

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ CERRAHİSİ BİLİM DALI

CO-TEST TARAMASI İLE SERVİKAL HPV hr + SAPTANAN OLGULARIN
KOLPOSKOPİK, SİTOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA

Zonguldak 2017

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ CERRAHİSİ BİLİM DALI

CO-TEST TARAMASI İLE SERVİKAL HPV hr + SAPTANAN OLGULARIN
KOLPOSKOPİK, SİTOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA

Zonguldak 2017

TEZ ONAY TUTANAĞI

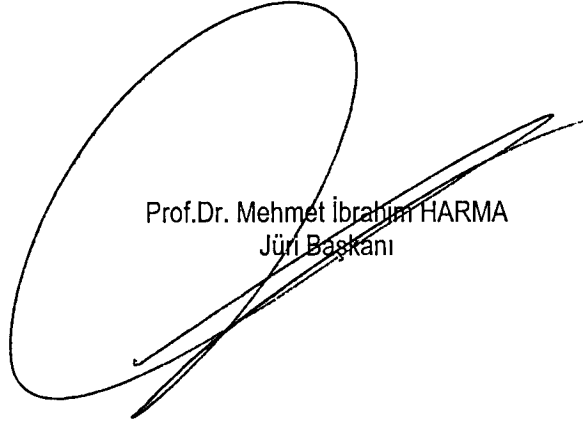
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Co-test taraması ile servikal HPV hr+saptanan olguların kolposkopik, sitolojik ve histopatolojik değerlendirilmesi

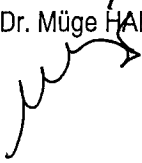
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

Tez Savunma Tarihi : 27/02/2017

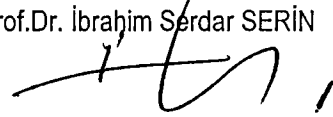
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Mehmet İbrahim HARMA


Prof.Dr. Mehmet İbrahim HARMA
Jüri Başkanı

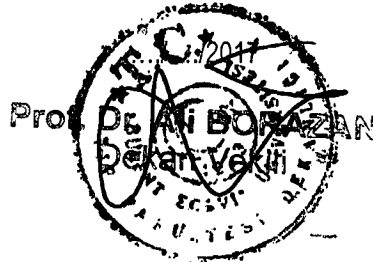
Prof.Dr. Müge HARMA



Prof.Dr. İbrahim Serdar SERİN



UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca tababet sanatını öğrendiğim, bilgi birikimlerini ve tecrübelerini bizimle paylaşan, öğreten değerli hocam Anabilim Dalı ve Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA'ya, bir anne şefkatiyle her an yanımızda olduğunu hissettiren, hekimliğin bilgi ve sevgiyle yapılması gereken bir sanat olduğunu bizlere öğreten değerli hocam Sayın Prof. Dr. Müge HARMA'ya,

Eğitim sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen, bana her zaman sevgi ile yaklaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN'e, Doç. Dr. İlker ARIKAN'a, Doç. Dr. Aykut BARUT'a ve Yard. Doç. Dr. Abdülhamit GÜLER'e;

Tezimin istatistik aşamasında çalışmama yaptığı özverili katkılarından dolayı Öğr. Gör. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Yandal asistanlığım süresince benimle bu yolda beraber yürüyen canım arkadaşım Tuba ZENGİN'e;

Birlikte geçirdiğimiz zaman boyunca yardımlarını benden esirgemeyen ve kendileriyle çalışmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum tüm araştırma görevlisi, hemşire ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma;

Bugün bulunduğum bu pozisyona gelmemi sağlayan ve hayatımın her anında tüm zorlukları beraber göğüslediğim canım anneme, kardeşime ve uzakta ama hep yanımda olan babama;

Hayat arkadaşım, can yoldaşım ve en iyi dostum sevgili eşime ve en değerli varlığım canım oğluma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

Zonguldak 2017

ÖZET

Anıl Turhan Çakır, Co-test taraması ile servikal HPV hr + saptanan olguların kolposkopik, sitolojik ve histopatolojik değerlendirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2017.

Serviks kanseri, kadınlarda tüm yaşlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen bir kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümler içinde ikinci sırada yer almaktadır. Serviks kanserinin displazi zemininde gelişmesi ve bu displazi aşamasındaki lezyonların da tarama testleri ile erken tanısının mümkün olması, bu hastalığın erken tanısı için önemli bir avantaj teşkil etmektedir.

Servikovajinal sitoloji (pap smear) serviks kanserinin tarama ve tespitinde yaygın olarak uygulanan en etkili, klasik yöntemdir. Spesifitesi yüksek olmasına karşın sensitivitesi düşüktür. Sadece sitolojik değerlendirme ile taramaya göre HPV DNA testi eklenmesi halinde taramanın sensitivitesi artmaktadır. Servikal smearın sitolojik olarak değerlendirilmesi ve aynı örnekte eş zamanlı HPV DNA çalışılması co-test olarak adlandırılır. Co-test günümüzde 30 yaş üzerindeki kadınlar için en çok kabul gören tarama yöntemidir.

Biz de çalışmamızda Co-test’inde HPV (+) saptanan ve kolposkopisi yapılan hastaların servikal sitoloji, HPV, servikal/endoservikal biyopsi ve operasyon sonuçlarını değerlendirdik.

HPV 16 ve 18’in serviksin invaziv kanserleri ile ilişkisinin diğer hr HPV’lere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Tüm dünyada invaziv servikal kanserlerin yaklaşık %71’i HPV 16 ve 18 enfeksiyonuyla ilişkilendirilmektedir

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak biyopsi sonucu CIN 3 ve invaziv serviks kanseri olan hastalarda HPV 16 pozitifliği anlamlı olarak daha fazla bulundu (p <0,05) Ayrıca çalışmamızda yine literatür ile uyumlu olarak smear sonucu LSIL ve ASCUS olan 99 hastanın 43’ünde (%43,4), HSIL VE ASC-H olan 17 hastanın 14’ünde (%82,3) HPV 16 pozitif saptandı. HPV 16 pozitifliği HSIL/ASC-H olan hastalarda LSIL/ASCUS olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu. (P <0,05)

Türkiye’nin kendi HPV prevalansını ve tip dağılımını belirlemek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu şekilde ülkemiz için serviks kanseri tarama ve aşı programları oluşturulabilir.

Anahtar Kelimeler: co-test, HPV, pap-smear, serviks kanseri,tarama

ABSTRACT

Anıl Turhan Çakır, Colposcopic, Cytologic and Histopathologic Results of Cases with Cervical HPV hr+ Diagnosed by co-test Screening, Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology Department of the Thesis. Zonguldak 2017.

Cervical cancer is the third most common woman cancer after breast and lung cancers in all ages and it is the second reason of the cancer deaths. Cervical cancer progresses from cervical dysplasia. Because of this, early detection of cervical cancer is possible and this is an important advantage for patients.

Pap smear is the most efficient classical method for the cervical cancer screening. Although specificity of this test is high, its sensitivity is low. Adding the HPV DNA test to cytological assesment increases the sensitivity. Co-test is a cervical screening test includes Pap-smear and HPV DNA. Nowadays it is the most accepted test for above 30 year old women.

In this study, we evaluate the results of cervical cytologies, HPV tests, cervical/endocervical biopsies and operation specimens.

We know that HPV 16 and 18 are more related than other hr HPV types to invasive cervical cancer. In all of the world HPV 16 and 18 are seen in 71 percent of all cervical cancer.

Correlated with the literature, HPV 16 positivity is related to CIN 3 and cervical cancer significantly ($p < 0,05$) and also HPV 16 is detected in 43 of 99 (43,4%) LSIL and ASCUS positive patients and 14 of 17 (82,3%) HSIL and ASC-H positive women as literature in our research. HPV 16 is determined higher in HSIL/ASC-H than LSIL/ASCUS patients ($p < 0,05$).

Multicenter studies are needed for detection of HPV 16 prevalence and HPV type distribution in Turkey. By this way cervical cancer screening and vaccination programmes can be developed for our country.

Key words: co-test, HPV, pap-smear, cervical cancer, screening

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. HPV	2
2.1.1. HPV ve Servikal Karsinogenez	4
2.2. Kolposkopi	6
2.2.1. Klasik Kolposkopi	7
2.2.2. Tuzlu Su Tekniği	8
2.2.3. Normal kolposkopi bulguları	9
2.2.4. Yetersiz kolposkopi	10
2.2.5. Anormal kolposkopi bulguları	10
2.3. Servikal İntraepitetal Neoplazi	12
2.3.1. Servikal İntraepitetal Neoplazi Gelişimi	12
2.3.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Histolojisi.....	13
2.3.3. Bethesda Sistemi.....	15
2.4. Serviks Kanseri Taraması.....	16
2.4.1. Pap Smear	17
2.4.2. Thin Prep.....	20
2.4.3. Otopap.....	20
2.4.4. Asetik Asit Testi (VİA/VİAM).....	21
2.4.5. Spektroskopi.....	21
2.4.6. Speculoskopi.....	22
2.4.7. Servikografi	22
2.4.8. Kolposkopi.....	22
2.4.9. HPV DNA Testleri.....	23
2.4.10. Polarprobe.....	24
2.4.11. Co-Test.....	25
2.5. Serviks Kanseri Taramasında ACOG Önerileri	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41
8. EKLER.....	49
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	49



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. HPV Tipleri.....	3
Şekil 2. HPV ve Servikal Karsinogenez	4
Şekil 3. Kolposkopi Cihazı ve Kolposkopik Serviks Görüntüsü	7
Şekil 4. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Histolojisi.....	14
Şekil 5. Pap-Smear Alınması	20
Şekil 6. HPV Dağılımı	34
Şekil 7. Smear Sonuçlarına Göre Biyopsi Dağılımı.....	35
Şekil 8. HPV Tipine Göre Biyopsi Dağılımı	36



TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Kolposkopik sınıflama International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) 2011	9
Tablo 2. Genel Populasyonda Servikal Kansere Tarama Methodları: The American Cancer Society, the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and the American Society for Clinical Pathology Ortak Önerileri	29
Tablo 3. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	32
Tablo 4. Hastaların Başvuru Şikayetleri	33
Tablo 5. Hastaların Smear Sonuçları Dağılımı	33
Tablo 6. Servikal/Endoservikal Biyopsi Sonuçları	34
Tablo 7. Yapılan Operasyonlar ve Patoloji Sonuçları	35
Tablo 8. Smear Negatif, CIN 2 + Lezyonlarda HPV Dağılımı.....	36

KISALTMALAR LİSTESİ

AGUS	: Önemi Belirlenemeyen Atipik Glandüler Hücreler
ASC-H	: HSIL' in Dışlanamadığı Atipik Skuamöz Hücreler
ASC-US	: Önemi Bilinmeyen Atipik Skuamöz Hücreler
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
HPV	: Human Papilloma Virüs
HR	: High Risk (Yüksek Riskli)
HSIL	: High Grade İntraepitelyal Neoplazi
LR	: Low Risk (Düşük Riskli)
LSIL	: Low Grade İntraepitelyal Neoplazi
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincirleme Tepkimesi)
RB	: Retinoblastom
T/Z	: Transformasyon Zonu

1.GİRİŞ

Serviks kanseri, kadınlarda tüm yaşlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülen bir kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümler içinde ikinci sırada yer almaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar serviks kanseri için ana risk faktörünün Human Papilloma Virus (HPV) olduğunu göstermiştir.(1)

Serviks kanserinin displazi zemininde gelişmesi ve bu displazi aşamasındaki lezyonların da tarama testleri ile erken tanısının mümkün olması, bu hastalığın erken tanısı için önemli bir avantaj teşkil etmektedir. Taramanın uygun popülasyona yeterli düzeyde uygulanması kanser sıklığını ve mortaliteyi belirgin olarak azaltmaktadır (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde, servikal kanser taraması öncesi serviks kanseri kadınlarda kanser ne-denli ölümlerin en önemli nedeniyken, günümüzde 14. sıraya kadar gerilemiştir (4). Amerikan kanser cemiyetinin 2002'de yayınladığı kılavuzda servikal sitoloji temel tarama yöntemi olarak önerilmekteyken, 2012'de yayınlanan güncel kılavuzda servikal sitolojiye ek olarak HPV DNA testine de önem verilmektedir (5,6). HPV testinin kullanımı, hastalık teşhis oranını arttırırken, tarama sıklığının da azalmasını sağlamıştır.

Servikal smearın sitolojik olarak değerlendirilmesi ve aynı örnekte eş zamanlı HPV DNA çalışılması co-test olarak adlandırılır. Co-test günümüzde 30 yaş üzerindeki kadınlar için en çok kabul gören tarama yöntemidir, ASCCP ve ACOG 30-65 yaş arasında kadınların 5 yılda bir co-test ile taranmasını önermektedir (7,8).

Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur. 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 tesbit edilmesidir (9,10).

Biz de çalışmamızda co-test' inde HPV (+) saptanan ve kolposkopisi yapılan hastaların servikal sitoloji, HPV, servikal/endoservikal biyopsi ve operasyon sonuçlarını değerlendirdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HPV

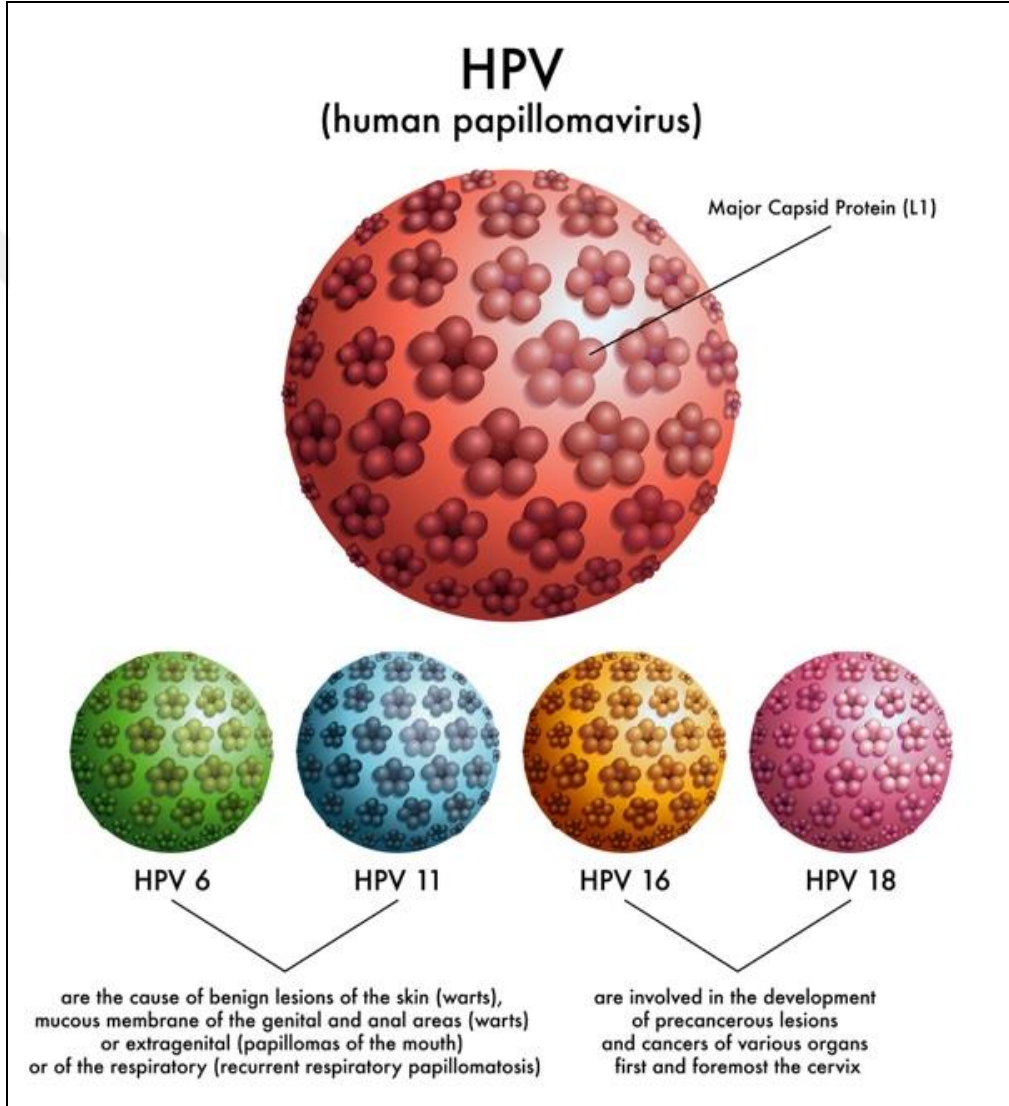
HPV dünya genelinde hem erkek, hem de kadında en sık cinsel temasla bulaşan hastalıklardan biridir. Prevalansı da 20 milyon olarak tahmin edilmektedir (11,12).

