisi ASC-US olan grupta HPV DNA (+)'liği % 31.8 , YR-HPV DNA(+) liği %21.2, DR-HPV DNA(+)'liği % 10.6 oranında saptandı. Literatür ile karşılaştırıldığında her iki grupta da daha düşük oranlarda HPV DNA, YR-HPV prevalansı saptadık. Bunun nedeninin HPV prevalansının etnik, bölgesel, mevsimsel ve yaş gruplarına göre değişim göstermesiyle ilişkili olduğunu düşündük. Prevelansın özellikle yaşla birlikte azalması ve çalışma grubumuzun 40 yaş üzeri hastalardan oluşması bu düşük oranları açıklamaktadır.

Bugüne kadar 100 den fazla HPV tipi belirtilmiştir. Bunlardan 40 tanesi genital kanalı enfekte edebilmektedir. Yapılan çalışmalar servikal kanser oluşumu için onbeş onkojenik veya yüksek risk HPV tiplerinden birisi ile servikal HPV enfeksiyonunun gerekli olduğunu ancak bunun tek başına yeterli olmadığını göstermiştir. Yüksek riskli HPV tipleri ile persistan enfeksiyon preinvaziv yüksek dereceli lezyonlar ve invaziv kanser için artmış insidans ile ilişkilidir.

HPV genotiplerinin dağılımı bölgesel olarak farklılık göstermektedir. 1578 ASC-US'lu hasta üzerinde yapılan ATHENA çalışmasında YR-HPV prevalansı % 32.6 olarak saptanmıştır. HPV tip 16 ,% 8.2, tip 18 %2.9, diğer yüksek riskli tipler %21.4 oranında pozitif saptanmıştır<sup>84</sup>.

178 ASC-US'lu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada YR-HPV prevalansı %51 olarak saptanırken, HPV tip 16 % 27 , tip 18 % 3 sıklıkta saptanmıştır<sup>87</sup>. Annarosa Del Mistro ve arkadaşlarının yaptığı ASC-US sitolojisine sahip HPV-DNA (+) saptanan hastalarda HPV genotiplerinin araştırıldığı bir çalışmada HPV 16 % 27.6, HPV 31 % 12.9, HPV 18 % 8 oranında saptanırken diğer YR-HPV tipleri %27 oranında saptanmıştır. ASC-US'lu hastalarda DR-HPV sıklığı % 24.5 olarak saptanmıştır<sup>86</sup>.

Ülkemizde Ali Ayhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sitolojisi normal olan grupta en sık görülen tipler sırasıyla, HPV 16 (36%), HPV 6 (22%) ve HPV 18 (13%) dir. Sitolojik anormalliği olan grupta en sık görülen HPV tipleri sırasıyla HPV 16 (35%), HPV6 (19%) ve HPV18 (8%) dir<sup>88</sup>.

2012 yılında Guan ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanalizde sitolojisi normal vakalarda HPV tip 16 prevalansı % 20.4, ASC-US lu vakalarda %22.9 olarak saptanmıştır. Servikal lezyonun derecesi ilerledikçe HPV tip 16 prevalansıda artmaktadır. Sırasıyla CIN1'de 27.6% , CIN2'de 39.8% , CIN3'de 58.2% , invaziv skuamoz karsinomda 62.6% HPV tip 16 saptanmıştır<sup>59</sup>.

Bizim yaptığımız çalışmada tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde en sık saptanan yüksek riskli tipler tip 16(%8.5), tip 31(%5.2), tip 45(%1.1), tip 62(%1.1) idi. En sık saptanan düşük riskli tipler tip 6(%9.5), tip 54(%3.2), tip 40(%1.1), tip 70(%1.1)'di. ASC-US lu hastalarda en sık saptanan yüksek riskli tipler tip 16(%10.6), tip 31(%8.5), tip 62(%2.1) idi. ASC-US'lu hastalarda en sık saptanan düşük riskli tipler tip 6(%6.3), tip 54(%4.2), tip 70(%2.1)'di. Sitolojisi normal grupta en sık saptanan yüksek riskli tipler tip 16(%6.3), tip 31(%2.1), tip 45(%2.1) idi. Sitolojisi normal olan grupta hastalarda en sık saptanan düşük riskli tipler tip 6(%12.7), tip 54(%2.1), tip 40(%2.1)'di. HPV genotiplerinin dağılımına bakıldığında genel anlamda en sık saptanan tipler literatür ile uyumlu gözükmeyle birlikte, çalışmamızda HPV tip 18 saptanmaması dikkati çekmektedir.

Son zamanlarda yayınlanmış çalışmalar HPV tip 16 ve HPV tip 18 in servikal neoplazi gelişimindeki önemini vurgulamaktadır. Bu iki virus tipi servikal kanserlerin önemli bir kısmında yüksek oranda saptanmaktadır (Sırasıyla %60 ve %10). Ek çalışmalar göstermiştir ki HPV-16 ve HPV-18 ile infekte kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN-3) ya da kanser gelişimi için büyük bir risk artışı mevcuttur. Khan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HPV tip 16 (+) olan hastalarda 10 yıllık takipte CIN3 ve üzeri lezyon gelişmesindeki kumulatif risk %17.2, HPV tip 18 (+) hastalarda risk % 13.6 iken bu risk tip 16 ve 18 dışında HR-HPV(+) hastalarda %3 olarak belirtilmiştir. ALTS çalışmasında ASCUS +HPV tip 16(+) saptanan hastalarda 2 yıllık takipte CIN3 ve üzeri lezyon için kumulatif risk %35.2 iken, tip 16 dışındaki HR-HPV(+) saptanan hastalarda bu risk % 8.4 olarak belirtilmiştir<sup>65</sup>.

CIN2/3 saptanan hastalardaki HPV genotiplerinin sıklığının araştırıldığı Fransa'dan bir çalışmada HPV16 62%, tip 31 15% ve tip33 12% oranında saptanırken HPV18 4% oranında saptanmıştır<sup>9</sup>. Meksika'da 1213 karsinoma in situ hasta üzerine yapılan başka bir çalışmada en sık görülen HPV genotipleri; HPV16 (% 56.3) ve HPV31 (% 12.6) iken HPV18 dördüncü (% 5.9) sıklıkta gözlenmiştir. Yine Tayvan'da 1086 CIN2/3 lezyonu olan hasta üzerinde HPV DNA pozitifliğinin araştırıldığı bir çalışmada %91.6 oranında HPV DNA(+) saptanmıştır. Önde gelen HPV genotipleri, HPV16 (% 24), HPV52 (% 20), HPV58 (% 20), HPV33 (% 13), HPV31 (% 8) ve HPV18 (% 4.6) oranında (+) saptanmıştır<sup>10</sup>.