Human Papillomavirüsler Papovaviridae olarak bilinen geniş bir ailenin üyeleridir. Bu aile diğer onkojenik DNA virüsü olan simian virüs40 (SV40) ve polyoma virüsü içerir. Bu gruptaki virüslerin hepsi DNA tümör virüsleridir. DNA baz çifti sekansları ve kapsül antijenleri benzer olmamasına rağmen benzer mekanizmalarla neoplazm oluşmasına neden olurlar. 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. Papillomavirüsler tüm hayvanlar aleminde bulunan virüslerdir ve sadece insanları değil sığırları, tavşanları, köpekleri, geyikleri, maymunları ve kuşları da enfekte eder. Virüsler yüksek oranda tür spesifiktir. Türler arasında ortaya çıkan çapraz enfeksiyonlar bildirilmemiştir. 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 (13). Hayvanlarda Papillomavirüsler sadece epitelial hücreleri ve fibroblastları enfekte edebilmelerine rağmen, insan papillomavirüsleri sadece epiteliotropik organizmalardır ve epitelin hasarına bağlı sekonder etki olarak destek yapılarında değişiklikler oluştururlar. HPV deri ve mukoz membranları da içeren tüm epitelial yüzeyleri enfekte eder. Enfekte epitelium, enfekte alanda epitel proliferasyonu, değişik derecelerde epitel kalınlaşması ve papillomatöz ile karakterizedir (14-16).

HPV'ye ait sitolojik değişiklikler ilk olarak 1956'da Koss tarafından tarif edilmiş ve "koilositoz" olarak adlandırılmıştır. Fakat 20 yıl boyunca önemi anlaşılammıştır. 1970'li yılların ortalarında Hausen tarafından ilk defa HPV'nin genital yol kanserleri gelişiminde rolü olabileceği ifade edilmiştir. 1970'lerin sonlarında Meisel tarafından serviksın kondilomatöz lezyonları ile HPV'nin ilişkisi ortaya konulmuş ve daha önce tanımlanmış olan koilositik hücrelerde intranükleer HPV varlığı ve CIN gelişimi ile ilişkisinden bahsedilmiştir. Sonrasnda tüm bu verilere ek olarak HPV'nin aynı zamanda servikste kolposkopik olarak tanınabilen

düz beyaz lezyonlar oluşturabildiği ve bunun serviks kanserinin öncü lezyonu olduğu ortaya konulmuştur. İmmunperoksidaz tekniklerinin gelişimi ile lezyonlardaki HPV gösterilmiş ve hibridizasyon tekniklerinin gelişimiyle HPV DNA sınıflandırılmış ve tiplere ayrılmıştır ve sonrasında jinekolojik lezyonlar ve onlarla ilişkili HPV tipleri ortaya konulmuştur (17).

Şekil 1. HPV Tipleri



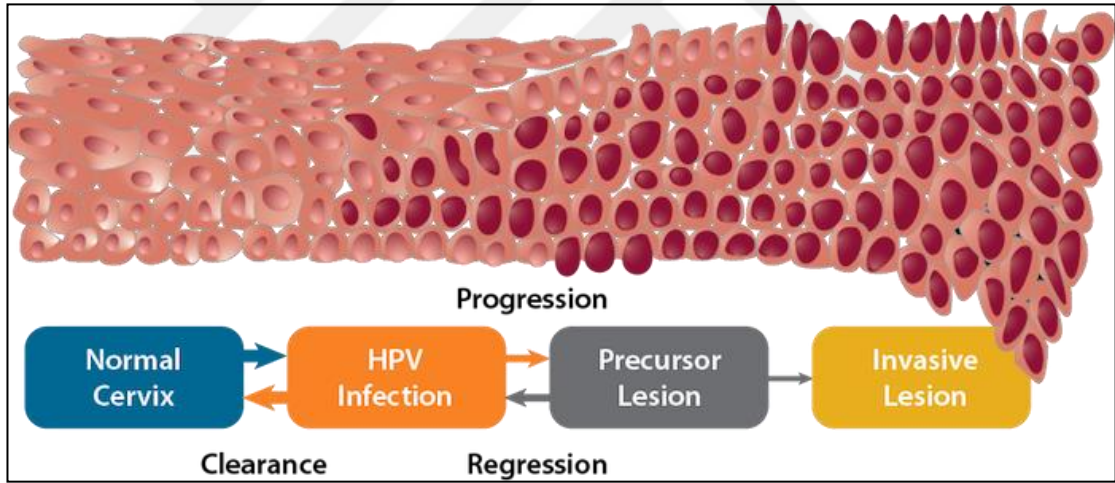
HPV genotipleri prekanseröz lezyon ve servikal kanserle ilişkilerine göre yüksek risk (HR HPV) ve düşük risk (LR HPV) HPV tipleri olarak sınıflandırılır.

HR HPV tipleri: 16-18-31-33-35-39-45-52-56-58-59-67-68 ve 70

LR HPV tipleri: 6-11-40-42-43-44-54-61-70-72-74-81-83 ve 84

Muhtemel yüksek riskli tipler olarak gruplandırılan HPV 26-51-53-56-66-69 ve 82, hem malign ve hem de benign lezyonlarda bulunur. Düşük risk tipleri HPV 6 veya 11 başlıca selim, iyi huylu genital siğillere (condylomata accuminata) sebep olur ve anogenital siğillerin % 90'ında bulunur. Düşük risk HPV 6 ve 11 tipleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlarda %25 oranında, yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve invaziv skuamöz karsinomada ise çok nadiren bulunurlar. HPV enfeksiyonu, genellikle lokal olarak kalır ve spontan olarak geriler. Virüs, enfekte olan bir kadında bir yılda %70, iki yılda ise %90 oranında immün sistem tarafından ortadan kaldırılır. Virüsün vücuttan eradikasyonu, tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre eden HR HPV tiplerinde (Tip16 ve18) eradikasyon uzun sürmektedir. Hastaların %10'unda persistan enfeksiyon görülür ve bu olgularda invaziv servikal kanser gelişmesi, 15-20 yıllık bir süreci kapsamaktadır (18).

Şekil 2. HPV ve Servikal Karsinogenez



2.1.1. HPV ve Servikal Karsinogenez

Servikal transformasyon zonunda bulunan immatür skuamöz metaplazi, HPV'nin hedef bölgesidir ve malign dönüşüm için en yüksek risk taşıyan bölgedir. Bu bölge epitelinin maturasyonunun artması malign dönüşüm ihtimalini azaltır. Bu bölgedeki maturasyonun az olduğu fetal dönem, puberte ve gebeliğin erken dönemi transformasyon zonu metaplazisinin en aktif olduğu dönemlerdir (19).

HPV enfeksiyonunun başlıca 3 aşaması vardır.

- a) Latent evre
- b) Subklinik evre
- c) Klinik evre

Latent evre: Virüs ilk önce cinsel ilişkiye bağlı mikrotravmaların en çok olduğu stratum germinatumdaki bazal hücreleri enfekte eder. Virüs genomu kılıfından ayrılır ve hücrenin çekirdeğine girerek konak DNA'sına girmeden latent olarak kalır. Bu evre ortalama 3 hafta ile 8 ay arasında sürer. Ancak tespit edilmeden yıllarca da kalabilir. Bu dönemde hastalığın morfolojik, sitolojik ve kolposkopik hiçbir bulgusu yoktur. Yalnızca ultrasensitif PCR teknikleri ile saptanabilir (20).

Subklinik Evre: İmmünolojik kontrolün kaybıyla virüs genomu replike olarak büyüme faktörlerinin etkisiyle subklinik evreye geçilir. Bu dönemde epitelyum proliferasyonu, akantozis, hiperkromazi olur. CIN ve intraepitelyal neoplaziler subklinik evreye örnek teşkil eder. Ölü st. Granulosum hücrelerinden oluşan koilositler de yine bu dönemde görülebilir. Koilositler HPV'nin karakteristik bulgusudur ve malign dönüşüm göstermezler. Düşük riskli HPV'lerle birliktelik gösterirler (21). Subklinik dönemde sitoloji ve kolposkopi pozitif olabilir. Hücresel boyutta ise HPV bu dönemde konak genomuna entegre olabilir veya olmayabilir. Konak genomuna entegre olmadığında da (epizomal hastalık) anormal PAP testlerine neden olup kolposkopik bulgu verebilir. Ancak konak DNA'sına yalnızca yüksek riskli tipler entegre olur. Yine sitoloji ve kolposkopi pozitifleşebilir. Kanser oluşumunu engellemek için kesinlikle tedavi edilmelidir.

Klinik Evre: Kondilom, lezyon ve kanser gelişimi ile karakterizedir. Tümör gelişebilmesi için çoğunlukla virüs genomunun konak DNA'sına entegre olması gerekmektedir. Bu birleşme E1 ve E2 bölgelerinden olur. E2 bu şekilde inaktifleşerek, E6 ve E7'nin aktifleşmesine neden olur. Bu da tümör baskılayıcı genler olan P53 ve pRB (retinoblastom)'nin baskılanmasına ve kontrolsüz çoğalma ve malign dönüşüme neden olur (22,23). Viral E6 ve E7 onkogenlerinin bazal ve parabazal hücrelerde dengesiz bir şekilde ekspresyonu ile servikal karsinogenez indüklenir. Bu durumda epitelde differansiyon aşamaları bloke olur ve yüksek dereceli displazilerde E6 ve E7 miktarı çok yüksektir. Sonuç olarak enfeksiyonu meydana getirebilmek için HPV'nin bazal ve parabazal hücrelere ulaşması gerekmektedir. Viral genler, epitelyal hücrelerin çoğalmalarını ve farklılaşmalarını düzenleyen mekanizmalarla etkileşirler ve bu yolla kromozal dengesizliklerin ve

malign differansiasyonun ortaya çıkmasına neden olurlar. Buradaki mekanizma daha önce de bahsedildiği gibi E6 ve E7'nin aktivasyonu ile tümör baskılayıcı genler olan P53 ve pRB geninin inhibisyonuna yol açar. E6 ve E7 ayrıca sentromer fonksiyonlarını da bozarak hücrenin mitotik fonksiyonlarını da bozarlar. Bunun sonucu ise, mitoz sırasında sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklerin meydana gelmesidir. Bu yolla servikal karsinogenez indüklenir. Oluşan kromozomal bozuklukla ilgili kararlı bir veri olmamasına rağmen, invazif kanserli olgularda 3q lokuslarında genetik materyal artışı tespitiyle ilgili veriler de mevcuttur. İlerleyen yıllarda bunun bir marker olarak kullanılabileceği ile ilgili umutlar mevcuttur (24).

2.2. Kolposkopi

İlk defa 1925 yılında Hinselman tarafından ortaya çıkarılan kolposkop daha sonra teknolojik gelişmelere paralel olarak geliştirilmiştir. Kolposkopi serviks ve vajinanın epiteline bir takım sıvılar sürülüp stereoskopik binoküler mikroskop yoluyla büyütülüp incelenmesidir. Testin amacı transformasyon zonunun, morfolojik olarak farklı bölgelerin, varsa lezyonların, kan damarlarının, iyot tutulumu olan bölgelerin, asetik asit pozitif olan alanların incelenmesidir. Kadın hayatında kolumnar epitelin ektoservikte fizyolojik olarak bulunduğu üç dönemi; fetal hayat, ergenlik dönemi ve ilk gebeliktir (25).

Kolposkoplar görüntüyü 6 ile 40 kat arasında büyütürler, ancak genelde 10 büyük büyütmede çalışılır.

Birçok araştırmacı tarafından çok çeşitli kolposkopi teknikleri tarif edilmişse de pek çoğunun temelde ortak noktaları vardır. Hasta rahat bir şekilde modifiye litotomi pozisyonunda yatırılıp dış genital sistem dikkatlice incelendikten sonra serviksi tamamıyla ortaya koyacak tarzda spekulum vajinaya yerleştirilir. Serviks dikkatlice gözlemlendikten sonra gerekiyorsa pap-smear tekrarlanır. Bu aşamadan sonra teknik iki farklı ekole göre değişiklik gösterir (26).

1)Klasik veya uzun kolposkopi tekniği

2)Tuzlu su (salin) tekniği

Şekil 3. Kolposkopi Cihazı ve Kolposkopik Serviks Görüntüsü



2.2.1. Klasik Kolposkopi

İlk tanımlanan ve en çok kullanılan tekniktir. Spekulum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelenir ve mukus fazlalığı yavaşça alınır. Bu ilk incelemeden sonra %3-5'lik asetik asit solüsyonu servikse uygulanıp 60-90 saniye kadar beklenir ve ardından serviks ve üst vajina tekrar incelenir. Anormal epitel gri-beyaz bir görünüm alır ki, aseto-beyaz (aceto-white) etki adı verilen bu durum, anormal epitel hücrelerinde artmış olan çekirdek içeriği ve proteinin asetik asit tarafından koagüle edilmesi ve bunun da daha altta yatan stromaya ışığın ulaşmasını engellemesiyle ortaya çıkar. Normal ve anormal alanları birbirinden keskin sınırlarla ayıran bu aseto-beyaz etki 30-40 saniye içinde ortadan kaybolduğundan birkaç kez asetik asit uygulanması gerekebilir.

Klasik teknikte, bu aşamadan sonra serviks ve üst vaginaya Schiller solüsyonu (lügol solüsyonu; %1 iyot, %3 potasyum iyodür karışımı) uygulanır. Glikojenden zengin dokuları koyu renkte boyayan Schiller solüsyonu anormal epitelyum hücrelerini, glikojenden fakir oldukları için açık renkli alanlar olarak gösterecektir. Teste göre glikojen içermeyen ve dolayısı ile iyodu tutmayan bölgeler iyot negatif (Schiller Pozitif) olarak isimlendirilirken, iyotu tutan ve koyu kahverengi boyanan bölgeler iyot pozitif (Schiller negatif) olarak isimlendirilir.

2.2.2. Tuzlu Su Tekniği

Klasik teknikte kullanılan asetik asit ve schiller solüsyonu subepitelyal damar yapısını gizlediği için Koller ve Kolstad tarafından geliştirilmiş bir tekniktir (27). Burada servikse asetik asit yerine tuzlu su tatbik edilmekte ve yeşil filtre kullanımıyla da kolposkopik olarak serviksin damarlarını detaylı bir şekilde görmek mümkün olmaktadır.

Kolposkopi terminolojisi günümüzde de halen tartışmalıdır. 1981 yılında toplanan 4. Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu (IFCPC) kongresinde bir terminoloji kabul edilmiş, ama bu zamanla yetersiz bulunarak uygulanır olmaktan çıkmıştır. 1990 yılında federasyonun Roma'daki 7. toplantısında kabul edilen yeni bir terminoloji önerilerek kullanıma sokulmuştur. Bu sınıflama uzun yıllar kullanılmış, daha sonra bu da yetersiz görülerek 2002'de yeni bir sınıflama kabul edilmiştir. Uzun süre kullanılan bu terminoloji, IFCPC'nin 5 Temmuz 2011'de Rio'da yapılan yeni kongresinde tekrar revize edilmiştir. Yeni sınıflama ve önerilen uygulama tablo 1'de verilmiştir (28).

Tablo 1. Kolposkopik sınıflama International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) 2011 (28)

Genel değerlendirme
Yeterli/yetersiz ise sebepler (örn serviks inflamasyondan görülmüyor; kanama, skar vs...) Skuamo-kolumnar bileşkenin görülebilirliği: tam görülüyor, kısmen görülüyor, görülmüyor Transformasyon zonu tipi: 1,2,3
Normal Kolposkopik bulgular
Orijinal skuamöz epitel matür atrofik Kolumnar epitel ektopi Metastatik skuamöz epitel Naboti kistleri Bez (kript) açıklıkları Gebelikte desidouzis
Anormal kolposkopik bulgular
Genel değerlendirme
Lezyonun lokalizasyonu T/Z içinde-dışında Saat kadranına göre yeri Lezyonun büyüklüğü Lezyonun kapladığı servikal kadran sayısı Servikste kapladığı alan yüzdesi Grade 1 (minör) Hafif aseto beyaz epitelyum İnce mozaik İrregüler coğrafi sınır İnce punktasyon Grade 2 (major) Yoğun, dens aseto beyaz epitelyum Kaba mozaik Hızlı beyazlanma Kaba punktasyon Manşet biçimli bez (kript) ağzları Keskin sınır İnternal sınır belirtisi Ridge belirtisi
Non-spesifik: Lökoplaki (keratozis, hiperkeratozis), Erozyon
Schiller testi (Lügol boyanma): boyanıyor/ boyanmıyor
İnvazyon şüphesi: Atipik damarlar
Ek bulgular: frajil damarlar, irregüler yüzey, ekzofitik lezyon, nekroz, ülserasyon, gros tümör
Diğer bulgular: Konjenital T/Z, kondilom, polip (endo-ekto servikal), inflamasyon, stenozis, konj anomaliler, tedavi sonrası bulgular, endometriozis

2.2.3. Normal kolposkopi bulguları

- Orijinal skuamöz epitel
- Kolumnar epitel
- Transformasyon zonu

Orijinal skuamöz epitel, düz pembe renkli görülür. Kolumnar epitel ise tek sıra bir epiteldir. Endoservikse doğru uzanır. Yüzey irregülerdir, uzun stromal papillalar ve derin yarıklar görülmektedir. Glikojen içermez ve asetik asit uygulanmasından sonra üzüm salkımı gibi bir görünüm alır. Transformasyon zonu, bu iki epitel arasındaki sınır olup, prekanseröz lezyonların en sık görüldüğü bölgedir.

Transformasyon zonu damar bakımından oldukça zengindir ve damarlar regüler seyrederler. Bu düzenli damarlanmaya fizyolojik vaskülarizasyon adı verilir. Bu damarlanmayı kolposkopta yeşil ışık filtresi kullanarak net bir biçimde görmek mümkündür. Kolposkopik muayene ile, normal bir transformasyon zonu içinde silindirik epitel adacıkları, bez ağzları, nabothi kistleri ve bunun üzerindeki fizyolojik damarlanma görülmelidir (29).

2.2.4. Yetersiz kolposkopi

Transformasyon zonunun tam görülemediği durumlar için kullanılan bir terimdir. Özellikle postmenopozal hastalarda, transformasyon zonu iyice servikal kanalın içlerine doğru yükselmiş olabilir. Bu durumlarda servikal kanalı açmak için; “kogan”, “kurihasa” gibi özel, küçük endoservikal spekulumlar kullanılmalıdır. Ancak yine de zon görülemiyorsa, kolposkopi yapılmış sayılmamalı ve bu hastalarda gerekirse endoservikal küretaj gibi daha agresif yöntemler uygulanmalıdır (30).

2.2.5. Anormal kolposkopi bulguları

- Asetik-asit beyazı
- Lökoplaki
- Puntuasyon
- Mozaisizm
- Atipik damarlanma

Asetik asit beyazı

Basit kolposkopik muayene ile görülmeyip, serviks üzerinde %3'lük asetik asit emdirilmiş tamponun 60 saniye tutulmasından sonra yüzeyden kabarık veya düz lezyonlar şeklinde görülür. Olay daha önce izah edildiği gibi tamamen nükleer dansite ile ilgilidir.

Lökoplaki(hiperkeratoz)

Kelime anlamıyla beyaz plak demektir. Kolposkopik terminolojiye göre ise, bu plak, asetik-asit uygulanmasından önce görülen beyaz epiteldir ve epitel yüzeyindeki keratin tabakası sonucu oluşur. İmmatür skuamöz epitelyal hücrelerin, keratin üreten veya glikojen üreten hücrelere dönüşme potansiyeli vardır. Vajina ve serviksteki normal farklılaşma glikojene doğrudur. Serviko-vajinal mukozadaki, keratin üretimi anormaldir. HPV, CIN'in keratinizasyonu, karsinomanın keratinizasyonu, diafram, pesser veya tampon kullanımından doğan kronik travma ve radyoterapi gibi bir çok etken lökoplakiye neden olabilir. Lökoplaki, pamuklu aplikatör yoluyla tamamen temizlenebilen monilial enfeksiyonun beyaz plağıyla karıştırılmamalıdır. Günümüzde en önemli lökoplaki sebebi, HPV enfeksiyonudur. Kolposkopi sırasında, kalın keratin tabakasının altındaki damar sistemini görmek mümkün olmadığından, keratinleşmiş alandan biyopsi yapılmalıdır (29).

Punktüasyon

Vasküler görünüm, şüphesiz en önemli özellik olup, patolojik bulgular için en önemli yol göstericidir. Normal epitel, düzgün kapillerlerin oluşturduğu bir şebekeyi içerir. Ancak, displastik süreç başladığında anormal damarlar ortaya çıkmaya başlar. Epitelin yüzeyine doğru çıkıntı yapan bu anormal vasküler demetlerin uçları, kolposkopik olarak nokta nokta bir görünüm alırlar ki buna punktüasyon adı verilir.

Mozaisizm

Bir araya gelen aseto-beyaz epitel bloklarını dairesel veya çok yönlü çevreleyen terminal kapillerlere, görünümleri mozaiğe benzediği için "mozaik" adı verilir. Anormal epitel blokları etrafında bir "ağ" oluşturan bu damarlar, birçok punktüasyon gösteren terminal damarın birleşmesinden veya servikal salgı bezi ağzlarını çevreleyen damarlardan meydana gelebilir (29).

Atipik damarlanma

Fizyolojik damarlanmanın tersine, damar yapıları irregüler olup simetrisini kaybetmişlerdir. Kapiller damarlar, çoğunlukla bir ağ oluşturarak yumak şeklinde görülürler. Atipik damarlanma, diğer anormal kolposkopik bulgu olan punktüasyon ve mozaizm ile birlikte bulunabilir.

Kolposkopik muayenede ayrıca görülen lezyonun kenar yapısı da çok önemlidir. Kenarlar şekil, keskinlik, kalınlık açısından değerlendirilmelidir. Düşük dereceli lezyonlarda kenar yapısı irregüler, tüylenmiş gibi bir yapıda veya açılı, keskin olmayan, coğrafik şekiller yapan bir görüntüdedir. Ekzofitik, mikropapilliferöz, kondilom benzeri yapılar gösterirler. Halbuki yüksek dereceli lezyonlar keskin yüksek kenarlıdır ve genellikle geniş düşük dereceli bir lezyon içerisinde yüksek dereceli bir yapı içerirler, buna internal margin veya demarkasyon hattı denir. Lezyonun derecesi açısından çok önemli bir bulgudur.

Lezyonun yüzey konturu da önemlidir. Düz, papiller, nodüler, ülser, pürtüklü olup olmamasına dikkat etmek gerekir. Bunlar da lezyonun derecesi ile ilgili belirtilerdir (28).

Kolposkopi, en tecrübeli ellerde bile kesin tanı yöntemi değildir. Yukarıda ifade edilen anormal bulgular, sadece biyopsi alınmasını gösteren şüpheli sahaları belirtme yönünden önemlidir. Yoksa onkoloji bilminde tek kesin tanı yöntemi histopatolojidir (30).

2.3. Servikal İntraepitelal Neoplazi

2.3.1. Servikal İntraepitelal Neoplazi Gelişimi

Bir ucunda hafif displazi ile başlayan ve sonunda invaziv kanserle biten intraepitelial değişim spektrumuna servikal intraepitelial neoplazi (CIN) adı verilir. Bazal membranı geçerek stromayı istilaya başlayan hücre kolonları ortaya çıkınca CIN süreci bitmiş, invaziv serviks kanseri başlamıştır (31).

Servikal intraepitelyal neoplazi, CIN 1 hafif displazi, CIN 2 orta derecede displazi ve CIN 3 ise ağır displazi ve karsinoma in situ kombinasyonu anlamında kullanılmaktaydı. Bu tanımlamalar klinisyenlerce benimsenerek dünyada yaygın kullanım alanı bulmuştur. İlerleyen yıllarda HPV'nin servikal neoplazi gelişimindeki rolü ortaya çıktıkça, HPV'ye bağlı sitolojik değişiklikler terminolojiyi yetersiz kılmıştır. Bunun üzerine 1991 yılında ASCCP yapılan konsensus sonucu Bethesda sınıflaması kabul görmüştür (32).

Bethesda sınıflaması ile HPV'ye bağlı hücresel değişiklikler koilositoz adı altında CIN 1 ile birlikte LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) adı altında toplanmıştır. Ağır displazi, karsinoma in situ, CIN 2 ve CIN 3 ise HSIL

(High grade intraepithelial lesion) adı altına birleştirilmiştir (55). Servikal intra epitelyal lezyonların progresyon, regresyon ve invaziv kansere dönüşme olasılıkları ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Sitoloji bazlı çalışmaların meta analizinde CIN 1 olgularının %57 spontan regresyona uğradığı, %31 persiste ettiği, % 11 CIN3'e ve % 1 invaziv kansere dönüştüğü saptanmıştır (33).

Epidemiyolojik çalışmalar, CIN ve servikal kanser gelişimine katılan bir dizi risk faktörünü belirlemiştir. Bu risk faktörleri: Bazı HPV tipleri ile enfeksiyon, erken yaşta cinsel ilişki, çok sayıda cinsel eş, multiparite, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik durum, Chlamydia Trachomatis enfeksiyonu, yetersiz beslenme, sebze ve meyveden yoksun diyet olarak sıralanabilir (34).

İleri evre CIN'ın daha çok 25-29 yaşlar arasında ortaya çıktığı ve HPV tipine bağımlı olduğu bildirilmektedir. Sitolojik olarak atipi saptanan kadınlarda 6 yılın sonunda %15-20 oranında bunun 16 gibi bir rölatif riske karşılık geldiği, 25 yaşın altında bu riskin 39 olduğu bildirilmiştir (35).

1960'lardan beri ileri evre lezyonların CIN 1, CIN 2 ve 3'ün birbirine ilerlemesi sonucu oluştuğu sanılmıştır (36). Ancak sonrasında öncül lezyon olmaksızın CIN ya da ileri evre lezyonların gelişebileceği kabul görmüştür. Günümüzde ise bu ileri lezyonların de novo olarak HPV etkisiyle direkt oluşabileceği üzerinde durulmaktadır. Servikal karsinogenezde ana aşamalar, metaplazik transformasyon zonunun bir ya da daha fazla onkojenik HPV ile enfeksiyonu, virüsün persistansı, persistan enfekte olan epitelin servikal prekanseröz lezyonlara klonal progresyonu ve invazyonudur. En önemli viral özellikler, virüsün genotipi ve persistans süresidir (21).

2.3.2. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Histolojisi

CIN, hafif displazi olarak klasifiye edilen iyi diferansiye bir neoplaziden başlayıp, invaziv karsinomla sonlanan intraepitelyal değişikliklerin bir spektrumudur.

CIN lezyonlarında dereceleme neoplastik hücrelerle yer değiştiren epitelin oranına ve sellüler atipi derecesine göre yapılır. Grade'leme progresyon riski ile sıklıkla ilişkilidir (37).