2012 yılında Venezuela'da 329 hasta üzerinde CIN lezyonları ve invaziv kanser olgularında HPV genotiplerinin dağılımının araştırıldığı kesitsel bir çalışmada

HPV invaziv servikal kanserde %98.9 oranında pozitif saptanmıştır. CIN3 lezyonlarında 95.3% ve CIN2 lezyonlarında 92.8% oranında HPV DNA saptanmıştır. İnvaziv servikal kanser ve CIN3 lezyonlarında saptanan en sık tipler sırasıyla HPV16, 18, 31, ve 33 iken CIN2 lezyonlarında ki en sık tipler HPV16, 31, 51, 52, ve 18'dir. HPV16 tek bir enfeksiyon olarak CIN2 sahip olanlara göre CIN3 lezyonlarında daha sık olarak, tespit edilmiştir (46.7% ye 68.6% . P = 0.002)<sup>11</sup>.

2012 yılında Guan ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta analizde sırasıyla CIN1'de 27.6% CIN2'de 39.8% , CIN3'de 58.2% , invaziv skuamöz karsinomda 62.6% HPV tip 16 saptanmıştır<sup>59</sup>.

Bizim çalışmamızda CIN belirlenen hastalardaki YR-HPV tiplerine bakıldığında CIN2 olgusunda tip 31, CIN3 olgusunda ise tip 16 saptandığı görüldü. Biyopsi sonucunda belirlenen toplam 17 CIN1 olgusunun YR ve DR-HPV tipleri ile ilişkisine bakıldığında %52.9 oranında YR-HPV tip 16 ve 31 ile ilişkili olduğu görüldü. CIN1- YR-HPV ilişkisine bakıldığında %64.7 oranında YR-HPV tipleri ile ilişkili olduğu görüldü. Bu oran DR-HPV grubunda %29.4 'tü. Bu oran istatistiksel açıdan anlamlıydı. Saptadığımız CIN lezyonlarında en sık saptanan HPV genotipleri, tip 16 (%31.5), tip 31 (%26.3), tip 6 (%21), tip 54 (%10.5) ve daha az sıklıkta tip 45 ve tip 62 saptanmıştır.

PAP testi sonucu ASC-US saptanan olguların takibinde amaç, daha ileri lezyonlar olan CIN2 ve CIN 3 lezyonlarının saptanmasıdır. HPV testi ile takibin avantajlarına bakıldığında; NPV≥%99 (hastalık yok dendiğinde gerçekten olmama durumu) olması, high grade CIN tesbitinde sensitivitesi ≥ %95, kolposkopi referansında %50 azalma, kolposkopi spesifitesinde artış ve tarama intervallerinin uzatılması sayılabilir.

ASC-US sitolojili olan 1125 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada YR-HPV(+) olan vakalarda servikal intraepitelyal neoplazi sıklığı % 47.8 olarak saptanırken, ASC-US + YR-HPV(+) olgularda CIN 2/3 %5.1, CIN1 %43.6 oranında görülmüştür<sup>82</sup>. ASC-US'lu 50 yaş üstü hastalarda yapılan bir başka çalışmada ASC-US + YR-HPV(+) olan olgularda CIN sıklığı %41.5 saptanmıştır<sup>83</sup>. Yine 2010 yılında Thomas Cox J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek risk HPV DNA saptanan ASC-US vakalarında CIN 2 ve üzeri lezyon saptanma oranı %15, invaziv kanser saptanma oranı %0.2 bulunmuştur<sup>74</sup>. Manos 300 HPV(+) ve 498 HPV(-) ASCUS vakasında 51 vakada CIN2/3 tespit edildiğini, HPV(+) 300 hastadan 45'inde CIN2/3

belirlendiğini(%15), HPV(-) 498 hastadan 6'sında (%1.2) CIN2/3 tespit edildiğini bildirmişlerdir<sup>95</sup>.

Bizim çalışmamızda ASC-US+ YR-HPV(+) olgularda CIN sıklığı % 100(9/9) olarak saptadık. %91.6 oranında CIN1 saptanırken %8.4 oranında CIN3 saptanmıştır. ASC-US+ DR-HPV(+) olan 3 vakanın tamamında (%100) CIN1 lezyonu saptanmıştır. Sitolojisi normal olan YR-HPV (+) olan olgularda % 80 (4/5) CIN lezyonu saptanmıştır. 1 vakada CIN2 lezyonu saptanırken kalan vakalar CIN1 lezyonudur. Sitolojisi normal olan DR-HPV saptadığımız vakalarda CIN sıklığı %60 (3/5) olarak değerlendirildi ve tamamı CIN1 lezyonuydu. CIN sıklığının literatürden farklı olarak daha yüksek saptanması hastalarımızın 40 yaş ve üzeri hastalar olmasıyla ilişkili olduğunu düşündük. Bilindiği üzere HPV prevalansı yaşla birlikte azalmakta beraber persistansı riski yaşla birlikte artmaktadır.

Kaiser Çalışması ASCUS sonuçlarında high-grade lezyon tespit sensitivitesinde HPV testi ile sitolojik takip yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmadır. HSIL ve üzeri lezyonlar için HPV sensitivitesi ~%90, tekrar PAP'ta ise ~%76 bulunmuştur<sup>40</sup>. Kaiser çalışmasına benzer bir çalışmada 8554 kadın incelenmiş, PAP testin high-grade lezyon sensitivitesi %77, HPV (HCII) testin ki ise %88.4 bulunmuştur<sup>41</sup>.

2006 yılında yayımlanan bir metaanalizde 20 çalışma değerlendirilmiş ve HPV testinin ASC-US triyajındaki yeri araştırılmıştır. Sonuç olarak; HPV testinin ASC-US lu hastalarda CIN2 ve üzeri lezyon saptama sensitivitesi % 92.5, CIN 3 ve üzeri lezyon saptama sensitivitesi %95.6 olarak saptanmıştır(spesifite %62, 59)<sup>48</sup>.

2007 yılında Mayrand ve arkadaşları 10.000'in üzerinde kadında primer taramada HPV ve konvansiyonel sitolojiyi karşılaştırmışlar ve HPV testinin daha sensitif olduğu sonucuna varmışlardır(%94.6 ya %55.4)<sup>45</sup>. Cuzik ve arkadaşlarının HC2 yöntemiyle HPV nin primer taramada kullanılabilirliğiyle ilgili yaptığı bir metaanalizde; CIN2, CIN3 ve kanserin % 90'ın üzerinde saptanabildiği, tek başına sitolojik taramaya göre % 25 daha sensitif olmasına rağmen %6 daha az spesifik olduğu belirtilmiştir. HPV DNA testi CIN3 ve üzeri lezyonları saptamada sitolojiden % 32 daha fazla sensitif bir testtir(Cuzick et.all. 2008)

ALTS (ASCUS-LSIL Triage Study) çalışmasında 1996-2001 yılları arasında 3488 ASCUS, 1572 LSIL vakasına 6 ayda bir takip uygulanmış, direkt kolposkopi, PAP tekrarı, HPV testi seçenekleri olgulara randomize olarak uygulanmıştır. Kolposkopi sensitivitesi 100 kabul edildiğinde HPV % 96 bulunmuştur<sup>66</sup>.