CIN' i değerlendirmede önemli olan histolojik özellikler şunlardır:

1-Diferansiasyon (Matürasyon, Strafikasyon)

a-Varlığı veya yokluğu

b-Diferansiasyon 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

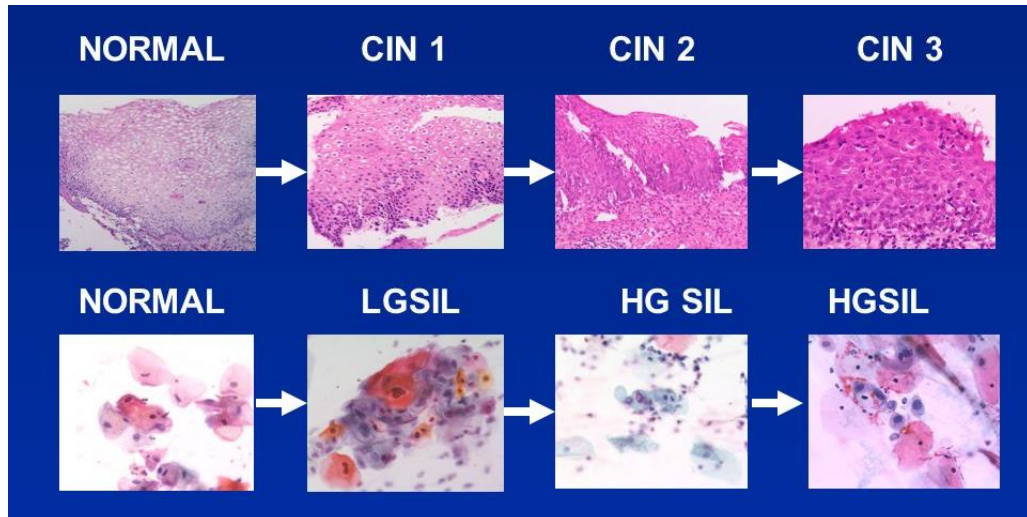
c-Anormal konfigürasyon

CIN I: 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 (26).

CIN II: 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 (26).

CIN III: Matürasyon yoktur veya sadece üst 1/3'te sınırlıdır. Nükleer anormallikler epitelin tamamına yakınında izlenir. Mitozlar çok sayıdadır ve epitelin tüm tabakalarında mitozlar sıktır (26).

Şekil 4. Servikal İntraepitelyal Neoplazi Histolojisi



2.3.3. Bethesda Sistemi

NCI çalışması, sitolojik raporlar için Bethesda Sistemin'in geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (38). 1991 yılında Bethesda II olarak yeniden düzenlenmiştir. 2001 yılına kadar yaygın bir şekilde kullanılan bu sınıflama, 2001 yılında üçüncü bir toplantı ile tekrar ele alınmış ve en son şeklini almıştır (39-41). 2014 yılında sınırlı bazı değişiklikler (normal endometrial hücrelerin 40 yaş yerine 45 yaş sonrası belirtilmesi, anal-rektal sitolojinin eklenmesi ve bilgisayar aracılı servikal sitolojinin raporlanması gibi) eklenmiştir.

Bethesda sisteminde, potansiyel premalign skuamöz lezyonlar dört kategoriye ayrılmaktadır:

- Önemi belirgin olmayan atipik skuamöz intraepitelyal lezyonlar (ASCUS)
- Ekarte edilemeyen HSIL (ASC-H)
- Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL)
- Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar (HSIL)

Glandüler epitelle ilgili patolojiler ise bu sistemde, önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS), endoservikal adenokarsinom, endometriyal adenokarsinom, ekstraservikal adenokarsinom ve orijini belirlenemeyen adenokarsinom başlıkları altında toplanmaktadır (42).

Atipik skuamöz hücreler

Atipik skuamöz hücreler önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) ve HSIL'in dışlanmadığı ASC-H olarak ikiye ayrılır. Amerika Birleşik devletlerinde alınan smearlerin %4.7'si ASC-US , %0,4'ü ASC-H olarak saptanmıştır (43). Smear sonucu ASC olarak gelen bir hastanın yönetiminde akılda tutulması gereken birkaç özellik mevcuttur. Esas itibarıyla smear sonucu ASC olan hastalarda invaziv kanser prevalansı oldukça düşüktür (yaklaşık %0.1, %0.2) (44). CIN2 ve CIN3 prevalansı ASC-H'da ASC-US'a göre daha yüksektir. ABD'de smear sonucu ASC gelen hastalarda CIN2, 3 prevalansı %7-12'lerde iken, ASC-H'da bu oran %26-68 arasındadır.

Low grade intraepitelyal neoplazi

Bethesda sistemi, eski terimleriyle hafif displazi-CIN 1, HPV etkileri ve koilositozu low grade intraepitelyal lezyon adı altında toplamaktadır (31). Son dekadda LSIL

oranı 1996'da %1.3'den 2003'de %2.3'e artış göstermiştir (45). Aynı artış diğer sitolojik kategorilerde gözlenmemiştir. LSIL'deki artış sıvı bazlı sitolojik değerlendirmeye olan yaygın geçişe bağlanmaktadır. LSIL aynı zamanda HPV enfeksiyonu için yüksek prediktif değere sahiptir. Yapılan çalışmaların metaanalizinde LSIL için yüksek riskli HPV pozitifliği %76.6 olarak verilmiştir (46). Ancak bu oran postmenapozal kadınlarda daha düşüktür. LSIL tanısı almış kadınların ilk kolposkopisinde CIN 2, 3 oranı %12 ile %17 arasındadır (47,48).

High Grade İntraepithelial neoplazi

Bethesda sınıflandırmasına göre CIN2, CIN 3 ve karsinoma in situ HSIL adı altında toplanır. Yaşla değişmekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde HSIL prevalansı %0.7 dir (43). Smear sonucu olarak HSIL, ciddi bir servikal patolojiye işaret eder. HSIL varlığında kolposkopi ile %55-63 hastada biyopsi ile CIN2, 3 veya kanser tespit edilirken Leep eksiyon ile bu oran %84-97'dir (49,50).

AGUS

Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler. Bu hatalı bir adlandırmadır. İsim ASCUS gibi, önemi belirlenemeyen bir bulguyu tanımlamaktadır, bu sebeple de daha az ciddiye alınabilir. AGUS ayrıntılı olarak incelenmelidir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 268 AGUS smearinden 68'inde (%18) serviksin premalign ya da malign lezyonu olduğu gösterilmiştir (29). Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücrelere (AGUS) sahip pap smearlerin değerlendirilmesinde, 35 yaş altındaki hastalar için kolposkopi, biyopsi ve ECC önerilmekte ancak hasta 35 yaşın üzerindeyse ayrıca endometrial örnekleme de yapılmalıdır.

2.4. Serviks Kanseri Taraması

Sitolojik yöntemler

1. PAPS (PAP Smear)
2. Sıvı bazlı teknikler (ThinPrep)
3. Kompüterize teknikler (AutoPap-Papnet)

Visüel yöntemler

4. Asetik asit testi (VIA/VIAM)

5. Spektroskopi

6. Speculoskopi

7. Servikografi

8. Kolposkopi

Diğer

9. HPV testleri

10. Polarprobe

11.Co-test

2.4.1. Pap Smear

Pap smear testi dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanan sitolojik bir tarama testidir. Bu sitolojik tarama testi ile henüz semptomatik hale gelmemiş olan preinvaziv ve erken invaziv 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.

Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği almak açısından elverişlidir. Sitolojinin görevi diğer basamakların, yani hasta için yapılması gereken klinik ve laboratuvar işlemlerinin mümkün olduğunca tartışılmaz biçimde oluşturulmasını sağlamaktır. Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer yöntemlerle (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir yansımadır. Sitolojik incelemenin yanlış negatif oranları ilk yayınlarda %40 olarak bildirilmiştir. 1947 yılında Dr.Ayre'nin sayesinde (Ayre Spatülü) yanlış negatiflik %20'lere düşmüştür (%10- 35). Yanlış pozitiflik ise % 5'tir (9). Pap smear hataları genel olarak örnek alımında hata, laboratuvar hatası ve laboratuvar kalite denetiminde yetersizlik gibi nedenlere bağlıdır. Konvansiyonel Pap smear taramasının sensitivitesi %11-98, spesifisitesi % 14-97, yanlış negativitesi %6-55 arasındadır ve yanlış negativitenin %70'i anormal hücre içermemesi nedeniyle gerçek negatif olarak sınıflandırılabilirken sadece %30'u laboratuvar hatasına bağlıdır (51,52). Smearde hücre bulunmaması örnekleme ve hazırlama hatalarından kaynaklanır ve son

derece basit bir işlem olarak adlandırılabilir Pap smearin alınmasından cama yayılmasına dek geçen süreçte hücrelerin %80' i kaybedilebilmektedir. Cama yayılabilen hücreler arasında anormal hücreler saptandığında, havada kurumaya bağlı artefaktlar, ortamda bulunabilen kan, mukus, inflamatuvar debris gibi kontaminasyonlar veya yaymanın kalın yapılmış olması smearin yorumlanmasında hatalara yol açabilmektedir (53). ABD'de servikal kanser hastalarının %50'sinin smear yetersizliği veya yokluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (54).

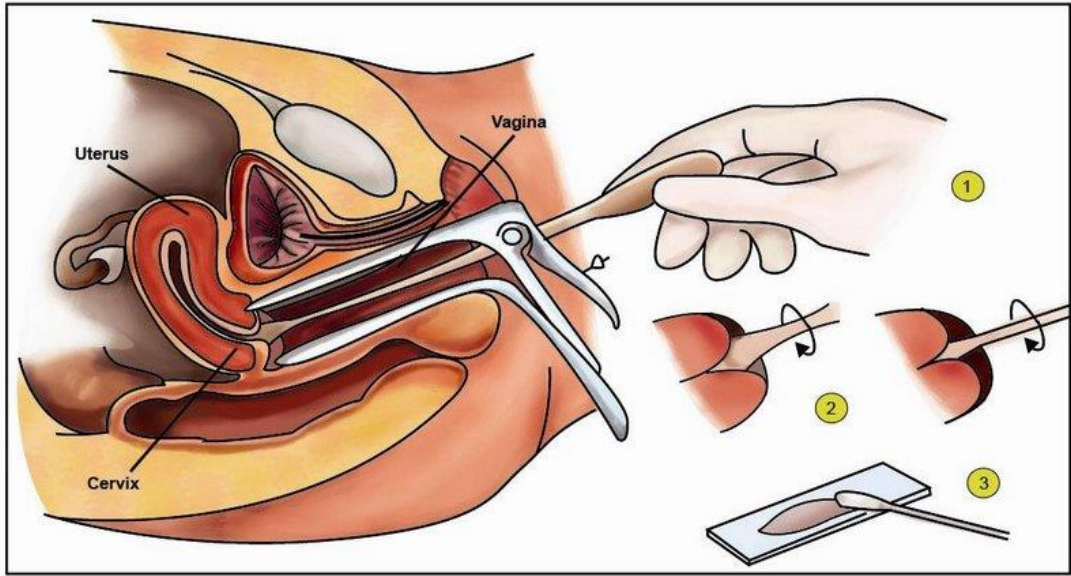
Pap smear alımı konusunda standardizasyon, 2000 yılında ortaya konan Amerikan Sitopatoloji Derneği kriterleri ile sağlanmış olup bu kriterlerin uygulanması daha uygun teknikle smear alınmasını ve dolayısıyla yanlış negativite oranının düşmesini sağlayacaktır (55).

Amerikan Sitopatoloji Derneği Kriterleri: (55)

1. Pap smear son adet tarihinden 10-18 gün sonra alınmalıdır
2. Testten önceki 48 saat içinde
 - a. vajinal duş
 - b. vajinal tampon, vajinal kontraseptif ajanlar veya ilaç kullanımı
 - c. cinsel ilişki olmamalıdır
3. Pap smear ile birlikte hastanın
 - a. adı soyadı (son 5 yıl içinde değişiklik varsa belirtilmelidir)
 - b. yaşı ve/veya doğum tarihi
 - c. menstruel durumu (Son adet tarihi, histerektomi, gebelik, postpartum, hormon replasman tedavisi)
 - d. önceki anormal sitoloji veya biopsi sonuçları, önceki tedaviler veya cerrahi girişimler
 - e. risk durumu
 - f. örneğin alındığı yer (serviks, vajen) belirtilmelidir
4. Steril veya tek kullanımlık spekulum kullanılmalıdır
5. Lubrikan kullanılmamalıdır (kayganlaştırıcı olarak ılık su kullanılabilir)
6. Hücrelerin spatula üzerinde kalmaması amacıyla tahta spatula veya pamuklu çubuk yerine plastik spatula kullanılmalıdır
 - a. spatula 360 derece dönüşle kullanılmalıdır
 - b. transformasyon bölgesi tam olarak görülmelidir
 - c. fırça 45-90 derece dönüşle kullanılmalıdır

- I. ilk olarak spatula ile vajen ve ektoserviks örneği alınmalıdır
- II. smear alınan sahanın dışında şüpheli bölge varsa, bu bölgeden ayrıca smear alınır
- III. daha sonra fırça ile endoserviks örneği alınmalıdır
- IV. uzunluğu boyunca camın yarısına fırça ile örnek yayılmalı, daha sonra camın diğer yarısına fırça yuvarlanarak örnek yayımına devam edilmelidir
- V. örnek yayımı sırasında fırçanın aşırı basıncı veya ileri geri farklı yönlere hareketlerinden kaçınılmalıdır
- VI. smear hemen fikse edilmelidir
 - d. Süpürge tarzı fırçalarla hem ektoserviks, hem de endoserviks örneği alınabilir
 - e. Fırça 360 derece ve 5 tur dönüşle kullanılmalıdır
7. Uzunluğu boyunca cam üzerine fırçanın uzun aksı paralel olacak şekilde önce bir yüzü daha sonra aynı trase boyunca diğer yüzü üzerindeki hücreler yayılır
8. Fiksasyon alkol içeren kap içinde yapılıyorsa
 - a. her örnek için ayrı kap ve ayrı solüsyon gerekir
 - b. örnek kap içinde sürekli saklanabileceği gibi, 20-30 dk alkol içinde tutulduktan sonra çıkartılıp havada kurutulabilir
9. Fiksasyon sprey ile yapılıyorsa
 - a. bu amaçla üretilmiş spreylere kullanılmalıdır
 - b. saç spreyi kullanılmamalıdır
 - c. sprey camdan 15-25 cm uzaklıkta kullanılmalıdır
10. VCE preparatlarda, vajinal, ektoservikal ve endoservikal örnekler aynı cama yan yana yayılır
11. Vajinal ve ektoservikal örnekler aynı preparat üzerine yayılabilir ve endoservikal örnek ayrı bir preparata hazırlanabilir
12. Tek preparat – çift preparat arasında maliyet ve işgücü dışında, medikal açıdan üstünlük yoktur.

Şekil 5. Pap-Smear Alınması



2.4.2. Thin Prep

Bu yöntem, alınan sitolojik örneğin, özel bir sıvı ortamda toplanmasına dayanmaktadır. Smear klasik tarzda alınır ve lam üzerine yaymak yerine, hücre örneği içeren smear çubuğu, özel bir koruyucu sıvı solüsyonu içine daldırılır. Laboratuara gönderilen bu sıvı, orada kan, mukus ve debristen arındırılarak hücreler özel bir filtrede toplanır ve lama yayılır. Bu yöntemin avantajı uniform dağılmış kan, mukus ve enflamatuvar hücrelerden temizlenmiş bir hücre preparatı sağlamasıdır (26).

2.4.3. Otopap

Bu bilgisayarlı yeniden tarama sistemide, yanlış negatif preparatların saptanmasına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Normal sınırlarda ve yeterli kabul edilen tüm smearleri yeniden tarayarak anormal hücreler içerme olasılığı bulunan lamaları ayırır. Bunlar yeniden manüel olarak taranır (26).

PAPNET: (Bilgisayarlı yeniden tarama yöntemi) Bu yöntem, daha önce mikroskopla taranmış negatif sitolojik smearlerin (konvansiyonel pap-smearler) bilgisayarlı bir mikroskop ve renkli kamera ile yeniden taranmasına dayanır. PAPNET bilgisayar sistemi sayesinde lam üzerindeki en kötü görünümlü 128 alan patoloğun yeniden incelemesine sunulmaktadır. Bu hücreler anormal olarak

değerlendirilirse patolojik, smeari yeniden sınıflamakta, normal kabul edilirse ilk tanı değiştirilmemektedir (26).

2.4.4. Asetik Asit Testi (VIA/VIAM)

Özellikle düşük gelirli ülkeler için alternatif tarama şeklidir. High grade lezyonlar için sensitivitesi ortalama % 76 dır. Spesifitesi daha düşüktür. Sitoloji ile verifiye edilmiş çalışma sayısı çok azdır. Transformasyon zonunda, skuamokolumnar bileşmeye yakın, iyi sınırlı, opak, asetowhite lezyonlar pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Asetowhite alan yokluğu, iyi tanımlanamayan, translusent asetowhite alan, polip, nabothi kisti negatif sonuç olarak değerlendirilir.

Avantajları; High grade lezyonların tanısında sitoloji kadar sensitiftir. Sitolojiden daha basit ve daha kolay öğrenilebilir. Sitoloji ve HPV testlerinden daha ucuzdur. Hemen sonuç veriyor ve tek seansta tanı ve tedavi sağlıyor.

Dezavantajları; Spesifitesi düşük % 70-80 dür. Pozitif test oranı yüksek % 10-35, PPV düşük % 10-30 dur. Bu nedenle over-treatment sorunu vardır. Yalnızca ekto-serviksteki lezyonların tanısı içindir. Halen özellikle Hindistan, Peru, Güney Afrika gibi ülkelerde araştırma çalışmaları sürüyor. Çalışmaların çoğunda sitoloji ile konfirme edilme eksikliği vardır.

VIA+ olgularda yönetim;

- Kolposkopi ve biyopsi, kolposkopik bulgulara göre tedavi, histopatolojiyi retrospektif değerlendirme.
- Kolposkopi ve biyopsi, histolojik bulgulara göre tedavi.
- Magnifiye vizüel inspeksiyon (VIAM) ve biyopsi sonrası hemen kryo-terapi ile tedavi.
- Kolposkopi ve buna göre tedavi.
- Hemen kryo-terapi ile tedavi.

2.4.5. 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 hemoglobin konsantrasyonu,

mukozal kalınlaşma, kapiller perfüzyon, nükleer oran, gibi değişiklikler hastalıkla ilgili optik bir imza oluşturacaktır. Bu teknoloji gelişme halindedir.

Sensitivite oranları % 62-92 arasındadır.

2.4.6. Speculoskopi

Serviks yüzeyine asetik asit sürüldükten sonra özel bir ışık kaynağı (büyütme opsiyonel) kullanılarak dokusal değişiklikler değerlendirilir.

2.4.7. Servikografi

Serviks yüzeyine asetik asit sürüldükten sonra serviksin fotoğrafı çekilir. Daha sonra bu resim bir uzman tarafından yorumlanır. Sitolojiye nazaran sensitivitesi daha da düşüktür.

2.4.8. Kolposkopi

Kolposkopinin kelime anlamı vajina içine bakmaktır (colpo ve scope) (12) . Sitoloji ve kolposkopi birbirine rakip değil, tam tersine birbirini tamamlayıcı yöntemlerdir. Kolposkopi pozitif sitolojik bulguların değerlendirilmesinde kullanılır. Şüpheli alanlardan biyopsi yapılır.

Sonuç olarak sitolojik, kolposkopik ve histolojik verilerin birlikte incelenmesiyle hastaya en doğru yaklaşım yapılmış olur. Her kolposkopik incelemenin amacı en az invaziv serviks kanserinin dışlanması olmalıdır.

Kolposkop, parlak ışıkta, serviksin 6-40 kez büyütülerek direkt incelenmesini sağlayan stereoskopik bir mikroskoptur.

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 tesbit edilmesidir (9,10).

Uzman biri tarafından yorumlandığında kolposkopinin sensitivitesi ve spesivitesi % 90'lar civarındadır. Teorik olarak gelişmekte olan ülkeler için ideal bir tarama yöntemi olabileceği ifade edilmektedir. Her ne kadar kolposkopi aleti pahalı olsa da kullanıma bağlı olarak daha sonraki maliyeti düşecektir.

2.4.9. HPV DNA Testleri

Polimeraz chain reaction (PCR) ve hybrid capture II (HCII) günümüzde HPV DNA araştırmasında geçerli iki yöntemdir. Her iki yöntemin kendine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur (56). PCR ve HC2 yöntemlerinin kullanıldığı klinik olarak kanser olan vakaların incelendiği bir çalışmada (ALTS) sensitivite ve spesifiteleri PCR için %87,4 ve %55,6 HC II yöntemi için %92,5 ile %51,1'dir (57).

PCR biyolojik örneklerde bulunan HPV parçacıklarının arttırılmasını sağlayarak ölçülebilir düzeylere getirilen belirli hedefli bir amplifikasyon yöntemidir. Alınan örneğin alındığı dokunun tipine, DNA ekstaksiyonu işlemlerine, primer setlerin ve PCR ürününün büyüklüğüne, reaksiyon koşulları ve reaksiyonda kullanılan DNA polimerazın performansına göre PCR bazlı yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü değişebilmektedir. Çoğu laboratuarda korunmuş L1 genine karşı primerlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Literatürde PCR'in yüksek gradeli CIN olgularının medyan %82'sinde (%75-95), HPV DNA'sını doğru olarak belirleyebildiği bildirilmiştir (9). PCR yöntemi fosfatla tampon edilmiş serumlarda saklanan smearler, sitolojik koruma ortamındaki materyallere hatta arşive kaldırılmış smearlere bile uygulanabilmektedir (58).

HCII ise yarı otomatik, daha basit ve çabuk sonuç veren yaygın kullanılan bir testtir. Bu test sinyal amplifikasyon ilkesine dayanmaktadır. HC II uzun tek sarmallı RNA problemleri kullanarak örnek içerisindeki moleküllerin hem yakalanmasına hem ayırt edilmesine olanak sağlar. HPV DNA'sının denatürasyonunu takiben DNA ve RNA'lar hibridler oluşturularak bu hibridler için oluşturulmuş antikorlarla mikro tabakalar üzerinde yakalanırlar. Daha sonra alkali fosfatazla işaretlenmiş anti-RNA-DNA monoklonal antikorlarının yakalanmış hibridlerle reaksiyona girmesi sağlanır. Hibridlenmemiş nükleik asitler yıkama ile ortamdan uzaklaştırılır. Geride kalan alkali fosfatazın kemiluminesent bir substrat ile inkübasyonu sırasında luminometre ile ölçülebilen bir ışık oluşturulur. Değerler bilgisayara aktarılarak analiz edilir (31).

Testte örnekleme için tercih edilen iki yöntem mevcuttur. Bir yöntemde standart sitolojik smear gibi konik naylon fırçanın servikal osun etrafında 3 defa döndürülmesi ve transport ortamına aktarılmasıdır. Bir diğer

örneklemede sitolojik örnek sıvı ortamlarda nakil edilir. HC2 testi CIN olgularını saptamada en duyarlı testtir (ortalama %94) (59,60).

Diğer HPV tipleriyle (düşük riskli HPV ve diğerleri) yanlış pozitif sonuç verebilir. Ortalama %10 kadar hastada görülen bu durum klinik özgüllükte anlamlı bir düşüş yaratmaz. Düşük riskli HPV tipleriyle yanlış pozitif sonuç verebilmesi testin olumsuz yönüdür. Bu durum düşük riskli HPV'nin sık görüldüğü toplumlarda önemli bir problemdir. Test virüsün L1 proteinine karşı antikor oluşumuna dayandığı için bu proteinde delesyon veya mutasyon olması sonuçları değiştirecektir.

Son yıllarda yine üzerinde çok durulan PCR ile düşük yoğunluklu mikroarray teknolojisini birleştiren HPV DNA saptama teknolojisi ile ilgili birçok çalışmalar mevcuttur. Burada HPV DNA'nın PCR ile amplifikasyonunu takiben, amplifiye edilmiş ürünler düşük-yoğunluk mikroarray temeline dayalı olan yeni bir teknoloji kullanılarak saptanır. Basit çift sarmallı bir DNA'dan amplifikasyon ile 30 bölünme sonrası bir milyon kopya oluşturulabilir. PCR da farklı primer genler amplifikasyon için kullanılabilir. En sık kullanılan L1 genidir ve bütün mukozal HPV tipleri tespit edilebilir. Gp5/6, değiştirilen gp5+/6+, my09/11 ve spf gibi primerler kullanılabilir. Kullanılan primer ajana göre testin duyarlılığı değişir.

FDA tarafından birçok HPV testi onay almıştır. Çoğu test en sık görülen onkojenik genotiplerden 13-14'ünü içermektedir. HPV test kullanım endikasyonları; sitolojisi ASC-US olan kadınlarda kolposkopi gerekliliğini belirlemek (refleks test), 30-65 yaş ve daha üstü kadınlarda servikal kanser taramasında sitolojiye ek olarak (co-test) ve 2014'de FDA onayı ile 25 yaş ve üstü kadınlarda tek başına servikal kanser taramasında kullanılmaktadır. HPV testinde sadece yüksek riskli HPV çalışılmalıdır, düşük riskli HPV genotiplerinin belirlenmesinin klinik rolü yoktur ve çalışılmamalıdır (61).

2.4.10. Polarprobe

Bazı tümörlerde ve kanseröz lezyonlarda tümör hücrelerinin ve atipik hücrelerin dökülmesi yavaştır veya yoktur. Özellikle bu grup hastalarda dokuların elektro fizyolojik özelliklerinden yola çıkarak birtakım taramaların yapılabileceği veya bu konuda gelişmiş cihazların olduğu söylenebilir. 1990'lı yılların ortalarında

Polarprobe tanımlamasıyla çıkan dokulara düşük voltajlı elektrik akımı vererek yansıyan elektrik akımını kaydedip, bu kayıt edilen elektriksel değişiklikle daha önce tanımlanan normal doku ve anormal doku değişikliklerini karşılaştırarak sonuca varmak isteyen bir sistemdir. Yaklaşık 20 cm boyunda ve 5 mm kalınlığında bir prob ektoservikte gezdirilerek düşük voltajlı elektrik akımı verilmekte kaydedilmekte ve mevcut bilgilerle karşılaştırılmaktadır. Çalışma sayısı oldukça azdır. LGSIL, HGSIL ve Kanser tanısal doğruluk oranlarının özellikle yüksek lezyonlarda % 90'ları aştığı gösterilmiştir. Günümüzde pratik uygulanmayan ama geleceği olan bir araştırma yöntemi olarak görülmektedir.

2.4.11. Co-Test

Servikal smearın sitolojik olarak değerlendirilmesi ve aynı örnekte eş zamanlı HPV DNA çalışılması co-test olarak adlandırılır. Co-test günümüzde 30 yaş üzerindeki kadınlar için en çok kabul gören tarama yöntemidir. ASCCP ve ACOG 30-65 yaş arasında kadınların 5 yılda bir co-test ile taranmasını önermektedir (7,8). 30 yaş altında co-test önerilmemektedir çünkü bu yaş grubunda HPV enfeksiyonları yüksek oranda geçicidir, persistans oranı azdır, bu durum testin yanlış pozitiflik oranının artmasına neden olur (7). Bu nedenle 21-30 yaş arasında 3 yılda bir sadece sitoloji ile tarama önerilmektedir (7,8). 30-65 yaş arasındaki kadınların 5 yılda bir co-test ile taranması 3 yılda bir sitoloji ile taranması kadar efektiftir (7). Sadece sitolojik değerlendirme ile taramaya göre HPV DNA testi eklenmesi halinde taramanın sensitivitesi artmaktadır ancak spesifitesi azalmaktadır (62). Servikal sitoloji ile yapılan taramalar sonucunda serviks adenokarsinomu insidansında yassı hücreli kanser kadar azalma izlenmemiştir. Co-test adenokarsinoma in situ saptanmasında daha sensitif olduğu için adenokanserlerin önlenmesinde sadece sitolojiye göre daha efektif olduğunu bildiren araştırmalar vardır (63). Co-test' in veya sadece HPV DNA testi uygulanmasının negatif prediktif değeri sitolojiye göre daha yüksektir ve co-testin negatif izlenmesi gelecek 5 yıl içerisinde CIN 3 ve üzeri lezyon gelişme ihtimalinin güven verici derecede düşük olduğunu göstermektedir (62,63). Co-test sonucunda sitoloji negatif fakat HPV DNA pozitif izlenen hastaların yönetimi için güncel ASCCP önerisi öncelikle HPV alt tipinin belirlenmesidir. HPV 16 ve/veya 18 pozitif ise hasta direk kolposkopiye refere edilmelidir, diğer alt tipler pozitif ise bir yıl sonra co-test ile tekrar değerlendirilmelidir (7).

2.5. Serviks Kanseri Taramasında ACOG Önerileri

Taramaya ne zaman başlanmalı?: Servikal kanser taramasına 21 yaşında başlanmalıdır. HIV enfekte kadınlar da dahil olmak üzere seksüel aktivite başlama yaşından veya diğer davranışsal risk faktörlerinden bağımsız olarak 21 yaş altında tarama yapılması önerilmemektedir. Servikal kanser olgularının sadece %0,1'i 20 yaşından önce olup, bu 15-19 yaş arası yılda 1 milyonda 1-2 vaka anlamına gelmektedir. HPV ile enfekte vakaların neredeyse tamamı 1-2 yıl içinde immün sistem tarafından neoplastik değişiklik olmadan temizlenecektir. Taramaya erken başlamak anksiyete ve morbiditeyi artırabilir ve artmış takip prosedürü uygulamaya sebep olabilir. Preterm doğum ve loop electrosurgical excision procedure (LEEP) arasındaki ilişki çelişkili olmakla birlikte, genç kadınlarda gereksiz servikal eksizyon veya ablasyondan kaçınmak mantıklı görünmektedir. 21 yaş altı kadınlarda HPV aşılması ve seksüel geçişli hastalık geçişleri için hastaları bilgilendirmek, servikal kanseri önlemede önemli stratejilerdir.