2010 yılında İtalya'da ASC-US saptanan 749 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, üç yöntemin yüksek grade servikal intraepitelyal neoplazi saptama sensitivite ve spesifiteleri karşılaştırılmıştır. HPV testi %93.1 sensitivite ve % 78.6 spesifite ile en iyi performansı göstermiştir. 35 yaş altı kadınlarda pap testin spesifitesi(%65), HPV spesifitesinden(%60.4) daha yüksek bulunmuştur<sup>86</sup>.

2012 yılında sitolojisi ASC-US olan 493 hasta 3 yıllık takibe alınmış ve YR-HPV testinin CIN 2 ve üzeri lezyonları saptamadaki etkinliğine bakılmıştır. YR-HPV prevalansı % 48.3 olarak saptanmış 3 yıllık takipte hastaların % 45.5 inde CIN saptanmazken, % 15.5 inde YR-HPV(+) liği devam etmiş ve % 14.4 ünde de CIN2 ve üzeri lezyon saptanmıştır. Diğer taraftan HPV DNA(-) olan grupta %91 inde CIN saptanmazken 1 vakada CIN2 (%0.4) saptanmıştır. YR-HPV testinin CIN2 saptamadaki sensitivitesi % 97.2, CIN3 saptamadaki sensitivitesi % 100 dür. Spesifite CIN2 ve üzeri lezyonlar için % 68.3 olarak belirtilmiş, CIN2 ve üzeri lezyonları saptamada YR-HPV testinin negatif prediktif değeri % 99.6 olarak saptanmıştır<sup>85</sup>.

Bizim çalışmamızda sitolojisi (-), HPV(+) olan olgularda HPV DNA testinin CIN1 ve CIN 2 için sensitivitesi % 100 ve spesifitesi %92.5, pozitif prediktif değeri %70 , negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır. Bu grupta YR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN2 için sensitivitesi %57.1 ve spesifitesi %97.5, pozitif prediktif değeri %80 , negatif prediktif değeri %92.8 olarak saptanmıştır. Yine bu grupta DR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN2 için sensitivite %42.5 ve spesifitesi %95 , pozitif prediktif değeri % 60 , Negatif prediktif değeri % 90.4 olarak saptanmıştır

Sitolojisi ASCUS olan grupta HPV DNA testinin CIN1 ve CIN3 için sensitivite %100 ve spesifitesi %100, pozitif prediktif değer %100 negatif prediktif değer %100 olarak saptanmıştır. Bu grupta YR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN3 için sensitivite %75 ve spesifitesi %100, pozitif prediktif değer % 100 negatif prediktif değer % 92.1 olarak saptanmıştır. Yine bu grupta DR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN3 için sensitivitesi %25 ve spesifitesi % 100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %79.5 olarak değerlendirildi. Her iki grupta da CIN lezyonlarını saptamada HPV DNA testi YR-HPV ve DR-HPV testine göre daha sensitif ve spesifik bulundu. Literatürden farklı olmasının nedeni çalışmamızda CIN 1 lezyonlarının ağırlıkta olması, CIN2 ve üzeri lezyonun 2 vakada saptanmasıydı. Bu iki vakadada YR-HPV(+)’liği mevcuttu. Literatürde verilen sensitivite ve spesifite değerlerinin hep CIN2 ve üzeri lezyonlar için geçerli olması da bu farklılığın nedenlerinden biridir.

Deacon ve arkadaşları, 181 HPV(+) ve 203 HPV(-) kontrol ile 199 HPV(+) histolojik olarak doğrulanmış CIN3 vakasını karşılaştırdıkları çalışmada OKS kullanımının HPV yada CIN3 ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir<sup>96</sup>.

Smith ve ark. yaptıkları bir meta-analizde 28 çalışmada 12.531 servikal kanser olgusunu değerlendirdiklerinde 5 yıl, 5-9 yıl ve 10 yıl veya üzeri kullanımda riskin sırasıyla 1.1 (%95 CI 1.1- 1.2), 1.6 (%95 CI 1.4-1.7) ve 2.2 (%95 CI 1.9-2.4) kat arttığını bulmuşlardır<sup>97</sup>.

Bosch ve arkadaşlarına göre 5 yıldan az OKS kullanımı servikal kanserle ilişkili değildi (OR:0.77,95%CI=0.46-1.25). 5-9 yıl arasında OKS kullanımı (OR:2.72,95%CI=1.36-5.46) ve 10 yıl OKS kullanımının (OR:4.48;95CI:2.24-9.36) servikal kanser riskini arttırdığını bildirdiler<sup>98</sup>.

Farklı olarak Sayednozadi ve arkadaşları displazisi olan 78 hasta ile 159 normal smearli hastayı karşılaştırmışlardır. Vaka grubunun %30'u, kontrol grubunun %64.8'i OKS kullanmaktaydı. Partner sayıları (hepsi tek esliydi), sosyoekonomik statüleri benzerdi ve hiçbiri sigara içmiyordu. Bu çalışmada OR:0.2 idi(95%CI=0.11-0.4). Diğer benzer çalışmaların aksine OKS'nin servikal kanser için koruyucu etkisi olabileceği sonucu belirtildi<sup>99</sup>.

Bizim yaptığımız çalışmada smearde ASC-US tespit edilen hastaların %21.2 (10/47) kısa süreli, %27.6 (13/47) uzun süreli OKS kullanımı varken, patolojisi olmayan grupta %8.5 (4/47) kısa süreli, %19.2 ( 9/47) hastada OKS kullanımı mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. YR HPV DNA tespit edilen hastaların %6.7 sinde (1/14) kısa süreli, %13.3 (2/14 ) uzun süreli OKS kullanımı varken, HPV (-) olan grupta %16.9 sinde (11/65) kısa süreli, % 29.2 (19/65) ) uzun süreli OKS kullanımı vardı Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.17). ASC-US hastalarının kendi içindeki triajında OKS kullanımı anlamlı ilişki vermiyordu.

Smearde İELM(-) olarak belirtilen hastalarla smeari ASC-US olan hastaların karşılaştırılmasında, kondom kullanımı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı(p=0.75). YR-HPV pozitifliği açısından iki grup açısından istatistiksel açıdan bir fark yoktu(p=0.28)

Thomas ve ark. 190 invaziv kanserli ve 75 in situ kanserli kadınla yaptıkları çalışmada 16 yaş ve öncesi ilk koitte OR: 4.8, 17-18 yaş ilk koit ile OR:2.8, 24 yaş ve sonrası ilk koit ile OR:1 olarak bulmuşlardır<sup>100</sup>.