Taramada hangi testler kullanılmalı? : 21-29 yaş arası kadınlarda taramada tek başına servikal sitoloji kullanılmalıdır ve tarama 3 yılda bir yapılmalıdır. 30 yaş altı kadınlarda co-test önerilmez. 30-65 yaş arası kadınlarda 5 yılda bir sitoloji ve HPV testiyle yapılacak co-test veya 3 yılda bir tek başına sitoloji tercih edilebilir. Bu öneriler HIV enfeksiyonu, immün yetmezliği olan hastalar ve dietilstilbestrol maruziyeti olan hastaları kapsamamaktadır. HPV testi servikal sitolojiye göre daha sensitif ancak daha az spesifiktir. 30 yaş altı kadınlarda artmış sensitivite ve azalmış spesifite nedeniyle co-test uygulamak önerilmez ve uygulanması kanser sıklığını azaltmamakla birlikte daha fazla gereksiz işlem yapılmasına neden olur. 30 yaş ve üstü kadınlarda negatif sitoloji ve negatif yüksek riskli HPV test sonucu sonraki 4-6 yıl içinde CIN 2 ve CIN 3 gelişme riskinin oldukça düşük olduğunu gösterir ve bu olası risk tek başına negatif sitoloji varlığına göre daha düşüktür. Tek başına sitoloji, servikal adenokarsinom varlığını belirlemede skuamöz kanseri belirlemeye göre daha yetersizdir. Co-test servikal adenokarsinomu belirlemede tek başına sitolojiye göre daha üstündür.

21-29 yaş arası optimal servikal sitoloji tarama sıklığı nedir?: 21-29 yaş arası kadınlarda tarama sıklığı ile ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır. 20 yaşındaki kadınların 10 yıllık tarama periyodu için yapılmış bir model çalışmada; yıllık tarama yerine 3 yılda bir yapılacak tarama ile belirgin oranda kolposkopik prosedür sayısının

azaldığı, yaşam boyu kanser riskinde ise anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu veriler farklı bir çalışmada yıllık, 2 yılda bir ve 3 yılda bir yapılan tarama sonuçları ile benzerdir. Yıllık yapılan tarama, kanserden korumada çok az yarar sağlamakla birlikte uygulanan prosedür sayısı, tedavi ve maliyet belirgin artmaktadır. 21-29 yaş arası kadınlarda taramada tek başına sitoloji kullanılması ve taramanın 3 yılda bir yapılması önerilir.

30-65 yaş arası optimal servikal sitoloji tarama sıklığı nedir?: 30-65 yaş arası kadınlarda 5 yılda bir co-test yapılması önerilir. Tek başına servikal sitoloji de kabul edilebilir bir alternatif olup, tarama sadece sitoloji ile yapılacaksa (konvansiyonel veya sıvı bazlı sitoloji) taramanın 3 yılda bir yapılması önerilir. Hastalara yıllık tarama yapılması önerilmez.

Taramaya hangi yaşa kadar devam edilmeli?: Önceki taramalarında CIN 2 ve daha ileri patoloji öyküsü yok ise 65 yaşında servikal kanser taraması bırakılmalıdır. Hastanın son yapılan taraması 5 yıl içinde olmak üzere; önceki üç sitoloji sonucu veya son 10 yıl içinde iki co-test sonucu negatif olmalıdır. CIN 2, CIN 3 veya adenokarsinoma in situ öyküsü olan kadınların spontan regresyondan sonra 20 yıl süreyle (65 yaşını geçse dahi) taramaya devam edilmelidir. Amerika'da yeni tanı servikal kanser vakalarının %19.6'sını 65 yaş ve üstü kadınlar oluşturmaktadır. Ancak bu hasta grubu da genç hastalarda olduğu gibi ya tarama yapılmamış ya da yetersiz tarama yapılmış hastalardır. Serviks kanseri HPV enfeksiyonundan ortalama 15-25 yıl sonra meydana gelir, bu nedenle bu yaş grubunun taranması az sayıda olguyu koruyacaktır. Yapılan model çalışmalarda 3 yılda bir yapılan taramanın 65 yaştan sonra 90 yaşına kadar devam ettiğinde, 1000 kadından 1.6'sında kanserin ve 0,5'inde kansere bağlı ölümün önlendiği gösterilmiştir. Yeni elde edilen enfeksiyonun kansere progresyon riskinin azalması nedeniyle 65 yaş üstünde yeni partner olması durumunda da tarama yapılması önerilmez.

Total histerektomi yapılmış kadınlarda tarama ne zaman sonlandırılmalı?: Histerektomi olmuş ve serviksi çıkarılmış (total histerektomi) kadınlarda CIN 2 ve daha ileri patoloji öyküsü yok ise rutin sitolojik tarama ve HPV testi yapılmasına devam edilmemelidir ve hiçbir sebeple tekrar geri başlanmamalıdır. Primer vajinal kanser jinekolojik kanserler arasında en nadir görülenidir. CIN 2 ve daha ileri patoloji öyküsü olmayan kadınlarda vajinal kanser gelişmesi çok düşük bir risktir. Ondokuz çalışmayı içeren sistematik bir derlemede CIN öyküsü olmayan

6543 kadın ile CIN 3 tanısı olan 5037 kadının total histerektomi sonrası takipleri değerlendirilmiştir. Takiplerde CIN öyküsü olmayan hastalardan %1.8'inde anormal vajinal sitoloji elde edilmiş, %0,12'sinde biyopside vajinal intraepitelyal neoplazi tespit edilmiş ancak kanser tanısı bildirilmemiştir. Bu hasta grubunda vajinal kanserin nadir olması nedeniyle takiplere devam etmek efektif bir yaklaşım değildir. CIN 3 tanısı olan hasta grubunda ise, hastaların %14.1'inde anormal sitoloji rapor edilmiş olmakta birlikte %1.7'sinde (oldukça nadir) vajinal intraepitelyal neoplazi ve sadece 1 vakada kanser rapor edilmiştir. Son 20 yıl içinde CIN 2 ve daha ileri patolojisi olan veya herhangi bir zamanda serviks kanseri olan vakalarda taramaya devam edilmelidir. CIN 2 ve ileri patolojisi olan hastalarda 3 yılda bir yapılacak sitolojik tarama ile 20 yıl takip önerilir.

HPV aşısı yapılmış olması tarama sıklığını değiştirir mi?: Aşı yapılmış olan hastalar, aynı yaş grubu aşı yapılmamış hastalar için belirlenmiş aynı kılavuzlara göre taranmalıdır. İkili ve dördümlü aşılar HPV-16 ve HPV-18'e karşı koruma sağlar ve bu iki genotip yaklaşık olarak tüm serviks kanseri vakalarının %75'inden sorumludur. Datalar HPV aşısının neredeyse %100 oranda CIN gelişimine karşı koruyucu olduğunu bildirmekle birlikte, kanser vakalarının %30'una diğer HPV genotipleri neden olmaktadır. Dokuzlu aşı ek olarak 5 kanserojen HPV tipine karşı da koruma sağlamaktadır. Aşıların uzun dönem yararları tam olarak ortaya konmamış olup, aşı yapılmış olan hastalarda da normal tarama programına devam etmek gerekmektedir.

Spesifik hasta grubu için alternatif tarama programı mevcuttur?: CIN gelişimi için kesin risk faktörleri belirlenmiş olup, aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi biri varlığında tarama sıklığı kılavuzlarda önerilen taramadan daha sık olmalıdır.

- HIV enfekte olan kadınlar
- İmmün yetmezliği olan kadınlar (örneğin solid organ transplantasyon yapılmış hastalar)
- İn utero DES maruziyeti olanlar
- Daha önce CIN 2, CIN 3 veya kanser nedeniyle tedavi edilen kadınlar (61)

Tablo 2. Genel Populasyonda Servikal Kanser Tarama Methodları: The American Cancer Society, the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and the American Society for Clinical Pathology Ortak Önerileri (61)

Populasyon	Önerilen Tarama Methodu	Yorum
<21 yaş	Tarama yapılmaz	
21-29 yaş arası	3 yılda 1 sadece sitoloji	Tek başına HPV testi ile tarama önerilmez
30-65 yaş	5 yılda bir HPV ve sitoloji (co-test) tercih edilir veya 3 yılda bir sadece sitoloji (kabul edilebilir)	CIN2, CIN3 veya adenokarsinoma in situ öyküsü olan kadınların spontan regresyondan sonra 20 yıl süreyle rutin taramaya devam edilmelidir.
Total histerektomi yapılmış kadınlarda	Tarama gerekli değildir	Son 20 yıl içinde CIN2, CIN3 veya adenokarsinoma in situ veya kanser hikayesi olan vakalarda taramaya devam edilmelidir.
HPV aşılması yapılmış kadınlar	Yaşa göre önerilen tarama programı uygulanır (Aşılanmamış kadınlarla aynı)	

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak planlandı. Ocak 2015 ile Ekim 2016 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 30-65 yaş arası, co-test'inde HPV hr (+) saptanan ve kolposkopisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Histerektomize olan, gebe olan, kanser olan hastalar, takiplere gelmeyen, önerilen cerrahi girişimleri kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik verilerine ve özgeçmişlerine (yaş, medeni durum, gravida, parite, doğum şekli, korunma yöntemi, menopoz durumu, klinik yakınma ve sistemik hastalık), servikal sitoloji, hpv, servikal/endoservikal biyopsi ve operasyon sonuçlarına hasta dosyalarından ulaşıldı.

Kliniğimizde serviks kanseri taraması amacıyla co-test kullanılmaktadır. Vajinal smearlar, hastaların menstruasyon dönemi dışında, son 72 saat içinde koitus ve vajinal duş yapmamış, herhangi bir vajinal ilaç kullanmamış olgulardan alındı. Hastalar, jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırıldı. Muayene spekulumu kuru olarak vajene yerleştirildi. Işık kaynağı altında serviksin portio vajinalis kısmı net olarak görüldükten sonra plastik süpürge tarzı smear fırçası ile servikal eksternal ostian (endoservikal kanala da girilerek), fırça, saat dönüş istikametinde 360° döndürülerek örnekler alındı. Sıvı bazlı servikal sitoloji örneklerinden Roche marka Cobas® 4800 System Liquid Cytology Preparation Kit ve Sample Preparation Kit kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Cobas 4800 HPV genotipleme testi;600 kopya/ml düzeyi ve üzerisindeki HPV DNA genotiplerini saptamaktadır. Bu test HPV DNA Genotip 16, Genotip 18 ve diğer HPV DNA HR (Yüksek Risk) Genotipleri (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) kapsamaktadır. Servikal kanser ve prekürsörleri ile kanıtlanmış ilişkisi bulunmayan HPV DNA Düşük risk Genotipleri (örn: 6, 11, 42, 43, 44) bu testin kapsamı dışındadır.

Smearler patoloji uzmanı tarafından Bethesda 2014 derecelendirme sistemiyle değerlendirildi.

Kolposkopik muayeneler 40 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Leica M60 marka kolposkopi aleti ile yapıldı. İncelemeler jinekolojik onkoloji cerrahisi yan dal asistanları tarafından gerçekleştirildi.

Kolposkopi kliniğimizde standart tekniğe uygun şekilde yapılmaktadır. Serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, küçük büyütmede taranıp yeşil filtre

ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3-5'lik asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60 saniye beklenildi ve ardından küçük ve büyük büyütmelerde serviks yeniden tarandı. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edildi. Anormal kolposkopi bulgusu saptanan olgularda, kolposkopik yönlendirilmiş biyopsi alındı. Biyopsi parçaları alkol içinde laboratuara gönderildi. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre hastalara takip veya tedavi kararı verildi.

Çalışmanın istatistiksel analizleri R 3.3.2. paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenler medyan, min, maks değerleri ile, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitey U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza kriterlere uyan toplam 209 hasta dahil edildi. 30-65 yaş arasındaki hastaların yaş ortalaması $44,1 \pm 9,4$ idi. Hastaların 147'si (%70,4) premenopozal dönemde iken 62'si (%29,7) postmenopozal dönemdeydi.

Olguların tanımlayıcı özelliklerinden medeni durum, gravida-parite, doğum şekli ve kullandıkları kontraseptif yöntemler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

	N	%
Medeni durum		
evli	185	88,5
bekar	4	1,9
dul	20	9,6
Gravida, parite		
nullipar	12	5,7
primipar	37	17,7
multipar	160	76,6
Doğum şekli		
nsvd	137	69,6
c/s	39	19,8
nsvd+ c/s	21	10,6
Kontraseptif yöntem		
koitus interruptus	1	5,5
tüp ligasyonu	10	55
OKS	2	11
RIA	4	22
kondom	1	5,5

Hastaların 36'sında hipertansiyon, 16'sında diabetes mellitus, 21'inde tiroid hastalığı var iken 30 hastada diğer sistemik hastalıklar mevcut idi.

Çalışmaya alınan 209 hastanın 121'inin (%57,9) şikayeti yok iken 88 (%42,1) hastanın bir veya daha fazla şikayeti mevcut idi. Hastaların kliniğimize başvuru şikayetleri tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Başvuru Şikayetleri

Başvuru Şikayeti	N	%
Post koital kanama	6	2,9
Vajinal akıntı	44	21,1
Disparoni	22	10,5
Vajinal kanama	7	3,3
Kasık ağrısı	32	15,3
Post menopozal kanama	2	1

Hastaların smear sonuçları dağılımı tablo 5’de gösterilmiştir.

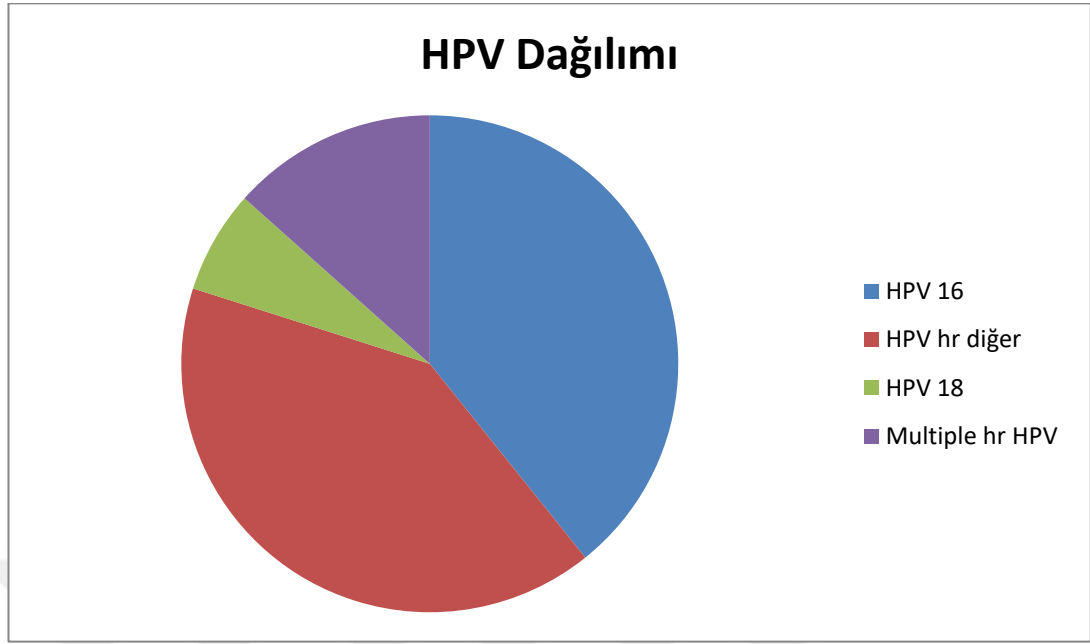
Tablo 5. Hastaların Smear Sonuçları Dağılımı

Smear Sonuç	N	%
Normal	76	36,4
Enfeksiyon	15	7,2
Ascus	48	23
LSIL	51	24,4
HSIL	11	5,3
Asc-h	6	2,9
Agc	2	1
Total	209	100

Hastaların 108 (%51,7)’inde HPV 16, 17’sinde (%8,1) HPV 18, 112’sinde (%53,6) HPV hr diğer saptandı. 82 (%39,2) hastada sadece HPV 16 (+), 14 (%6,7) hastada yalnız HPV 18 (+), 85 (%40,7) hastada sadece HPV hr diğer (+) iken 28 (%13,4) hastada birden fazla hr HPV (+) idi.

Hastaların HPV dağılımı şekil 6’da gösterilmiştir.

Şekil 6. HPV Dağılımı



Çalışmaya alınan 209 hastanın 167'sinde (%79.9) anormal kolposkopi bulgusu vardı ve servikal/endoservikal biyopsi yapıldı. Hastaların biyopsi sonuçları ve dağılımı tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Servikal/Endoservikal Biyopsi Sonuçları

Biyopsi Sonuç	N	%
Benign	57	34,1
CIN 1	55	32,9
CIN 2	17	10,2
CIN 3	29	17,4
CA	9	5,4
Total	197	100

36 hastaya operasyon yapıldı. Yapılan operasyon ve sonuçları tablo 7'de gösterilmiştir.

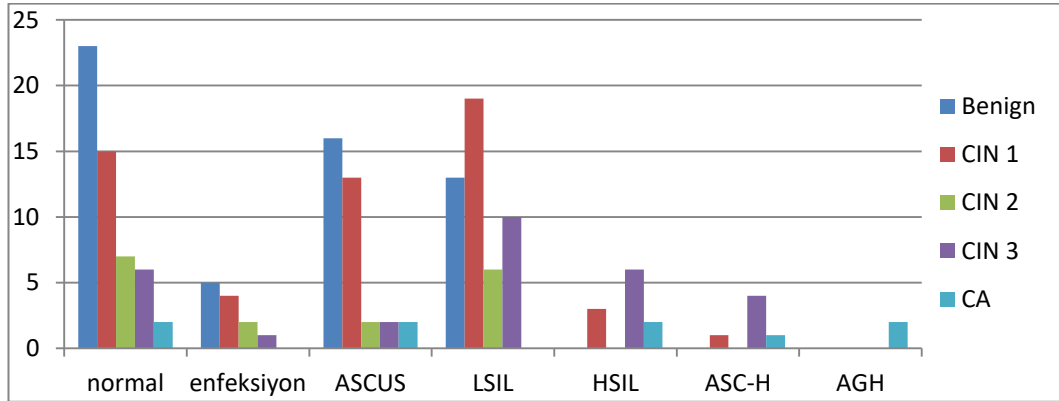
Tablo 7. Yapılan Operasyonlar ve Patoloji Sonuçları

N		
Operasyon	TAH	5
	TAH+USO/BSO	25
	Wertheim op	6
Sonuç	Benign	8
	CIN 1	5
	CIN 2	6
	CIN 3	8
	İnsitu ca	2
	İnvaziv ca	7

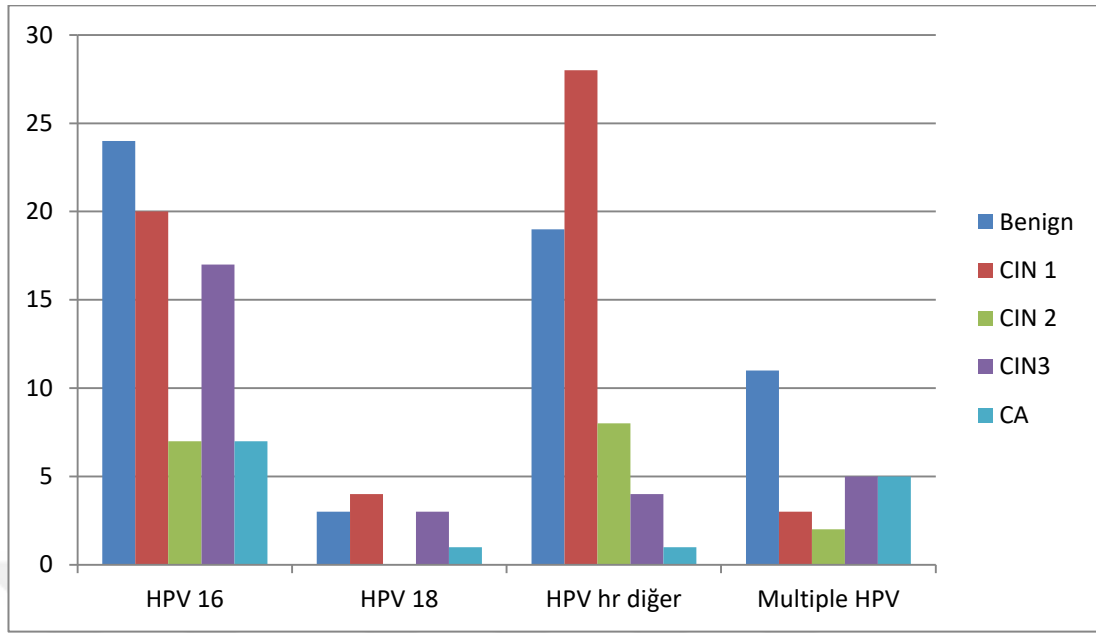
CIN 3 nedeni ile opere edilen (TAH veya TAH+USO/BSO) 19 hastanın 7'sinde (%36,8) hastanın operasyon sonucu benign bulgular ile uyumlu idi ve herhangi bir intraepitelyal servikal neoplaziye rastlanmadı.

Servikal/endoservikal biyopsi yapılan 167 hastanın smear sonuçlarına göre biyopsi dağılımı şekil 7'de, HPV tipine göre biyopsi sonuçları Şekil 8'de verilmiştir.

Şekil 7. Smear Sonuçlarına Göre Biyopsi Dağılımı



Şekil 8. HPV Tipine Göre Biyopsi Dağılımı



Biyopsi sonucu CIN 3 ve invaziv serviks kanseri olan hastalarda HPV 16 (+) liği anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p < 0,05$).

Co-test taraması sonucu HPV hr + olan ve servikal smear sonucu negatif olan 91 hastanın 18'inde (%19,8) biyopsi ile CIN 2 ve üzeri lezyon saptandı. Bu 18 hastada; HPV 18 saptanmazken, 10 hastada HPV 16, 6 hastada diğer hr HPV ve 2 hastada HPV 16 ve diğer hr HPV birlikte saptandı. Hastaların biyopsi sonuçları ve HPV dağılımı tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Smear Negatif, CIN 2 + Lezyonlarda HPV Dağılımı

	HPV 16	Diğer hr HPV	HPV 16 ve diğer hr HPV	N (%)
CIN 2	4 (%44,4)	3 (%33,3)	2 (%22,2)	9 (%100)
CIN 3	5 (%71,5)	2 (%28,5)		7 (%100)
Serviks ca	1 (%50)	1 (%50)		2 (%100)

Smear sonucu LSIL ve ASCUS olan 99 hastanın 43'ünde (%43,4), HSIL VE ASC-H olan 17 hastanın 14'ünde (%82,3) HPV 16 pozitif saptandı. HPV 16 pozitifliği HSIL/ASC-H olan hastalarda LSIL/ASCUS olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($P < 0,05$).

5.TARTIŞMA

HPV dünya genelinde hem erkek, hem de kadında en sık cinsel temasla bulaşan hastalıklardan biridir. HPV genotipleri prekanseröz lezyon ve servikal kanserle ilişkilerine göre yüksek risk (HR HPV) ve düşük risk (LR HPV) HPV tipleri olarak sınıflandırılır. Düşük risk HPV 6 ve 11 tipleri, düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyonlarda % 25 oranında, yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve invaziv skuamöz karsinomada ise çok nadiren bulunurlar. Özellikle kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre eden hr HPV tiplerinde (Tip16 ve18) eradikasyon uzun sürmektedir (18). Endonezya'da yapılan 11,224 kadının tarandığı bir çalışmada (64) %9,3 hr HPV + bulunmuş. %1,5 HPV 16 (+) iken %1,2 HPV 18 (+) imiş. Ülkemizden yapılan bir çalışmada (65) Pap smear ve HPV DNA testi yapılan 673 hastanın %13,5'inde HPV DNA testi pozitif bulunmuş. %5,1 HPV 16, %1,5 HPV 18 pozitif iken %6,9 diğer tipler pozitif imiş. Yine Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada (66) hastaların %25'inde HPV pozitif olarak saptanmış. Anormal sitolojisi olanlarda HPV pozitifliği %57 iken normal pap testi olanlarda HPV pozitifliği %27 oranında tespit edilmiş. HPV pozitifliği ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, glandüler anormallikler ve skuamöz hücreli karsinom için sırasıyla %37, %9, %27, %20, %22, %41 imiş. En sık görülen HPV tipleri sırasıyla HPV 16 (%32), HPV 6 (%17), HPV 11 (%9), HPV 18 (%8), HPV 31 (%6), HPV 51 (%5), HPV 33 (%3) imiş. Bizim çalışmamızda ise %51,7 HPV 16, %8,1 HPV 18, %53,6 HPV hr diğer saptandı. HPV prevelansı ve tip dağılımı bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Çalışmamızdaki HPV 18 oranı Asya ülkelerine göre az olsa da, HPV dağılımı Türkiye'den bildirilen çalışmalardakine benzer şekildedir.

Tüm dünyada invaziv servikal kanserlerin yaklaşık %71'i HPV 16 ve 18 enfeksiyonuyla ilişkilendirilmektedir. HSIL ve invaziv servikal kanserde HPV dağılımının incelendiği bir metaanalizde invaziv servikal kanserde HPV 16 en sık, HPV 18 ikinci en sık saptanmış. İnvaziv servikal kanserde HPV 16/18 prevelansı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da Afrika, Asya ve Güney Amerika'dan daha yüksek bulunmuş (67). 243 çalışma ve 30,348 invaziv servikal kanserli hastanın incelendiği bir başka metaanalizde Asya hariç dünya çapında invaziv servikal kanserin %70-76 HPV 16/18 ile ilişkili olduğu bulunmuş. Kuzey ve Orta Asya'da bu oran %82 iken doğu Asya'da %68 imiş. HPV dağılımı; HPV 16 %57, HPV 18 %16 iken %23 şeklinde imiş (68). 2005 yılında Khan ve arkadaşları (69), rutin servikal kanser taramasına katılan yaklaşık 20500 kadın arasında HPV 16 ya da 18'e sahip olanların, non-16/18 yüksek-

riskli HPV açısından pozitif olanlara göre 10 yıllık kümülatif CIN 3 ve kanser riskinin belirgin şekilde yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (sıralı olarak %17, %14 ve %3). Daha sonra yapılan birçok çalışma, HPV 16 veya 18 pozitif kadınların mutlak CIN3 + açısından daha yüksek risk altında olduklarını doğrulamışlardır. Yapılan çalışmalarda düşük dereceli lezyonlarda HPV 16 ve 18 %25 oranında saptanırken yüksek dereceli lezyonlarda %50-60 ve servikal kanserlerde %70 oranında saptanmıştır (28,70). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak HPV 16, CIN 3 lezyonlarda %72,4, servikal kanserlerde ise %77,8 pozitif saptandı ve biyopsi sonucu CIN 3 ve invaziv serviks kanseri olan hastalarda HPV 16 (+) liği anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p < 0,05$).

Servikovajinal sitoloji (pap smear) serviks kanserinin tarama ve tespitinde yaygın olarak uygulanan en etkili, klasik yöntemdir. Spesifitesi yüksek (%94) olmasına karşın sensitivitesi düşüktür (%50-70). Sadece sitolojik değerlendirme ile taramaya göre HPV DNA testi eklenmesi halinde taramanın sensitivitesi artmaktadır (28). Blatt ve arkadaşlarının (71) yaptığı çalışmada pozitif co-test (%98,8) sonucunun tek başına pozitif HPV (%94) veya pozitif Pap-smear (%91,3) testine göre CIN 3 ve üzeri lezyon tespitinde daha sensitif olduğu bulunmuş. Pozitif Pap-smear (%26,3) testinin, tek başına pozitif HPV (%25,6) veya pozitif co-teste (%10,9) göre CIN 3 ve üzeri lezyon tespitinde daha spesifik olduğu belirtilmiş. Vijakurrote ve arkadaşlarının (72) 273 HPV (+) ve servikal sitoloji negatif hasta ile yaptıkları çalışmada 20 (%7,3) hastada HGSIL veya karsinom saptanmış. Yapılan başka bir çalışmada ise hr HPV (+) ve servikal sitoloji negatif hastalarda %11,2 oranında CIN 2 ve CIN 3 saptanmış. AIS ve invaziv servikal lezyon izlenmemiş. CIN2 ve CIN3 saptanan hastaların %26,63'ünde HPV 16/18, %73,37'sinde diğer hr HPV pozitif bulunmuş (73). Bizim çalışmamızda ise hr HPV (+) ve servikal sitoloji negatif hastaların %19,8'inde biyopsi ile CIN 2 ve üzeri lezyon saptandı. Hastaların %66,7'si HPV 16 (+) idi. Pap smear hataları genel olarak örnek alımında hata, laboratuvar hatası ve laboratuvar kalite denetiminde yetersizlik gibi nedenlere bağlıdır. HPV 16 ve 18'in serviks invaziv kanserleri ile ilişkisinin diğer hr HPV'lere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Diğer yayınlara göre çalışmamızda hr HPV (+) ve servikal sitoloji negatif hastalarda CIN 2 ve üzeri lezyon saptanma oranının fazla olmasının sebebi örnek alımında hata, laboratuvar hatası ve bu hastalarda HPV 16 (+) oranının diğer çalışmalara göre fazla olması olabilir.