Munoz ve arkadaşları 20 yaş öncesi ilk koitus ile 20 yaş sonrası ilk koit arasında istatistiksel olarak fark olmadığını göstermiştir<sup>101</sup>.

Yuenyao ve arkadaşları 120 vakalık ASC-US grubunda 20 yaşından önce ilk koit (OR=0.622) ile servikal lezyon arasında ilişki saptamamıştır<sup>102</sup>.

Bizim çalışmamızda ilk koit yaşı cut-off değerini 20 yaş ve altı olarak değerlendirdik. Bu şekilde değerlendirdiğimizde HPV-DNA(-) olan hastaların % 47.7 'sinde , HPV DNA (+) hastaların % 50 sinde 20 yaş ve öncesi ilk koit öyküsü vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.838 ).

Deakon ve arkadaşları 181 HPV(+) ve 203 HPV(-) kontrol ve 199 HPV(+) histolojik olarak doğrulanmış CIN3 vakasını karşılaştırdıkları çalışmada HPV(+) grup ile HPV (-) grup arasındaki tek farkın seksüel partner sayısı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Partner sayısı 6 yada daha fazla olan kişilerle daha az partneri olan hastaları HPV pozitifliği açısından karşılaştırmış ve sonucu anlamlı bulmuştur (OR:3.89 ,95%CI=1.9-7.62).

Silverberg ve arkadaşları 124 adenokarsinom, 139 skuamöz hücreli karsinom ve 307 kontrol grubu arasında yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında hayatı boyunca 3'den fazla seksüel partnere sahip olmanın adenokarsinom (OR:2.1 ,95% CI:1.1-4.0) ve skuamöz hücreli karsinom (OR:3, 95 CI=1.6-5.9) riskini arttırdığını tespit etmişlerdir<sup>103</sup>.

Partner sayısı ile ilgili Marthal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik olarak karsinoma in situ yada invaziv karsinom olarak rapor edilmiş 266 hasta ile 408 kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada partner sayısı 10 yada daha fazla olunca OR:8.99 olarak tespit etmişlerdir<sup>104</sup>.

Bizim çalışmamızda sitolojisi normal olan grupta çok eşlilik %4.2 (2/47) oranında, ASC-US grubunda %12.7 (6/47) oranında saptandı ve aradaki fark anlamlı değildi. YR-HPV saptanan hastalarda çok eşlilik %13.3(2/15), DR-HPV saptanan grupta %15.4(2/13), HPV (-) grupta % 6.2 (4/65) oranında mevcuttu ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi(p=0.43).

Shields ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları çalışmada sigaranın (2 kat artmış risk) servikal kanserle ilişkisi tespit edilmiştir<sup>105</sup>.

Green ve ark. 180 adenokarsinomlu, 391 skuamöz hücreli karsinomlu ve 923 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada uzun süreli sigara içiminin servikal kanser riskini 2 kat arttırdığını, ancak adenokarsinom riskini artırmadığını tespit etmişlerdir<sup>106</sup>.

David ve ark. yaptıkları çalışmada HPV 16(+) kadınlarda sigara içiminin servikal lezyon gelişme riskini 3 kat(95%CI:1.19-7.56) arttırdığını belirtmişlerdir<sup>107</sup>.

Bizim yaptığımız çalışmada ASC-US'lu hastaların %6.4 (3/47) az, %25.5 (12/47) yoğun tütün kullanımı varken sitolojisi normal olan grupta %12.8 (6/47) az, %19.1 (9/47) yoğun tütün kullanımı mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Benzer şekilde olgular HPV(-) , DR-HPV(+) , YR-HPV(+) olarak gruplandırılıp tütün kullanımı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(p=0.58).

Olgular eğitim durumuna, meslek gruplarına, parite durumuna ekonomik durumlarına göre değerlendirildiğinde sitolojisi normal olan grupla, sitolojisi ASC-US olan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Olgular menapoz durumuna göre değerlendirildiğinde sitolojisi normal olan gruptaki hastaların %44.6 (21/47) sı menapozda iken, sitolojisi ASC-US olan grubun %65.9 (31/47) u menapozda idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Olgular HPV(-) , DR-HPV(+) , YR-HPV(+) olarak gruplandırılıp eğitim durumu, ekonomik durumu, parite durumu, menapoz durumu ve meslek gruplarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.



## SONUÇ

Servikal HPV enfeksiyonu ilk cinsel aktivasyonu takiben görülmekte, 25-30 yaş altında yüksek prevalansa ulaşmakta, otuzlu yaşlardan sonra viral temizlenme ile sıklığı azalmaktadır(% 3-10). Otuzlu yaşlardan sonra saptanan onkojenik HPV tipinin bilinmeyen nedenlerle persiste olan enfeksiyon olduğu kabul edilmektedir. Persiste enfeksiyon ile servikal kanser ve öncül lezyonlarının (CIN2+) ilişkisi güçlü kabul edilmektedir. Çalışmamızda 40 yaş ve üzeri sitolojisi ASC-US olan 47 hasta ile ve sitolojik anormallik saptanmayan 47 hasta HPV DNA(+)'liği, YR-HPV, DR-HPV tiplerinin dağılımı ve kolposkopik biyopsi sonuçlarıyla olan ilişkisi değerlendirildi.

Yaptığımız çalışmada tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde HPV DNA (+) liği %30.8 oranında saptandı. Tüm çalışma grubunda YR-HPV DNA(+)'liği % 15.9, DR-HPV DNA(+)'liği %14.9 olarak değerlendirildi. Sitolojisi negatif olan grupta HPV DNA (+)'liği % 27.6 , YR-HPV DNA(+) liği %10.5, DR-HPV DNA(+)'liği % 16.9 oranında saptandı. Sitolojisi ASC-US olan grupta HPV DNA (+)'liği % 31.8 , YR-HPV DNA(+) liği %21.2, DR-HPV DNA(+)'liği % 10.6 oranında saptandı.

Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde en sık saptanan yüksek riskli tipler tip 16(%8.5), tip 31(%5.2), tip 45(%1.1), tip 62(%1.1) idi. En sık saptanan düşük riskli tipler tip 6(%9.5), tip 54(%3.2), tip 40(%1.1), tip 70(%1.1)'di. ASC-US lu hastalarda en sık saptanan yüksek riskli tipler tip 16(%10.6), tip 31(%8.5), tip 62(%2.1) idi. ASC-US'lu hastalarda en sık saptanan düşük riskli tipler tip 6(%6.3), tip 54(%4.2), tip 70(%2.1)'di. Sitolojisi normal grupta en sık saptanan yüksek riskli tipler tip 16(%6.3), tip 31(%2.1), tip 45(%2.1) idi. Sitolojisi normal olan grupta hastalarda en sık saptanan düşük riskli tipler tip 6(%12.7), tip 54(%2.1), tip 40(%2.1)'di. HPV genotiplerinin dağılımına bakıldığında genel anlamda en sık saptanan tipler literatür ile uyumlu gözükmeyle birlikte, çalışmamızda hiç HPV tip 18 saptanmaması dikkati çekmektedir.

CIN belirlenen hastalardaki YR-HPV tiplerine bakıldığında CIN2 olgusunda tip 31, CIN3 olgusunda ise tip 16 saptandığı görüldü. Biyopsi sonucunda belirlenen toplam 17 CIN1 olgusunun YR ve DR-HPV tipleri ile ilişkisine bakıldığında %52.9 oranında YR-HPV tip 16 ve 31 ile ilişkili olduğu görüldü. CIN1- YR-HPV ilişkisine bakıldığında %64.7 oranında YR-HPV tipleri ile ilişkili olduğu görüldü. Bu oran DR-

HPV grubunda %29.4 'tü. Bu oran istatistiksel açıdan anlamlıydı. Saptadığımız CIN lezyonlarında en sık saptanan HPV genotipleri, tip 16 %31.5, tip 31 %26.3, tip 6 %21, tip 54 %10.5 ve daha az sıklıkta tip 45 ve tip 62 saptanmıştır.

ASC-US+ YR-HPV(+) olgularda CIN sıklığı % 100(9/9) olarak saptadık. %91.6 oranında CIN1 saptanırken %8.4 oranında CIN3 saptanmıştır. ASC-US+ DR-HPV(+) olan 3 vakanın tamamında(%100) CIN1 lezyonu saptanmıştır. Sitolojisi normal olan YR-HPV (+) olan olgularda % 80 (4/5) CIN lezyonu saptanmıştır. 1 vakada CIN2 lezyonu saptanırken kalan vakalar CIN1 lezyonudur. Sitolojisi normal olan DR-HPV saptadığımız vakalarda CIN sıklığı %60 (3/5) olarak değerlendirildi ve tamamı CIN1 lezyonuydu. CIN sıklığının literatürden farklı olarak daha yüksek saptanması hastalarımızın 40 yaş ve üzeri hastalar olmasıyla ilişkili olduğunu düşündük. Bilindiği üzere HPV prevalansı yaşla birlikte azalmakta beraber persistansı riski yaşla birlikte artmaktadır.

Bizim çalışmamızda sitolojisi (-), HPV(+) olan olgularda HPV DNA testinin CIN1 ve CIN 2 için sensitivitesi % 100 ve spesifitesi %92.5, pozitif prediktif değeri %70 , negatif prediktif değeri %100 olarak saptanmıştır. Bu grupta YR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN2 için sensitivitesi %57.1 ve spesifitesi %97.5, pozitif prediktif değeri %80 , negatif prediktif değeri %92.8 olarak saptanmıştır. Yine bu grupta DR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN2 için sensitivite %42.5 ve spesifitesi %95 , pozitif prediktif değeri % 60 , Negatif prediktif değeri % 90.4 olarak saptanmıştır

Sitolojisi ASCUS olan grupta HPV DNA testinin CIN1 ve CIN3 için sensitivite %100 ve spesifitesi %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %100 olarak saptanmıştır. Bu grupta YR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN3 için sensitivite %75 ve spesifitesi %100, pozitif prediktif değer % 100 negatif prediktif değer % 92.1 olarak saptanmıştır. Yine bu grupta DR-HPV DNA(+) liğinin CIN1 ve CIN3 için sensitivitesi %25 ve spesifitesi % 100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %79.5 olarak değerlendirildi. Her iki groptada CIN lezyonlarını saptamada HPV DNA testi YR-HPV ve DR-HPV testine göre daha sensitif ve spesifik bulundu. Literatürden farklı olmasının nedeni çalışmamızda CIN 1 lezyonlarının ağırlıkta olması, CIN2 ve üzeri lezyonun 2 vakada saptanmasıydı. Bu iki vakadada HR-HPV(+)'liği mevcuttu. Literatürde verilen sensitivite ve spesifite değerlerinin hep CIN2 ve üzeri lezyonlar için geçerli olması da bu farklılığın nedenlerinden biridir.

Olgular eğitim durumuna, sigara kondom OKS kullanımına, meslek gruplarına, parite durumuna ekonomik durumlarına göre değerlendirildiğinde sitolojisi

normal olan grupla, sitolojisi ASC-US olan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Menapozdaki hastalarda ASC-US sitolojisi daha yüksek oranda saptandı ve bu istatistiksel açıdan anlamlıydı.

Tüm çalışma grubunda HPV-DNA(-)'liğinin, DR-HPV(+)'liğinin ve YR-HPV(+)'liğinin çeşitli risk faktörleriyle olan ilişkisi incelendiğinde meslek, ilk cinsel ilişki yaşı, sigara kullanımı, eğitim durumu, gelir durumu, cinsel partner sayısı, menapoz durumu açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı

Servikal sitolojik taramanın yüksek yalancı negatiflik oranı, servikal kanserin 40 yaş üzerinde ve 60'lı yaşlarda pik yapması ve mortal seyretmesi, YR-HPV(-)'liğinin uzun dönem servikal kanser öncül lezyonlarının dışlanmasına ve arama tarama intervallerinin genişletilmesine olanak sağladığı düşünülürse, premenapoz ve postmenapozal dönemde YR-HPV DNA taramasının daha yararlı olacağı kanaatine varılmıştır. Ancak HPV-DNA testinin standardize edilmesinin gerekliliğide ortadadır.

## KAYNAKLAR

1. Walboomers J M, Jacobs M V, Manos M M, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
2. Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.
3. Turkish Ministry of Health Cancer Registration Statistics 2004-2006. Available at: [www.kanser.gov.tr](http://www.kanser.gov.tr)
4. T.C.Sağlık Bakanlığı Kanserve Savaş Daire Başkanlığı verileri : [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr).
5. Türkiye'de serviks kanserinin durumu ve servikal kanser tarama çalışmaları. [www.ukdk.org](http://www.ukdk.org).
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* ; 62: 10Y29.
7. Sanjose S, Quint W G, Alemany L et. al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048Y56.
8. Moscicki A B, Schiffman M, Kjaer S, Villa L L. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3): S3/42–51. (Level III)
9. Pretet J L, Jacquard A C, Carcopino X et. al. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008; 122:424–7.

10. Angel C, Mei-Shan J, Chu-Chun H, Huei-Jean H et. al., Human papillomavirus genotype in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 of Taiwanese women Int. J. Cancer: 128, 653–659 (2011) VC 2010 UICC.
11. Sa´nchez-Lander J, et. al. Human papillomavirus in invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 in Venezuela: A cross-sectional study. Cancer Epidemiology (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.04.005>
12. Prof. Dr. Gamze Mocan KUZHEY Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD. Sitopatoloji Ünitesi 2004 Türk-Alman Jinekoloji Kongresi Sitolojide Güncel Değişiklikler adlı Sunumundan.
13. Nanda K, McCrory D C, Myers E R, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic Ann Intern Med. 2000; 132: 810–819.
14. American Journal of Obstetric & Gynecology March 2003  
Meta-analysis of PAP smear sensitivity and Specificity.
15. Jhon A. Rock, Howard W. Jones. Te Linde’s Operative Gynecology. Dokuzuncu Basım (Türkçe Basım) Bölüm 45-46 p: 1231-34, 1252-1254.
16. Gay JD, Donaldson LD, Goelner JR. False negative results in cervical cytologic studies. Acta Cytol 1985 ; 29:1043-6.
17. Beksaç M S, Ayhan A, Demir N ve ark. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi& İnfertilite ve Jinekolojik Onkoloji. Ankara : Medical Network intraepitelyal serviks, vajen ve vulva hastalıkları 2006;1326-1359.

18. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968. [PMID: 19638651]
19. Turkish Cervical Cancer and Cervical Cytology Research Group / International Journal of Gynecology and Obstetrics 106 (2009) 206–209
20. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1409.
21. Klinik Jinekolojik Onkoloji, Dısaia P, Creasman W. Güneş kitabevi 2003; Bölüm 1; sf 1-35.
22. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7: 547–555.
23. Noller K L, Bettles B, Zinberg S, Schulkin J. Cervical cytology screening practices among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003;102:259–65. (Level III)
24. Pratap Kumar, Narendra Malhotra. Jeffcoate's Principles of Gynecology, Seventh International Edition; 2006; 31-32, 409-422.
25. Prof. Dr. Fuat Demirkıran Cerrahpaşa Jinekolojik Onkoloji ABD üyesi Servikal Taramada Yeni Teknikler adlı sunumu, 2003 Kongre Prof. Dr. Z.Selçuk TUNCER konv. sit ve sıvı bazlı sit. Konuşması.
26. *Acta cytology* 2000 march-april 44 (2):151-7.
27. Dısaia J. Philip, Creasman T. William. Klinik Jinekolojik Onkoloji: 2003; altıncı baskı p: 3-61, 633.

28. Baggish M. S. Colposcopy of the cervix, vagina and vulva. 2003; 1-121.
29. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. BJOG 2005; 112:1204.
30. Cronje H S, Cooreman B F, Beyer E, Bam RH, Middlecote B D, Dival PD. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. Int J Gynecol Obstet 2001; 72:151-7.
31. Plinio Gasperin et al. , MD Is There a Role for Cervicography in the Detection of Premalignant Lesions of the Uterine Cervix?: A Brazilian Experience 2012, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 16, Number 4, 2012, 00Y00
32. Coppleson M, Canfell K, Shladneu V. The polar probe an instantaneous optoelectronic approach to cervical screening. CME J. Gynecol Oncol 2000;5: 31-8.
33. Schiffman M, Wheeler C, Dasgupta A, Solomon D, Castle P. For the Alts Group: A comparison of a prototype PCR assay and Hybrid Capture 2 for detection of carcinogenic HPV DNA in women with equivocal or mildly abnormal pap smear. Am J Clin Pathol 2005; 124:111
34. 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. Joint European Cohort Study. BMJ 2008; 337: a1754. (Level II-3)
35. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus. HPV vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors, CA. Cancer J Clin 2007; 57:7-28.
36. Novak Jinekoloji. Onüçüncü Baskı .(Türkçe Basım). 2004 bölüm 16, sf:471-505

37. Berek&Novak' s Gynecology. Berek. J.S. 2008(17), pg: 561-588.
38. Gomel'in Jinekolojisi. Editörler: Prof. Dr. Erkut Attar, Dr. Barış Ata. Nobel tıp kitabevi, 2007; sf.99-135.
39. ACOG Practice Bulletin . Management of abnormal cervical cytology and histology. September 2005; number 66. Obstet Gynecol 106: 645-664.
40. Manos M M, Kinney W K, Hurley L B et al. KAİSER STUDY JAMA. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. 1999 May 5;281(17): 1605-10. Comment in: JAMA. 1999 May 5;281(17): 1645-7
41. Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Bratti C. Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. National Cancer Institute, Bethesda, Md. PMID: 10815111 [PubMed - as supplied by publisher] JAMA. 2000 May 17; 283(19):2525-6.
42. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et all. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study.. Cancer Research UK, London, UK. HART Study Lancet. 2003 Dec 6;362(9399):1871-6. Comment in: J Fam Pract. 2004 Apr;53(4):266- 8. Lancet. 2003 Dec 6;362(9399):1866-7 [jack.cuzick@cancer.org.uk](mailto:jack.cuzick@cancer.org.uk)
43. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2120-9. Comment in: JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2140-1. JAMA. 2002 Sep 18;288(11):1350-1;
44. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):489-90. Comment on: N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):518-27.
45. Mayrand M H, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med. 2007; 357: 1579-1588.



46. Bulkman N W, Rozendaal L, Voorhorst F J, Snijders P J, Meijer C J. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer*. 2005; 92:1800-1802.
47. Hughes S A, Sun D, Gibson C et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow-up cytology?. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Mar;186(3): 396-403.
48. Arbyn M, Sasieni P, Meijer C J, 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. Level III
49. Monson J. Colposcopy: the value of HPV testing in clinical practice. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004; 32:62-74.
50. Jack Cuzick, Marc A, Rengaswamy S et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries *Vaccine* 26S (2008) K29–K41
51. Clifford GM, Gallus S, Muñoz N, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys study group.
52. İnal M M, Köse S, Yıldırım Y, Özdemir Y, Töz E, Ertopçu K, Özelmas I, Tinar S: The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. *Int J Gynecol Cancer* 2007, 17(6): 1266-70. Epub 2007 Apr 18
53. Safi Z, Demirezen S, Beksaç MS, Kuzey GM, Kocagöz T, Ustaçelebi Ş, Hasçelik G, Çakar An: İnsan Papilloma Virusunun (IPV) Polimeraz Zincir

Reaksiyonu Tekniği İle Servikal Ve Vajinal Akıntı Örneklerinde Saptanması.  
Mn-Klinik Bilimler&Doktor 2002

54. World Health Organization: Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice, WHO; Geneve ( 2006 ).
55. AAPA Annual Conference 2006 San Francisco Syllabus Document HPV and the abnormal Pap smear Robert Gobbo M.D, Providence Medicine Residency Portland,Oregon.
56. Akhan S: Ülkemizde servikal kanser epidemiyolojisi ve HPV serotipleri. ANKEM Dergisi 2007; 21(Ek 2):96-98.
57. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol 2005; 6: 204.
58. Smith J S, Lindsay L, Hoots B, et al. Human Papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and highgrade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer 2007; 3: 621-632.
59. Guan et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer Int. J. Cancer: (2012) VC 2012 UICC
60. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez A C, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007;370:890-907. [PMID: 17826171]
61. Datta S D, Koutsky L A, Ratelle S, Unger ER, Shlay J, McClain T, et al. Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005. Ann Intern Med. 2008; 148:493-500. [PMID: 18378945]

62. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer*. 2004; 91:942-53. [PMID: 15292939]
63. Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin S S, Flowers L, Cokkinides V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113 (suppl): 2855–64. (Level II-3)
64. Sangwa-Lugoma et al. Prevalence and Determinants of High-Risk Human Papillomavirus Infection in Women From a Sub-Saharan African Community *Sexually Transmitted Diseases* Volume 38, Number 4, April 2011
65. 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. [PMID: 11410191]
66. Plummer M, Schiffman M, Castle P E, Maucort-Boulch D, Wheeler C M; ALTS Group. 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; 195:1582-9. [PMID: 17471427]
67. Moscicki A B, Shiboski S, Hills N K, Powell KJ, Jay N, Hanson E N, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering J M ve Darragh T M. Regression of low grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 364:1678-1683,2004.
68. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold M A. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 141.e1–141.e6. (Level II-2)
69. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps M G, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in ACOG Practice Bulletin No. 109

- adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20:269–74.  
(Level II-3)
70. Kjaer S K, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478Y88.
  71. Mc Credie M R, Sharples K J, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425Y34.
  72. Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R et al. Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. *JAMA* 2000;283:2525-6.
  73. Cox J T. Management of women with cervical cytology interpreted as ASC-US or as ASC-H. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:160.
  74. Castle P E, Fetterman B, Thomas Cox J, et al. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:76.
  75. Williams M L, Rimm DL, Pedigo M A, Frable W J. Atypical squamous cell of undetermined significance: Correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagn Cytopathol* 1997;16,1-7
  76. Thomas C, Wright Jr, L. Stewart M, Dunton C, Spitzer M, Wilkonson J.E, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics&Gynecology*. October 2007; 346-355.
  77. [www.ASCCP.org](http://www.ASCCP.org) (Accessed on December 22, 2010).
  78. Kirby T O, Allen M E, Alvarez R D, et al. High-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia at time of atypical squamous cells of

undetermined significance cytologic results in a population with human immunodeficiency virus. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8:298.

79. Berek&Novak' s Gynecology. Berek. J.S.2008(17), pg:561-588.
80. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 280
81. Arbyn M, Paraskeva E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005; 99:S7.
82. Mona B, Zaibo L, Chengquan Z, Correlation of Histopathologic/Cytologic Follow-up Findings With Vaginal ASC-US and ASC-H Papanicolaou Test and HPV Test Results Presented in abstract form at the 99th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology; March 20–26, 2010; Washington, DC.
83. Zhao C, Zhao S, Heider A, et al. Significance of high-risk human papillomavirus DNA detection in women 50 years and older with squamous cell Papanicolaou test abnormalities. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1130–1135.
84. Mark H. Stoler, Thomas C. Wright et al. and the ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group. High-Risk Human Papillomavirus Testing in Women With ASC-US Cytology *Am J Clin Pathol* 2011;135:468-47
85. Ibáñez et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:25 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/25>

86. Annarosa Del Mistro et. Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): Results of an Italian multicentric study  
*Gynecologic Oncology* 117 (2010) 77–81
87. Anna K. W, Raymond C. Chan, W. Stephen N, and Shikha B, Invader Human Papillomavirus (HPV) Type 16 and 18 Assays as Adjuncts to HPV Screening of Cervical Papanicolaou Smears With Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Shikha Bose, MD, Department of Pathology and Laboratory Medicine, South Tower, Room 8732, Cedars-Sinai Medical Center, 8700 [shikha.bose@cshs.org](mailto:shikha.bose@cshs.org)
88. Polat D., Süheyla S. , Hande A., Esra K and Ali Ayhan. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit 2009 Dursun et al; licensee BioMed Central Ltd.
89. Michael P. Stany, Michael A. Bidus , Elizabeth J. Reed , et al. The prevalence of HR-HPV DNA in ASCUS Pap smears: A military population study  
*Gynecologic Oncology* 2006; 101:82-5.
90. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol.* 2005;99.
91. Güney AI, İnce U, Kullu S, Pekin S, Cirakoğlu B. Detection and typing of human papillomavirus in cervical specimens of Turkish women. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18: 546-550.
92. Özcelik B, Serin IS, Gökahmetoğlu S, Başbuğ M, Erez R. Human papillomavirus frequency of women at low risk of developing cervical cancer: a preliminary study from a Turkish University. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 157-159.
93. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1099-104.

94. Allan B R, Marais D J, Denny L. et al. The agreement between cervical abnormalities identified by cytology and detection of high-risk types of human papillomavirus. *S Afr Med J.* 2006 ;96:1186-90.
95. Manos M, Kinney W, Hurley L, et all. Identyfing women with cervical neoplasia. *JAMA.* May51999; vol.281, no.17, 1605-1610.
96. Deacon J M, Evans C D, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, Peto J. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and CIN3 among those infected: a casecontrol study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000 Dec; 83(11): 1565-72.
97. Smith J S, Green J, , Peto J, et. all. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159-67.
98. Bosch X, Qiao Y L, Castellsaque X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International journal of gynecology and obstetrics.* (2006); 94. Supplement(1), pg8-21.
99. Sayedmohsen S, Mohammedreza H, Mohammed A R. Association of oral contraseptives and abnormal smear. *American Journalof Applied Sciences.* 2005; 2(7): 1150-1152.
100. Thomas D B, Quin Q, Kuypers J, Kiviat N, Ashley R L, Koetsawang A, Ray R M, Koetsawang S. Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. Risk factors in situ and invasive cell squamous carcinoma. *American Journal of Epidemiology* 2001; vol:153, No:8, 732-739.
101. Schiff M, Becker T M, Masuk M, Wheleer C M, Altobelli K K, North C Q, Nahmias A J, Asselt- King L. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Southwestern American Indian women. *Am J Epidemiol* .2000; vol:152,number: 8, 716-726.
102. Khanprakob T ,Swadpanich U, Yuenyao P. Prevalance of abnormal histopathology in women with atypical squamous cells significance at Khon

- Kaen Hospital. Khon Kaen Hospital Medical Journal April 2008; vol.32 No:1. 47-55.
103. Silverberg; Sean F, Lacey ,James V Jr,Brinton, Steven G, Willard A.; Comparison of human genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma :Northeastern United States. American Journal of Obstetrics&Gynecology. March 2003; 188(3): 657-663.
  104. Slattery M, Overall J C, Abbott T M, French T K, Robinson L M, Gardner J. Sexual activity, contraception, genital infection and cervical cancer: Support for a sexually transmitted disease hypothesis. American Journal of Epidemiology. Vol:130, No:2, 248-258.
  105. Shields T, Brinton L A, Weinstein S J, Ziegler R G, Studentsov Y, Schiffman M, Burk R D, Wang S. A case-control study of risk factors for invasive cervical cancer among U.S women exposed to oncogenic risk of human papillomaviruses. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention .October 2004; Vol:13, pp1574-1582.
  106. J Green, Berrington de Gonzalez, S Sweetland, V Beral, C Chilvers, B Crossley, J Deacon, C Hermon, P Jha, D Mant, J Peto, M Pike, MP Vessey. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK national case-control study of cervical cancer. British journal of cancer November 2003(89);2078-2086.
  107. David C S, Raje Ewan M S, Nisenbaum R, et.all. Epidemiologic and viral factors associated with cervical neoplasia in HPV 16 positive women. International journal of cancer .2005; volume 115, Issue 1, pg:114-120.



## KISALTMALAR

ABD: Amerika Birlesik Devletleri.

ACS: American Cancer Society.

ASCCP: American society for colposcopy and cervical pathology

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologist.

ASC-US: Önemli bilinmeyen atipik skuamöz hücreler(atypical squamous cells not otherwised).

ASC-H: Yüksek grade lezyonun dışlanamadığı anormal skuamöz hücreler(atypical squamous cells can not exclude HSIL).

CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi(Cervical intraepithelial lesions).

DNA: Deoxyrubonükleik acid.

DR HPV: Düşük riskli HPV.

ECC:Endoservikal kanal küretaji.

HC2: Hybride Capture 2,

HPV: Human papillomavirus.

HSIL: Yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon.

IARC: International Agency Research of Cancer.

LSIL: Düşük gradeli intraepitelyal skuamöz lezyon.

OKS: Oral kontraseptif.

OR:Odds ratio.

PCR: Polimerase chain reaction.

SCJ: Skuamo-kolumnar junction.

YR HPV: Yüksek riskli HPV.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	(Servikal Kanser, Prekanseröz Lezyon ve HPV Enfeksiyonun Yaşlara Göre Prevelansı).....	12
Şekil 2	(30 Yaş ve Üzeri Kadınlarda Servikal Sitoloji ve HPV DNA'nın Birlikte Kullanımı) .....	26
Şekil 3	(Primer Taramada HPV).....	30
Şekil 4	(Hastalığın Derecesi ile HPV Tip 16,18 ve 45 Pozitiflik Oranları)....	35
Şekil 5	(HPV Bağımlı Onkogenez) .....	38
Şekil 6	(HPV ve Kofaktörlerin Malign Transformasyona Yol Açması).....	41
Şekil 7	(HPV'nin Doğal Seyri).....	41
Şekil 8	(Karsinojenik HPV persistansı, CIN3 persistansı).....	43
Şekil 9	(ASC-US Yönetimi).....	50

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	(Bethesda Klasifikasyonu 2001).....	15
Tablo 2	(Servikal Kanser Taramasında Çeşitli Organizasyonların Önerileri).....	19
Tablo 3	(30 Yaş ve Üzerindeki Kadınlarda CIN2 İçin Servikal Sitoloji ve HPV 'nin performansı).....	27
Tablo 4	(Tanıda Self-Collected HPV Testi).....	31
Tablo 5	(ALTS Çalışması).....	31
Tablo 6	(Çeşitli Servikal Kanser Tarama Yöntemlerinin Karşılaştırılması)....	33
Tablo 7	(HPV Genotiplerinin Risk Gruplarına Göre Dağılımı).....	34
Tablo 8	(HPV Genom ve Fonksiyonları).....	36
Tablo 9	(Anormal Servikal Sitoloji Sıklığı (ACOG Practise Bülten 2008))....	47
Tablo 10	(Çeşitli Çalışmalarda ,HPV(-) ,HPV(+) ve ASC-US'lu Hastalarda CIN 2/3 ve Üzeri Lezyon Saptanma Oranları).....	51
Tablo 11	(Çeşitli Çalışmalarda, HPV'nin Servikal Hastalık Derecesi ve Bölgelere Göre Prevalansı).....	53
Tablo 12	(ASC-US'lu Hastalarda Çeşitli Tarama Yöntemlerinin Yaş Gruplarına Göre Sensitivite ve Spesifitesi).....	54

Tablo 13	(ASC-US' lu Hastalarda HPV Genotiplerinin Dağılımı).....	54
Tablo 14	(HPV Konsensus Primerleri).....	58
Tablo 15	(Olguların Mesleklerine Göre Dağılımı).....	60
Tablo 16	(Olguların Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı).....	61
Tablo 17	(Olguların Ekonomik Durumlarına Göre Dağılımı).....	62
Tablo 18	(Çalışma Gruplarının İlk Cinsel Aktivite Yaşı, Yaşam Boyu Cinsel Partner Sayısı ve Menapozal Durumlarına Göre Dağılımı)..	62
Tablo 19	(Çalışma Gruplarının Geçmişte Kullandığı Kontrasepsiyon Yöntemlerine Göre Dağılımı).....	63
Tablo 20	(Çalışma Gruplarının Tütün Kullanımı, Parite ve Sitolojik Tarama Sıklığına Göre Dağılımı).....	64
Tablo 21	(Tüm Çalışma Grubunda Saptanan HPV Tipleri).....	65
Tablo 22	(HPV Pozitifliği Saptanan Tüm Olgularda YR ve DR-HPV Tiplerinin Görülme Sıklığı).....	65
Tablo 23	(Sitolojisi Negatif ve ASCUS Saptanan Çalışma Gruplarında YR-HPV Görülme Sıklığı).....	66
Tablo 24	(Sitolojisi Negatif ve ASCUS Saptanan Çalışma Gruplarında DR-HPV Görülme Sıklığı).....	67
Tablo 25	(HPV Pozitifliği Saptanan Sitolojisi Negatif veya ASCUS olan Olgularda CIN Gradelerine Göre Dağılım).....	67
Tablo 26	(CIN1 Olgularının YR ve DR HPV Tiplerine Göre Dağılımı).....	68
Tablo 27	(HPV DNA (-) 'liğinin, DR-HPV (+)'liğinin ve YR-HPV (+) 'liğinin Çeşitli Risk Faktörleriyle Olan İlişkisi).....	70