LSII, yüksek oranda HPV ile ilişkili bir lezyon olup bu tanıyla karşılaştığımız hastalarda yaklaşık olarak %77 oranında HPV pozitifliği saptanmaktadır. Yüksek oranda birliktelik nedeniyle sitoloji ile birlikte HPV testi uygulaması bu hastalarda

önerilen bir yaklaşım haline gelmiştir. 30 yaş üstü hastaların bazılarında co-test uygulandığında HPV negatif LSIL tanısı ile karşılaşmak mümkündür. Bu hastalarda CIN 3 (+) lezyon gelişme oranı yalnızca ASC-US tanısı alan hastalara benzer şekilde düşüktür. LSIL tanılı hastalarda HPV testi çalışılmamış ya da HPV pozitifliği varsa önerilen yaklaşım kolposkopidir (28). Yapılan çalışmalarda co-test sonucu HPV (+) ve smear sonucu LSIL olan hastalarda CIN 2 ve üzeri lezyon oranı %19, CIN 3 ve üzeri lezyon oranı %6,1 olarak bulunmuş (74). Bizim çalışmamızda da bu oranlar sırası ile %31,3 ve %19,6 olarak bulundu.

HSIL tanılı hastalarda özel durumlar haricinde (gebelik, 21-24 yaş arası hasta grubu) doğrudan LEEP ya da kolposkopi kabul edilebilen yaklaşımlardır. HSIL tanılı hastalarda HPV negatifliği çok azdır ve HPV negatif hastalarda pozitif hastalardan daha az sıklıkta CIN3 (+) lezyon ile serviks kanseri gelişme riski bulunmaktadır. HSIL tanılı hastalarda yaklaşık olarak %60 oranında CIN 2(+) lezyon saptanmaktadır (28). Katki ve arkadaşlarının (75) yaptıkları çalışmalarda co-test sonucu smear sonucu HSIL ve HPV (+) olan hastalarda CIN 2 ve üzeri lezyon oranı %71, CIN 3 ve üzeri lezyon oranı %49 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda da HPV (+) ve smear sonucu HSIL olan hastalarda CIN 2 lezyonu izlenmezken CIN 3 ve üzeri lezyon oranı %73 olarak bulundu.

Batmaz ve arkadaşlarının(76) yaptığı, Pap smear ve HPV DNA testi yapılan hastaların incelendiği çalışmada normal smear grubunda HPV DNA test pozitifliği %44,3 olarak bulunmuş. 178 anormal smear'li hastada HPV pozitifliği %34,5 olarak saptanmış. Yüksek riskli HPV DNA pozitifliği ASCUS saptananlarda %34,8 saptanırken HSIL olanlarda %66,6 saptanmış. 115,789 HPV (+) hastanın incelendiği bir metaanalizde normal sitoloji, ASCUC veya LSIL arasında HPV dağılımı açısından fark bulunamamış. Fakat HPV 16 normal/ASCUS/LSIL'de %20-25 pozitif iken HSIL'de %47 ve invaziv serviks kanserinde %63 pozitif bulunmuş (77). Türkiye'den çok merkezli yapılan bir çalışmada HPV 16 ASCUS'da %29,8 LSIL'de %41,4 HSIL'de %68,8 pozitif saptanmış (66). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak HPV 16 pozitifliği HSIL/ASC-H olan hastalarda LSIL/ASCUS olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($P < 0,05$).

6.SONUÇ

Co-test günümüzde servikal kanser taraması için 30 yaş üzerindeki kadınlar için en çok kabul gören tarama yöntemidir. Sadece sitolojik değerlendirme ile taramaya göre HPV DNA testi eklenmesi halinde taramanın sensitivitesi artmaktadır.

Çalışmamızda biyopsi sonucu CIN 3 ve invaziv serviks kanseri olan hastalarda HPV 16 (+) liği anlamlı olarak daha fazla bulundu. Ayrıca HPV 16 pozitifliği HSIL/ASC-H olan hastalarda LSIL/ASCUS olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($P < 0,05$).

Türkiye'nin kendi HPV prevalansını ve tip dağılımını belirlemek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu şekilde ülkemiz için serviks kanseri tarama ve aşı programları oluşturulabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globo Can 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No 5, version 2.0.* Lyon: France: IARC Press; 2004
2. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews F E. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364(9430):249-56.
3. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami H O. International incidence rates of in-vasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 1997;8(5):755-63.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012.* *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10-29.
5. Saslow D, Runowicz C D, Solomon D, Moscicki A B, Smith R A, Eyre H J, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(6):342-62
6. Saslow D, Solomon D, Lawson H W, Killackey M, Kulasingam S L, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the pre-vention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-72.
7. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147.
8. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov;120(5):1222-38.
9. Atasü T., Aydınlı K.. *Jinekolojik Onkoloji*; 1999; ikinci baskı p:178-259.
10. Dısaia J.Philip, Creasman T. William. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*: 2003; altıncı baskı p: 3-61, 633.
11. Eileen M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews.* 2003;16:1-17.
12. Cates, W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. *Sex. Transm. Dis.* 1999;26:2-7.

13. Jhon A.Rock, Howard W. Jones. Te Linde's Operative Gynecology. Dokuzuncu Basım (Türkçe Basım) Bölüm 45-46 p: 1231-34, 1252-1254.
14. Razzaque A., O. Williams, J. Wang et al. Neoplastic transformation of immortalized human epidermal keratinocytes by two HHV-6 DNA clones. Virology 1993; 195:113-20.
15. Chen, M., N. Popescu, C. Woodworth, Z. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. J. Virol. 1994; 68:1173-78.
16. Bedell, M. A., J. B. Hudson, T. R. Golub et al. Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. J. Virol.1991; 65: 2254-60.
17. Lorincz AT, Reid R Human papillomavirus infection of the cervix. Obstet Gynecol 1992;79;328-37.
18. Akhan E S. Ülkemizde servikal kanser epidemiyolojisi ve HPV serotipleri Ankem Dergisi 2007. Cilt 21, Ek 2, S: 96-8.
19. Coppleson M, Reid B. The etiology of squamous carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1968;32:432-6.
20. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. Front Biosci. 2002a;7:d641-9.
21. Genital HPV 2007. Prof Dr.M.Arvas-Doç.Dr.A.Gezer
22. Galloway DA, Mcdougall JK. The disruption of cell cycle checkpoints by papillomavirus oncoproteins contributes to anogenital neoplasiasemin Cancer Biol 1996;7;309-15
23. Matsukura T, Koi S, Sugase M. Both epizomal and integrated forms of human papillomavirus type 16 are involved in invasive cancers. Virology 1989;172:63-7211
24. Emerging Issues On Hpv Infections From Science To Practice: Editör Monsonego, 2006
25. 2. Disaia Creasman Clinical Gynecologic Oncology 6. Edition Sf 1724
26. Atasü T., Aydın K.; Jinekolojik Onkoloji; 1999; ikinci baskı (sayfa:178-259)
27. Reid R. Preinvasive disease. In Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. 2nd ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1994. p. 201-241

28. Yenen MC, Alanbay İ; Jinekolojik Onkoloji El Kitabı; 2015; birinci baskı
29. Berek S.J., Adashi E.Y., Hillard A.P.; Novak Jinekoloji; 1998; birinci baskı (sayfa ; 435, 458_1111)
30. Kişnişçi H.,Gökşin E.,Durukan T.;Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; 1996; birinci baskı (sf; 885-87)
31. Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O Connor D. The 2001 bethesda system terminology for reporting results of cervikal cytology. JAMA, April 24, 2002-Vol 287:2114
32. Wright TC Jr.Cox JT,Massad LS,Twiggs LB. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities.JAMA 2002;287:2120y9
33. Arbyn M,Paraskevaidis E,Martin-Hirsch P,Prendeville W,Dinler J.Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of woman treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. Gynecol Oncol.2005;(99) (3 suppl 1): S7-11
34. Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley R. Servikal Neoplazilerde Gözle Tarama Pratik El Kitabı.1. baskı. Ankara 2005.
35. Mitchell H,Drake M,Medley G.Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of human papillomavirus infection. Lancet 1986;1:573-5
36. Richard,R.M.,Lerch,v.,Baron,B.A.: A time- lapse cinemotographic study in vitro of mitosis in normal human cervical epithelium,dysplasia and carcinoma in situ.J.Natl Cancer Inst.39:571-567,1967.
37. Buckley CH, Butler EB, Fox H: Cervical intra epithelial neoplasia. Review article, 1981
38. Cheng X, Bian X, Lang J ,Gai M , Liu X , Zhang J , Liu M. Papanicolaou test in pregnancy ;Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2000 Apr ; 22 (2) : 174-612.
39. APGO Objectives. Cervical neoplasia and carcinoma. In Beckman CRB et al, editors. Obstetrics and Gynecology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. p. 547-65. 13.

40. Raab SS, Hart AR, D'Antonio JA, Grzybicki DM. Clinical perception of disease probability associated with Bethesda system diagnoses. *Medscape General Medicine* (serial online) 2001; 1(1) : [11 screens]. Available from: URL: [http:// www.medscape. com/viewarticle/406859](http://www.medscape.com/viewarticle/406859)
41. Banks E. Highlights in gynecology from the annual meeting of the American College and Obstetricians and Gynecologists. *Medscape General Medicine* (serial online) 2002 June; 1(1): [5screens]. Available from:URL:<http://www.medscape.com/viewarticle / 43433>
42. Atasü T, Aydın K. *Jinekolojik Onkoloji*; 2. baskı,1999 (sf 178-259).
43. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC. Bethesda 2001 implementation and reporting rates:2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison program in Cervico vaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004 ;128:1224Y9
44. Jones BA, Novis DA. Follow-up abnormal gynecologic cytology; a College of American Pathologists Q-Probes Study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch pathol Lab med* 2000;124:665y71
45. Keating JT, Ince T, Crum CP. Surrogate biomarkers of HPV infection in cervical neoplasia screening and diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2001;8(2):83-92
46. Arbyn M, Sasieni P, Maijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dinler J. Chapter 9:clinical applications of HPV testing: a summary of meta- analyses . *Vaccine* 2006;24 (suppl 3):SY8YS89
47. A randomized trial on the management of low grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ;188:1383Y92
48. Alvarez RD, Wright TC. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system:A randomized trial . *Gynecol Oncol*.2007 04281Y9
49. Dunn TS, Burke M, Shywader J. A “see and treat” management for high-grade squamous intra-epithelial lesion pap smears. *Lower Gen Tract Dis* 2003;7:104Y6
50. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001;82:516Y22
51. McCrory DC, Matchan BB, Bastain L, et al. Evaluation of cervical cytology. Evidence Report Technology Assessment (summ), 1999 Jan;(5):1-6

52. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680-9.
53. DeMay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1110-3
54. Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW et al.. The current status of the Papanicolaou smear. *CA Cancer J Clin* 1995;45:305- 20
55. Hakan Ozan: Pap smear ne zaman? nasıl? kimden? *TJOD - Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler*. 2005;2:35-40
56. Iftner T & Villa LL. Human papillomavirus Technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:80-88
57. Schiffmann M, Wheeler C, Dasgupta A, Solomon D, Castle P Efor The Alts Group: A Comparison Of A Prototype Pcr Assay And Hybride Capture 2 For Detection Of Carcinogenesis Hpv Dna İn Women With Equivocal Or Mildly Abnormal Pap Smears *Am J Clin Pathol* 2005;124:111
58. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Couttle F, Hildesheim A, Schiffman MH, Scott DR, Apple RJ. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbol.* 2000 ;38:357-61
59. Petry K, Menton M, Menton Sa, Carhvallo Gomez H: Inclusion Of Hpv Testing İn Routine Cervical Cancer Screening For Woman Above 29 Years Germany Resuts For 8466 Patients *Br J Cancer* 2003;88:15701577
60. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman Mf, Bratti M: Hpv Dna Testing Cervical Cancer Screening Results From Women İn High Risk Province Of Costarica *Jama* 2000;283:8793
61. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer *Am J Clin Pathol* (2012) 137 (4): 516-542.

62. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008 Oct 13;337:a1754.
63. Katki HA¹, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):663-72.
64. Murdiyarso LS¹, Kartawinata M¹, Jenie I¹, Widjajahakim G¹, Hidajat H², Sembiring R², Nasar IM¹, Cornain S³, Sastranagara F¹, Utomo AR^{4,5}: Single and multiple high-risk and lowrisk Human Papillomavirus association with cervicallesions of 11,224 women in Jakarta. *Cancer Causes Control*. 2016 Nov;27(11):1371-1379.
65. Tunç SY, Onan MA, Turp AB, Kuşvuran ED, Fidan I, Güner H. Prevalence and types of cervical human papillomavirus among Turkish women and its relationship with demographic factors in a gynecology outpatient clinic. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(1):53-8.
66. Dursun P¹, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T, Özat M, Özgü E, Onan A, Taşkıran C, Güner H, Yetimlar H, Kasap B, Yüce K, Salman MC, Sayal B, Doğan S, Harma M, Harma M, Basaran M, Aydoğmuş H, Ergün Y, Şehirali S, Gültekin E, Köse S, Yildirim Y, Yenen M, Dede M, Alanbay I, Karaca R, Metındır J, Keskın L, Üstüner I, Avşar F, Yüksel H, Kirdar S. HPV types in Turkey: multicenter hospital based evaluation of 6388 patients in Turkishgynecologic oncology group centers. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29(3):210-6.
67. Smith JS¹, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervicallesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007 Aug 1;121(3):621-32.


68. Li N¹, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011 Feb 15;128(4):927-35.
69. Khan MJ¹, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with humanpapillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 20;97(14):1072-9.
70. Kjær SK¹, 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 Oct 6;102(19):1478-88Castle PE¹.
71. Comparison of cervicalcancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol*. 2015 Sep;123(9):566.
72. Vijakurote L¹, Suprasert P, Srisomboon J, Siriaungkul S, Settakorn J, Rewsuwan S. Histologic Outcomes in HPV-Positive and Cervical Cytology- Negative Women ScreeningResults in Northern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(16):7271-5.
73. Paengchit K¹, Kietpeerakool C, Wangchai W, Pouraeng S, Lalitwongsa S. Cervical pathology in cytology-negative/HPV positive women: results from Lampang CancerHospital, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7951-4.
74. Katki HA¹, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S43-9.
75. Katki HA¹, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negativehigh-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S50-5.

76. Gonca Batmaz, Ahmet Çetin, Cem Dane, Hüsnü Görgeç, Banu Dane. Normal Ve Anormal Servikal Smear Saptanan Kadınlarda Hpv Dna Pozitifliği. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2009-1, Sayfa 10-14
77. Guan P¹, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervicalinfection to cancer. Int J. Cancer. 2012 Nov 15;131 (10): 2349-59.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

 **T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 22/02/2017
TOPLANTI NO : 2017/04

KARARLAR :

1- 25/01/2017 tarih ve 2017/02 sayılı toplantıda onay verilen Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2017-18-25/01 Protokol no'lu "Servikal Sitoloji ve Hybrid Capture II Human Papillomavirüs Co-Test Taraması ile Birlikte Kolposkopi Yapılan Olgularda Servikal Sitolojik ve Histopatolojik Değişikliklerin İrdelenmesi" konulu çalışmasının başlığının "Co-test Taraması ile Servikal HPV hr + Saptanan Olguların Kolposkopik, Sitolojik ve Histopatolojik Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi talebinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı